Appunti dottor Pasquale Longobardi

2nd International Conference on Hyperbaric Oxygen Therapy and The Brain

Philip James (Regno Unito) "Oxygen and the brain: with special reference to the treatment of multiple sclerosis (MS) patients"

Le variazioni della ppO_2 inducono un adattamento dell'organismo. L'ipossia induce la sintesi dell'Hypoxia Inducible Factor (HIF) che attiva diverse azioni.

Gli studi sugli incidenti da decompressione neurologica hanno permesso di evidenziare la Sindrome perivenosa caratterizzata da danno endoteliale, attivazione neutrofili, rilascio di RLO, danno barriera ematoencefalica. Tale sindrome accade anche nella Sclerosi multipla (Zamboni P. "Reperfusion injury" Plast Reconstr Surg. 1993)

	Aria ambiente	2 ATA
flusso	0,96 ml/min ± 0,2 SD	0,76 ml/min ± 0,2 SD
ppO2	94,2 mmHg	1142 mmHg (Δ 850-1140 mmHg = 1.11 – 1.59 ATA)

Non esiste l'ossigeno "iperbarico"; la respirazione di ossigeno in ambiente iperbarico aumenta la pressione parziale dell'ossigeno disciolto

LESIONE CEREBRALE TRAUMATICA E ICTUS

Shai Efrati (Israele) "HBO for post stroke and TBI: Updated clinical review and perspective on patients' selection and optimal protocol"

Dopo un ictus rimane un'area sofferente (stunned) dove il metabolismo cellulare (attività mitocondriale) è ridotto, vi è ingresso del calcio nel neurone con danno (apoptosi).

Sono state evidenziate diversi effetti positivi dell'aumento della ppO2: l'iperossia è come un elefante, i fisiologi riescono a vederne le singole parti ma manca ancora una visione di insieme.

Nel lavoro "Hyperbaric Oxygen Induces Late Neuroplasticity in Post Stroke Patients - Randomized, Prospective Trial" PLoS One. 2013; 8(1): e53716 (PMC_ID: 3546039), Efrati ha evidenziato che l'OTI ha significativamente ridotto la ipoperfusione cerebrale rilevata dalla SPECT 3D e ha migliorato la memoria. L'OTI si è dimostrato più efficace degli antidepressivi.

Stessi risultati si sono ottenuti per il trauma cerebrale (Traumatic Brain Injury, TBI)

Gli effetti metabolici dell'ossigeno iperbarico potrebbero essere diffusi nell'organismo in base all'ipotesi dell'esosoma (exosome). Gli esosomi sono vescicole cellulari secretate di dimensioni nanometriche che mediano i processi di comunicazione intercellulare. Il trasferimento di pezzi della membrana cellulare permette alle cellule ricevente di acquisire nuove proprietà funzionali, agevolando in tal modo la sorveglianza immunitaria (Théry et al, 2002a;. 2009). In aggiunta, il trasferimento di mRNA e microRNA attraverso gli esosomi è stato recentemente descritto come un

nuovo meccanismo di comunicazione genetica tra le cellule (Valadi et al, 2007;. Pegtel et al., 2010). Anche se questo settore di ricerca rimane molto controverso a causa di difficoltà nella valutazione della funzione degli esosomi in vivo, i recenti risultati supportano un modello in cui gli esosomi viaggio tra le cellule nel corpo scambiando proteine e materiale genetico (Belting e Wittrup, 2008; Théry et al., 2009), più o meno allo stesso modo come si propagano i retrovirus.

Per I benefici dell'OTI nella paralisi cerebrale infantile, Efrati cita il lavoro di Collet "HBO for children with cerebral palsy: a randomized multicentre study" Lancet 2001. E' stato criticato per l'assenza di una valutazione dell'efficacia dose dipendente. Nessuno pone un problema di efficacia dose/dipendente per l'aspirina anche se la letteratura è concorde ha gli stessi effetti somministrata a 50 o 1000 mg,. Per l'ossigeno iperbarico, invece, vi è discussione sulla giusta dose per le patologie neurologiche.

Uno studio sperimentale di Efrati nel danno cerebrale nell'ictus e nel trauma cerebrale, utilizzando Computerized Cognitive Battery Test e imaging (fRMN), hanno evidenziato il miglioramento delle funzioni cognitive

Sono necessari ulteriori studi randomizzati per i quali è necessario definire il gruppo controllo *(spesso viene somministrata aria o ossigeno a 1,3 ATA al gruppo controllo, questo comporta un'azione sull'organismo mentre – per definizione – il placebo non deve essere fisiologicamente attivo sull'organismo)* ed è necessario valutare le variazioni del metabolismo cerebrale, non solo i risultati funzionali

Marek Molcanyi (Germania) "Protective effects of repetitive long-term HBOT following experimental traumatic brain injury in rats"

Studi sperimentali sull'OTI nel trauma cerebrale hanno evidenziato una neurogenesi endogena causata dalle cellule staminali neurogene.

Muammaer Ical "Comprehensive effects of HBO on mitochondria" (in stampa, 2015) ha evidenziato I benefici dell'ossigeno iperbarico nell'innesco degli scavengers dei radicali liberi dell'ossigeno(RLO) e riduzione dello stress ossidativo.

Sigal Tal (Israele) "Hyperbaric oxygen can induce angiogenesis in patients suffering from prolonged post concussion syndrome due to traumatic brain injury"

Nella sindrome post concussione cerebrale e nel trauma cerebrale è stata dimostrato, nell'uomo, il miglioramento della angiogenesi cerebrale. Questo è correlato con il miglioramento delle funzioni cognitive

Haim Golan (Israele) "Functional/anatomic brain volume mismatch can serve as a predictive parameter for post stroke patient's candidacy for hyperbaric oxygen therapy"

Peggiore è l'attività funzionale del cervello rispetto ad danno anatomico cerebrale migliore è il punteggio ADL (ACTIVITIES OF DAILY LIVING) che si può ottenere con l'OTI. Il paziente ha maggiori possibilità di essere più autonomo.

Quando la “funzione 1” (punteggio ADL al tempo 1) è superiore alla “funzione 0” (punteggio ADL al tempo 0 della presa in carico) c’è il 70% di probabilità di ottenere un miglioramento del punteggio ADL di oltre il 5%.

Nota: la scala ADL in italiano è in portatile/archivio/OTI/protocolli/neurologia/punteggio_ADL_ACTIVITIES_OF_DAILY_LIVING

Michael Hajek (Repubblica Ceca) “HBOT in pedriatic patients at the Centre of Hyperbaric Medicine Ostrava, Repubblica Ceca”

L’Autore presenta la casistica dei pazienti pediatrici trattati presso il Centro iperbarico di Ostrava, Repubblica Ceca. L’efficacia dell’OTI nelle patologie neurologiche croniche è significativa.

