

Appunti dottore Pasquale Longobardi

EUBS 2019 “HBOT & The Brain”, Tel Aviv 9-12 settembre 2019

Regeneration & Age: Related Functional Decline

Nir Barzilai “How to Die Young at a Very Old Age”

L'invecchiamento è correlato allo stress ossidativo. L'età è il principale fattore di rischio correlato con incidente cardiovascolare, cancro, ictus, enfisema, polmonite, diabete, incidenti traumatici, insufficienza renale, Alzheimer. (The Milbank Quarterly, Vol 80 No 1 2002 from 1997 US Vital Statistics). Le principali malattie dell'anziano sono cancro, incidenti cardiovascolari (CVD), diabete, ipertensione, demenza, osteoporosi (J Am Geriatr Soc 2016 Jul 5). La geroscienza studia le Activities of Daily Living (ADL), la fragilità, la resilienza degli anziani che dipende dalla manutenzione dei cromosomi (riparazione del DNA, erosione dei telomeri), dalla senescenza, dalla infiammazione, dal controllo di qualità dei mitocondri, dalla proteostasi, dalla disfunzione immunitaria, dalla disregolazione metabolica, dalle modifiche epigenetiche. Gli antiossidanti sono efficaci nel rallentare la senescenza (in grassetto quelli con significativa significatività rispetto al controllo): Nordihydroguaiaretic acid (NDGA), aspirina, **acarbose**, 17 α -estradiolo, **rapamicina**, **rapamicina + metformina**.

KEGG longevity pathway. La regolazione della longevità dipende da fattori genetici e ambientali. La restrizione calorica (CR), che limita l'assunzione di cibo, è riconosciuta nei mammiferi come la strategia meglio caratterizzata e più riproducibile per prolungare la durata della vita. Quattro percorsi sono stati implicati nella mediazione dell'effetto CR. Queste sono la via del segnale del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) / insulina, la via del sirtuino, la via dell'adenosina monofosfato (AMP) attivata la proteina chinasi (AMPK) e il bersaglio della via rapamicina (TOR). Si ritiene che la risposta collettiva di questi percorsi alla CR promuova l'idoneità cellulare e, in definitiva, la longevità attraverso l'attivazione di autofagia, meccanismi di difesa dallo stress e percorsi di sopravvivenza, attenuando al contempo i mediatori proinfiammatori e la crescita cellulare. Inoltre, ci sono prove a sostegno del fatto che l'estensione della durata della vita può essere raggiunta con agenti farmacologici che imitano gli effetti della restrizione calorica, come la rapamicina, attraverso il blocco di segnalazione mTOR, il resveratrolo, attivando l'attività SIRT1 e la metformina, che sembra essere un potente stimolatore di attività AMPK. Come soppressore dell'invecchiamento, Klotho è una molecola importante nei processi di invecchiamento e la sua sovraespressione si traduce in longevità. (vedi Figura 1, https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map=hsa04211&show_description=show)

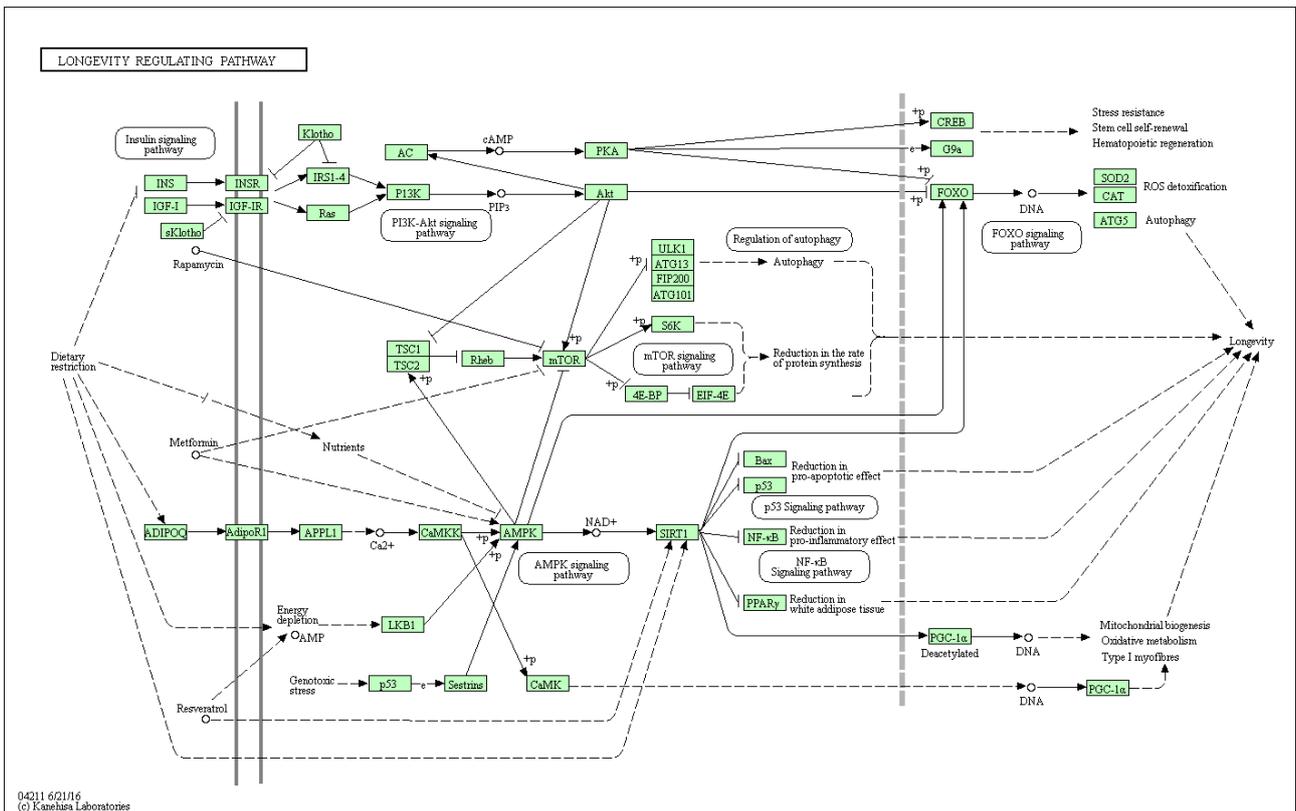
Oltre 80% degli anziani hanno alterazione nella via GH/IGF-1 (Mao K Nat Comm 2018): appare promettente la terapia con anticorpi IGF-1R. La colesterolemia e la pressione arteriosa sono biomarkers della senescenza.

L'ossigenoterapia iperbarica nella senescenza può agire attraverso il concetto della mitridazzizzazione / hormesis - un fenomeno che teorizza l'effetto dose-risposta in cui qualcosa (come un metallo pesante o radiazioni ionizzanti) che produce effetti biologici dannosi a dosi moderate o alte può produrre effetti benefici a basse dosi. La metformina/glucophage, acarbosio ha

un ruolo benefico ma se la FDA non ne approva l'utilizzo per la prevenzione della senescenza, il rimborso non è autorizzato e le Ditte non promuovono la ricerca.

