



Sommario

Editoriale

- 5 RUGGIERO F.

L'intervista

7

Original study

- 9 Trattamento percutaneo mini-invasivo sotto guida TC con Ossigeno-Ozono nella lombalgia e lombosciatalgia

Minimally invasive percutaneous treatment under CT guidance with oxygen - ozone in low back pain and lombosciatica

Nella lombalgia e lombosciatalgia l'uso di ozono tramite iniezione periradicolare/intraforaminale e faccettale TC guidata si è dimostrato, come descritto dagli autori, un trattamento conservativo efficace sia per la risoluzione della componente algica che di quella motoria

URSONE ANTONIO, PIPITONE VINCENZO

Review

- 43 Effetti ergogenici della caffeina sulle prestazioni fisiche funzionali e sulle abilità cognitive

Ergogenic effects of caffeine on physical functional performance and cognition

Gli effetti ergogenici della caffeina sono noti da tempo ed il suo utilizzo, soprattutto negli sport di endurance, è largamente diffuso. Nella review l'autore descrive questo aspetto ed approfondisce l'uso anche nell'ambito dell'addestramento militare

ROBERTO DE GIORGIO

Quali artropodi potrebbero essere sopravvissuti al lockdown per COVID-19? Una rassegna narrativa e un utile algoritmo per le epizoonosi che si verificano alla riapertura dei centri di addestramento militare

Which arthropods could have survived the COVID-19 lockdown? A narrative review and an algorithm for indoor epizoonoses at the reopening of the military training centers

La chiusura prolungata di uno stabile, quale quella che si è verificata durante il lockdown, può favorire la proliferazione di ectoparassiti. Nell'articolo viene fornito un excursus circa i principali parassiti oltre che utili strumenti per identificarli

ALESSANDRO LAGHI

Case report

- 55 Prospettive di cura della SARS-Covid-2 con Ossigeno-Ozono Terapia

Prospects for treating SARS-Covid-2 with Oxygen-Ozone Therapy

L'effetto antiossidante dell'ozono, somministrato tramite GAEI, è risultato utile nel trattamento di un paziente sintomatico per infezione da Covid 19. L'autore illustra la metodica utilizzata ed i risultati ottenuti soprattutto nella guarigione dell'apparato respiratorio

HELGA COSOLO, CHIARA RIVA CAVALLETTI DE ROSSI

Perspective

- 65 L'eustress ossidativo a livello sistemico come arma ed il glicocalice a livello dell'endotelio vascolare come bersaglio

Systemic oxidative eustress as a weapon and vascular endothelial glycocalyx as a target

I delicati equilibri alla base dei sistemi pro-ossidanti ed anti-ossidanti dell'organismo sono al centro di questo articolo. Viene descritta l'azione dell'ozono nel modificare questi rapporti con particolare riferimento al glicocalice dell'endotelio vascolare

VALTER TRAVAGLI, GERARDO TRICARICO

Le pagine della Storia

79

Rassegna stampa

85



Norme per gli Autori

La collaborazione al Giornale di Medicina Militare è libera. Le opinioni espresse dagli Autori, così come eventuali errori di stampa non impegnano la responsabilità del periodico.

Gli elaborati dovranno pervenire in formato elettronico. Il testo può contenere già impaginate eventuali tabelle e figure che, comunque, andranno anche allegate in un file a parte. L'indirizzo per l'invio è:

Redazione del Giornale di Medicina Militare - Via Santo Stefano Rotondo n. 4 - 00184 Roma - Italia - Telefono 06/777039077 - 06/777039082. e-mail: gmedmil@igesan.difesa.it (e-mail: giornale.medmil@libero.it).

Lo scopo di queste note è facilitare gli Autori nella presentazione del proprio lavoro e di ottimizzare le procedure di invio-revisione pubblicazione.

Gli elaborati scientifici dovranno uniformarsi alle indicazioni contenute nelle norme redazionali e consultabili all'indirizzo:

www.difesa.it/GiornaleMedicina/rivista/Pagine/Norme_Redazionali.aspx.

Il Codice Etico della rivista è consultabile al link www.difesa.it/GiornaleMedicina/rivista/Pagine/Norme_Redazionali.aspx

Le presenti indicazioni sono state elaborate nel rispetto delle norme previste in materia di "Protezione del diritto d'autore e di altri diritti connessi al suo esercizio" (Legge del 22 aprile 1941, n. 633).

Gli Autori degli elaborati, accettando le condizioni delle norme, cedono a "Giornale di Medicina Militare", a titolo gratuito, il diritto di utilizzazione economica della/delle opere dell'ingegno, la cui proprietà intellettuale resta in capo all'Autore e con le limitazioni discendenti dall'attribuzione del predetto diritto di pubblicazione.

Gli elaborati destinati alla pubblicazione dovranno rispettare i vincoli del Codice in materia di protezione dei dati personali (Decreto Legislativo del 30 giugno, n. 196) nonché quelli discendenti dalla normativa sul Segreto di Stato e quelli inerenti al divieto di pubblicare informazioni

riservate/controllate/classificate in ambito Nato-UEO e/o nazionale(1).

La collaborazione è aperta a tutti gli Autori che godano dei diritti civili e politici nello Stato di appartenenza o di provenienza.

La responsabilità dell'effettiva titolarità di tali diritti ricade nella sfera personale dell'Autore che dichiara di esserne in possesso.

I prodotti editoriali destinati alla pubblicazione devono essere inediti ed esenti da vincoli editoriali.

A tal fine, gli Autori dovranno sottoscrivere apposita dichiarazione sostitutiva di certificazione e dichiarazione di conflitti d'interesse (Disclosures) disponibili on-line al link www.difesa.it/GiornaleMedicina/rivista/Pagine/Norme_Redazionali.aspx.

L'accettazione è condizionata al parere del Comitato Scientifico e del Board dei Reviewer. Gli articoli proposti di carattere scientifico (original study, review, case report) sono sottoposti ad un processo di *peer review in single blind* affidato ai competenti componenti del Board dei Reviewer che si conclude con l'accettazione o il rifiuto del lavoro ovvero la richiesta di modifica. La notifica delle decisioni adottate e le relative motivazioni sono comunicate all'autore per iscritto o per le vie brevi. Il Comitato nel processo di revisione dell'articolo potrà richiedere ai competenti organismi delle FF.AA. parere in merito all'opportunità di pubblicare o meno un articolo. Al fine di abbreviare i tempi di pubblicazione si raccomanda di far pervenire l'elaborato già corredato del parere favorevole dei Superiori gerarchici.

Condizione preferenziale per la pubblicazione dei lavori è che almeno uno degli Autori sia un appartenente ai Servizi Sanitari di FF.AA., G.d.F., Polizia di Stato o, in alternativa, alla C.R.I., allo S.M.O.M., ai VV.FF. o alla Protezione Civile.

Il Giornale accetta per la pubblicazione lavori scientifici, comunicazioni scientifiche/casi clinici/note brevi, editoriali (solo su invito) ed ogni altro contributo scientifico o militare rilevante.

Tutti gli Autori sono responsabili del contenuto del testo e che il lavoro non sia stato pubblicato o simultanea-

mente inviato ad altre riviste per la pubblicazione.

Una volta accettati i lavori divengono di proprietà del Giornale e non possono essere pubblicati in tutto o in parte altrove senza il permesso dell'Editore.

È richiesto l'invio di un breve curriculum vitae ed i punti di contatto di tutti gli Autori e dell'Autore referente per l'elaborato (indirizzo, tel., fax, e-mail).

I lavori, le foto ed i supporti informatici rimarranno custoditi agli atti della Redazione, non restituiti anche se non pubblicati.

La presentazione degli elaborati implica l'osservanza da parte dell'Autore, senza riserva alcuna, di tutte le norme, condizioni e vincoli richiamate nelle presenti norme, nonché la presentazione contestuale all'elaborato delle dichiarazioni e la mancata ottemperanza comporta l'automatica esclusione dal procedimento. Per quanto non espressamente previsto dal presente Regolamento, si fa comunque riferimento alle norme dettate dalla legislazione in materia e successivi/correlati provvedimenti legislativi e/o regolamentari.

Ai sensi del Regolamento UE 2016/679 e del d.lgs 2018/101, si informa che i dati personali forniti dagli Autori saranno utilizzati esclusivamente per l'espletamento del procedimento in parola. In particolare, l'Autore potrà espletare il diritto all'accesso ai dati personali, richiederne la correzione, l'integrazione, ovvero ogni altro diritto contemplato dal sopracitato decreto.

Ai sensi dell'art. 71 del D.P.R. del 28 dicembre 2000, n. 445, l'Amministrazione ha d'altro canto la facoltà di effettuare idonei controlli, anche a campione, nonché in tutti i casi in cui sorgessero dubbi sulla veridicità della dichiarazione sostitutiva di certificazione resa ai fini della partecipazione alla valutazione per la pubblicazione degli elaborati.

Ai sensi della Legge del 7 agosto 1990, n. 241, il responsabile unico del procedimento in parola è il Capo Ufficio Coordinamento Generale dell'Ispettorato Generale della Sanità Militare - Via di Santo Stefano Rotondo n. 4 - 00187 ROMA - tel. 06/777039049.



Giornale di Medicina Militare

Periodico Medico-Scientifico

Proprietario



MINISTRO DELLA DIFESA

Editore

DIFESA SERVIZI S.p.A.

Direttore Responsabile

Col. Me. Francesco Ruggiero

Presidente Comitato Scientifico

Gen. D. Vito Ferrara

Comitato Scientifico

Ten. Gen. Massimo Barozzi
Col. sa. (vet.) t. ISSMI Simone Siena
Amm. Isp. Antonio Dondolini Poli
Ten. Gen. CSA rn Giuseppe Ciniglio Appiani
Dir. Cen. PS Fabrizio Ciprari
Gen. D. me dott. Girolamo Petrachi
Brig. Gen. GdF Giuseppe Rinaldi
Magg. Gen. CRI Gabriele Lupini

Referenti Scientifici

Ten. Col. Massimilia Mascitelli
Ten. Col. sa. (vet.) Sergio Carta
Magg. (psi) Giorgio Fanelli
Cap.Sa. RS Antonello Bencivenga
Ten. Sa. RS Antonio Ruggiero
C.F. (SAN) Francesco Tavella
C.C. (SAN) psi Giorgia Trecca
C.C. (SAN) Marco Gasparri
Brig. Gen. CSA rn Ezio Fiore
Ten CSAs (psi) Valeria Ceci
1° Mar. Lgt. Antonio Di Fabrizio
Col. CC (me.) Giuseppe De Lorenzo
Magg. (psi) Alessandra Mannarelli
Dir. Med. PS Pasquale Vallefucio
Dir. Tecnico Capo (psi) Petri Cuce
Ispettore Tecnico PS Maurizio Bellini
Col. me. CRI Romano Tripodi
Col. me. CRI Ettore Calzolari
Cap. com. CRI Sergio Mattaccini
Ten. com. CRI Domenico Nardiello
Cap. psi Giuliana Massaro
Cap. me Vittorio D'Addio
Cap. me Alessandra Formiconi
Brig. Gen. farm. ANSMI Vincenzo Barretta

Board dei reviewers

Prof.ssa Rosaria Alvaro
Prof. Giovanni Arcudi
Prof. Francesco Bocchini
Prof. Francesco Carinci
Prof. Alberto Felice De Toni
Prof. Rostislav Kostadinov
Prof. Stefano Livi
Prof. Roberto Mugavero
Dott. Giuseppe Noschese
Prof. Gianfranco Parati
Prof. Francesco Riva
Prof. Vincenzo Romano Spica
Prof. Fabrizio Tagliavini
Prof. Giorgio Trenta
Prof. Paolo Voci

Redazione e Segreteria

Massimiliano Gnoni
Mosè Masi
Danilo Di Mambro

Direzione e Redazione

Via S. Stefano Rotondo, 4 - 00184 Roma
Tel.: 06/777039077-06777039082
Fax: 06/77202850
@ e-mail: gmedmil@igesan.difesa.it
@ e-mail: giornale.medmil@libero.it

Amministrazione

STATO MAGGIORE DIFESA
Ufficio Amministrazione
Via XX Settembre, 11 - 00187 Roma

Stampa, realizzazione e distribuzione

FOTOLITO MOGGIO s.r.l.
Strada Galli snc
00010 Villa Adriana - Tivoli (RM)
www.fotolitomoggio.it

Autorizzazione del Tribunale di Roma

al n. 11687 del Registro della stampa il 27-7-67

Codice ISSN 0017-0364

Finito di stampare in ottobre 2022

‰

Garanzia di riservatezza

I dati personali forniti per l'indirizzario vengono utilizzati esclusivamente per l'invio della pubblicazione e non vengono ceduti a terzi per nessun motivo.

(D. Lgs. 196/2003 - Codice in materia di protezione dei dati personali).

‰

Ringraziamenti

Si ringrazia per la collaborazione il Ten.Col. Paolo Cappelli ed il personale della Sezione Interpretariato e Traduzioni dello Stato Maggiore della Difesa. Si ringrazia per la realizzazione dell'immagine di copertina il C.C. (SAN) Stefano Piccirilli.

Il Giornale di Medicina Militare viene inviato a titolo gratuito agli Ufficiali Medici delle FFAA, ed agli Organismi Centrali della P.A. e dei Servizi Sanitari dei Corpi Armati dello Stato ed assimilati.

CONDIZIONI DI ABBONAMENTO

Italia: Abbonamenti € 36,15; Fasc. singolo (annata in corso) € 5,16; Fasc. singolo (annate arretrate) € 7,75

Esteri: € 86,00 - \$ 125,20

Librerie: Sconto del 10% sull'importo annuo: Italia € 32,54; Estero € 77,40 - \$ 112,80

L'abbonamento annuo al periodico "Giornale di Medicina Militare" può essere effettuato mediante:

c/c postale intestato a Difesa Servizi S.p.A. Nr conto 1048034431

IBAN: IT45Y0760103200001048034431

Ragione Sociale - Difesa Servizi S.p.A.

Indicare in causale: Abbonamento Giornale di Medicina Militare, il codice abbonato (in caso di rinnovo), cognome, nome e indirizzo esatto per la spedizione. Inviare copia della ricevuta del versamento alla Redazione del periodico e a Difesa Servizi S.p.A. via e-mail a gmedmil@igesan.difesa.it - segreteria@difesaservizi.it

L'IVA sull'abbonamento di questo quadrimestrale è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera C del DPR 26/10/1972 n. 633.





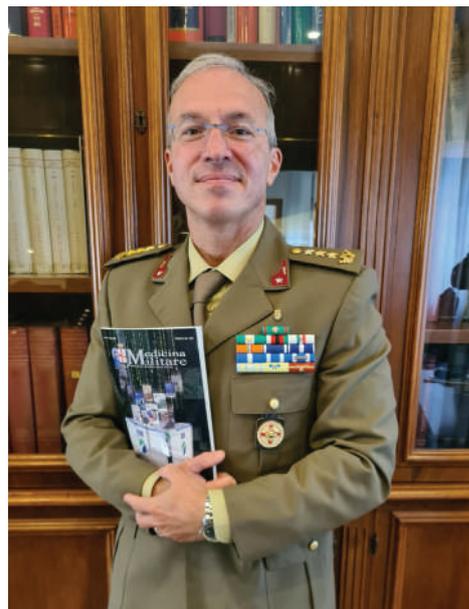
EDITORIALE



Care lettrici, cari lettori,

con vero piacere in questo numero vi offriamo l'intervista con il nuovo Ispettore Generale della Sanità Militare, il Gen. D. CC Vito Ferrara. L'articolo, la cui genesi sembrerebbe scontata, nasce da un sincero sentimento di stima ed apprezzamento nei confronti dell'Ispettore che già nei precedenti anni ha mostrato affetto e considerazione nei confronti del Giornale, oltre ad una fattiva collaborazione quale autore di diversi elaborati dal tema storico. Al Generale Ferrara la Redazione augura una conduzione dell'Ispettorato serena e fattiva.

E solo per una fortunata coincidenza la copertina "storica" di questo numero, seguendo la regola cronologica EMAC, è dedicata ai Carabinieri, concludendo così la serie delle Forze Armate. Le successive rappresenteranno gli altri Corpi Armati e di Polizia che animano le pagine del periodico, nel solco di una continuità grafica che ha riscosso il favore di voi lettori.



Nel fascicolo che avete tra le mani il *leitmotiv* scientifico è rappresentato dall'ozono: utilizzato con successo in ambito radiologico per la terapia della lombosciatalgia come descritto nell'*original study*, si è dimostrato un utile adiuvante anche in corso di infezione Sars-Cov2 come riportato nel *case report*. La *perspective*, infine, offre un razionale scientifico di elevata qualità analitica al suo impiego in ambito medicale. Proprio quest'ultimo articolo assieme alla *review* sugli effetti della caffeina sottolinea l'ormai consolidata collaborazione tra il Giornale ed il mondo scientifico ed accademico civile che la Redazione persegue da anni e che, nei fatti, risulta ormai un traguardo raggiunto ed una realtà in crescita. Rappresenta, inoltre, un segno della stima che gli autorevoli autori nutrono nei confronti del periodico e dell'efficacia nella diffusione della versione stampata, oltre che dell'elevata qualità scientifica dei contenuti che è stata conseguita.

Per questo motivo la Redazione attende i vostri elaborati sempre in numero maggiore ed in merito sollecito i potenziali autori ad uniformarsi, nello stilare gli articoli, alle linee editoriali consultabili online.

Non mi resta che augurarvi buona lettura, dandovi appuntamento al prossimo numero "estivo".

Francesco Ruggiero

Il Giornale di Medicina Militare

dal 1851 la voce della Sanità Militare...



...lo strumento di divulgazione della Medicina Militare

Per le modalità di Abbonamento:
<http://www.difesa.it/GiornaleMedicina/rivista/Pagine/Abbonamento.aspx>
oppure - vedi nota in pagina 2 di copertina



L'INTERVISTA



Il Gen. D. CC Vito Ferrara, classe 1958, per anni alla Direzione di Sanità dell'Arma, già da alcuni anni Viceispettore ad Igesan, da Gennaio è il nuovo Ispettore Generale della Sanità Militare. Vero cultore della storia della medicina e convinto difensore delle tradizioni è specialista in Otorinolaringoiatria e Criminologia Clinica ed ha frequentato il 187° Corso Scuola Militare Nunziatella e il 10° Corso NEASMI. Fin dai primissimi mesi nel nuovo incarico ha promosso l'operato ed il valore della Sanità Militare presso le sedi istituzionali e civili.



E' la prima volta dei Carabinieri al vertice della Sanità Militare. Segno che un reale asset interforze è più vicino?

E' una grande emozione per me salutare, attraverso le pagine del nostro prestigioso Giornale, gli ufficiali medici e il personale sanitario della Difesa in servizio e in congedo nel momento in cui mi accingo, a condividere con tutti voi l'ultimo periodo della mia lunga ed entusiasmante avventura professionale da ufficiale medico nell'incarico di Ispettore Generale. Un incarico prestigioso che per la prima volta viene assegnato all'Arma dei Carabinieri proprio nell'ottica di una reale e concreta svolta interforze. Questo incarico corona una lunga e meravigliosa avventura che profuma di antico come antiche sono le tradizioni della nostra Sanità Militare che mi accingo a custodire per poi trasmetterle ai colleghi più giovani che dovranno continuare una Storia fatta di sacrificio, eroismo, professionalità, fedeltà istituzionale. Ne approfitto per ricordare tutti i miei maestri, dalla Nunziatella all'Accademia ai vari reparti in cui ho prestato servizio, che nel tempo mi hanno insegnato ad unire due anime, quella del medico e quella dell'ufficiale rendendo la mia esperienza professionale, unica e coinvolgente, in cui sintetizzare in ogni momento tutti i valori connessi alla tradizione militare e quelli dell'arte medica. Ricordo, commosso, tutti i colleghi prematuramente scomparsi, di cui quattro del mio corso di Accademia, il Decimo: Ivano, Maurizio, Pino e Roberto.

Quale eredità ha trovato e quale conta di lasciare?

Trovo una Sanità Militare appena uscita dalla grande prova della pandemia da Covid 19. Una prova affrontata "insieme" dalle FF.AA. nella quale abbiamo potuto dimostrare la nostra professionalità e affermare la nostra qualificata presenza nel panorama della Difesa con un'unione di intenti, di programmazione, di sforzi condivisi anche con la Sanità Civile. Dobbiamo partire da questa situazione per affrontare le molte sfide che ci attendono: dalla clinica alla medicina del lavoro e medicina legale, dalla telemedicina alla formazione. Soprattutto, la sfida più importante, da affrontare e vincere, sarà quella di una reale e concreta integrazione tra le Sanità delle FF.AA che hanno e avranno sempre un unico e simile compito che è quello di garantire il benessere psico-fisico del cittadino alle armi in Patria e nei Teatri Operativi. Siamo noi, uomini e donne della Sanità Militare, a fare la storia della nostra istituzione e in questo momento storico dobbiamo contribuire consapevolmente e con convinzione alla realizzazione dei progetti che ci riguardano, perché solo insieme la Sanità delle quattro Forze Armate potrà adeguatamente crescere e rispondere alle esigenze di una Difesa moderna, aderente ai propri compiti sul territorio nazionale. A questo proposito è fondamentale la cura dei giovani: dobbiamo dare loro l'esempio e un'adeguata e completa formazione perché possano sempre migliorare la professionalità in seno alla medicina militare. Il compito dell'Ispettorato dovrà essere quello di coordinare una reale trasformazione della Sanità Militare partendo dalla cura dei giovani colleghi.



So che è un vero esperto di storia della medicina ed un fiero custode delle tradizioni.

La Storia della Sanità Militare, le nostre tradizioni, sono le radici dalle quali deve continuare a crescere la nostra istituzione. Un albero senza radici è destinato a morire. Noi vogliamo invece che l'albero cresca sempre più rigoglioso perché la Difesa e il Paese hanno bisogno della nostra esperienza e del valore aggiunto che possiamo dare a quella Civile. E' importante perciò che i giovani ufficiali medici e tutti gli appartenenti alla Sanità Militare conoscano i propri predecessori; devono ricordare quanto amore e quanta passione hanno messo nel proprio lavoro e quanti sacrifici hanno fatto per il Paese. Non vorrei dimenticare nessuno, ma figure come Della Valle, Bonomo, Tusini, Bocchetti Reginato, devono essere i nostri compagni di viaggio e il nostro esempio durante la nostra esperienza professionale. Mi piace infine ricordare due luoghi ai quali sono particolarmente affezionato e che hanno guidato la mia vita di Ufficiale Medico: il primo è la caserma "F. Redi" in Firenze sede della Scuola di Sanità dell'Esercito fino al 1997 dove è custodito il Monumento al Medico Caduto, unico sacrario della Sanità Militare. Il secondo è la piazza del Gesù a Napoli dove, una di fronte all'altra vi sono due chiese nelle quali sono custoditi i corpi di Giuseppe Moscati, il medico Santo e il corpo del V. Brig. dei Carabinieri Salvo D'Acquisto. La vita e l'esempio dei nostri avi e dei nostri eroi sia un esempio e un insegnamento da custodire gelosamente nel nostro cuore e nella nostra mente.

Cosa si devono attendere i nostri lettori in considerazione della stima che nutre dei confronti del Giornale?

La stima nei confronti del Giornale è incondizionata. Sin dagli anni dell'Accademia ho seguito le pagine di quella che è la nostra "voce" scientifica e storica. Ognuno di noi deve dare il proprio contributo di tempo e di pensiero al Giornale per mantenerlo sempre ai livelli altissimi cui è arrivato. E vorrei anche brevemente accennare all'Associazione Nazionale della Sanità Militare. Dobbiamo contribuire, iscrivendoci, allo sviluppo di questa nostra Associazione. Terminato il servizio attivo dobbiamo consapevolmente continuare a dare un apporto alla nostra Istituzione senza mai dimenticare quanto da essa abbiamo ricevuto.

Una battuta finale ...

Concludendo vorrei garantire a tutto il personale della Sanità Militare che il mio tempo all'Ispettorato non sarà scandito dai minuti, dalle ore e dai giorni: il mio tempo con voi sarà scandito da passione, sacrificio, lavoro e soprattutto amore per la nostra Sanità Militare.

Confido nella collaborazione di ognuno di voi per affrontare al meglio il mio incarico e portare alto l'onore e l'orgoglio della nostra Sanità Militare e delle FFAA.



ORIGINAL STUDY



Trattamento percutaneo mini-invasivo sotto guida TC con Ossigeno-Ozono nella lombalgia e lombosciatalgia

Ursone Antonio*

Pipitone Vincenzo**

Riassunto - Il trattamento percutaneo sotto guida TC con O2-O3 è solitamente riservato ai pazienti che presentano lombalgia con o senza lombosciatalgia resistente alla gestione conservativa. L'infiltrazione intraforaminale/periradicolare e faccettale sotto guida TC di O2-O3 rappresenta una strategia terapeutica progettata come una terapia antalgica e antinfiammatoria di prima scelta con chirurgia pianificata in caso di fallimento del trattamento.

Parole chiave: lombosciatalgia, infiltrazione periradicolare/intraforaminale TC guidata O2-O3.

Messaggi chiave:

- L'infiltrazione intraforaminale/periradicolare e faccettale sotto guida TC di O2-O3 può essere una valida strategia terapeutica aggiuntiva
- Risultati terapeutici incoraggianti sono conseguiti sia a carico della componente algica che di quella motoria

Introduzione

La lombalgia, definita come dolore con o senza limitazione funzionale nella colonna lombare, colpisce circa l'80% della popolazione almeno una volta nella vita, con una prevalenza del 38,9% ogni anno (1,2).

È una delle principali cause di visite mediche e perdita di giorni lavorativi, con un forte impatto economico e sociale sulla salute pubblica (1,2). Nella maggior parte dei casi, la causa della lombalgia rimane sconosciuta in modo che solo il 5-15% dei casi possa essere attribuito a una specifica causa riconosciuta.

Tra questi, la più grande percentuale di Pazienti presenta dolore a causa del rigonfiamento del disco che rappresenta circa il 40% dei casi (1,2).

La lombalgia con irradiazione alla gamba è nota come lombocruralgia o lombosciatalgia a seconda delle radici nervose e dei dischi intersomatici coinvolti.

Il 90% di questi casi presentano come causa protrusione e/o ernia discale.

