

L'OZONO PER LA FATICA CONSEQUENTE AI **TUMORI**

PROF. UMBERTO TIRELLI

*Già Primario Oncologo
Istituto Nazionale Tumori di Aviano (PN)*

PROF. ROSARIO VINCENZO IAFFAIOLI

*Primario Emerito Oncologia Medica
Ist. Naz. Tumori G. Pascale di Napoli*



HA COLLABORATO

PROF. MARIANNO FRANZINI

DOCENTE DI OSSIGENO OZONO UNIVERSITÀ DI PAVIA

PRESIDENTE SEZIONE INTERNAZIONALE SIOOT

SOCIETÀ SCIENTIFICA INTERNAZIONALE OSSIGENO OZONO TERAPIA

DIR. SAN. CLINICA COMUNIAN BERGAMO

SECONDA EDIZIONE



SOCIETÀ SCIENTIFICA INTERNAZIONALE
DI OSSIGENO OZONO TERAPIA

DOVE RIVOLGERSI?

Prof. Umberto Tirelli riceve su appuntamento presso la **Clinica Medea** Sacile - Pordenone - Tel: **0434 780986** e Clinica Comunian di Gorle - Tel: **035 19910043**

Prof. Marianno Franzini riceve su appuntamento presso **Clinica Comunian** Gorle - Bergamo - Tel: **035 19910043** e studio medico di Chiari, in Via Tito Speri II traversa, n. 2

Prof. Luigi Valdenassi riceve presso **Centro Medico Magenta** - Genova - Tel. **010 2513187**

Prof. Vincenzo Simonetti riceve su appuntamento presso **Ozono Vita e Salute** - Torino - Tel. **011 5805696**

Ringraziamo la Dott.ssa Gatti Margherita per l'attenta revisione dei testi.

*"Qualunque dolore, sofferenza o malattia,
è causato da un'insufficiente ossigenazione a livello cellulare"*

frase tratta da



"Ossigeno Ozono Terapia - Che cos'è e cosa fa"
Autore: Prof. Marianno Franzini
Edizione SIOOT

Nonostante sia possibile dare della fatica una definizione soddisfacente dal punto di vista descrittivo, il fenomeno resta arduo da inquadrare oggettivamente, soprattutto nei pazienti oncologici.

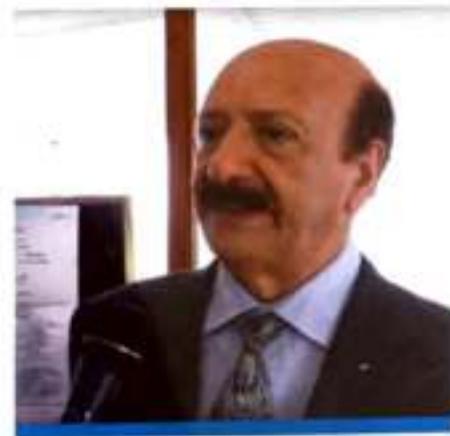
Per questo motivo, negli ultimi anni, si è assistito ad un notevole sforzo per definire la fatica correlata ai tumori, in termini anglosassoni la "Cancer-related Fatigue (CRF)". Ad oggi la definizione più accreditata è quella stilata da un panel di "esperti" afferenti al National Comprehensive Cancer Network (NCCN) che definisce la CRF come "un senso soggettivo di inusuale persistente fatica, correlato al tumore o ai trattamenti associati che interferisce con le normali attività del paziente".

Inoltre recentemente i criteri diagnostici per la fatica correlata ai tumori sono stati accettati dall'International Classification of Disease (ICD 10 revisione) Tabella 1.

Ovviamente la definizione del NCCN non è omnicomprensiva, ad esempio non puntualizza che la CRF può essere presente anche a notevole distanza di tempo dall'avvenuta guarigione, non pone quindi l'accento sulla cronicità del sintomo e l'assenza di recupero nonostante adeguato riposo. Tale elemento la differenzia dalla normale stanchezza degli individui sani, ma l'accomuna ad un'altra forma di astenia patologica: la sindrome da fatica cronica (CFS). Inoltre va sottolineato che gli "esperti" chiamati a definire la CRF non avevano alcuna esperienza di CFS.



Prof. Vincenzo Simonetti



Prof. Rosario Vincenzo Iaffaioli

Tabella 1: Criteri per la definizione della fatica correlata al cancro secondo la tabella ICD-10

A*	<p>Significativa astenia, diminuzione del livello energetico o aumento della necessità di riposare, non proporzionati rispetto a qualsiasi cambiamento nei livelli di attività, non oltre a 5 dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - debolezza generalizzata e pesantezza degli arti inferiori; - diminuzione della concentrazione o dell'attenzione; - diminuzione delle motivazioni o degli interessi ad intraprendere le attività usuali; - insonnia, ipersonnia o presenza di sonno non ristoratore; - difficoltà ad agire; - reazioni emotive marcate (es. tristezza, frustrazione o irritabilità) alla sensazione di fatica; - difficoltà attribuibili alla stanchezza nel completamento delle attività quotidiane; - percezione dei problemi con la memoria a breve termine; - fatica post-esercizio che si protrae per diverse ore.
B	- I sintomi causano distress clinico significativo o impedimenti nella vita sociale, lavorativa o in altre aree.
C	- Esiste l'evidenza anamnestica, clinica o laboratoristica che i sintomi sono conseguenza del cancro o delle terapie contro il cancro.
D	- I sintomi non sono conseguenza principale di comorbidità psichiatrica quale depressione grave, delirio o forme di somatizzazione.