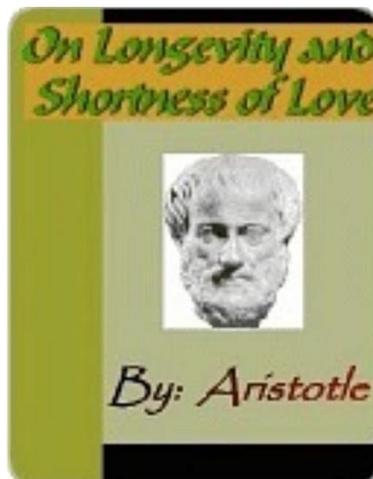
Take home messages: la vita umana può essere prolungata. Ci sono biomarkers come il colesterolo e la pressione arteriosa per verificare la evoluzione. Alcuni farmaci come la metformina/glucofage, acarbosio e l'OTI possono avere un ruolo benefico.

Figura 1: KEGG longevity pathway



Shai Efrati “The Rational for Use of HBOT as an Intervention for Age Related Functional Decline”

Il tema della senescenza è stato affrontato sin da Aristotele (350 bc) “On Longevity and Shortness of Life”



C'è un'età genetica e una funzionale. Gli effettori della senescenza sono la aterosclerosi, la disfunzione mitocondriale, la risposta immunitaria e l'infiammazione, l'innescamento delle cellule staminali, l'epigenetica. La RM cerebrale evidenzia come nell'anziano c'è una degenerazione della sostanza bianca. La tecnica DWI consente di visualizzare la occlusione di piccoli vasi cerebrali anche in assenza di sintomatologia. L'OTI migliora gli effetti della aterosclerosi per la migliore diffusione dell'ossigeno nel plasma, contrastando il ridotto flusso ematico per le ostruzioni delle placche aterosclerotiche. L'effetto paradossale dell'OTI è che induce il fattore indotto dalla ipossia (HIF) con conseguente innescamento dei segnali per l'angiogenesi (VEGF). La SPECT dimostra la angiogenesi cerebrale dopo OTI. La disfunzione mitocondriale comporta scoppio ossidativo, infiammazione, ridotta funzione cellulare, resistenza alla insulina. Wang (2015) ha dettagliato la biogenesi mitocondriale: la pressione parziale dell'ossigeno attiva nel mitocondrio è 1 mmHg (rispetto ai 35 mmHg extracellulare). Diversi gli studi sulla biogenesi mitocondriale nelle diverse aree cerebrali e gli effetti su di essa dell'OTI. La senescenza comporta una variazione della modulazione immunitaria con aumento della infiammazione. Ashery (2017) ha dimostrato che l'OTI riduce le citochine pro-infiammatorie e aumenta quelle antiinfiammatorie (IL-10) con miglioramento della astrogliosi in modello animale di Alzheimer. La senescenza riduce l'innescamento e la maturazione delle cellule staminali (Sgoodell & Rando, Science 2015). Thom (2006) ha dimostrato, in uomo, come l'OTI promuove l'innescamento delle cellule staminali emopoietiche. Nella senescenza vi è una alterazione dei telomeri correlata con lo stress ossidativo.

In 27 volontari sani trattati con OTI (prelievo sangue per analisi genetica prima e dopo il ciclo OTI), la terapia ha modificato 482 geni, 39 dei quali (8%) correlati con il metabolismo lipidico. 62 geni su 482 hanno mostrato una risposta contraria a quella rilevata nel gruppo controllo.

Amir Hadanny “The effect of Hyperbaric Oxygen in Aging”

La senescenza comporta ridotta velocità nella elaborazione delle informazioni, declino nella attenzione, modifica nelle funzioni esecutive. Riduzione della memoria semantica (parole) ed episodica. Graduale perdita della massa muscolare, del massimo consumo di ossigeno, Jacobs (NEJM, 1969) ha dimostrato che 15 sedute quotidiane di OTI a 1,5 bar hanno migliorato la senescenza. Hadanny presenta studio su 27 pazienti (2016-2019) trattati con OTI per valutare principalmente la funzione cognitiva attraverso valutazione (tramite Neurotrax) della memoria, funzione esecutiva, altro. È stato valutato (con CANTAB) tempo di reazione, rapid visual information processing, spatial span, paired associates learning, Attention Switching Task (AST). Traditional paper-based. L'abilità funzionale è stata valutata con ROCFT, trails, digit span, altro. È stato eseguito test cardiopolmonare massimale (CPET) per il calcolo della VO2 max e soglia anaerobica. È stata eseguita RMN anche con Dynamic Contrast Susceptibility (DSC) che prevede la iniezione di gadolinio. Valutazione ematochimica della risposta immunitaria (GB, Thelper, Tcitotossici, Tregolatori) e delle cellule staminali (endoteliali, osteoblasti, codrociti, adipociti, monociti). Valutazione genetica della lunghezza dei telomeri (FACS). La funzione respiratoria mitocondriale è stata valutata su biopsie del gluteo. È stata valutata la densità ossea, la funzione polmonare (spirometria), la funzione epatica (metacetina).

Sono stati esaminati 70 partecipanti, dei quali 63 inclusi nello studio (33 controllo, 30 OTI con 1 drop-out). Le valutazioni sono state eseguite al tempo 0, dopo 60 sedute OTI a 2 bar, 90 minuti (cicli da 20 minuti in ossigeno). Il gruppo controllo ha subito crossover con trattamento OTI e i

parametri sono stati valutati a 6 mesi dalla inclusione nello studio. I sintomi con miglioramento significativo sono stati quelli **cognitivi, memoria** (specialmente quella non verbale delayed, la memoria visiva), **funzione esecutiva** (test dei punti come quelli per idoneità subacquea OTS), alterata performance aerobica, variazioni nel livello di energia, della performance sessuale, dell'umore, del sonno, del dolore, della pelle, soddisfazione generale. La RMN ha evidenziato miglioramento nella perfusione della corteccia frontale(BA8), del giro cingolato medio L responsabile per l'attenzione. Il questionario SF36 ha evidenziato un miglioramento della qualità della vita. Il VO2 max è lievemente migliorato (+5%) con l'OTI. Nel mitocondrio il consumo di ossigeno è migliorato particolarmente nel complesso 1 dei citocromi. Il migliore consumo di ossigeno con una migliore o invariata funzione mitocondriale significa biogenesi mitocondriale. Per il sistema immunitario sono migliorati i T-helper, i T-citotossici regolatori, Natural Killer, linfociti B. Sono aumentate significativamente le cellule staminali mesenchimali (alla 60 seduta OTI e al controllo a sei mesi, non prima). La lunghezza dei telomeri è maggiore nel gruppo OTI. Non c'è stata variazione significativa della densità ossea, della funzione epatica (metacetina), polmonare. Il principale effetto collaterale è stato la riduzione della visione ($p < 0.0001$) e i barotraumi ($p < 0.046$). Nessun effetto per la accelerazione della cataratta. Si ritiene che l'OTI prevenga la senescenza promuovendo la neuroplasticità (effetto paradossso dell'OTI con innesco dell'HIF, VEGF e conseguente angiogenesi).

Tali Friedman “HBOT Preconditioning Can Reduce Post-Abdominoplasty Complications: A Retrospective Cohort Study”

Fattori di compromissione che facilitano gli esiti dell'intervento di addominoplastica sono diabete, fumo, scarsa qualità della pelle, precedenti cicatrici e, durante l'intervento, ampia sottominatura ed eccessiva tensione della cute. Studio retrospettivo su 356 pazienti con valutazione del gruppo pre-trattato con OTI: 53 pazienti 1 seduta, 14 pazienti 2 sedute, 16 pazienti 3 sedute.