Negli ultimi anni sono state sviluppate una moltitudine di strategie terapeutiche per il trattamento della compressione delle radici nervose, che vanno da opzioni conservative come la gestione medica (paracetamolo, steroidi, FANS,

rilassanti muscolari, ecc.), trattamenti interventisti mini-invasivi come l'infiltrazione intraforaminale/periradicolare e faccettale, nucleolisi (meccanica, laser, calore) e la chemionucleolisi ossigeno-ozono (O2-O3), alla chirurgia.

La scelta del trattamento si basa sulle caratteristiche cliniche del Paziente: i due parametri principali sono la gravità del deficit neurologico e l'intensità del dolore.

La gestione medica è la prima opzione per i pazienti con dolore ma nessun grave deficit motorio e/o sensitivo.

Se i pazienti non riescono a beneficiare del trattamento conservativo, si procede

*,** Addetto di Reparto Diagnostica per Immagini Policlinico Militare Celio, Roma

Corrispondenza: Email: antonioursone@gmail.com

con il consigliare la terapia mini-invasiva (3, 4, 5, 6, 7).

L'infiltrazione periradicolare/ intraforaminale e faccettale con O2-O3 è un trattamento efficace per il dolore causato da lombalgia e/o lombosciatalgia dovuta alla compressione delle radici nervose da protrusione discale, fenomeni reattivi delle faccette articolari, che determina una sindrome faccettale.

La combinazione terapeutica più utilizzata è l'iniezione periradicolare/intraforaminale di O2-O3, steroidi e anestetico locale per migliorare l'effetto antinfiammatorio e analgesici.

Molti studi hanno riportato gli effetti terapeutici della somministrazione di O2-O3. Nei casi di compressione della radice nervosa, il trattamento ha portato alla disidratazione del tessuto discale protruso con attenuazione o scomparsa della compressione della radice nervosa, un effetto antinfiammatorio, una maggiore ossigenazione dei tessuti e ossidazione delle sostanze algogene.

La somministrazione sotto guida TC, con paziente in decubito prono, periganigliare, periradicolare/intraforaminale e faccettale di O2-O3, associata a corticosteroidi potenzia l'effetto antinfiammatorio dell'iniezione di ozono (3, 8, 9, 10). Il trattamento offre numerosi vantaggi come la velocità di esecuzione, bassi costi ed efficacia nel 70-90% dei casi (1, 2, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Gli effetti avversi o le complicanze sono stati stimati in < 0,1% (15,19) e la procedura non preclude un successivo intervento chirurgico se necessario (10, 15). Per questi motivi l'O2-O3 è diventata sempre più diffusa negli ultimi anni con la chirurgia ora limitata al trattamento di grandi ernie del disco o Pazienti che presentano importanti deficit neurologici di tipo motorio e/o sensitivo.

Materiali e Metodi

Tra Marzo 2018 e Marzo 2021 sono stati reclutati 153 Pazienti: 60 donne e 93 uomini di età compresa tra i 3 e gli 81 anni, con un'età media di 50 anni.

Tutti i Pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica e radiologica da parte di un Radiologo interventista.

I Pazienti con parziale deficit motorio hanno eseguito EMG (elettromiografia degli arti inferiori).

I Pazienti sono stati sottoposti a infiltrazione periradicolare/ intraforaminale e faccettale di O2-O3 in breve tempo.

I casi selezionati sono stati i seguenti: – 25 Pazienti di sesso femminile e 13 di sesso maschile (48) con protrusione L3-L4, (che coinvolge il territorio L4): lombocruralgia con parziale parestesia del muscolo quadricipite femorale; – 20 Pazienti di sesso femminile e 55 di sesso maschile con protrusione L4-L5 (che

coinvolge territorio L5): lombosciatalgia con parestesia del tibiale anteriore, dell'estensore *allucis longus* e dell'estensore *digitorum communis*; – 15 pazienti di sesso femminile e 25 di sesso maschile con protrusione L5-S1 (che coinvolge il territorio S1): lombosciatalgia con debolezza dei tricipiti *surae*.

Tutti i pazienti hanno eseguito prima della procedura esami clinico-laboratoristici ed elettrocardiogramma .

Il trattamento percutaneo con O2-O3 viene eseguito sotto guida TC.

La suite TC è dotata di kit e materiali per l'assistenza anestesiológica.

L'accesso venoso periferico viene eseguito in ogni Paziente e il sito di iniezione viene accuratamente disinfettato e allestito un campo sterile prima dell'inizio della procedura (**Fig. 1**).

Previo posizionamento del paziente sul lettino TC in decubito prono (**Fig. 2**) e posizionamento di reticolo numerato, si



Fig 1 - Aghi da spinale da 22 G 10 cm, siringa da 20 ml per iniezione di O2-O3, siringa luer-lock da 5 ml per l'iniezione di steroidi e anestetico locale, filtro per eliminare le impurità durante l'iniezione di O2-O3.



Fig 2 - Asepsi e posizionamento del paziente sotto guida TC.

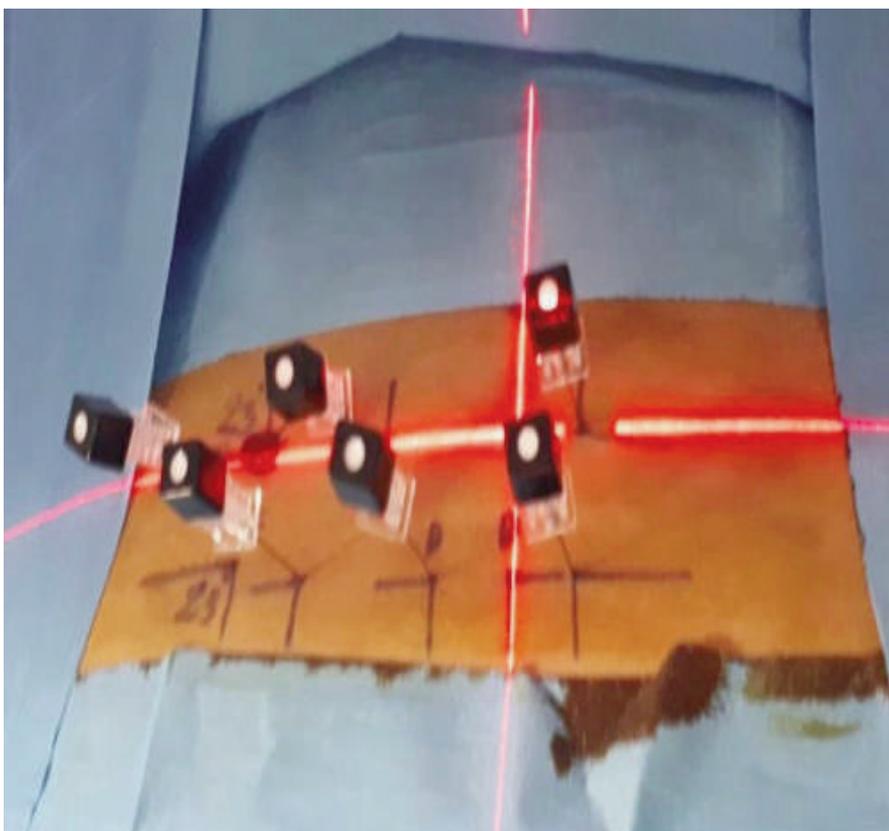


Fig 3 - Posizionamento aghi previa misurazione sottoguida TC e raggiungimento del forame e radice nervosa.

procede ad una scansione preliminare TC a bassa dose, a livello del tratto interessa. Successivamente dalla consolle TC si procede a calcolare le misurazioni e le angolazioni di accesso dei forami e delle faccette che dovranno essere trattate.

Si procede così a focalizzare, per mezzo di penna dermatografica le misurazioni e angolazioni precedentemente calcolate.

Il paziente dopo la sopra citata azione viene disinfettato e si procede alla sterilizzazione dello stesso.

Successivamente si introduce l'ago da 22 G fino a livello del forame/periradicolare e gli altri aghi con la stessa metodica a livello faccettale (**Fig. 3**). Dopo il posizionamento dell'ago e previo controllo dello stesso attraverso scansione TC a bassa dose, si procede ad iniezione intraforaminale/ periradicolare e faccettale di cortisone e anestetico locale.

Lo step successivo consiste nella somministrazione intraforaminale e faccettale di circa 10 ml della miscela O2-O3 alla concentrazione di 27 µg/ml.

Si procede così all'estrazione degli aghi e al controllo post procedurale con scansione TC a bassa dose (**Fig. 4**).

Per evitare di perdere il possibile contatto tra ago e radice nervosa, non è stato applicato alcun anestetico locale prima dell'inizio della procedura. Post procedura il paziente rimane in posizione supina per circa 30 minuti.

Successivamente il paziente in assenza di complicanze viene dimesso, con terapia domiciliare al bisogno.

Tutti i pazienti sono stati rivalutati dopo la procedura alla fine della convalescenza, due settimane e un mese dopo.

I pazienti che hanno riportato solo un sollievo parziale dal dolore sono stati sottoposti a una seconda sessione di trattamento nelle stesse condizioni, seguita dalle stesse visite di controllo post-trattamento.

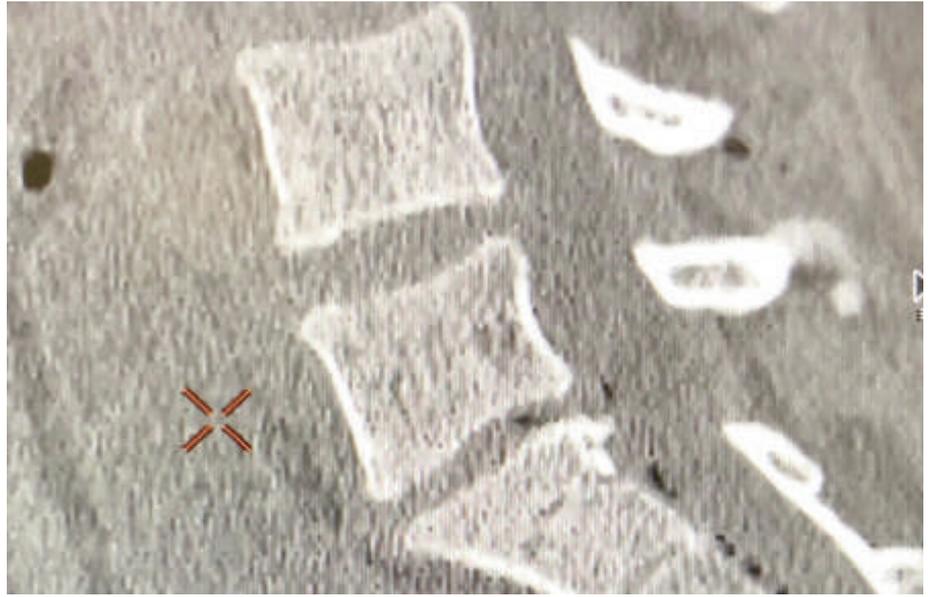


Fig 4 - Controllo post procedurale della distribuzione dell'Ossigeno - Ozono nella sede di inoculazione.

Risultati

Deficit motorio: i seguenti risultati sono stati ottenuti dopo il primo trattamento (**Tab. 1**).

Dolore: i seguenti risultati sono stati ottenuti dopo la prima procedura (**Tab. 2**). Per ottenere una completa remissione del dolore, è stato deciso di eseguire una seconda procedura in un periodo compreso tra 1 e 3 mesi dalla prima utilizzando la stessa metodica.

24 Pazienti sono stati sottoposti a una seconda procedura sotto guida TC, mentre un Paziente ha optato per un intervento chirurgico per un dolore intollerabile (**Tab. 3**).

Per quanto riguarda il primo trattamento, i controlli di follow-up sono stati effettuati alla fine della convalescenza, due settimane e un mese dopo.

Il paziente che ha ottenuto solo una lieve attenuazione del dolore dopo il secondo trattamento ha optato per l'intervento chirurgico, ottenendo successivamente sollievo dal dolore.

In conclusione, dopo le due sessioni procedurali sotto guida TC di O₂-O₃ tutti i

Tab. 1 - Controllo del deficit motorio a due settimane e a un mese dopo il trattamento con O₂-O₃.

1° Trattamento	COMPLETA REMISSIONE DEL DEFICIT MOTORIO	PARZIALE REMISSIONE DEL DEFICIT MOTORIO	ASSENZA REMISSIONE DEL DEFICIT MOTORIO
Dopo due settimane	96/153	57/153	0/153
Dopo 1 mese	103/153	50/153	0/153
- completa remissione in 103 pazienti; - parziale remissione di 50 Pazienti a due settimane di controllo e complete remissione dopo 1 mese in 23 Pazienti.			

Tab. 2 - Controllo del dolore a due settimane e a un mese dopo il trattamento con O₂-O₃.

1° Trattamento	COMPLETA REMISSIONE DEL DEFICIT MOTORIO	PARZIALE REMISSIONE DEL DEFICIT MOTORIO	ASSENZA REMISSIONE DEL DEFICIT MOTORIO
Dopo due settimane	96/153	57/153	0/153
Dopo 1 mese	103/153	50/153	0/153
- riduzione completa in 133 Pazienti; - riduzione moderata in 12 Pazienti; - nessuna riduzione significativa in 13 Pazienti.			



Tab. 3 - Dolore: risultati ottenuti dopo il secondo trattamento.

2° Trattamento	COMPLETA REMISSIONE DEL DOLORE	PARZIALE REMISSIONE DEL DOLORE	NO REMISSIONE DEL DOLORE
Dopo due settimane	23/24	1/24	0/24
Dopo 1 mese	23/24	1/24	0/24
- risoluzione completa in 133 pazienti; - lieve riduzione in 1 paziente.			

153 Pazienti hanno avuto una remissione completa del deficit motorio, mentre l'88,6% ha avuto anche una remissione completa del dolore. Due pazienti (12,4%) hanno optato per la chirurgia in quanto la riduzione del dolore dopo il trattamento con O₂-O₃ non ha sortito effetti (Tab. 4).

Discussione

Il trattamento percutaneo sotto guida TC con O₂-O₃ è solitamente riservato ai pazienti che presentano lombalgia con o senza lombosciatalgia resistente alla gestione conservativa (farmaci, fisioterapia o altro), persistente per almeno tre mesi ma senza deficit motorio neurologico acuto compatibile con malattia del disco documentata (2, 3, 4, 5, 12, 16). Tuttavia, nella pratica clinica i pazienti presentano sintomi intermedi caratterizzati da debolezza motoria parziale e

dolore severo, ma senza paralisi o compromissione urinaria o sfintere.

Questi pazienti sono difficili da gestire in quanto la chirurgia d'urgenza è considerata troppo invasiva per un deficit neurologico parziale acuto/subacuto.

Allo stesso tempo, il dolore e la debolezza motoria possono essere estremamente invalidanti per il paziente e spesso non rispondono alla gestione medica.

Il presente studio mira a testare il trattamento con O₂-O₃ sotto guida TC in questa categoria di Pazienti con protrusione discale e sindrome faccettale per stabilire se un approccio mini-invasivo possa portare a un miglioramento del deficit motorio e /o del dolore.

Questa strategia terapeutica è stata progettata come una terapia antalgica e antinfiammatoria di prima scelta con chirurgia pianificata in caso di fallimento del trattamento.

Tutti i pazienti hanno avuto un esito

eccellente con una completa risoluzione della debolezza motoria dopo il primo trattamento procedurale con O₂-O₃: la remissione è stata completa in 96 Pazienti a due settimane dopo la prima procedura, mentre 103 Pazienti hanno avuto una remissione completa al follow-up di un mese.

In termini di sollievo dal dolore, un paziente ha optato per un intervento chirurgico dopo il primo trattamento a causa di un dolore intollerabile.

24 Pazienti hanno avuto un moderato/scarso sollievo dal dolore e sono stati sottoposti a una seconda procedura sotto guida TC con O₂-O₃.

Dopo la seconda procedura 23 pazienti (84,6%) hanno avuto un esito eccellente con una risoluzione completa del dolore, mentre uno ha ritenuto l'esito inadeguato e ha optato per un intervento chirurgico ottenendo successivamente sollievo dal dolore.

Pensiamo che la risoluzione del deficit motorio in tutti i nostri pazienti sia dovuta alla potente azione antinfiammatoria della concomitante somministrazione intraforaminale/periradicolare e faccettale sia del cortisone che della miscela di gas O₂-O₃.

L'effetto antinfiammatorio del trattamento è ancora più evidente considerando che tutti i Pazienti selezionati erano stati precedentemente sottoposti a gestione medica prolungata senza alcun beneficio clinico.

La remissione del dolore è stato dimostrato eseguendo RM post procedurale a 6 mesi, che ha messo in evidenza, riduzione parziale della protrusione discale, con consensuale assenza di compressione radicolare e foraminale e l'assenza di iperintensità di segnale nelle sequenze T₂-pesate, a livello delle faccette articolari che determinavano una sintomatologia lombalgica.

Tab. 4 - Risultati dopo due sessioni procedurali.

	COMPLETA REMISSIONE DEL DOLORE	PARZIALE REMISSIONE DEL DOLORE
Risoluzione del deficit motorio	100%	0
Risoluzione del dolore	84.6%	15.4% (medio/bassa risoluzione)



Conclusioni

Il trattamento percutaneo mini invasivo sotto guida TC con O₂-O₃ associata all'iniezione periradicolare/intraforaminale e faccettale di O₂-O₃, con corticosteroidi e anestetico locale è un trattamento consolidato ed efficace per il dolore e la compressione delle radici nervose in pazienti.

Il nostro studio ha dimostrato che l'infiltrazione sotto guida Tc di O₂-O₃ è ugualmente valida nei pazienti con sintomi intermedi caratterizzati da forte dolore associato a parziale deficit motorio acuto/subacuto che non risponde alla gestione cconservativa.

Tutti i pazienti nel nostro studio hanno ottenuto una risoluzione del deficit motorio, mentre l'84,6% ha avuto una completa remissione del dolore.

I nostri risultati preliminari suggeriscono che l'infiltrazione intraforaminale/periradicolare e faccettale sotto guida TC di O₂-O₃ può essere una valida alternativa terapeutica aggiuntiva in questa categoria di pazienti.

Questi risultati promettenti attendono conferma in studi futuri su coorti di pazienti più grandi.

Bibliografia

- 1 **Bonetti M, Fontana A, Cotticeli B, et al.** *Intraforaminal O2-O3 versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study.* Am J Neuroradiol. 2005;26:996-1000. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]
- 2 **De Oliveira Magalhaes F, Dotta L, Sasse A, et al.** *Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Pain Physician 2012;15:E115-129. [PubMed] [Google Scholar]
- 3 **Andreula C.** *Percutaneous disc treatments.* Neuroradiol J. 2009;22(1):141-143. [Google Scholar]
- 4 **Das G, Ray S, Ishwarari S, et al.** *Ozone nucleolysis for management of pain and disability in prolapsed lumbar intervertebral disc.* Interv Neuroradiol. 2009;15:330-334. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 5 **Guarnieri G, Vassallo P, Pezzullo MG, et al.** *A comparison of minimally invasive techniques in percutaneous treatment of lumbar herniated discs a review.* Neuroradiol J. 2009;22(1):108-121. [PubMed] [Google Scholar]
- 6 **Muto M, Avella F.** *Percutaneous treatment of herniated lumbar disc by intradiscal oxygen-ozone injection.* Interv Neuroradiol. 1998;4(4):279-286. [PubMed] [Google Scholar]
- 7 **Stagni S, De Santis F, Cirillo L, et al.** *A Minimally Invasive Treatment for lumbar disc herniation: discoGel Chemonucleolysis in patients unresponsive to Chemonucleolysis with oxygen-ozone.* Interv Neuroradiol. 2012;18:97-104. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 8 **Andreula C, Simonetti L, De Santis F, et al.** *Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation.* Am J Neuroradiol. 2003;24:996-1000. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 9 **Muto M, Andreula C, Leonardi M.** *Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O2-O3 injection)* Journal de Neuroradiologie. 2004;31:183-189. doi: 10.1016/S0150-9861(04)96989-1. [PubMed] [Google Scholar]
- 10 **Pellicanò F, Martinetti F, Tavanti V, et al.** *The Italian Oxygen-Ozone Therapy Federation (FIO) study on oxygen-ozone treatment of herniated disc.* International Journal of Ozone Therapy. 2007;6:7-15.[Google Scholar]
- 11 **Leonardi M, Barbara C, Agati R, et al.** *Percutaneous treatment of herniated lumbar disc by intradiscal injection of ozone mixture.* Rivista di Neuroradiologia. 2001;14(1):51-53. [Google Scholar]
- 12 **Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, et al.** *Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Pain Physician. 2012;15(2):E115-129. [PubMed] [Google Scholar]
- 13 **Xu L, Li ZL, He XF, et al.** *Evaluation of the clinical curative effect of an O2-O3 mixture to treat lumbar disc herniation with different treatment sessions.* Interv Neuroradiol. 2009;15:159-163.[PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 14 **Zhang Y, Ma Y, Jiang J, et al.** *Treatment of the lumbar disc herniation with intradiscal and intraforaminal injection of oxygen-ozone.* J Back Musculoskelet Rehabil. 2013; 26(3):317-322. [PubMed] [Google Scholar]
- 15 **Leonardi M, Albini Riccioli L, Battaglia S, et al.** *Oxygen-ozone chemonucleolysis for herniated disc with sciatica. A comparison of treatments in patients with subacute and chronic symptoms.* Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia. 2006;5:33-36. [Google Scholar]
- 16 **De Santis F, Leonardi M, Simonetti L, et al.** *Ossigeno-Ozonoterapia: la tecnica intradiscale.* International Journal of Ozone Therapy. 2009;8:138-146. [Google Scholar]
- 17 **Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al.** *The epidemiology of low back pain.* Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2010; 24:769-781. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002. [PubMed] [Google Scholar]
- 18 **Iliakis E, Valadakis V.** *Rationalization of the activity of medical ozone on intervertebral disc: a histological and biochemical study.* Rivista di Neuroradiologia. 2001;14(1):23-30. [Google Scholar]
- 19 **Leonardi M.** *La puntura discale sotto fluoroscopia.* Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia. 2002;1:73-78. [Google Scholar]
- 20 **Leonardi M, Simonetti L, Barbara C.** *The effects of ozone on the nucleus pulposus: pathological data on one surgical specimen.* Rivista di Neuroradiologia. 2001;14(1):57-59. [Google Scholar]



- 21 **Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G.** *Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O2-O3 injection. Our experience.* Radiol Med. 2008;113:695–706. doi: 10.1007/s11547-008-0302-5. [PubMed] [Google Scholar]
- 22 **Muto M, Steppan J.** *A meta-analysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs.* J Vasc Interv Radiol. 2010;21:534–548. doi: 10.1016/j.jvir.2009.12.393. [PubMed] [Google Scholar]
- 23 **Pellicanò G, Bonetti M, Muto M, et al.** *Oxygen-Ozone therapy for herniated disc: analysis of complications.* Neuroradiol J. 2010;23(1):224. [Google Scholar]
- 24 **Zennaro H, Dousset V, Viaud B, et al.** *Perianglionic foraminal steroid injections performed under CT control.* Am J Neuroradiol. 1997;19:349–352. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Disclosures:

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Articolo ricevuto il 28/11/2022; rivisto il 22/12/2022; accettato il 09/02/2023.



ORIGINAL STUDY



Minimally invasive percutaneous treatment under CT guidance with oxygen - ozone in low back pain and lumbosciatica

Ursone Antonio*

Pipitone Vincenzo**

Abstract - Percutaneous CT-guided treatment with O₂-O₃ is usually reserved for patients presenting low back pain with or without lumbosciatica resistant to conservative management.

CT-guided intraforaminal/periradicular and facet infiltration of O₂-O₃ is a therapeutic strategy designed as an analgesic and anti-inflammatory therapy of first choice, with surgery planned in case of treatment failure.

Keywords: low back pain, periradicular/intraforaminal CT-guided O₂-O₃ infiltration

Key messages:

- CT-guided intraforaminal/periradicular and facet infiltration of O₂-O₃ can be a valuable adjunctive therapeutic strategy.
- Encouraging therapeutic results have been achieved in both the algic and motor components.

Introduction

Low back pain, defined as pain with or without functional limitation in the lumbar spine, affects about 80% of the population at least once in their lifetime, with a prevalence of 38.9% each year (1,2).

It is a major cause of doctor visits and lost working days, with a major economic and social impact on public health (1,2). In most cases, the cause of low back pain remains unknown so that only 5-15% of cases depend on a specific recognised cause.

Of these, the largest percentage of patients have pain due to a bulging verte-

bral disc, which accounts for about 40% of cases (1,2).

Low back pain with irradiation to the leg is known as lumbocrualgia or lumbosciatica, depending on the nerve roots and intersomatic discs involved.

Protrusions and/or herniated discs account for 90% of these cases.

In recent years, various therapeutic strategies have been developed for the treatment of nerve root compression, ranging from conservative options - such as medical management via paracetamol, steroids, NSAIDs, muscle relaxants, etc. - to - minimally invasive interventional treatments - such as intraforaminal/peri-

radicular and facet infiltration, nucleolysis (mechanical, laser, heat) and oxygen-ozone (O₂-O₃) chemionucleolysis - and surgery.

The choice of treatment depends on the clinical characteristics of the patient: the two main parameters are the severity of the neurological deficit and the intensity of the pain.

Medical management is the first option for patients with pain but no severe motor and/or sensory deficit.

If patients fail to benefit from conservative treatment, minimally invasive therapy is recommended (3,4,5,6,7).

Periradicular/intraforaminal and facet

*,** Diagnostic Imaging Department Officers, "Celio" Military Hospital, Rome.

Corresponding: Email: antonioursone@gmail.com



infiltration with O_2-O_3 is an effective treatment for pain caused by low back pain and/or lumbosciatica due to nerve root compression from disc protrusion. These are reactive phenomena of the facet joints, resulting in facet syndrome. The most commonly used therapeutic combination is the periradicular/intraforaminal injection of analgesics and O_2-O_3 , plus steroids and local anaesthetic to enhance the anti-inflammatory effect.

Many studies have reported the therapeutic effects of O_2-O_3 administration. In cases of nerve root compression, the treatment resulted in dehydration of the protruded disc tissue with attenuation or disappearance of nerve root compression, an anti-inflammatory effect, increased tissue oxygenation and oxidation of algogenic substances.

