

"L'OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA

IN CHIRURGIA ESTETICA E RICOSTRUTTIVA"

Dott. Mariano Marmo

FISIOLOGIA DELL'OSSIGENO IPERBARICO.

La terapia iperbarica consiste nell'impiego clinico dell'ossigeno, o di una miscela di ossigeno con altri gas a pressioni superiori a quella atmosferica² in camere iperbariche multiposto o monoposto dove l'O₂ deve corrispondere a requisiti di purezza come prescritto dalla Farmacopea Ufficiale. (1-4) In condizioni normobariche il trasporto dell'O₂ nel sangue avviene secondo due modalità: legato chimicamente all'emoglobina o disciolto fisicamente nel plasma. Ad una pressione atmosferica di 760 torr. (1 atm) la pO₂ è di 159 torr nell'aria e di 100 torr nell'area alveolare, pertanto l'emoglobina si lega chimicamente con l'O₂ presentando una saturazione del 97% (1 g di Hb lega 1,34 ml di O₂) ed è capace di trasportare nei tessuti 20 ml circa di O₂ per 100 ml di sangue. La quantità di O₂ fisicamente disciolta nel plasma è, invece, modesta: 0,3 ml per 100 ml di sangue. (1,4,5) La quota di O₂ legata chimicamente viene trasferita ai tessuti attraverso la forma fisicamente disciolta in misura di circa 5 ml/100 di sangue, in condizioni di riposo.

Ad una pressione di 3 atmosfere si avrà una quantità di O₂ disciolto nel plasma di 6,78 ml/100 di sangue, quantità necessaria ai bisogni metabolici dei tessuti. (6)

Il destino intracellulare di O₂ è quello di essere captato dalla catena mitocondriale e quindi combinato con l'idrogeno per formare acqua in un processo che richiede l'azione di 4 elettroni: $4 e^- + 4H^+ + O_2 \rightarrow 2H_2O$. Questa forma di reazione è quella più comune: tuttavia dall'1 al 2% dell'ossigeno subisce una riduzione che avviene per l'addizione successiva di elettroni solitari.

Tale via dà origine ai "radicali liberi" dell'ossigeno con una struttura elettronica instabile e con proprietà ossidabili. Tra questi, l'anione superossido O₂⁻ ed il radicale idrossilico HO°, sono quelli tra i più aggressivi verso le strutture lipidiche cellulari, provocando delle lipoperossidazioni, i cui prodotti finali (idroperossidi) subiscono una decomposizione portando alla formazione di prodotti stabili (malondialdeide) e idrocarburi volatili (etano, pentano). Sia i primi che i secondi possono essere dosati per verificare *in vivo*, l'entità della lipoperossidazione: il test dell'acido tiobarbiturico per la

malondialdeide, ed il metodo gascromatografico dell'aspirato, per quanto concerne la concentrazione dell'etano e del pentano. Alla formazione di queste sostanze consegue la genesi di prodotti fluorescenti, quali le lipofuscine (presenti nel cervello dell'anziano) e la liberazione di acidi grassi insaturi, tra cui l'arachidonico, che, in presenza di fosfolipasi A₂, innesca la via delle ciclo ossigenasi con produzione di prostaglandine ed altri mediatori della flogosi che a loro volta aumentano la formazione di radicali liberi dell'ossigeno. Il circolo vizioso che ne consegue da quindi origine ad un processo flogistico. Un arresto di questo meccanismo può essere ottenuto con sostanze riducenti (cosiddetti chelatori), quali le vitamine E e C, il b carotene, acido urico, glutatione, mannitolo, magnesio, litio, sodio succinato, zinco, selenio, ecc., o con farmaci che sollecitino i sistemi fisiologici di detossificazione, come il diclofenac (sali di idrossietilpirrolidina o di dietilamina), clorpromazina, prometazina, etossichina, barbiturici, cinnoxicam [4-cinnamoyl-2 metil-N(2-piridil) 2H-1,2 benzotiazin-3-carbossamide-1,1-diossido] ed i lazaroidi (21 amino steroidi) o direttamente con enzimi naturali quali la superossido dismutasi (SOD), o artificiali come il propilgallato (PG), l'alfamercaptio propionilglicina, l'idrossianisolo butilato



(BHA). Se da una parte l'ossigeno in iperbarismo induce la formazione di queste sostanze altamente reattive, dall'altra stimola i sistemi difensivi che permettono di controllarne gli effetti. Un sistema enzimatico zinco-dipendente comprendente la SOD ed alcune catalasi, provvede, con la perossidasi, alla neutralizzazione fisiologica dei radicali liberi prodotti³ (2, 6).

OSSIGENAZIONE E PERFUSIONE DELLE FERITE.