Nel gruppo OTI qualsiasi complicazione è stata inferiore rispetto al gruppo controllo (8,4% vs 32,6%), necrosi (0 vs 9,5%), infezione (0 verso 11%), cheloide (0 verso 7% **verificare**).

Kent J Mac Laughlin “The Effect Of Intermittent Hyperoxia On Stem Cell Mobilization And Cytokine Expression”

Thom (2006) OTI 1,9 bar (1490 mmHg, 190 kPa) innesca le cellule staminali. L'autore ha verificato che, in modello animale, l'OTI a bassa pressione (400 mmHg, 40 kPa) ha innescato le cellule staminali nella stessa misura della pressione parziale superiore. L'Autore avverte che in molti studi il gruppo “controllo” trattato in aria iperbarica, in realtà non sia propriamente un gruppo controllo. Miller RS (2015) OTI nella concussione e trauma cranico ha evidenziato che il trattamento a bassa pressione (1,2 bar) non era significativo nell'innescare le cellule staminali rispetto all'OTI a 1,9 bar. Sono necessari studi sull'uomo per meglio calibrare il gruppo controllo.

Gerardo Bosco “Osteogenic Differentiation in Human Adipose-Derived Stem Cell Effects Modulated by Hyperbaric Oxygenation”

Camporesi (2010), Bosco (2018) hanno dimostrato che l'OTI migliora la osteogenesi modulando la infiammazione e lo stress ossidativo. L'OTI ha azione antinfiammatoria, riduce l'edema midollare, promuove l'asse RANK/RANKL/osteogenesi. L'Autore presenta i risultati di uno studio

sperimentale su culture cellulari poste in Osteogenic Differentiation Medium (ODM) costituito da desametasone, fattore di crescita dei fibroblasti, beta-glicerofosfato (che induce stress infiammatorio, ossidativo) e sottoposte a OTI. A 21 giorni di osservazione c'è un significativo incremento dei marcatori osteogenetici hADSCs che supportano la considerazione che l'OTI in presenza di uno stress infiammatorio, ossidativo orienta la differenziazione delle cellule progenitrici verso la linea osteogenetica.

Marina Leitman “The effect of Hyperbaric Oxygenation Therapy on the Heart”

Il trattamento con OTI a 2 bar 90 min (cicli 20+5) ha migliorato la frazione di eiezione, l'angolo di torsione del ventricolo sinistro (LV twist), lo sforzo (strain) latero-apicale, setto-apicale, antero-settale, postero-apicale (0,002). Le fibre muscolari endocardio ed epicardio sono longitudinali, quelle della parete media sono circonferenziali. Durante la sistole l'OTI migliora le cellule epicardio e quindi riduce lo sforzo (strain). OTI migliora la funzione sistolica e la performance cardiaca.

Traumatic Brain Injury and Concussion

D.P. Perl “Exploring the Invisible Wound: Interface Astroglial Scarring, a Pattern of Brain Damage Unique to Blast Exposed Service Member with Prominent Persistent Behavioural/Neurological Symptomatology”.

L'esposizione ripetuta a scoppio provoca un danno cerebrale (Blast associated TBI) che, al momento, non corrisponde a un pattern clinico patognomonico. A differenza della danno cerebrale da trauma, le indagini strumentali (RMN, PET, SPECT) non evidenziano danno e, nella autopsia, non si evidenzia l'accumulo di sostanza tau nei neuroni danneggiati. Il riscontro autoptico patognomonico è la cicatrice nella interfaccia astrogliale (Interface Astroglial Scarring). Maggiori informazioni in www.researchbraininjury.org

Amir Hadanny “Traumatic Brain Injury – From Pathogenesis to Treatment”

Nel trauma cerebrale c'è infiammazione, rilascio di neurotrasmettitori tossici, danno mediato dal calcio, disfunzione mitocondriale, danno vascolare. Ne deriva un deficit nella produzione di energia e nel ripristino della omeostasi. Diagnosi: RMN in particolare con le sequenze DSC (Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced) e DTI (Diffusion Tensor Imaging). Terapia: l'OTI ha dimostrato di essere efficace nel migliorare il danno cerebrale, tra l'altro facilita il processo di migrazione dei mitocondri dagli astrociti ai neuroni sofferenti migliorando il potenziale redox e il metabolismo energetico.

Gillian A Hotz “All You Need to Know About Youth Concussion”

In US accedono ai Dipartimenti Emergenza 800,000 casi di concussione in ragazzi con età inferiore ai 17 anni. Migliaia di casi non sono diagnosticati. I sintomi sono cefalea e senso di affaticamento. L'Autrice presenta il modello US Health Sports Medicine di divulgazione della conoscenza del problema, della correlazione con i traumi sportivi, attivato presso le scuole. I sei passi sono: educazione all'inizio dell'anno scolastico, test funzionale iniziale, durante l'anno, visita clinica dopo il trauma, ritorno all'attività sportiva (in media dopo 26 giorni) e successiva sorveglianza

sanitaria. In discussione, Longobardi chiede informazione su un progetto attivo tra US-Israele per l'utilizzo della cannabis terapeutica in questi pazienti. C'è entusiasmo al riguardo.

Lynn M. Rothstein “HBOT with Pediatric TBI Population - Challenges of Assessment and Preliminary Neurocognitive and Neuroimaging Effects”

I sintomi del danno da trauma cranico in infanzia sono impulsività (mancato controllo delle emozioni), affaticamento, ansietà, deficit di attenzione, necessità di essere supportati emotivamente, incoraggiati nei processi di valutazione. L'OTI migliora, in questi pazienti, la perfusione cerebrale e le funzioni cognitive. Viene presentato il modello di valutazione neurocognitiva utilizzato presso il Sagol Center per la ricerca sugli effetti dell'OTI in questa popolazione di pazienti.

Michael Hoffer “Tinnitus after TBI”

Oltre il 50% dei pazienti con trauma cranico soffre di acufene che persiste anni dopo il trauma. Il danno è centrale nel sistema nervoso centrale e non periferico nell'orecchio. Sembra sia dovuto a danno assonale diffuso nelle vie uditive centrali (Nolle, 2004). Longobardi in discussione riporta che Bohmer (1997) ha segnalato correlazione tra acufene e alterazione emoreologica ma Hoffer ribadisce che il danno è a livello del sistema nervoso centrale.

N. Shlamkovitch “The Effect of HBOT on Post Traumatic Central-Type Chronic Disabling Tinnitus”

21 pazienti con acufene post traumatico da danno al SNC sono stati suddivisi in due gruppi con cross-over (il gruppo controllo ha poi eseguito OTI). Inizio OTI entro 1-5 anni dal trauma. Protocollo OTI: 60 sedute a 2 bar con cicli 20 minuti ossigeno + 5 minuti aria, 90 minuti, quotidiane, 5 giorni/7. Risultato 14 pazienti/21 (66%) ha avuto miglioramento. Di questi 6/14 (29%) guarigione completa. Il punteggio medio del Tinnitus Handicap Inventory (THI) è diminuito da 87 a 42. Tutti i pazienti hanno riferito un miglioramento nella qualità della vita. 13/21 (72%) hanno avuto miglioramento delle vertigini. 15 di questi (79%) con completa guarigione dalle vertigini. 19/21 hanno segnalato alterazione delle abilità cognitive (memoria, capacità di concentrazione, altro). 15 di questi (79%) ha avuto un significativo miglioramento. La SPECT ha dimostrato un obiettivo miglioramento della perfusione cerebrale in 18 pazienti/21 (86%). In 11/14 pazienti che è migliorato con OTI, hanno mantenuto il beneficio al controllo di follow up a 7 anni dal termine dell'OTI. In 2 pazienti che hanno avuto una ricaduta sono state somministrate altre 20 OTI. Un paziente non ha avuto significativo beneficio.