*I sintomi sono stati presenti ogni giorno o quasi ogni giorno durante due settimane consecutive del mese precedente

Dimensioni del problema

Secondo molti autori, la fatica è il sintomo cronico più frequente in pazienti malati di cancro. Portenoy, in uno studio su 151 pazienti affette da cancro dell'ovaio, ha rilevato la prevalenza della fatica cronica nel 69% dei soggetti, la metà dei quali descriveva la propria sintomatologia come altamente invalidante. Ashbury ha studiato 913 pazienti che avevano ricevuto un trattamento antitumorale nei precedenti 2 anni: la fatica veniva segnalata dal 78% dei pazienti ed il 71% di questi ultimi riferiva che essa interferiva con le normali attività della vita quotidiana.

Hopwood, all'interno di uno studio multicentrico randomizzato sul tratta-

mento del cancro polmonare (età mediana 65 anni con un range da 39 a 90 anni), segnalava stanchezza e perdita di energia in più dell'80% dei pazienti. In pazienti con malattia metastatica, l'astenia superava il 75%. Vogelzang, per primo, ha confrontato l'auto-percezione della CRF da parte di un gruppo di 419 pazienti (età mediana 65 anni) sottoposti a chemioterapia o radioterapia, con la percezione di 200 caregivers (in prevalenza familiari). Il 78% dei pazienti riferiva di aver provato l'astenia durante la terapia, il 32% di essi segnalava un'astenia giornaliera che interferiva con le proprie attività quotidiane. È emerso che i caregivers sopravvalutavano il sintomo. Inoltre è stato chiesto a 197 oncologi di valutare la CRF nei loro pazienti (diversi dai 419 intervistati). Gli oncologi, pur avendo una percezione della presenza dell'astenia molto simile a quella dei pazienti, ritenevano che il dolore, più che l'astenia, fosse il sintomo cancro correlato più debilitante, mentre i pazienti riportavano il contrario.

Questi dati dimostrano che la fatica è un problema frequente in ambito oncologico ma spesso scarsamente considerato dal clinico, la cui attenzione rimane per lo più focalizzata sul sintomo dolore e sulla sopravvivenza libera da malattia, nonostante il notevole impatto che tale sintomo dimostra sulla qualità di vita del paziente. A questo proposito va anzi sottolineato che la crescente attenzione di cui è fatta oggetto la fatica in ambito oncologico è conseguenza diretta e proporzionale dell'importanza che in ambito medico-scientifico ha recentemente conquistato l'argomento più generale della qualità di vita in oncologia: questionari sull'argomento sono presenti pressoché in ogni protocollo che abbia per oggetto un trattamento terapeutico.

L'inadeguatezza dei trattamenti messi in atto per la fatica è anche suggerita dalla dimostrazione che alcuni dei problemi ad essa associati, come ad esempio la depressione, sono generalmente poco trattati in ambito oncologico. Infine, la fatica costituisce uno dei reliquati di maggiore importanza per i pazienti che hanno concluso con successo il trattamento antineoplastico specifico e risultano liberi da malattia. I ricercatori hanno suggerito che in questo caso la fatica sia correlata a una persistente attivazione del sistema immunitario o ad altri fattori associati alla tossicità tardiva derivante dai trattamenti. Purtroppo esistono pochi studi longitudinali che valutano la prevalenza, la durata e i meccanismi patogenetici della fatica nei pazienti liberi da malattia.

Gli studi disponibili indicano una prevalenza fra il 17% ed il 21% quando vengono applicati criteri diagnostici restrittivi quali quelli riportati nella definizione ICD-10, mentre con criteri meno restrittivi il valore sale fino al 53%. Recentemente è stato evidenziato che la fatica è un sintomo frequen-

temente riportato da pazienti "guariti" con pregressa diagnosi di carcinoma della mammella o di linfoma di Hodgkin. Da uno studio condotto su pazienti lungo-sopravvissenti con pregressa diagnosi di linfoma di Hodgkin, la fatica risulta essere uno dei maggiori problemi, anche molti anni dopo la conclusione del trattamento e correla con la presenza di sintomi sistemici all'insorgenza della malattia.

Altri studi però non confermano un'aumentata incidenza di fatica in pazienti lungo-sopravvissenti per tumore. Uno studio statunitense-canadese, ha riportato che pazienti con una pregressa diagnosi di carcinoma ovarico e con un periodo medio di osservazione pari a 7 anni dall'avvenuta diagnosi e trattamento, non mostrano un aumento della fatica rispetto alla popolazione generale. Tali discrepanze evidenziano l'eterogeneità degli studi condotti e la potenziale diversità nelle varie patologie oncologiche (per esempio linfomi vs. sarcomi) e la necessità di ricorrere a definizioni comuni per quanto riguarda la fatica e la durata del periodo di osservazione dalla fine del trattamento.

Ipotesi patogenetiche

Le indagini basate sullo studio dei fattori associati alla fatica correlata ai tumori dimostrano che siamo ancora piuttosto lontani dall'aver individuato uno schema patogenetico in grado di integrare in tutto o in parte questi fattori in un unico meccanismo d'insieme; infatti, nel corso degli ultimi anni sono state proposte diverse ipotesi patogenetiche: immunologica, metabolica, endocrina e neurofisiologica.

Ipotesi immunologiche

È noto che la presenza di neoplasie è associata a un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie quali: IL-1, TNF-alpha e IL-6. Queste citochine sono già state messe in relazione con la cachessia neoplastica e, date le loro peculiari funzioni, potrebbero rivestire un importante ruolo anche nell'astenia. Recentemente in un gruppo di 40 pazienti con cancro della mammella e con sopravvivenza media di almeno 5 anni, si sono osservati livelli sierici di citochine pro-infiammatorie correlati al grado di astenia persistente. Inoltre le pazienti con carcinoma mammario che riferiscono fatica dopo un lungo tempo dalla conclusione del trattamento, hanno bassi livelli di cortisolo ed un elevato numero di linfociti T circolanti, oltre che elevati livelli di TNF-alpha e neopterin.

