

Ossigeno iperbarico e immunopatologia

ARCHIVIO RUOCCO

D. Zannini e A. Orlandini

Istituto di Medicina del Lavoro

Università di Genova

Cattedra di Medicina Subacquea ed Iperbarica

Relazione all'VIII Congresso Nazionale
dalla Società Italiana di Medicina Subacquea
ed Iperbarica.

Elba, Settembre 1988

PAROLE CHIAVE: Ossigenoterapia iperbarica; Immunopatologia; Infiammazione
KEY WORDS: Hyperbaric oxygen; Immunopathology; Inflammation

Lo scopo che ci spinge a ritornare a trattare i problemi relativi all'ossigenoterapia iperbarica (OTI) nelle patologie immunitarie, non è tanto quello di fornire nuove notizie, quanto di sollecitare l'avanzamento della ricerca in un campo che ancora non è stato oggetto di una sistematica messa a punto, diversamente da altre applicazioni dell'ossigenoterapia iperbarica, già approfonditamente discusse ed universalmente accettate.

Le difficoltà maggiori ad affrontare questo argomento non sono soltanto dovute allo stato di continuo avanzamento degli studi sulla patologia immunitaria e dipendenti dalla estrema complessità dei fenomeni biologici che la caratterizzano, quanto alla fugacità delle risposte, delle reazioni e dei fenomeni di autocontrollo delle stesse.

Nella conclusione della precedente relazione al VII Congresso SIMSI (1) venivano sottolineati due obiettivi principali della ricerca sperimentale e clinica:

- a) studio dei **diversi** effetti dell'ossigeno iperbarico (OIB) a seconda della modalità e dosi delle applicazioni;
- b) studio delle **differenze** di effetti a seconda del momento di intervento dell'OTI rispetto alla fase della malattia.

Tali fattori possono giustificare, a seconda dei casi, sia risultati diversi, sia delusioni con conseguente abbandono dei tentativi terapeutici inizialmente incoraggianti; tanto è vero che affezioni ormai trattate con successo da oltre 20 anni sono ancora fuori delle liste accettate delle applicazioni dell'OTI.

Sulla scorta di tali presupposti, ci soffermeremo su alcuni degli aspetti più salienti del problema generale, sia su aspetti particolari.

NOTE DALLA LETTERATURA

La letteratura degli ultimi due anni non è molto ricca, ma conferma risultati clinici positivi e l'interesse delle osservazioni e delle ipotesi precedenti sull'azione dell'OIB.

Il contributo clinico più rilevante è il trattamento di 387 casi di asma bronchiale ribelli ad ogni altra terapia, con miglioramenti temporanei o duraturi nell'89% dei casi: riduzione della frequenza degli attacchi asmatici nel corso dell'OTI, assenza di ricadute dopo il trattamento senza l'uso di broncodilatatori o cortisonici (nel 47% dei casi) o riduzione delle dosi e dei cicli di questi farmaci (nel 45%).

Dati questi risultati gli AA (2) ritengono che l'OTI sia raccomandabile in tutti i casi di asma ribelle o di stato di male asmatico.

Anche le altre segnalazioni cliniche provengono da autori cinesi, che riferiscono di aver trattato con successo 5 casi di scherodermia (3), casi di colite ulcerosa (4), 15 casi di colite non specificata (5) e 40 casi di miastenia grave (6).

Questi ultimi sono stati divisi in due gruppi: 18 trattati con solo OIB, 22 con OIB + desametasone; 20 casi trattati con solo desametasone costituivano il gruppo di controllo.

L'OTI ha ottenuto successo a breve termine sul 100% dei casi del I gruppo contro l'85% dei controlli. Dopo 0,5 - 3 anni il successo era ancora presente nell'88,9 e nell'86,4% dei soggetti del I e II gruppo, contro il 45% dei controlli. I casi del I gruppo hanno ottenuto risultati più rapidi con riduzione degli aggravamenti iniziali dovuti al desametasone.

Nei casi trattati con OIB le IgA e le IgM si sono sensibilmente ridotte, suggerendo agli AA la conclusione di un effetto immunosoppressivo.

