

VARIAZIONE DI ALCUNI PARAMETRI BIO-UMORALI IN CORSO DI OTI

O. Bergamelli, G. Marchesi *, C. Longoni **

Laboratorio analisi Ospedale di Alzano Lombardo (BG)

** 1° Servizio di Anestesia e Rianimazione OORR di Bergamo*

*** Servizio di Anestesia Policlinico San Marco di Zingonia (BG)*

ARCHIVIO RUOCCO

L'esecuzione di OTI, come già ampiamente riportato in letteratura, può comportare uno stress, dipendente dalle condizioni particolari in cui l'organismo viene a trovarsi durante la terapia, quali l'ambiente iperbarico, l'iperossia marcata, il soggiorno prolungato in un ambiente chiuso, le variazioni di temperatura ed umidità (soprattutto nelle fasi di compressione e decompressione). Appare logico supporre che tutte queste variazioni esterne cui l'organismo viene sottoposto, portino a modificazioni del quadro bioumorale. In particolar modo abbiamo indagato eventuali variazioni dei tassi ematici di Prolattina, Cortisolo, CPK, Lattati, Emocromo e Piastrine in soggetti sottoposti per la prima volta ad un ciclo OTI.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato effettuato su 15 pazienti adulti, di sesso maschile, di età compresa tra 14 e 58 anni (età media 38 ± 13), affetti da osteomielite cronica ed esenti da altre patologie di rilievo, che venivano indirizzati per la prima volta ad un ciclo di OTI. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un ciclo di 20 sedute, su moduli di cinque sedute alla settimana. Ogni seduta di terapia è stata condotta ad una pressione di 1.77 BAR (2.8 ATA), ed i pazienti hanno respirato ossigeno al 100% mediante maschera per 60' suddivisi in tre periodi di 20' ciascuno, intervallati da periodi di pausa in aria ambiente. L'erogazione di ossigeno avveniva a demande, mediante erogatore Mark 5; contemporaneamente veniva misurata la FiO_2 in maschera tramite analizzatore rapido posto all'esterno della camera. Ciò consentiva di controllare che l' FiO_2 fosse costantemente superiore allo 0.95.

I giorni stabiliti per i prelievi ematici sono stati il 1° giorno del ciclo di OTI (prelievo "basale"), l'11° giorno di terapia ed il giorno della 20° ed ultima seduta OTI. In ciascuno di questi giorni sono stati effettuati due prelievi: uno prima dell'ingresso in camera iperbarica (valori "basali") ed uno al termine della seduta.

I parametri ematologici studiati sono stati l'Emocromo (leucociti e piastrine, eritrociti, emoglobina ed ematocrito), le CPK, l'Acido lattico, il Cortisolo e la Prolattina.

Per quanto riguarda l'Emocromo, sono state usate provette vacutainer con EDTA, e l'analisi è stata ese-

guita entro un'ora dal prelievo, utilizzando l'analizzatore automatico ematologico Sysmex NE-8000.

Le CPK sono state determinate su siero, separato entro un'ora dal prelievo ed immediatamente congelato; la determinazione è stata eseguita su analizzatore automatico Hitachi-717, utilizzando un kit commerciale della ditta Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica.

Per l'Acido lattico si sono usate provette con fluoruro di sodio. Le provette sono state centrifugate, ed il plasma separato e congelato subito dopo il prelievo. La determinazione dei lattati è stata eseguita su analizzatore OLLI-C, utilizzando un kit commerciale della ditta Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica, basato sulla conversione del lattato in privato con produzione di NADH e lettura fotometrica a 340 nanometri.

I dosaggi ormonali sono stati effettuati su siero, separato e congelato entro un'ora dal prelievo. Il cortisolo totale è stato dosato con la tecnica RIA-bridge (Ares Serono) che sfrutta la competizione tra il cortisolo presente nel siero del paziente ed una quantità fissa di cortisolo marcato con iodio 125, per i siti di legame di un anticorpo anticortisolo adesso alle pareti di una provetta (coated tube). Analoga tecnica viene utilizzata per il dosaggio della prolattina, solo che in tal caso si utilizza una apparecchiatura completamente automatica (SRI-Ares Serono) e la prolattina che entra in competizione con quella del siero del paziente non è marcata con isotopi radioattivi, bensì con un enzima che alla fine è in grado di provocare una reazione con formazione di un prodotto colorato (fosfatasi).