Date queste osservazioni si è ipotizzato che le citochine pro-infiammatorie possano essere gli iniziatori e i mediatori del fenomeno astenia, come schematizzato nella tabella 1.

Tabella 2: Alcuni fattori più comunemente associati alla CRF

FATTORI DI TIPO CLINICO	FATTORI DI TIPO PSICO-SOCIALE
<ul style="list-style-type: none"> - trattamenti antitumorali - anemia - disfunzioni tiroidee - malnutrizione - cachessia - dolore - infezioni - alterazioni elettrolitiche - insufficienza renale - riduzione dell'attività fisica - malattie cardiovascolari - patologie respiratorie 	<ul style="list-style-type: none"> - ansia - depressione - disturbi del sonno - mancanza di supporto sociale - inadeguate capacità di fronteggiamento

Modificata da: Sood A and Moynihan T.J. Cancer-related fatigue: an update, *Current Oncology Reports* 2005, 7:277-282.

Ipotesi metabolica

La fatica insorge frequentemente quando si instaura uno squilibrio fra le richieste dell'organismo e i supporti nutrizionali atti a reintegrare tali richieste. Sebbene non sia stata ancora dimostrata una chiara associazione fra fatica e stato nutrizionale nei pazienti oncologici, tre possono essere i meccanismi interessati: alterazioni nelle capacità dell'organismo di processare adeguatamente i nutrienti, aumento delle esigenze energetiche dell'organismo e diminuzione dell'intake.

Ipotesi endocrina

La principale e più importante alterazione endocrina evidenziata nei pazienti con CRF e CFS è una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisario caratterizzata da un diminuito rilascio di steroidi, gonadotropine ed androgeni, accompagnata da una ridotta risposta dell'asse ipotalamo-ipofisario ai test di stimolazione. È interessante notare che le citochine pro-infiammatorie, il cui rilascio è notevolmente aumentato nei pazienti oncologici, interferiscono con la funzione del sistema ipotalamo-ipofisario causando un decremento del rilascio di steroidi. Inoltre la perdita del ritmo circadiano di molte funzioni biologiche quali: la produzione di steroidi e di melatonina, il ritmo sonno-veglia e la regolazione della temperatura corporea sono un'alterazione frequentemente riscontrata nei pazienti oncologici. È noto che la

perdita del ritmo circadiano di tali funzioni è spesso associata a disturbi del sonno, stati depressivi, anoressia e non ultima all'astenia. Queste osservazioni rendono suggestiva l'ipotesi che la perdita del ritmo circadiano e/o l'alterata funzione dell'asse ipotalamo-ipofisario possano essere i deficit essenziali per l'instaurarsi della CRF, tuttavia non vi sono ancora sufficienti evidenze scientifiche per provarla.

Ipotesi endomuscolare

Numerose sono le anomalie strutturali e funzionali a livello del muscolo scheletrico riportate nel paziente oncologico. Sono state descritte una ridotta sintesi di proteine muscolari, una ridotta produzione di adenosina-trifosfato (ATP) e un ridotto afflusso intracellulare di calcio.

Le anomalie neurologiche descritte globalmente nei pazienti con CRF conducono a una diminuita attivazione del sistema nervoso centrale e una minor efficienza della placca neuromuscolare.

La chemioterapia può provocare danni iatrogeni a livello del sistema nervoso centrale e periferico e causare deficit di vario grado nella trasmissione nervosa a livello della placca neuromuscolare con interessamento conseguente delle miofibrille. I danni iatrogeni, a livello centrale e periferico, possono giocare un ruolo importante nell'astenia definita cronica, ma rimane da stabilire chiaramente se i chemioterapici potenzialmente neurotossici siano effettivamente in grado di causare astenia attraverso questo o altri meccanismi. Inoltre molti pazienti oncologici possono assumere analgesici, ipnotici, antidepressivi, antiemetici o anticonvulsivanti che, esercitando i loro effetti sul sistema nervoso centrale e periferico, possono essere significativamente associati alla genesi dell'astenia, soprattutto nei pazienti più pesantemente trattati. Come già menzionato, altri studi focalizzano la loro attenzione sulla riduzione della riserva delle proteine muscolo scheletriche. Questo deficit a livello muscolare potrebbe richiedere all'individuo una maggiore quantità di energia per generare un'adeguata forza di contrazione durante l'esercizio o durante prolungati periodi trascorsi in stazione eretta o seduta.

Sono stati proposti schemi patogenetici ancora più complicati per spiegare l'astenia in base a una complessa interazione di fattori biochimici, fisiologici e comportamentali. Questi modelli scendono ulteriormente al livello della percezione dell'astenia da parte del soggetto e coinvolgono quindi la persona nella sua globalità.

Valutazione della fatica

La valutazione della fatica è intrinsecamente multidimensionale, anche se la mancanza di oggettivi strumenti di misurazione rende problematica l'elaborazione di linee guida universalmente validate. La valutazione del paziente con fatica inizia con la raccolta di un'accurata storia clinica, che, al di là delle differenze di valutazione del clinico che ha in cura il paziente (a loro volta espressione dell'ineliminabile soggettività dell'operatore), permetta di caratterizzare adeguatamente il livello e il tipo di fatica, identificando gli eventuali fattori che contribuiscono al suo sviluppo ed al suo mantenimento.