Prefrag Brkic “HBO Enhances Neuroprotection and Stimulates Neurogenesis After Brain Injury in Rats: An Intermediary Role of Interleukin-10”

Alcuni ratti maschi albini Wistar (di 10 settimane) sono stati sottoposti ad ablazione della corteccia sensitivo-motoria (SCA) destra e suddivisi in gruppi (10 ratti per gruppo): gruppo controllo (ratti integri), controllo trattato con OTI, ratti sham sottoposti a intervento chirurgico ma senza SCA, ratti sham trattati con OTI, ratti con SCA senza OTI, ratti con SCA trattati con OTI. Protocollo OTI: 2,5 bar, 60 minuti, una volta al giorno per 10 giorni. La valutazione è stata immunoistochimica e con doppia immunofluorescenza. L'OTI dopo SCA potenzia l'espressione della nestina, marker delle cellule staminali nervose, nella zona subventricolare (SVZ) e nella corteccia intorno all'area della

lesione. Dopo OTI c'è una via tracciata (alla immunoistochimica, immunofluorescenza) da IL-10 (anti-infiammatoria)/cellule staminali che esprimono la nestina tra la SVZ e l'area lesa. Gli astrociti intorno alla lesione esprimono IL-10 con azione anti-apoptotica. L'IL-10 gioca un ruolo importante nella neurogenesi e neuroprotezione dopo TBI.

Abhishek Srivastava “Adjunctive HBOT with Intensive Neurorehabilitation in Persons With Disorders Of Consciousness (DOC) with Subacute Brain Injury”

Studio retrospettivo su 99 pazienti affetti da trauma cranico, emorragia intracranica, ictus (57 con chirurgia decompressiva) tra il aprile 2017 e marzo 2019. Trattati a 6-68 (media 61) sedute OTI a 1,5 bar per 60 minuti (monoposto Perry). OTI somministrato tra 10-240 giorni dopo l'evento acuto. GCS migliorato da E1M1VT-E4M4V2 (m 5.94) a E4M3VT-E4M6V5 (m 9.91) in particolare per il movimento oculare. GOS da grado II-84, III-12, IV-3 a II-44, III-34, IV-6, V-12. Su 84 pazienti con GOS II, il miglioramento è stato grado V-6, IV-2, III-29, II-44, I-3. Su 13 pazienti con GOS III, il miglioramento è stato grado V-5, IV-2, III-5. Su 3 pazienti con GOS grado IV il miglioramento è stato grado V-1, grado IV-2. L'OTI appare efficace nel trauma cranico subacuto per migliorare la funzionalità neurologica in pazienti con disordini dello stato di coscienza (NNT 7).

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) & Fibromyalgia

Ilan Kutz “The Nature of PTSD: Past Present and Future Perspectives”

L'iconografia del disturbo da stress post-traumatico (PTSD, post-traumatic stress disorder) è un elefante al quale sono appesi i ricercatori che la studiano. Per la diagnosi si utilizza la classificazione “DSM-5 criteria”. Trauma, in greco, significa danno, strappo. E' necessario chiarire il problema riguarda bambini o adulti, civili o militari, l'entità della causa scatenante (prevista, imprevista). Presentato il caso di un soldato americano che ha subito diversi scoppi, ne è derivato qualche episodio depressivo, il timore dei barbecue e l'attività compulsiva di bruciare le foglie secche ogni settimana. Finché ha massacrato il socio quando ha scoperto che rubava dalla cassa della loro attività lavorativa. Un bimbo su quattro subisce violenza fisica o abuso sessuale, questo determina una disfunzione endocrina, la ipotrofia della porzione media del corpo calloso, della neocorteccia, dell'ippocampo e della amigdala. Clinicamente i bambini fanno fatica a gestire le proprie emozioni, hanno disturbi dell'attenzione. Sia nei bimbi che nell'adulto c'è difficoltà nella ideazione, nella memoria, nella gestione delle emozioni, della percezione del se, della consapevolezza del proprio corpo e della percezione dell'ambiente esterno.

Nella PTSD dei militari è stata evidenziata sofferenza dell'ippocampo e nella connessione con la corteccia prefrontale antero-mediale. La amigdala attiva la via dello stress nell'ipotalamo e nella corteccia. Kappa-oppioidi recettori hanno un ruolo in tale attivazione. La terapia prevede di favorire il senso della sicurezza, di calma, di giustizia, speranza. Utili i cannabinoidi per favorire il sonno e ridurre gli incubi (i cannabinoidi abbassano il livello emotivo). Così come le sostanze psichedeliche (MDMA, psilocybin, ayahuasca). L'OTI sembra favorire la riparazione del danno cerebrale.

Figura 2 DSM-5 criteria per PTSD

Table 1

DSM-5 criteria for PTSD

Trauma exposure	
Trauma	Actual or threatened violent death, serious injury or accident, or sexual violence
A. Exposure	Via any of the following: <ol style="list-style-type: none"> 1. Directly exposed to trauma 2. Eyewitness (in person) to others directly exposed to trauma 3. Learning of direct exposure to trauma of a close family member or close friend 4. Repeated or extreme exposure to aversive details of traumatic event (eg, trauma workers viewing human remains or repeatedly exposed to details of child abuse), in person or via work-related electronic media
Symptom groups B to E (symptoms beginning or worsening after the traumatic event)	
B. Intrusion	≥1 <i>intrusion symptoms</i> : <ol style="list-style-type: none"> 1. Recurrent, involuntary, distressing trauma memories 2. Recurrent, distressing trauma-related dreams 3. Dissociative reactions/flashbacks related to trauma 4. Intense or prolonged psychological distress to trauma reminders 5. Marked physiological reactions to trauma reminders
C. Avoidance	≥1 <i>avoidance symptoms</i> : <ol style="list-style-type: none"> 1. Avoidance/efforts to avoid distressing internal trauma reminders (memories, thoughts, feelings) 2. Avoidance or efforts to avoid distressing external trauma reminders (people, places, activities)
D. Negative cognition and mood	≥2 <i>negative cognition/mood symptoms</i> : <ol style="list-style-type: none"> 1. Amnesia for important parts of trauma exposure 2. Persistent, exaggerated negative beliefs about self, others, or the world 3. Persistent, distorted trauma-related cognitions leading to inappropriate blame of self/others 4. Persistent negative emotional state (eg, fear, horror, anger, guilt, shame) 5. Loss of interest or participation in significant activities 6. Detached/estranged feelings from others 7. Persistent loss of positive emotions (eg, happiness, satisfaction, love)
E. Hyperarousal	≥2 <i>marked alterations in trauma-related arousal and reactivity</i> : <ol style="list-style-type: none"> 1. Irritability and angry outbursts with little/no provocation (eg, verbal/physical aggression toward people/objects) 2. Reckless or self-destructive behavior 3. Hypervigilance 4. Exaggerated startle 5. Concentration problems 6. Sleep disturbance (eg, difficulty falling or staying asleep, restless sleep)
Additional criteria	
F. Duration	>1 month
G. Distress/impairment	Clinically significant distress; social/occupational/other important functioning impairment
H. Not attributable to another disorder	Independent of physiological effects of a substance (eg, medication, alcohol) or another medical condition
Source: Reference 3	

Roni Paz “Brain Circuitry in PTSD: a Concomitant Behavioural, Computational And Psychological Approach”

L'amigdala è connessa con la corteccia prefrontale ed è correlata con diversi disordini psichiatrici, principalmente correlate con ansietà e disturbi emotivi. Serve per evitare, a scopo protettivo, la estinzione della memoria degli insulti subiti. L'incertezza, la sorpresa attivano l'amigdala (recupero di memoria che resiste alla estinzione) che facilita la previsione degli errori.