La stimolazione alla riparazione richiede una grande quantità di substrati a rapida utilizzazione, tra i quali l'ossigeno ne rappresenta un componente fondamentale. Le esigenze trofiche nella cicatrizzazione sono massime proprio nella fase in cui la circolazione capillare risulta essere più mortificata. (7) Esiste, in questa fase, una differenza di gradienti in ossigeno tra le zone dei tessuti indenni e quelli lesi a pochi micron di distanza, ed a bassa pressione di ossigeno.

Niinikoski dimostrò che l'aumento della pressione dell'ossigeno migliorava la cicatrizzazione. Nel ratto, la resistenza allo stiramento delle ferite aumenta dal 18 al 70% con l'aumentare della concentrazione dell'ossigeno. Quando poi, l'ossigeno viene somministrato in misura del 70%, la capacità allo stiramento è del 35% superiore ai controlli se il trattamento avviene con O₂ puro ed in condizioni iperbariche. (7, 9).

Impianti sottocutanei di spugna di cellulosa per stimolare il tessuto di granulazione, in condizioni sperimentali, e contenenti un ampio spazio morto, hanno dimostrato che l'O₂ favorisce un aumento di accumulo di collagene, un miglioramento dei legami incrociati col collagene stesso (inteso come aumento del rapporto tra collagene insolubile e collagene totale), maggiore differenziazione delle cellule della lesione con aumento del rapporto RNA/DNA. Inoltre, in questo importante esperimento, Niikoski e coll. dimostrarono che, negli impianti con grande spazio morto, l'accumulo di idrossiprolina era quasi direttamente proporzionale alla PO₂ tissutale. (7, 15).

Negli impianti sottili la quantità di idrossiprolina, nel gruppo di ratti normossici e iperossici, non presentava differenze importanti, ma il valore, al quindicesimo giorno, nel gruppo ipossico, era notevolmente inferiore a quello dei controlli.⁴

Questi risultati, insieme ai dati dei livelli della PO₂, rispecchiano quelle eseguite con microelettrodi O₂ impiantati nelle camere dell'orecchio di coniglio. Secondo questi ultimi dati, nell'area delle fibre di collagene di recente formazione, la pressione minima intercapillare dell'O₂ rimane costantemente fra 20 e 35 mmHg. I fibroblasti più vicini ai capillari distali sembrano virare verso una pressione di O₂ leggermente bassa, dai 30 ai 35 mmHg. (7, 8, 15, 16)

Misurazioni effettuate per mezzo di tonometri Silastic impiantati, dimostrano che nelle incisioni paramediane dei conigli, la PO₂ del tessuto sottocutaneo si aggira tra 23 e 33 mmHg, mentre la PO₂ del muscolo si trova tra i valori di 21 e 33 mmHg (7, 9, 17).

Risulta strano, da questi ultimi risultati, che, se da una parte un elevato grado di ossigenazione aumenta la resistenza allo stiramento delle ferite da incisione chiuse in via primaria, dall'altra il collagene si trova sui livelli critici di PO₂ per la sua sintesi.

Una spiegazione plausibile potrebbe essere quella di un miglioramento nella formazione dei legami crociati del collagene della ferita in condizioni iperossiche. Questa ipotesi trova conferma nelle ricerche di Chvapil e coll. i quali dimostrano che la maturazione del collagene nelle sezioni di cute embrionale nel pulcino, aumenta quando la concentrazione dell'O₂ del gas d'incubazione è portata dal 20 al 95%. (18)

CICATRIZZAZIONE ED INFEZIONE: RUOLO DELL'OSSIGENO

La buona perfusione di un tessuto è la garanzia ad una resistenza alle sovrapposizioni batteriche durante il processo di cicatrizzazione. In seguito ad una contaminazione, si verifica il processo della *chemiotassi*, cioè della migrazione, dai vasi al locus interessato, di neutrofili e monociti. Questo fenomeno è seguito da quello dell'opsonizzazione, grazie al quale, il microorganismo, rivestito di proteine dette opsonine, si lega ai recettori superficiali del leucocita, avviando la fagocitosi. (19)

Consensualmente alla fagocitosi si verifica un processo che riflette l'aumento del metabolismo ossidativo: lo "scoppio ossidativo". In questa fase si assiste ad un aumento della formazione di perossido di idrogeno (H₂O₂) e di superossido (O₂⁻). L'incremento riguarda anche l'ossidazione glucosidica, attraverso deviazione dell'esoso monofosfato.