Nel campo sempre controverso della sclerosi multipla l'OTI sembra essere efficace prevalentemente nei primi stadi (7,8), confermando le ipotesi già precedentemente avanzate da noi e da altri (1).

Di notevole interesse in campo sperimentale sono le accurate ricerche di Greenwald e Coll. (9) sull'artrite da adiuvanti e da collagene nelle cavie, e le messe a punto di Mader e Coll. (10) e di Thorn (11) sui meccanismi di azione dell'OIB rispettivamente nelle infezioni e nella setticemia. Greenwald e Coll. (9) hanno potuto confermare i risultati delle precedenti ricerche di Warren e Coll. (12) sulla artrite da adiuvanti, trattata con OIB; essi hanno riscontrato un effetto ritardante dell'OIB nell'insorgenza dei sintomi, ma concludono che gli effetti sono dose e specie dipendenti e sono più evidenti quando la malattia è meno grave, ma in evoluzione attiva, e che tali effetti non dipendono dall'incremento di SOD. Sull'artrite da collagene gli effetti dell'OIB sembrano più evidenti e duraturi e si accompagnano ad una parallela riduzione delle IgG, segno che l'OIB può aver migliorato la malattia prevenendo l'aumento del titolo anticorpale.

Gli AA. concludono che, sebbene non vi siano stati aumenti sensibili del cortisolo, è possibile che gli effetti dell'OIB siano mediati dagli steroidi e dall'attivazione surrenale.

Contemporaneamente si è sviluppato l'interesse allo studio del ruolo dei radicali (RL) nell'O2 e dei loro antagonisti nelle affezioni infiammatorie e nella patologia da riperfusione, ed è stato rivalutato il ruolo del sistema neuroendocrino vegetativo nelle reazioni immunitarie.

La catena immunitaria e gli incidenti della risposta immunitaria

Ricordando che la «patologia immunitaria» è conseguenza delle reazioni che le difese mettono in atto nel tentativo o nella loro funzione di combattere ed eliminare gli organismi e le sostanze estranee, ci permettiamo di richiamare brevemente e schematicamente i passi che caratterizzano la cosiddetta «catena immunitaria».

La risposta Immunitaria (RI) è caratterizzata da:

- 1) Introduzione o contatto dell'antigene (Ag) con l'organismo
- 2) Intervento di cellule competenti, esposizione dell'antigene ed eventuale combinazione con le immunoglobuline (Ig) specifiche.

- 3) Attivazione dei linfociti T helper (Th), quindi dei linfociti B, trasformazione in plasmacellule, produzione delle Ig e attivazione dei cloni T e B specifici.

Questa fase iniziale può essere inaffidente, sia dal punto di vista soggettivo che obiettivo.

La Reazioni Immunitaria (RzI) è caratterizzata da:

- 1) Reazione antigene anticorpo (Ag/Ab)
- 2) Inattivazione o neutralizzazione da parte dei linfociti o degli anticorpi circolanti con formazione di complessi Ag/Ab
- 3) Precipitazione o degradazione dei complessi.

Nei confronti dei batteri la RzI avviene come segue:

- 1) Fagocitosi e riconoscimento da parte dei Mf
- 2) Attivazione del complemento (C)
- 3) Osponizzazione
- 4) Fagocitosi e lisi da parte dei PMN
- 5) Liberazione di sostanze attivanti la vasodilatazione e la chemiotassi per consentire la penetrazione nei tessuti di Ig e cellule di difesa (PMN, linfociti, fibroblasti, monociti, eosinofili).

Nel corso della RzI possono attivarsi **processi infiammatori** attraverso:

- 1) Attivazione del complemento
- 2) Attivazione della cascata dell'acido arachidonico (AA) e produzione di leucotrieni e prostaglandine
- 3) Produzione di radicali liberi (RL) e necrosi cellulare
- 4) Attivazione della «reazione di fase acuta» attraverso la produzione di Il-1 e Il-2
- 5) Degranulazione di mastociti e basofili e liberazione di sostanze vasoattive e chemiotattiche.