Jacob Ablin “Fibromyalgia 2019: Central Sensitization, Neuromodulation And HBOT Putting It All Together”

La sindrome fibromialgica (SF) è da intendersi un disturbo da sensibilizzazione centrale al dolore. La diagnosi si pone per un WPI (x punti/19) ≥ 7 SS ≥ 5 o WPI 4-6 + SS ≥ 9 . I sintomi principali sono dolore diffuso, scarsamente localizzabile e presente da oltre 3 mesi, rigidità specialmente nei tender points, fatica, disturbi cognitivi (memoria), del sonno, ansietà e depressione, alterazione grave della autonomia per disturbi diversi dal dolore. La diagnosi di SF è indipendente da altre diagnosi (che possono coesistere e sono considerate comorbidità): il 20% ha dolori articolari per spondilite anchilosante, artrite reumatoide, LES, ipotiroidismo).

Fisiopatologia. Stimoli algogeni determinano nel tronco cerebrale l'apertura dei canali del calcio, i neuroni rilasciano i mediatori del dolore (glutammato, sostanza P). **Diagnosi:** si utilizza la fRMN (il dolore è provocato comprimendo l'unghia di un dito della mano) che evidenzia attivazione del giro temporale superiore, corteccia insulare (che processa il dolore evocato). Di pari efficacia sembra la RMN con default mode network (DMN) imaging. Utile la elettroencefalografia magnetica (magneto-encephalography MEG). **Terapia:** esercizio fisico a bassa intensità, psicologia comportamentale (per facilitare il coping, la capacità di elaborare strategie). La Università del Michigan ha elaborato la piattaforma “FibroGuide Modules” <https://fibroguide.med.umich.edu/fibroguide.html> Utile il Tai Chi. Farmaci: inibitori reuptake composti tricyclici (amitriptilina, ciclobenzaprina), SNRIs NSRIs (milnacipran, altro), gabapentin (Lyrica). Cannabinoidi possono potenziare i recettori per i cannabinoidi e inibire il GABA.. I cannabinoidi sono suggeriti (raccomandazione di grado alto, 2017) per dolore cronico in adulto, spasticità nella sclerosi multipla, (raccomandazione moderata) disturbi del sonno. Utile la terapia fisica con stimolazione transcranica, altro, il neurofeedback (visualizzazione 3D, visualizzazione in tempo reale della attività della amigdala). OTI 40 sedute, 2 bar, 90minuti, 5 giorni/7. Comunque uno studio ha evidenziato miglioramento autonomia già dopo 20 sedute. L'OTI riduce l'infiammazione della astroglia.

Neuroplasticity and Cognitive Functions

Rahav Boussi-Gross “The Cognitive Profile Before And After HBOT – What Can We Learn From The First 1000 Patients?”

In pazienti anziani, con trauma cranico, incidente cerebrovascolare, fibromialgia l'OTI ha dimostrato (con Neurotrack test, <https://www.neurotrack.com/>) di essere efficace nel migliorare memoria, capacità esecutiva, abilità motoria, velocità nella elaborazione delle informazioni.

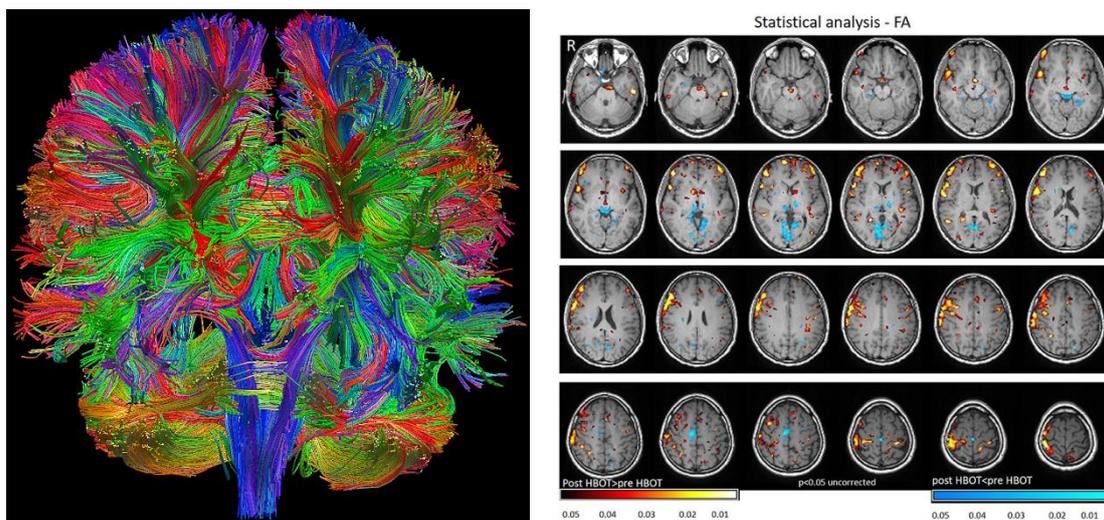
Uri Asheri “The Potential Biological Effect of HBOT on Alzheimer Disease. What Can Be Learned from Animal Models”

OTI (2 bar, 60 minuti, 5 giorni/7) riduce, in modello animale, le placche pre-esistenti di amiloide in topi 5XFAD con età 6 mesi. L’OTI induce la sintesi di un enzima che elimina il peptide A β dell’amiloide. L’OTI migliora il flusso ematico cerebrale, riduce l’ipossia nell’ippocampo, il danno infiammatorio inducendo la modifica della M1-like microglia (che induce un livello alto di citochine ed è soggetta alla fagocitosi) in M2-like microglia (livello minore di citochine, meno soggetta alla fagocitosi). L’OTI migliora il potenziale ossidoriduttivo e il metabolismo energetico mitocondriale.

Merav Catalogna “The Effect of HBO on the Human Brain Microstructure: New insights from MRI-DTI Studies”

Diffusion Tensor Imaging (DTI) è una variante della Risonanza Magnetica convenzionale (RMN) che crea immagini a colori vivaci dei percorsi delle innumerevoli fibre nervose nella sostanza bianca del cervello, analizzando il movimento delle molecole d'acqua lungo le fibre. Le immagini dei percorsi possono essere utili per valutare i danni al cervello da molti processi patologici, tra cui traumi e tumori cerebrali.

