

Ossigenoterapia iperbarica nel trauma cranico e spinale

Zanon V.* ,***, Garetto G.* , Bosco G.*** e Camporesi EM** ,***

* ATiP, Centro Iperbarico del Club Sommozzatori di Padova

** Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, South Florida University, Tampa, FL (USA)

*** Dipartimento di Scienze Mediche di Base ed Applicate, Istituto di Fisiologia,
Università degli Studi di Chieti

ABSTRACT

Object. Focusing on the authoritative recent reviews upon such a topic, Authors' aim is to share an updated literature critical analysis as it regards the use of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) in the treatment of Traumatic Cerebral or spinal-Cord Lesion (TCCL) occurrences.

Results. Already largely documented capable to act in TCCL cases, both thanks to a vascular constriction mechanism and to an increased O₂ district availability as well, nowadays HBOT is also reported responsible of an intra-cellular specific action: an aerobic metabolism improvement, leading to a faster mitochondrial damage recovery. The ideal and safer profile does seem to be 60 minutes O₂ at 1.5 ATA (5 mwc, 49.03 kPa).

Conclusions. The use of HBOT in the treatment of TCCL is still controversial, nevertheless there is an increasing clinical evidence reporting the HBOT as a possible adjunctive treatment of TCCL cases, especially those severe ones. More studies, particularly desirable a multicenter randomized perspective clinical study for example, are from now on required to properly weight and better grading such results.

Keywords: Hyperbaric Oxygen Therapy, Traumatic Cerebral or Spinal-Cord Lesion.

FsC	flusso sanguigno cerebrale
GCS	Glasgow coma scale
GOS	Glasgow outcome scale
Kp	fattore di conversione
LCS	liquido cerebro spinale
LCT	lesione cerebrale traumatica
LS	lesione spinale
MAP	pressione arteriosa media
mca	metri di colonna d'acqua
OTI	ossigenoterapia iperbarica
PA	pressione arteriosa
P _a CO ₂	pressione parziale di anidride carbonica nel sangue arterioso
P _a O ₂	pressione parziale d'ossigeno nel sangue arterioso
P _v O ₂	pressione parziale d'ossigeno nel sangue venoso
PEEP	pressione positiva di fine espirazione
pH	concentrazione idrogenionica
PIC	pressione intracranica
PtO ₂	pressione tissutale d'ossigeno
QOG	quoziente d'ossidazione del glucosio
UPTD	unità-dose tossica polmonare
v _{mC} O ₂	valori metabolici cerebrali dell'ossigeno
VO ₂	consumo d'ossigeno

Legenda

ATA	atmosfera assoluta (=ATM+1)
CPP	pressione di perfusione cerebrale
Δ _{AV} G	differenze artero-venose in glucosio
Δ _{AV} L	differenze artero-venose in lattato
Δ _{AV} O ₂	delta artero-venoso in ossigeno
FiO ₂	frazione inspiratoria d'ossigeno

L'Ossigenoterapia Iperbarica (OTI) consiste nella somministrazione di ossigeno al 100%, o di miscele iperossigenate, a pressioni superiori ad una atmosfera (1.0 ATA) ed in un ambiente chiuso ermeticamente e predisposto per le pressioni elevate. In tale ambiente, che viene pressurizzato con dell'aria immessa dall'esterno e chiamato in diversi modi (camera iperbarica, camera di compressione, camera di decompressione), il paziente respira O₂ (o mi-

scele iper-ossigenate) in un circuito chiuso attraverso maschera, casco o tubo endo-tracheale.

L'aumento della pressione ambientale che si ottiene in ambiente iperbarico riesce ad incrementare in maniera così considerevole la quantità di ossigeno disciolto nel sangue da riuscire a raggiungere dei valori vicini a ben 15 volte i valori che sono normalmente misurabili in condizioni basali.

L'ossigeno somministrato in condizioni iperbariche è a tutti gli effetti un farmaco, ed anch'esso, come ogni farmaco, ha proprie indicazioni, contro-indicazioni, posologia e avvertenze particolari.

Se ne consideriamo l'ampio numero di indicazioni ormai validate, le poche reali contro-indicazioni ed il numero ridotto di effetti indesiderati, l'OTI può a pieno titolo essere considerata una delle più vantaggiose forme di terapia tra quelle attualmente realizzabili in ambiente ospedaliero.

■ Introduzione

Sotto il nome di lesione cerebrale traumatica (LCT) viene indicata quella entità nosologica che, almeno negli Stati Uniti, ha ormai raggiunto il peso di una epidemia silente: negli USA sono almeno due milioni i soggetti che ogni anno risultano affetti da LCT, ed almeno un milione di questi deve ricorrere alle cure del Pronto Soccorso. Di questo milione circa di persone sono più o meno cinquecentomila i soggetti che verranno poi ospedalizzati, e tra questi ultimi cinquecentomila soggetti saranno ben cinquantamila i decessi che alla fine verranno registrati. I costi diretti ed indiretti di tale patologia hanno già raggiunto i 56 bilioni di dollari all'anno (43) ed il trend dimostra di essere in aumento. Nel passato sono stati condotti svariati studi multi-centrici in cui vennero testati vari farmaci ed ipotermia nel trattamento della LCT (6,16,33), ma nessuno di questi si è mai rivelato davvero utile né nel migliorare l'outcome funzionale né nel ridurre i tassi di mortalità. Risultati ben diversi e promettenti nel trattamento delle LCT, specie quelle di maggior severità, si sono invece avuti in anni più recenti, nelle diverse ricerche pre-cliniche e cliniche condotte nell'area dell'ossigeno, specie di quello iperbarico (OTI) (8,50,52,65,77). Il ricorso all'ossigeno iperbarico è stato spesso oggetto di notevoli controversie sulla base della tossicità dell'ossigeno e della difficoltà di garantire un livello adeguato di sicurezza. In realtà, sulla base almeno di quanto emerge dai lavori di coloro che si sono fattivamente interessati all'argomento, nelle LCT trattate le complicazioni OTI-mediate si sono dimostrate essere alquanto rare e reversibili. È stata sempre riconosciuta all'OTI la capacità di innescare una riduzione del flusso sanguigno cerebrale (FsC) e della pressione intracranica (PIC) mentre concomita l'aumento dell'O₂ disponibile per le cellule cerebrali danneggiate (37,61,62). Con l'elevato grado di tecnologia ormai disponibile nei vari studi sia clinici che pre-clinici sulla LCT



ATiP - Centro Iperbarico, pannelli comando e camere iperbariche.

l'OTI pare in grado di lavorare a livello mitocondriale, grazie al sostegno del metabolismo cerebrale aerobico nel periodo immediatamente susseguente all'insulto cerebrale (52,65,77).

Clinicamente l'OTI è stata dimostrata riuscire sia a diminuire il tasso di mortalità che a migliorare l'outcome funzionale dei pazienti colpiti da forme severe di LCT (1,50). Le ricerche su questa applicazione di OTI continuano con lo scopo di ottenere una valutazione realistica sulla sua efficacia o meno nel trattamento dei pazienti con gravi LCT

grazie ad uno studio clinico randomizzato multicentrico prospettico centrato.

■ Fisiopatologia delle LCT

L'ischemia è stata sempre individuata come una delle maggiori cause di danno cerebrale secondario e di morte susseguente il danno cerebrale severo (4,17,57). Un inadeguato approvvigionamento d'ossigeno al cervello traumatizzato dà luogo alla conversione del metabolismo aerobico in metabolismo anaerobico (41). Questo ultimo dà luogo ad acidosi ed a deplezione d'energia cellulare; all'aumentare delle richieste energetiche corrisponde la perdita, da parte delle cellule cerebrali, di riuscire a mantenere l'omeostasi ionica. Non è infrequente il riscontro di concentrazioni intracellulari insolitamente alte (57,76). La combinazione di acidosi cellulare e di concentrazioni eccessive di calcio è in grado di attivare varie importanti proteine a sede intracellulare. L'ambiente cellulare così modificato dà luogo alla liberazione di aminoacidi eccitatori ed alla formazione di radicali liberi estremamente reattivi ed in grado di danneggiare piuttosto significativamente la membrana cellulare (56). Gli elevati livelli di calcio si sono dimostrati essere la causa diretta dell'eccessivo assorbimento di calcio a livello della membrana mitocondriale neuronale, con il conseguente malfunzionamento della fosforilazione ossidativa nella catena respiratoria mitocondriale che a sua volta determinerà il fallimento funzionale del metabolismo aerobico (35,68). La disfunzione mitocondriale può permanere per più giorni dalla data dell'insulto traumatico iniziale (31,69).