Lo stato infiammatorio diventa quindi evidente con fenomeni di vasodilatazione, edema, infiltrazione cellulare, necrosi cellulare e tissutale, stato febbrile, alterazioni ematologiche ecc.

Gli incidenti della risposta immunitaria sono rappresentati dalle malattie immunitarie, nelle quali la RzI produce danni organici immediati o malattie croniche (recidivanti o ingravescenti) note come le 4 reazioni secondo Gell e Coombs che sono caratterizzate da uno stato di ipersensibilità, dalla autoimmunizzazione e dal rigetto dei trapianti.

Per quanto ci interessa è il caso di ricordare che le reazioni di tipo I (anafilattica immediata) inizia entro 10-15' e si può protrarre per molti

giorni, la reazione di tipo II (citotossica o citolitica) si manifesta entro 10' fino a 2 ore, le reazioni di tipo III (mediata da immunocomplessi, tardiva o intermedia) si manifestano entro 3-6 ore o anche giorni e quelle di IV tipo (cellulo-mediata o ipersensibilità ritardata) si manifestano entro 24-48 ore.

Gli effetti dell'esposizione all'OIB possono interessare sia la Ri e la Rzi, sia l'infiammazione e le malattie immunitarie.

Per essere più chiari sulla complessità dei meccanismi farmacologici dell'OIB nella patologia immunitaria si deve tentare di schematizzare le varie e differenti modalità d'azione, che possono dipendere da effetti generali o da effetti particolari (sulle varie fasi della catena immunitaria).

a) Effetti generali:

Apporto di ossigeno, cui consegue:

- 1) rimozione dello stato anossico tissutale
- 2) vasocostrizione
- 3) ricostruzione del microcircolo
- 4) riassorbimento dell'edema
- 5) incremento della produzione di RL nei macrofagi e polimorfonucleati
- 6) stimolazione della produzione di enzimi antiossidanti (SOD in particolare)

Stimolazione del sistema adrenergico, cui consegue:

- 7) attivazione dell'asse ipofisi-surrene
- 8) produzione di catecolamine
- 9) aumento del complemento C3
- 10) incremento della produzione di corticosteroidi, ACTH, prolattina

b) Effetti particolari (legati ai precedenti):

- 1) riduzione della perossidazione dei lipidi (v. fig. 1)
- 2) protezione e stabilizzazione delle membrane cellulari (PMN, Mastociti)
- 3) inibizione dell'attività macrofagica
- 4) inibizione della cascata dell'AA. (v. fig.1)
- 5) inibizione della cicloossigenasi (v. fig. 1)
- 6) aumentata degradazione di antigeni e complessi Ag-Ab
- 7) riduzione del tasso di IgA, IgD, IgE, IgM
- 8) riduzione del rapporto Th/Ts

DISCUSSIONE

E' convinzione generale che la risposta immunitaria sia sotto il controllo inibitorio del sistema simpatico che, partendo dalla stimolazione delle vie adrenergiche (produzione di noradrenalina e adrenalina dalla midollare surrenale) a causa di una aggressione ambientale o interna (stress), porta alla produzione finale di ormoni corticosteroidi, i quali esplicano un effetto immunodepressivo (13, 14, 15).

La nor-adrenalina, già all'inizio della reazione allo stress, stimola la risposta immunitaria attraverso i recettori Beta 2 e poi la inibisce attraverso i recettori Alfa 2 (recettori adrenergici delle cellule immunocompetenti). Quindi già le catecolamine sembrano modulare il processamento e/o la presentazione dell'antigene da parte dei macrofagi e l'attività dei Th.

L'ACTH è in grado di per sé e in vitro, di provocare una inibizione anticorporeale come il cortisolo.

I glucocorticoidi sembrano esplicare un effetto bifasico sulla risposta immunitaria: stimolante a basse dosi e inibente ad alte dosi (Endroczi, 13).

Un altro ormone rilasciato dall'antepofisi in seguito allo stress è l'LTH o prolattina, che stimola la RI umorale e cellulo mediata, ma ad alte dosi la inibisce.

