

**Prof. Giorgio Oriani**  
**PREMIO FRIGENI 1990**  
**per la Ossigeno-Terapia Iperbarica**

ARCHIVIO RUOCCO

**Ossigeno e osso**

**Oriani G. \*, Marroni A. §**

*\* Servizio Ossigenoterapia Iperbarica  
Istituto Ortopedico Galeazzi - Milano  
§ IBI - S. Benedetto del Tronto*

**PREMESSA**

I rapporti fra l'Ossigeno e l'Osso sono molto stretti e derivano direttamente dalla fisiologia. Possiamo sintetizzare questi rapporti in tre elementi:

- 1) la struttura stessa dell'osso, con una midollare ben irrorata ed una corticale praticamente avascolare;
- 2) il continuo, costante rimaneggiamento osseo, legato al rapporto costante fra osteoblasti e osteoclasti;
- 3) la diffusione centrifuga dell'ossigeno sciolto fisicamente in un tessuto, e anche nell'osso.

**A) FISILOGIA**

L'osso, è costituito da cellule viventi e da sostanza intercellulare non vivente. Nell'osso la sostanza intercellulare è più abbondante delle cellule, e la sua caratteristica risiede nel fatto che questa sostanza è calcificata. I sali di calcio impregnano la matrice e ciò spiega la durezza delle ossa.

Incluse nella matrice calcificata vi sono parecchie fibrille costituite dalla proteina più diffusa nel nostro organismo: il collagene.

L'altro aspetto peculiare della struttura del tessuto osseo è la disposizione di questa sostanza intracellulare. Strati cilindrici concentrici di matrice calcificata racchiudono un

canale centrale longitudinale che contiene i vasi sanguigni: i tratti di matrice vengono chiamati lamelle, e il canale centrale prende il nome di canale di Havers (1).

I canali di Havers contengono un solo grosso capillare, ma talvolta si riscontra in esso un'arteriola, una venula, e vasi linfatici.

Le cellule ossee (osteociti) occupano i piccoli spazi chiamati lacune che si trovano fra le lamelle. Canali microscopici in gran numero si irradiano per tutte le direzioni, partendo dalle lacune per connettere queste ultime con il canale di Havers, dando così la possibilità al liquido interstiziale, e soprattutto al sangue, di raggiungere le singole cellule ossee e provvedere al loro nutrimento. Ogni cellula ossea non può essere lontana dal canale di Havers più di 1 decimo di mm.

Le ossa sono quindi costituite da sostanza intracellulare (non vitale); ma insieme a questo materiale duro ed inanimato esistono molte cellule vitali che devono continuamente rifornirsi di sostanze nutritive ed ossigeno e liberarsi dei rifiuti catabolici. Perciò l'apporto di sangue all'osso è importante e abbondante, e la mancanza di sangue all'osso determina in tempo rapidissimo una crisi ipossica.

Ancora, l'apporto ematico all'osso è così importante che dalle strutture esterne quali il periostio (membrana che riveste le ossa) penetrano nell'osso stesso, tramite i canali di Volkman, numerosi vasi sanguigni che vanno a congiungersi con i vasi del canale di Havers incrementando l'apporto ematico all'osso. E questo ad esempio è fondamentale, come vedremo, nella riparazione di un tessuto osseo fratturato.

## **B) FORMAZIONE ED ACCRESCIMENTO (1-2)**

Sempre inerente il rapporto fra ossigeno e osso è interessante valutare la formazione e l'accrescimento del tessuto osseo stesso. Lo scheletro embrionale consiste in ossa che in realtà sono solo strutture cartilaginee. Gradualmente il processo di ossificazione (osteogenesi) rimpiazza questi modelli con osso vero e l'ossificazione coincide con la comparsa di particolari cellule produttrici di ossa chiamate osteoblasti. L'apparato di Golgi negli osteoblasti si è specializzato nel sintetizzare e secernere i polisaccaridi del tipo dei mucopolisaccaridi, mentre il reticolo endoplasmatico ruvido produce una proteina che è il nostro collagene. Col tempo, una quantità notevole di sostanza mucopolisaccaridica (fondamentale amorfa) si accumula attorno a ciascun osteoblasta, e numerosi fascetti di fibre collagene si trovano inclusi in essa. Così gli osteoblasti producono sostanza organica intracellulare e matrice ossea. A questa si aggiungono i sali di calcio e si arriva quindi all'osso con la sua caratteristica durezza e compattezza.