Paradossalmente, durante questa prima fase di danno, avviene sia che sono aumentate le necessità metaboliche delle aree cerebrali danneggiate sia che è diminuito il FsC ed il trasporto distrettuale dell'ossigeno. Questo costituisce quanto è stato definito come un 'disaccoppiamento tra flusso e metabolismo' (35). Il trasporto dell'ossigeno al tessuto cerebrale viene compromesso in maniera importante non solo per la diminuzione del FsC ma anche per il quantitativo di diffusione dell'ossigeno particolarmente diminuito in seguito ad edema vasogenico e citotossico. Alcuni studi hanno altresì documentato come i livelli tissutali d'ossigeno (PtO_2) a livello del distretto cerebrale siano ampiamente correlati con il grado d'ischemia e l'outcome funzionale finale (66,67). Van den Brink e al. hanno dimostrato la presenza di iniziale ischemia tissutale come precoce risposta alla più piccola diminuzione del valore della PtO_2 , riscontrando anche che bassi valori di PtO_2 costituiscono un indice predittivo importante di morte od infausto outcome finale (67).

Molti studi indicano che l'aumentata presenza di lattato nel liquido cerebrospinale (LCS) è un chiaro indicatore di questo stato metabolico di tipo anaerobico, che è determinato dalla diminuita presenza di O_2 (ischemia) e/o dal danno mitocondriale (12,58,66). Nei colpiti da LCT/LS

la presenza e la persistenza a livello cerebrale di alti valori di lattato s'è dimostrata essere invece un indice prognostico assai poco affidabile (42).

Il tempo intercorrente tra il danno cerebrale iniziale e la sua stabilizzazione in lesione irreversibile è alquanto variabile e lo è in funzione della severità del danno primitivo e del grado di ipossia raggiunto (48). Supportando i processi aerobici delle cellule cerebrali danneggiate si dovrebbe riuscire quantomeno a garantire la vitalità, se non addirittura anche la funzione, del tessuto colpito.

■ Rivisitazione storica della letteratura sull'OTI

Nei primi anni '60 vennero pubblicati due articoli, a firma Illingworth e al. e Smith e al., che documentarono con studi EEGrafici il possibile valore terapeutico dell'OTI grazie ad una provata protezione che l'ossigenoterapia iperbarica riuscirebbe a fornire nell'ischemia cerebrale (24,59). Vi fu tuttavia dibattuto al riguardo se la protezione esistesse realmente o non fosse piuttosto inficiata dalla già dimostrata vasocostrizione cerebrale riscontrata da Lambertsen e al. (29). Jacobson e al. condussero un esperimento in cui, in cani sani, veniva misurato il FsC ed i valori dei gas a livello arterioso e venoso, in condizioni di PCO_2 arteriosa costante (26). Questi Autori riscontrarono che, confrontando i cani che avevano respirato O_2 al 100% ad 1.0 ATA con quelli che l'avevano ricevuto a 2.0 ATA, vi era in questi ultimi una diminuzione del 21% nel FsC. Mentre restava relativamente costante la PO_2 venosa, vi era un sensibile aumento nella PO_2 arteriosa che portava all'incremento del delta artero-venoso in ossigeno ($\Delta_{AV}O_2$). A loro avviso questo aumento nel $\Delta_{AV}O_2$ dimostrava che esiste un meccanismo omeostatico in grado di mantenere il livello tissutale d'ossigeno entro limiti sufficientemente ristretti, sì da mitigare il possibile rischio di danno al Sistema Nervoso Centrale OTI-mediato. Trovarono inoltre che, in seguito al rimanere pressoché costante dei valori di PCO_2 arteriosa, la diminuzione del FsC era una diretta conseguenza della vasocostrizione. Tindall e al. studiarono l'effetto dell'OTI sul FsC dei babbuini (64).

Nella metà degli anni sessanta alcuni lavori riportarono essere assolutamente vantaggioso il ricorso ad OTI nel trattamento dell'ischemia cerebrale (25,54,73). È però dello stesso periodo anche un lavoro di Jacobson e al. in cui gli autori apparivano essere di ben altro avviso; in questo lavoro venivano segnalati, in corso di trattamento OTI, infarti cerebrali di dimensioni ancor maggiori in seguito all'occlusione dell'arteria cerebrale media (27). Tuttavia è anche da ricordare che, in tutti questi lavori, il numero dei soggetti considerati risultava alquanto esiguo.

È del 1966, a cura di Dunn e al., il primo studio nel quale l'OTI venne sperimentalmente utilizzata per il trattamento delle LCT (14). Per simulare la contusione cerebrale nei cervelli dei cani qui studiati, gli autori li esposero all'azoto

liquido. Gli animali furono quindi suddivisi in sei gruppi sulla base della batimetria applicata e dell'O₂ ricevuto. Al confronto con i gruppi non esposti, venne riscontrata una mortalità di molto inferiore in tutti i gruppi esposti all'iperossia (15% in questi ultimi vs il 56% nei primi). Inoltre, anche se questo riscontro non otteneva una significatività statistica, si segnalava anche una riduzione nelle dimensioni delle lesioni nel gruppo esposto ad OTI.

Sukoff e al. adottarono due metodi per produrre l'edema cerebrale nei cani: i semi di psillio e la tecnica del pallone extradurale (61). Gli autori conclusero che OTI dimostrava possedere un effetto protettivo nei confronti dell'edema cerebrale indotto sperimentalmente.

Nel 1968 Sukoff e al. pubblicarono un altro lavoro sugli effetti dell'OTI nell'edema indotto sperimentalmente (63). Anche questo studio fu compiuto su cani, e come metodica per indurre una lesione occupante spazio furono utilizzati i semi di psillio. Con intervalli di 8 ore, gli animali vennero esposti ad OTI a 3.0 ATA per 45' con i seguenti risultati: il tasso di mortalità nel gruppo controllo fu dell'83% contro il 27% registrato nel gruppo esposto ad OTI. La pressione cisternale del liquido cerebrospinale risultava marcatamente ridotta nel gruppo OTI-trattato mentre veniva registrato un netto incremento della pressione intracranica (PIC) nel gruppo controllo. Gli Autori ritenevano che la azione più importante dell'OTI a livello cerebrale avvenisse a carico del comparto vascolare: l'OTI determina vasocostrizione e conseguente riduzione del FsC, che a sua volta determina una aumentata disponibilità d'O₂ a livello cellulare. Per queste ragioni l'OTI potrebbe svolgere un effetto protettivo nel trauma cerebrale, proprio proteggendo il cervello dall'ischemia secondaria all'edema cerebrale.

Nel 1970 Moody e al. svilupparono uno studio analogo, ricorrendo, su dei cani, alla metodica del pallone extradurale (39). La percentuale di mortalità del 95% registrata nel gruppo controllo veniva ridotta al 50% se, nelle 4 ore successive allo sgonfiamento del pallone extradurale inizialmente applicato, i cani venivano trattati con O₂ al 100% a 2.0 ATA. Il livello di sopravvivenza era per altro buono anche nel gruppo che era stato esposto con OTI. Anche questi Autori conclusero che l'OTI conduceva ad una miglior ossigenazione distrettuale durante la riduzione del FsC che segue questo tipo di lesione cerebrale indotta sperimentalmente.

Furono Wullenberg e al., del gruppo del dott. Holbach in Germania (75), a pubblicare nel 1969 lo studio immediatamente successivo sugli effetti dell'OTI sul FsC. Fu in assoluto il primo studio che misurò, in corso di trattamento iperbarico, il FsC nei pazienti con grave trauma cranico. Il FsC venne misurato grazie a rilevatori termici ma, a differenza dei riscontri dei precedenti lavori, questi Autori registrarono un aumento del FsC all'aumentare delle pressioni di esposizione, e ciò sino al raggiungimento di un plateau, alla batimetria di 2.5 ATA, ove non si registravano ulteriori aumenti del FsC per ulteriori aumenti nella pres-

sione di esposizione. Nello stesso periodo di osservazione restavano del tutto normali i valori di PA, pH e P_aCO₂. L'aumento della P_aO₂ raggiungeva valori sino a 1100 mmHg mentre la P_vO₂ aumentava solo di poco. All'aumentare della P_aO₂ corrispondeva una diminuzione nei valori di lattato e piruvato. Gli Autori concludevano che OTI dimostrava essere una indicazione nel trauma cranico severo.