Figura 3 Diffusion Tensor Imaging (DTI). A destra paziente con trauma cranico trattato con OTI

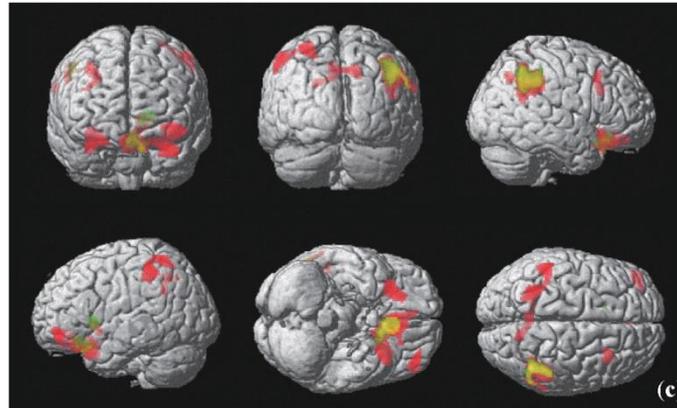


Efrat Sasson “Perfusion MRI-Basics and its Clinical Use for Evaluating the Effect of HBOT on Brain Perfusion”

PET/SPECT alto livello di radiazioni, basso livello di risoluzione; TC cerebrale alto livello di radiazione, medio livello di risoluzione; RM perfusionale basso livello di radiazioni, alto livello di risoluzione. Nella RM perfusionale si utilizza il gadolinio come tracciante per misurare il flusso ematico cerebrale (in ml/min/100 grammi).

Figura 4: RMN perfusionale cerebrale prima e dopo OTI in un caso di sindrome neurologica post-intervallare da intossicazione da CO

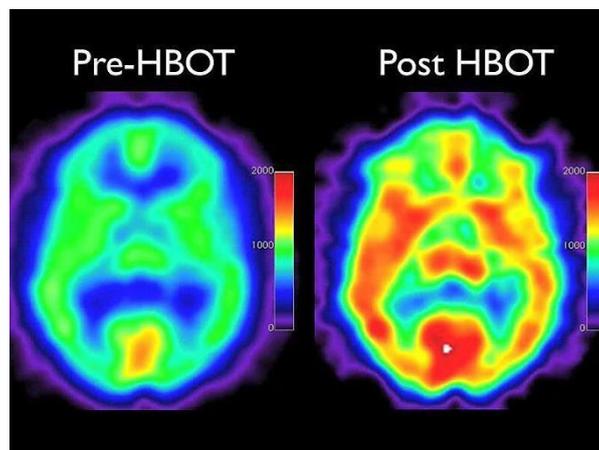
https://pdfs.semanticscholar.org/5cb6/adaf059bab6aedd4a7ca304b1305ae3ee6d9.pdf?_ga=2.126454027.764401739.1568118077-2009510280.1567961478



Necip Cem Kinaci “Beneficial Effects of HBOT in Autism Spectrum Disorders”

Nell'autismo è stata rilevata incapacità nella detossificazione epatica, deficit antiossidanti, disfunzione mitocondriale, deficit di nutrienti. C'è una disfunzione della barriera ematoencefalica con una componente neuroinfiammatoria, secrezione di porfirina. Vi è infiammazione intestinale che ha ripercussione a livello centrale. Il cervello è connesso con il resto dell'organismo attraverso la rete linfatica cerebrale. Metalli pesanti, disordini immunitari aumentano lo stress ossidativo. 127 pazienti autistici trattati con 50 sedute OTI a 1,5 bar, 60 minuti, 5 giorni/7. Fino a 2 bar vi è induzione degli antiossidanti, a 2,5 bar c'è aumento – invece – dello stress ossidativo. La SPECT ha dimostrato miglioramento della perfusione nell'area temporale, frontale con attivazione dei neuroni dormienti, sofferenti. L'autore chiede che “neuro-infiammazione” sia inserita nell'elenco delle indicazioni approvate da ECHM.

Figura 5 SPECT cerebrale prima e dopo OTI.



Sport Physiology and Performance Enhancement

Erich Gnaiger “Mitochondrial Physiology from Hypobaric to Hyperbaric Conditions”

In un sistema chiuso è necessaria 1 micromole di ossigeno/minuto per ripristinare l'ossigeno che è consumato dai processi metabolici mitocondriali. Pertanto il mitocondrio è poco suscettibile alla ipossia. La capacità di lavoro dipende dal consumo massimale di ossigeno (VO_2 max) cioè dalla capacità cardiopolmonare di supportare l'ossigeno (OX) ai muscoli e la capacità di questi di utilizzarlo (PHOS, fosforilazione ossidativa) = approccio OXPHOS. Si è trovata correlazione inversa tra Indice di Massa Corporea e VO_2 max. Mentre la correlazione è diretta tra allenamento e VO_2 max, I due parametri (BMI, stato di allenamento) possono essere plottati insieme con il VO_2 max. La perdita di OXPHOS nei muscoli è indice di decadimento della funzione mitocondriale. La Unione Europea ha finanziato un progetto COST (Cooperazione Scientifica e Tecnologica) con l'acronimo EAGLES da Evolutionary, Aging, Gender, Lifestyle (lo stile di vita agisce laddove è altrimenti necessario intervenire con farmaci come la metformina, la melatonina attivi sul mitocondrio), Environmental (eustress / eustasi, equilibrio tra ipo- ipertermia, ipo- ipervolemia, altro).

Eldad Yaacobi “The Physiology of Aerobic Exercise”

Glicolisi, ciclo di Krebs, la catena di trasporto degli elettroni lavorano per produrre ATP. Una molecola di ATP copre solo 10-15 secondi di contrazione muscolare. La performance aerobica è limitata da tre fattori fisiologici: VO_2 max, soglia anaerobica (capacità di mantenere il lavoro alla massima VO_2 max), ergonomia (economia del movimento). La VO_2 riserva = VO_2 max – VO_2 riposo. La performance dipende dalla capacità di aumentare la gittata cardiaca, frequenza cardiaca, volume ematico, massa di emoglobina, densità capillare, funzionalità mitocondriale. Il test cardiopolmonare è il gold standard per valutare la capacità di lavoro (cardiopolmonare). Consente di valutare VO_2 , VCO_2 , ventilazione, frequenza cardiaca, potenza. Il VO_2 max normale per gli atleti di sky cross è 90 ml O_2 /kg/min, per la media degli uomini sani è 30-45 ml O_2 /kg/min. La soglia anaerobica dipende dalla capacità cellulare di tamponare l'acido lattico prodotto durante il lavoro.

Amir Hadanny “The effect of HBOT on Elite Athletes – Randomized Controlled Trial – Interim Analysis”.

Cabric ha riportato gli effetti della respirazione di ossigeno iperbarico per 60 minuti. Rozenek (2007) ha evidenziato che dopo OTI, l'esercizio massimale non determinava aumento del lattato. Burgos (2016) ha riportato l'effetto di 15 sedute OTI. Cardinale (2019) ha utilizzato ossigeno normobarico al 30% senza ottenere variazione della VO_2 max e OXPHOS. L'autore presenta i risultati preliminari di uno studio in atto. Criterio di inclusione: età 18-30, 40-50. Attività aerobica (almeno 45 minuti) 5 giorni/7. Sport: prevalente triathlon, **ciclismo**. Protocollo: 40 sedute OTI a 2 bar, 60 minuti (senza pause in aria) rispetto a 40 sedute placebo (1,2 bar in aria con compressione/decompressione in 5 minuti) poi crossover. Su 37 pazienti eleggibili, sono stati analizzati 15 pazienti OTI, 11 pazienti placebo. L'OTI ha significativamente migliorato la capacità aerobica, l'energia, il recupero post allenamento, la soddisfazione generale. E' significativamente aumentata la VO_2 max, la capacità cardiopolmonare. Nessuna variazione dei valori antropometrici (peso, massa corporea, percentuale di grasso corporeo), della capacità polmonare. Come effetti collaterali ci sono stati alcuni (1-3) casi di barotrauma orecchio, otalgia, disturbo della vista.

