

OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA PER TRAUMA CRANICO



L'ossigenoterapia iperbarica (HBOT) è un trattamento mediante il quale vengono somministrate al paziente alte concentrazioni di ossigeno a una pressione maggiore della pressione atmosferica a livello del mare (ovvero 1 atmosfera assoluta, ATA). L'aumento della pressione parziale di ossigeno (pO_2) nel sangue e il conseguente miglioramento del metabolismo mitocondriale / ossigenazione dei tessuti costituisce l'effetto dell'HBOT.

Dato che il contenuto di ossigeno disciolto nel plasma aumenta linearmente dopo che l'emoglobina è saturata al 100%, l'ossigeno legato al plasma può essere usato più facilmente di quello legato all'emoglobina che consente il rilascio di ossigeno nei tessuti anche in assenza di globuli rossi. Pertanto, l'HBOT induce una capacità di trasporto dell'ossigeno molto più grande nel sangue che aumenta notevolmente la forza motrice della diffusione dell'ossigeno nei tessuti.

Sebbene la vasocostrizione cerebrale indotta da HBOT sembri indesiderabile nel contesto di condizioni ischemiche, ciò potrebbe non essere necessariamente deleterio a causa della maggiore disponibilità di ossigeno nei tessuti feriti. L'HBOT può anche contrastare la vasodilatazione dei capillari all'interno dei tessuti ipossici, minimizzando così la raccolta di fluidi extra-vascolari (edema) che alla fine riduce l'edema vasogenico cerebrale e la conseguente riduzione della pressione intracranica (ICP).

Prove emergenti hanno mostrato gli effetti neuroprotettivi dell'HBOT in una serie di lesioni multiple e/o disturbi. Le applicazioni cliniche più comuni includono la malattia da decompressione, l'avvelenamento da monossido di carbonio, la riduzione al minimo dei danni ai tessuti indotti dalla radioterapia e il miglioramento degli innesti cutanei.

Esistono numerosi usi "non approvati" dell'HBOT che si concentrano su disturbi neurologici più complessi, tra cui autismo, sclerosi multipla e ictus, che hanno mostrato risultati promettenti in contesti sperimentali, ma l'efficacia clinica è ancora sfuggente. Recenti sforzi hanno applicato l'HBOT alla lesione cerebrale traumatica.

Negli ultimi decenni, i meccanismi neuroprotettivi dell'HBOT sono stati studiati in una varietà di modelli animali di TBI. Il lavoro iniziale nei cani ha dimostrato che l'HBOT è stato in grado di aumentare l'erogazione di ossigeno nei tessuti e di proteggere il tessuto della penombra dall'ischemia secondaria. Sulla base del modello del cane, nei ratti è stata condotta una simile

lesione cerebrale indotta da congelamento per valutare l'utilizzo locale del glucosio cerebrale usando la tecnica autoradiografica del 2-deossiglucosio. Rispetto agli animali sottoposti a NBOT, un corso di HBOT di quattro giorni (2 ATA per 90 minuti al giorno) ha invertito in modo significativo l'utilizzo depresso di glucosio all'interno della sostanza grigia ipsilaterale alla lesione.

È interessante notare che l'HBOT tendeva a ridurre l'utilizzo del glucosio negli animali operati in modo fittizio. Tuttavia, non era ancora chiaro se i risultati favorevoli fossero direttamente attribuibili al miglioramento del metabolismo del glucosio associato all'HBOT. I miglioramenti dell'HBO nell'ossigenazione dei tessuti e nella funzione metabolica mitocondriale sono stati ulteriormente studiati in un modello di ratto di lesione da percussione fluida (FPI). I trattamenti HBOT (1 ora 1,5 ATA con 3 ore di ossigeno normobarico al 100%) sono notevolmente migliorati, 1) pO₂ del tessuto cerebrale (più di 6 volte) vicino al sito della lesione; 2) consumo di ossigeno nel tessuto cerebrale ex vivo (vO₂, più di 1 volte); e 3) recupero dell'attività metabolica mitocondriale sinaptosomiale.

Dato che la prognosi della TBI dipende chiaramente dai processi di morte cellulare e sopravvivenza che si verificano all'interno dei tessuti traumatizzati, le terapie neuroprotettive devono mitigare e migliorare la sopravvivenza e il funzionamento all'interno del rimanente tessuto cerebrale perilesionale. Gli effetti neuroprotettivi dell'HBOT contro i danni cerebrali secondari nella regione della penombra sono stati ampiamente studiati.

Utilizzando un modello di deformazione corticale dinamica (DCD) per produrre contusione cerebrale focale nei ratti, l'HBOT (2 sessioni a 2,8 ATA per 45 min / ciascuno) è stato somministrato a 3 ore dopo TBI e confrontato con gli effetti di NBOT. Ci sono stati volumi di lesione significativamente più piccoli e un numero ridotto di cellule terminali di deossinucleotidil transferasi dUTP nick-end (TUNEL, un biomarcatore per l'apoptosi) dopo l'HBOT. L'ossigenoterapia normobarica (100%) ha anche migliorato le misure dei tessuti ma non nella misura trovata dopo l'HBOT.