The CT-guided administration, with the patient in prone decubitus, periganglionic/intraforaminal and facet decubitus of O_2-O_3 combined with corticosteroids enhances the anti-inflammatory effect of ozone injection (3,8,9,10).

The treatment offers numerous advantages such as speed of execution, low costs and efficacy in 70-90% of cases (1, 2, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Adverse effects or complications have been estimated at $< 0.1\%$ (15,19) and the procedure does not preclude subsequent surgery if necessary (10,15). For these reasons, O_2-O_3 has become increasingly popular in recent years with surgery now limited to the treatment of large herniated discs or patients with significant motor and/or sensory neurological deficits.

Materials and Methods

Between March 2018 and March 2021, 153 patients were recruited, of whom 60

women and 93 men aged between 3 and 81 years, with an average age of 50 years. All patients underwent clinical and radiological evaluation by a radiologist.

Patients with partial motor deficits underwent electromyography of the lower limbs followed by periradicular/intraforaminal and facet infiltration of O_2-O_3 in a short time.

The selected cases were as follows:

- 25 female and 13 male patients (48) with L3-L4 protrusion, (involving the L4 territory): lumbocruralgia with partial paraesthesia of the quadriceps femoris muscle;
- 20 female and 55 male patients with L4-L5 protrusion (involving L5 territory): lumbosciatica with paraesthesia of the tibialis anterior, extensor hallucis longus and extensor digitorum communis
- 15 female and 25 male patients with L5-S1 protrusion (involving the S1

territory): low back pain with weakness of the triceps surae.

Prior to the procedure, all patients underwent clinical and laboratory examinations and electrocardiogram.

The percutaneous treatment with O_2-O_3 was performed under CT guidance.

The CT suite is equipped with anaesthesia kits and materials.

Peripheral venous access was performed in each patient and the injection site carefully disinfected. A sterile field was set up before the procedure began (**Fig. 1**).

After positioning the patient on the CT table in prone decubitus (**Fig. 2**) and placing the numbered reticule, a preliminary low-dose CT scan of the affected tract was performed.

Then, from the CT console, the measurements and access angles of the foramina and facets to be treated are calculated.

The previously calculated measurements



Fig 1 - 22 G 10 cm spinal needles, 20 ml syringe for O_2-O_3 injection, 5 ml luer-lock syringe for steroid and local anaesthetic injection, filter to remove impurities during O_2-O_3 injection.

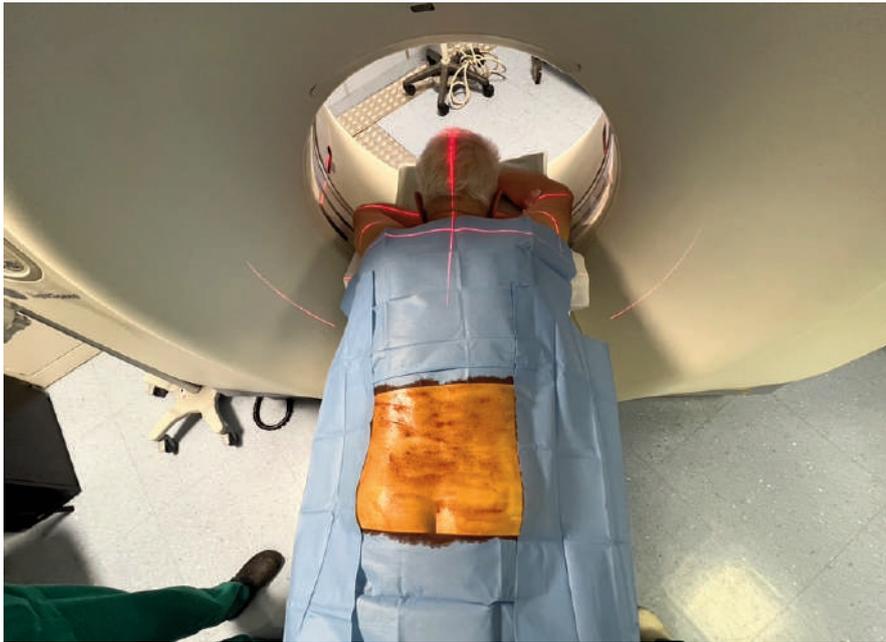


Fig 2 - Asepsis and patient positioning under CT guidance.

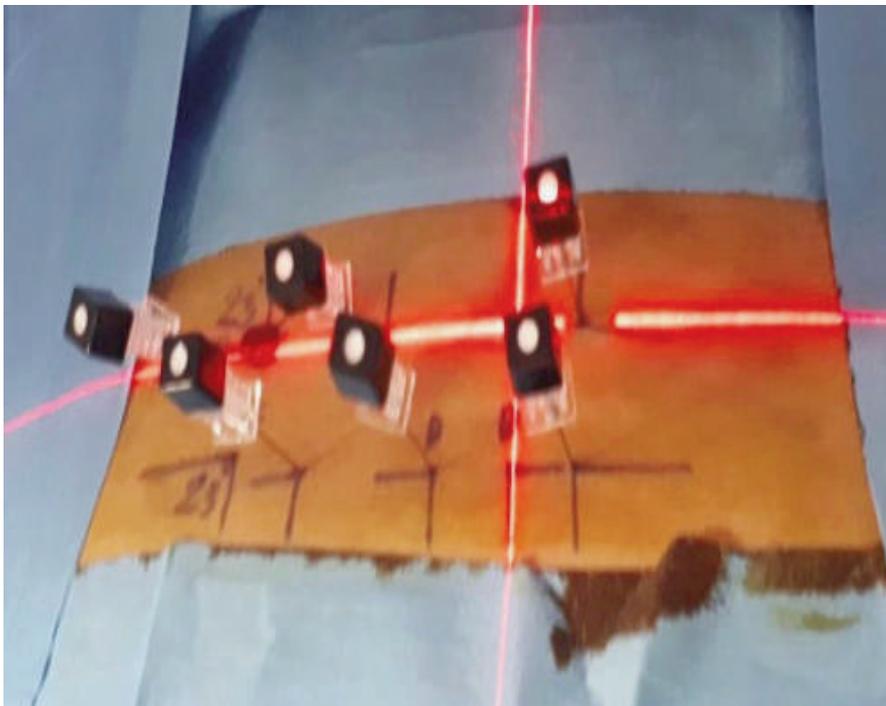


Fig 3 - Positioning of needles after CT-guided measurement and reaching the foramen and nerve root.

and angles are then focused using a dermatographic pen.

The patient was then disinfected and sterilised. The 22 G needle was introduced up to the foramen/periradicular

level and the other needles to the facet level in the same manner (**Fig. 3**). After the needle was positioned and its position verified via low-dose CT scanning, an intraforaminal/periradicular and

facet injection of cortisone and local anaesthetic was administered.

The next step is the intraforaminal and facet administration of about 10 ml of the O₂-O₃ mixture at a concentration of 27 µg/ml.

The needles were removed and the post-procedure check is performed with low-dose CT scanning (**Fig. 4**).

To avoid loss of contact between the needle and nerve root, no local anaesthetic was applied prior to the start of the procedure. After the procedure, the patient remains in a supine position for about 30 minutes.

In the absence of complications, the patient was discharged with home therapy as needed.

All patients were examined at the end of convalescence, two weeks later and one month later.

Patients who reported only partial pain relief underwent a second treatment session under the same conditions, followed by the same post-treatment follow-up visits.

Results

Motor deficit: the first treatment led to the following results (**Table 1**).

Pain: Procedure #1 led to the following results (**Tab. 2**).

In order to achieve complete remission of pain, a second procedure was performed between one and three months after the first one using the same method. Twenty-four patients underwent a second procedure under CT guidance, while one patient opted for surgery due to unbearable pain (**Tab. 3**).

With regard to the first treatment, follow-ups were performed at the end of convalescence, two weeks and one month later. The patient who obtained only slight pain relief after the second treatment

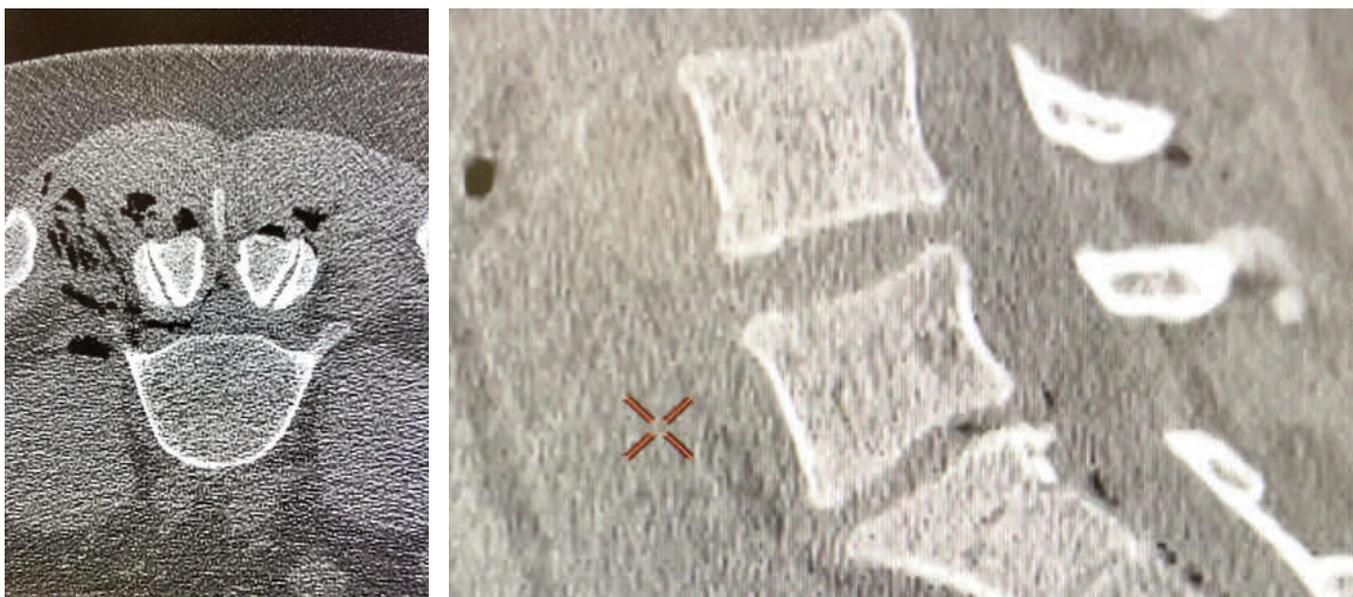


Fig 4 - Post-procedure control of Oxygen-Ozone distribution at the inoculation site.

Tab. 1 - Control of motor deficit at two weeks and one month after O₂-O₃ treatment.

Procedure #1	FULL REMISSION OF MOTOR DEFICIT	PARTIAL REMISSION OF MOTOR DEFICIT	NO REMISSION OF MOTOR DEFICIT
After two weeks	96/153	57/153	0/153
After one month	103/153	50/153	0/153
- full remission in 103 patients - partial remission in 50 patients at two-week follow-up and complete remission after one month in 23 patients.			

Tab. 2 - Pain control at two weeks and one month after treatment with O₂-O₃.

Procedure #1	FULL REMISSION OF PAIN	PARTIAL REMISSION OF PAIN	NO REMISSION OF PAIN
After two weeks	96/153	57/153	0/153
After one month	103/153	50/153	0/153
- complete remission in 133 patients - moderate reduction in 12 patients; - no significant reduction in 13 patients.			

opted for surgery, subsequently obtaining pain relief.

In conclusion, after the two CT-guided procedural sessions of O₂-O₃ all 153 patients had complete remission of their motor deficit, while 88.6% also had complete remission of their pain. Two patients (12.4%) opted for surgery because the reduction of pain after O₂-O₃ treatment had no effect (**Tab. 4**).

Discussion

Percutaneous CT-guided treatment with O₂-O₃ is usually reserved for patients with low back pain accompanied or not accompanied by low back pain resistant to conservative management - i.e. medication, physiotherapy or other treatments - persisting for at least three months, but without acute neurological motor deficit compatible with documented disc disease (2, 3, 4, 5, 12, 16). However, in clinical practice patients present with intermediate symptoms characterised by partial motor weakness and severe pain, but without paralysis or urinary or sphincter compromise.



Tab. 3 - Pain: results obtained after the second treatment.

Procedure #2	COMPLETA REMISSIONE DEL DOLORE	PARZIALE REMISSIONE DEL DOLORE	NO REMISSIONE DEL DOLORE
After two weeks	23/24	1/24	0/24
After one month	23/24	1/24	0/24
- complete resolution in 133 patients; - slight reduction in 1 patient.			

These patients are difficult to manage as emergency surgery is considered too invasive for an acute/subacute partial neurological deficit.

At the same time, pain and motor weakness can be extremely disabling for the patient and often do not respond to medical management.

The present study aims to test treatment with O₂-O₃ under CT guidance in this category of patients with disc protrusion and facet syndrome to determine whether a minimally invasive approach can lead to an improvement in motor deficit and/or pain.

This treatment strategy was designed as a first-choice analgesic and anti-inflammatory therapy with planned surgery in case of treatment failure.

All patients had an excellent outcome with complete resolution of motor weakness after the first procedural treatment with O₂-O₃, remission was complete in 96 patients at two weeks after the first

procedure, while 103 patients had complete remission at one-month follow-up. In terms of pain relief, one patient opted for surgery after the first treatment due to intolerable pain.

24 patients had moderate/poor pain relief and underwent a second procedure under CT guidance with O₂-O₃.

After the second procedure 23 patients (84.6%) had an excellent outcome with complete resolution of pain, while one considered the outcome inadequate, and opted for surgery and subsequently obtained pain relief.

We believe that the resolution of the motor deficit in all our patients is due to the potent anti-inflammatory action of the concomitant intraforaminal/periradicular and facet administration of both cortisone and the O₂-O₃ gas mixture.

The anti-inflammatory effect of the treatment is even more evident considering that all selected patients had previously undergone prolonged medical manage-

ment without any clinical benefit.

Pain remission was demonstrated by performing post-procedure MRI at 6 months. There was evidence of partial reduction of the disc protrusion with consensual absence of radicular and foraminal compression. In addition, there was an absence of signal hyper intensity in the T2-weighted sequences at the level of the facet joints, which led to lumbago symptoms.

Conclusions

Percutaneous minimally invasive CT-guided treatment with O₂-O₃ combined with periradicular/intraforaminal and facet injection of O₂-O₃ with corticosteroids and local anaesthetic is an established and effective treatment for pain and nerve root compression in patients. Our study showed that CT-guided infiltration of O₂-O₃ is equally valid in patients with intermediate symptoms characterised by severe pain associated with partial acute/subacute motor deficit that does not respond to conservative management. All patients in our study achieved resolution of the motor deficit, while 84.6% had complete remission of pain.

Our preliminary results suggest that intraforaminal/periradicular and facet infiltration under CT-guidance of O₂-O₃ may be a valuable additional therapeutic alternative in this patient category.

These promising results await confirmation in future studies on larger patient cohorts.

Disclosures:

The Authors declare that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received November 28, 2022; revised December 22, 2022; accepted February 9, 2022.

Tab. 4 - Results after two procedural sessions.

	SUCCESSFUL PROCEDURES	UNSUCCESSFUL PROCEDURES
Success rate related to motor deficit	100%	0
Pain-related success rate	84.6%	15.4% (mid-low resolution rate)



Come trasmetti i tuoi documenti sanitari?

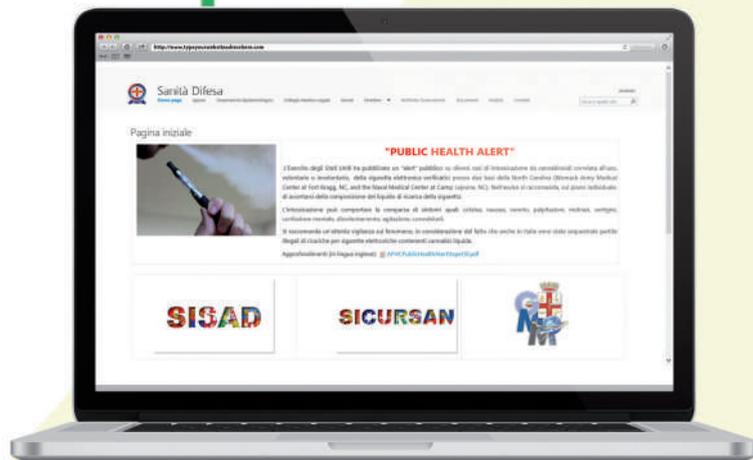
Carta!
Doppia busta!
Corrieri!
ADDIO!

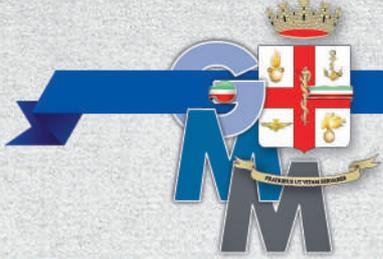
Oggi c'è il **SICURSAN**

Il Sicursan è un applicativo creato al fine di risolvere il problema della trasmissione dei documenti sanitari in modo sicuro in ambiente elettronico. Il Sicursan è uno dei servizi che ti offre il Portale della Sanità Militare all'indirizzo www.sanita.difesa.it.

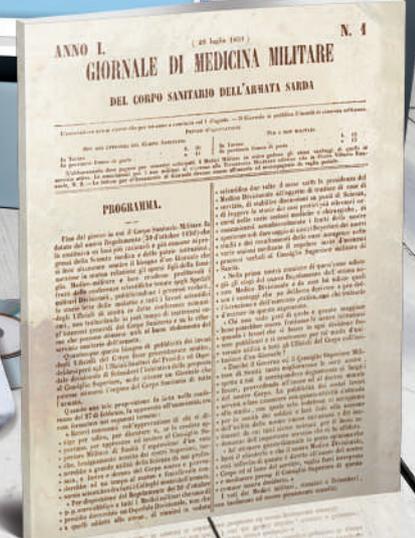
Il Sicursan è un applicativo di uso estremamente semplice. L'accesso è riservato ai possessori di CMD-medico e consente di criptare documenti, prodotti come di consueto, rendendoli illeggibili durante l'attraversamento delle vie informatiche documentali (ADHOC o equivalenti), e consente, infine, di decriptare lo stesso documento da parte di un altro possessore di CMD-medico. Se qualcosa non ti è chiara, nel Portale è possibile trovare anche la guida all'uso del Sicursan.

Il portale Sanità è raggiungibile solo all'interno della rete DIFENET, all'indirizzo www.sanita.difesa.it.





UNA FINESTRA SUL MONDO DELLA SANITÀ MILITARE ... DAL 1851





REVIEW



Effetti ergogenici della caffeina sulle prestazioni fisiche funzionali e sulle abilità cognitive

* **Roberto De Giorgio**

Riassunto - Negli ultimi due decenni non ci sono stati grandi cambiamenti nelle raccomandazioni relative all'integrazione di caffeina. Tuttavia, negli ultimi tempi le conoscenze scientifiche sono state significative, tali da rendere necessario un aggiornamento dello stato dell'arte. Gli alimenti e gli integratori sportivi possono svolgere un ruolo significativo nei piani di nutrizione sportiva degli atleti ad alto livello. È stato constatato che l'assunzione di specifici integratori alimentari può avere effetti ergogenici e di miglioramento delle prestazioni. È questo il caso della caffeina, considerata sicura fino a 400 mg al giorno quando proveniente da tutte le fonti alimentari nell'ambito di una dieta sana ed equilibrata, secondo quanto dichiarato dall'EFSA, l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (1). Una tipica tazza di caffè fornisce circa 75-100 mg di caffeina. Questo studio mira a confermare che la caffeina (1,3,7-trimetilxantina), una sostanza presente in bevande come caffè, tè e bevande energetiche, possa essere un valido supporto ergogenico per soggetti impegnati in attività fisiche. In tale contesto, la presente revisione della letteratura delinea il quadro attuale della conoscenza. Per raggiungere e mantenere gli alti livelli di prestazioni richiesti negli eventi sportivi, la pianificazione di una corretta integrazione della dieta sportiva può solo rafforzare e rivitalizzare gli atleti dopo un allenamento impegnativo. È stata dimostrata la relazione tra gli usi e gli effetti della caffeina negli sport di potenza e di resistenza. Mentre gli effetti dell'assunzione di caffeina sullo stato di vigilanza sono stati valutati pure in ambito militare. In tale ambito può accadere, ad esempio, che durante l'addestramento militare e le operazioni tattiche siano richieste prestazioni fisiche significative, come marciare su terreni accidentati, talvolta con carichi fino a 40 kg. Inoltre, potrebbero verificarsi situazioni operative con riduzione o privazione del sonno. Recentemente, diversi studi indicano che il background genetico, la dieta, l'identità di genere e lo stato ormonale possono influenzare l'assorbimento, il metabolismo e gli effetti fisiologici e funzionali della caffeina. In definitiva, l'integrazione alimentare con caffeina può rappresentare una strategia efficace per sostenere le prestazioni cognitive e fisiche negli sport agonistici e ricreativi, nonché per mantenere un adeguato stato di vigilanza.

Parole chiave: Stimolanti del sistema nervoso centrale; integratori alimentari; background genetico; personale militare; sostanze che migliorano le prestazioni; prestazioni fisiche funzionali.

Messaggi chiave:

- La caffeina è confermata tra le sostanze legali che migliorano le prestazioni sia le prestazioni fisiche funzionali che quelle cognitive.
- Il background genetico dell'individuo gioca un ruolo importante nel determinare la risposta alla caffeina sia negli uomini che nelle donne.
- La caffeina promuove positivamente le funzioni cognitive di elaborazione delle informazioni e la vigilanza in condizioni di stress.
- La caffeina può contribuire a migliorare i parametri di prestazione fisica sia per le attività aerobiche che per quelle a prevalente componente anaerobica.
- Nel settore militare, l'elevata componente di impegno psicofisico può essere agevolata dall'ingestione di caffeina in diverse modalità di somministrazione.

Introduzione

Negli ultimi decenni, la crescente competitività nello sport ha contribuito alla ricerca delle migliori condizioni di

allenamento e nutrizione per gli atleti professionisti di alto livello. La nutrizione sportiva, da semplice espressione del fabbisogno energetico, si è evoluta verso un piano nutrizionale

ben calibrato per l'atleta che gli consenta di realizzare il suo progetto sportivo. I sostenitori sportivi, i media e l'industria dello sport spingono gli atleti a migliorare le prestazioni attraverso

* Dottore di ricerca (Università di Modena e Reggio Emilia), Assistente sanitario presso l'Accademia Militare di Modena, Italia.

Corrispondenza: E-mail: professionale65@gmail.com, ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-9078-6155>



allenamenti duri, un'alimentazione corretta e un'integrazione dietetica. La combinazione di questi fattori può portare a risultati ideali di composizione corporea, a tempi di recupero ottimali e a prestazioni migliori. Secondo una ricerca, esistono prove valide e solide che l'assunzione di specifici integratori alimentari può avere effetti ergogenici e migliorare le prestazioni degli atleti (2). Sei integratori alimentari come la β -alanina, il bicarbonato di sodio, la creatina, il glicerolo, il succo di barbabietola e la caffeina sono considerati ausili ergogenici in base al livello di evidenza scientifica dimostrato. Non solo è stato dimostrato che l'assunzione di specifici integratori alimentari può avere effetti ergogenici e di miglioramento delle prestazioni, ma la caffeina (1,3,7-trimetilxantina), una sostanza contenuta in bevande come caffè, tè e bevande energetiche, è stata confermata come un valido aiuto cognitivo durante l'attività fisica in allenamento e nelle operazioni tattiche in un contesto militare (3). In questo articolo, ci concentriamo sulle nuove intuizioni con il potenziale di aumentare le prestazioni sportive, e ricapitoliamo le nozioni di base solo quando necessario e per riferimento, sperando di soddisfare gli interessati all'argomento.

Metodi

Abbiamo preso in considerazione gli studi clinici condotti per indagare l'efficacia e la sicurezza della caffeina nella pratica sportiva. Gli studi raccolti sono stati condotti su volontari umani. Prima di arruolarsi negli studi sperimentali, tutti i partecipanti sono stati informati di tutti i rischi e i disagi associati agli studi e hanno sottoscritto il consenso informato alla partecipazione.

Le indagini sono state approvate dai comitati etici delle università coinvolte in conformità con l'ultima versione della Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale che delinea i principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani (4). Il protocollo di revisione è coerente con gli obiettivi della revisione con riferimento alla recente letteratura specialistica pubblicata sulla caffeina, in quanto l'obiettivo di questa revisione è quello di identificare le prove degli effetti indotti dall'uso di caffeina nello sport e di esaminare i presupposti, i modelli e la qualità degli studi pubblicati. Abbiamo consultato gli archivi delle pubblicazioni di ricerca per le scienze biomediche e sanitarie per trovare la letteratura scientifica. Le banche dati Medline, tramite PubMed, e Digitala Vetenskapliga Arkivet, tramite il portale DiVA, sono state consultate con la metodologia descritta nell'Appendice A. L'indagine bibliografica è stata svolta a partire da luglio 2021 e aggiornandola fino marzo 2022, prima di terminare il lavoro di documentazione. Il disegno dello studio, la data di pubblicazione, la dimensione del gruppo e la durata dello studio sono stati gli elementi chiave dei criteri di inclusione ed esclusione degli studi esaminati. Sono stati esclusi la letteratura grigia, gli editoriali, gli articoli di riviste e altre forme di media popolari. Gli studi incentrati sui

programmi per lo sviluppo e il miglioramento delle prestazioni atletiche sono stati selezionati esaminando il titolo, l'abstract e il testo completo. Quelli che erano rilevanti per i criteri di questo articolo sono stati ammessi e inclusi nella revisione. Abbiamo anche preso in considerazione tutti gli effetti collaterali indesiderati riportati nelle relazioni prima della stesura finale. La conoscenza dell'argomento è stata pertanto ampliata attraverso la ricerca della letteratura. Sono state identificate centoventi pubblicazioni; settantaquattro di esse sono state esaminate dopo la rimozione dei duplicati e dopo il vaglio di titolo e abstract. A nostro avviso, la bozza finale riflette accuratamente i 26 studi che appaiono appropriati, pertinenti e strettamente limitati agli scopi di questa revisione della letteratura. La strategia di ricerca nelle banche dati scientifiche, basata sul modello PICO (Population, Intervention, Comparison, and Outcome, ovvero Popolazione, Intervento, Controllo ed Esito), è illustrata nella **Tab. 1**. Invece, la **Tab. 2** presenta il diagramma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, ovvero Articoli di base per revisioni sistematiche e meta-analisi). Vi si illustrano brevemente i dettagli degli studi inclusi nella review e se ne evidenziano i principali risultati.