Abbiamo calcolato i valori medi \pm la deviazione standard di ogni parametro ematologico considerato. Lo studio statistico della differenza tra i valori pre e post-OTI dei vari parametri è stato effettuato con il test t di Student per dati appaiati.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Nella nostra casistica nessun parametro dell'emocromo ha mostrato alcuna variazione in corso di OTI. I valori dei globuli bianchi, dei globuli rossi, dell'emoglobina, dell'ematocrito e delle piastrine ottenuti pre e post trattamento ossi-iperbarico non hanno mostrato variazioni statisticamente significative. Anche l'ultimo giorno di terapia (20° giorno) sono stati rilevati valori

sovrapponibili a quelli del 1° giorno del ciclo. Quanto possiamo trovare descritto in letteratura circa l'effetto dell'ossigeno iperbarico sull'emocromo e sulle piastrine non ha trovato un riscontro nella nostra pur limitata casistica. In letteratura si trova descritta, ad esempio, un'inibizione dell'eritropoiesi da parte dell'ossigeno con conseguente riduzione del numero delle emazie, cosa che non si è verificata nel nostro studio. Questo non ci sorprende in quanto i nostri pazienti non erano mai stati sottoposti ad OTI; per ottenere variazioni significative dell'emocromo presumiamo occorra un'esposizione all'ossigeno iperbarico prolungata e consecutiva, quale non si verifica nelle comuni sedute OTI e tanto meno ad un primo ciclo di terapia.

Inoltre la depressione dell'eritrogenesi potrebbe essere evidente solo in soggetti con ematocrito patologicamente elevato, come quello riscontrato in soggetti affetti da ipossia cronica (la nostra popolazione non è stata selezionata per questo tipo di indagine; nessun paziente era policitemico).

Il dosaggio delle CPK è stato effettuato per verificare se il processo osteomielitico avesse determinato una flogosi delle masse muscolari contigue al focolaio settico. Tale evenienza avrebbe potuto rendere di più difficile lettura i risultati dei parametri rilevati con le altre indagini biochimiche. In realtà le CPK non mostravano alcuno scostamento dal range di normalità, ne successivamente l'OTI modificava in modo statisticamente significativo il loro livello ematico. Appare invece interessante analizzare quanto ottenuto per l'acido lattico.

Lattati	PRE $\bar{X} \pm DS$	POST $\bar{X} \pm DS$	Δ $\bar{X} \pm DS$	P
1° terapia	10.2 ± 5.1	5.7 ± 3.2	4.5 ± 4	0.001
11° terapia	9.4 ± 3.9	4.7 ± 2	4.7 ± 3.6	0.000
20° terapia	9.8 ± 4.5	5.9 ± 2.9	3.8 ± 3.7	0.002

A fine seduta OTI c'è sempre una riduzione dei lattati e questa riduzione è da un punto di vista statistico altamente significativa ($p = 0,000$). Ciò ci permette di trarre due importanti conclusioni:

1- la diminuzione di temperatura che si verifica in corso di decompressione non induce un aumento dei lattati (non provoca brivido);

2- la ipotizzata vasocostrizione iperossica, seppure avviene, non è tale da provocare ischemia dei tessuti con conseguente aumento della lattacidemia. Questo dato è perfettamente in accordo con quanto emerso mediante l'uso della flussimetria doppler-transcutanea(6). Sembrerebbe pertanto ingiustificato il timore di provocare danni ischemici tissutali nei tessuti con perfusione già parzialmente compromessa. La riduzione

dei lattati da noi ottenuta poteva essere dovuta sia ad un'esaltazione del metabolismo aerobio indotta dall'ossigeno iperbarico, sia al riposo (i pazienti sono infatti seduti per circa 90' di terapia). Abbiamo allora esteso lo studio ad un gruppo di controllo di 7 persone sane, che respiravano aria ambiente (invece che ossigeno) ad una pressione di 2.8 ATA per lo stesso periodo di tempo dei 15 pazienti già studiati.