Mogami e al., nel 1969, furono tra i primi a descrivere l'effetto dell'OTI sulla PIC dei pazienti con grave trauma cranico. Furono studiati sessantasei pazienti, la maggior parte dei quali affetta da LCT. Il trattamento OTI constava dell'esposizione b.i.d. a 2.0 ATA per 60'; sei di questi trattamenti vennero fatti a 3.0 ATA per 30', per un totale di 143 sedute distribuite nei 66 pazienti studiati. 33 pazienti (il 50% dei casi osservati) ottennero un miglioramento clinico durante OTI, miglioramenti questi seguiti però solitamente, alla fine dei trattamenti, da un ritorno alle condizioni preesistenti. Venne misurata la pressione del liquido cerebrospinale in corso di trattamento OTI. Si riscontrò una diminuzione della pressione all'inizio del trattamento, il suo rimanere a valori bassi durante tutto il trattamento, per poi risalire prontamente al termine della seduta OTI. Gli Autori registrarono anche una modesta diminuzione del rapporto lattato/piruvato. Fu il primo articolo pubblicato a prospettare che la PIC diminuisse per il solo effetto della vasocostrizione. Il gruppo affermava che l'OTI è in grado di influenzare e stabilizzare la barriera emato-encefalica. Riscoppiarono anche che, stante le così tante diverse rappresentazioni eziopatogenetiche della LCT, l'OTI può proprio agire in maniera diversa nei singoli casi.

Hayakawa e al., nel 1971, diedero evidenza clinica e sperimentale alla diminuzione della pressione del liquido cerebro spinale (LCS) OTI-mediata (18). Due le parti presenti in questo articolo: una parte clinica ed una sperimentale. Lo studio clinico misurava le variazioni del LCS in 13 pazienti con danno cerebrale acuto (nove affetti da LCT e quattro sottoposti a craniotomia in tumore cerebrale). La PCO₂ non venne controllata o misurata. Gli autori riportavano dell'esistenza di tre modelli principali durante il trattamento OTI a 2.0 ATA per 60': 1) la pressione del LCS si ridusse all'inizio del trattamento per risalire nuovamente al termine della seduta (n=9); 2) la pressione del LCS scese e rimase a valori bassi anche una volta ultimato il trattamento (n=2); e 3) la pressione del LCS dimostrò risentire poco dei cambiamenti dovuti all'immersione in ambiente iperbarico (n=2). Nella parte sperimentale dello studio, 46 cani vennero esposti ad OTI a 3.0 ATA per 60'. Dodici di questi cani vennero sottoposti alla metodica del pallone extradurale a mimare gli effetti di una LCT. Vennero misurati sia il FsC che il LCS. La risposta dei cani con LCT esposti ad OTI fu variabile ma, nella maggioranza dei casi, venne registrata nessuna o minima variazione nei valori del FsC e del LCS durante e dopo OTI. Gli Autori concludevano affermando che vi erano variazioni considerevoli nella risposta della pres-

sione del LCS all'OTI nei pazienti e negli animali con LCT, ed anche che, come Mogami e al., queste differenze dovevano essere studiate più a fondo prima di impiegare routinariamente l'ossigenoterapia iperbarica nel trattamento dei pazienti affetti da LCT.

A Glasgow (Scozia) vennero condotti altri studi sull'OTI sul finire degli anni 1960 ed agli inizi degli anni 1970: Miller e al. pubblicarono svariati studi sperimentali su animale in cui si dimostrava che, nei cani affetti da LCT, l'OTI era in grado di ridurre il FsC e la PIC per una azione diretta di vasocostrizione cerebrale (36). In uno studio dimostrarono che una aumentata PIC diminuiva del 23% già respirando O₂ al 100% in condizioni normobariche, percentuale che passava al 37% ove il soggetto veniva esposto a 2.0 ATA in camera iperbarica (36). Restavano costanti i valori di PA e P_aCO₂. Gli Autori appurarono che la PIC rispondeva all'OTI solo fintanto che il meccanismo omeostatico era ancora in grado di rispondere alla CO₂. Un altro studio dimostrò che durante una seduta di OTI vi è una caduta (26%) nei valori elevati di PIC, ma la riduzione non è così alta quanto quella osservata nell'iperventilazione (34%) (37). Purtuttavia quanto si associa il ricorso ad OTI più iperventilazione v'è un ulteriore decremento, di un altro 25%, nei valori della PIC registrata. Non veniva segnalata nessuna variazione di rilievo nei valori di lattato del FsC nel gruppo esposto ad OTI. Nelle conclusioni veniva posto l'accento sul fatto che OTI procura una vasocostrizione ma allo stesso tempo migliora l'ossigenazione tissutale cerebrale, migliorata ossigenazione che protegge le cellule da ulteriori danni.

È del 1972 il primo articolo di Holbach e al. dedicato allo studio degli effetti dell'OTI sul metabolismo glicidico (21). L'obiettivo principale di questo studio era determinare i limiti della tolleranza all'O₂ nei pazienti portatori di serie LCT per poter avanzare o meno il ricorso all'ossigenoterapia iperbarica nelle lesioni cerebrali traumatiche. In questo studio furono analizzati, in pazienti affetti da gravi LCT, gli effetti che avevano, sul metabolismo del glucosio cerebrale, le diverse pressioni OTI applicate (1.0÷3.0 ATA). Furono misurate: $\Delta_{AV}O_2$, e le differenze artero-venose in glucosio ($\Delta_{AV}G$), lattato ($\Delta_{AV}L$), e piruvato. Venne quindi calcolato il quoziente d'ossidazione del glucosio (QOG), indicatore del metabolismo ossidativo del glucosio cerebrale. Ad 1.5 ATA si poteva osservare un buon bilanciamento del metabolismo glucidico cerebrale, rappresentato da valori normali del QOG, nell'ordine dell'1.35; concomitano una diminuzione dei valori del lattato e del rapporto lattato/piruvato. Comunque Holbach e al. trovarono che l'esposizione ad OTI a 2.0 ATA comportava una riduzione del metabolismo ossidativo del glucosio, dimostrato sia da un uptake dell'O₂ marcatamente ridotto, ove confrontato col glucosio, così come da un aumento nei valori del lattato e del rapporto lattato/piruvato (21). Gli Autori sostenevano che l'aumentata pressione interferiva con la formazione d'energia ossidativa conducendo ad un aumento compensatorio della produzione d'energia anaerobica e iperglicolisi.

Nel 1973 Holbach scriveva: "La vera indicazione all'ossigenoterapia iperbarica è la deficienza d'O₂ nel tessuto cerebrale poiché l'ipossia cerebrale è un elemento in grado di determinare lesioni ipossiche secondarie" (22). In una rivisitazione dei suoi precedenti lavori sulla materia, Holbach affermava che l'OTI causava un marcato aumento nella P_aO₂ (a 1.5 ATA l'incremento era di 8÷10 volte, sino a diventare, a 2.0 ATA, 12 volte il valore basale) a differenza di quanto accade nel flusso venoso a livello del bulbo giugulare, dove l'aumento risulta minimo, tanto da determinare un netto rialzo del $\Delta_{AV}O_2$. Ribadì i riscontri dello studio del 1972 in cui dimostrava che la batimetria di 1.5 ATA, basandosi sulle valutazioni del metabolismo ossidativo del glucosio, era la pressione ideale da applicare. Da ultimo venivano descritti i risultati di uno studio randomizzato di pazienti esposti a 1.5 vs. 2.0 ATA. Duecentosessantasette sedute OTI distribuite in 102 pazienti: 50 di questi furono trattati ad 1.5 ATA, gli altri 52 a 2.0 ATA. 48% dei pazienti trattati ad 1.5 ATA presentarono un buon outcome, contro il 25% dei pazienti trattati a 2.0 ATA. Questo miglioramento nell'outcome funzionale era statisticamente significativo.

Un importante studio clinico fu pubblicato da Holbach e al. nel 1974. Questo lavoro suggeriva il ricorso sistematico ad OTI come terapia in grado di migliorare sensibilmente l'outcome di pazienti portatori di gravi LCT. Lo studio includeva 99 pazienti con sindrome traumatica a sede mediocerebrale, ciascuno dei quali venne trattato con OTI ad 1.5 ATA per 30'. Sulla base della risposta individuale ad OTI, ciascuno dei pazienti fu sottoposto ad un numero variabile di sedute (1÷7). La percentuale totale di mortalità misurata nei 49 pazienti del gruppo esposto ad OTI fu del 33%, mentre si registrò un 74% nel gruppo di controllo. L'outcome funzionale risultava anch'esso migliorato più nei pazienti trattati con OTI (33%) che nei non trattati del gruppo di controllo (miglioramento del 6%). Dei pazienti portatori di contusioni cerebrali, furono soprattutto quelli con età inferiore ai 30 anni quelli che risultarono beneficiare del ricorso ad OTI. Gli Autori riscontrarono che la aumentata sopravvivenza ed il migliorato outcome funzionale nel gruppo dei trattati con OTI era secondario sia alla diminuzione nei valori della PIC quanto al migliorato metabolismo ossidativo glucidico.