KEY MESSAGES

- La fatica correlata ai tumori (Cancer-Related Fatigue o CRF) è "un senso soggettivo di inusuale persistente fatigue, correlato al tumore o ai trattamenti associati che interferisce con le normali attività del paziente" (definizione del National Comprehensive Cancer Network o NCCN)
- La fatica è il sintomo cronico più frequente in pazienti malati di cancro (dal 69% all'80% secondo i vari dati della letteratura). La fatica è un sintomo frequentemente riportato da pazienti "guariti" (in particolare pregressa diagnosi di carcinoma della mammella o di linfoma di Hodgkin).
- Le cause della fatica oncologica: trattamenti oncologici, altre terapie, anemia, anoressia/cachessia, disturbi metabolici, disordini endocrinologici, distress emozionale, disturbi del sonno, eccessiva inattività, patologie polmonari, cardiache, renali e neuromuscolari, algie di varia natura, infezioni e altre malattie concomitanti.
- La valutazione della fatica è basata sui dati anamnestici, inquadramento clinico del sintomo fatica, applicazione di scale di valutazione della fatica.
- Per il trattamento sono raccomandabili interventi terapeutici rivolti alla migliore gestione della sintomatologia e al supporto emozionale. Si avvale di terapie specifiche e non specifiche che differiscono da quelle della CFS.
- Vi sono forme CFS cancer-related. Le cause di questa patologia non sono conosciute, ma l'ipotesi immunologica è quella più accreditata. Il trattamento è del tutto simile alla CFS.

RISULTATI

Presso la **Clinica Mede di Sacile** e la **Clinica Comunian di Gorle**, dal febbraio 2016 all'agosto 2017, abbiamo valutato e trattato con ossigeno-ozonoterapia 136 pazienti affetti da fatigue associata al cancro (38 con tumore

Presso la Clinica Mede di Sacile e la Clinica Comunian di Gorle, dal febbraio 2016 all'agosto 2017, abbiamo valutato e trattato con ossigeno-ozonoterapia **136 pazienti affetti da fatigue associata al cancro (38 con tumore alla mammella, 26 con tumore al polmone, 26 con tumore al colon, 20 con tumore al rene, 12 con tumore alla prostata, 7 con melanoma e 7 con epatocarcinoma).**



Per valutare l'entità della fatica, la scala più utilizzata è la Fatigue Severity Scale (FSS - scala di gravità della fatica). Serve per stimare la gravità del sintomo, con un punteggio da 1 (completamente in disaccordo) a 7 (completamente in accordo) ad una lista di nove voci («mi affatico facilmente», «la fatica interferisce con la mia attività fisica», «la fatica è uno dei tre sintomi più disabilitanti», etc.). In base al risultato il medico esprime una valutazione.

ozone therapy

SCORE

1 2 3 4 5 6 7

La mia motivazione si riduce quando sono affaticato

L'esercizio mi affatica

Mi stanco facilmente

L'affaticamento interferisce con la mia attività

L'affaticamento mi causa frequentemente problemi

L'affaticamento mi impedisce attività fisica sostenuta

L'affaticamento non mi consente di svolgere doveri e responsabilità che mi sono affidati

L'affaticamento è tra i 3 sintomi che mi causano maggiore invalidità

L'affaticamento interferisce con il mio lavoro, vita familiare o rapporti sociali

Per la valutazione del dolore abbiamo utilizzato la Numeric Rating Scale (NRS): una scala a punti in cui il paziente sceglie un valore che va da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore). Da 1-3 è considerato dolore lieve, da 4-7 moderato e da 8-10 dolore severo.

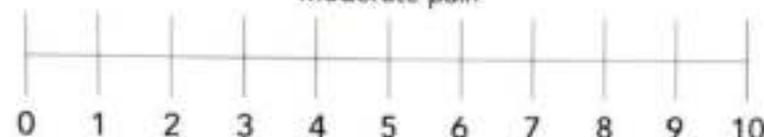
I primi dati sono stati pubblicati su International Journal of Immunology and Immunobiology nel marzo 2018.

COMPARATIVE PAIN SCALE CHART (Pain Assessment Tool)



Scala di valutazione del dolore

Moderate pain





per tutti i pazienti in quanto vi è una significativa variabilità individuale; è verosimile che l'ozono debba raggiungere una soglia d'attivazione per esplicare in modo multifattoriale la sua potente azione farmacologica (decontratturante muscolare, trofica, antalgica ed anti infiammatoria).

L'ozono in Medicina

L'azione farmacologica dell'ozonoterapia si esplica in maniera multifattoriale:

- Trattamento delle ernie e protrusioni discali
- Decontratturante: migliore ossigenazione dei muscoli;
- Eutrofica: stimolazione di processi riparativi tissutali;
- Antiflogistica: risoluzione infiammazione con riduzione sintesi prostaglandine;
- Antalgica: diffusione miscela gassosa di ossigeno-ozono attraverso le strutture anatomiche responsabili del dolore;
- Neoangiogenetica: aumento della ossigenazione con miglioramento del trasporto e cessione di ossigeno a livello tissutale;
- Riflessoterapica: capace di interrompere la catena del dolore cronico attraverso meccanismi antalgici di tipo antinocicettivo e neuropatico;
- Attivante la circolazione sanguigna;
- Immunomodulante;
- Controlla lo stress ossidativo.
- Lipodistrofia
- Antiaging

RUOLO DELL'OSSIGENO OZONO

Cos'è l'ozono?