Il risultato è che tra i due gruppi non c'è differenza: la differenza tra i delta non è infatti statisticamente significativa ($p = 0.98$). Possiamo allora concludere che la riduzione dei lattati da noi riscontrata in corso di OTI appare legata più al riposo che non ad un'esaltazione del metabolismo aerobico (anche se il gruppo di controllo era comunque in condizioni di iperossia; infatti la media della concentrazione di ossigeno in camera è del 23%, che equivale, alla pressione di 1

Lattati	PRE-OTI $\bar{X} \pm DS$	POST-OTI $\bar{X} \pm DS$	Δ $\bar{X} \pm DS$	P
in Ossigeno	9.8 ± 4.5	5.4 ± 2.7	4.3 ± 3.7	0.000
in Aria	7.3 ± 2.2	3.1 ± 1.7	4.25 ± 0.8	0.023

ATA, ad una miscela contenente il 60% circa di ossigeno). I nostri risultati non ci permettono però di esprimere alcun giudizio circa le capacità dell'OTI di incrementare il metabolismo aerobio in soggetti che si trovino in condizioni di iperlattacidemia. Uno studio in corso mira a chiarire questo aspetto.

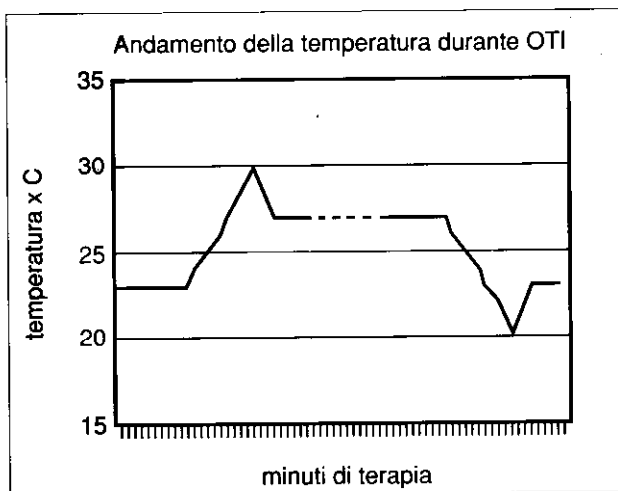
Passiamo ora a considerare i valori ormonali. La Prolattina mostra un aumento altamente significativo (del 300%) alla fine di ogni seduta OTI:

PRL:	PRE-OTI $\bar{X} \pm DS$	POST-OTI $\bar{X} \pm DS$	Δ $\bar{X} \pm DS$	P
1° terapia	8.24 ± 4.5	26.25 ± 12.7	18 ± 12.1	0.000
11° terapia	8.9 ± 4.4	27.8 ± 11.9	18.9 ± 12	0.000
20° terapia	7.4 ± 2.9	24.1 ± 7.2	16.7 ± 6.3	0.000

Già altri Autori (Vezzani et al.) hanno descritto un aumento della prolattina durante l'OTI, e lo hanno considerato secondario ad un aumento delle B-endorfine. Non viene però fatta alcuna ipotesi circa la causa di tale incremento.

La letteratura riporta importanti variazioni della prolattina in corso di stress di tipo fisico. In prima analisi, in corso di OTI, lo stress fisico può essere dovuto alle variazioni di Temperatura, di Pressione o all'Ossigeno. Non riteniamo che tale stress sia attribuibile alla escursione termica che si rileva in compressione e decom-

pressione, in quanto troppo limitata ($\pm 7^{\circ}\text{C}$; vedi figura 1); infatti uno studio condotto su soggetti sottoposti a sauna ha evidenziato lo stesso incremento di prolattina, ma con esposizione a 90°C per 30'.



Rimangono allora da valutare l'effetto della Pressione e, per esclusione, dell'Ossigeno. A tale scopo abbiamo esteso lo studio a 8 persone sane che respiravano aria ambiente a 2.8 ATA:

PRL:	PRE-OTI $\bar{X} \pm DS$	POST-OTI $\bar{X} \pm DS$	Δ $\bar{X} \pm DS$	P
in Ossigeno	8.18 \pm 3.93	26.05 \pm 10.6	17.87 \pm 10.13	0.000
in Aria	10.24 \pm 3.49	12.16 \pm 3.27	-1.92 \pm 4.24	0.240

La differenza tra i valori pre-OTI e post-OTI di questo gruppo di controllo non è risultata statisticamente significativa ($p=0.240$). Possiamo allora concludere che l'aumento altamente significativo della prolattina alla fine di ogni seduta OTI è causato, nei nostri 15 pazienti, direttamente dall'ossigeno e non dall'iperbarismo. Infine rimane da analizzare il Cortisolo.