L'ultimo lavoro di Holbach e al. è del 1977 (23). Questo studio misurò gli effetti dell'OTI, a 1.5 ATA ed a 2.0 ATA, sul metabolismo del glucosio cerebrale in 23 pazienti affetti da LCT e 7 affetti da anossia cerebrale. Gli Autori riportarono risultati molto simili a quelli dei loro precedenti riscontri sugli effetti esercitati dalla pressione sul metabolismo glucidico. Documentarono che un paziente affetto da LCT non riuscirebbe a tollerare l'esposizione a 2.0 ATA per 10'÷15', mentre veniva ben sopportata l'esposizione ad 1.5 ATA per 35'÷40', con un netto miglioramento del metabolismo glucidico. Un risultato importante per i lavori successivi fu il riscontro che i valori del $\Delta_{AV}O_2$ rimanevano

invariati, rispetto ai valori basali, dopo l'esposizione ai trattamenti OTI a 1.5 ATA.

Un altro studio clinico fu pubblicato da Artru e al. nel 1976, in questo veniva analizzata l'efficacia di OTI nel trattamento di pazienti affetti da gravi LCT (1). Era uno studio prospettico effettuato su 60 pazienti i quali vennero randomizzati in un gruppo esposto ai trattamenti OTI ed in un gruppo di controllo. L'OTI venne somministrata a 2.5 ATA per 60'. La sequenza di trattamento programmata era di una seduta al giorno per dieci giorni, cui sarebbero seguiti quattro giorni di sospensione dai trattamenti, ed ulteriori sedute a cadenza giornaliera per altri dieci giorni, sino al recupero della coscienza od all'exitus. Dalla comparsa dei sintomi il ritardo medio nell'accesso ad OTI era di 4.5 giorni. Solo 17 dei 31 pazienti esposti ad OTI ricevettero quattro sedute nei giorni successivi alla sospensione stabilita dal programma di trattamento. Tra i due gruppi dello studio non venne registrata alcuna differenza nella mortalità ad un anno; le sopravvenute complicanze infettive rappresentavano la ragione principale alla base dei decessi in entrambi i gruppi. Nei pazienti più giovani trattati con OTI, che presentavano un quadro clinico di contusione del tronco cerebrale, si ebbero dei miglioramenti nell'outcome funzionale ad un mese. Secondo gli Autori, possono essere responsabili degli scarsi risultati registrati dallo studio il ritardo nell'accesso ai trattamenti e le frequenti interruzioni dello stesso.

Furono Contreras e al. (7) a pubblicare il primo lavoro che dimostrava come l'OTI fosse dotata d'un effetto persistente sul metabolismo glucidico cerebrale nei soggetti esposti ai trattamenti iperbarici. Gli autori usarono la tecnica autoradiografica del 2-desossiglucosio per misurare il consumo d'ossigeno in ratti cui era stata procurata una lesione focale parieto-corticale da freddo. Questo tipo di lesione era ritenuta simulare congruamente una contusione cerebrale focale. I loro risultati indicano che OTI migliora il consumo di ossigeno in un modello di ratto con lesione da freddo, specie nelle strutture della sostanza grigia vicine all'attuale sede di lesione. La novità dei loro riscontri stava nel fatto che l'aumento era da loro trovato persistere per almeno 1 gg dalla fine dell'esposizione ad OTI. Incerti su quale fosse il meccanismo alla base di questa persistenza, gli Autori si trovavano concordi sulla necessità di ulteriori studi al riguardo.

Rockswold e al. pubblicarono il primo trial clinico prospettico randomizzato sull'efficacia dell'OTI nel trattamento di pazienti affetti da LCT severa (50). Tutti i pazienti arruolati nello studio erano affetti da lesioni craniche chiuse con un GCS di 9 o meno, e venivano arruolati se nel range 6÷24 ore dal trauma. 168 pazienti con LCT severa vennero randomizzati in due gruppi: il primo venne sottoposto a trattamenti OTI il secondo venne utilizzato come gruppo controllo. 84 pazienti furono trattati con OTI: O₂ al 100% ad 1.5 ATA per 60', 1 seduta ogni 8 ore per 14 gg a meno che il paziente non iniziasse a rispondere ai comandi o, al contrario, se ne registrasse la morte cerebrale. I trattamenti

venivano interrotti se il paziente, per mantenere una pO₂ arteriosa maggiore di 70 mmHg, necessitava di una frazione d'ossigeno inspiratorio (FiO₂) ≥50%. Lo strumento più utilizzato nella valutazione dell'outcome fu il Glasgow Outcome Scale (GOS). Dei 168 pazienti solo due furono persi nel follow-up ad 1 anno.

Il tasso di mortalità registrato negli 84 pazienti esposti ad OTI fu del 17% mentre negli 82 pazienti controllo fu del 32% ($p < 0.05$). Questo miglioramento nei pazienti OTI-trattati suggerirebbe una riduzione relativa della mortalità del 50%, per di più il tasso di mortalità appariva essere migliorato anche nei sottogruppi specifici: nei 47 pazienti con valori di PIC persistentemente superiori a 20 mmHg, la mortalità registrata era del 21% mentre si raggiungeva il 48% nei 40 pazienti controllo che presentavano valori elevati di PIC ($p < 0.02$). Il grado di recupero funzionale venne misurato con GOS ad 1 anno dal momento del trauma. Vennero ritenuti essere un buon outcome i risultati che andavano dal buon recupero alla inabilità residua di modesto grado. Mentre non vi erano significativi miglioramenti confrontando l'outcome favorevole degli 84 pazienti OTI-trattati con gli 82 pazienti controllo è da annotare che alcuni specifici sottogruppi dimostrarono avere un sensibile miglior risultato finale negli OTI-trattati. I 33 pazienti che furono sottoposti ad evacuazione chirurgica della massa lesionale più OTI presentarono un 45% d'outcome favorevole mentre il miglioramento si riduceva al 34% nei 41 pazienti controllo sottoposti alla sola procedura chirurgica, con un miglioramento relativo del 33% in questo caso. Al momento si ritiene che un incremento della 'n' dei trattati molto probabilmente esiterebbe in un aumento statisticamente significativo quanto agli outcome favorevoli dei trattati con OTI. I valori di picco medio della PIC nei pazienti trattati con ossigenoterapia iperbarica furono inferiori a quelli registrati nei controlli.

Dalle evidenze cliniche sull'outcome di questo studio si evince che le sedute di OTI sono somministrabili a pazienti con LCT severa sia ripetutamente sia del tutto in sicurezza, che il tasso di mortalità è ridotto di circa il 50% coi trattamenti OTI (specie nei pazienti con punteggi GCS di 4÷6, con massa lesionale, o con aumentata PIC).

Punteggi 4÷6 di GCS, massa lesionale, od aumentata PIC sono fattori interdipendenti e senza ossigenoterapia iperbarica i tassi di mortalità sono più alti in questi gruppi in quanto quei fattori sono indici prognostici sfavorevoli. È l'OTI pertanto, con la riduzione della PIC e probabilmente col miglioramento del metabolismo aerobico del glucosio, che permette una migliorata sopravvivenza in questi pazienti affetti da LCT severa. Gli Autori non sapevano però spiegarsi come mai il recupero funzionale complessivo in questi pazienti non fosse migliorato dal trattamento iperbarico, a meno che ciò non fosse dovuto al fatto ch'erano inclusi nella statistica anche quei pazienti con lesioni relativamente meno gravi (p.es.: con maggiori punteggi secondo il GCS, sola contusione, o una PIC nei limiti di norma) per i quali poteva esser stato in realtà troppo il quantitativo

d'O₂ somministrato loro. Auspicavano pertanto la futura maggior individualizzazione del protocollo, basata sul grado di gravità della lesione in trattamento.

Nel 2004 Daugherty e al. pubblicarono un importante articolo scientifico, assolutamente fondamentale sull'argomento; in esso veniva studiata l'azione dell'OTI nelle LCT (8).