Yafit Hachmo “The effect of HBOT on Mitochondrial Function”

Nello stesso protocollo presentato nel lavoro precedente (Hadanny, EUBS 2019) sono state eseguite biopsie muscolari con colorazione immunoistochimica e analisi della funzione respiratoria mitocondriale che è significativamente migliorata nel gruppo OTI. L’OTI aumenta il consumo di ossigeno favorendo la biogenesi mitocondriale (marker PGC1 alpha) e la funzionalità mitocondriale (OXPHOS) e il **potenziale redox** (ROX). Solo negli atleti di elite (non negli atleti principianti) OXPHOS è aumentato significativamente nel gruppo OTI rispetto al gruppo placebo. I valori raggiunti sono superiori ai valori medi della popolazione di riferimento. Di seguito l’abstract del lavoro.

THE EFFECT OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY ON MITOCHONDRIAL FUNCTION Yafit Hachmo¹, Amir Hadanny², Ramzia Abu Hamad¹, Marina Sova¹, Rina Zaa'rural¹, Moshe Stark¹, Yuval Yegudayev¹, Nir Polak², Daniela Rozali², Erez Lang², Shachar Finci², Shai Efrati^{1,2} ¹Research and Development Unit, Nephrology Division, Assaf Harofeh Medical Center affiliated to Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel ²Sagol Center for Hyperbaric Medicine and Research, Assaf Harofeh Medical Center affiliated to Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University., Israel

Background: Mitochondrial respiration plays a central role in cellular energy metabolism by coupling oxygen consumption to ATP production. Since mitochondria function is directly influenced by the partial pressure of dissolved oxygen, repeated fluctuation in oxygen generated by hyperbaric oxygen therapy (HBOT) may influence mitochondrial function. While previous pre-clinical studies showed that HBOT improves neuronal mitochondrial, there is no clinical data on the direct effect of HBOT on mitochondrial activity. The aim of the study was to evaluate for the first time in human the effects of HBOT on muscle mitochondrial function of athletes.

Methods: Prospective, randomized control trial including 40 healthy athletes randomly divided into HBOT and placebo group. The treatment group had 40 daily hyperbaric sessions, 5 days per week. Each HBOT session included 1-hour exposure to 100% oxygen at 2 ATA. The control group were exposed to 1-hour session of normal air, with increase pressure to 1.2 ATA at the first 5 minutes. Muscle biopsies were obtained from the Gluteus Maximus muscle at two time points: at baseline and following completion of HBOT protocol. Mitochondrial functions were assessed in small (1.5-3 mg) permeabilized muscle fibers by Oroboros O2k system for high-resolution respirometry for mitochondria and cell research with multiple substrate-uncoupler inhibitor titration protocol.

Results: Compared to the placebo group there was a significant increase in the percentage fold change of complex I (CI)-linked respiration (p0.05) of the HBOT group which reflects the increase in mitochondrial mass. Furthermore, analysis of the qualitative changes of mitochondria revealed a significant increment in the percentage fold change of the coupling control ratio (CIP/CI+IIE p0.05) in the HBOT group.

Conclusions: HBOT induce both qualitative and quantitative mitochondrial changes by increasing the relative capacity for NADH oxidation and the mass-specific complex I-linked respiratory capacity.

Wound Care

Robin Brower “HBOT for the Ischemic Diabetic Foot: A Systematic Review and Meta-Analysis”

Dalla revisione della letteratura risulta NNT 7 per OTI nell’evitare ulteriore amputazione maggiore del piede diabetico. Non appare esserci significativo vantaggio per le amputazioni minori. Attivato studio Dionysius per valutare effetto dell’OTI nella perfusione arti inferiori. Per la collaborazione contattare email: r.j.brouwer@amsterdamumc.nl Nota: SIMSI recluterà i centri iperbarici italiani.

Michael Strauss “Algorithm for Evaluation and Management of Diabetic Foot Ulcers”

L’OTI nel piede diabetico è a rischio per gli studi contrari a fronte di pochi studi a favore. In US per il rimborso è necessario fare riferimento alla vecchia classificazione Wagner. L’Autore propone un nuovo un criterio di valutazione delle lesioni cutanee con scopo predittivo sulla guarigione. Si basa su aspetto obiettivo della lesione, area, profondità, infezione, perfusione. In parallelo sono considerate lesioni cavitare, essudato, dolore, altro. Il valore 7,5-10 è per lesioni senza eccessivi problemi. 3,5 -7 sono lesioni problematiche e richiedono correzione delle deformità del piede, pulizia chirurgica delle infezioni profonde. Al di sotto (<3,5) ci sono le lesioni end-stage (ultimo stadio) candidate per la amputazione. C’è un’area di transizione tra 2,5 e 4 dove è necessario valutare la possibilità di salvare l’arto.

Michael Strauss “Uses and Abuses of Negative Pressure Wound Therapy and Biologics to Aid in Wound Healing”

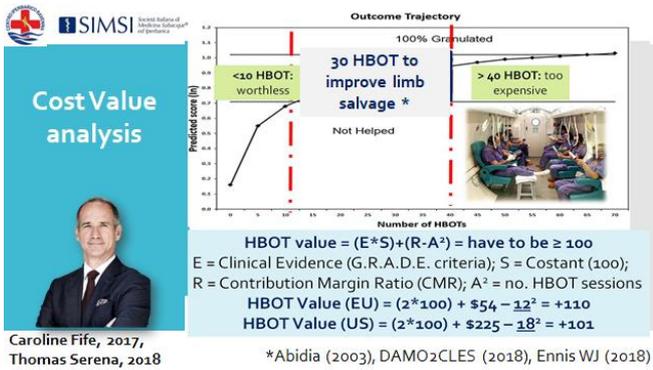
Il fatturato del Wound care in US è stimato in \$15milioni. La Terapia a Pressione Negativa (TPN) e la medicina rigenerativa (Cellular and Tissue-based Products) possono facilitare la guarigione rispetto allo standard of care (debridement, medicazione umida / ointment). Il costo della TPN è \$100 per giorno, CPT tra \$100-\$1000. L’Autore non apprezza la TPN, poco utile rispetto alla medicazione in ambiente umido. L’indicazione della CTP sono le lesioni non granuleggianti ma ben perfuse. E’ da definire quante applicazioni di CTP siano necessarie per raggiungere la guarigione. E’ da chiarire il ruolo dei fattori di crescita, in genere utili ma, per esempio, il Trasforming Growth Factor β1 può indurre cheloidi.