CORT:	PRE-OTI $\bar{X} \pm DS$	POST-OTI $\bar{X} \pm DS$	Δ $\bar{X} \pm DS$	P
1° terapia	95.2 \pm 52.6	72.7 \pm 49.9	-22.7 \pm 48.3	0.24
11° terapia	76.7 \pm 43.7	59.3 \pm 30.3	-20.4 \pm 26.5	0.21
20° terapia	71.6 \pm 40.8	54.9 \pm 20.8	-16.6 \pm 31.1	0.17

I nostri dati hanno mostrato una tendenza alla riduzione del cortisolo che però non risulta statisticamente significativa prendendo in considerazione ogni singola terapia. Poiché l'analisi della varianza non mostra differenze significative tra 1°, 11° e 20° terapia, abbiamo eseguito un test per dati appaiati sul pool delle 45 determinazioni. La riduzione del cortisolo tra prima e dopo ogni sedu-

ta risulta così altamente significativa ($p=0.000$).

Tale decremento (21ng/ml) appare superiore al lento decremento dovuto al ritmo circadiano che, nello stesso arco di tempo, dovrebbe essere di circa 5-10 ng/ml.

Anche il nostro gruppo di controllo in aria ambiente ha mostrato una riduzione del cortisolo altamente significativa al termine delle sedute OTI:

CORT.	PRE-OTI $\bar{X} \pm DS$	POST-OTI $\bar{X} \pm DS$	Δ $\bar{X} \pm DS$	P
in Ossigeno	85.26 \pm 48.47	64.26 \pm 37.79	19.9 \pm 35.3	0.000
in Aria	42.01 \pm 11.45	23.71 \pm 7.65	18.3 \pm 10.47	0.004

Non ci è facile formulare ipotesi interpretative. Autori quali Warren e Feldmeyer riportano risultati analoghi e li mettono in relazione all'effetto immunomodulatore dell'OTI. È però difficile pensare che già la 1° seduta, in cui si riscontra pure la riduzione del cortisolo, abbia un effetto immediato e rilevante sul sistema immunitario. Se da un lato non siamo in grado di interpretare il significato della riduzione del cortisolo, va comunque sottolineato che non si è verificato il costante aumento riferito in letteratura nei lavori eseguiti in camere monoposto. Le nostre camere pluriposto potrebbero quindi risultare meno stressanti da un punto di vista psichico; diversi fattori contribuiscono infatti a rassicurare il paziente, quali la presenza in camera di altri pazienti, la presenza del medico, l'ambiente più spazioso e confortevole, ecc..

CONCLUSIONI

I risultati della nostra indagine in parte ridimensionano alcuni effetti collaterali presunti dell'OTI (ischemia da vasocostrizione iperossica), in parte mettono l'accento su alcuni problemi ancora irrisolti quali la risposta cortico-surrenalica e le variazioni del metabolismo aerobico durante esposizione ad alte concentrazioni di ossigeno. Tutto ciò conferma la necessità di approfondire effetti indesiderati ed effetti collaterali dell'OTI per poter porre correttamente indicazioni e controindicazioni come nel caso di ogni altra terapia farmacologica.

RIASSUNTO

Gli Autori analizzano alcuni parametri ellatochimici in soggetti normali e in pazienti affetti da osteomielite cronica sottoposti ad OTI.

Vengono prese in considerazione emocromo, CPK, lattati, prolattina e cortisolo. Le variazioni più significative sono state riscontrate a carico della prolattina con un incremento del 300%, dei lattati e del cortisolo (i cui valori sono invece diminuiti rispetto a quelli riscontrati prima del trattamento).

Vengono formulate alcune ipotesi interpretative, ma solo ulteriori indagini potranno chiarire definitivamente i quesiti emersi.