I livelli di pressione tissutale cerebrale d'O₂ (PtO₂), a differenza di quelli cui era stato fornito unicamente O₂ al 30%, erano migliorati significativamente sia negli animali portatori di lesione che in quelli con sham-lesione esposti invece ad OTI. Come valori basali gli animali con lesione tendevano ad avere un PtO₂ cerebrale inferiore a quello degli animali con sham-lesione. 37.7 mmHg era il valore basale di PtO₂ negli animali con lesione sottoposti ad O₂ al 30%; questo valore passava a ~103 mmHg con l'O₂ al 100% ad 1.0 ATA per giungere poi sino ai 247 mmHg con OTI ad 1.5 ATA. Non risultava chiarito il perché dell'incremento del 250% nei valori di PtO₂ nel passare dall'ossigeno al 100% ad 1.0 ATA all'ossigeno al 100% ad 1.5 ATA. In condizioni normobariche l'ammontare dell'ossigeno disciolto nel plasma è relativamente piccolo (0.3 ml/dl in aria alla pressione atmosferica). L'OTI ad 1.5 ATA incrementa di dieci volte l'ammontare dell'O₂ disciolto (3.2 ml/dl) innalzando pertanto la pO₂ arteriosa. Una ipotesi a spiegare il relativamente alto valore della PtO₂ cerebrale in rapporto con la pO₂ arteriosa è che l'ossigeno disciolto nel plasma sia molto più prontamente disponibile per il tessuto cerebrale di quanto non lo sia l'O₂ legato all'emoglobina.

Il protocollo applicato, dato dalla combinazione OTI/FiO₂ al 100%, ha anche determinato un significativo innalzamento del VO₂ complessivo sia negli animali con lesione che in quelli con sham-lesione, se confrontiamo questi con gli animali del gruppo controllo che ricevettero O₂ al 30%. Il VO₂ del tessuto cerebrale è un bioindicatore del metabolismo aerobico cerebrale e corrisponde ai valori del v_{mc}O₂ che sono utilizzati clinicamente nei pazienti; il FsC ed il VO₂ sono strettamente correlati tra loro e rispondono alle variazioni dell'attività cellulare. Daugherty e al. ritenevano che i riscontri di un aumentato VO₂ post-OTI indicavano come l'ossigenoterapia iperbarica fosse in grado di migliorare il metabolismo aerobico nella lesione cerebrale (8).

Il potenziale redox mitocondriale risultava altamente diminuito dalla lesione per percussione fluida ove se ne andassero a confrontare i valori con quelli degli animali con sham-lesione, sia nel gruppo OTI che in quello ad una FiO₂ del 30%, ad 1 ora dal termine del trattamento. Quando però l'esposizione di 1 ora ad OTI veniva fatta seguire da 3 ore di O₂ al 100% ad 1.0 ATA, il potenziale redox presentava un'inversione di tendenza che lo portava a valori prossimi a quelli presenti negli animali con sham-lesione. Quando gli Autori andarono a confrontare gli effetti dei diversi trattamenti a 4 ore, gli animali che avevano ricevuto il trattamento OTI presentavano un significativo aumento del potenziale redox mitocondriale in tutte le aree cerebrali campionate se confrontati quei valori con quelli degli animali

con lesione che avevano ricevuto O₂ al 30%. Questi dati stanno ad indicare che la funzione mitocondriale può essere depressa dopo LCT, permane tuttavia un possibile spazio per il recupero e l'ossigenoterapia iperbarica è in grado di accelerarlo.

Alcune recenti evidenze sperimentali, nel medesimo modello di ratto sottoposto a LCT laterale con percussione fluida, hanno dimostrato, nei trattati con OTI e successiva esposizione a iperossia normobarica: un migliorato recupero cognitivo, aumentati livelli cerebrali d'ATP ed una diminuzione della perdita cellulare ippocampale (77). I risultati di questo studio confermano ulteriormente i precedenti riscontri che l'OTI, utilizzata in combinazione con l'iperossia normobarica, sostiene il metabolismo cellulare e questo migliorato metabolismo a sua volta fornisce una sorta di protezione nelle LCT severe.

■ Potenziali meccanismi d'azione dell'OTI nelle LCT

È ormai storicamente associato che il principale meccanismo d'azione dell'ossigenoterapia iperbarica è in questi casi la vasocostrizione ottenuta a livello del circolo cerebrale, con le conseguenti diminuzioni del FsC e dei valori della PIC. Di per sé questa vasocostrizione non risulta essere particolarmente dannosa per le cellule lesionate dato che al tempo stesso è assai elevata la quantità d'O₂ resa disponibile (37,62). Via via che andavano aumentando le evidenze sperimentali al riguardo, l'OTI appariva anche in grado di ridurre l'edema cerebrale e di stabilizzare la barriera emato-encefalica (38,61). Gli studi clinici condotti recentemente sui possibili effetti dell'OTI non fanno che confermare i riscontri che vedono come stabilmente migliorati, dopo ossigenoterapia iperbarica, i pazienti che accedevano ad OTI con una PIC aumentata.

OTI appare in grado di migliorare il metabolismo aerobico nei pazienti con lesione traumatica cranica severa. In seguito a gravi LCT si realizza una crisi energetica relativa, con una spiccata depressione della funzione mitocondriale cerebrale. Questo malfunzionamento a livello della catena respiratoria mitocondriale comporta uno spostamento del metabolismo da aerobico ad anaerobico, con la conseguente riduzione nella produzione d'ATP ed un aumento nel valore del lattato (29,30). Al contempo è fortemente rallentato il trasporto d'O₂ al tessuto cerebrale tanto per il ridotto FsC distrettuale quanto per la diminuita diffusione d'O₂ secondaria all'edema cerebrale. L'ossigenoterapia iperbarica consente invece il trasporto, alle cellule cerebrali colpite, d'una quantità di O₂ che supera ampiamente per entità i quantitativi normalmente disponibili; ciò è reso possibile con l'aumento dell'aliquota d'O₂ disponibile disciolto nel plasma e con il miglioramento del FsC (7,9). Vi sono inoltre numerosi altri lavori che sostengono l'ipotesi che, dopo essere state esposte ad OTI,

le aree cerebrali lesionate sarebbero in grado di utilizzare in modo migliore già i quantitativi d'O₂ normalmente disponibili e che l'ossigenoterapia iperbarica avrebbe un effetto persistente sul tessuto cerebrale colpito (2,7,8,23,52). In studi animali, vi sono sempre maggiori prove sperimentali che questi cambiamenti avverrebbero a livello mitocondriale (8,77). È ancora sconosciuto l'esatto meccanismo con cui l'OTI promuoverebbe il recupero del danno mitocondriale.

■ Aspetti inerenti alla sicurezza ed alla tossicità dell'ossigeno

La maggior parte dei neurochirurghi impegnati a trattare le LCT severe non ha molta dimestichezza con la terapia iperbarica, ed anche tra i neurochirurghi maggiormente sensibilizzati sulla potenzialità della metodica vi sono forti remore all'idea di inserire in camera iperbarica un paziente intubato, con gravi lesioni cerebrali, spesso con lesioni pluridistrettuali, ed ancor di più se la camera iperbarica, come è consentito in altri paesi, è una camera monoposto. Ove si voglia il riconoscimento dell'utilità terapeutica dell'OTI nelle LCT, bisogna vincere alcune sfide tra le quali quella di comprovarne l'eventuale efficacia e quella di stabilire il grado di sicurezza nella esposizione di questi pazienti alla ossigenoterapia iperbarica.

Fortunatamente per i pazienti affetti da LCT ed i dubbi dei curanti, in risposta a quei quesiti giungono in aiuto i lavori fondamentali scritti da Holbach e al. che individuano nella batimetria di 1.5 ATA la pressione ideale di esposizione di tali casi (21-23). Si tratta di una immersione relativamente poco profonda per quelli che sono i protocolli usualmente impiegati in camera iperbarica ove le pressioni usuali di applicazione sono di 2.0÷3.0 ATA. Un trattamento ripetuto di 60' d'OTI ogni 6÷8 ore ad 1.5 ATA riduce di molto il rischio relativo del trattamento e la sua tossicità.

Sulla base dei passati lavori di Rockswold e al. e Weaver e al. appare essere a rischio del tutto contenuto il trattamento di LCT severe in camera iperbarica, sia mono- che pluriposto, ad 1.5 ATA per 60' (50-52,71-72).