Kuang XY, Xiao PT (Xiangya Hospital, Cina) “Efficacy of HBOT in ischemic stroke early rehabilitation and evaluation of its health economics”

Studio randomizzato su pazienti affetti da ictus trattati in maniera standard (controllo) e con OTI (2,2 bar per 75 minuti, 15 sedute). L’OTI ha significativamente migliorato la funzionalità cerebrale e ha ridotto il costo in tre mesi di osservazione (erano esclusi i costi indiretti: cibo, assistenza parentale), rispetto al gruppo controllo. Non vi è stata significativa differenza per la Scala per l'ictus del National Institute of Health (NIHSS) e per il tasso di recidive dell’ictus a distanza di un anno di follow-up. E’ necessario aumentare il numero dei pazienti osservati e osservare il follow-up a lunga distanza.

Nota: la scala NIHSS in italiano è in portatile/archivio/OTI/protocolli/neurologia/scala_ictus_NIHSS_italiano

FUNZIONI COGNITIVE E DEMENZA

Michal Schnaider Beeri (USA) “The role of cerebrovascular disease in dementia: potential benefit of HBOT”

Il diabete, specialmente se frequentemente scompensato, è significativamente correlato con la demenza. Il diabete altera il circolo ematico cerebrale ed è associato a danno all’ippocampo. L’OTI migliora la demenza come complicanza del diabete scompensato

Hadanny Amir (Israele) “HBO can induce neuroplasticity and improve cognitive function of patients suffering from anoxic brain damage”

Attraverso la valutazione con SPECT e la valutazione neurofunzionale, l’Autore ha rilevato che l’OTI (1,5 bar/60 minuti) migliora significativamente l’angiogenesi, la neuroplasticità e le funzioni cognitive nel danno anossico cerebrale da arresto cardiaco anche a distanza (5 mesi – 7,5 anni)

Ronit Shapira (Israele) “HBOT ameliorates the pathophysiology of Alzheimer’s disease: two mouse models”

L’ipossia ha un ruolo importante nella malattia di Alzheimer: l’accumulo delle proteine Aβ e tau iperfosforilata; disfunzione della barriera ematoencefalica e degenerazione dei neuroni. In modello

animale l'OTI ha ridotto l'ipossia e l'accumulo di amiloide nell'ippocampo con miglioramento delle funzioni cognitive dei topi.

Alina Borkowska (Polonia) "The Neurobary system of cognitive dysfunctions treatment in patients after TBI and stroke"

Il sistema Neurobary è la combinazione dell'OTI con la riabilitazione a distanza (telemedicina) utilizzando la piattaforma COGTEL che consente la diagnosi (profilo neurocognitivo), la riabilitazione, la formazione dei pazienti e caregivers. Il sistema ha permesso miglioramento delle funzioni cognitive in pazienti affetti da esiti di trauma cranico e ictus, subito entro i tre anni precedenti la presa in carico.

Gil Suzin (Israele) "Enhancing HBOT. The addictive value of cognitive training. Feasibility of cognitive rehabilitation alongside HBOT"

L'associazione della riabilitazione cognitiva con l'OTI appare efficace nei pazienti con esiti di trauma cranico (TBI), danno cerebrale anossico (ABD), ictus (CVA) e deficit cognitivi moderati (MCI). Le sessioni di riabilitazione cognitiva avvenivano settimanalmente sia con approccio individuale che con sedute di gruppo, con particolare interesse verso la capacità di attenzione, la memoria e le abilità esecutive. Valutazione dei risultati dopo dodici settimane di trattamento.

DISTURBO DA STRESS POST TRAUMATICO (PTSD) E SCHIZOFRENIA

Eliezer Witztum, Ella Holtzman "Traumatic Brain Injuries (TBI) vs Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) Neuropsycological and Psychiatric aspects"

Vi è consenso che nella concussione cerebrale c'è un danno cerebrale. E' controverso che tale danno non sempre si risolva completamente e che vi siano esiti tardivi. In USA l'80% di 1,7 milioni di trauma cranici hanno esiti. Il termine è, attualmente, considerato sinonimo di Danno Cerebrale Traumatico. Sono causati da una forza esterna. E' classificato in tre gradi: lieve, medio, grave. La classificazione più seguita è quella del ACRM Brain Injury Special Interest Group (1993): perdita di coscienza (LOC), sintomi fisici (cefalea, nausea, altro) e cognitivi.

E' difficile la diagnosi differenziale tra Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) e mild Traumatic Brain Injuries (Mtbi). Tale diagnosi differenziale è importante anche per la medicina legale. L'imaging (SPECT) della PTSD rileva danno alla corteccia cingolata anteriore, nuclei della base, talamo. Nel TBI il danno è, invece, a macchie e diffuso.

I sintomi della PTSD sono: ansietà, insonnia, fatica, difficoltà a pensare e ricordare, rabbia, aggressività). La diagnosi si basa sul riscontro anamnestico di trauma cranico.

Rachel Lev-Wiesel (Israele) "Healing PTSD due to childhood sexual abuse by HBOT and psychotherapy. A prospective clinical trial".

L'abuso sessuale è molto frequente (1 bambino su 3-4). Le conseguenze sono la sensazione che il corpo non appartenga più alla persona, non sia più una protezione ma sia accessibile da altri. I sintomi sono ansia, somatizzazione, insonnia, difficoltà di attenzione, affaticamento, problemi sfinteriali, fibromialgia. La percezione del tempo è distorta: il passato è imperante, rispetto al

presente e al futuro. E' stata riscontrato un adattamento epigenetico all'abuso sessuale: le aree cerebrali correlate con gli organi sessuali sono sottosviluppate. C'è alterata connessione tra le aree somatosensoriali. Questo è correlato con scarsa ossigenazione. Quindi oltre alla psicoterapia, potrebbero essere utili trattamenti farmacologici (OTI incluso). Un primo studio su 18 pazienti che hanno subito abuso sessuale, trattati con OTI e psicoterapia, evidenzia che c'è stato un significativo miglioramento del metabolismo cerebrale (SPECT) nella corteccia somatosensoriale (BA5) con miglioramento della percezione visiva, identificazione di stimoli esterni e aumento della memoria. Contemporaneamente c'è stata riduzione del metabolismo nell'area temporale frontale, legata con le emozioni aggressive. E' migliorato il metabolismo dell'area cingolata anteriore subgenuale (BA 25) che ha un ruolo importante della tristezza, depressione. Clinicamente vi è miglioramento della sindrome da dolore cronico, della fibromialgia, dei disturbi dell'attenzione. E' migliorato significativamente il punteggio Quality of Lyfe.