E' probabile che l'attivazione surrenale attraverso la produzione di corticosteroidi moduli anche la produzione dell'interleuchina I da parte dei Mf e quindi attenui o combatta gli effetti della «reazione di fase acuta», effetto ben noto a seguito della somministrazione di corticosteroidi. (v. fig. 2)

Si tratta quindi di una attività di controllo e modulazione (attivazione/inibizione) esplicata dal sistema adrenergico a seguito della aggressione, che potrebbe consistere nella attivazione iniziale e nella disattivazione, quando l'agente aggressore sia stato sopraffatto.

Ora l'esposizione all'OIB provoca una chiara e marcata stimolazione adrenergica od ortosimpatica. L'aumento delle increzioni conseguenti anche ad una sola esposizione è destinato a ridursi nel giro di poche ore o pochi giorni, fino a tornare a valori normali. Nel soggetto sano normale non si verificano modificazioni del tasso di Ig, linfociti o monociti (16); l'aumento del C (17) non provoca reazioni, mentre l'esposizione all'OIB induce una riduzione del numero di germi saprofiti (18). Pertanto non si può parlare di immunoattivazione o immunodepressione se il sistema di difesa non è già attivato.

Per contro, se l'esposizione all'OIB avviene nel corso dell'aggressione e/o della RI, l'eccitazione del sistema adrenergico può modificare la risposta stessa sia in senso attivante (in fase iniziale) sia in senso deprimente (nelle fasi successive).

Ma l'OIB interviene nella RI e negli stadi successivi con altri meccanismi al di fuori dell'effetto stress, come abbiamo sopra elencato. In particolare il rifornimento di ossigeno anche in quantità esuberante consente o induce, nella fase di RZI, l'incremento della produzione di RL e quindi può favorire la degradazione degli antigeni proteici e facilitare la distruzione dei batteri da parte dei PMN.

Un altro effetto di non facile interpretazione è la riduzione del tasso di immunoglobuline a seguito di esposizione all'OIB.

Questo fenomeno potrebbe essere messo in rapporto sia ad una modulazione primitiva, nel senso di una inibizione della produzione di Ab come risultato dell'azione dello stress sulle cellule immunocompetenti, sia ad una più efficace e rapida azione delle cellule di difesa e quindi ad una precoce estinzione della reazione immunitaria, con sopravvento dei meccanismi ormonali di inibizione e controllo: si tratterebbe in questo caso di una azione immunoadiuvante interpretata come immunosoppressiva.

A ciò si può aggiungere che gli effetti «correttivi» dell'OIB sui danni provocati dalla RZI e dalla infiammazione, possono combattere l'insorgenza o l'evoluzione delle immunopatie, sia nell'uomo che nell'animale, portando alla conclusione che si tratti di un effetto immunodepressivo.

Ancora più oscuro è il motivo delle variazioni delle IgE nei soggetti atopici, trattati con OIB. Infatti queste Ig, già soggette normalmente ad ampie modificazioni, ci risultano aumentare spesso anche notevolmente dopo un ciclo di OTI, senza un parallelo aumento delle manifestazioni cliniche.

Un ultimo effetto sul quale vogliamo soffermare la nostra attenzione, generalmente accettato, è l'incremento della produzione di enzimi antiradicalitici da parte delle cellule, dopo ripetute esposizioni all'OIB.

Tale effetto, della durata di diversi giorni, potrebbe giustificare sia la sopravvivenza degli animali pretrattati allo shock anafilattico, sia la dilazione o sospensione di ricadute in casi di patologie quali l'asma bronchiale, il morbo di Raynaud, l'artrite reumatoide, nonché di sclerosi multipla da noi e da altri osservate in soggetti esposti regolarmente a cicli programmati di OTI (v. fig. 3, 4, 5).