Le camere monoposto (non più autorizzate in Italia) sono molto meno costose delle multiposto e possono essere poste all'interno o in prossimità delle unità di terapia intensiva, diventando una sorta di naturale estensione dell'ambiente dedicato al trattamento e cura delle urgenze. Può essere eseguito un monitoraggio continuo della PIC, della pressione arteriosa media (MAP), della pressione di perfusione cerebrale (CPP), della concentrazione di CO₂ di fine espirazione e della tensione tissutale cerebrale d'ossigeno; in aggiunta può essere misurata una pressione venosa centrale o eseguito un monitoraggio con catetere di Swan-Ganz se necessario. È importante eseguire una accurata valutazione delle condizioni polmonari del potenziale candidato ad OTI. Nel lavoro di Rockswold e al. è stata individuata come controindicazione al trattamento la necessità, per po-

ter mantenere un'adeguata ossigenazione, d'avere una FiO₂ > 50% ed una PEEP > 10 al momento dell'accesso ad OTI. È essenziale poter mantenere un'adeguata ventilazione per la intera durata del trattamento; in caso d'emergenza un paziente intubato può essere decompresso a quota superficie ed estratto dalla camera in circa 2 minuti. Rockswold e al. segnalano di provvedere routinariamente alla miringotomia in tali pazienti, ciò per ridurre la stimolazione in corso di trattamento e il conseguente innalzamento della PIC (50).

Il polmone è l'organo che più comunemente e maggiormente risente dell'esposizione all'iperossia in quanto la tensione d'O₂ nel comparto polmonare è sostanzialmente maggiore che negli altri distretti (28). Al meccanismo con cui si instaura la lesione polmonare è stato assegnato il termine di 'stress ossidativo' (32). Elemento centrale di questo processo è il rilascio, da parte dei macrofagi alveolari, di alcune citochine pro-infiammatorie (specie l'IL-8 e la IL-6), ed il susseguente afflusso di cellule attivate nello spazio aereo alveolare (9,10). I valori delle misurazioni di queste citochine nel liquido di lavaggio alveolare bronchiale si sono dimostrati essere predittivi di lesione polmonare acuta e di infezione parenchimale nell'esposizione a concentrazioni inspiratorie d'O₂ sovraffisiologiche (40).

È stato sviluppato il concetto di 'unità-dose tossica polmonare' (UPTD) che consente la comparazione degli effetti sui polmoni di diversi profili iperossici di trattamento (10,74). Una UPTD equivale ad 1 minuto di O₂ al 100% ad 1.0 ATA. Opportuni fattori di conversione (Kp), ovvero dei moltiplicatori del minuto di O₂ al 100% ad 1.0 ATA, ci consentono di quantificare le pressioni d'O₂ che si vengono a realizzare in corso di esposizione ad un dato trattamento iperbarico; in generale si raccomanda di limitare il trattamento ad esposizioni ≤ 615 UPTD, fissando il limite estremo, per singolo trattamento, alle 1425 UPTD (a questa dose ci si può attendere un decremento del 10% nella capacità vitale di un soggetto normale).

Un trattamento OTI di un'ora a 1.5 ATA è pari a 60 × 1.78 Kp ovvero 106.8 UPTD. Nel primo lavoro di Rockswold e al. vennero somministrate, ogni 8 ore, sedute di un'ora a 1.5 ATA con la conseguente esposizione giornaliera di 320 UPTD al giorno (50). Le 24 ore di O₂ al 100% ad 1.0 ATA, recentemente descritte nell'articolo di Toliaš e al., sono l'equivalente di 1440 UPTD (65); un numero questo che è al di sopra del limite massimo fissato per esposizione a O₂ per singolo trattamento. In termini relativi si può affermare che un'ora ad 1.5 ATA comporta l'esposizione ad una dose bassa d'O₂. Nel trial clinico menzionato in precedenza, ove s'ebbero 84 casi trattati di LCT (con 1688 sedute in totale), non fu registrata alcuna sequela permanente ascrivibile all'esposizione ad OTI (50). Si ebbero alcune occasionali complicazioni polmonari (in 10 pazienti degli 84 trattati in totale), ma tutte si rivelarono essere reversibili.

La tossicità da ossigeno, in particolar modo in condizioni di pressione aumentata, può potenzialmente manifestarsi

anche a livello cerebrale. Per l'elevato consumo d'O₂ e per l'alto contenuto di fosfolipidi, il cervello risulta essere particolarmente vulnerabile alla perossidazione lipidica; si aggiunge che il cervello possiede una scarsa protezione naturale contro i radicali liberi, p.es. dispone di una ridotta capacità di detossificazione, con uno *scavenging* alquanto limitato, una bassa attività di catalasi ed è altamente ricco in ferro (una sostanza ch'è in grado di promuovere la formazione di radicali in corso di lesione cerebrale) (13,45,49). Dagli studi di Rockswold e al. si discostano, per la maggior batimetria applicata in questi e per una maggior lunghezza del trattamento, alcuni altri studi sperimentali che dimostrano come a livello cerebrale si inneschi un'aumentata formazione di radicali attivi dell'O₂ ed una perossidazione lipidica cerebrale secondaria (19,44). Non si ha notizia di evidenze di tossicità cerebrale ove si applichi un profilo d'immersione OTI di 60' ad 1.5 ATA. Tuttavia a meglio valutare questo aspetto sono ancora Rockswold e al. a monitorare a livello del FsC ventricolare un isomero della cicloossigenasi, derivato dalla prostaglandina F₂: l'F₂-isoprostano; nel loro studio (dati non ancora pubblicati) non vi è innalzamento nei valori dell'F₂-isoprostano. L'F₂-isoprostano del FsC è prodotto esclusivamente dalla perossidazione dell'acido arachidonico per l'intermediazione catalitica dei radicali liberi. È uno specifico bioindicatore quantitativo della perossidazione lipidica cerebrale *in vivo* (47).

Si può concludere che i trattamenti OTI ad 1.5 ATA possono essere eseguiti su pazienti con LCT severa con una sicurezza relativamente buona e basso rischio di tossicità da O₂, sia che abbiano o meno concomitanti lesioni multiple sia che vengano trattati in una camera multiposto o monoposto.

■ Stato dell'arte e prospettive future

Sono ancora Rockswold e al. a condurre attualmente uno studio clinico randomizzato prospettico nei pazienti affetti da LCT severa. Il disegno dello studio vede il confronto fra tre diversi trattamenti: OTI, iperossia normobarica ed un gruppo controllo (con fondi del National Institute of Neurological Disease and Stroke). OTI è somministrata ad 1.5 ATA per 1 ora e l'iperossia normobarica (FiO₂ 100%) per 3 ore. I trattamenti sono erogati ogni 24 ore per 3 giorni. Studi recenti hanno descritto l'iperossia normobarica (FiO₂ 100%) come un metodo per trasportare livelli sovranormali di ossigeno a pazienti colpiti da LCT severa (35,65). Sono stati descritti miglioramenti nel metabolismo cerebrale e diminuzione della PIC. La relativa facilità di somministrazione ed i suoi bassi costi richiedono le opportune valutazioni a verificarne l'applicabilità come alternativa all'ossigenoterapia iperbarica.

Quello in programma, per Rockswold e al., non è uno studio sull'outcome clinico purtuttavia gli Autori promettono lo studio di alcuni indici con nette proprietà

predittive sull'outcome clinico, cui sono strettamente correlati. Vengono misurati all'inizio, durante ed a 24 ore dalla fine del trattamento; il monitoraggio continuo degli indici predittivi dell'outcome include i valori di PIC, PtO₂, e delle concentrazioni di lattato, glucosio, piruvato e glicerolo nel microdialisato. Prima del trattamento, durante la terapia a 1 e a 6 ore dalla fine del trattamento si rilevano i valori di: FsC, $\Delta_{AV}O_2$, $v_{mC}O_2$, lattato nel LCS, F₂-isoprostano e liquido di lavaggio bronchiale (con misurazioni di IL-8 ed IL-6). I risultati del trial consentiranno un confronto diretto tra OTI ed iperossia normobarica sia in termini di efficacia clinica sulle variabili condizionate dall'outcome sia per quanto attiene le possibili considerazioni sulla tossicità relativa propria alle due metodiche. Verranno inoltre confrontati i valori pre-trattamento con gli effetti al termine delle terapie; verrà altresì valutata la durata degli effetti. Le LCT costituiscono una entità nosologica alquanto eterogenea quanto al grado di lesione ed alla loro severità, lo studio in programma dovrebbe riuscire a permettere di determinare quali siano le LCT severe che rispondono alla terapia, e ciò in termini di classe di punteggio GCS di appartenenza e di tipologia di lesione.