Tab. 1 - Lo strumento PICO (Population, Intervention, Comparison, and Outcome) approccia la ricerca dal punto di vista della completezza logica e pratica delle idee.

POPULATION	INTERVENTION	COMPARISON	OUTCOME
SPORTSPEOPLE	SPORTS NUTRITION PLAN WITH ADDED ERGOGENIC AIDS	SPORTS NUTRITION PLAN WITHOUT FOOD SUPPLEMENTS	THE ADDED VALUE OF DIETARY SUPPLEMENTATION WITH CAFFEINE



Tab. 2 - Diagramma di flusso del Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

IDENTIFICATION OF STUDIES VIA DATABASES AND REGISTERS		
IDENTIFICATION	Records identified from:PubMed (n = 109) DiVA (n = 11)	Records removed before the screening:Duplicate records removed (n = 7)Records marked as ineligible by automation tools (n = 0)Records removed for other reasons (n = 0)
SCREENING	Records screened (n = 113)	Records excluded(n = 12)
	Reports sought for retrieval(n = 101)	Reports not retrieved(n = 27)
	Reports assessed for eligibility(n = 74)	Reports excluded:Works included in the main project (n = 0)Work featuring the same themes repeated (n = 28)Redundant works (n = 20)
INCLUDED	Studies included in the review(n = 26) Reports of included studies(n = 10)	

L'Appendice indica il metodo di ricerca di elezione. La presente revisione della letteratura giunge a diverse conclusioni spiegate più avanti nel testo. A prescindere dal fatto che gli studi considerati presentino o meno distorsioni sistematiche, si evidenzia l'importanza di aver potuto disporre di

prove adeguate a garantire la qualità degli studi.

Risultati

Esiste un'ampia letteratura sulla caffeina (**Tab. 3**). Molteplici, ma talvolta divergenti, indagini di conferma

supportano le affermazioni contenute nella letteratura. I risultati degli studi esaminati sono stati valutati e condensati per definire il massimo sviluppo delle conoscenze attuali. Pertanto, può essere di grande interesse per il lettore avere una panoramica aggiornata che riprenda i vantaggi e gli svantaggi dell'integrazione di caffeina. In letteratura esistono numerose ricerche sugli effetti della caffeina in diverse discipline sportive. Nel corso del tempo, la ricerca ha esaminato vari aspetti, come i miglioramenti indotti nelle attività aerobiche, anaerobiche e attività composite. Mentre alcuni studi su situazioni climatiche o ambientali estreme hanno valutato se l'integrazione di caffeina porti a qualche beneficio, altri studi hanno analizzato le particolari situazioni che si verificano spesso nelle missioni militari. Queste in genere richiedono alti livelli di vigilanza, soprattutto quando la fatica incombe (5). A seconda del contesto, i risultati degni di nota riguardano il dosaggio e la tempistica dell'ingestione di caffeina, i benefici sulle prestazioni, il differimento della fatica e il mantenimento di un adeguato livello di vigilanza. Come è giusto che sia, abbiamo anche menzionato i potenziali effetti collaterali che potrebbero derivare dall'ingestione di caffeina.



Tab. 3 - Dettagli di alcuni studi rappresentativi inclusi e risultati chiave. (Si noti che le misure di peso e altezza dei soggetti sono da intendersi come medie)

Author, year, country	Study design	Participants	Age	Height m	Weight kg	BMI (kg/m ²)	Gender	Participant activities	Caffeine intake (mg·kg ⁻¹ BW)
Carswell, 2020, UK	A double-blind, placebo-controlled crossover design.	12	24	1,78	74,7		male	Physically active people.	3 mg·kg ⁻¹ BW
		6	30	1,69	62,7		female		
Grgic, 2020, Australia	A double-blind, randomized, crossover trial.	22	29,3	1,83	80,3		male	Resistance-trained men.	3 mg·kg ⁻¹ BW
Grgic, 2020, Australia	A double-blind, randomized, crossover design.	AA group (n = 13)	27,0	1,82	78,2		male	Resistance-trained men.	3 mg·kg ⁻¹ BW
		AC/CC group (n = 9)	29,8	1,83	80,9		male		
Guest, 2018, Canada	A split-plot randomized, double-blinded, placebo-controlled design.	AA group (n = 49)	24	1,79	80,3		male	Endurance sports (n = 100).	from 2 to 4 mg·kg ⁻¹ BW
		AC group (n = 44)	25	1,77	79,7		male	Power sports (n = 100).	
		CC group (n = 8)	25	1,81	92,9		male	Mixed sports (n = 100).	
Keane, 2020, Ireland	A double-blind, randomized design.	10	22	1,72	70,7		male	Hurling players.	[Caffeine: 275 mg per serving] versus 200 mg per serving
Kumar, 2015, USA	Design of clinical trials.	10	27,7			23,1	(10 male + 2 female)	Trained people.	3 mg·kg ⁻¹ BW
		10	26,8			23,7	(10 male + 2 female)	Sedentary people.	3 mg·kg ⁻¹ BW
Lara, 2019, Spain	A crossover, double-blind, placebo-controlled experiment.	11	32,3	1,71	66,6		(8 male + 3 female)		3 mg·kg ⁻¹ BW
McLellan, 2005, Canada	Design of clinical trials.	31	29,8		86,4		male	Soldiers performing a control observation and reconnaissance vigilance task in the field.	200 mg of caffeine
Ramos-Campo, 2019, Spain	Randomized and comparative crossover study design.	15	23,7	1,77	64,6		male	Runners in mid-level events.	6 mg·kg ⁻¹ BW
Sanchis, 2020, Spain	Design of clinical trials.	24	22,6				male	Active young adults.	5 mg·kg ⁻¹ BW



ome valori medi dei partecipanti).

compared with placebo	Conclusions
	Caffeine improved cognitive performance in “fast metabolizer” CYP1A2 genotypes, whereas no differences emerged in performance on exercise.
	Carriers of the C allele of ADORA2A (rs5751876) indicated ergogenic responses to caffeine ingestion.
	Endurance-trained men may experience acute improvements in endurance, jumping, and sprinting exercise performance after caffeine ingestion. There were no significant differences in the effects of caffeine on exercise performance between individuals with the AA and AC/CC CYP1A2 genotypes.
mg ⁻¹ BW	Caffeine dosages of 2 and 4 mg·kg ⁻¹ BW improved 10-km cycling time in participants with the AA CYP1A2 genotype. Caffeine had no effect in those with the AC genotype and decreased performance at 4 mg·kg ⁻¹ BW in those with the CC genotype.
g per serving] or [Caffeine: 60 g per serving + CHO: 60 g per serving] vs [CHO only] or vs [PLA]	The combined intake of CHO + CAF had a significant effect on sprint performance during competitive hurling match simulations.
	Exercise, when paired with caffeine, provided greater benefits to the attention task for accuracy, precision, and mental energy. However, the caffeine did not prevent a decline in mental energy or an increase in mental fatigue.
	The ergogenic effect of caffeine compared to placebo was greater on the first day of intake and then progressively decreased for 15-18 days; however, changes in the magnitude of this effect suggest progressive tolerance.
gum	It was concluded that caffeine-maintained vigilance and improved running performance during an overnight field operation for Special Forces personnel.
	Non-enhancement of 800 m running performance. Alteration in subjective sleep quantity and quality.
	While caffeine improved arousal vigilance during light and moderate exercise, additionally reducing lapses committed during moderate exercise, it did not affect executive vigilance.

Discussione

La caratteristica comune degli studi esaminati è quella di determinare se l'ingestione in acuto, ovvero in unica dose, di un integratore contenente caffeina possa migliorare le prestazioni in soggetti attivi. Da un lato, diversi studi hanno riscontrato effetti ergogenici positivi nei test successivi all'assunzione di caffeina. Dall'altro, alcuni studi hanno riportato risultati controversi, spesso attribuibili all'assuefazione dei partecipanti alla caffeina. Infatti, è noto che abitualmente le persone si riuniscono spesso per parlare, scrivere, leggere, intrattenersi e anche passare il tempo bevendo caffè (6). Non solo l'abitudine alla caffeina, ma anche il profilo genetico degli individui è diventato un fattore determinante nella variabilità della risposta delle persone alla caffeina (**Fig. 1**).

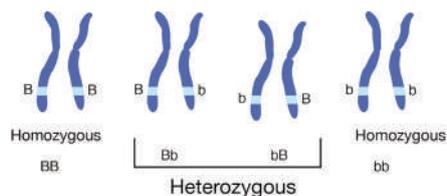


Fig. 1 - Modello di manifestazione dei caratteri ereditari. Poiché l'interazione tra il genotipo di un individuo e l'ambiente in cui i geni si esprimono costituisce il fenotipo, la combinazione delle coppie di alleli che compongono i geni per un determinato carattere ereditario, come il colore degli occhi, determina la manifestazione di un fenotipo. Nella nostra specie esistono due alleli per ogni gene, uno di origine materna e uno di origine paterna. Se i due alleli sono identici, l'individuo è detto omozigote, altrimenti eterozigote per quel gene. Un determinato carattere ereditario dominante si manifesta grazie a un allele dominante che è presente anche solo in forma eterozigote e non necessariamente solo in forma omozigote. Viceversa, solo quando l'allele recessivo è in forma omozigote si manifesta un carattere recessivo. Immagine da Darryl Leja, National Human Genome Research Institute (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heterozygous.jpg>), „Heterozygous”, contrassegnato come pubblico dominio, maggiori dettagli su Wikimedia Commons: <https://commons.wikimedia.org/wiki/Template:PD-US>.

L'attenzione si è concentrata sui geni CYP1A2 e ADORA2A, poiché alcuni polimorfismi spiegano la variabilità sia nel metabolismo della caffeina nel fegato sia nei meccanismi di

trasduzione del segnale nel sistema nervoso (7) (**Fig. 2**).

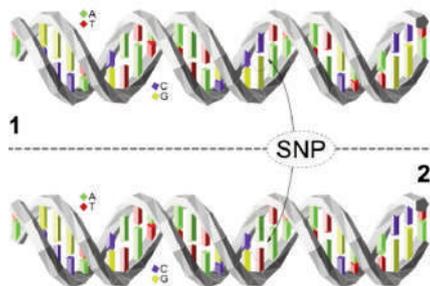


Fig. 2 - Polimorfismi a singolo nucleotide. Secondo la definizione fornita dalla U.S. National Library of Medicine, “i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) sono il tipo più comune di variazione genetica tra le persone. Ogni SNP rappresenta una differenza in un singolo elemento del DNA, chiamato nucleotide. Ad esempio, un SNP può sostituire il nucleotide citosina (C) con il nucleotide timina (T) in un determinato tratto di DNA”. Il termine polimorfismo si riferisce a vari contesti e descrive situazioni in cui qualcosa si presenta in forme diverse. Il nostro DNA è una struttura composta da molecole di azoto accoppiate o basi che sono responsabili della sua struttura. Circa ogni 1000 basi fisse del DNA individuale c'è una possibile variazione e l'elemento che cambia si chiama “SNP” (single nucleotide polymorphism). Questi polimorfismi svolgono un ruolo nell'indurre la suscettibilità specifica delle risposte dell'organismo a stimoli interni (endogeni) ed esterni (esogeni). Pertanto, la conoscenza dei polimorfismi specifici dell'individuo consente, in termini di stima, di valutare l'aumento del rischio specifico rispetto alla popolazione generale. Immagine di David Eccles (Gringer). Fonte: Single nucleotide polymorphism Facts for Kids. Kiddle Encyclopedia. Content can be freely used under CC BY-SA 3.0 carattere recessivo. Immagine da Darryl Leja, National Human Genome Research Institute (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heterozygous.jpg>), „Heterozygous”, contrassegnato come pubblico dominio, maggiori dettagli su Wikimedia Commons: <https://commons.wikimedia.org/wiki/Template:PD-US>.

Metabolismo della caffeina

Alcuni individui assimilano la caffeina più velocemente di altri (8). Il metabolismo della caffeina è regolato per circa il 95% dall'enzima citocromo P450 1A2 (**Fig. 3**). Il citocromo P450 appartiene a una classe di enzimi che è responsabile della catalizzazione delle reazioni di ossidoriduzione responsabili del metabolismo del 75% dei farmaci nel corpo umano. Quando viene ingerita, la caffeina viene assorbita rapidamente attraverso il tratto gastrointestinale e viene metabolizzata nel fegato (9). È stato dimostrato che il gene CYP1A2 codifica per il citocromo P450 1A2, ma un polimorfismo a singolo nucleotide, rs762551, all'interno di questo gene influenza il tasso di metabolismo della caffeina (**Tab. 4**). Poiché gli individui con il genotipo AA

dell'rs762551 producono una quantità maggiore di enzima, sono “metabolizzatori veloci” della caffeina. Al contrario, i soggetti portatori dell'allele C, identificati come “metabolizzatori lenti”, producono una quantità inferiore di enzima. Dal punto di vista clinico, la minore clearance della caffeina nei “metabolizzatori lenti”, associata al consumo di caffeina raccomandato, potrebbe esporli a possibili problemi cardiovascolari. Questo non sembra essere il caso dei “metabolizzatori veloci” (7). Nel 2018, uno studio condotto su ciclisti impegnati in una prova a tempo di 10 km ha suggerito che il genotipo CYP1A2 dell'atleta impegnato in una gara di resistenza dovrebbe essere preso in considerazione se si decide di utilizzare la caffeina per migliorare le prestazioni (8). L'indagine ha dimostrato che una dose moderata di caffeina (4

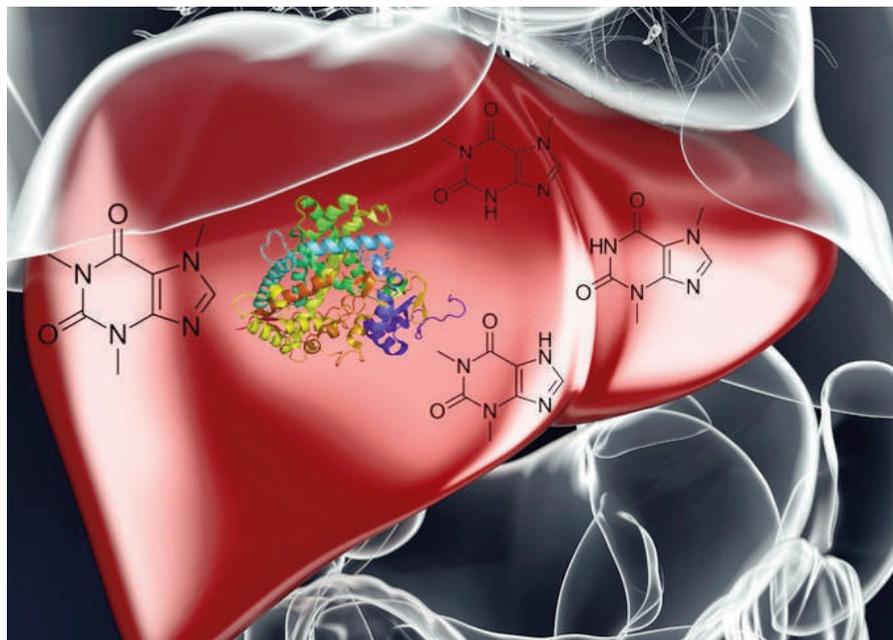


Fig. 3 - Il sistema enzimatico citocromo P450 ossidasi metabolizza la caffeina (a sinistra) nel fegato per mezzo dell'isoenzima CYP1A2 (al centro), in paraxantina (84%), teobromina (12%), teofillina (4%) (in senso orario a destra) e acido 1,3,7-trimetilurico (1%, non mostrato in figura). Fonte: <https://www.slonepics.com/product/human-liver-3d-illustration/> “Human liver. 3D illustration” by 2022 slonepics - free stock photos and illustrations, marked as public domain, licensing: ‘Slonepics free’.



Tab. 4 - Influenza reciproca Caffaina e gene CYP1A2.

ENCODING GENE	CYP1A2	
SNP	RS762551	
GENOTYPES	AA	C
EFFECTS	ENHANCED ERGOGENIC EFFECT	REDUCED ERGOGENIC EFFECT
ADVERSE EFFECTS	INCREASED ANXIETY	REDUCED SLEEP QUALITY
TIPS	RECOMMENDED CAFFEINE INGESTION: FROM 3 TO 9 MG·KG-1 BW, 60 MINUTES BEFORE ACTIVITY	RECOMMENDED CAFFEINE INGESTION: INCREASE CAFFEINE INTAKE AND FREQUENCY OF CONSUMPTION

mg·kg⁻¹ BW, bodyweight ovvero peso corporeo) ha un effetto ergogenico solo nei genotipi AA. Un altro studio condotto su ciclisti impegnati in un test di 40 km ha prodotto risultati simili. Gli individui coinvolti in questo studio, omozigoti per l'allele A del gene del citocromo P450 (CYP1A2), beneficiando di un metabolismo ottimale della caffeina, hanno ottenuto risultati clinici ergogenici dall'ingestione di caffeina (10). Tuttavia, una recente ricerca non ha supportato pienamente queste conclusioni (11). Lo studio ha messo a confronto due gruppi di uomini allenati per attività di resistenza. Tredici di loro presentavano l'allele A del polimorfismo a singolo nucleotide del gene CYP1A2 (genotipo AA), mentre nove presentavano l'allele C (genotipo AC/CC). I risultati dei test effettuati non hanno evidenziato differenze significative tra le prestazioni atletiche degli individui con il genotipo AA e quelli con i genotipi AC/CC. Pertanto, secondo i risultati di questo studio, i miglioramenti delle prestazioni negli esercizi di resistenza, salto e sprint indotti dalla caffeina su questi gruppi non sarebbero significativamente differenti. In definitiva, ad oggi, sembra che i risultati siano controversi. Secondo alcuni studi, i genotipi AA riportano una maggiore risposta alla

caffeina. Al contrario, altri studi evidenziano una migliore risposta alla caffeina nei portatori C. Parrebbe quindi che il polimorfismo CYP1A2 influisca sì sul metabolismo della caffeina ma non abbia un effetto sulla risposta ergogenica alla caffeina (12).

Effetti della caffeina sul SN

In genere, gli sportivi ingeriscono caffeina non solo per migliorare le prestazioni atletiche ma anche per aumentare il livello di vigilanza/attenzione. La molecola di caffeina è strutturalmente simile all'adenosina e può quindi legarsi ai suoi

recettori, agendo come inibitore competitivo dell'adenosina. L'adenosina svolge un ruolo nel tessuto nervoso come neuro-modulatore e nel tessuto non nervoso accumulandosi e rilasciandosi in condizioni di attività o stress (13). Pertanto, l'ingestione di caffeina provoca un ritardo nell'insorgenza del sonno e della stanchezza. La ricerca ha caratterizzato quattro recettori dell'adenosina, denominati rispettivamente A1, A2A, A2B e A3. I recettori dell'adenosina A1 e A2A sono entrambi affetti da polimorfismi che determinano una diversa risposta allo stimolo della caffeina (14). Studi recenti hanno dimostrato che il profilo genetico degli atleti ha una grande influenza sulle risposte a seguito dell'assunzione della caffeina (15). Il gene ADORA2A codifica per il recettore dell'adenosina A2A. Il polimorfismo rs5751876 del gene ADORA2A influenza l'eccitabilità del sistema nervoso e sembra avere un impatto direttamente modificante sugli effetti ergogenici della caffeina (**Tab. 5**). Pertanto, i portatori dell'allele C, cioè coloro che non migliorano le prestazioni dopo l'assunzione di caffeina, appartengono alla categoria dei "non-responder". Al contrario, i "responders" traggono

Tab. 5 - Influenza reciproca Caffaina e gene ADORA2A.

ENCODING GENE	ADORA2A	
SNP	RS5751876	
GENOTYPES	TT	C
EFFECTS	ENHANCED ERGOGENIC EFFECT	REDUCED ERGOGENIC EFFECT
ADVERSE EFFECTS	INCREASED ANXIETY	REDUCED SLEEP QUALITY
TIPS	RECOMMENDED CAFFEINE INGESTION: IF ANXIETY SETS IN, REDUCE CAFFEINE INTAKE AHEAD OF COMPETITION	RECOMMENDED CAFFEINE INGESTION: IF THE ATHLETE MUST SLEEP WELL AFTER TRAINING, REDUCE THE CAFFEINE DOSE BEFORE THE COMPETITION



beneficio dall'assunzione di caffeina in quanto portatori dell'allele T. Tuttavia, ancora una volta i risultati principali delle ricerche condotte sono contraddittori. Secondo uno studio del 2015 su donne attive (16), la caffeina è risultata ergogena per gli omozigoti dell'allele T del recettore dell'adenosina A2A (ADORA2A). Al contrario, un differente studio del 2020 sulle risposte ergogeniche all'integrazione alimentare con caffeina ha dimostrato che i portatori dell'allele C di ADORA2A (rs5751876) rispondono positivamente all'integrazione di caffeina (17). Pertanto, secondo questo studio, i soggetti con genotipo CT/CC possono trarre beneficio dall'integrazione in acuto di caffeina per migliorare le prestazioni.

Confronto degli effetti della caffeina su uomini e su donne

La ricerca ha appurato che sostanzialmente le donne sperimentano la stessa risposta ergogena alla caffeina degli uomini. Uno studio condotto nel 2019 sugli effetti ergogenici della caffeina, confrontando donne e uomini impegnati in prove di ciclismo di resistenza, ha corroborato l'affermazione di cui sopra (18). L'indagine ha coinvolto triatleti, 11 donne e 16 uomini, sottoposti a un protocollo alimentare bilanciato che escludeva alimenti e farmaci in grado di influenzare il metabolismo della caffeina. Le donne partecipanti assumevano volontariamente contraccettivi orali indipendentemente dallo studio. In definitiva, lo studio ha rilevato che l'assunzione di $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW di caffeina ha migliorato le prestazioni negli esercizi di resistenza sia nelle donne che negli uomini. Simili conclusioni per le prestazioni anaerobiche sono state

acquisite da un recente studio condotto nel 2021. Dopo aver ingerito una dose in acuto di $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW di caffeina, uomini e donne sono stati impegnati nel test di Wingate. I ricercatori hanno poi determinato l'entità dell'effetto ergogenico della caffeina sui picchi di potenza e sulla velocità media di pedalata durante il test. Nel complesso, l'effetto ergogenico simile della caffeina in entrambi i sessi ne giustificherebbe l'uso durante l'esercizio anaerobico (19).

Effetti sulle attitudini cognitive

La ricerca ha indagato con grande interesse gli effetti della caffeina sia sulla prestazione fisica sia sulla vigilanza. Studi recenti sulla vigilanza la definiscono come avente due diverse componenti: la componente cosiddetta **arousal** della vigilanza, definita come la capacità di reagire rapidamente alla comparsa di stimoli ambientali per lunghi periodi di tempo (20), e la componente della vigilanza definita **executive**, ossia la capacità di mantenere l'attenzione per rilevare eventi rari ovvero non frequenti ma critici (21). A titolo di esempio, si pensi all'attività di andare in bicicletta o di guidare un'auto nelle ore di punta. Queste attività richiedono molta attenzione durante la guida, ma anche una costante vigilanza per evitare situazioni imprevedibili dovute al traffico. Allo stesso modo, diversi studi hanno analizzato la capacità della caffeina di stimolare il sistema nervoso centrale principalmente attraverso le interazioni con i recettori dell'adenosina. A questo proposito, un gruppo di ricerca della School of Kinesiology, Auburn University in Alabama, U.S., nel 2016 ha condotto uno studio per valutare l'effetto di un integratore contenente caffeina ($100 - 300 \text{ mg/dose}$) sulle prestazioni e sulla

fatica nel golf. Il golf agonistico richiede un alto livello di prestazioni cognitive e motorie per avere successo e tale indagine ha dimostrato che la caffeina riduce l'affaticamento specifico del golf, traducendosi in un mantenimento della precisione e in un miglioramento complessivo delle prestazioni nel golf (22). All'incirca nello stesso periodo, un gruppo di ricercatori della School of Applied Physiology del Georgia Institute of Technology di Atlanta, U.S., aveva studiato il livello di attenzione e le prestazioni cognitive dopo l'esercizio fisico con e senza caffeina in adulti allenati alla resistenza rispetto ad adulti sedentari. A seguito degli esperimenti, i ricercatori hanno sostenuto che l'esercizio fisico può migliorare l'attenzione dopo un compito di attenzione mentalmente impegnativo, indipendentemente dallo stato di forma dei partecipanti. Inoltre, quando l'esercizio fisico è associato all'ingestione di caffeina ($3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW), rispetto al placebo ci sarebbero maggiori benefici nel compito di attenzione per quanto riguarda l'accuratezza, la precisione e l'energia mentale, confermando ulteriormente gli effetti sulle capacità cognitive (23).

Effetti sulle attitudini/abilità specifiche "militari"

Importanti spunti di riflessione su questo tema provengono dalla tipica attività di osservazione e ricognizione che i soldati svolgono sul campo. Infatti, il personale militare di solito lavora intensamente durante servizi di sentinella, stati di emergenza, monitoraggio radar o sonar nei servizi di ricognizione aereo o subacqueo, ecc. In queste situazioni, gli individui devono svolgere compiti abbastanza complessi



che afferiscono alla sfera cognitiva e che possono anche estendersi in uno stato di veglia protratta (5). Recentemente, una revisione sistematica del Dipartimento della Difesa australiano (24) ha valutato gli effetti benefici a livello della sfera cognitiva di un'ampia gamma di integratori alimentari potenzialmente utili per ottimizzare le prestazioni delle funzioni mentali di livello superiore che consentono all'individuo di raccogliere, immagazzinare ed elaborare informazioni provenienti dall'ambiente circostante, in un contesto militare, per adattarsi a esso. Tra gli integratori alimentari esaminati, la caffeina, ad una dose ritenuta appropriata di circa $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$, sembra migliorare l'attenzione, la memoria, la capacità di risoluzione di problemi e il livello di ragionamento logico in soggetti adulti privati del sonno. Si tratta di una condizione comune durante le operazioni militari prolungate, quando le opportunità di dormire sono scarse. In tale contesto, l'ingestione di caffeina in diverse modalità di somministrazione ossia capsule, gomme da masticare, bevande preparate e caffè, può migliorare le prestazioni cognitive che richiedono attenzione, funzione esecutiva e velocità di elaborazione delle informazioni.