L'ozono è un gas fortemente instabile; ha tre atomi di ossigeno legati tra loro invece dei due classici dell'ossigeno, dal caratteristico odore pungente; a basse concentrazioni è percepito come odore simile al fieno o al trifoglio appena tagliati mentre diventa agliaceo ed acido a concentrazioni maggiori. In natura nella troposfera può formarsi ozono durante i temporali per effetto delle scariche elettriche sull'ossigeno. Per uso medico la miscela di ossigeno-ozono viene prodotta da una apposita apparecchiatura costituita da tubi di ozonizzazione, tubi di Siemens, di vetro in cui viene fatto fluire ossigeno medico erogato da una bombola. Grazie ad un trasformatore ad alta tensione collegato ai tubi, si forma ozono. L'ozono (O_3) prodotto viene quindi miscelato con ossigeno (O_2) alla concentrazione desiderata; un distruttore catalitico consente di ritrasformare l'ozono in eccesso in ossigeno. L'esperienza dimostra che non esiste una dose sicura ed efficace

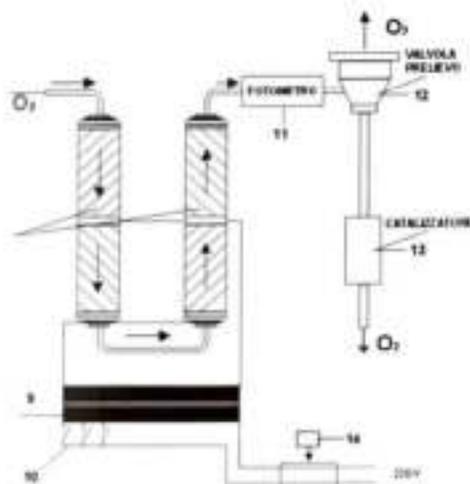


Figura 1: Generatore d'ozono



Prof. Marianno Franzini
Prof. Umberto Trelli
Prof. Luigi Valdenassi

- **Patologie autoimmunitarie**

- Connettiviti:
 - Indifferenziate
 - LES
 - Sclerodermia
- Vasculiti
- Poliartriti
 - Primarie: artrite reumatoide, artrite psoriasica
 - Reattive: spondiloartriti indifferenziate e/o associate alle patologie sistemiche (es. intestinali: rettocoliti, M.di Crohn)

- **Patologie infettive**

- Virali
 - Herpes simplex, zoster, labiale, genitale ricorrente; cytomegalovirus; papilloma virus
- Batteriche
 - Stafilococco - Infezioni antibiotico resistenti

- **Patologie degenerative/involutive sistemiche**

- Sindrome da stanchezza cronica
- Sindrome fibromialgica primaria
- Vasculopatia cerebrale
- Demenza senile
- Tumori
- Sclerosi Multipla, SLA, M. di Alzheimer

Le vie di somministrazione

L'ozono è un gas instabile e si decompone facilmente ad una velocità che dipende dalla temperatura (a 25°C si degrada il 60% circa in 1 ora).

Somministrazione topica - PIEDE DIABETICO - ULCERE E PIAGHE

Mediante applicazione di una campana di vetro o di un sacchetto di plastica reso opportunamente stagno, in cui viene fatto fluire l'ossigeno-ozono. Questa metodica è utilizzata soprattutto in presenza di ulcere da stasi venosa, ulcere vasculiti arteriose, piaghe da decubito, lesioni trofiche mucosali infiammatorie post-infettive (ginecologiche/anal)

Somministrazione sistemica

1. Via intramuscolare

Questa tecnica viene prevalentemente utilizzata nel trattamento dell'ernia del disco e dei "conflitti disco-radicali" in genere. L'infiltrazione viene effettuata nella muscolatura paravertebrale (cioè ai lati delle vertebre), circa 2 cm al lato delle spinose (sporgenze ossee posteriori delle vertebre), in

corrispondenza della radice nervosa sofferente. La tecnica intramuscolare può essere anche associata a quella sottocutanea.

2. Via sottocutanea

Questa tecnica viene utilizzata per le contratture muscolari ed a concentrazioni diverse per la cellulite.

3. Via intrarticolare e peritendinea

4. Via rettale

L'insufflazione rettale con miscela gassosa di ossigeno e ozono è uno dei trattamenti più utilizzati in associazione con altre vie per numerosi problemi di salute. Molte autorità sanitarie sono ormai convinte che le malattie comincino nel colon e che per essere in ottima salute l'intestino debba funzionare normalmente.

La stipsi e le disbiosi sono i motivi principali per cui le persone si sottopongono a questa forma di trattamento. Tutti coloro che soffrono di flatulenza, distensione addominale, meteorismo, gastrite, colite, oltre naturalmente ad altre patologie extra-intestinali, come cefalea, artrite, disturbi della pelle (acne, psoriasi, eczema) ed altro. Un altro gruppo di pazienti che può trarre beneficio dell'insufflazione rettale di ozono sono i pazienti affetti da tumore. È noto infatti che questi soggetti hanno grandi problemi nella scomposizione e nell'assimilazione delle proteine, ma possono avere anche notevoli deficienze di vitamine, minerali e acidi grassi essenziali. La mucosa rettale beneficia notevolmente delle proprietà evidenziate, a cui si associa la notevole azione antisettica che garantisce una bonifica immediata della flora anaerobica e favorisce lo sviluppo della flora aerobica. Ne beneficiano patologie infiammatorie acute e croniche dell'intestino crasso: diverticolosi/ite; stipsi cronica; iperammoniemia da cirrosi epatica scompensata. Inoltre, il drenaggio del sangue refluo dall'intestino attraverso i vasi mesenterici garantisce un immediato trasporto dell'ozono legato ai globuli rossi, attraverso le vie portali al fegato, con notevole indicazione in: patologie acute e croniche del fegato; cirrosi epatica compensata e non.

Insufflazioni anali, vaginali: la quantità e la concentrazione del gas varieranno in funzione della patologia da trattare (via vaginale nei casi di vaginiti, via rettale nelle candidosi intestinali...)

- Colon irritabile
- Infezioni da candida (vaginali o intestinali)
- Infezioni da papilloma virus
- Infezioni croniche alle vie urinarie (cistiti ricorrenti)
- Ipertrofia prostatica

5. PAEI - piccola autoemoinfusione

Prelievo di sangue con una siringa (circa 10 cc) in cui è presente una miscela di ossigeno-ozono; dopo aver agitato per circa 20 secondi, la soluzione viene iniettata per via intramuscolare.