SUMMARY

Some haematologic parameters in healthy adults and in patients with chronic osteomyelitis undergoing HBO-therapy, have been studied.

Hemochromocytometric values, CPK, lactates, prolactin and cortisol were included in the study. Prolactin had the most important variation, increasing of 300% after HBO-treatment.

Also lactates and cortisol had important variations, showing a decrease in value soon after therapy. Some interpretative hypothesis were discussed, but only further researches will definitely explain all the questions.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Binns N. et al. "Blood lactate changes during exercise at high altitude". Underwater and Hyperbaric Med.(Abstract), 4: N.1; J2634;1989.
 - (2) Crescenti A., Stella L., Graziano B., Conti L. et al. "Modificazioni dei ritmi circadiani di prolattina e cortisolo indotte dallo stress chirurgico" XXXVIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva, Pavia 30 Sett.-4 Ott. 1986, pg.100-118.
 - (3) Dekleva N., Cvetkovic M. "Ultrastructural changes in red blood cells caused by acute oxygen toxicity" Acta Anaesthesiologica Italica, 42 (suppl.2):183-184; 1991.
 - (4) Fornasari D. "Il sistema nervoso centrale e la risposta immune" Federazione Medica 40,9; 1987.
 - (5) Franzino E. "Studio della secrezione di cortisolo in risposta ad una immersione con A.R.A. in un lago di alta quota" Med.Subacquea ed Iperbarica 7: 3-5; Dic.1991.
 - (6) Gianni G., Pilotti L., Boccardi F. et al. "Effetti dell'HBO sugli ormoni dello stress" Minerva anest. 57 (10): 954 - 955; 1991.
 - (7) Longoni G., Geraci C., Ferani R., Marchesi GM. "La flussimetria laser doppler nella valutazione della risposta al trattamento OTI di gravi lesioni traumatologiche degli arti". Med. Sub. Iperb. n. 9 febbraio 1993.
 - (8) Pasquinelli F. "Diagnostica e tecniche di laboratorio" Ed. Rossini, Firenze 1990 (vol. 1, parte II, pag. 1289-1425).
 - (9) Selye N. "Confusion and controversy in the stress field" J.of Human Stress 1: 37-44; 1975.
 - (10) Vescovi P.P., Mutti A., Gerra G., Ferroni C. et al. "ACTH and B-endorphin in response to psychological stress" J.Endocrinol.Invest. 12(suppl.4): 157-162; 1989.
 - (11) Vescovi P.P., Gerra G., Pedrazzoni M. et al. "Circulating opioid peptides during thermal stress" Horm.Metabol.Res. 22: 44-46; 1990.
 - (12) Vescovi P.P., Gerra G., Maninetti L. et al. "Labour pain and B-endorphin in humans" European Journal of Pain 11: 119-123; 1990.
 - (13) Vescovi P.P., Maninetti L. "Stress psichico e fisico: diversificata risposta in ACTH, B-endorfina e prolattina" Biochimica Clinica 15(11): 1021-1027; 1991.
 - (14) Vescovi P.P., Vezzani G., Maninetti L. et al. "Effetto dell'esposizione acuta all'ossigeno iperbarico sulla secrezione di ACTH e B-endorfina nell'uomo" Med.Subacquea ed Iperbarica 6: 10-12; Giugno 1991.
 - (15) Vezzani G., Vescovi P.P., Solari G. et al. "Modificazioni neuroendocrine in soggetti sottoposti a trattamento iperbarico" Minerva Anest. 57(10): 952-953; Ottobre 1991.
 - (16) Vezzani G., Pizzola A., Stefanini P. et al. "Polyamines, B-endorphins, Adrenocorticotrophic Hormone, and Prolactin in prolonged exposure to hyperbaric oxygen" J.of Hyperbaric Med. 6(3): 199-213; Sept.1991.
 - (17) Vezzani G., Vescovi P.P. "Effetto dell'esposizione acuta all'iperbarismo in ossigeno ed in aria sulla secrezione di ACTH e B-EP nell'uomo" Med.Subacquea ed Iperbarica 6: 10-12; 1991.
 - (18) Zannini D., Orlandini A. "Ossigeno iperbarico e immunopatologia" Med. Subacquea ed Iperbarica 4: 3-9; Nov. 1990.
-