Effetti indesiderati associati all'assunzione di caffeina

L'assunzione di una sostanza diffusa e comunemente utilizzata come la caffeina dovrebbe richiedere una certa attenzione da parte degli atleti, sia uomini che donne. Gli sportivi dovrebbero ingerire la dose ergogenica minima raccomandata per evitare effetti collaterali indesiderati. Un importante argomento di studio ha riguardato gli

effetti dell'assunzione di dosi incrementali di caffeina sull'aumento della forza muscolare e sulla possibile comparsa di effetti collaterali. Un gruppo di studio (25) ha implementato dei test per valutare l'efficacia dell'ingestione di placebo o caffeina a dosi di $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$, $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$ e $9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$. I test di forza e potenza muscolare consistevano nel misurare la velocità di movimento del bilanciere e la potenza muscolare durante esercizi di squat e bench press a peso libero con carichi incrementali. I risultati dei test hanno mostrato una relazione diretta tra la dose di caffeina e l'effetto ergogenico per tutte le dosi di caffeina rispetto al placebo, mentre problemi gastrointestinali, mal di testa e insonnia sono comparsi con dosi di $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$ o superiori. Con le dosi più elevate di caffeina, pari a $9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$, gli effetti collaterali sono rimasti fino a 24 ore dopo il test. Invece, una dose inferiore di caffeina ($3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$) è risultata completamente priva di indesiderati effetti collaterali.

Assuefazione alla caffeina

Un gruppo di ricerca ha studiato l'effetto progressivamente ridotto della caffeina sulle prestazioni atletiche nel corso dei giorni (26). In buona sostanza, hanno valutato l'assuefazione agli effetti della caffeina. I ricercatori hanno confrontato gli effetti dell'ingestione di $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$ al giorno di caffeina per 20 giorni consecutivi rispetto al placebo in partecipanti che eseguivano lo stesso protocollo di esercizio consistente nella versione di 15 secondi del test anaerobico di Wingate. Nel corso delle prime 2 settimane è stato riscontrato un significativo incremento delle prestazioni rispetto al gruppo di controllo. Nei

rimanenti giorni dell'esperimento, le prestazioni dei soggetti non differivano significativamente da quelle del gruppo di controllo soggetto all'assunzione di placebo. Secondo i ricercatori, tali risultati suggerirebbero l'esistenza di una assuefazione progressiva ai benefici della caffeina in termini di prestazioni.

Conclusioni

La caffeina agisce come stimolante del sistema nervoso centrale, principalmente grazie alle sue interazioni con i recettori dell'adenosina. La maggior parte degli studi avvalorano gli effetti ergogenici della caffeina.

Due sono le considerazioni che emergono. Da un lato, possiamo affermare che solo a fronte di solide prove sperimentali si può avvalorare l'impiego di integratori dietetici. Essi andrebbero assunti nell'ambito di un'adeguata alimentazione sportiva e nella certezza della loro legalità, sicurezza ed efficacia. La ricerca attuale suggerisce che l'assunzione di caffeina in varie forme e dosi può contribuire a migliorare gli indici di prestazione fisica sia per le attività a componente aerobica e sia per quelle prevalentemente anaerobiche. D'altro canto, è emerso dagli studi che la componente ereditaria dell'individuo gioca un ruolo importante nel determinare la risposta alla caffeina, specie in relazione alle prestazioni sportive.

Oltre a ciò, è stato messo in evidenza come l'assunzione di caffeina contribuisca positivamente alle diverse componenti cognitive di elaborazione delle informazioni e dello stato di vigilanza. Questo aspetto è di particolare interesse nel settore militare notoriamente ad alta componente di impegno psico-fisico.



In definitiva, gli studi esaminati possono contribuire a gettare le basi per la ricerca futura per l'impiego mirato degli integratori alimentari in genere e della caffeina nello specifico considerando la risposta metabolica dell'individuo e la sua attività, sia essa sportiva, ricreativa, o lavorativa.

Bibliografia

1. **EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA).** Scientific Opinion on the safety of caffeine. EFSA J [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 11];13(5):4102. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2015.4102>
2. **Maughan RJ.** IOC Medical and Scientific Commission reviews its position on the use of dietary supplements by elite athletes. Br J Sports Med [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 May 18];52(7):418–9.
3. **McLellan TM, Kamimori GH, Voss DM, Bell DG, Cole KG, Johnson D.** Caffeine maintains vigilance and improves run times during night operations for Special Forces. Aviat Space Environ Med. 2005 Jul;76(7):647–54.
4. **Ethics_manual_3rd_Nov2015_en.pdf** [Internet]. [cited 2021 Nov 10]. Available from: https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/Ethics_manual_3rd_No v2015_en.pdf
5. **Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations.** Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
6. **Ramos-Campo DJ, Pérez A, Ávila-Gandía V, Pérez-Piñero S, Rubio-Arias JÁ.** Impact of Caffeine Intake on 800-m Running Performance and Sleep Quality in Trained Runners. Nutrients. 2019 Sep 1;11(9).
7. **Pickering C, Kiely J.** Are the Current Guidelines on Caffeine Use in Sport Optimal for Everyone? Inter-individual Variation in Caffeine Ergogenicity, and a Move Towards Personalised Sports Nutrition. Sports Med [Internet]. 2018 Jan 1;48(1):7–16.
8. **Guest N, Corey P, Vescovi J, El-Sohehy A.** Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. Med Sci Sports Exerc. 2018 Aug;50(8):1570–8.
9. **Keane J, Shovlin A, Devenney S, Malone S, Young D, Coratella G, et al.** The Performance Effect of Scheduled Carbohydrate and Caffeine Intake during Simulated Team Sport Match-Play. Nutrients. 2020 Jun 29;12(7).
10. **Womack CJ, Saunders MJ, Bechtel MK, Bolton DJ, Martin M, Luden ND, et al.** The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. J Int Soc Sports Nutr. 2012 Mar 15;9(1):7.
11. **Grgic J, Grgic I, Pickering C, Schoenfeld BJ, Bishop DJ, Pedisic Z.** Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance—an umbrella review of 21 published meta-analyses. Br J Sports Med. 2020 Jun;54(11):681–8.
12. **Grgic J, Pickering C, Bishop DJ, Schoenfeld BJ, Mikulic P, Pedisic Z.** CYP1A2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping, and sprinting performance. J Int Soc Sports Nutr [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2021 Nov 10];17(1):21.
13. **Carswell AT, Howland K, Martinez-Gonzalez B, Baron P, Davison G.** The effect of caffeine on cognitive performance is influenced by CYP1A2 but not ADORA2A genotype, yet neither genotype affects exercise performance in healthy adults. Eur J Appl Physiol [Internet]. 2020 Jul 1;120(7):1495–508.
14. **Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J.** International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and Classification of Adenosine Receptors. Pharmacol Rev [Internet]. 2001 Dec 1;53(4):527.
15. **Landolt HP.** “No Thanks, Coffee Keeps Me Awake”: Individual Caffeine Sensitivity Depends on ADORA2A Genotype. Sleep [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2021 Oct 11];35(7):899–900.
16. **Loy BD, O'Connor PJ, Lindheimer JB, Covert SF.** Caffeine Is Ergogenic for Adenosine A2A Receptor Gene (ADORA2A) T Allele Homozygotes: A Pilot Study. J Caffeine Res [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2021 Nov 10];5(2):73–81.
17. **Grgic J, Pickering C, Bishop DJ, Del Coso J, Schoenfeld BJ, Tinsley GM, et al.** ADORA2A C Allele Carriers Exhibit Ergogenic Responses to Caffeine Supplementation. Nutrients. 2020 Mar 11;12(3).
18. **SKINNER TL, DESBROW B, ARAPOVA J, SCHAUMBERG MA, OSBORNE J, GRANT GD, et al.** Women Experience the Same Ergogenic Response to Caffeine as Men. Med Sci Sports Exerc [Internet]. 2019;51(6).
19. **Lara B, Salinero JJ, Giráldez-Costas V, Del Coso J.** Similar ergogenic effect of caffeine on anaerobic performance in men and women athletes. Eur J Nutr [Internet]. 2021 Oct 1;60(7):4107–14.
20. **Sanchis C, Blasco E, Luna FG, Lupiáñez J.** Effects of caffeine intake and exercise intensity on executive and arousal vigilance. Sci Rep [Internet]. 2020 May 21;10(1):8393.
21. **Luna FG, Marino J, Roca J, Lupiáñez J.** Executive and arousal vigilance decrement in the context of the attentional networks: The ANTI-Vea task. J Neurosci Methods [Internet]. 2018 Aug 1;306:77–87.
22. **Mumford PW, Tribby AC, Poole CN, Dalbo VJ, Scanlan AT, Moon JR, et al.** Effect of Caffeine on Golf Performance and Fatigue during a Competitive Tournament. Med Sci Sports Exerc [Internet]. 2016 Jan [cited 2021 Nov 10];48(1):132–8.
23. **Kumar N, Wheaton LA, Snow TK, Millard-Stafford M.** Exercise and caffeine improve sustained attention following fatigue independent of fitness status. Fatigue Biomed Health Behav [Internet]. 2015 Apr 3;3(2):104–21.



24. **Pomeroy DE, Tooley KL, Probert B, Wilson A, Kemps E.** *A Systematic Review of the Effect of Dietary Supplements on Cognitive Performance in Healthy Young Adults and Military Personnel.* *Nutrients.* 2020;12(2).
25. **Pallarés JG, Fernández-Elías VE, Ortega JF, Muñoz G, Muñoz-Guerra J, Mora-Rodríguez R.** *Neuromuscular Responses to Incremental Caffeine Doses: Performance and Side Effects.* *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 Nov 10];45(11):2184–92.
26. **Lara B, Ruiz-Moreno C, Salinero JJ, Coso JD.** *Time course of tolerance to the performance benefits of caffeine.* *PLOS ONE* [Internet]. 2019 Jan 23 [cited 2021 Nov 10];14(1):e0210275. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210275>.

Disclosures:

L' Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

Articolo ricevuto il 23/05/2022; rivisto il 12/07/2022; accettato il 13/07/2022.



REVIEW



Ergogenic effects of caffeine on physical functional performance and cognition

* Roberto De Giorgio

Abstract - Over the past two decades, there have been no major changes in the recommendations for caffeine supplementation. However, scientific knowledge has been significant in recent times, such that the state of the art needs to be updated. Sports foods and supplements can play a significant role in the sports nutrition plans of high-level athletes. It has been found that taking specific dietary supplements can have ergogenic and performance-enhancing effects. An example of this is caffeine, which is considered safe up to 400 mg per day when from all food sources as part of a healthy, balanced diet, according to EFSA, the European Food Safety Authority (1). A typical cup of coffee provides about 75-100 mg of caffeine. This study aims to confirm that caffeine (1,3,7-trimethylxanthine), a substance found in beverages such as coffee, tea and energy drinks, can be a valuable ergogenic support for subjects engaged in physical activity. In this context, this literature review outlines the current framework of knowledge. To achieve and maintain the high levels of performance required in sporting events, planning proper sports diet supplementation can only strengthen and revitalize athletes after strenuous training. The relationship between the uses and effects of caffeine in power and endurance sports has been demonstrated. Meanwhile, the effects of caffeine intake on the state of alertness have been evaluated in the military as well. For example, it may be the case that significant physical performance is required during military training and tactical operations, such as marching over rough terrain, sometimes with loads of up to 40 kg. In addition, operational situations with sleep reduction or deprivation may occur. Recently, several studies indicate that genetic background, diet, gender identity, and hormonal status may influence the absorption, metabolism, and physiological and functional effects of caffeine. Ultimately, dietary supplementation with caffeine may be an effective strategy to support cognitive and physical performance in competitive and recreational sports, as well as to maintain an adequate state of alertness.

Keywords: Central Nervous System Stimulants; Dietary Supplements; Genetic Background; Military Personnel; Performance-Enhancing Substances; Physical Functional Performance.

Key Messages:

- Caffeine is proven to be among the legal performance-enhancing substances for both functional and cognitive physical performance.
- The individual's genetic background plays an important role in determining the response to caffeine in both men and women.
- Caffeine enhances cognitive information processing functions and vigilance under stressful conditions.
- Caffeine can help improve physical performance markers for both aerobic and activities with a predominantly anaerobic component.
- In the military, the high psycho-physical commitment component would appear to be enhanced by the ingestion of caffeine in various modes of administration.

Introduction

In recent decades, the increasing competitiveness in sports has contributed to the search for the best training and nutrition conditions for high-level professional athletes. Sports nutrition, from a simple expression of energy needs, has evolved into a well-calibrated nutritional plan for

the athlete that allows him to make his sporting project workable. Supporters, the media, and the sports industry push athletes to improve performance through complicated workouts, proper nutrition, and dietary supplementation. The combination of these factors can lead to ideal body composition results, optimal recovery time, and improved perfor-

mance. According to research (2), there is some good and strong evidence that taking specific dietary supplements can have ergogenic effects and improve athletes' performance. Six dietary supplements such as β -alanine, sodium bicarbonate, creatine, glycerol, beet juice, and caffeine are considered ergogenic aids based on the demonstrated level of scien-

* Ph.D., (University of Modena and Reggio Emilia, Italy); Allied health professional at the health department of the Military Academy in Modena, Italy.

Corresponding author: E-mail: professionale65@gmail.com, ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-9078-6155>



tific evidence. Not only has it been shown that taking specific dietary supplements can have ergogenic and performance-enhancing effects, but caffeine (1,3,7-trimethyl xanthine), a substance found in beverages such as coffee, tea, and energy drinks, is confirmed as a valuable cognitive aid during physical activity in training and tactical operations in a military context (3). In this paper, we focus on new insights with the potential to increase sports performance and recapitulate the basics only when necessary for reference, hoping to please those interested in the topic.

Methods

We have considered clinical studies performed to investigate the efficacy and safety of caffeine in sports practice. The collected studies were conducted on human volunteers. Before enrolling in the studies, all participants were fully informed of any risks and discomforts associated with the studies and gave written informed consent to participate. The investigations were approved by the Ethics Committees of the Universities involved by the latest version of the World Medical Association Declaration of Helsinki outlining ethical principles for medical research involving human subjects (4). The review protocol is consistent with the objectives of the review concerning the recently published specialist literature on caffeine, as the goal of this review is to identify evidence of the induced effects of caffeine use in sport and to examine the assumptions, models, and quality of published studies. We retrieved research publication archives for biomedical and health sciences to find the scholarly literature. The databases Medline via PubMed, and Digitala Vetenskapliga Arkivet via DiVA Portal, were consulted

methodically as detailed below in Appendix A. The literature survey was carried out starting from July 2021 and updating it until March 2022, before finishing the documentation work. Study design, publication date, group size, and study duration were the key elements of the inclusion and exclusion criteria for the reviewed studies. Both gray literature, editorials, journal articles, and other forms of popular media were excluded. Studies focused on programs for the development and improvement of athletic performance were selected by reviewing the title, abstract, and full text. Those that were relevant to the criteria of this article were allowed and included in the review.

We also considered all unintended side effects reported in reports before final writing. Therefore, knowledge of the topic has been gradually expanding through literature research. One hundred twenty publications were identified; seventy-four of them were reviewed after the removal of duplicates and after the screening of the title and abstract. In our opinion, the final draft accurately reflects the 26 studies that appear appropriate, relevant and strictly limited to the purposes of this literature review. The scholarly database search strategy based on the PICO (population, intervention, control, and outcome) model we used is outlined in **Table 1**. Meanwhile, **Table 2** presents the PRISMA

Tab. 1 - The PICO (Population, Intervention, Comparison, and Outcome) tool approaches research from the perspective of logical and practical completeness of ideas.

POPULATION	INTERVENTION	COMPARISON	OUTCOME
SPORTSPEOPLE	SPORTS NUTRITION PLAN WITH ADDED ERGOGENIC AIDS	SPORTS NUTRITION PLAN WITHOUT FOOD SUPPLEMENTS	THE ADDED VALUE OF DIETARY SUPPLEMENTATION WITH CAFFEINE

Tab. 2 - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses flowchart (PRISMA).

IDENTIFICATION OF STUDIES VIA DATABASES AND REGISTERS		
IDENTIFICATION	Records identified from: PubMed (n = 109) DiVA (n = 11)	Records removed before the screening: Duplicate records removed (n = 7) Records marked as ineligible by automation tools (n = 0) Records removed for other reasons (n = 0)
SCREENING	Records screened (n = 113)	Records excluded (n = 12)
	Reports sought for retrieval (n = 101)	Reports not retrieved (n = 27)
	Reports assessed for eligibility (n = 74)	Reports excluded: Works included in the main project (n = 0) Work featuring the same themes repeated (n = 28) Redundant works (n = 20)
INCLUDED	Studies included in the review (n = 26)	
	Reports of included studies (n = 10)	



Tab. 3 - Details of some representatives included studies and key findings. (Please note that the weight and height measurements of the subjects

Author, year, country	Study design	Participants	Age	Height m	Weight kg	BMI (kg/m ²)	Gender	Participant activities	Caffeine intake
Carswell, 2020, UK	A double-blind, placebo-controlled crossover design.	12	24	1,78	74,7		male	Physically active people.	3 mg·kg ⁻¹ BW
		6	30	1,69	62,7		female		
Grgic, 2020, Australia	A double-blind, randomized, crossover trial.	22	29,3	1,83	80,3		male	Resistance-trained men.	3 mg·kg ⁻¹ BW
Grgic, 2020, Australia	A double-blind, randomized, crossover design.	AA group (n = 13)	27,0	1,82	78,2		male	Resistance-trained men.	3 mg·kg ⁻¹ BW
		AC/CC group (n = 9)	29,8	1,83	80,9		male		
Guest, 2018, Canada	A split-plot randomized, double-blinded, placebo-controlled design.	AA group (n = 49)	24	1,79	80,3		male	Endurance sports (n = 100).	from 2 to 4 mg·kg ⁻¹ BW
		AC group (n = 44)	25	1,77	79,7		male	Power sports (n = 100).	
		CC group (n = 8)	25	1,81	92,9		male	Mixed sports (n = 100).	
Keane, 2020, Ireland	A double-blind, randomized design.	10	22	1,72	70,7		male	Hurling players.	[Caffeine: 275 mg per serving] versus 200 mg per serving
Kumar, 2015, USA	Design of clinical trials.	10	27,7			23,1	(10 male + 2 female)	Trained people.	3 mg·kg ⁻¹ BW
		10	26,8			23,7	(10 male + 2 female)	Sedentary people.	3 mg·kg ⁻¹ BW
Lara, 2019, Spain	A crossover, double-blind, placebo-controlled experiment.	11	32,3	1,71	66,6		(8 male + 3 female)		3 mg·kg ⁻¹ BW
McLellan, 2005, Canada	Design of clinical trials.	31	29,8		86,4		male	Soldiers performing a control observation and reconnaissance vigilance task in the field.	200 mg of caffeine
Ramos-Campo, 2019, Spain	Randomized and comparative crossover study design.	15	23,7	1,77	64,6		male	Runners in mid-level events.	6 mg·kg ⁻¹ BW
Sanchis, 2020, Spain	Design of clinical trials.	24	22,6				male	Active young adults.	5 mg·kg ⁻¹ BW



s are intended as mean values of the participants).

compared with placebo	Conclusions
	Caffeine improved cognitive performance in “fast metabolizer” CYP1A2 genotypes, whereas no differences emerged in performance on exercise.
	Carriers of the C allele of ADORA2A (rs5751876) indicated ergogenic responses to caffeine ingestion.
	Endurance-trained men may experience acute improvements in endurance, jumping, and sprinting exercise performance after caffeine ingestion. There were no significant differences in the effects of caffeine on exercise performance between individuals with the AA and AC/CC CYP1A2 genotypes.
g ⁻¹ BW	Caffeine dosages of 2 and 4 mg·kg ⁻¹ BW improved 10-km cycling time in participants with the AA CYP1A2 genotype. Caffeine had no effect in those with the AC genotype and decreased performance at 4 mg·kg ⁻¹ BW in those with the CC genotype.
g per serving] or [Caffeine: 60 g per serving + CHO: 60 g per serving] or vs [PLA]	The combined intake of CHO + CAF had a significant effect on sprint performance during competitive hurling match simulations.
	Exercise, when paired with caffeine, provided greater benefits to the attention task for accuracy, precision, and mental energy. However, the caffeine did not prevent a decline in mental energy or an increase in mental fatigue.
	The ergogenic effect of caffeine compared to placebo was greater on the first day of intake and then progressively decreased for 15-18 days; however, changes in the magnitude of this effect suggest progressive tolerance.
ne gum	It was concluded that caffeine-maintained vigilance and improved running performance during an overnight field operation for Special Forces personnel.
	Non-enhancement of 800 m running performance. Alteration in subjective sleep quantity and quality.
	While caffeine improved arousal vigilance during light and moderate exercise, additionally reducing lapses committed during moderate exercise, it did not affect executive vigilance.

diagram (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). It briefly outlines the details of the studies included in the review and highlights their main findings. Appendix mentions the preferred search method. This review reaches several conclusions explained later in the text. Regardless of whether the studies considered have systematic bias or not, the importance of having been able to have adequate evidence to ensure the quality of the studies is highlighted.

Results

There is extensive literature on caffeine (**Table 3**). Multiple, but sometimes divergent, confirmatory investigations support the claims asserted in the literature. The results of the reviewed studies have been evaluated and condensed to define the maximum development of current knowledge. Thus, it may interest the reader to have an up-to-date overview, resuming the advantages and disadvantages of caffeine supplementation. In the literature, there are many investigations on the effects of caffeine in different sports disciplines. In recent decades, research has examined various aspects, such as improvements induced in aerobic, anaerobic, and mixed activities. While some studies on extreme environmental situations have evaluated whether caffeine supplementation leads to any benefit, other studies have looked at the particular scenarios that often occur in military missions. These typically require high levels of alertness, especially when fatigue looms (5). Depending on the context, noteworthy findings relate to the dosage and timing of caffeine ingestion, performance benefits, deferral of fatigue, and maintenance of an adequate level of alertness. As is proper, we have also mentioned the potential side effects that could occur from caffeine ingestion.

Discussion

The common feature of the studies reviewed is to determine whether acute ingestion of a caffeine-containing supplement may improve the performance of inactive individuals. On the one hand, several studies have found positive ergogenic effects in tests following caffeine supplementation. On the other hand, some studies have reported controversial results, often attributable to participants' addiction to caffeine. In fact, it is well known

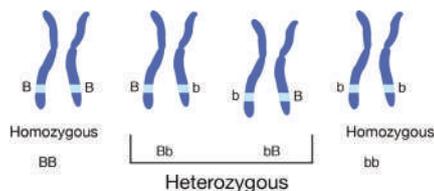


Fig. 1 - The pattern of manifestation of hereditary traits. Since the interaction of an individual's genotype with the environment in which genes express themselves constitutes the phenotype, the combination of pairs of alleles that make up the genes for a given inherited character, such as eye color determines the manifestation of a phenotype. In our species, there are two alleles for each gene, one of maternal origin and one of paternal origin. If the two alleles are identical then the individual is called homozygous, otherwise heterozygous for that gene. A given dominant hereditary character is manifested thanks to a dominant allele that is also present only in heterozygote form and not necessarily only in homozygote form. Conversely, only when the recessive allele is in the homozygous form then a recessive character when manifested. Image by Darryl Leja, National Human Genome Research Institute (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heterozygous.jpg>), „Heterozygous”, marked as public domain, more details on Wikimedia Commons: <https://commons.wikimedia.org/wiki/Template:PD-US>.

that people habitually gather often to talk, write, read, entertain themselves, and also spend time drinking coffee (6). Not only caffeine habits but also the genetic profile of individuals has become a leading factor in the variability of people's response to caffeine (**Figure 1**). The focus has been on the CYP1A2 and ADORA2A genes, as certain polymorphisms explain the variability in both

caffeine metabolism in the liver and signal transduction mechanisms in the nervous system (7) (**Figure 2**).