Il trattamento iperbarico è suddiviso in tre fasi, durante le quali i pazienti esprimono i loro sentimenti anche attraverso disegni:

- Fase 1: 15-20 sedute OTI per l'elaborazione del dolore e della sofferenza
- Fase 2: 20-40 sedute OTI associate a controllo del respiro, rilassamento (yoga)
- Fase 3: 40-60 sedute OTI per l'elaborazione del ritorno alla vita

Una terapista ha illustrato personalmente la propria esperienza. Ha subito abusi sessuali in infanzia. Sposata con figli, soffriva di diversi disturbi (affaticamento, difficoltà di concentrazione, fibromialgia) e ha deciso di reagire. Con l'aiuto della psicoterapia e dell'OTI ha, attualmente, risolto i sintomi ed è tornata a una vita normale.

Xxx (Israele) "Silent or signature wounding"

"Silent or signature wounding" è correlato con un trauma esterno. Lo scoppio determina danno cerebrale sia direttamente che attraverso danno in altri organi e successivo danno secondario al cervello dovuto a emboli grassosi. Lo scoppio determina cavitazione con formazione di bolle nell'organismo che causano un danno simile a quello dell'incidente da decompressione. Vi è alterazione cognitiva, ansietà, altro. L'OTI si è dimostrato efficace nel danno cerebrale da trauma da scoppio.

SINDROME DA DOLORE CRONICO

Dan Buskila (Israele) "Fybromialgia syndrome: Clinical perspective"

Il termine fu coniato nel 1904. Sindrome da dolore muscoloscheletrico diffuso, il SNC reagisce in maniera esagerata al dolore. Vi è una forma con dolore localizzato che poi, progressivamente si estende a tutto il corpo. "FMS_ACR Criteria" stabiliscono che il dolore deve essere su 11 punti grilletto su 18 individuati. C'è una componente psicologica, comportamentale. L'American College of Reumathology ha elaborato un criterio diagnostico. La sintomatologia deve essere presente da almeno tre mesi; non devono esserci altre cause che giustifichino il dolore (VES, PCR, ANA test; Emocromo con formula; CPK, transaminasi; Anticorpi anti-EBV e anti-HCV; TSH, FT4); è necessaria una combinazione di punteggi sulle due scale: Widespread Pain Index (WPI) che ha un

range tra 0-19 e la Scale Score (SS) che si basa su tre sintomi: fatica, svegliarsi non riposati, sintomi cognitivi.

https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/2010_Preliminary_Diagnostic_Criteria.pdf

Table 4. Fibromyalgia diagnostic criteria

Criteria

A patient satisfies diagnostic criteria for fibromyalgia if the following 3 conditions are met:

1) Widespread pain index (WPI) ≥7 and symptom severity (SS) scale score ≥5 or WPI 3–6 and SS scale score ≥9.
2) Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months.
3) The patient does not have a disorder that would otherwise explain the pain.

Ascertainment

1) WPI: note the number areas in which the patient has had pain over the last week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19.

Shoulder girdle, left	Hip (buttock, trochanter), left	Jaw, left	Upper back
Shoulder girdle, right	Hip (buttock, trochanter), right	Jaw, right	Lower back
Upper arm, left	Upper leg, left	Chest	Neck
Upper arm, right	Upper leg, right	Abdomen	
Lower arm, left	Lower leg, left		
Lower arm, right	Lower leg, right		

2) SS scale score:

Fatigue
Waking unrefreshed
Cognitive symptoms

For the each of the 3 symptoms above, indicate the level of severity over the past week using the following scale:

0 = no problem
1 = slight or mild problems, generally mild or intermittent
2 = moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level
3 = severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems

Considering somatic symptoms in general, indicate whether the patient has:*

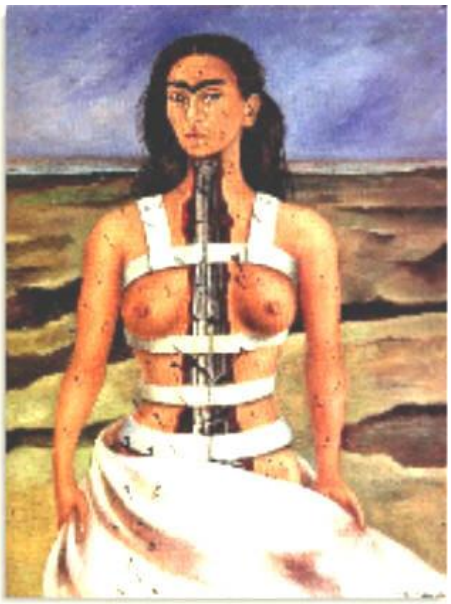
0 = no symptoms
1 = few symptoms
2 = a moderate number of symptoms
3 = a great deal of symptoms

The SS scale score is the sum of the severity of the 3 symptoms (fatigue, waking unrefreshed, cognitive symptoms) plus the extent (severity) of somatic symptoms in general. The final score is between 0 and 12.

* Somatic symptoms that might be considered: muscle pain, irritable bowel syndrome, fatigue/tiredness, thinking or remembering problem, muscle weakness, headache, pain/cramps in the abdomen, numbness/tingling, dizziness, insomnia, depression, constipation, pain in the upper abdomen, nausea, nervousness, chest pain, blurred vision, fever, diarrhea, dry mouth, itching, wheezing, Raynaud's phenomenon, hives/welts, ringing in ears, vomiting, heartburn, oral ulcers, loss of/change in taste, seizures, dry eyes, shortness of breath, loss of appetite, rash, sun sensitivity, hearing difficulties, easy bruising, hair loss, frequent urination, painful urination, and bladder spasms.

La terapia si basa sui farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI); Sali di magnesio; antiepilettici (come il gabapentin o il suo derivato pregabalin_Lyrica); analgesici centrali (tramadolo e codeina/paracetamolo); alcuni antiparkinsoniani (come il pramipexolo), farmaci antidepressivi triciclici (carbamazepina); i farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI come la venlafaxina), i quali agiscono su di un più ampio spettro di neurotrasmettitori rispetto agli SSRI. E' scarsa la risposta agli oppioidi. Oltre ai farmaci appare efficace la terapia di rilassamento muscolare profondo. Utile un moderato esercizio fisico.

Primo Levi ha detto che se uno soffre, sa come risolvere il dolore e non fa nulla per alleviarlo, diventa carnefice di se stesso. L'artista Frida Kahlo ha espresso nei suoi quadri la fibromialgia della quale era affetta.



Jacob N Ablin (Israele) "Fibromyalgia syndrome. Pathophysiological perspective of central nervous system sensitization"

La fibromialgia è presente nel 6% della popolazione israeliana, prevalentemente nelle donne. E' caratterizzata da tre aspetti principali: 1) Sonno alterato, fatica. 2) Comportamento di disadattamento (ansietà, depressione); 3) sensibilizzazione centrale.