Si può affermare che l'ossificazione è un complesso che si basa su 2 processi: Sintesi della matrice organica da parte degli osteoblasti (mucopolisaccaridi + collagene), immediatamente seguita dalla calcificazione della matrice stessa.

Il diametro delle ossa si accresce per azione combinata di 2 tipi di cellule: gli osteoblasti già menzionati e gli osteoclasti che hanno una funzione opposta a quella osteoblastica; questi ultimi allargano il diametro della cavità midollare erodendo l'osso lungo le sue pareti. Nel medesimo tempo gli osteoblasti che si trovano nel periostio formano un nuovo tessuto osseo che si aggiunge sulla superficie esterna dell'osso vecchio, e con questo doppio processo un osso con un maggior diametro e una più ampia cavità midollare viene a formarsi da un osso più piccolo e con una minor cavità midollare. L'osso dunque non è

una sostanza inerte e non vitale, ma è invece un tessuto vivente che si forma e si distrugge in continuità. Durante tutta la vita la formazione ossea e la distruzione ossea, sono processi che si compiono ininterrottamente. Entrambi questi processi abbisognano, per una fisiologica evoluzione, di un corretto apporto di ossigeno e di sostanze nutritive. Paradossalmente, ma neanche poi tanto se si tiene conto dell'elevato metabolismo necessario per l'attività intrinseca, gli osteoclasti agiscono e lavorano ad una pressione parziale di Ossigeno sempre maggiore di quella degli osteoblasti. Già da queste note di fisiologia noi possiamo trarre alcune considerazioni:

- 1) Anzitutto è molto più facile mandare «in crisi» energetica e sostanzialmente ipossica il tessuto osseo che non qualsiasi altro tessuto. Infatti la nuova angiogenesi è molto più difficile nell'osso più che non in altro tessuto, e l'alterazione del rapporto fra corticale e midollare, tipico di un fatto settico dell'osso, ha come prima conseguenza la scomparsa della circolazione midollare che è praticamente l'unica in grado di nutrire l'osso.
- 2) Ancora, proprio dalla fisiologia, se noi abbiamo un rimaneggiamento alterato quale può essere legato ad un disturbo di tipo locale (sindrome distrofica, fatto settico) oppure ad un disturbo traumatico (frattura con o senza interruzione del periostio) sarà più facile avere una alterazione degli osteoblasti cioè di quelle strutture più periferiche, piuttosto che non di quelle strutture più centrali che sono gli osteoclasti. Infatti quel poco di sangue che potrà arrivare all'osso andrà prima a nutrire le cellule mediali che sono appunto gli osteoclasti, poi si porterà verso la periferia dove si trovano gli osteoblasti.
- 3) Da ultimo, se è vero come è vero che la diffusione dell'Ossigeno, attraverso il circolo o per semplice solubilità fisica nei liquidi interstiziali intercellulari, è nell'osso centrifuga, dal centro verso la periferia, allora sarà tanto più comprensibile che occorrerà avere elevate pressioni parziali di Ossigeno inalato per poter sopperire, in iperbarismo, ad una situazione ipossica dell'osso. Ammesso che sia relativamente semplice riossigenare una struttura midollare (sempre che non sia stata alterata da un fatto settico), è sicuramente indispensabile avere un gradiente di concentrazione il più alto possibile per poter far migra-

re l'Ossigeno dal centro alla periferia, e quindi andare verso le zone corticali a nutrire quelli che sono gli osteoblasti, e favorire quindi la riapposizione ossea.