A questo proposito possiamo inserire un commento sul «momento più opportuno per l'inizio dell'OTI». Come abbiamo più sopra ricordato, alcune reazioni immunitarie si manifestano pochi minuti dopo l'aggressione o contatto con l'Ag. In questo caso è assai improbabile poter intervenire in tempo con l'OTI, ammesso che gli effetti utili dell'OIB si manifestino in così breve tempo. Per quanto riguarda per es. i corticosteroidi la terapia d'urgenza considera questi preparati in seconda istanza, dopo la somministrazione di catecolamine.

Un esempio significativo è dato dalla differenza dei risultati ottenuti dall'esposizione all'OIB sullo shock anafilattico provocato nelle cavie: gli animali trattati preventivamente con 5 sedute di OTI (una al giorno) prima dell'iniezione scatenante sono sopravvissuti mentre i controlli sono morti (1); gli animali trattati soltanto subito dopo l'iniezione scatenante (19) sono comunque deceduti, sia pure con un modesto ritardo rispetto ai controlli.

Nel primo caso si può avanzare l'ipotesi che i trattamenti preventivi abbiano arricchito le cellule bersaglio di enzimi antiradicalitici e le difese in generale con una attivazione adrenergica (incremento delle catecolamine e del cortisolo) capaci di contrastare l'effetto dei mediatori rilasciati in seguito alla reazione, a livello del polmone.

Nel secondo caso gli AA. ritengono che l'OIB abbia inibito il rilascio di mediatori chimici sia pure con scarso successo finale, e abbia contrastato la vasodilatazione, la broncocostrizione e la perdita dei fluidi.

In alcuni casi clinici di violenta, improvvisa riacutizzazione o attacco iniziale di SM abbiamo registrato chiari e risolutivi risultati iniziando l'OTI dopo un primo intervento con cortisonici. L'intento di questo accorgimento era quello di non provocare un incremento di RL e di C prima di aver «raffreddato» la RI con i corticosteroidi. Circa la pressione di O₂ ed il tempo di esposizione (dose), ricordiamo che alcuni effetti come la produzione di cortisone e di C sono proporzionali all'entità dell'esposizione, come così la incentivazione della produzione di RL ed i danni cellulari.

Pertanto preferiamo attenerci a dosi medie, o standard, come 2,0 Ata per 75/90' al giorno.

La durata del ciclo deve tener conto del fatto che tutte le condizioni che inducono stress perdono efficacia con il prolungarsi dello stimolo fino ad ingenerare una «assuefazione» e pertanto che tutti gli effetti utili dell'OIB tendono ad attenuarsi con il prosieguo della terapia.

Cicli di 5, 10, 15 sedute sembrano i più efficaci a seconda dei casi, ed una ripetizione del ciclo a breve scadenza può essere più efficace che un ciclo corrispondente continuativo.

Di estremo interesse è la programmazione di cicli di richiamo di 5-10 sedute in tutte le affezioni croniche o soggette a riacutizzazioni. La scadenza di tali richiami risponde all'intento di mantenere uno stato di difesa permanente o nei periodi di più probabile «aggressione» (per es. stagionali) nei confronti dello scatenamento della Rzi. In altri casi i richiami possono essere effettuati per ridurre le reazioni infiammatorie, riducendo o sostituendo la terapia ormonale, evitandone gli effetti nocivi o in caso di intolleranza.

IN CONCLUSIONE L'OTI:

- non è in grado di provocare una immunodepressione permanente (come ad es. la cancellazione della memoria immunitaria);
- agisce attraverso meccanismi prevalentemente secondari che comportano effetti modulanti in senso positivo o negativo;
- produce effetti transitori (e quindi più prevedibili) che rendono tale terapia più maneggevole;
- influisce sulle varie fasi della «catena immunitaria» e quindi può essere iniziata in momenti differenti;
- può agire anche in senso «preventivo» sulle ricadute o riacutizzazioni delle malattie immunitarie.