La sensibilizzazione centrale è una condizione del sistema nervoso associata con lo sviluppo e il mantenimento del dolore cronico. Quando si verifica sensibilizzazione centrale, nel sistema nervoso si attiva un processo chiamato "wind-up" che lo mantiene in un persistente stato di alta reattività. Questo mantiene il dolore anche dopo che la lesione iniziale sia guarita. Si distingue in allodinia (dolore percepito laddove lo stimolo non sia realmente doloroso) e iperalgesia (dolore esagerato rispetto alla reale entità della fonte del dolore).

Lo stimolo doloroso è avvertito dai nervi periferici (cute, muscolo), attraverso le vie nervose nocicettive arriva nelle cellule nervose centrali dove determina il rilascio di calcio e, di conseguenza, dei neuromediatori del dolore (Sostanza P, glutamato).

Il dolore cronico interagisce con altre funzioni del SNC (disturbi comportamentali, caratteriali, ansietà, depressione, sonno inefficace). La RMN funzionale consente di rilevare le connessioni attive tra sorgente periferica del dolore e localizzazione della risposta nella corteccia. E' stata evidenziata la presenza di neuroplasticità sulla quale si può agire con l'appropriata terapia.

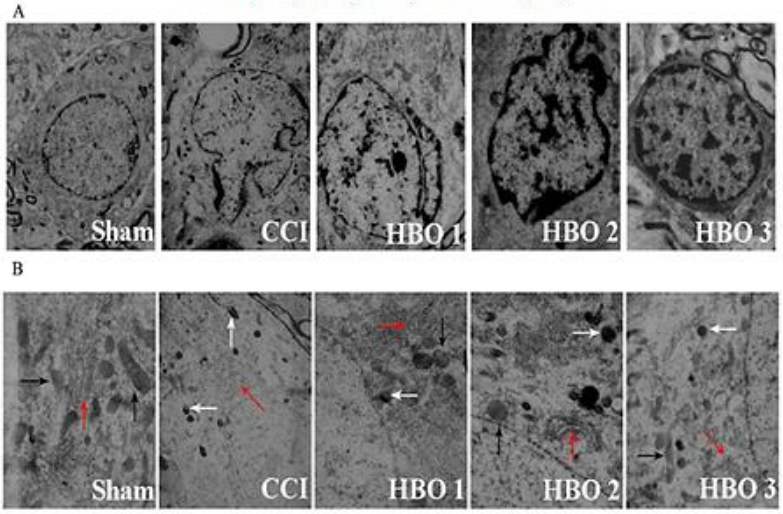
Shai Efrati (Israele) "HBOT for pain syndromes induced by nervous system pathology"

Le indicazioni dell'OTI per il controllo del dolore, per le quali vi sia attualmente consenso basato sulle evidenze scientifiche o siano in atto studi randomizzati, sono: fibromialgia, emicraina, cefalea a grappolo, Complex Regional Pain Syndrome (CRPS), nevralgia del trigemino.

1. Zhao (2015) in modello animale ha dimostrato che l'OTI, anche somministrato undici giorni dopo l'intervento chirurgico che ha leso i nervi periferici, riduce il dolore da danno nervo

periferico da costrizione cronica (Chronic Constriction Injury_CCI). Nel gruppo OTI vi è una migliore attività mitocondriale che previene l'apoptosi rispetto al gruppo controllo.

Fig 5. Electron micrographs showing the ultrastructure of spinal cord neurons in rats in the sham, CCI, HBO1, HBO2, and HBO3 groups.



Zhao BS, Song XR, Hu PY, Meng LX, Tan YH, et al. (2015) Hyperbaric Oxygen Treatment at Various Stages following Chronic Constriction Injury Produces Different Antinociceptive Effects via Regulation of P2X4R Expression and Apoptosis. PLoS ONE 10(3): e0120122. doi:10.1371/journal.pone.0120122
http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0120122

Bai-Song Zhao, Xing-Rong Song , Pei-Ying Hu, Ling-Xin Meng, Yong-Hong Tan, Ying-Jun She, Yuan-Yuan Ding "Hyperbaric Oxygen Treatment at Various Stages following Chronic Constriction Injury Produces Different Antinociceptive Effects via Regulation of P2X4R Expression and Apoptosis" PlosOne, March 19, 2015.

http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120122

2. Zhao (2014), in un modello animale di sensibilizzazione centrale (dolore cronico), ha evidenziato che l'OTI a 2,2 bar aumenta il flusso cerebrale e riduce le citochine proinfiammatorie (IL)-1β and IL-10. L'OTI inibisce l'attività degli astrociti che hanno un ruolo importante nel mantenere il dolore (allodinia). L'OTI aumenta il rilascio di oppioidi.

Zhao BS1, Meng LX, Ding YY, Cao YY. "Hyperbaric oxygen treatment produces an antinociceptive response phase and inhibits astrocyte activation and inflammatory response in a rat model of neuropathic pain" J Mol Neurosci. 2014 Jun;53(2):251-61. PMID: 24390961

Hyperbaric oxygen (HBO) treatment has been proven to be a promising candidate for protection of the nervous system after acute injury in animal models of neuropathic pain. The purposes of this study were to examine the antinociceptive response phase induced by HBO treatment in a model of neuropathic pain and to determine the dependence of the treatment's mechanism of alleviating neuropathic pain on the inhibition of spinal astrocyte activation. Neuropathic pain was induced in rats by chronic constriction injury of the sciatic nerve. Mechanical threshold and thermal latency were tested preoperatively and for 1 week postoperatively, four times daily at fixed time points. Methane dicarboxylic aldehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) parameters were used as indices of oxidative stress response and tested before and after the treatment. The inflammatory

cytokines interleukin (IL)-1β and IL-10 were assayed in the sciatic nerve were with enzyme-linked immunoassay. Glial fibrillary acidic protein activation in the spinal cord was evaluated immunohistochemically. The rats exhibited temporary allodynia immediately after HBO treatment completion. This transient allodynia was closely associated with changes in MDA and SOD levels. A single HBO treatment caused a short-acting antinociceptive response phase. Repetitive HBO treatment led to a long-acting antinociceptive response phase and inhibited astrocyte activation. These results indicated that HBO treatment played a dual role in the aggravation and alleviation of neuropathic pain, though the aggravated pain effect (transient allodynia) was far less pronounced than the antinociceptive phase. Astrocyte inhibition and anti-inflammation may contribute to the antinociceptive effect of HBO treatment after nerve injury.

3. Rasmussen (2015) ha confermato l'efficacia dell'OTI nel ridurre l'iperalgesia causata da stimolo termico

Rasmussen VM, Borgen AE, Jansen EC, Rotbøll Nielsen PH, Werner MU. Hyperbaric oxygen therapy attenuates central sensitization induced by a thermal injury in humans. Acta Anaesthesiol Scand. 2015 Jul;59(6):749-62. PMID: 25735985

BACKGROUND: Hyperbaric oxygen (HBOT) treatment has in animal experiments demonstrated antinociceptive effects. It was hypothesized that these effects would attenuate secondary hyperalgesia areas (SHAs), an expression of central sensitization, after a first-degree thermal injury in humans.