Viene, così, attivato, durante la fagocitosi, un sistema enzimatico, autorigenerante, che consuma O₂ e produce H₂O₂ e O₂⁻, sostanze, queste, altamente reattive, ad attività microbica diretta ed indiretta. La distribuzione batterica ad opera dei leucociti è un meccanismo che può verificarsi in stretta dipendenza di O₂ o in assenza di questo. (20)

Nel primo caso, il ruolo dell'enzima *mieloperossidasi* (MPO) si esplica nella ossidazione in presenza di H₂O₂, di ioni aloogenati (I⁻ Cl⁻ o Br⁻), in ioni ipoalogenati, secondo la reazione:



L'attività microbica di questa reazione è multifattoriale, ed è ancora da chiarire:

- Distruzione batterica per incorporazione degli ioni aloogenati nella parete cellulare batterica?
- Formazione di aldeidi ad attività microbica formatesi dall'azione dell'MPO sui gruppi carbossilici degli aminoacidi di parete?
- Distruzione dei doppi legami della parete cellulare microbica ad opera di molecole di O₂ altamente reattive formatesi per azione della MPO?

Resta fondamentale, comunque, l'acquisizione che, l'azione dei derivati dell'O₂ può inattivare batteri anche senza MPO. infatti, a concentrazione di PO₂ piuttosto elevate, come si verifica nella ossigenoterapia iperbarica, sia il perossido di idrogeno (H₂O₂), che l'anione superossido (O₂⁻), sono altamente tossici per i microorganismi. (20, 22)

Questa tossicità dipende, tuttavia, dal contenuto, in essi, rispettivamente di enzimi zinco dipendenti quali la *catalasi* e la *superossido dismutasi* (SOD): gli anaerobi contengono scarsissime quantità di SOD, gli aerobi al contrario, ne posseggono

no alti livelli. (21-23)

I meccanismi che presiedono all'attività microbica indipendente dall'ossigeno sono rappresentati da eterogenee sostanze quali: la *lattoferrina* (chelazione del ferro indispensabile per la crescita batterica); il *lisozima* (attività digerente sui microorganismi); *acidi* (formatesi nei vacuoli fagocitici) e *proteine cationiche* dei granuli (mediante l'attività microbica).

(24)

L'O₂, a pressioni più elevate di quella ambientale, sembra essere il substrato essenziale nell'azione della fagocitosi leucocitaria nei tessuti resi ipossici da lesioni traumatiche e metaboliche. Durante l'ossigenoterapia iperbarica, la correzione della perfusione il controllo batterico, l'azione anti-edemigena, la stimolazione fibroblastica e l'angiogenesi sono i principi chiamati in causa già durante le prime fasi del complesso fenomeno della cicatrizzazione, da noi sintetizzato sulla tabella I. La prima tappa è rappresentata dalla reazione infiammatoria durante la quale avviene l'angiogenesi, uno degli eventi più importanti per la formazione del tessuto di granulazione destinato alla riparazione tissutale. Lo sviluppo di nuovi vasi avviene per un processo di gemmazione dell'endotelio dei piccoli vasi presenti nel tessuto che cominciano ad anastomizzarsi fra loro. L'angiogenesi è un fenomeno influenzato da numerosi fattori capaci di inibire o stimolare la crescita dei vasi, di indirizzare il senso di tale crescita, l'entità del flusso ematico e la loro differenziazione. (25)

Clark osservò neoformazione di vasi, soprattutto a partire da quei capillari nei quali vigevano un alto flusso ed un'elevata pressione. L'angiogenesi è influenzata però anche da fattori metabolici derivanti dal sangue e dalle mastcellule: Platelet Derived Growth Factor, Epidermal Growth Factor, Fibroblast Growth Factor, Tumor Angiogenic Factor. Tale processo è invece inibito da alcuni prodotti metabolici quali anidride carbonica, acido lattico e cAMP (26). L'ossigeno gioca in tutto ciò un ruolo fondamentale. La sua tensione influenza l'orientamento dei vasi neoformati secondo le proprietà meccaniche del tessuto lesso. Fino a quando non si raggiungerà la maturazione del tessuto di riparazione, la velocità di flusso nei capillari e la tensione di O₂ costituiranno elementi cruciali per la sintesi di un buon tessuto di granulazione. Recenti studi dimostrano come nei tessuti ischemici trattati con H.B.O., tale fenomeno sia più esaltato rispetto alle condizioni normobariche. (27)

CONCLUSIONI

Alla luce di tali implicazioni la terapia iperbarica interviene come un necessario completamento delle attività chirurgiche dove la rapida cicatrizzazione degli interventi rappresenta un obiettivo incontestabile. Le nuove frontiere in campo iperbarico sono orientate alla ricerca degli effetti dell'H.B.O. sulla rigenerazione nervosa periferica, sui meccanismi della sindrome da ischemia-riperfusion e sulla capacità di attecchimento degli innesti a rischio, temi questi, di estremo interesse nella chirurgia ricostruttiva (28-36).