- 4) In una situazione metabolica normale, normossica, ed in equilibrio, stante la minima distanza che le cellule ossee hanno dai vasi sanguigni (1 decimo di mm) ed il buon apporto centrifugo, non esiste un problema di furto energetico fra osteoclasti ed osteoblasti. Ma non appena si entra nella fase ipossica (vuoi ischemica, sia funzionale che anatomica, vuoi soltanto ipossica per un metabolismo instabile) è la fase catabolica che sopravviene.

L'osteoclasta, come la flora batterica in fase di moltiplicazione, ha un elevato fabbisogno energetico. Dalla sperimentazione ci deriva che l'osteoblasta e l'osteoclasta non sono vitali sotto i 15 mm di mercurio di pressione parziale di Ossigeno (7).

Allora, in una situazione ipossica, e considerando che l'osteoclasta è più vicino alla zona midollare (la più ricca di vasi) è logico prevedere una totale preminenza di Ossigeno a suo livello, con una scarsa (se non assente) migrazione centrifuga del poco Ossigeno residuo. E se consideriamo la posizione «periferica» dell'osteoblasta rispetto alla zona midollare, allora ci è chiaro perché la prima reazione di un osso in «crisi» sia la rarefazione della struttura corticale. Solo in una fase successiva, laddove l'osso non è più vitale subentra la sclerosi per il persistere della sola sostanza minerale inanimata (vedi la fisiologia dell'osso).

A riprova di ciò le fratture che calcificano meglio sono quelle in cui il periostio è intatto, e quelle che calcificano peggio sono quelle in cui c'è una interruzione completa della trama ossea midollare, corticale, periosteale.

Ed ancora, nell'osteomielite refrattaria, la Ossigenoterapia iperbarica nella fase iniziale «riaccende il fatto settico e l'attività osteoclastica, proprio per il meccanismo centrifugo che esiste nell'osso. La ripresa di una normale ossigenazione porta alla ripresa di una attività negativa per l'osso; ma questo è il primo passo perché l'Ossigeno possa poi, con un meccanismo secondario alla neoangiogenesi e alla solubilità nel tessuto interstiziale, raggiungere le parti più periferiche dell'osso, raggiungere gli osteoblasti, e quindi iniziare la parte riparativa.

### C) L'OSSIGENO COME STIMOLO OSTEOGENETICO (2-3-6)

Lavori sperimentali su fratture di tibia in ratti hanno dimostrato come lo sviluppo del callo osseo sia accelerato da applicazioni periodiche di Ossigeno iperbarico. D'altra parte altri Autori hanno stabilito che la tensione intramidollare di Ossigeno era decisamente ridotta nei soggetti affetti da patologie settiche dell'osso. Secondo questi Autori i momenti eziologici di questa cronica ipossia sono fondamentalmente 3, e cioè il consumo di Ossigeno da parte dei microrganismi patogeni presenti in questa situazione, l'aumentato consumo di Ossigeno legato all'infiammazione, ed infine il danno al circolo distrettuale determinato dall'edema. Queste ed altre valutazioni sperimentali hanno spinto a valutare (3) lo stimolo osteogenetico dato dalla Ossigenoterapia iperbarica.

Tralasciando tutte le modalità e i tempi di sperimentazione è interessante ricordare che:

- 1) Dopo 4 settimane, gli animali sottoposti ad Ossigenoterapia iperbarica presentavano una minor incidenza di tessuto fibroso, ed una maggior quantità di tessuto osseo, rispetto ai controlli.
- 2) Nel gruppo in trattamento, si poteva notare la comparsa di punti ossei nelle zone erose, cosa assolutamente non presente nel gruppo di controllo.
- 3) Dal punto di vista istologico, dopo 4 settimane di trattamento il tessuto collagene appariva più maturo e stabile; la distribuzione dei mucopolisaccaridi nelle isole cartilaginee era più intensa che non nei gruppi di controllo.

L'Ossigeno in iperpressione sembra quindi accelerare la guarigione ossea con nuova apposizione di osso stesso. Il suo meccanismo sembra risiedere in una più rapida maturazione del tessuto connettivo ed in un incremento nella apposizione di sali minerali.