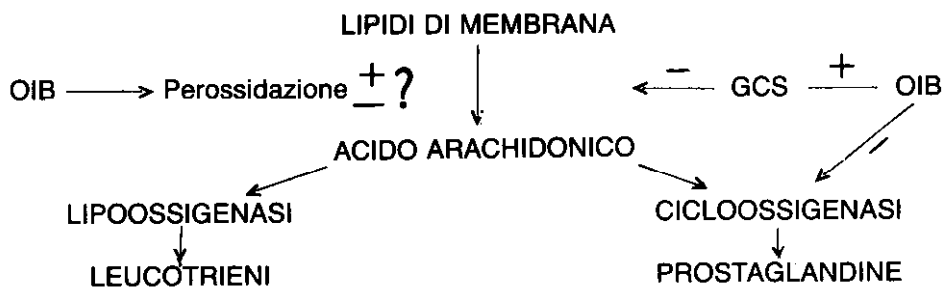


FIG. 1 — Possibili modi di intervento dell'ossigeno iperbarico nella produzione dei derivati arachidonici. (+ = attivazione — = inibizione). Spiegazione nel testo.

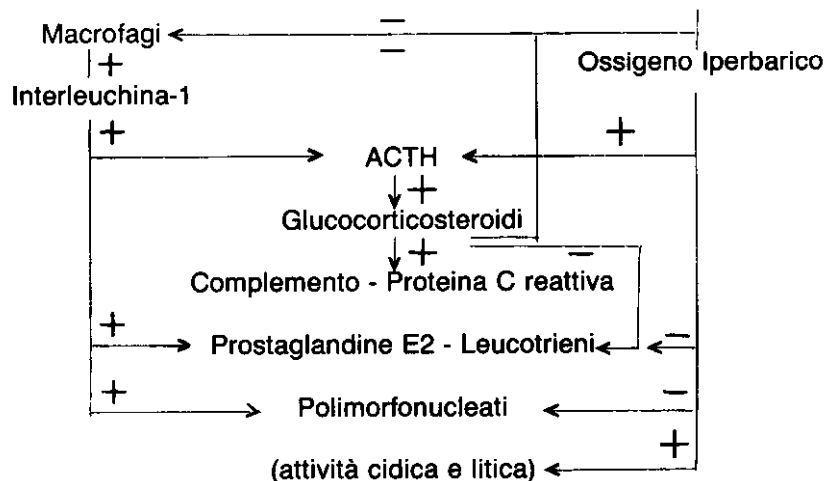


FIG. 2 - Possibili modi di intervento dell'OIB nella reazione di fase acuta. (+ = attivazione. — = inibizione).

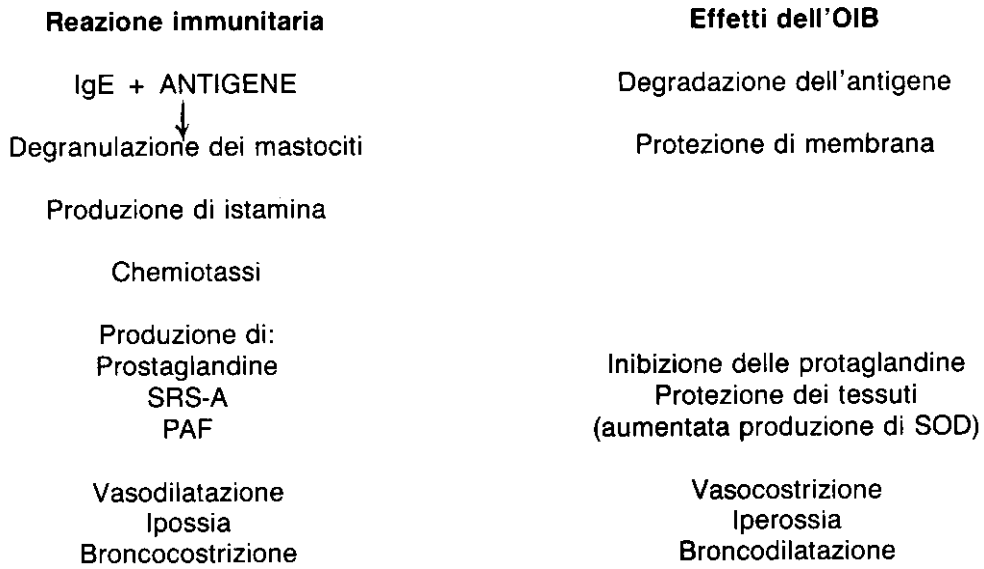


FIG. 3 — Possibili modi di intervento dell'OIB nelle reazioni di Tipo I (asma, shock anafilattico).