ABSTRACT.

Hyperbaric oxygen therapy is an important therapeutic adjunct in the management of that situations where the nutritive flow and oxygen supply to the repair tissue are compromised by local injury or infection. In healing wounds the synthesis of collagen by fibroblasts is crucially dependent on the availability of endothelial cells to form new vessels.

(37-39)

A good oxygen tension is important to immune mechanisms in wounds, because oxygen radicals derived from molecular oxygen are important agents in bacterial killing. Centuries of surgical experience have shown that wounds made in hypoxic tissue, such as ischemic limbs, are easily infected, whereas similar, often highly contaminated wounds made in well-perfused tissues, such as the anus or face, are resistant. As Prof. Zamboni said: *hyperbaric oxygen therapy should no longer be viewed as a skeptical treatment modality, but rather "the plastic surgeon's friend" for a variety of different clinical situations* (40). New frontiers are coming to study the effect of HBO on peripheral nerve regeneration, mechanisms of ischemia-reperfusion injury and various types of flaps compromise.

VOCI BIBLIOGRAFICHE CONSULTATE

- 1) DE MARTINO G.: *Ossigenoterapia Iperbarica*. In "Anestesiologia e Rianimazione", R. Cuocolo - R. Tufano, Ed. UTET, 306-319, 1987.
- 2) DE MARTINO G., ABETE C., MONTE R.: *La tossicità dell'ossigeno*, Minerva Anestesiol., 57: 221-30, 1991.
- 3) LUONGO C., VICARIO C., MARMO M., CHIEFARI M., GRELLA A.: *Critical care equipment for use in the monoplace chamber*. Anaesthesia and Intensive Care in Italy, Supplement 2 of Acta Anaesthesiologica Italica, vol. 42: 204-205.
- 4) LUONGO C.: *Ossigenoterapia iperbarica*. The Practitioner, Ed. Italiana, n. 94: 53-55.
- 5) MARMO E.: *Farmacologia generale e speciale*. Ed. UTET, Torino, 1991.
- 6) MANNI C.: *Terapia iperbarica*, Ed. UTET, Firenze, 1980.
- 7) HUNT TK., THOMAS: *Ferite cicatrizzanti e ferite infette*. Ed. Liviana, 1983.
- 8) HUNT T.K., PAI M.P.: *The effect of ambient oxygen tension on wound metabolism and collagen synthesis*. Surg. Gynecol. Obstet., 135: 561, 1972.
- 9) NIINIKOSKI J.: *Effect of oxygen supply on wound healing and formation of experimental granulation tissue*. Acta Physiol. Scand. (Suppl.), 334: 1, 1969.
- 10) MARMO M., LUONGO C., VICARIO C., DIANA D.P.L., PORTOLANO F., ROSSI F.: *Effetti dell'ossigenoterapia iperbarica sui livelli sierici ed urinari dello zinco, in pazienti con lesioni dermiche*. Conv. Naz. Monitoraggio in Anestesia e Terapia Intensiva, Modena, 1991. La Riforma Medica, vol. 106: 161-166, 1991.
- 11) MARMO M.: *Dermopatie d'interesse Iperbarico*. Comun. Al Convegno interdisciplinare SIAARTI. Hotel Vesuvio, 5-7 novembre 1992.
- 12) MARMO M., LUONGO C., LUCSARELLI C., VICARIO C., ROSSI F.: *Skin Zinc concentration during cicatrization in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy*. Minerva Anestesiologica, vol. 59, suppl. 2, n. 10: 128, 1993.
- 13) FILECCIA R., PARADISI N., GUARNIERI D.: *Il solfato di Zinco nella terapia dermatologica sistematica*. Chron. Derm., 19:2, 1988.
- 14) MARANO G., MORISI G.: *Zinco*, Enc. Med. Ital., Ed. USES, Firenze, 1988.
- 15) HUNT TK., NIINIKOSKI J., ZEDERFELDT B.: *Role of oxygen in repair processes*, Acta Chir Scand 138: 109, 1972.
- 16) SILVER I.A.: *The measurement of oxygen tension in healing tissue*. Prog. Resp. Res. 3: 124, 1969.
- 17) STEPHENS FO, HUNT TK.: *Effect of changes in inspired oxygen and carbon dioxide tensions on wound tensile strength: an experimental study*. Ann Surg 173: 515, 1971.
- 18) CHVAPIL M., HURGCH J., EHRILICHOVA E.: *The influence of various oxygen tension upon proline hydroxylation and the metabolism of collagenous and non collagenous proteins in skin slices*. Z. Physiol chem 349: 211, 1968.
- 19) WARD PA.: *Leukotaxis and leukotactic disorders*. Am J Pathol. 77:520, 1974.