Pasquale Longobardi “Economic Evaluation on HBOT in Tissue Repair”



Chuck AW e al. HBOT for the Treatment of DFUs: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2017 PMC5448854

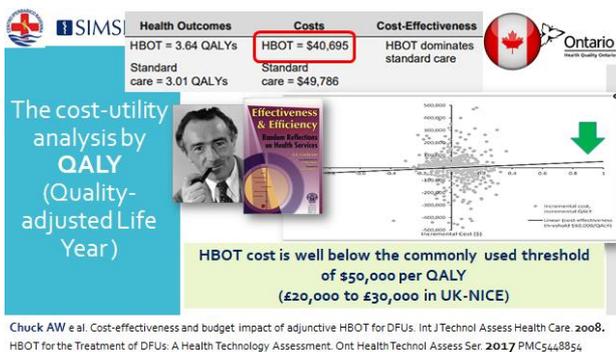
L’Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) calcola il valore di una nuova terapia, per il prezzo proposto, rispetto allo standard of care. Secondo l’Health Quality Ontario l’ICER OTI domina sullo standard of care nella cura del piede diabetico. Per meglio comprendere, facendo riferimento a un innesto (Oasis) l’ICER significa che il paziente può scegliere di pagare \$86 per una settimana in più senza la lesione cutanea flebolinfostatica (cioè per ogni una settimana di anticipazione della guarigione)



Per analizzare il Value for Money Spent è necessario conoscere quante sedute OTI siano necessarie per ottenere un beneficio. Adattando all’OTI la formula proposta da Thomas Serena per i Cellular and Tissue based Products, il valore dell’OTI è correlato con il grado di evidenza clinica (2B per il piede diabetico secondo le raccomandazioni ECHM), con il margine di contribuzione e con il numero delle sedute necessario per ottenere un beneficio (calcolate in modo che il totale sia superiore a 100 perché il valore HBOT sia favorevole). In Europa, per gli investitori, l’OTI ha un valore favorevole per 12 sedute, in US per 18. Questo contrasta con le evidenze di Abidia (2003), dello studio DAMO₂CLES e di Ennis (2018) che solo il completamento di un ciclo di almeno 30 sedute OTI favorisce la riduzione del tasso di amputazione maggiore nel piede diabetico.



Raccogliendo insieme tutte le informazioni, in US il costo medio della seduta OTI è €620, il numero minimo di sedute e, rispettivamente, il Number Needed to Treat per evitare una ulteriore amputazione maggiore è 7, per il Servizio Sanitario Nazionale il costo dell’intervento demolitivo a un anno dalla amputazione – standardizzato per il valore stabilito dal NICE, UK – è di €35,171 ne deriva un valore fortemente negativo per l’OTI. Lo stesso per Francia, UK, Olanda. Mentre il valore è favorevole per gli altri Paesi analizzati.



Secondo Sir Archibal Cochrane la efficienza (risparmio) è inutile senza la efficacia. Il costo utilità parte dallo ICER per calcolare quanti QALY (Quality-adjusted Life Year, anno di vita in buona salute) siano stati ottenuti con la nuova metodica. Secondo l’Health Quality Ontario, l’OTI domina sullo standard of care, il suo costo per evitare una amputazione maggiore è sotto il valore medio di \$50,000 per QALY. Il valore del QALY varia in

alcuni Paesi. In UK, NICE assegna un valore di £20,000-30,000 per QALY (eccetto pazienti terminali e malattie rare), pertanto il valore dell’OTI può diventare negativo in questi Paesi.

Shachar Finci “HBOT for Hemorrhagic Cystitis”

La cistite emorragica ha una patogenesi ischemica. In fase acuta c’è alterazione dello strato di glicolaminoglicani, Perdita delle cellule uroteliali, infiammazione, edema, emorragia, altro. Segue una fase intermedia fino alla radionecrosi che si manifesta a distanza anche di anni dalla radioterapia. Ci sono anche danni vescicali da chemioterapici, in particolare ciclofosfamide e ifosfamide. Sintomi: pollachiuria, urgenza minzionale, disuria, incontinenza urinaria, altro. L’OTI

ha effetto antinfiammatorio, favorisce la angiogenesi e la riparazione della mucosa vescicale. La classificazione è fase I-II ematuria macroscopica, fase III ematuria macroscopica con coaguli, fase IV ematuria macroscopica con coaguli che ostruiscono le vie urinarie. Nella esperienza del relatore il numero di sedute OTI necessario per ottenere un miglioramento è tra 20-40. Nella popolazione analizzata, c'è stato il 98% di controllo del sanguinamento.

Predrag Brkic “The effects of HBO pre-conditioning in an Experimental Model of Acute Kidney Injury”

Sono stati studiati diversi gruppi di ratti: gruppo controllo con pressione arteriosa normale; ratti ipertesi; ratti operati per la rimozione rene destro e clampaggio arteria renale sinistra. I ratti sono stati sottoposti a pre-condizionamento con 4 sedute OTI 2 bar 60 minuti, due al giorno per due giorni. Misurazione della pressione arteriosa, del flusso ematico renale e della resistenza arterie renali. L'OTI ha significativamente migliorato la perfusione renale, ridotto la creatinina plasmatica, mantenuto in controllo la pressione arteriosa. L'OTI riduce lo stress ossidativo causato dall'intervento chirurgico. La pre-esistenza di ipertensione non altera il beneficio ottenuto con l'OTI.

Intossicazione da monossido di carbonio

Jeffrey Cooper “HBOT Beyond Usual Therapeutic Window Enhances Neurological Recovery After Carbon Monoxide Poisoning”

Nei pazienti con grave intossicazione da monossido di carbonio (CO) che non rispondono immediatamente alla terapia iperbarica il 75% recupera spontaneamente e nel 25% rimangono esiti. C'è qualche segnalazione di miglioramento del danno neurologico somministrando OTI sette mesi dopo l'evento acuto.

Paziente in coma per intossicazione da CO che non ha risposto a cinque sedute OTI, ha sviluppato corea, dystonia, deficit della memoria. I farmaci neurologici, psichiatrici, la tossina botulinica per la spasticità non sono stati utili. Eseguite 20 sedute OTI a 2,4 bar, 90 minuti. Miglioramento significativo in particolare sulla Fahn-Marsden Dystonia Scale (0-120) rispetto alla UPDRS part III (0-40). Proseguo fino a 100 sedute OTI con completo recupero della autonomia funzionale.

Jeffrey Cooper “Carbon Monoxide Stress Test”

L'intossicazione da CO ha effetto trombogenico per aumento della aggregazione piastrinica, adesione neutrofili all'endotelio, deficit fibrinolisi e aumento della trombina. I pazienti con intossicazione da CO sono ad alto rischio di sviluppare cardiomiopatia e morte per danno cardiaco nel primo mese dopo la intossicazione. Paziente con EEG positive per STEMI inferiore ma troponina negativa. Trattato con angioplastica coronarica e 5 sedute OTI. Dopo qualche mese ha manifestato afasia come esito di trombogenesi. Paziente con sintomi di angina in assenza di alterazione ECG e con aumento della troponina. L'angiografia coronarica ha evidenziato stenosi 90% coronarica. L'intossicazione CO ha slatentizzato (reso evidente) la sofferenza ischemia cardiaca (challenge test da CO). Paziente con inversione onda T all'ECG e modico aumento troponina, l'angiografia coronarica ha evidenziato 30% stenosi coronarica.

Sven Dreyer “Treatment of CO Intoxication Due to Shisha Consumption: A Trend and Cause Analysis”

In Germania nel 2017/2018 la principale causa di intossicazione da monossido di carbonio è la shisha, narghilè per il fumo, utilizzato in ambiente chiuso. un terzo dei trattamenti di emergenza HBO per intossicazione da CO. La COHb è stata in media del 20% con significativa correlazione per l'età media era di 22 anni ($r = .381$, sig .000). Genere 50% maschi/donne. Sintomi neurologici sono stati osservati nell'80,4% dei pazienti, senza correlazione con il valore di COHb.