Lo studio prima menzionato di Daugherty e Zhou, dei Laboratori del Medical College della Virginia, ha motivato il quarto braccio che andrà ad arricchire il disegno dello studio in programma (8,77). È una combinazione d'OTI per 60' ad 1.5 ATA, seguito da 3 ore di FiO₂ 100% ad 1.0 ATA. L'ipotesi sperimentale da verificare è che il miglioramento nel metabolismo cerebrale non avvenga tanto durante il trattamento OTI ma che sia piuttosto il trattamento iperbarico, nelle ore successive alla seduta, a condizionare un migliorato uso dell'O₂ grazie ad un reintegro della funzione mitocondriale.

Una volta completato ed analizzato il trial clinico, Rockswold e al. si ripromettono di ricorrere alla PET a meglio documentare la veridicità dell'assunto che il trattamento con ossigenoterapia iperbarica sia in grado di migliorare la disfunzione mitocondriale e di provvedere a rimpiazzare le perdite energetiche dovute alla crisi che segue le gravi LCT nell'uomo. Hovda e coll., all'Università di California - Los Angeles (UCLA), hanno dimostrato una stretta correlazione tra metabolismo cerebrale ed outcome neurologico nelle LCT (15,20,70). Il miglioramento clinico abbinato all'aumentato metabolismo cerebrale, documentato alla PET, potrebbe finalmente dare ineccepibile evidenza del benefico effetto della OTI.

Resta da vedere se i dati accumulati saranno sufficientemente indicativi per istituire un regime di ossigenoterapia iperbarica, da sola o in abbinamento con FiO₂ 100%, come nuovo standard nel trattamento delle LCT o se invece sarà necessario procedere con successivi trial clinici multicentrici sull'outcome. Rockswold e al., sulla base della loro esperienza e della loro significativa review, sono pressoché certi che in entrambi i casi l'OTI si rivelerà essere un trattamento significativo per i pazienti affetti da LCT severa.

■ Riassunto

Oggetto. Rivisitazione critica della letteratura scientifica in materia di efficacia dell'ossigenoterapia iperbarica (OTI) quando applicata nel trattamento delle lesioni cerebrali traumatiche (LCT) e nelle lesioni spinali (LS).

Metodo. Viene qui riportata una analisi diretta della letteratura con particolare riferimento alle autorevolissime recenti review in materia.

Risultati. La ossigenoterapia iperbarica è ormai storicamente documentata agire nel trauma cranico e spinale grazie a dei meccanismi di vasocostrizione cerebrale e d'aumentata disponibilità distrettuale d'ossigeno. A ciò si aggiunge una più recente chiarificazione della azione dell'OTI per la quale è stata identificata una specificità intracellulare d'azione: OTI sarebbe responsabile di un migliorato metabolismo aerobico in quanto contribuisce ad un più pronto recupero del danno mitocondriale.

La somministrazione di OTI nelle LCT/LS è alquanto sicura e priva di effetti collaterali significativi quando attuata secondo il profilo di trattamento che si è rivelato essere quello ideale in questi casi, ovvero ad 1.5 atmosfere assolute (1.5 ATA), pari a 5 metri di colonna d'acqua (mca), per 60 minuti.

Conclusioni. Il ricorso ad OTI nelle LCT/LS rimane controverso. Sono tuttavia sempre più numerosi i riscontri clinici e più solide le evidenze che identificano l'OTI come trattamento dotato di reale efficacia nei pazienti con LCT/LS, specie negli affetti da LCT severe. Sono comunque necessari ulteriori studi per una completa disamina del ruolo della OTI nelle LCT gravi; è in particolar modo auspicabile uno studio clinico randomizzato prospettico multicentrico.

Parole chiave: Ossigenoterapia iperbarica, Trauma cranico e spinale.

■ Bibliografia

- 1) Artru F, Chacornac R, Deleuze R. Hyperbaric oxygenation for severe head injuries: preliminary results of a controlled study. *Eur Neurol* 1976;14:310-318.
- 2) Artru F, Philippon B, Gai T, et al. Cerebral blood flow, cerebral metabolism and cerebrospinal fluid biochemistry in brain-injured patients after exposure to hyperbaric oxygen. *Eur Neurol* 1976;14:351-364.
- 3) Azbill RD, Mu X, Bruce-Keller AJ, et al. Impaired mitochondrial function, oxidative stress and altered antioxidant enzyme activities following traumatic spinal cord injury. *Brain Res* 1997;765:283-290.
- 4) Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, et al. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992;77:360-368.
- 5) Bullock KM, Mahon R. Hypoxia and traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2006;104:170-172.
- 6) Clifton GL, Miller ER, Choi SE, et al. Lack of effect of hypothermia in acute brain injury. *N Engl Med* 2001;344:556-563.
- 7) Contreras FL, Kadekaro M, Eisenberg HM. The effect of hyperbaric oxygen on glucose utilization in a freeze traumatized rat brain. *J Neurosurg* 1988;68:137-141.
- 8) Daugherty WP, Levasseur JE, Sun D, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on cerebral oxygenation and mitochondrial function following moderate lateral fluid-percussion injury in rats. *J Neurosurg* 2004;101:499-504.
- 9) Deaton PR, McKellar CT, Culbreth R, et al. Hyperoxia stimulates interleukin-8 release from alveolar macrophages arid U937 cells: Attenuation by dexamethasone. *Am J Physiol* 1994;267:L187-L192.
- 10) DeForge LE, Preston AM, Takeuchi E, et al. Regulation of interleukin-8 gene expression by oxidant stress. *J Biol Chem* 1993;268:25568-25576.
- 11) Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, et al. Further studies on free-radical pathology in the major central nervous system disorders: Effect of very high doses of methylprednisolone on the functional outcome, morphology, and chemistry of experimental spinal cord impact injury. *Can J Physiol Pharmacol* 1982;60:1415-1424.
- 12) De Salles AA, Muizelaar JP, Young HP. Hyperglycemia, cerebrospinal fluid, lactic acidosis, and cerebral blood flow in severely head-injured patients. *Neurosurgery* 1987;21:45-50.
- 13) Dixon CE, Lyeth BG, Povlishock JT, et al. A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat. *J Neurosurg* 1987;67:110-119.
- 14) Dunn JE, Connolly JM. Effects of hypobaric and hyperbaric oxygen on experimental brain injury. in: Brown W, Cox BG, ed. *Hyperbaric Medicine*, Washington, DC: National Research Council, 1966:447-454.
- 15) Glenn TC, Kelly DF, Boscardrn WJ, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1239-1250.
- 16) Gaab MR, Trost HA, Akantara A, et al. 'Ultra-high' dexamethasone in acute brain injury. Results from a prospective randomized double-blind multicenter trial (GUDHIS). German Ultra-high Dexamethasone Head Injury Study Group. *Zentralbl Neurochir* 1994;55:135-143.
- 17) Graham DI, Adams JH, Doyle D. Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 1978;39:213-234.