### D) SVILUPPO DEL RIGENERATO OSSEO

Usualmente il processo riparativo inizia dall'organizzazione dell'ematoma post frattura. Questo viene invaso da un tessuto fibroso, che si sostituisce al coagulo, in cui giacciono fibre collagene (successivamente mineralizzate e costituenti il cosiddetto callo provvisorio o primario).

Questo processo, particolarmente nelle zone periferiche del callo iniziale è dipendente dall'apporto di sangue.

Alcuni Autori (4-5) hanno dimostrato come la percentuale di tessuto cartilagineo e di osso neo-formato, dipenda dalla più o meno bassa concentrazione di Ossigeno. Infatti se il callo è esuberante rispetto al possibile apporto di sangue, la cartilagine (che ha un bisogno ridotto di Ossigeno) temporaneamente riempie le zone «ipossiche», finché il microcircolo neoformato (od un intervento terapeutico mirato quale l'Ossigenoterapia iperbarica) riporta alla norma la pressione parziale di Ossigeno locale. La quantità di osso neoformato è variabile e dipende dalla natura dell'osso stesso; molto abbondante nelle ossa piatte, ma anche nelle ossa lunghe, è decisamente marcato laddove la frattura non ha determinato una soluzione di continuo nel tessuto periostale.

Quanto al ruolo dell'ematoma stesso, esso stimola una zona di intensa attività cellulare periostale il cui risultato è la formazione di un collare fibroso circostante i margini di frattura. Gradualmente, ed in presenza di un adeguato apporto di Ossigeno e sostanze nutritive, i 2 «collari» si avvicinano fino ad unirsi ed al tessuto fibroso si sostituisce osso neoformato.

#### **E) FORMAZIONE DI CALLO RIPARATIVO**

Possiamo ben dire che la guarigione di un osso fratturato non è un processo unitario ma coinvolge altresì una serie di processi, ciascuno dei quali è controllato (e stimolato o depressso) dai tessuti circostanti. Fin dai primi giorni si costituisce il callo primario, reazione fondamentale dell'osso al trauma, e relativamente indipendente dall'ambiente, salvo che per la vascolarizzazione.

In una fase successiva si costituisce «il ponte calloso esterno»; questo processo coinvolge tutta una serie di elementi cellulari, già presenti fra i due frammenti o richiamati dalla fase infiammatoria, poco o nulla connessi con l'osso e la cui attività è essenzialmente ossigeno dipendente. I tessuti molli circostanti ed il microcircolo di supporto sono gli elementi fondamentali di questa fase; altri confattori sono gli stimoli meccanici (tanto che una immobilizzazione rigida può ostacolare la formazione del ponte calloso esterno). Se queste due prime fasi del processo di guarigione portano ad una stabile unione dei frammenti impedendo movimenti preternaturali, allora il processo di rimodellamento può ben iniziare.

Sempre parlando di osso è fondamentale ricordare che l'equilibrio metabolico di un osso è legato al corretto rapporto fra l'attività fibroblastica e quella, decisamente più dispendiosa da punto di vista energetico fibroclastica.

Tale rapporto riesce a condizionare anche il dosaggio dell'Ossigeno iperbarico da somministrare. Infatti, anche nel tessuto osseo, come a livello dei tessuti molli, una iperossia può determinare un «effetto paradossoso», cioè a dire l'arresto della attività fibroblastica ed osteoblastica riparativa.

Da tutto quanto fin d'ora esaminato, dalla letteratura e soprattutto nell'esperienza che ci siamo fatti in 10 anni di attività in ambito ortopedico-traumatologico, possiamo arrivare a stabilire quelle che sono le reali indicazioni dell'Ossigenoterapia Iperbarica nella problematica dell'osso.