6. GAEI - grande autoemoinfusione

Il sangue viene prelevato dal paziente (150-200 ml) e raccolto in un dispositivo medico SANO3 certificato e destinato all'uso per autoemoterapia, viene quindi trattato con 150-200 ml di una miscela ossigeno-ozono e, dopo 10 minuti di dolce omogeneizzazione, viene reinfuso al paziente. L'ozono entro pochissimi minuti va incontro ad una rapida trasformazione che porta alla produzione di sistemi antiossidanti fisiologici e quindi antiradicali liberi. L'ozono presenta anche le seguenti azioni biochimiche:

- Stimola la produzione di ossido nitrico dalle pareti delle arterie e delle vene con una forte azione sul sistema nervoso. Questa sostanza ha una marcata azione vasodilatante a livello capillare, favorendo l'ossigenazione dei tessuti ischemici;
- Stimola la liberazione da parte delle piastrine di una serie di sostanze coinvolte nella produzione di tessuto di riparazione delle ferite;
- Stimola la liberazione di fattori con azione favorevole sul microcircolo;
- Aumentando il 2-3 DPG favorisce la cessione di ossigeno da parte dell'emoglobina ai tessuti.

I risultati più clamorosi con questo tipo di terapia sono stati ottenuti nelle antibiotico resistenze e nelle patologie sistemiche.

Effetti biologici:

- Aumenta la produzione di energia incrementando il catabolismo degli acidi grassi;
- Regolarizza il ritmo cardiaco e la pressione arteriosa;
- Accelera la glicolisi;
- Aumenta la deformabilità dei globuli rossi e quindi facilita il loro passaggio all'interno dei piccoli capillari;
- Riduce la viscosità del sangue;
- Attiva la circolazione;
- Riduce i radicali liberi;
- Riduce la VES;

- Riduce la PCR;
- Aumenta la produzione di 2,3 DPG e, di conseguenza, la cessione di ossigeno ai tessuti da parte dell'emoglobina;
- Potenzia il sistema antiossidante (catalasi, superossido dismutasi, glutazione);
- Riduce la produzione di TNF alfa (Tumor Necrosis Factor);
- Riduce gli immunocomplessi circolanti nelle patologie autoimmunitarie;
- Azione battericida, fungicida e virustatica;
- Azione immunomodulante sui linfociti e monociti;
- Azione analgesico-antinfiammatoria;
- Azione rivitalizzante: miglioramento funzionale degli organi, azione antidepressiva, miglioramento delle quote di energia spendibile. Ossigenazione cellulare, riequilibrio ormonale, riduzione dei radicali liberi e prevenzione dell'invecchiamento;
- Azione rigenerante: si manifesta attraverso l'inversione della tendenza al catabolismo, nell'anziano, in anabolismo cellulare;
- Azione disintossicante: migliorando la funzionalità degli organi emuntori (reni, fegato, ecc.), favorisce l'eliminazione delle sostanze tossiche.

Controindicazioni

Favismo, ipertiroidismo, gravidanza.

Per mantenere l'efficacia durante e post terapia consigliamo l'utilizzo di:

COSA CONSIGLIAMO?

A FINE DI OGNI TRATTAMENTO VIENE APPLICATO **MIOZON E OZOVEN** DELLA LINEA DI OZONOPATIA, GEL ALL'OSSIGENO OZONO PER UN MAGGIORE EFFETTO ANTIDOLORIFICO

MOLTO IMPORTANTE L'UTILIZZO DEL DENTIFRICO **OZODENT** PER IL MANTENIMENTO DELLA DISINFESTAZIONE DEL CAVO ORALE.

SHOP ONLINE: WWW.OZONOPATIA.COM



BIBLIOGRAFIA

Age Na S., Tirelli U. Chronic Fatigue Syndrome "CFS". 2014.

Annunziata MA, Muzzatti B, Mella S, Narciso D, Giacalone A, Fratino L, Tirelli U. (2010) The revised piper fatigue scale (PFS-R) for Italian cancer patients: a validation study. *Tumori* 96:276-81.

Amrett SV, Aleva LM, Korossy-Horwood R, Clark IA. (2011) Chronic fatigue syndrome – A neuroimmunological model. *Med Hyp* 77: 77-83.

Arpino C, Carini MP, Valesini G, Pizzigallo E, Rovere P, Tirelli U, Conti F, Djalali P, Barberio A, Rusconi N, Boccia G, Lazzarin A, Saracco A, Moro ML, Vlahov D. (1999) Idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a comparison of two case definitions. *Ann Ist Super Sanita*. 35:435-41.

Bansal AS, Bradley AS, Babayi KN, Nami-Akhan S, Ford B. (2011) Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun* 26: 24-31.

Barker E, Fujimura SF, Fadem MB, Landay AL, Levy JA. (1994) Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 18 (suppl) S316-41.

Bennett RM, Smythe HA, Wolfe F. (1989) Recognizing fibromyalgia. *Patient Care* 23:60-83.

Bergman S. (2005) Psychosocial aspects of chronic widespread pain and fibromyalgia. *Disabil Rehabil* 27: e75-e8314.

Brodnick G, Fultz J, Kretz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. (2010) A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndromes. *Brain Behav Immun* 24: 1209-1217.

Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, Levine H, Cheney P, Peterson D, Komaroff AL, Ritz J. (1987) Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *J Immunol* 139:330e-13.

Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. (1983) Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded," controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum.* 26:817-24.

Canadian Expert Consensus Panel Clinical Case Definition for ME/CFS (2003) *J Chronic Fatigue Syndr* 11: 7-11e.