Caffeine metabolism

Some individuals assimilate caffeine faster than others (8). Caffeine metabolism is approximately 95% regulated by

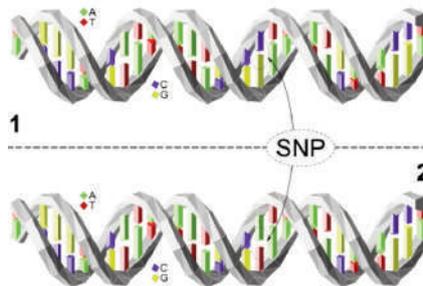


Fig. 2 - Single nucleotide polymorphisms. According to the definition given by the U.S. National Library of Medicine, “Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are the most common type of genetic variation among people. Each SNP represents a difference in a single element of DNA, called a nucleotide. For example, an SNP can replace the cytosine (C) nucleotide with the thymine (T) nucleotide in a certain stretch of DNA”. The word polymorphism refers to various contexts and describes situations where something occurs in different forms. Our DNA is a structure made up of paired nitrogen molecules or bases that are responsible for its structure. About every 1000 fixed bases of individual DNA, there is a possible variation, and the element that changes refers to “SNP” (single nucleotide polymorphism). These polymorphisms play a role in inducing the specific susceptibility of the body's responses to internal (endogenous) and external (exogenous) stimuli. Therefore, knowing the individual-specific polymorphisms makes it possible, in terms of estimation, to assess the increase in specific risk compared to the general population. Image by David Eccles (gringer). Source: Single nucleotide polymorphism Facts for Kids. Kiddle Encyclopedia. Content can be freely used under CC BY-SA 3.0

the enzyme cytochrome P450 1A2 (**Figure 3**). Cytochrome P450 belongs to a class of enzymes that catalyzes the oxidation-reduction reactions responsible for the metabolism of 75% of the drugs in the human body. When ingested, caffeine is rapidly absorbed through the gastrointestinal tract and is metabolized in the liver (9). The CYP1A2 gene has been shown to encode cytochrome P450-1A2, but a single nucleotide polymorphism, rs762551, within this gene affects the rate of caffeine metabolism (**Table 4**). Because individuals with the AA genotype at rs762551 produce more of the enzyme, they are “fast metabolizers” of caffeine. Conversely, individuals carrying the C allele, identified as “slow metabolizers” produce a lower amount of enzyme. Clinically, the lower caffeine clearance in “slow metabolizers” associated with recommended caffeine consumption may expose them to possible cardiovascular problems. This would not seem to be the case in “fast metabolizers” (7). In 2018, a study conducted on cyclists engaged in a 10 km time trial suggested that the CYP1A2 genotype of the athlete engaged in an endurance competition should be considered in deciding to use caffeine to improve performance (8). The investigation showed that a moderate dose of caffeine ($4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$, bodyweight) has an ergogenic effect only in AA genotypes. Another study conducted on cyclists engaged in a 40 km test produced similar results. The individuals involved in that study, homozygous for the A allele of the cytochrome P450 gene (CYP1A2), benefiting from optimal caffeine metabolism, had ergogenic clinical results from caffeine ingestion (10). However, recent research did not fully support these conclusions (11). The study compared two groups of men trained for endurance

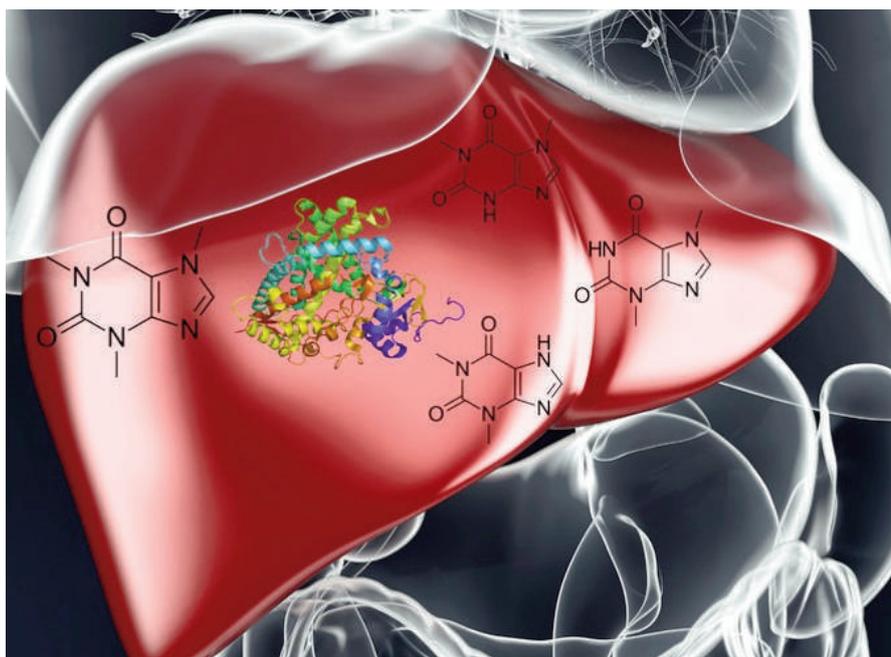


Fig. 3 - The cytochrome P450 oxidase enzyme system metabolizes caffeine (to the left) in the liver by the CYP1A2 isozyme (in the center), into paraxanthine (84%), theobromine (12%), theophylline (4%) (clockwise on the right), and 1,3,7-trimethyluric acid (1%, not shown in the figure). Source: <https://www.slou.pics/product/human-liver-3d-illustration/> "Human liver. 3D illustration" by 2022 slou.pics - free stock photos and illustrations, marked as public domain, licensing: 'Slou.pics free'.

activities. Thirteen of them carried the A allele of the single nucleotide polymorphism of the CYP1A2 gene (AA genotype), while nine carried the C allele (AC/CC genotype). The results of the tests performed produced no significant differences between the athletic perfor-

mance of individuals with the AA genotype and those with the AC/CC genotypes. Thus, according to the results, the improvements in performance in endurance, jumping, and sprinting exercises induced by caffeine in these groups would not be significantly different. Ulti-

mately, to date, it appears that the results are controversial. According to some studies, AA genotypes report a greater response to caffeine. In contrast, other studies show a better response to caffeine in C carriers. It would thus appear that the CYP1A2 polymorphism does affect caffeine metabolism but does not have an effect on the ergogenic response to caffeine (12).

Caffeine effects on the CNS

Typically, sportspeople ingest caffeine to improve athletic performance but also to increase alertness. The caffeine molecule is structurally like adenosine so it can bind to its receptors, acting as a competitive adenosine inhibitor. Adenosine plays a role in nervous tissue as a neuro-modulator and non-nervous tissue by accumulating and being released under conditions of activity or stress (13). Thus, the ingestion of caffeine causes a delay in the onset of sleep and fatigue. Research has characterized four adenosine receptors, named A1, A2A, A2B, and A3, respectively A1 and A2A adenosine receptors are both affected by polymorphisms which results in a different response to the caffeine stimulus (14). Recent studies have demonstrated that the genetic profile of athletes has a great influence on responses to the intake of this ergogenic aid (15). The ADORA2A gene encodes for the adenosine A2A receptor. The rs5751876 polymorphism in the ADORA2A gene influences the excitability of the nervous system and appears to have a directly modifying impact on the ergogenic effects of caffeine (**Table 5**). Thus, carriers of the C allele, that is, those who do not improve performance after caffeine intake, belong to the "non-responder" category. In contrast, "responders" benefit from

Tab. 4 - Cross-influence Caffeine and CYP1A2 gene.

ENCODING GENE	CYP1A2	
SNP	RS762551	
GENOTYPES	AA	C
EFFECTS	ENHANCED ERGOGENIC EFFECT	REDUCED ERGOGENIC EFFECT
ADVERSE EFFECTS	INCREASED ANXIETY	REDUCED SLEEP QUALITY
TIPS	RECOMMENDED CAFFEINE INGESTION: FROM 3 TO 9 MG·KG-1 BW, 60 MINUTES BEFORE ACTIVITY	RECOMMENDED CAFFEINE INGESTION: INCREASE CAFFEINE INTAKE AND FREQUENCY OF CONSUMPTION



Tab. 5 - Cross-influence Caffeine and ADORA2A gene.

ENCODING GENE	ADORA2A	
SNP	RS5751876	
GENOTYPES	TT	C
EFFECTS	ENHANCED ERGOGENIC EFFECT	REDUCED ERGOGENIC EFFECT
ADVERSE EFFECTS	INCREASED ANXIETY	REDUCED SLEEP QUALITY
TIPS	RECOMMENDED CAFFEINE INGESTION: IF ANXIETY SETS IN, REDUCE CAFFEINE INTAKE AHEAD OF COMPETITION	RECOMMENDED CAFFEINE INGESTION: IF THE ATHLETE MUST SLEEP WELL AFTER TRAINING, REDUCE THE CAFFEINE DOSE BEFORE THE COMPETITION

caffeine ingestion due to being T allele carriers. However, once again the main findings of the conducted investigations are contradictory. According to a 2015 study (16) in active women caffeine was found to be ergogenic for homozygotes of the T allele of the adenosine A2A receptor (ADORA2A). In contrast, a recent 2020 study on ergogenic responses to dietary caffeine supplementation showed that carriers of the C allele of ADORA2A (rs5751876) respond positively to caffeine supplementation (17). Thus, according to that study, individuals with the CT/CC genotype may benefit from acute caffeine supplementation to improve performance.

Caffeine effects on men and women

Women experience the same ergogenic response to caffeine as men. A study conducted in 2019 on the ergogenic effects of caffeine comparing both women and men engaged in endurance cycling trials, has corroborated the assertion above (18). The investigation involved triathletes, a group of volunteers consisting of eleven women and sixteen men, who were subjected to a balanced

diet protocol that excluded foods and drugs that could affect caffeine metabolism. Participating women were voluntarily taking oral contraceptives independently of the study. Ultimately, the study found that taking $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$ of caffeine improved endurance exercise performance in both women and men. The same conclusions for anaerobic performance were reached by a recent study conducted in 2021. After ingesting an acute dose of $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$ of caffeine, men and women were engaged in the Wingate test. Then the researchers determined the magnitude of the ergogenic effect of caffeine on peak power gains and average cycling speed during the test. Overall, the similar ergogenic effect of caffeine in both sexes would justify its use during anaerobic exercise (19).

Effects on cognitive skills

Research has investigated with great interest the effects of caffeine on both physical performance and alertness. Recent studies on alertness define it as having two different components: the arousal component of vigilance defined as the ability to react rapidly to the appear-

ance of stimuli in the environment for long periods (20), and the executive component of vigilance i.e., the ability to maintain attention to detect rare but critical events (21). As an example, think of the activity of cycling or driving a car during rush hours. Such activities require a lot of attention while driving, but also constant vigilance to avoid any unforeseeable situations due to urban traffic. Similarly, several studies have investigated the ability of caffeine to stimulate the central nervous system mainly through interactions with adenosine receptors. In this connection, a study team from Auburn University in Alabama, U.S., carried out a study in 2016 to evaluate the effect of a supplement containing caffeine (100 to 300 mg/dose) on performance and fatigue in golf. Competitive golf requires a high level of cognitive and motor performance to be successful, and that investigation showed that caffeine reduces golf-specific fatigue translating into maintaining accuracy and improving overall golf performance (22). At about the same time, a group of researchers from the School of Applied Physiology at the Georgia Institute of Technology in Atlanta, U.S., had studied the level of attention and cognitive performance after exercise with and without caffeine in endurance-trained adults compared with sedentary adults. Following the experiments, the researchers argued that exercise can improve attention after a mentally demanding attention task, regardless of the participants' fitness status. Furthermore, when exercise is combined with caffeine ingestion ($3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ BW}$) compared with placebo, there would be greater benefits in the attention task with regard to accuracy, precision, and mental energy, further confirming the effects on cognitive skills (23).



Effects on military skills

Important insights into this issue come from the typical observation and reconnaissance activities that soldiers perform in the field. In short, military personnel usually work intensively during sentry services, states of emergency, radar or sonar monitoring in air or undersea reconnaissance services, etc. In these situations, individuals must perform quite complex cognitive tasks that may also require prolonged wakefulness (5). Recently, a systematic review by the Australian Department of Defense (24) evaluated the cognitive sphere-level benefits of a wide range of dietary supplements. These supplements were found to be potentially useful in optimizing the performance of higher-level mental functions that enable an individual to collect, store, and process information from the surrounding environment in a military context to adapt to it. Among the dietary supplements examined, caffeine, at a dose deemed appropriate of about $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW, appears to improve attention, memory, problem-solving ability, and logical reasoning in sleep-deprived adult subjects. This is a common condition during prolonged military operations when sleep opportunities are inadequate. In this context, ingestion of caffeine in different modes of administration, i.e., capsules, chewing gum, beverages, and coffee, may improve cognitive performance requiring attention, executive function, and speed of information processing.

Caffeine side effects

Ingesting a widespread and commonly used substance such as caffeine should require some care from both male and female athletes. Athletes should ingest the minimum recommended ergogenic

dose to avoid unwanted side effects. An important topic of study concerned the effects of taking incremental doses of caffeine on increasing muscle strength and the possible occurrence of side effects. Research group (25) implemented tests to evaluate the efficacy of ingesting placebo or caffeine at doses of $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW, $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW, and $9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW. Muscle strength and power tests consisted of measuring barbell movement speed and muscle power during free-weight squat and bench press exercises with incremental loads. Study results showed a direct relationship between caffeine dose and ergogenic effect for all caffeine doses compared with placebo, while gastrointestinal problems, headaches, and insomnia appeared with doses of $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW or higher. At the highest caffeine doses of $9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW, side effects remained up to 24 hours after the test. In contrast, a lower dose of caffeine ($3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW) prevented the appearance of unwanted side effects.

Caffeine tolerance

A research group investigated the progressively reduced effect of caffeine on athletic performance over days (26). In other words, they assessed caffeine tolerance. The researchers compared the effects of ingesting $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BW per day of caffeine for 20 consecutive days versus placebo in participants performing the same exercise protocol consisting of the 15-second version of the Wingate anaerobic test. They initially found a significant increase in measured test performance during the first 2 weeks of caffeine ingestion. Then the change in performance measured when participants took caffeine did not differ significantly from placebo performance as the days passed. These results suggest the

existence of a progressive tolerance to the performance benefits of caffeine.

Conclusions

Caffeine acts as a central nervous system stimulant, mainly due to its interactions with adenosine receptors. Most studies support the ergogenic effects of caffeine. Two considerations emerge. On the one hand, we can state that only in the face of solid experimental evidence can the use of dietary supplements be endorsed. Supplements should be taken as part of an adequate sports diet and in the certainty of their legality, safety and efficacy. Current research suggests that caffeine intake in various forms and doses can help improve physical performance indices for both aerobic and anaerobic activities. On the other hand, studies have shown that the hereditary component of the individual plays an important role in determining the response to caffeine, especially in relation to sports performance.

In addition to this, it has been highlighted that caffeine intake contributes positively to the various cognitive components of information processing and vigilance state. This aspect is of particular interest in the military known to have a high component of psychophysical engagement.

Ultimately, the studies reviewed can help lay the groundwork for future research into the targeted use of dietary supplements in general and caffeine specifically by considering the individual's metabolic response and activity, whether sport, recreation, or work.

Disclosures:

The Authors declare that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received May 23, 2022; revised July 12, 2022; accepted July 13, 2022.



Il Giornale di Medicina Militare sarà consultabile anche attraverso la piattaforma  **EBSCOhost**



REVIEW



Quali artropodi potrebbero essere sopravvissuti al lockdown per COVID-19?

Una rassegna narrativa e un utile algoritmo per le epizoonosi che si verificano alla riapertura dei centri di addestramento militare

Alessandro Laghi*

Riassunto - Per epizoonosi si intendono affezioni cutanee dovute alla presenza duratura o temporanea di ectoparassiti sulla cute umana e si possono verificare in ambienti chiusi o all'aperto. Numerosi edifici alloggiativi dei centri addestrativi militari, temporaneamente chiusi per un cambio delle priorità durante la pandemia da COVID-19 (COroNaVirus Disease 19), sono oggi riaperti: la temporanea assenza dell'uomo ha permesso a piccoli animali eventualmente presenti prima della chiusura di questi ambienti di moltiplicarsi indisturbati. Tra questi, gli artropodi rappresentano la categoria più subdola in grado di causare le epizoonosi. È stata condotta una ricerca sistematica su MEDLINE (PubMed) usando come parole chiave "military" assieme ai nomi delle specie di artropodi più spesso coinvolte nelle epizoonosi dei luoghi chiusi in Europa. Sono stati presi in considerazione solamente articoli con testo in inglese pubblicati entro luglio 2022. Digitando "military" and "Cimex lectularius"/"Bed bug" sono presenti solo tre articoli utili ai fini del presente lavoro. Inoltre, è stato sviluppato un algoritmo in grado di individuare l'artropodo patogeno responsabile dell'ectoparassitosi nella camerata, sulla base dei dati anamnestici e clinici del militare affetto. È stata analizzata la mancanza di letteratura scientifica sul tema specifico e la possibile applicazione dello strumento proposto nella vita reale. Una rapida identificazione dell'agente patogeno è cruciale nella guerra contro queste problematiche dermatologiche.

Parole chiave: epizoonosi, strumento diagnostico, COVID-19, centri addestrativi, sopravvivenza, artropodi.

Messaggi chiave:

- Dopo la riapertura degli alloggi nei centri di addestramento militare italiani, le epizoonosi sono diventate comuni tra le truppe coinvolte: una rapida identificazione dell'agente patogeno consente una rapida fumigazione e un rapido recupero dell'efficienza operativa.
- Ulteriori articoli dovrebbero implementare le conoscenze scientifiche sulle ectoparassitosi al chiuso tra il personale in servizio.

Introduzione

Durante la pandemia per COVID-19 (COroNaVirus Disease 19), le attività addestrative sono temporaneamente diminuite a favore di tutte le attività di supporto della popolazione e alcuni centri addestrativi con le relative instal-

lazioni di natura logistico-abitativa sono stati mantenuti chiusi e inutilizzati per vari mesi.

La completa assenza di cibo e di persone ha determinato una selezione tra le innumerevoli specie di artropodi e altri esseri con comportamento da parassita eventualmente presenti in questi edifici:

alcuni di loro sono morti, altri hanno avuto l'occasione per moltiplicarsi indisturbati.

L'incerta situazione politica legata agli avvenimenti in Ucraina e il lento decremento di casi da SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2) stanno attualmente spingendo i

* Cap., Dipartimento di Medicina, U.O.C. Dermatologia, Policlinico Militare di Roma

Corrispondenza: E-mail: alessandro.laghi@esercito.difesa.it



Comandi a riattivare i centri addestrativi e le relative strutture alloggiative.

In questi ambienti, inabitati per un tempo variabile (da settimane a mesi), ragni, scorpioni, mosche, vespe e zecche potrebbero essere sopravvissuti anche senza nutrirsi; tuttavia, tali specie animali sono facilmente individuabili ed eliminabili attraverso un'accurata – anche se non agevole e talvolta pericolosa – attività di pulizia. Invece, alcuni artropodi si stanno rendendo ora responsabili di epizoonosi degli ambienti chiusi (*indoor*) annoverando tra le loro vittime i militari in addestramento.

Per epizoonosi si intende una forma di dermatite provocata dalla presenza temporanea o duratura di ectoparassiti sulla cute umana (1). Questa entità nosologica, anche nota come ectoparassitosi, si verifica frequentemente in persone che trascorrono tempo all'aria aperta, ma sono possibili anche negli ambienti chiusi per qualche tempo, come le camere dei centri addestrativi durante la pandemia da SARS-CoV-2.

Cimex lectularius (o cimici dei letti), *Pyemotes ventricosus*, *Sclerodermus domesticus*, *Cephalonomia gallicola*, *Dermanyssus gallinae* (o acaro rosso del pollo) e pulci sono considerati gli agenti più probabili per epizoonosi *indoor* in Europa, in quanto capaci di sopravvivere addirittura per alcuni mesi senza cibo o ospiti (1–7).

Obiettivo dello studio

Il presente studio intende interrogare la letteratura scientifica sul tema delle epizoonosi *indoor* in ambito militare. L'obiettivo secondario è di introdurre un algoritmo specifico e di facile accesso per individuare in maniera rapida l'agente patogeno più probabilmente responsabile di tali condizioni cutanee in Europa,

considerando solo i dati clinici e anamnestici dei militari affetti.

Materiali e Metodi

È stata condotta una ricerca sistematica su MEDLINE (PubMed) includendo tutti gli articoli con testo in inglese pubblicati entro luglio 2022.

Le parole chiave utilizzate sono state “military” e “bed bug”/“*Cimex lectularius*” o “*Pyemotes ventricosus*” o “*Sclerodermus domesticus*” o “*Cephalonomia gallicola*” o “*Dermanyssus gallinae*”/“poultry red mite” o “*Pulex irritans*”.

Risultati

I Risultati sono elencati nella Tabella I (Tab. 1).

Ricercando con le parole chiave “military” e “*Cimex lectularius*”/“*Bed bug*”, sono state ottenute 11 voci, di cui sono state

escluse 2 perché non in inglese, 1 perché non disponeva di testo accessibile e 5 perché non pertinenti; così solo 3 articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione.

Ricercando con “military” e “*Pyemotes ventricosus*” non sono emersi risultati appropriati. Utilizzando invece “*Sclerodermus domesticus*” o “*Cephalonomia gallicola*” o “*Dermanyssus gallinae*”/“poultry red mite” o “*Pulex irritans*” con “military”, non è stato trovato alcun articolo.

Considerando le caratteristiche degli artropodi più comuni nei nostri territori, è stato sviluppato un algoritmo per identificare rapidamente i più probabili agenti eziologici per epizoonosi *indoor* alla riapertura dei centri di addestramento militare italiani (Tab. 2).

Discussione

Non è stato possibile realizzare una rassegna sistematica della letteratura a

Tab. 1 – Risultati: La tabella mostra il numero degli articoli trovati su MEDLINE (PubMed) usando le specifiche parole chiave.

Parola chiave usata assieme a "military"	Articoli trovati	Articoli non in inglese	Testo non disponibile	Articoli non pertinenti	Articoli inclusi
<i>Cimex lectularius/bed bug</i>	11	2	1	5	3
<i>Pyemotes ventricosus</i>	1	0	0	1	0
<i>Sclerodermus domesticus</i>	0	0	0	0	0
<i>Cephalonomia gallicola</i>	0	0	0	0	0
<i>Dermanyssus gallinae/poultry red mite</i>	0	0	0	0	0
<i>Pulex irritans</i>	0	0	0	0	0



Tab. 2 - Algoritmo che facilita l'identificazione degli agenti responsabili di epizoonosi e che orienta le successive decisioni: Considerando i dati anamnestici e clinici, la Tabella indica quale potrebbe essere l'artropode più verosimilmente responsabile di un'epizoonosi verificatasi nei dormitori militari di recente riapertura. La Tabella suggerisce inoltre i conseguenti provvedimenti da adottare.

Periodo di tempo senza personale militare	Lesioni cutanee specifiche	Cute coperta coinvolta	Dimensioni dell'artropode/visibile ad occhio nudo	Agente eziologico	Parti dell'edificio da controllare	Possibilità di contestuale trasmissione di malattie infettive
Fino a 8 mesi	No	Yes	1 mm/ Sì	<i>Dermanyssus gallinae</i>	Grondaie, davanzali e terrazze	Sì
Fino a 12 mesi	Segno della colazione, pranzo e cena	No	5 mm/ Sì	<i>Cimex lectularius</i>	Fessure e cuciture dei materassi	Ancora dibattuto
Fino a 12 mesi	Segno della colazione, pranzo e cena	No	2-3,5/Sì	<i>Pulex irritans</i>	Fessure e tappeti (o uomini e animali)	Sì
Contestuale presenza di A. Punctatum	Segno della cometa	Yes	0,2 mm/ No	<i>Pyemotes ventricosus</i>	Mobili tarlati	No
Contestuale presenza di A. Punctatum	No	No	2-4 mm/ Sì	<i>Sclerodermus domesticus</i>	Mobili tarlati	No

causa della carenza di articoli scientifici sullo specifico tema delle epizoonosi *indoor* in ambito militare. Probabilmente l'impatto di tali condizioni cliniche nei militari è sottostimato in letteratura, ma l'esperienza quotidiana suggerisce che tale categoria di lavoratori sia più incline a soffrire di ectoparassitosi specie quando impiegata in attività addestrative o all'estero (8,9).

Appare quindi necessario promuovere ulteriori studi per quantificare la reale incidenza di epizoonosi in ambito militare e confrontarla criticamente con l'ambito civile.

Una ricerca ha sottolineato l'importanza di una gestione integrata delle procedure di eliminazione del *Cimex lectularius* a vantaggio dei militari impiegati nei teatri operativi per contenere la diffusione di questi artropodi e per evitare che vengano portati nelle case delle vittime (8).

Altri Autori hanno analizzato con un sequenziamento quantitativo i ceppi di cimici dei letti collezionate da diverse basi statunitensi in Korea nella decade 2009-2019. È stata riscontrata un'alta percentuale mutazionale conferente resistenza ai piretroidi ed è stata proposto di limitare il ricorso a questi insetticidi (9). Future ricerche stabiliranno quale dovrebbe essere l'approccio più appropriato e i migliori prodotti chimici da utilizzare in base alle resistenze riscontrate in ogni singola area geografica: il processo di eradicazione delle cimici dei letti da una base militare implica l'evacuazione del personale e la perdita di tempo prezioso altrimenti utilizzabile per le attività addestrative.

Una rassegna cinese ha investigato le ragioni del ritorno delle cimici dei letti in tutto il mondo e ha considerato le camerate militari luoghi ad alto rischio di

questo tipo di infestazione, dato che sono ambienti affollati e con passaggio di diverso personale (10).

In realtà, noi consideriamo i dormitori come potenziali ricettacoli per *Cimex lectularius* anche se il personale militare non li ha frequentati per diverse settimane/mesi (**Tab. 2**).

Curiosamente, tutti gli articoli inclusi nella presente rassegna narrativa, sono focalizzati sulle cimici dei letti, anche se questi insetti sono riscontrati solo raramente dall'esame diretto della polvere ambientale in Europa (1). Probabilmente questi ectoparassiti sono i più famosi e meglio caratterizzati, oltretutto visibili ad occhio nudo (1,2).

In generale, indipendentemente dalla capacità dell'agente eziologico di nutrirsi di sangue umano o meno, la manifestazione clinica più frequente di epizoonosi è rappresentata da papula eritemato-

edematosa sormontata da una vescicola o un punto (1).

Anche se la diagnosi non è difficile, identificare correttamente l'agente responsabile può essere davvero arduo; tuttavia, valutando le minime differenze anamnestiche e cliniche nei diversi casi di ectoparassitosi, è spesso possibile individuare l'artropode coinvolto.

Nella Tabella II viene proposto un algoritmo di facile applicazione per riconoscere l'ectoparassita più probabilmente responsabile e iniziare la disinfestazione senza ritardi.

Nel dettaglio, occorre considerare che solamente gli artropodi più piccoli possono passare attraverso i vestiti e determinare la comparsa di lesioni anche sulla cute non esposta e solamente gli insetti non provvisti di ali possono nutrirsi di sangue umano provocando la comparsa di tre lesioni allineate, corrispondenti ai tre pasti principali (segno della colazione, pranzo e cena) (2). Invece, la presenza di un punto emorragico da cui parte una linfangite (segno della cometa) è una manifestazione clinica fortemente suggestiva di epizoonosi da *Pyemotes ventricosus* (11) (**Fig. 1**); questa acaro può essere ritrovato microscopicamente in corrispondenza del punto anche per qualche giorno (3). Inoltre, deve essere sempre considerata la possibilità di contestuale trasmissione di malattie infettive in corso di ectoparassitosi, ma l'agente patogeno deve essere stato in grado di sopravvivere al periodo di chiusura delle camerate.

Per esempio, gli acari degli uccelli e le pulci sono in grado di farlo durante i loro pasti ematici, mentre l'abilità in quest'ambito è discussa per quanto riguarda le cimici dei letti (2).