#### **INDICAZIONI**

Partendo proprio dal rapporto fra osso ed Ossigeno, potremo considerare anzitutto la RAREFAZIONE OSSEA, la osteoporosi, vuoi che essa sia distrettuale (algodistrofia di Sudek) vuoi, come in questi ultimi tempi sembra divenire attuale che essa sia sistemica (osteoporosi senile o post menopausale). (8-9-10).

In questo campo, il razionale sembra essere contenuto sia nel rimaneggiamento proprio dell'osso, che è strettamente ossigeno dipendente, sia nell'attività mineralizzante dell'Ossigeno in pressione e sia da ultimo nella neoagiogenesi capace di correggere quel disturbo microcircolatorio che è alla base della rarefazione trabecolare. (11-12).

Avremo anche la NECROSI ASETTICA delle ossa, proprio in quanto problema eminentemente vascolare, nutritizio ed ipossico, prima di diventare problema articolare algico distruttivo. (13). In questo campo è estremamente importante ricordare che la tempestività di applicazione della terapia iperbarica è un cardine della buona riuscita della stessa. Non ha nessun senso cercare di ripristinare un microcircolo ed una mineralizzazione in un osso ormai morto, in una articolazione ormai definitivamente compromessa.

E' proprio una corretta continua applicazione ed un corretto continuo stimolo osteoblastico, in adeguata nutrizione ed ossigenazione, che ci consente di risolvere questa patologia.

Ancora le stesse FRATTURE delle ossa, non in quanto tali ma in quanto a rischio per il tipo di

frattura, ovvero a rischio per il tipo di paziente per la presenza di patologie metaboliche concomitanti (14-15).

La frattura è una situazione di sicura interruzione del rapporto nutrizione ematico fisiologico; se a questo si aggiungono problematiche che possono rendere stabile una situazione ipossica è impossibile il ripristino di una normoossigenazione e normomicrocircolazione, con tutto ciò che ad essa può seguire. Ecco che allora le fratture delle ossa possono diventare «patologie pertinenti» (16).

Il razionale iperbarico sarà sia lo stimolo alla neoangiogenesi, sia l'impulso osteoblastico (in questa situazione ipossica in quanto ipoperfuso). A ciò va aggiunta la stabilizzazione del collagene, ed il virare del tessuto riparativo verso la fase osteoblastica, piuttosto che verso quella condroblastica. Ancora, parlando di indicazioni, dobbiamo considerare tutte le INFEZIONI OSSEE, su base post traumatica e non, in impianti protesici o di stabilizzazione, sia in fase acuta, sia in fase cronica più o meno refrattaria.

Non bisogna però fare un unico capitolo!

In un impianto protesico sarà importante considerare il tempo di insorgenza della infezione.

In una osteomielite cronica refrattaria sarà determinante un corretto approccio pluritematico, con Ossigeno, pulizia, antibiotici, ancora Ossigeno, ricostruzione ed innesti, a risolvere il caso. E, strettamente legato a questo, il grosso problema delle pseudoartrosi (le non-union anglosassoni) in cui la grossa differenza sull'indicazione è la presenza o meno di una concomitante infezione. L'effetto antibatterico, diretto od indiretto, lo stimolo all'attività dei Polimorfonucleati, la «riaccensione» di un fatto cronico, proprio per il ripristino di un microcircolo valido, ed infine la possibilità di mantenere vitale un innesto cortico-spongioso nell'attesa che esso venga «riabilitato», sono i cardini di questa terapia nell'infezione ossea (17-18-19).

## POSOLOGIA

Analizziamo queste singole evenienze, e avremo davanti a noi un quadro il più completo possibile delle indicazioni della terapia iperbarica nella patologia ossea.

Ma ad un'altra riflessione ci deve portare a tutto quanto fin'ora detto, e cioè la quantità di Ossigeno da somministrare, la posologia dell'Ossigeno Iperbarico in queste patologie.

Proprio dalla fisiologia ci deriva la nostra proposta posologica!