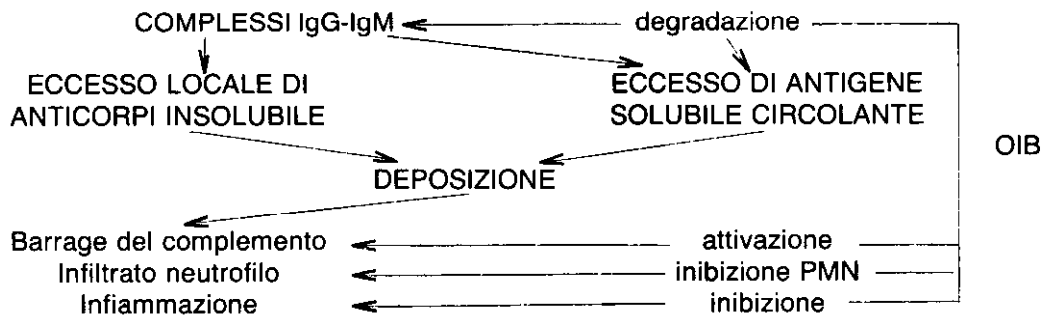


FIG. 4 — Possibili siti di intervento dell'OIB nell'artrite reumatoide, artrite sperimentale, collagenopatie.

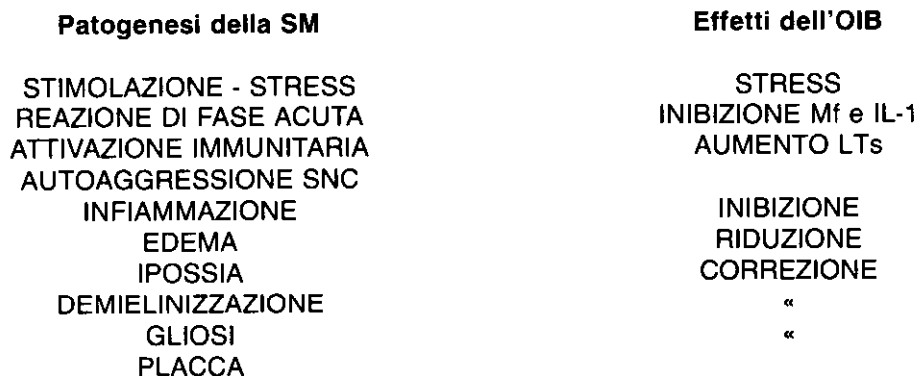


FIG. 5 — Possibili modi di intervento dell'ossigeno iperbarico nei diversi momenti patogenetici della sclerosi multipla.

RIASSUNTO

Gli A.A. hanno preso in esame innanzitutto gli effetti dell'OIB sulle varie fasi della catena immunitaria.

Hanno quindi raccolto i risultati ottenuti nel trattamento di tutte le patologie di origine immunitaria accertata o sospetta con OIB, riferendosi sia alla personale pluriennale esperienza, sia alle sempre più numerose segnalazioni della letteratura, avanzando le ipotesi sul meccanismo di azione dell'OIB nei vari quadri clinici, al fine di porre una base più razionale sull'uso della terapia iperbarica in questa patologia e per uno studio clinico e sperimentale sempre più approfondito.

L'OIB sembra esplicare un effetto primario immunomodulante, prevalentemente in senso soppressivo, laddove la catena immunitaria è attivata, ed effetti secondari protettivi o curativi sulle complicanze o incidenti, attraverso l'attivazione della SOD, il controllo dei meccanismi dell'edema e dell'infiammazione e l'attivazione dell'asse neuroendocrino.

SUMMARY

The A.A. report the effects of HBO on various phases of the immunity chain and the results obtained with HOT in all kind of pathology of suspected or certain immunological origin, following a multi-years personal experience and the more numerous indications from literature. The A.A. discuss hypothesis on the probable mechanism of action on the more complex chemical pictures, with the purpose to create a more rational base for using HOT in this pathology and for researches in the future.