Cannon JB, Angel JB, Abad LW, Vannier E, Mileno MD, Fagioli L, Wolff SM, Komaroff AL. (1997) Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, and soluble interleukin-1 receptor type II secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 17: 253-261.

Carlo-Stella N, Badulli C, De Silvestri A, Bazzichi L, Martinetti M, Lonaso L, Bombardieri S, Salvaneschi L, Cuccia M. A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFN-2874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:179-82.

Caruthers BM, van de Sande MI, De Meirlier KL, Klimas NG, Brodnick G, Mitchell T, Staines D, Powles AC, Speight N, Vallinga R, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Jo D, Lewis D, Light AR, Marshall-Gradsnik S, Mera I, Mikovits JA, Miwa K, Murovska M, Pall ML, Stevens S. (2011) Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 270: 327-38.

Conti F, Prion R, De Petrillo G, Rusconi AC, Arpino C, Valesini G. (1994) Prevalence of chronic fatigue syndrome in Italian patients with persistent fatigue. *Ann Ital Med Int* 9: 219-22.

Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Lewis S, Klimas NG. (2009) Plasma cytokine in women with chronic fatigue

syndrome. *J Transl Med* 7: 96.

Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, Schluenderberg A, Jones JF, Lloyd AR, Wessely S, Gantz NM, Holmes GP, Buchwald D, Abbey S, Rest J, Levy JA, Jolson H, Peterson DL, Venocoulon JHMM, Tirelli U, Evengard B, Natelson BH, Steele L, Reyes M, and Reeves WC. (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 15:953-9.

Giacalone A, Berretta M, Spina M, Tirelli U. (2012) Is long-term fatigue in patients with cancer an infrequent symptom? *J Clin Oncol.* 30:4175.

Giacalone A, Polese J, De Paoli A, Colussi AM, Sartor I, Talamini R, Tirelli U. (2010) Assessing cancer-related fatigue: the psychometric properties of the Revised Piper Fatigue Scale in Italian cancer inpatients. *Support Care Cancer* 18:1191-7.

Giacalone A, Quitadamo D, Zanet E, Berretta M, Spina M, Tirelli U. (2013) Cancer-related fatigue in the elderly. *Support Care Cancer.* 21:2899-911.

Giacalone A, Spina M, Berretta M, Tirelli U. (2012) Two types of fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 106:424.

Glaser R, Padgett DA, Litsky ML, Baiocchi RA, Yang EV, Chen M, Yeh PE, Klimas NG, Marshall GD, Whiteside T, Herberman R, Kiecolt-Glaser J, Williams MV. (2005) Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain Behav Immun* 19: 91-103.

Häuser W, Akritidou I, Felde E, Klauenberg S, Maier C, Hoffmann A, Köllner V, Hinz A. (2008) Steps towards a symptom-based diagnosis of fibromyalgia syndrome. Symptom profiles of patients from different clinical settings. *Z Rheumatol* 67:511-5.

Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, Dubois RE, Cunningham-Rundles C, Falwa S, Tosato G, Zegans LS, Purtilo DT, Brown N, Schooley RT, Brus J. (1988) Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 108:387-9.

Hudson JI, Pope HG Jr (1990) Affective spectrum disorder: does antidepressant response identify a family of disorders with a common pathophysiology? *Am J Psychiatry* 147:552-64.

Jain KA, Caruthers M, Van De Sande MI, Barron SR, Donaldson CCS, Dunne JV, Gingrich E, Heffez SS, Leung FY-K, Malone DG, Romano TJ, Russell LJ, Sauti D, Seibel DG. (2003) Fibromyalgia Syndrome: Canadian clinical working Case Definition, diagnostic and treatment protocols – A consensus document. *J Musculoskeletal Pain* 4:3-107.

Konstantinov K, von Mikecz A, Buchwald, Jones J, Gerace L, Tan EM. (1996) Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome. *J Clin Invest* 98:1888-96.

Kroenke K, Wood DR, Mangelndorff AD, Meier NJ, Powell JB. (1988) Chronic fatigue in primary care: Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA* 206:929-34.

Kruesi MJP, Dale J, Straus SE (1989) Psychiatric diagnoses in patients who have chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* 50:53-6.

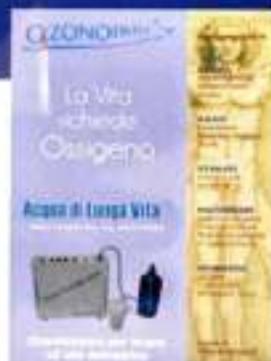
Kuczmarski RJ (1992) Prevalence of overweight and weight gain in the United States. *Am J Clin Nutr* 55(2S): 495-502.

Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA (1991) Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 338: 707-712.