Se è vero che parlare di posologia vuol dire parlare di PRESSIONI e di tempi di applicazione, allora per quanto riguarda le prime noi proponiamo una serie di trattamenti ad elevata pressione (2.8-2.5 ATA) per incrementare la driving force, correggere quella che è la crisi ipossica sopravvenuta ed in gran parte sostenuta dalla stessa struttura anatomica, mantenere vitale le cellule osteoblastiche ipoterfuse. Poi, passata la prima fase, quando potremo pensare di avere una sufficiente microcircolazione distrettuale, allora pressioni più basse, proprio per cercare di non favorire l'attività osteoclastica. Non è un caso che sia stato notato come l'Ossigeno iperbarico inizialmente stimoli l'angiogenesi, determinandone un aumento nel contesto osseo; e che sul tessuto normossico quali sono gli innesti cortico spongiosi, esso promuova la trasformazione cellulare verso la linea osteoblastica piuttosto che non verso quella condroblastica, e cioè in definitiva la stabilizzazione di un innesto e la sua sopravvivenza. All'inizio quindi elevate pressioni, poi pressioni più basse (2.4-2.2 ATA) a favorire l'attività osteoblastica riparativa. E per quanto riguarda i TEMPI di applicazione, tempi lunghi sia come seduta, sia come ciclo iperbarico. Per la singola seduta non è sempre corretto utilizzare cicli di 20 minuti anche ripetuti per 2 o 3 volte. Talvolta è preferibile allungare i tempi e fare almeno 30 minuti consecutivi, poi un breve intervallo poi altri 30 minuti consecutivi con un successivo intervallo. Su terzo periodo sarà interessante una considerazione sulla acuzie e sull'inizio della fase terapeutica. E questo perché la distanza che l'Ossigeno deve superare per raggiungere l'osteocita e l'osteoblasta è grande, gli ostacoli da superare sono tanti e quindi è preferibile avere tempi maggiori a disposizione ed un più consistente divario di pressione parziale di Ossigeno fra monte e valle. Parlando poi di numero di applicazioni, sempre programmi lunghi. Forse l'unica eccezione è l'osteoporosi post traumatica (noi proponiamo 20 applicazioni e non richiami ma solo controlli); in tutti gli altri casi, parlare di 20-30 applicazioni è un nonsenso. Occorre prima rinnovare il fatto settico, poi combatterlo e poi iniziare la fase riparativa osteoblastica. Occorre prima correggere il danno microcircolatorio, poi correggere la rarefazione trabecolare, e infine, nel caso delle fratture, stimolare la mineralizzazione, stimolare la formazione del callo riparativo, stimolarne la stabilizzazione e, una volta ottenuto un tessuto normossico favorire il passaggio verso la fase osteoblastica piuttosto che verso quella condroblastica.

## CONCLUSIONI

Concludendo, sulla base della fisiologia, della anatomia dell'osso, del rimaneggiamento continuo dell'osso, noi riteniamo di poter indicare una serie di problematiche logicamente correggibili ma soprattutto una posologia con pressioni elevate e tempi lunghi, pressioni più elevate che non in molte altre patologie e tempi molto più lunghi che non nella maggioranza delle altre patologie.

## RIASSUNTO

I rapporti esistenti fra ossigeno ed osso sono da un lato estremamente razionali, dall'altro di notevole complessità.

Razionali perché basati sulla anatomia e sulla fisiologia; complessi in quanto direttamente dipendenti dalle funzioni metaboliche e dal continuo rimaneggiamento cellulare.

La vascolarizzazione di tipo centrifugo, l'elevato fabbisogno energetico, la disposizione degli osteociti, e la differenziazione funzionale fra osteoclasti ed osteoblasti, sono i fondamenti dell'affermazione secondo cui l'ossigeno è determinante per un corretto turnover osseo.

E su queste basi gli autori propongono un razionale all'impiego dell'ossigeno iperbarico nella patologia ossea.

Patologie, tempi e modi di applicazione, razionale approccio pluritematico al problema scientifico, sono affrontati e dibattuti.

## SUMMARY

The link existing between the bone and the oxygen is both rational as really complicated.