The HOT seems to have a primary immunomodulating effect, chiefly suppressive, when the immunitary chain is activated and secondary protective or therapeutic effects, across SOD activation and consequently the control of inflammation, effects which could explain the therapeutic successes.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Zannini D., Ulewicz K. - Ossigenoterapia iperbarica e immunopatologia. **Relaz. VII Congr. SIMSI**; Palermo, 1986.
- 2) Liu ZF., Zhi Y. - Application of HBO in the treatment of 387 cases of bronchial asthma. **Abs. I. of Hyperbaric Medicine**, 1, 3, 177, (1986).
- 3) Zhou LS. - Hyperbaric oxygen in treatment of diffusing scleroderma: Report of 5 cases. **Ibidem**, p. 186 (abs).
- 4) Yu Jj. - Treatment of chronic ulcerative colitis with hyperbaric oxygen. **Ibidem**, p. 191 (abs).
- 5) Zhao SL., Wang I.G. - Hyperbaric Oxygen treatment of colitis: Report of 15 cases. **Ibidem**, p. 192 (abs).
- 6) Zhang Si., et al. - Report on the treatment for myasthenia gravis by HBO with 40 cases. **Ibidem**, p. 197 (abs).
- 7) Davidson JD., Davidson J.A., Gado M. - Serial magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis treated with Hyperbaric oxygen. A randomized placebo-controlled, double blind study. **Ibidem**, p. 172 (abs).
- 8) Zhou XZ, Li WR. - Hyperbaric oxygenation therapy on multiple sclerosis. A report of 20 cases. **Ibidem**, p. 183 (abs).
- 9) Greenwald R.A., Moak S.A., Cremer M.A. - Effect of intermittent hyperbaric oxygen on adjuvant and collagen arthritis in rats: Lack of correlation with activity of oxygen radical scavenging enzymes. **I. of Hyperbaric Medicine**, 1, 2, 75-85 (1986).
- 10) Mader I.J., Adams K.R., Sutton T.E. - Infections diseases: pathophysiology and mechanism of hyperbaric oxygen. **I. of Hyperbaric Medicine**, 2, 3, p. 133 (1987).
- 11) Thorn S.R. - Hyperbaric oxygen therapy in septicemia. **I. of Hyperbaric Medicine**, 2, 3, p. 141 (1987).
- 12) Warren I., Sachsteder N., Thuning C. - Oxygen immunosuppression: Modification of experimental allergic encephalomyelitis in rodents. **I. Imm.** 212 (1): 315 (1978).
- 13) Endroczi E. - Lo stress. **Medicina Dossier**, 1, 3 (1987); Giunti Ed. (Firenze).
- 14) Fornasari D. - Il sistema nervoso centrale e la risposta immune. **Federazione Medica**. 40, 9 (1987).
- 15) Makada T. et al. - Increased adrenocortical function in man and rat after hyperbaric oxygen treatment. **IV Intern. Hyperbaric Congress (Abstracts)**; Aberdeen, 1977.
- 16) Feldmeyer I.I., Boswell N., Brown P., Shaffer - The effects of hyperbaric oxygen in the immunologic status of healthy human subjects. **Abstr. 8th Int. Congr. on Hyperbaric Medicine**. Long Beach, Ca. June (1984).
- 17) Knierznikowicz B., Ulewicz K. - Influence of oxygen hyperbaric on the activity of complement in human sera. **Acta Physiol. Pol.** 27, 4 (1976).
- 18) Ulewicz K., Olszanski R., Assmann A. - Comportamento degli stafilococchi delle cavità nasali di soggetti esposti ad ossigeno iperbarico. **Min. Med.**, 74, 47 (1983).
- 19) Poulton T.I., Meredith I.W. - Hyperbaric oxygen therapy prolongs survival of guinea pigs with anaphylaxis. **I. Hyperbaric Medicine**, 1, 1, 9, (1986).