- Leavitt F, Katz RS, Golden HE, Glickman PB, Layler LF. (1986) Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 29: 775-81.
- Lerner AM, Beqai SH, Deeter RG, Fitzgerald JT (2007) Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus are subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up. *In Vivo* 21: 707-713.
- Lessard JA, Russell IJ. Fibrositis/fibromyalgia in private rheumatology practice; systematic analysis of a patient data base. 1989 (unpublished) Reported in: Fibrositis/ fibromyalgia (Chapter 23), in the Clinical and Scientific Basis of Myalgia Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Editors: Hyde BM, Goldstein J, Levine P. The Nightingale Research Foundation, Ottawa, Canada, 1992.
- Manu P, Lane TJ, Matthews DA (1989) Somatization disorder in patients with chronic fatigue. *Psychosomatics* 30: 388-95.
- Manu P, Matthews DA, Lane TJ (1991) Panic disorder among patients with chronic fatigue. *South Med J* 84: 451-6.
- Masuda A, Nozoe SI, Matsuyama T, Tanaka H. (1994) Psychobehavioral and immunological characteristics of adult people with chronic fatigue and patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 56: 512-518.
- Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A (1999) TNF-alpha and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 19: 314-316.
- Natelson BH, Haghghi MH (2002) Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 9: 747-752.
- Nishikai M (2007) Antinuclear antibodies in patients with chronic fatigue syndrome. *Nippon Rinsho* 265:1067-70.
- Pellegrino MJ (1990) Atypical chest pain as an initial presentation of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 71: 526-8.
- Rohleder N, Schommer NC, Hellhammer DH, Engel R, Kirschbaum C. (2001) Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosom Med* 63: 966-72.
- Rohleder N, Wolf JM, Piel M (2003) Impact of oral contraceptive use on glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 28: 261-73.
- Russell IJ. Fibrositis/fibromyalgia (Chapter 23), in the Clinical and Scientific Basis of Myalgia Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Editors: Hyde BM, Goldstein J, Levine P. The Nightingale Research Foundation, Ottawa, Canada, 1992.
- Spazzapan S, Bearz A, Tirelli U. (2004) Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. *Ann Oncol* 15:1576.
- Swartz MN (1988) The chronic fatigue syndrome—one entity or many? *N Engl J Med* 319:1726-8.
- Tavio M, Milan I, Tirelli U. (2002) [Tumor-correlated asthenia]. *Recenti Prog Med* 93:610-6.
- Tavio M, Milan I, Tirelli U. (2002) Cancer-related fatigue (review). *Int J Oncol* 21:1093-9.
- Tavio M, Tirelli U. Astenia correlata ai tumori. (2003) in: Bonadonna G et al, *Medicina Oncologica*, VII Edizione
- ter Wolbeek M, van Doornem LJ, Kavelaars A, van de Putte EM, Schedlowski M, Heijnen CJ (2007) Longitudinal analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine production in severity fatigue adolescents. *Brain*,

- Behav Immun* 21: 1063-1074.
- Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco F, Ferlin G. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. (1998) *Am J Med* 105:545-585.
- Tirelli U, Uleshi A, Berretta M, Spina M, Talamini R, Giacalone A. (2013) Treatment of 741 Italian patients with chronic fatigue syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:2847-2852.
- Tirelli U, Marotta G, Improta S, Pinto A. (1994) Immunological abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Scand J Immunol* 40: 601-608.
- Tirelli U, Pinto A, Marotta G, Crovato M, Quaia M, De Paoli P, Galligioni E, Santini G. Clinical and immunologic study of 205 patients with chronic fatigue syndrome: A case series from Italy. (2003) *Arch Intern Med* 153:116-7, 120.
- Tirelli U. La stanchezza quando diventa una malattia: La sindrome da fatica cronica (CFS). SBC Edizioni Ravenna, 2014.
- Walker EA, Katon WJ, Jemelka RP (1993) Psychiatric disorders and medical care utilization among people in the general population who report fatigue. *J Gen Intern Med* 8:436-40.
- Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. (1999) Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 354:936-9.
- Wessely S, Powell R (1999) Fatigue syndromes: a comparison of chronic post-viral fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:940-8.
- White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. (2000) Coexistence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia syndrome in the general population - a controlled study. *Scand J Rheumatol* 29:44-51.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. (2010) Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 62:600-10.
- Wolfe F, Hawley DJ (1997) Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using the EuroHRQL. *Br J Rheumatol* 36: 786-793.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Atter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. (1990) The American College of Rheumatology Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33:160-72.
- Preliminary Results of Oxygen-ozone Therapy as Support and Palliative Therapy in Cancer Patients with Fatigue. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Berretta M. Preliminary Results of Oxygen-ozone Therapy as Support and Palliative Therapy in Cancer Patients with Fatigue. *Int J Immunol Immunobiol* 2018 Mar; 1(1):101

DELLA STESSA COLLANA:



Può richiederli al suo medico ozonoterapeuta **SIOOT/ASOO**

SIOOT Società Scientifica Internazionale di Ossigeno Ozono Terapia
Via Don Luigi Sturzo 2, Gorle (BG) - info@ossigenoozono.it
www.ossigenoozono.it - Tel. 035 19910105 - Fax. 035 2922550

APPARECCHIATURE MEDICALI PER OSSIGENO OZONO TERAPIA Certificate da ente notificato dal Ministero della Salute

MEDICAL 95 CPS



Fig. 1 - MEDICAL 95 CPS, Apparecchiatura per Ossigeno Ozono Terapia.
Certificata 93/42/CEE Classe 2A

MEDICAL 99 IR



Fig. 2 - MEDICAL 99 IR, Unità portatile per Ossigeno Ozono Terapia.
Certificata 93/42/CEE Classe 2A

REQUISITI ESSENZIALI PER ESERCITARE L'OSSIGENO OZONO TERAPIA

* ...conferma che il medico, sotto la propria responsabilità, e secondo scienza e coscienza, possa eseguire la pratica medica dell'ossigeno ozono terapia **ottemperando alle seguenti prescrizioni:**

- 1 - operi in un ambulatorio/studio medico
- 2 - si attenga ai Protocolli Terapeutici e alle Linee Guida formulate dalla SIOOT
- 3 - abbia seguito un corso teorico-pratico di apprendimento e l'aggiornamento annuale della metodica
- 4 - utilizzi apparecchiature e materiali di consumo (sacche etc) certificate secondo il DL.vo 46/97, Direttiva CEE 93/42 in classe 2A;

Da Conferenza di Consenso - Istituto Superiore di Sanità
ISSN 1123-3117 Rapporti ISTISAN 08/9
CIRCOLARE DGFDM/III/P/1752/I4 C.C. DEL 20 gennaio 2005