Il *Cimex lectularius* è un insetto ematofago obbligato che causa il segno della colazione, pranzo e cena quando paras-



Fig. 1 - Giovane donna di 30 anni che lamentava prurito a carico del tronco. La foto mostra il fianco destro della giovane, dove era evidente una macula eritematosa rotondeggiante con un punto emorragico centrale da cui si snodava una linfangite (segno della cometa). Nella stanza dove la paziente aveva dormito erano presenti sedie di legno tarlate.

sita l'uomo. La sua sopravvivenza massima senza nutrimento può arrivare a un anno, anche se alcuni Autori suggeriscono un periodo decisamente inferiore, pari a 128 giorni (12). Morfologicamente questa specie assomiglia a un seme di mela e non presenta ali, ma una forma piatta ovoidale e un colorito marrone scuro. Ha una dimensione media di circa 5 mm di lunghezza e ama rintanarsi nelle cuciture dei materassi, da cui, durante la notte, esce allo scoperto attirato dalle esalazioni di anidride carbonica liberate dalle persone dormienti. Poiché le lesioni cutanee sono dovute ad un fenomeno di ipersensibilità ritardata, possono comparire anche qualche giorno dopo la puntura (2).

Anche le pulci possono determinare la comparsa del segno di colazione, pranzo

e cena quando parassitano l'uomo. Generalmente questi insetti tendono a rifugiarsi addosso alle proprie vittime, ma anche in ambienti tiepidi e confortevoli, come tappeti e fessure, da cui fuoriescono richiamate dalle esalazioni o dalle vibrazioni prodotte dalle loro prede. In genere usano le loro robuste zampe posteriori per lanciarsi sulle loro vittime e pungerle, provocando lesioni a carico della cute esposta, specie degli arti inferiori (6).

La specie più importante per l'uomo è il *Pulex irritans*, mentre il *Ctenocephalides felis*, il *Ctenocephalides canis* e la *Xenopsylla cheopis* sono più frequenti rispettivamente nei gatti, cani e ratti, anche se la preferenza non è così rigida. Le larve di *Pulex irritans* misurano circa 0.6 mm e normalmente si cibano di



residui organici, ma possono resistere fino ad un anno senza nutrimento. Invece, l'adulto non presenta ali, ha una dimensione di circa 2-3,5 mm e può sopravvivere solo pochi giorni senza ospite (6).

Ovviamente, deve essere indagata la presenza precedente di animali o persone parassitate nello stesso edificio dato che questi insetti raramente si spostano a grandi distanze se non trasportati.

Se il dormitorio è arredato con vecchi mobili di legno, è possibile che sia presente un tarlo noto come *Anobium punctatum*. Diversi artropodi come lo *Sclerodermus domesticus*, un imenottero anche conosciuto come l'“amico degli antiquari” e il *Pyemotes ventricosus*, un acaro, possono nutrirsi di larve del menzionato tarlo. Quando questi artropodi si trovano in gran numero e vicino all'uomo, possono scambiare accidentalmente una persona per una preda e pungere senza prelevare sangue (3,4). Poiché la sopravvivenza dipende dalla presenza dell'*Anobium punctatum*, questi possono sopravvivere anche per lunghissimo tempo in un luogo chiuso, mentre muoiono in pochi giorni senza tarli.

Inoltre, esistono alcune differenze morfologiche e cliniche tra *Sclerodermus domesticus* e il *Pyemotes ventricosus* dato che l'esemplare femmina del primo può arrivare a misurare 2-4 mm e provoca lesioni velocemente dolorose e pruriginose; (4) il secondo, invece, misura solo 0,2 mm e può non causare dolore, ma solo prurito (13), spesso associato al segno della cometa (11).

Altri artropodi simili tassonomicamente allo *Sclerodermus domesticus*, come la *Cephalonomia gallicola*, possono dividerne sia il comportamento che la manifestazione clinica derivante quando parassitano l'uomo (7).

Gli acari degli uccelli, quali il *Dermanyssus gallinae*, l'*Ornithonyssus sylviarum* (acaro degli uccelli del nord), l'*Ornithonyssus bursa* e l'*Ornithonyssus bacoti* (acaro tropicale del ratto) sono ectoparassiti ematofagi simili tra loro per morfologia e dimensioni (misurano attorno al millimetro di lunghezza). Ad eccezione dell'*Ornithonyssus sylviarum*, che in genere vive permanentemente sull'ospite, sono visitatori notturni e temporanei delle loro vittime e si nascondono nelle vicinanze dei loro nidi durante il giorno (5). La specie più comune, ossia il *Dermanyssus gallinae*, è diffuso in diversi paesi e può sopravvivere fino a 8 mesi senza nutrirsi (14). Quando la disponibilità di prede da parassitare diminuisce, come quando alcune specie di volatili migrano verso altri climi in specifici momenti dell'anno, il *Dermanyssus gallinae* può attaccare gli umani, specialmente se vivono vicino a nidi di uccelli (5,15) (Fig. 2).

Considerando le caratteristiche degli

artropodi e le più frequenti reazioni cutanee connesse alla loro presenza, l'algoritmo in Tabella II può aiutare i comandanti e i medici militari a capire rapidamente dove gli ectoparassiti tendano a nascondersi e quindi quale parte dei dormitori deve essere controllata ed eventualmente trattata per prima. L'esame diretto delle polveri ambientali può essere utilizzato, ma come esame di conferma dato che, seppur validissimo, richiede un laboratorio e un tempo di attesa per i risultati (1).

Inoltre, se l'artropodo è in grado di trasmettere una malattia infettiva, devono essere seguiti specifici protocolli per la diagnosi e il controllo epidemiologico della patologia.

Nell'attuale periodo storico, caratterizzato da una situazione politica in continua evoluzione negli scenari interni ed internazionali, occorre che i militari siano sempre in perfetta forma e pronti per l'impiego; ogni ritardo può essere rischioso.



Fig. 2 - Militare di 41 anni che notava, sul tronco e sugli arti, la comparsa di lesioni pruriginose maculo-papulose eritematose con punto emorragico. La foto mostra l'avambraccio sinistro del paziente. L'uomo aveva dormito nudo e con gli infissi spalancati in una stanza rimasta sigillata per qualche mese. Un'accurata pulizia del balcone ha poi rinvenuto un nido di uccelli abbandonato.



Conclusioni

Il reale impatto delle epizoonosi sul personale militare è probabilmente sottostimato e sono necessari ulteriori studi per stimare l'incidenza di tali problematiche dermatologiche in questa specifica popolazione.

Anche se l'esame diretto delle polveri ambientali è comunque consigliato, i dati anamnestici e clinici sono cruciali per identificare velocemente l'artropodo responsabile: prima troviamo l'agente eziologico, prima i militari possono recuperare l'efficienza operativa.

Bibliografia

1. **Stingeni L, Bianchi L, Hansel K, Neve D, Foti C, Corazza M, et al.** *Dermatitis caused by arthropods in domestic environment: an Italian multicentre study.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Sep 1;31(9):1526–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653403/>
2. **Woloski JR, Burman D, Adebona O.** *Mite and Bed Bug Infections.* Vol. 45, *Primary Care - Clinics in Office Practice.* W.B. Saunders; 2018. p. 409–21.
3. **Del Giudice P, Blanc-Amrane V, Bahadoran P, Caumes E, Marty P, Lazar M, et al.** *Pyemotes ventricosus dermatitis, southeastern France.* Emerg Infect Dis. 2008 Nov;14(11):1759–61. Available from: [/pmc/articles/PMC2630734/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC2630734/?report=abstract)
4. **de Almeida HL, de Andrade MM, Scotti T, Krüger RF.** *Domestic infestation by scelerodermus sp. with associated skin manifestation.* An Bras Dermatol. 2018 Jul 1;93(4):582–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187548>
5. **Cafiero MA, Viviano E, Lomuto M, Raele DA, Galante D, Castelli E.** *Dermatitis due to mesostigmatic mites (Dermanyssus gallinae, ornithonyssus [O.] bacoti, O. bursa, O. sylviarum) in residential settings.* JDDG - J Ger Soc Dermatol. 2018 Jul 1;16(7):904–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ddg.13565>
6. **O'Donnell M, Elston DM.** *What's eating you? human flea (Pulex irritans).* Cutis. 2020 Nov 1;106(5):233–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33465194/>
7. **Lee IY, Shin CS, Sim S, Park JW, Yong TS.** *Human sting of Cephalonomia gallicola (Hymenoptera: Bethyilidae) in Korea.* Korean J Parasitol. 2014 Dec 1;52(6):681–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25548422/>
8. **Amodt ZT.** *Identification and management of bed bug infestations in austere environments.* J Spec Oper Med. 2013 Dec 1;13(4):6–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24227555/>
9. **Cho S, Kim HC, Chong ST, Klein TA, Kwon DH, Lee SH, et al.** *Monitoring of Pyrethroid Resistance Allele Frequency in the Common Bed Bug (Cimex lectularius) in the Republic of Korea.* Korean J Parasitol. 2020 Feb 1;58(1):99–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145735/>
10. **Wang C, Wen X.** *Bed Bug Infestations and Control Practices in China: Implications for Fighting the Global Bed Bug Resurgence.* Insects. 2011;2(2):83–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467615/>
11. **Laghi A, Ongaro C, Moliterni E, Malvindi S, Roberti V, Iacovino C, et al.** *Mite bites, comet signs and possible mammary prosthesis rejection after returning to a vacation home: a diagnostic challenge.* Travel Med Infect Dis. 2021 Jul 1;42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33962038/>
12. **Barbarin AM, Barbu CM, Gebhardt-bauer R, Rajotte EG.** *Survival and fecundity of two strains of cimex lectularius (Hemiptera: Heteroptera).* Vol. 51, *Journal of Medical Entomology.* Entomological Society of America; 2014. p. 925–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25276919/>
13. **Corazza M, Tassinari M, Pezzi M, Ricci M, Borghi A, Minghetti S, et al.** *Multidisciplinary Approach to Pyemotes ventricosus Papular Urticaria Dermatitis.* Acta Derm Venereol. 2014;94(2):248–9. Available from: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1661>
14. **Chauve C.** *The poultry red mite Dermanyssus gallinae (De Geer, 1778): Current situation and future prospects for control.* Vet Parasitol. 1998 Nov 16;79(3):239–45.
15. **Giangaspero A, D'Onghia V, Puccini A, Caiaffa MF, Macchia L, Barlaam A.** *When there is no communication between urban planners and public health operators: urban Dermanyssus gallinae infestations in humans.* Ig Sanita Pubbl. 2022 Mar;79(2):62–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35781294/>

Disclosures:

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

Articolo ricevuto il 6 luglio 2022; rivisto il 6 agosto; accettato il 30 agosto 2022.



REVIEW



Which arthropods could have survived the COVID-19 lockdown? A narrative review and an algorithm for indoor epizoonoses at the reopening of the military training centers

Alessandro Laghi*

Abstract - Epizoonoses are dermatitis provoked by the temporary or permanent presence of ectoparasites on human skin; they can occur indoor, especially in buildings uninhabited for a long time. In Italy, during the COVID-19 pandemic, the military training has been temporarily unprioritized and some training centers and their dormitories have been emptied and closed. In their quarters, while humans were absent, some tiny animals thrived undisturbed: among them, some arthropods are now devious causative agents for indoor epizoonoses in the trainees. A systematic search was conducted on MEDLINE (PubMed) from inception to July 2022 using as keywords “military” and the arthropods most frequently responsible for indoor ectoparasitoses. Published articles with an English version available were included. The search strategy with “military” and “Cimex lectularius”/“Bed bug” as keywords retrieved only 3 pertinent articles. We developed an algorithm to quickly identify the most probable agent causing an indoor epizoonosis in the military considering service members’ anamnestic and clinical data. A rapid identification of the pathogen agent is crucial in the war against these dermatological problems.

Key Words: - epizoonosis, diagnostic tool, COVID-19, military training, survival, arthropods.

Key Messages:

- After the reopening of the quarters in the Italian military training centers, epizoonoses have become common among trainees: a rapid identification of the pathogen agent permits a fast fumigation and a quick recover of the operational efficiency.
- Further articles should implement the scientific knowledge about indoor ectoparasitoses in service members.

Introduction

During COVID-19 (COroNaVirus Disease 19) pandemic, military training in Italy has been temporarily unprioritized and quarters in some training centers have been emptied and closed for months. The complete absence of food and people

determined a natural selection among arthropods and other tiny animals with parasitic behavior possibly present in these buildings: some died and some thrived undisturbed.

The uncertain Ukrainian political situation and the slow decrement of SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory

Syndrome-CoronaVirus-2) cases are pushing commanders to activate military training centers and their quarters again. In these environments uninhabited for a variable time (from weeks to months) spiders, scorpions, flies, wasps, and ticks could have survived without feeding; nevertheless, they are visible and quite

* Cap., Department of Medicine, Dermatology and STDs Unit, “Celio” Military Polyclinic of Rome, Italy.

Corresponding: E-mail: alessandro.laghi@esercito.difesa.it



easy to find and to eliminate throughout an extensive – and sometimes dangerous – cleaning. Instead, some arthropods are now devious causative agents for indoor epizoonoses in the trainees.

Epizoonoses are dermatitis provoked by the temporary or permanent presence of ectoparasites on the human skin (1). These dermatological issues, also known as ectoparasitoses, are frequent outdoor but are possible even indoor in buildings uninhabited for some months, like quarters of the military training centers during the SARS-CoV-2 pandemic.

Cimex lectularius (bed bug), *Pyemotes ventricosus*, *Sclerodermus domesticus*, *Cephalonomia gallicola*, *Dermanyssus gallinae* (poultry red mite) and fleas are considered the most probable responsible for indoor epizoonosis in Europe, able to survive for some months without food or people (1–7).

Aim of the study

This study intends to investigate the scientific literature about indoor epizoonoses in the military. The secondary goal was to provide a specific and smart algorithm to quickly individuate the most probable causative agents in Europe considering only service people’s anamnestic and clinical data.

Methods

A systematic search was conducted on MEDLINE (PubMed) from inception to July 2022.

The keywords used were “military” and “bed bug”/“*Cimex lectularius*” or “*Pyemotes ventricosus*” or “*Sclerodermus domesticus*” or “*Cephalonomia gallicola*” or “*Dermanyssus gallinae*”/“poultry red mite” or “*Pulex irritans*”.

Articles with an English version available were included.

Results

The results are shown in Table 1 (**Tab. 1**). Using the keywords “military” and “*Cimex lectularius*”/“Bed bug”, the search strategy retrieved 11 references: 2 were not in English, 1 did not show any text, 5 were not pertinent, so only 3 articles were included.

Using the keywords “military” and “*Pyemotes ventricosus*” no appropriate articles were found. No results were displayed using “*Sclerodermus domesticus*” or “*Cephalonomia gallicola*” or “*Dermanyssus gallinae*”/“poultry red mite” or “*Pulex irritans*” and “military”. Considering the arthropods’ characteristics, we developed an algorithm to quickly identify the most probable agent causing an indoor epizoonosis after the

reopening of the Italian military training centers (**Tab. 2**).

Discussion

A systematic review was not possible to perform due to the shortage of specific scientific articles about epizoonoses in the military. In the literature, the impact of these cutaneous issues in service members is probably underestimated, but daily experience shows that they are quite prone to develop ectoparasitoses, especially when employed in training activities or deployed abroad (8,9). Further studies are needed to compare the real incidence of epizoonoses in military and civilian people.

A research highlighted the importance of an integrated pest management support against *Cimex lectularius* for the service members deployed abroad to limit infestation and the dispersal back to the their

Tab. 1 - Results The Table shows the articles retrieved in MEDLINE (PubMed) using the specific keywords.

Keywords used with "military"	Articles displayed	Articles not in English	Full-text not available	Articles not pertinent	Articles included
<i>Cimex lectularius/bed bug</i>	11	2	1	5	3
<i>Pyemotes ventricosus</i>	1	0	0	1	0
<i>Sclerodermus domesticus</i>	0	0	0	0	0
<i>Cephalonomia gallicola</i>	0	0	0	0	0
<i>Dermanyssus gallinae/poultry red mite</i>	0	0	0	0	0
<i>Pulex irritans</i>	0	0	0	0	0



Tab. 2 - An algorithm to detect epizoonoses causative agents and to decide resulting actions: Considering service members' anamnestic and clinical data, the Table indicates the most probable responsible arthropod for indoor epizoonoses in quarters recently reopened and it suggests the next steps.

Period without military personnel	Specific cutaneous lesions	Uncovered skin involved	Arthropod dimensions/ visible by naked eye	Causative agent	Parts of the building needing to be checked	Possibility of contextual infectious diseases transmission
Up to 8 months	No	Yes	1 mm/ Yes	<i>Dermanyssus gallinae</i>	Drainpipes, windowsills, and terraces	Yes
Up to 12 months	Breakfast, lunch, and dinner sign	No	5 mm/ Yes	<i>Cimex lectularius</i>	Dark crevices and mattress seams	Still debated
Up to 12 months	Breakfast, lunch, and dinner sign	No	2-3,5/ Yes	<i>Pulex irritans</i>	Dark crevices and carpets (or humans/animals)	Yes
Contextual presence of A. Punctatum	Comet sign	Yes	0,2 mm/ No	<i>Pyemotes ventricosus</i>	Worm-eaten furniture	No
Contextual presence of A. Punctatum	No	No	2-4 mm/ Yes	<i>Sclerodermus domesticus</i>	Worm-eaten furniture	No

homes (8). Other Authors performed a study about bed bugs strains collected from several United States military installations in Korea (from 2009-2019) using a quantitative sequencing. They found an high percentage of mutational status conferring resistance to pyrethroids: they proposed to restrict the use of these insecticides (9).

Future research should disclose the best approach and the most appropriate chemical products for bed bugs fumigation in every country: ectoparasites eradication from a military base means to evacuate all the personnel and to steal precious time from training activities. A Chinese review investigated bed bug resurgence around the world and considered military dormitories as highly risky environments for this infestation, since they are crowded and transient areas (10).

Actually, we consider quarters as potentially inhabited by *Cimex lectularius* environments even if the military personnel have not slept there for several weeks (**Tab. 2**).

Interestingly, all the retrieved articles focus on bed bugs, even if they are rarely found by direct indoor dust examination in Europe (1): probably these ectoparasites are the most characterized and famous and very easy to detect naked eye (1,2).

From the clinical point of view, an itching dermatitis presenting a vesicle or a hemorrhagic punctum on the top of an erythematous-edematous papule – either the arthropods try to take the human blood or not – is the best-known stigmata of epizoonosis (1). Although the diagnosis is not difficult, the correct identification of the causative agent(s) can be extremely challenging; therefore, focu-

sing on the minimal anamnestic and clinical differences between the specific arthropods' infestation is advisable. In Table 2 we propose an easy-to-follow algorithm to recognize the most probable responsible ectoparasite and to plan the right fumigation without hesitation.

In detail, only minuscule arthropods can bite passing through clothes and only insects without wings feed determining three lesions in a linear pattern, corresponding to the three main blood meals (breakfast, lunch and dinner sign) (2). Instead, a hemorrhagic punctum from which a lymphangitis starts (comet sign) is a singular feature strongly linked to *Pyemotes ventricosus* epizoonoses (11) (**Fig. 1**); this mite could be microscopically found for few days under the hemorrhagic punctum (3).

Moreover, the possibility of a contextual infectious disease transmitted during



Fig. 1 - A 30-year-old woman complained about an itching sensation on her trunk. The Figure shows her right flank where a hemorrhagic punctum with a lymphangitis (comet sign) was evident. In the room where the young lady had slept there were worm-eaten chairs.

ectoparasitoses must be considered, but the infectious agent must have survived the quarters closure too.

For instance, avian mites or fleas are blood-sucking arthropods able to transmit infectious diseases; instead, bed bug abilities in this field are still debated (2).

Cimex lectularius is an obligate blood-sucking insect that presents the breakfast, lunch and dinner sign when it bites its hosts. It can live up to one year without blood meals, although some authors suggest a shorter survival (128 days) (12). It resembles an apple seed due to its wingless, flat, oval, darker brown appearance of about 5 mm in length. It hides in dark crevices and in mattress seams and it feeds at night, attracted by carbonic dioxide produced by humans sleeping. Because skin lesions could represent a delayed hypersensiti-

vity reaction, a skin response may be seen even a few days later (2).

Flea bites are associated to breakfast, lunch and dinner sign too. These arthropods usually live on their victims or hidden in warm and comfortable environment, like carpets or crevices and, when they sense the exhaled carbon dioxide or the vibrations of the movement of a potential new prey, they use their strong hind-legs to jump on. They generally provoke an itching dermatitis on human exposed skin, especially on the legs, if the person is parasitized when walking (6).

The most important species for human pathology is *Pulex irritans*, although *Ctenocephalides felis* (common in cats), *Ctenocephalides canis* (in dogs) and *Xenopsylla cheopis* (in rats) can parasitize humans too, since the preference is not strict.

Pulex irritans larvae, that measure about 0.6 mm and normally feed on organic debris, could resist dormant up to one year without hosts and could become an active and hungry bloodsucking adult. It is a wingless insect approximately 2-3.5 mm long. *Pulex irritans* adults can survive without feeding only for few days (6).

Obviously, the former presence in the building of an animal or a person carrying fleas should be investigated, since these parasites rarely move for long distances without their hosts.

If the quarters have old furniture, *Anobium punctatum*, a woodworm, can proliferate. Different arthropods such as *Sclerodermus domesticus*, a cuckoo wasp, also known as "antiquarian's friend", and *Pyemotes ventricosus*, a mite, can feed on *Anobium punctatum* larvae. When they are in a great number and close to people, they can sting the human skin accidentally without sucking blood (3,4). Since their survival depends on *Anobium punctatum* presence, they can live until there are worm-eaten furniture; they die in few days without feeding.

The most important differences between *Sclerodermus domesticus* and *Pyemotes ventricosus* are dimension and clinical symptoms since *Sclerodermus domesticus* female measures 2-4 mm and provokes a rapid onset erythematous-edematous lesion with pain and itching sensation (4) and *Pyemotes ventricosus* measures 0.2 mm and may not cause pain but only itching (13), sometimes associated with the comet sign (11).

Other arthropods taxonomically similar to *Sclerodermus domesticus*, such as *Cephalonomia gallicola*, can share their parasitic behavior and their clinical presentation when they attacks human (7).



Fig. 2 - A 41-year-old service man noticed on his trunk and limbs some itchy erythematous-edematous papules with a hemorrhagic punctum. The Figure shows his left forearm. He had slept naked with all the windows opened wide in a room closed for some months: a deepened cleaning revealed an uninhabited bird nest on the balcony.

Avian mites, *Dermanyssus gallinae* (poultry red mite), *Ornithonyssus sylviarum* (northern fowl mite), *Ornithonyssus bursa* and *Ornithonyssus bacoti* (tropical rat-mite) are non-burrowing, bloodsucking ectoparasites of similar shape and size (about 1 mm in length). Excepting for *Ornithonyssus sylviarum*, which usually lives permanently on its host, they are temporary and nocturnal visitors of their victims, hiding nearby during daytime (5). The most common species, *Dermanyssus gallinae*, affects egg layers in several country and can survive up to 8 months

without feeding (14).

When the availability of its preys diminishes, such as when birds move to other climates as seasonal behavior, *Dermanyssus gallinae* can bite humans, especially if they sleep near bird nests (5,15) (**Fig. 2**).

Considering the ectoparasites features and the most common cutaneous reactions, our tool (Table II) can help commanders and military doctors to easily understand where the ectoparasites live and come from and which part of quarters needs to be checked and possibly fumigated first. The direct

indoor dust examination can be used as confirmation test since it needs a laboratory and it is a time-consuming procedure (1).

Additionally, if the arthropod can transmit an infectious disease, specific protocols must be followed to detect, eventually treat the infection, and limit its spread.

In the current politically unstable scenario, we need our service members to be perfectly healthy and ready to work; every delay can be risky.

Conclusion

The real impact of ectoparasitoses in military personnel is probably underestimated and further studies are needed to estimate the incidence of these dermatological issues in this specific population. Although direct indoor dust examination is still advisable, anamnestic and clinical data are crucial to quickly identify the responsible arthropod: the earlier we find the causative agent, the faster parasitized service members can recover.

Disclosures:

The Author declares that he has no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received July 6, 2022; revised August 6, 2022; accepted August 30, 2022.



L'ARTE ENTRA IN UN TEMPO NUOVO

12 TALENTI ITALIANI PER 12 OPERE D'ARTE.
CON I NOSTRI 4 POLI, L'ARTE SI PRENDE
I SUOI SPAZI E I SUOI TEMPI
PER RAPPRESENTARE UNA NUOVA
IDEA DI MOVIMENTO.



PER MAGGIORI INFO
INQUADRA IL QR CODE

#TAKEYOURTIME



Gruppo FS
UN TEMPO NUOVO





CASE REPORT



Prospettive di cura della SARS-Covid-2 con Ossigeno-Ozono Terapia

Helga Cosolo*

Chiara Riva Cavalletti De Rossi°

Riassunto - Osservazione del processo di guarigione raggiunto attraverso una sintesi farmaceutica tradizionale e Ossigeno-Ozono Terapia coadiuvante, suffragato dalla negativizzazione delle indagini strumentali (rx-torace, tc torace, ecotorace, spirometria ed analisi ematochimiche) in un paziente sintomatico per infezione da COVID 19.

Parole chiave: GAEI, OSSIGENO-OZONOTERAPIA, SARS-CoV-2, COVID19

Messaggi chiave:

- L'ossigeno-ozono terapia, con una innovativa connotazione terapeutica più ampia, può essere una strategia di supporto alle terapie farmacologiche nei pazienti affetti da COVID 19.
- E' una pratica medica autorizzata, economica, rapidamente efficace e gravata da scarsi effetti collaterali.

Introduzione

L'Ossigeno-Ozono Terapia (OOT) è una pratica medica consolidata e sperimentalmente suffragata e corredata da ricca bibliografia, che mostra di possedere un potenziale risolutivo non trascurabile, è confermato come l'uso appropriato di pro-ossidanti come l'ozono conduca ad un paradossale effetto riparatore sull'organismo. Tale metodica attiva il sistema immunitario cellulare ed umorale depresso, corregge in breve l'ipossia prevenendo problemi vascolari sino a scongiurare la CID (Coagulazione Intravascolare Disseminata), accelera i tempi di guarigione, garantendo pronta ripresa del paziente e riduce enorme-

mente i costi clinici di gestione ospedaliera.

Proprio nel periodo di massima criticità clinica, quando il COVID19 era assolutamente aggressivo e quasi implacabile, essendo ignoti i meccanismi fisiopatogenetici dell'infezione virale, con lo spettro sintomatologico più acuto, l'OOT è stata proposta quale valida ed efficace strategia terapeutica nei pazienti *non responders cases* alle altre terapie in base alle riconosciute potenzialità traslazionali stesse supportate dalla pratica medica. Tale approccio trae la sua base scientifica nelle riconosciute capacità della O2-O3 di possedere: azione immunomodulatrice, antinfiammatoria, trombolitica ed anti-coagulante, di catalizzatore ed amplifica-

trice dell'azione farmacologica degli anti-retrovirali e dell'idrossiclorochina.