- 18) Hayakawa T, Kanai N, Kuroda R, et al. Response of cerebrospinal fluid pressure to hyperbaric oxygenation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:580-586.
- 19) Harabin AL, Braisted JC, Flynn ET. Response of antioxidant enzymes to intermittent and continuous hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 1990;69:328-335.
- 20) Hattori N, Huang SC, Wu HM, et al. Correlation of regional metabolic rates of glucose with Glasgow Coma Scale after traumatic brain injury. *J Nucl Med* 2003;44:1709-1716.
- 21) Holbach KH, Schröder FK, Köster S. Alterations of cerebral metabolism in cases with acute brain injuries during spontaneous respiration of air, oxygen and hyperbaric oxygen. *Eur Neurol* 1972;8:158-160.
- 22) Holbach KH. Effect of hyperbaric oxygenation (HO) in severe injuries and in marked blood flow disturbances of the human brain. in: Scbumiann K, ed. *Advances in Neurosurgery*, Vol. 1, Berlin: Springer, 1973: 158-163.
- 23) Holbach KH, Caroli A, Wassmann H. Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions of normo- and hyperbaric oxygen pressures. *J Neurol* 1977;217:17-30.
- 24) Illingworth C. Treatment of arterial occlusion under oxygen at two atmospheres pressure. *Br Med J* 1962; 2:1271-1275.
- 25) Ingvar DH, Lassen, NA. Treatment of focal cerebral ischemia with hyperbaric oxygenation. *Acta Neurol Scand* 1965;41:92-95.
- 26) Jacobson I, Harper AM, McDowall DG. The effects of oxygen under pressure on cerebral blood flow and cerebral venous oxygen tension. *Lancet* 1963;2:549.
- 27) Jacobson I, Lawson OD. The effect of hyperbaric oxygen on experimental cerebral infarction in the dog. *J Neurosurg* 1963;20:849-859.
- 28) Klein J. Normobaric pulmonary oxygen toxicity. *Anesth Analg* 1990;70:195-207.
- 29) Lambertsen CJ, Kough RH, Cooper DY, et al. Oxygen toxicity; effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *J Appl Physiol* 1953;5:471-486.
- 30) Levasseur JE, Alessandri B, Reinert M, et al. Fluid percussion injury transiently increases then decreases brain oxygen consumption in the rat. *J Neurotrauma* 2000;17:101-112.
- 31) Lifshitz J, Sullivan PG, Hovda DA, et al. Mitochondrial damage and dysfunction in traumatic brain injury. *Mitochondrion* 2004;4:1-9.
- 32) Mantell LL, Horowitz S, Davis JM, et al. Hyperoxia-induced cell death in the lung - the correlation of apoptosis, necrosis, and inflammation. *Ann NY Acad Sci* 1999;887:171-180.
- 33) Marshall LF, Maas AI, Marshall SB, et al. A multicenter trial on the efficacy of using tirilazad mesylate in cases of head injury. *J Neurosurg* 1998;89:519-525.
- 34) McIntosh TK, Vink R, Noble L, et al. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a lateral fluid-percussion model. *Neuroscience* 1989;2fi:233-244.
- 35) Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, et al. Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg* 1999;91:1-10.
- 36) Miller JD, Fitch W, Ledinghani IM, et al. The effect of hyperbaric oxygen on experimentally increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 1970;33:287-296.
- 37) Miller JD, Ledingham IM. Reduction of increased intracranial pressure. *Arch Neurol* 1971;24:210-216.
- 38) Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits reduces brain vascular permeability and blood flow. *Stroke* 1995;26:2307-2312.
- 39) Moody RA, Mead CO, Ruamsuke S, et al. Therapeutic value of oxygen at normal and hyperbaric pressure in experimental head injury. *J Neurosurg* 1970; 32:51-54.
- 40) Muehlstedt SG, Richardson CJ, Lyte M, et al. Cytokines and the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Surgery* 2001;130:602-609.
- 41) Muizelaar JP. Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebral metabolism after severe head injury. in: Becker DP, Gudeman SK, ed. *Textbook of Head Injury*, Philadelphia, PA; WB Saunders, 1989: 221-240.
- 42) Murr R, Stummer W, Schürer L, et al. Cerebral lactate production in relation to intracranial pressure, cranial computed tomography findings, and outcome in patients with severe head injury. *Acta Neurochir* 1996;138:928-937.
- 43) Narayan RK, Michel ME, Ansell B, et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma* 2002;19:503-557.
- 44) Noda X, McGeer PL, McGeer EML. Lipid peroxide distribution in brain and the effect of hyperbaric oxygen. *J Neurochem* 1983;40:1329-1372.
- 45) Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, et al. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. *J Neurosurg* 1984;61:241-253.
- 46) Ortega BD, Demopoulos HB, Ransohoff J. Effect of antioxidants on experimental cold-induced cerebral edema. in: Reufen HJ, Scnurmann K, ed. *Steroids and Brain Edema*, New York: Springer-Verlag, 1972:167-175.
- 47) Praticò D, Barry OP, Lawson JA, et al. IPF_{2a}-I: an index of lipid peroxidation in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3449-3454.
- 48) Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989;70:222-230.

- 49) Robertson CS, Contant CF, Gokaslan ZL, et al. Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference, and outcome in head injured patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:594-603.
- 50) Rockswold GB, Ford SE, Anderson DL, et al. Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg* 1992;76:929-934.
- 51) Rockswold GL, Ford SE, Anderson BJR, et al. Patient monitoring in the monoplace hyperbaric chamber. *Hyperb Oxygen Rev* 1985;6:161-168.
- 52) Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, et al. The effects of hyperbaric oxygen on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain-injured patients. *J Neurosurg* 2001;94:403-411.
- 53) Rockswold SB, Rockswold GL, Defillo A. Hyperbaric oxygen in traumatic brain injury. *Neurol Res*, 2007, Vol. 29, March:162-172.
- 54) Saltzmann HA, Smith RL, Fuson HO, et al. Hyperbaric oxygenation. *Monogr Surg Sci* 1965;2:1-68.
- 55) Siddiqui A, Davidson JD, Mustoe TA. Ischemic tissue oxygen capacitance after hyperbaric oxygen therapy: a new physiologic concept. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:148-155.
- 56) Siesjö BK, Agardh CD, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metabol Rev* 1989;1:165-211.
- 57) Siesjö BK. Basic mechanisms of traumatic brain damage. *Ann Emerg Med* 1993;22:959-969.
- 58) Siesjö BK, Siesjö P. Mechanisms of secondary brain injury. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:247-268.
- 59) Smith G, Lawson S, Renfrew I, et al. Preservation of cerebral cortical activity by breathing oxygen at two atmospheres of pressure during cerebral ischemia. *Surg Gynecol Obstet* 1961;113:13-16.
- 60) Springer JE, Azbill RD, Carlson SL. A rapid and sensitive assay for measuring mitochondrial metabolic activity in isolated neural tissue. *Brain Res Brain Res Protoc* 1998;2:259-263.
- 61) Sukoff MH, Hoflin SA, Jacobson JH. The protective effect of hyperbaric oxygenation in experimentally produced cerebral edema and compression. *Surgery* 1967;62:40-46.
- 62) Sukoff MH, Hollin SA, Espinosa OE, et al. The protective effect of hyperbaric oxygenation in experimental cerebral edema. *J Neurosurg* 1968;29:236-241.
- 63) Sukoff MH, Kagatz KE. Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurgery* 1982;10:29-38.
- 64) Tindall GT, Wilkins RH, Odom GL. Effect of hyperbaric oxygenation on cerebral blood flow. *Surg Forum* 1965;16:414-416.
- 65) Toliaas CM, Reined M, Seller R, et al. Normobaric hyperoxia-induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study. *J Neurosurg* 2004;101:435-444.
- 66) Valadka AB, Goodman JC, Gopinath SP, et al. Comparison of brain tissue oxygen tension to microdialysis-based measures of cerebral ischemia in fatally head-injured humans. *J Neurotrauma* 1998;7:509-519.
- 67) Van den Brink WA, Van Santbrink H, Steyerberg EW, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurg* 2000;46:868-876.
- 68) Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, et al. Mitochondrial dysfunction after experimental and human brain injury and its possible reversal with a selective N-type calcium channel antagonist (SNX-111). *Neurol Res* 1997;19:334-339.
- 69) Verweij BH, Muizelaar P, Vinas FC, et al. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg* 2000;93:815-820.
- 70) Vespa HM, McArthur D, O'Phelan K, et al. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome six months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:865-877.
- 71) Weaver LK. Management of critically ill patients in the monoplace hyperbaric chamber. in: Kindwall EP, Whelan HT, ed. *Hyperbaric Medicine Practice*, 2nd edn, Flagstaff, AZ: Best Publishing Company, 1999: 245-279.
- 72) Weaver LK. Operational use and patient monitoring in the monoplace chamber. *Respir Care Clin N Am* 1999;5:51-92.
- 73) Whalen RE, Heyman A, Saftzman H. The protective effect of hyperbaric oxygenation in cerebral anoxia. *Arch Neurol* 1966;14:15-20.
- 74) Wright WB. Use of the University of Pennsylvania Institute for Environmental Medicine procedure for calculation of cumulative pulmonary oxygen toxicity. Report 2-72, Washington, DC: US Navy Experimental Diving Unit, 1972.
- 75) Wüllenweber R, Gött U, Holbach KH. rCBF during hyperbaric oxygenation. in: Brock M, Fieschi C, Ingvar DH, Lassen NA, Schiirmann K, ed. *Cerebral Blood Flow*, Berlin: Springer-Verlag, 1969:270-272.
- 76) Young W. Role of calcium in central nervous system injuries. *J Neurotrauma* 1992;9:S9-S25.
- 77) Zhou Z, Daugherty WP, Sun D, et al. Hyperbaric oxygen treatment protects mitochondrial function and improves cognitive recovery in rats following lateral fluid percussion injury. *J Neurosurg* 2007;106(4): 687-694.