METHODS: Seventeen healthy volunteers were examined during two sessions using a randomized crossover design. Volunteers were studied during control conditions (ambient pressure, FIO2 = 0.21) and during HBOT (2.4 standard atmosphere, FI O2 = 1.0, 90 min) conditions in a pressure chamber. Quantitative sensory testing, including assessment of SHAs was performed.

RESULTS: A statistically significant overall attenuation of SHAs was seen during the HBO2 sessions compared with the control-sessions (P = 0.011). In the eight volunteers starting with the HBOT session, no difference in SHAs compared with control was demonstrated. However, in the nine volunteers starting with the control session, a statistical significant attenuation of SHAs was demonstrated in the HBO2 session (P = 0.004).

CONCLUSIONS: The results indicate that HBOT in humans attenuates central sensitization induced by a thermal skin injury, compared with control. These new and original findings in humans corroborate animal experimental data. The thermal injury model may give impetus to future human neurophysiological studies exploring the central effects of hyperbaric oxygen treatment.

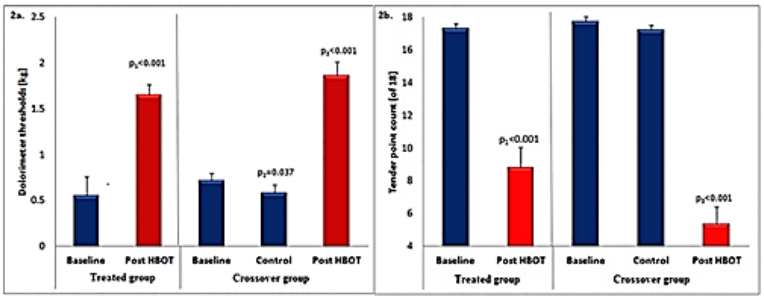
4. Efrati (2015) ha dimostrato che l'OTI può migliorare i sintomi e la qualità della vita dei pazienti affetti da fibromialgia. Inoltre, ha dimostrato che l'OTI può indurre neuroplasticità e significativamente correggere l'attività cerebrale anormale nelle aree del dolore connessi di pazienti affetti da fibromialgia.

Shai Efrati , Haim Golan, Yair Bechor, Yifat Faran, Shir Daphna-Tekoah, Gal Sekler, Gregori Fishlev, Jacob N. Ablin, Jacob Bergan, Olga Volkov, Mony Friedman, Eshel Ben-Jacob , Dan

Buskila *"Hyperbaric Oxygen Therapy Can Diminish Fibromyalgia Syndrome – Prospective Clinical Trial"* PlosOne May 26, 2015. DOI: 10.1371

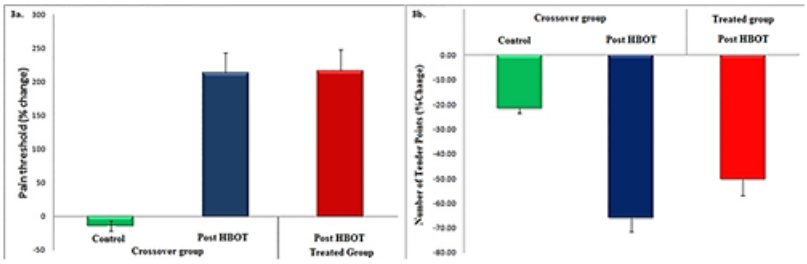
http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0127012

Fig 2. The HBOT effects on tender points.



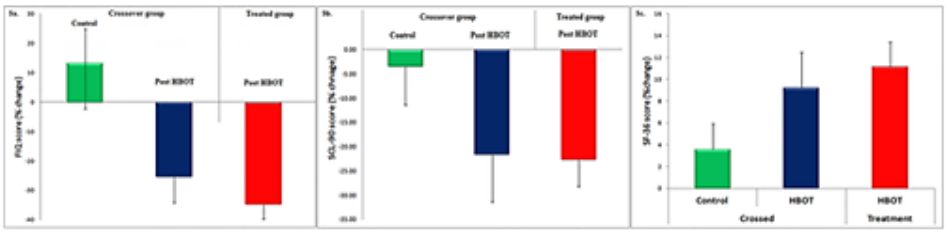
Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, et al. (2015) Hyperbaric Oxygen Therapy Can Diminish Fibromyalgia Syndrome – Prospective Clinical Trial. PLoS ONE 10(5): e0127012. doi:10.1371/journal.pone.0127012
http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0127012

Fig 3. Assessments of the mean relative changes in the pain level.



Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, et al. (2015) Hyperbaric Oxygen Therapy Can Diminish Fibromyalgia Syndrome – Prospective Clinical Trial. PLoS ONE 10(5): e0127012. doi:10.1371/journal.pone.0127012
http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0127012

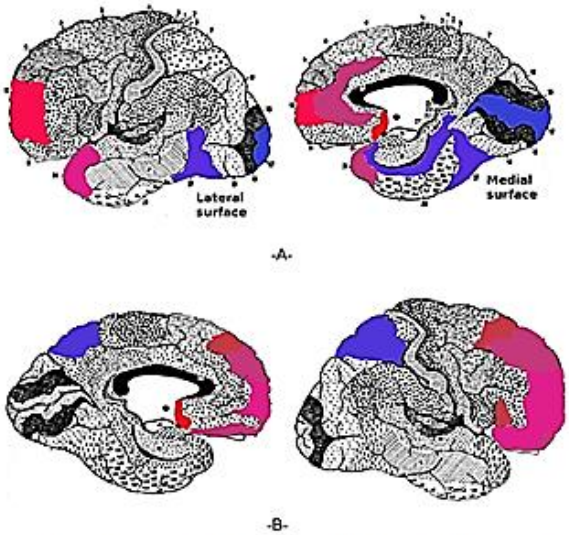
Fig 5. Assessments of the mean relative changes in the FIQ, SCL-90 and the SF-36 scores.



Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, et al. (2015) Hyperbaric Oxygen Therapy Can Diminish Fibromyalgia Syndrome – Prospective Clinical Trial. PLoS ONE 10(5): e0127012. doi:10.1371/journal.pone.0127012
http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0127012

Nella figura 8 sono state colorate le aeree cerebrali (Brain Areas_BA) dove c'è stata variazione significativa tra gruppo trattato con OTI e gruppo controllo. Blu indica le aree dove vi è stata la maggiore riduzione dell'attività; rosso indica le aeree dove vi sia stato il maggior aumento dell'attività cerebrale. Ogni area è correlata con una funzione neurologica.