Rational because this link is determined by the anatomy and the physiology of the bone; complex on the basis of local circulation and specific rearrangement.

The centrifugal circulation, the high metabolic consumption, the functional difference between osteoclasts and osteoblasts, are all reasons for this direct activity of the oxygen on the bone turnover.

The authors will propose, starting from these considerations, some application for the HBO in the bone pathology.

Pathologies, number of seances, frequency, pressure, and finally a correct plurithematic approach to this problem, are evaluated and explained.

Key words: HBO - bone - bone rearrangement

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Anthony Thibodeau - Fisiologia umana - Casa Ed. Ambrosiana, 1986.
- 2) Bourne G.H.: The Biochemistry and Biology of the bone - Second Edition. Vol. 3 - **Development and Growth**. New York and London - Academic Press.
- 3) Mally R., Kolodny S.: Osteogenesis enhancement. Hyperbaric Oxygen Therapy by Davis and Hunt Undersea Medical Society, 281-285, 1977.
- 4) Han A.W.: Repair and transplantation of bone. The Biochemistry and physiology of bone - Vol.1: 337-338 - Academic Press 1971.
- 5) Basset C.A.L., Herzman I.: Influence of Oxygen concentration and mechanical factors on differentiation of connective tissue in vitro - *Nature*, 190: 460-461, 1961.
- 6) Oriani G., Gaietta T.: Ossigenoterapia Iperbarica in ambito ortopedico e traumatologico - **Atti V Congresso Simsi** - Palermo, 1983.
- 7) Davis J.C., Hunt T.K.: Refractory osteomyelitis of the extremities. - **Hyperbaric Oxygen Therapy**, 217-225, 1977.
- 8) Villanucci G., Scholl M., Di Marzio C.E.: OTI: un suo possibile impiego nel trattamento della osteoporosi involutiva - **Med. Sub. Iperb.** 1: 12-17; 1989.
- 9) Christopher R. et al.: Control of intracellular pH in Rat Osteoblast: Coexistence of both Chloride-Bicarbonate and Sodium-Hydrogen exchange - **Calcified Tissue International**, 42: 237-242, 1988.
- 10) Bonucci E., Ballanti P.: Anatomia patologica della Osteoporosi - **Incontri reumatologici romani**, 1988.
- 11) Tecchio G., Oriani G., D'Anchise R.: Sindrome di Sudeck del ginocchio ed Ossigenoterapia iperbarica - **Il Ginocchio** - Vol. III, 1985.
- 12) Malerba F., Oriani G.: L'Oxygenotherapie Hyperbare et les traumatisme du pied - Estratto da **Chirurgia del Piede** - Vol.5: n. 3-4, 1981.
- 13) Oriani G., Faglia E.: Ossigenoterapia Iperbarica - Applicazioni cliniche - Ed. **SIO** 1989.
- 14) Mehn W.J.: Effect of Oxygen on in vitro fibroblast cell proliferation and collagen biosynthesis - **J. Hyp. Med.** Vol.3 N.4, 1988.
- 15) Oriani G., Meazza D., Nicolosi M., Sacchi C.: The Hyperbaric Oxygen Therapy in the treatment of the complicated wounds. 2/ **International Conference of HBO** - Basilea, 1988 in press.
- 16) Oriani G., Barnini C.: OTI a Pat. Ortopedica - **Min. Med.** 73: 2983-2988, 1982.
- 17) Oriani G., Meazza D.: Ossigenoterapia Iperbarica e Patologia vascolare traumatica e non. - 3/ **Corso Regionale di Aggiornamento in An. Rian. e Ter. Iperb.** - Brucoli, settembre 1989.
- 18) Oriani G., Meazza D., Sacchi C., Ronzio A.: L'Ossigenoterapia Iperbarica nelle gravi infezioni miste - **Scienze Algologiche**, n.5, 1989.
- 19) Oriani G., Barnini C., Guarino A., Gaietta T.: Ossigenoterapia Iperbarica e Patologia Ortopedica - Ed. **I.O.G.** - Milano 1984.