Il modulatore anti-apoptotico, il linfoma a cellule B (Bcl-2), è stato aumentato dopo l'HBOT e correlato alla ridotta apoptosi dei tessuti. Cambiamenti simili sono stati riscontrati per l'espressione di linfoma extra-grande (Bcl-xl) a cellule B, mentre la proteina pro-infiammatoria, la proteina X associata a linfoma a cellule B (Bax), è stata osservata principalmente negli astrociti anziché nei neuroni. È stato dimostrato che il rapporto tra Bax pro-apoptotico e proteine Bcl-2 / Bcl-xl antiapoptotiche agisce come un "reostato" che imposta la soglia [44] della suscettibilità all'apoptosi modulando in modo competitivo l'apertura del poro di transizione della permeabilità mitocondriale (mPTP).

L'espressione migliorata di Bcl-2 inibisce l'mPTP che successivamente conserva l'omeostasi mitocondriale e quindi l'integrità della catena di trasporto degli elettroni. Palzur et al. Hanno quindi ipotizzato che aumenti indotti dall'HBOT nell'espressione di Bcl-2 e il conseguente aumento della biodisponibilità dell'ossigeno intracellulare possano contribuire sia a preservare l'integrità mitocondriale sia a ridurre l'attivazione della via apoptotica mediata dai mitocondri a seguito di TBI.

Nello stesso modello animale, HBOT (2,8 ATA per 45 minuti a 3 e 24 ore dopo l'infortunio) ha sostanzialmente facilitato il recupero dell'espressione mPTP. Successivamente, la lesione indotta da TBI alla morfologia dei tessuti è stata invertita con una maggiore sopravvivenza neuronale e preservato l'architettura assonale all'interno dei tessuti perilesionali [6]. Sono stati riportati anche risultati simili di miglioramento redox mitocondriale dopo HBOT nel modello FPI di TBI.

La conservazione dell'integrità mitocondriale da parte dell'HBOT ha ostacolato l'attivazione delle vie apoptotiche associate ai mitocondri abbassando significativamente le espressioni caspasi 3 e 9, ma non la caspasi 8 (fondamentali per la via apoptotica non mitocondriale) nei tessuti cerebrali

feriti. Questi risultati sottolineano l'importanza delle riduzioni indotte dall'HBOT nella morte cellulare ritardata all'interno della penombra dei tessuti dopo la TBI. Tali meccanismi fanno eco alla neuroprotezione dell'HBO osservata nell'ischemia cerebrale e nell'emorragia subaracnoidea.

L'infiammazione acuta svolge anche un ruolo importante nel danno cerebrale secondario dopo TBI. Un afflusso di cellule infiammatorie indotte da TBI fornisce la fonte primaria di attività delle metalloproteinasi della matrice (MMP). Gli MMP nel cervello ferito svolgono inoltre un ruolo deleterio e promuovono la morte cellulare, inclusa l'apoptosi.

Gli effetti dell'HBOT sull'infiltrazione infiammatoria e sull'espressione di (MMP) sono stati esplorati in un modello di ratto di DCD. Sia HBOT (2,8 ATA per 45 minuti a 3 ore dopo l'infortunio e due volte al giorno in seguito per 3 giorni consecutivi) che NBOT hanno ridotto significativamente i neutrofili mieloperossidasi positivi all'interno della penombra traumatica, ma l'HBOT ha avuto un effetto più pronunciato. L'HBOT ha anche ridotto significativamente l'elevazione dell'espressione di MMP-9 associata a infiltrazione neutrofila.

Pertanto, HBOT riduce sostanzialmente gli effetti dannosi dell'infiammazione riducendo la sovraespressione di MMP-9 che si traduce quindi in una riduzione della morte cellulare ritardata nei tessuti penumbrali che circondano il sito della lesione. È interessante notare che è stato anche proposto di ridurre il MMP-9 come meccanismo sottostante associato alla neuroprotezione indotta dal pretrattamento HBO contro la TBI ad alta quota in un modello di ratto.

Tuttavia, ciò che è ancora irrisolto è se il numero ridotto di cellule apoptotiche che seguono l'HBOT è un effetto anti-apoptotico diretto o una conseguenza secondaria dovuta agli effetti anti-infiammatori dell'HBOT. Ulteriori studi sono garantiti per rivelare i complessi meccanismi alla base degli effetti neuroprotettivi dell'HBOT dopo TBI.

L'indagine traslazionale di HBOT in una varietà di modelli di TBI ha dimostrato effetti neuroprotettivi in assenza di aumento della tossicità dell'ossigeno quando viene somministrata una pressione inferiore a 3 ATA. Tutti gli studi sull'uomo hanno coinvolto pazienti con TBI grave e sono probabilmente più efficaci nei pazienti con TBI lieve o moderato. Recenti sperimentazioni cliniche favoriscono l'HBOT come strategia terapeutica sicura e promettente per i pazienti con TBI. Sebbene sia NBOT (ossigeno normobarico) sia HBOT a 1,5 ATA possano essere neuroprotettivi, HBOT esercita effetti più robusti e duraturi sull'assenza di tossicità polmonare o cerebrale dell'ossigeno.

Lei Huang e Andre Obenaus. (2011). Ossigenoterapia iperbarica per trauma cranico. Ricerca di gas medicali.