Fig 8. Projection of the significant changes on the brain maps.



Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, et al. (2015) Hyperbaric Oxygen Therapy Can Diminish Fibromyalgia Syndrome – Prospective Clinical Trial. PLoS ONE 10(5): e0127012. doi:10.1371/journal.pone.0127012
http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0127012

SORDITA' IMPROVVISA

Yoav Yanir (Israele) "HBOT for idiopathic sudden sensorineural hearing loss"

In USA, l'incidenza della sordità improvvisa è 5-20 persone / 100.000 abitanti. La sordità improvvisa è definita come la perdita di 30 Db, da almeno 3 giorni, in 3 frequenze. Vi è il 65% di risposta spontanea. L'OTI è definito come la somministrazione del 100% di ossigeno oltre 1 bar. Siccome la coclea ha un alto metabolismo nonostante la scarsa vascolarizzazione, l'OTI corregge l'ischemia. Inoltre ha effetto antinfiammatorio.

In data 8 ottobre 2011 la UHMS ha approvato l'indicazione della sordità improvvisa per la OTI. La American Academy of Otoryngology – Head and Neck Surgery approva l'utilizzo dell'OTI nella sordità improvvisa quando somministrata entro tre mesi dalla insorgenza (evidenza di grado B). Questa Accademia classifica la perdita udito nei gradi: A) < 30 Db; B) 30-50, C) > 50, D) anacusia

Nel Centro iperbarico di Haifa, l'OTI nella sordità improvvisa è somministrato a 2 bar per una media di 6 sedute (range 1-20). Il motivo del basso numero medio di trattamenti è economico: in Israele l'OTI per sordità improvvisa è in regime privato. Il tempo di ritardo tra diagnosi e OTI è stato di 17.8 giorni (range 1-77). Su 35 pazienti valutati, 19 sono stati presi in considerazione. Il miglioramento della sordità è stato calcolato valutando il Average Pure Tone (PTA) & SRT prima e dopo ciclo OTI. I valori rilevati sono stati: PTA pre OTI: 77,3; PTA dopo OTI: 43,7

Formula per il calcolo della perdita di udito (Hearing Loss_HL) = HL pre – HL post / HL pre – HL contra.

PARALISI CEREBRALE INFANTILE

Natan Gohen (Israele) email: natush1945@gmail.com "**HBOT for cerebral palsy in childhood: the why and when debate"**

Chiede di partecipare a una task force internazionale che pianifichi uno studio sulla paralisi cerebrale infantile- E' da definire quali pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile trattare (selezionare la popolazione da inserire nello studio). Quali indagini diagnostiche (scale funzionali, imaging).

Haim Bassan "Cerebral palsy: understanding it, preventing it"

L'incidenza della paralisi cerebrale infantile (PCI) è di 2-3/1000 nati sani. Definizione: disordine persistente del movimento e della postura dovuto a un danno non progressivo nel cervello immaturo. Le cause sono:

- asfissia (ipossia sistemica + ipotensione) caratterizzata all'imaging da danno parasagittale, diffuso e ai nuclei della base. Obiettivamente il danno è ai quattro arti.
- Ictus: imaging localizzato. Obiettivamente il danno è all'emilato.
- Emorragia intraventricolare: imaging di emorragia intraventricolare, danno matrice germinale. L'obiettività dipende dalla gravità del danno (monolaterale o tetraplegia).
- Emorragia/infarto cerebellare e Leucomalacia periventricolare (PVL) nel pretermine: imaging tipico. Obiettività: emiplegia o tetraplegia spastica.

Il danno funzionale dipende da cosa sia danneggiato tra sistema piramidale, extrapiramidale e i nuclei della base.

Al fine di pianificare uno studio scientifico valido è necessario: comprendere i meccanismi patogenetici della paralisi cerebrale infantile; quale sia lo strumento diagnostico più specifico (test GMFCS, Gross motor function measure_GMFM, scale cognitive e neuropsicologiche). In merito all'Imaging, chiarire quale sia preferibile tra: RMN tradizionale, avanzata, funzionale. E' da selezionare quale sia il modello animale da preferire: nei lavori finora pubblicati il ratto è l'animale più utilizzato, per lo più per la valutazione del danno acuto. Pochi sono i lavori che valutano il danno a distanza (uno studio con valutazione a 7 giorni).

E' da chiarire la finestra terapeutica e quale sia la dose migliore per l'OTI. . Dopo il danno cerebrale nell'immediato vi è mobilizzazione del calcio (entra nei neuroni danneggiandoli), danno da RLO, tossicità da esocitosi degli aminoacidi, NO, infiammazione, ipotensione. Segue apoptosi. Quindi rigenerazione, neuroplasticità.

Asher Ornoy (Israele) "HBOT in cerebral palsy: is it logical and effective?"

Nella paralisi cerebrale infantile ci sono cellule sane che possono essere attivate. E' necessario controllare lo stress ossidativo generato nei mitocondri e l'OTI è efficace nell'indurre la sintesi degli scavengers dei RLO.

L'OTI è considerata una terapia non priva di rischi. E' necessario chiarire la reale incidenza delle complicazioni dell'OTI che, in realtà, sono rare (barotrauma orecchio e polmonare, danno oculare).

1. *McDonagh MS, Morgan D, Carson S, Russman BS. Systematic review of hyperbaric oxygen therapy for cerebral palsy: the state of the evidence. Dev Med Child Neurol. 2007 Dec;49(12):942-7.*

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2007.00942.x/epdf

McDonagh (2007): non vi è stata differenza significativa tra OTI e pressurizzazione in aria (1,3 ATA). Il bias è che la pressurizzazione in aria non è indifferente per l'organismo)

A systematic review of the evidence was conducted on the benefits and adverse effects of hyperbaric oxygen treatment (HBOT) for cerebral palsy (CP). Studies of any HBOT regimen in patients with CP were included except for case reports and case series. Electronic databases (e.g. MEDLINE, EMBASE), professional society databases, and reference lists were searched to identify studies. Study quality was assessed using predefined criteria relevant to the study design. Two randomized controlled trials and four observational studies were identified. Best evidence came from a randomized controlled trial which found that HBOT at 1.75 atmospheres (atm) and 1.3 atm of room air resulted in similar improvements in motor function (5-6%). Other outcomes also indicated no difference between the HBOT and room air. Observational studies reported improvements in motor function to a similar degree. Other evidence was insufficient to clarify the benefits and/or adverse effects of HBOT for CP. Both HBOT and pressurized room air resulted in improvements in motor function compared with baseline. Similar improvements were seen in the observational studies. Children undergoing HBOT were reported to experience adverse events, including seizures and the need for ear pressure equalization tube placement, but the incidence was

unclear. Future research is needed to determine the efficacy of pressurized room air or non-pressurized oxygen in equivalent amounts by mask, compared with standard treatments.

2. *Collet JP, Vanasse M, Marois P, Amar M, Goldberg J, Lambert J, Lassonde M, Hardy P, Fortin J, Tremblay SD, Montgomery D, Lacroix J, Robinson A, Majnemer A. "Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: a 14andomized 14andomized14 trial. HBO-CP Research Group." Lancet. 2001 Feb 24;357(9256):582-6. PMID: 11558483*

BACKGROUND: The use of hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy has spread worldwide, despite little scientific evidence of efficacy. We did a 14andomized trial to assess the efficacy and side-effects of this form of therapy in children with cerebral palsy.

METHODS: 111 children with cerebral palsy aged 3-12 years were randomly assigned hyperbaric oxygen (n=57) or slightly 14andomized14 room air (n=54). All children received 40 treatments over 2 months. Hyperbaric oxygen treatment was 1 h in 100% oxygen at 1.75 atmospheres absolute (ATA); children on slightly 14andomized14 air received air at 1.3 ATA (the lowest pressure at which pressure can be felt, thereby ensuring the maintenance of masking). The main outcome measure was gross motor function. Secondary outcomes included performance in activities of daily living, attention, working memory, and speech.

FINDINGS: For all outcomes, both groups improved over the course of the study, but without any difference between the two treatments. The score on the global gross motor function measure increased by 3.0% in the children on slightly 14andomized14 air and 2.9% in those on hyperbaric oxygen. The mean difference between treatments was -0.40 (95% CI -1.69 to 0.90, p=0.544). Other changes were seen in speech, attention, memory, and functional skills. Ear problems occurred in 27 children treated by hyperbaric oxygen and in 15 treated with hyperbaric air (p=0.004).

INTERPRETATION: In this study, hyperbaric oxygen did not improve the condition of children with cerebral palsy compared with slightly 14andomized14 air. The improvement seen in both groups for all dimensions tested deserves further consideration.

COMMENTS in Hyperbaric oxygenation for cerebral palsy. [Lancet. 2001]

3. Montgomery (1999) ha pubblicato la valutazione di 25 bambini. L'OTI ha migliorato la spasticità in 3/5 variabili considerata (5,3%, significativo)

Montgomery D1, Goldberg J, Amar M, Lacroix V, Lecomte J, Lambert J, Vanasse M, Marois P. "Effects of hyperbaric oxygen therapy on children with spastic diplegic cerebral palsy: a pilot project" Undersea Hyperb Med. 1999 Winter;26(4):235-42. PMID: 10642070

4. Lacey (Ann Neurol, 2012) miglioramento significativo del Parental Report on Motor Activity (PEDI). Non variazioni significative su altri test (Gross motor function measure_GMFM)

Lacey DJ1, Stolfi A, Pilati LE. Effects of hyperbaric oxygen on motor function in children with cerebral palsy. Ann Neurol. 2012 Nov;72(5):695-703. PMID: 23071074

5. Mitchell SJ, Bennett MH Diving Hyperb Med 2014 OTI dovrebbe essere evitata nella Paralisi Cerebrale Infantile. Il problema è definire un progetto di ricerca valido per questa complessa patologia (vedi relazione precedente)

Mitchell SJ, Bennett MH "Unestablished indications for hyperbaric oxygen therapy". Diving Hyperb Med. 2014 Dec;44(4):228-34. PMID: 25596836

Abstract

Unestablished indications are conditions in which systematic clinical use of hyperbaric oxygen treatment (HBOT) is not supported by adequate proof of benefit. HBOT is vulnerable to use in many such conditions for various reasons, perhaps the most important being that a placebo or participation effect may create an impression of efficacy. The systematic use of HBOT in unestablished indications raises ethical concerns about provision of misleading information, giving false hope, and taking payment for therapy of doubtful benefit. Any practice perceived as unethical or unscientific has the potential to draw the wider field into disrepute. Of substantial contemporary relevance is the use of HBOT in treatment of various forms of chronic brain injury; in particular, cerebral palsy in children and the sequelae of mild traumatic brain injury in adults. There are now multiple, 15andomized, blinded, sham-controlled trials of HBOT in both indications. None of these studies showed benefit of HBOT when compared to sham control, though the sham and HBOT groups often both improved, indicating that a placebo or participation effect influenced outcomes. These results almost certainly explain those of open-label trials (lacking sham controls) in which HBOT frequently seems beneficial. Advocates for HBOT in chronic brain injury claim that the sham treatments (usually 1.3 ATA pressure exposure whilst air breathing) in the blinded trials are actually active treatments; however, the same dose of oxygen can be achieved at 1 ATA breathing 27% oxygen. To counter this argument, advocates also claim that the extra 0.3 ATA of pressure is somehow independently beneficial, but this notion has limited biological plausibility and there is little supporting evidence. Chronic brain injuries remain unestablished indications at this time and, in our opinion, should not be systematically treated with HBOT.

Dan Waisman (Israele) "HBOT for children with cerebral palsy: too many questions to be answered about current klowledge and on a developing, very vulnerable child and family"

Incidenza della 2-2,5 casi/1000 nati vivi nei Paesi industrializzati. 40-60% nati prematuri, 15-30% nati a termine. Siccome sta aumentando il tasso di nati prematuri, negli USA si prevedono 4500 nuovi casi di bambini affetti paralisi cerebrale infantile. Imaging: è frequenta la presenza di leucomalacia periventricolare (PVL). La paralisi cerebrale infantile può essere dovuta a danno cerebrale da grave iperbilirubinemia (chernictero, kernicterus). Talvolta a complicanze di sepsi neonatale, meningoencefalite. Fattori di compromissione sono: insufficienza polmonare, cardiaca, renale, epatica. La terapia è multidisciplinare: presidi ortopedici (orthotics, casting) per allungare muscoli e tendini; idrochinesiterapia; logopedia; farmaci antiepilettici e per il controllo della spasticità (botulino, baclofen); ausili per la deambulazione (carrozzina motorizzata) e ausili della domotica per migliorare la qualità della vita quotidiana.

E' controverso l'utilizzo dell'OTI. L'evidenza clinica è bassa e vi sono danni collaterali (barotrauma), inoltre il costo è alto in USA (400 USD/374 euro per 90 minuti di trattamento, in Italia il costo dello stesso trattamento è circa 90 euro).

Mukherjee A e altri (2014) hanno pubblicato uno studio su 150 bambini affetti da paralisi cerebrale infantile che evidenzia I benefici dell'associazione dell'OTI con la riabilitazione. Il bias è che i miglioramenti sono uguali sia per la pressurizzazione in aria che con respirazione di ossigeno iperabarico a 1,5 e 1,75 bar (tutti e tre i gruppi hanno avuto un miglioramento significativo rispetto al gruppo controllo non pressurizzato). Inoltre i pazienti sono stati seguiti per otto mesi e durante questo lungo tempo potrebbero essere intervenute variazioni non correlate con il trattamento iperbarico.

Mukherjee A, Raison M, Sahni T, Arya A, Lambert J, Marois P, James PB, Parent A, Ballaz L. "Intensive rehabilitation combined with HBO2 therapy in children with cerebral palsy: a controlled longitudinal study." Undersea Hyperb Med. 2014 Mar-Apr;41(2):77-85. PMID: 24851544

OBJECTIVE: The present study aimed to assess the effect of intensive rehabilitation combined with hyperbaric oxygen (HBO2) therapy on gross motor function in children with cerebral palsy (CP).
METHODS: We carried out an open, observational, platform-independent study in 150 children with cerebral palsy with follow-up over eight months to compare the effects of standard intensive rehabilitation only (control group n = 20) to standard intensive rehabilitation combined with one of three different hyperbaric treatments. The three hyperbaric treatments used were: air (FiO2 = 21%) pressurized to 1.3 atmospheres absolute/atm abs (n = 40); 100% oxygen pressurized at 1.5 atm abs (n = 32); and 100% oxygen, pressurized at 1.75 atm abs (n = 58). Each subject assigned to a hyperbaric arm was treated one hour per day, six days per week during seven weeks (40 sessions). Gross motor function measure (GMFM) was evaluated before the treatments and at two, four, six and eight months after beginning the treatments.

RESULTS: All four groups showed improvements over the course of the treatments in the follow-up evaluations ($p < 0.001$). However, GMFM improvement in the three hyperbaric groups was significantly superior to the GMFM improvement in the control group ($p < 0.001$). There was no significant difference between the three hyperbaric groups.

CONCLUSION: The eight-month-long benefits we have observed with combined treatments vs. rehabilitation can only have been due to a beneficial effect of hyperbaric treatment.

Efrati in "How and why hyperbaric oxygen therapy can bring new hope for children suffering from cerebral palsy—an editorial perspective". [Undersea Hyperb Med. 2014] ha commentato positivamente l'articolo Mukherjee A e altri (2014) considerandolo come importante spunto per disegnare uno studio multicentrico che possa sia valido per chiarire I benefici dell'OTI nella riparazione del danno cerebrale (vedi relazione precedente).

Pasquale Longobardi (Italia) "HBOT for brain injury, cerebral palsy and stroke. Analysis of 69 patients treated and their unmet needs"

Viene presentato il Percorso di Diagnosi e Terapia (PDTA) multidisciplinare, che include la ossigenoterapia iperbarica, per le patologie cerebrali croniche utilizzato presso il Centro iperbarico di Ravenna. L'obiettivo è facilitare l'autonomia dei pazienti. Tra il 2011 e il 2015 sono stati valutati 150 pazienti, 81 non sono stati presi in carico perché non rispettavano i criteri di accesso, avevano

controindicazioni all'OTI, erano inclusi in altri studi, avevano problemi logistici o economici oppure non hanno proseguito con il follow up. I pazienti trattati a oggi sono stati 69. Il criterio di accesso principale è che il danno funzionale (valutato con indagini neuropsicologiche, scale come la Activities of Daily Living_ADLs, la RMN funzionale, la SPECT o la PET) debba essere peggiore del danno anatomico (valutato con la RMN).

La valutazione iniziale prevede la consulenza neuropsichiatrica atta a valutare la compliance della famiglia e del paziente, chiarire l'obiettivo del PDTA (quale sia il livello di autonomia ragionevolmente raggiungibile). Vi è la valutazione per la terapia iperbarica e fisiatrica per definire il piano di riabilitazione. Controlli sono previsti periodicamente per valutare se la traiettoria di miglioramento dell'autonomia è coerente con quanto concordato all'inizio con i genitori.

Il piano di riabilitazione include la osteopatia e fisioterapia in camera iperbarica (per sfruttare al meglio l'alta ppO2) e la clown terapia in camera iperbarica (se utile per mantenere l'attenzione del bambino durante gli 80 minuti del trattamento). Si associa fisioterapia per il controllo della postura (testa, tronco) e dei movimenti articolari passivi e attivi; la osteopatia con lo SpiroTiger (per il riequilibrio acido-base); la idrokinesiterapia; la logopedia (anche per migliorare la disfagia); la psicologia relazionale; la Pet therapy (per aumentare l'attenzione negli stadi di minima responsività) e la riabilitazione equestre (per la postura e i movimenti articolari).

Le difficoltà che incontrano i familiari dei pazienti sono l'assenza di PDTA centrati su bambini che soffrono di patologie neurologiche. I costi (il SSN non copre le terapie). Il fardello dell'assistenza spesso grava su un solo genitore.

Le difficoltà per pianificare uno studio randomizzato sono correlate con il fatto che l'obiettivo di miglioramento cambia per ogni bambino. Le scale di valutazione funzionale non sono in grado di rilevare miglioramenti lievi ma importanti per il bambino e la famiglia. La Società Italiana di Medicina Subacquea e Iperbarica (SIMSI) è fortemente contraria all'utilizzo dell'OTI nella paralisi cerebrale infantile (possibilità di deferimento ai Probo Viri del socio che tratti questi pazienti e ne pubblicizzi i risultati, senza previa approvazione dei Probo Viri SIMSI o del Comitato etico aziendale).

MEDICINA SUBACQUEA

Ren Arieli (Israele) "bubble size on detachment from the luminal aspect of ovine large blood vessels after decompression: the effect of mechanical disturbance"

Tramite modello animale (pecora), l'Autore ha evidenziato il distacco dall'endotelio dei grossi vasi di bolle del diametro di 0,7-1 millimetro. Il diametro aumenta quando vi sia un flusso pulsatile (vibrazione). Le bolle, quando si distaccano dall'endotelio, portano con sé parte dei fosfolipidi della parete endoteliale. Maggiore è il diametro delle bolle, maggiore è la quantità di fosfolipidi che vanno in circolo. Questo determina una sensibilizzazione dell'organismo all'infiammazione che si manifesta con un aumento della probabilità di incidente da decompressione nelle immersioni multidays, ripetitive. C'è variabilità individuale.

Dror Ofir (Israele) "An electron microscope study of the effects of decompression on the spinal cord and hippocampus in the rat: preliminary results"

In modello animale (ratto) è stato osservato il danno spinale e cerebrale dopo esposizione per 30 minuti a 8 e 10 ATA (gruppo controllo a pressione ambiente). Decompressione 10 metri/minuto senza soste. Sono stati esaminati 359 cordoni spinali (51 controllo, 308 sperimentali) e 263 ippocampi (92 controlli, 171 sperimentali). La mielina è più vulnerabile negli assoni con diametro superiore a 2 micron. L'ippocampo è meglio protetto perché ha pochi assoni.