Pazienti con dispnea severa, ipossia sistemica che richiedevano assistenza respiratoria, già dopo la prima somministrazione di ozono hanno recuperato l'autonomia funzionale respiratoria, migliorando di giorno in giorno fino ad un gold standard di negativizzazione del tampone a sette giorni dal termine del ciclo di quattro Grande Auto-EmoInfusione (→ GAEI).

Materiali e metodi

Generatore di Ozono a partire da ossigeno medicale ovvero MEDICAL 99 IR unità portatile per ossigeno-ozonote-

* Ten. Col. Me. Ufficiale Addetto alla UOC di Chirurgia Policlinico Militare del Celio, Roma.

° Odontoiatria - C.O.C.I. (Cenacolo Odontostomatologico Centro Italia)

Corrispondenza: Email: cosolohelga@yahoo.it



rapia (Apparecchiatura Certificata “dispositivo medico direttiva 93/42/CEE e S.M.I in classe IIA”) conforme ai protocolli SIOOT.

KIT PER GRANDE AUTO-EMOINFUSIONE IN OZONO TERAPIA

• SACCA SAN-O₃ DA 400ml:

“Sistema Chiuso” tra Sacca/Trasfusore/Paziente (eliminazione di possibili contaminazioni ambientali del paziente) contenente soluzione anticoagulante ACD-A completa di Connettori “*needle free*” e set di prelievo sangue, primo sistema ad essere autorizzato dall’ISS idoneo per la raccolta ed il trattamento di sangue, priva di ftalati (plastificanti), inerte all’ozono (senza distacco particellare).

• Trasfusore con filtro da 175 micron completo di raccordo LLM;

• AGO 18 G;

Assenza di aghi ad eccezione di quello dedicato al prelievo di sangue del paziente (per eliminare i rischi infettivi legati a puntura accidentale).

• Connessioni automatiche garantiscono chiusura ermetica dopo il distacco della siringa;

• SANO₃ permette di effettuare tutte le operazioni necessarie per la GAEL in totale Assenza di coaguli ed emboli gassosi;

• BILANCIA BASCULANTE.

Caso clinico

Il paziente di sesso maschile, 45 anni, non fumatore, allergico al polline, non deficit G6PDH, anamnesi patologica remota negativa per patologie. Ha manifestato i primi sintomi durante il suo servizio fuori area, con dispnea e febbre all’esordio in data 3 maggio 2020; dopo due giorni, comparsa di mialgie diffuse, tosse secca, anosmia e cefalea.

Trattato dapprima in loco con Azitromi-

cina 500 mg, Nitazoxanide 500mg e Paracetamolo 1000 mg per 9 giorni a dosaggio pieno, all’aggravamento dei sintomi si integra la terapia con Mespocrine 2 gr, Idrocortisone 25 mg, Clexane 4000 U/I. In decima giornata viene sostituito il protocollo terapeutico presso il Policlinico Militare del Celio ove il paziente è stato ricoverato in UFES con: piperacillina-tazobactam 2 gr EV, enoxaparina 4000 U/I S.C. per due, lopinavir-ritonavir 200 mg-50 mg 2 cps per os die, diflucan 400 mg in unica somministrazione. Viene sottoposto in loco ad RX torace che attesta lo stato di polmonite bilaterale. Viene effettuato tampone naso-faringeo con metodica SARS-CoV2-RT-PCR Real Time per la ricerca del COVID19 con esito positivo in data 5.5.2020.

Viene trasferito con volo ad alto biocontenimento in Italia e ricoverato presso l’Unità Funzionale Emergenze Speciali 1 del Celio per gli accertamenti del caso in data 12.5.2020. Al momento del ricovero l’esame obiettivo viene condotto con le limitazioni associate alle misure di biocontenimento ed all’utilizzo di DPI. Il paziente appare in discrete condizioni generali ed in buon compenso emodinamico, vigile, orientato nello spazio e nel tempo, collaborante dispnoico ed apiretico (durante terapia antipiretica), senza particolari rilievi obiettivi eccetto che per l’apparato respiratorio ove manifesta: “Dispnea a riposo. Emitoraci simmetrici, espandibili con difficoltà e tosse secca, difficoltà nella fonazione con tosse stizzosa all’eloquio, basi ipomobili, MV e FVT ipo-trasmessi a livello medio basale”.

Viene sottoposto a EGA, emocromo e chimica clinica, esame colturale dell’espettorato (positivo per *Candida Albicans* e *Enterobacter Cloacae*), TC torace (**Fig. 1**). Inizia trattamento con OOT in

data 14 Maggio per tre giorni consecutivi in associazione alla terapia farmacologica descritta.

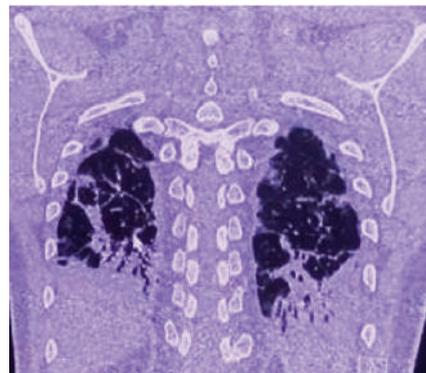


Fig. 1 - TC torace in condizioni di base - In corrispondenza dei lobi inferiori irregolare consolidamento del parenchima con evidenza di broncogramma aereo, multiple aree di addensamento a “vetro smerigliato”

Fase sperimentale

Inizia trattamento con ossigeno ozonoterapia in data 14 maggio per tre giorni consecutivi

- Si procede al prelievo dalla vena cubitale intermedia del braccio destro;
- Si posiziona il Trasfusore sotto il livello della Sacca e del set di prelievo, si inizia il prelievo sino al liv. C della Camera di Gocciolamento, si chiude il Regolatore di Flusso del Trasfusore, si continua il prelievo di sangue nella sacca in quantità stabilita dal protocollo operativo applicato, si chiude la *clamp* rossa;
- Si collega la siringa da 50 cc precedentemente riempita con O₂O₃ a concentrazione di 35µg/ml, si inserisce la miscela di ozono nella sacca posta sulla Bilancia Basculante; ogni 50 cc di sangue viene ozonizzato con 50 cc di O₂O₃ fino a raggiungere 150 cc.



- Raggiunti i 150cc di sangue periferico ozonizzati con 150cc di miscela O2O3 a 35 µg/ml, prima di reinfondere il sangue ozonizzato, si controlla che nel circuito ematico non ci siano bolle d'aria e/o coaguli;
- Si apre il Regolatore di Flusso del Trasfusore;
- Si procede ad infusione lenta 60/80 gtt/min;

se si osserva scrupolosamente il protocollo non ci sono effetti collaterali, qualora si procedesse ad infusione più rapida si potrebbero avere reazioni vagali come capogiro, o brividi per verosimile ipoglicemia, in tal caso basta rallentare il flusso e dare una caramella.

Risultati

A conferma della guarigione clinica l'esito dell'esame strumentale, radiologico, tipo TC TORACE AD ALTA RISOLUZIONE, (**Fig. 2**) mostra che: "... attualmente risultano risolte tutte le alterazioni precedentemente segnalate. Non sono evidenti falde di versamento pleurico. Nei limiti della metodica non contrastografica non apprezzabili significative linfadenomegalie in sede ilo-mediastinica".

Negli esami emoanalitici, inclusa l'emoanalisi (**Tab. 1**), si può evidenziare il percorso di progressivo miglioramento clinico fino ad arrivare alla guarigione con una ripresa della funzionalità immunologica ed il totale recupero della funzione respiratoria. Nell'esame spirometrico (**Tab.2**) si evidenzia il completo stato di guarigione così come nella TC di controllo (**Fig. 2**) a tre mesi dall'esordio della malattia SARSCoV-2. Netto miglioramento dei sintomi: remissione totale della dispnea, migliore capacità di movimento in assenza di fatica, assenza di astenia, recupero del senso del gusto e

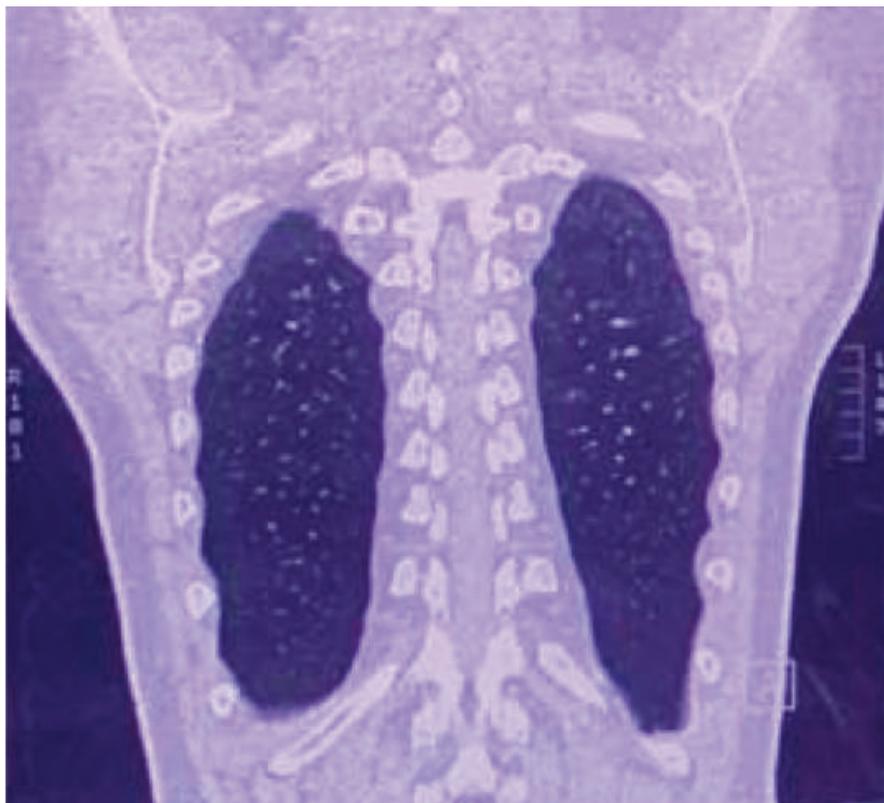


Fig. 2 - TC di controllo a tre mesi dall'esordio della malattia.

dell'olfatto e dell'appetito. Non si sono palesati effetti collaterali di alcun genere. I risultati terapeutici conseguiti sono persistiti anche a distanza di circa due mesi dal ricovero (**Fig. 3**). Tampone SARS-CoV2 al 30-05-2020 negativo.

Considerazioni

In questo caso clinico, esempio di molti altri, si è potuto apprezzare l'altissimo potere terapeutico dell'ozono medicale, che, contemporaneamente, ha agito

Tab. 1 - Tabella dei parametri vitali.

	valore iniziale	Trattamento 1	Trattamento 2	Trattamento 3
Temperatura corporea	37,2	36,8	36,00	35,5
Glicemia	86,00	117	84	85
Creatinina	0,83	0,80	0,82	0,91
Leucociti	60,7	85,5	70,8	64
Linfociti	27,8	8,5	19,6	22,2
Proteina C	6,2	1,0	0,25	1,54
D-dimero	146	45	45	-
pO ₂	84,2	83,2	89,1	99,1



come virus-statico impedendo l'adesione della proteina *spike* sulle cellule dell'organismo non solo polmonari ma anche dei parenchimi ghiandolari, dell'endotelio vascolare e dell'encefalo; contestualmente ha agito come battericida ad ampio spettro e come antimicotico.

Se ai più critici verrebbe spontanea l'osservazione che gli stessi effetti sono prodotti dai farmaci, si può aggiungere che ci siano delle importanti differenze: l'ozono non ha effetti collaterali a dosaggi controllati e specifici per il tipo di patologia da curare, non crea assuefazione, non induce resistenza farmacologica e, mentre combatte, debella le infezioni (virali, batteriche, micotiche, parassitarie e di patogeni opportunisti resistenti alla farmacopeica tradizionale) come nel

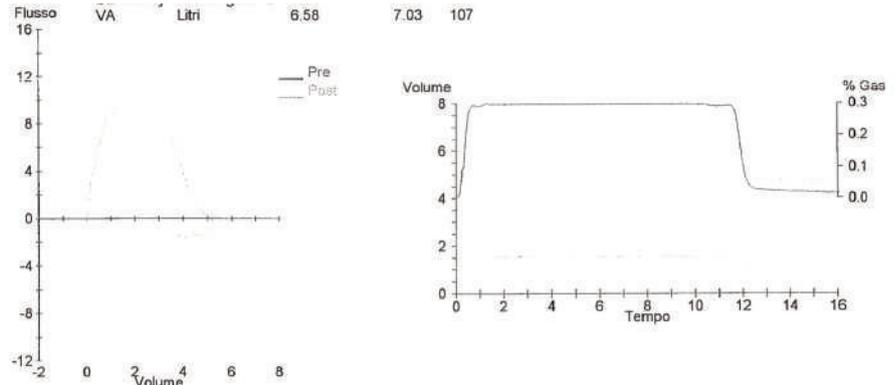


Fig. 3 - Spirometria per valutazione post Covid, Idoneità SMI, PFR nella norma, DCCO nella norma (Paziente: Età: 45 - Altezza 171 cm - Peso: 78.0 Kg - BMI: 26.67 - Sesso: M).

caso specifico, rafforza e potenzia il sistema immunitario, rigenera i tessuti stimolandone lo stroma cellulare, migliora il microcircolo, impedisce la formazione di trombi ed emboli settici,

ha azione antiossidante, dà ossigeno agli organi nobili quali cervello e cuore ed all'organismo tutto.

Inoltre, lavora in sinergia con i farmaci.

Tab. 2 - Funzionalità respiratoria.

Spirometria		Ref	Pre Meas	Pre % Ref	Post Meas	Post % Ref	Post % Chg
FVC	Litri	4.34	5.51	127			
FEV1	Litri	3.56	4.75	134			
FEV1/FVC	%	79	86	109			
PEF	L/sec	8.71	11.87	136			
FEF25%	L/sec	7.56	9.36	124			
FEF50%	L/sec	4.74	9.01	190			
FEF75%	L/sec	1.95	3.33	170			
FEF25-75%	L/sec	4.08	7.28	178			
Volumi polmonari							
TLC	Litri	6.58	6.83	104			
RV	Litri	2.00	1.32	66			
RV/TLC	%	32	19	61			
FRC N2	Litri	3.32	2.59	78			
VC	Litri	4.52	5.51	122			
IC	Litri		4.24				
Diffusione							
mL/mmHg/min	mL/mmHg/min	29.9	38.2	128			
DL Adj	mL/mmHg/min	29.9	38.2	128			
DLCO/VA	mL/mHg/min/L	4.54	5.43	120			
DL/VA Adj	mL/mHg/min/L	4.54	5.43	120			
VA	Litri	6.58	7.03	107			



L'ozono contribuisce ad intendere l'evoluzione della terapia medica a partire dal più nobile dei gas naturali: l'ossigeno-ozono appunto è puro, eclettico, straordinario nella sua efficacia in relazione alla capacità del medico di saperlo utilizzare con scienza e coscienza, con perizia ed attenzione verso il paziente e la sua personale risposta al trattamento. L'ozono è dunque vivo, richiede una grande sensibilità (non emotiva) da parte del medico che lo somministra, necessita di rispetto, quando si raggiunge quell'equilibrio perfetto tra dosaggio, tipo di somministrazione e personale risposta del paziente: si arriva prima alla guarigione definitiva.

Conclusioni

I dati del nostro paziente trattato con Ossigeno-Ozono terapia coadiuvante della farmaco terapia, testimoniano la validità di questo trattamento sperimentale ormai divenuto ordinario in molti Policlinici Universitari e soprattutto nella *restitutio ad integrum* della salute a livello di tutti gli apparati compromessi dall'infezione SARS-CoV-2. Data l'economicità del trattamento e l'assenza di effetti collaterali, data la velocità di guarigione e la piena ripresa nel primo *follow-up*, si può considerare sicuro ed affidabile trattamento non più salvavita ma in terapia ordinaria in tutte le fasi della malattia: dalla pauci-sintomaticità alla completa compromissione multi organo sino alla CID. Questa presentazione del caso clinico esaminata rappresenta un compendio sui meccanismi di azione diretti ed indiretti dell'ozono a livello vascolare del microcircolo, interessanti soprattutto i distretti arterioso, pre-capillare, capillare e post-capillare. Infatti, il pronto ed immediato impiego dell'ozonoterapia sistemica -quando

ancora il danno al glicocalice non sia diventato irreversibile ed ancora nella fase di una efficace risposta da parte della cellula endoteliale nella riparazione del danno a livello della struttura del cosiddetto matrisoma, ha consentito un pronto ripristino delle condizioni cliniche del paziente evitando il deterioramento del microcircolo caratterizzato da alterazione della coagulazione, emolisi, linfopenia, danno citotossico autoindotto.

Bibliografia

- 1 Di Mauro R., Cantarella G., Bernardini R., Di Rosa M., Barbagalli I., et al. - *The Biochemical and Pharmacological Properties of ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases*. Int J Mol Sci 2019 Feb 1; 20(3) pii: E634 doi 10.3390 ijms20030634 Review PMID 30717203.
- 2 Bocci V., Valacchi G., Corradeschi F., Fanetti G. - 1998. *Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production*. Mediators Inflamm. 7, 313-317.
- 3 Franzini M, Valdenassi L., Tirelli U., et al. - *Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported*, International Immunopharmacology, 88 (2020) 106879.
- 4 Hernandez Rosales F. A., Calunga Fernandez JL, Turrent Figueras J, Menendez Cepero S., Montenegro Perdomo A. - 2005. *Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma*. Arch. Med. Res. 36, 549-554. PMID: 1669136.
- 5 Bocci V. - *Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies. A hypothesis*. Med Hypotheses. 1992 Sep;39(1):30-4. PubMed PMID: 1435389.
- 6 Bocci V., Luzzi E., Corradeschi F., Paulesu L., Di Stefano A. - *Studies on the biological effects of ozone: 3. An attempt to define conditions for optimal induction of cytokines*. Lymphokine Cytokine Res. 1993 Apr;12(2): 121-6. PubMed PMID: 8324077.
- 7 Hernandez Rosales F. A., Calunga Fernandez JL, Turrent Figueras J, Menendez Cepero S., Montenegro Perdomo A. - 2005. *Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma*. Arch. Med. Res. 36, 549-554. PMID: 1669136.
- 8 Bocci V. - *Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine?* Br J Biomed Sci. 1999;56(4):270-9. Review. PubMed PMID: 10795372.
- 9 Voter KZ., Whitin JC., Torres A., Morrow PE., Cox C., et al. - *Ozone exposure and the production of reactive oxygen species by bronchoalveolar cells in humans*. Inhal Toxicol. 2001 Jun;13(6): 465-83. PubMed PMID: 11445887.
- 10 Martínez-Sánchez G., Delgado-Roche L., Díaz-Batista A., Pérez-Davison G., Re L. - *Effects of ozone therapy on haemostatic and oxidative stress index in coronary artery disease*. Eur J Pharmacol. 2012 Sep 15;691(1-3):156-62. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.07.010. Epub 2012 Jul 13. PMID: 2279645 J Hazard Mater. 2009 Aug 15;167(1-3):1014-20. Epub 2009 Jan 31. PubMed PMID: 19261385.

Disclosures:

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

Articolo ricevuto il 24/10/2022; rivisto il 20/02/2023; accettato il 23/02/2023.



CASE REPORT



Prospects for treating SARS-Covid-2 with Oxygen-Ozone Therapy

Helga Cosolo*

Chiara Riva Cavalletti De Rossi^o

Abstract - Observation of the healing process achieved by means of a traditional pharmacopoeia synthesis and adjuvant Oxygen-Ozone Therapy, supported by negative instrumental investigations (chest X-ray, chest CT, thoracic ultrasound, spirometry, and haematochemical analysis) in a patient symptomatic for COVID 19 infection.

Keywords: MAJOR AUTOHAEMOTHERAPY (MAH), OXYGEN-OZONOTERAPY, SARS-CoV-2, COVID19

Key messages:

- Oxygen ozone therapy, with an innovative broader therapeutic connotation, can be a strategy to support drug therapies in patients with COVID 19.
- It is a licensed, inexpensive, rapidly effective medical practice with few side effects.

Introduction

Oxygen-Ozone Therapy (OOT) is a well-established and experimentally proven medical practice with a rich bibliography, which shows a not insignificant decisive potential. It is confirmed that the appropriate use of pro-oxidants, such as ozone, leads to a paradoxical reparative effect on the organism. Such a method activates the depressed cellular and humoral immune system, briefly corrects hypoxia by preventing vascular problems and even averts DIC (Disseminated Intravascular Coagulation), accelerates healing times, ensuring prompt patient recovery, and greatly reduces clinical costs of hospital management. Precisely in the period of maximum clin-

ical criticality, when COVID19 was absolutely aggressive and almost implacable, the physiopathogenetic mechanisms of the viral infection being unknown, with the most acute symptomatological spectrum, OOT was proposed as a valid and effective therapeutic strategy in patients who did not respond to other therapies on the basis of the acknowledged translational potential supported by medical practice. This approach draws its scientific basis from the recognised capacity of O₂-O₃ to possess immunomodulatory, anti-inflammatory, thrombolytic and anticoagulant action, and to catalyse and amplify the pharmacological action of antiretrovirals and hydroxychloroquine. Patients with severe dyspnoea, systemic hypoxia requiring respiratory assistance,

already recovered respiratory functional autonomy after the first administration of ozone, improving day by day until a gold standard of swab negativity seven days after the end of the four Major Autohemotherapy cycles.

Materials and methods

Ozone generator from medical oxygen i.e. MEDICAL 99 IR portable unit for oxygen-ozone therapy (equipment certified as "medical device as per directive 93/42/EEC and class 2a medical device") in conformity with Italian Society for Oxygen-Ozone Therapy protocols.

MAJOR AUTOHEMOTHERAPY KIT

- 400ml SAN-O₃ BAG:

* Lt.Col., MD, Surgery Unit, "Celio" Military Hospital, Rome.

^o Dentistry - C.O.C.I. (Odontostomatological Cenacolo Middle Italy)

Corresponding: Email: cosolohelga@yahoo.it



"Closed System" between Bag/Transfusion set/Patient (elimination of possible environmental contamination of the patient) containing ACD-A anticoagulant solution complete with needle free connectors and blood collection set, first system to be authorised by ISS-Istituto Superiore di Sanità (Higher Institute of Health) suitable for blood collection and processing, phthalate free (plasticisers), ozone inert (no particle detachment).

- Transfusion set with 175 micron filter complete with MLL connector;
- 18 G needle;

Absence of needles except for the one dedicated to taking the patient's blood (to eliminate the infectious risks of accidental puncture).

- Automatic connections ensure hermetic closure after detachment of the syringe;
- SANO₃ makes it possible to perform all the operations necessary for Major Autohemotherapy in total absence of blood clots and gas emboli;
- PLATFORM SCALE.

Clinical case

Male patient, 45 years old, non-smoker, allergic to pollen, no G6PDH deficiency, negative remote pathological history. He first manifested symptoms during his out-of-area service, with dyspnoea and fever at onset on 3 May 2020. After two days, onset of diffuse myalgias, dry cough, anosmia and headache.

First treated on site with Azithromycin 500 mg, Nitazoxanide 500 mg and Paracetamol 1000 mg for 9 days at full dose. When the symptoms worsened the therapy was supplemented with Mespordine 2 g, Hydrocortisone 25 mg, Clexane 4000 I/U. On the tenth day, the treatment protocol was replaced at the

Policlinico Militare del Celio where the patient was admitted to the Special Emergencies Functional Unit with: piperacillin-tazobactam 2 g IV, enoxaparin 4000 U/I S.C. for two, lopinavir-ritonavir 200 mg-50 mg 2 tabs per os in die, diflucan 400 mg in a single administration. He underwent on-site chest X-ray, which confirmed bilateral pneumonia. A nasopharyngeal swab using the SARS-CoV2-RT-PCR Real Time method was carried out for COVID19 with a positive result on 5 May 2020.

He was transferred by high bio-containment flight to Italy and admitted to the Special Emergencies Functional Unit 1 of "Celio" for assessment on 12 May 2020. On admission, the objective examination is conducted with the limitations associated with bio-containment measures and the use of PPE. The patient appears to be in fairly good general condition and in good haemodynamic compensation, alert, oriented in space and time, dyspnoeic and apyretic (during antipyretic therapy), without any particular objective findings except for the respiratory system, where he shows: "Dyspnoea at rest. Symmetrical hemithorax, difficult expansion and dry cough, difficulty in phonation with strident cough at speech, hypomobile bases, VM and TVF hypo-transmitted at mid-basal level".

He underwent haemogasanalysis, blood count and clinical chemistry, sputum culture (positive for *Candida Albicans* and *Enterobacter cloacae*), chest CT scan (**Fig. 1**). Start of treatment with OOT on 14 May for three consecutive days in combination with the described pharmacological therapy.

Experimental phase

Start of oxygen ozone therapy treatment on 14 May for three consecutive days.

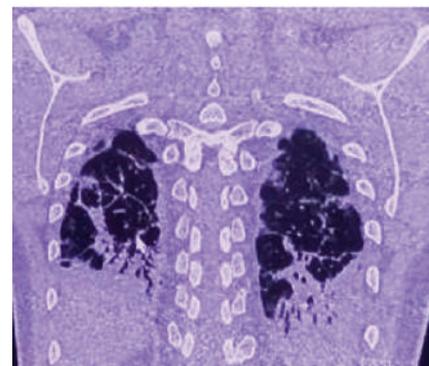


Fig. 1 - CT scan of the chest in basic condition - At the lower lobes irregular consolidation of the parenchyma with evidence of aerial bronchogram, multiple areas of "ground glass" thickening.

- The intermediate cubital vein of the right arm is harvested;
- The transfusion set is positioned below the level of the bag and the collection set, sampling begins up to level C of the drip chamber, the transfusion set flow regulator is closed, blood collection continues in the bag in the quantity determined by the operating protocol applied, and the red clamp is closed;
- The 50 cc syringe previously filled with O₂ at a concentration of 35µg/ml is connected, and the ozone mixture is inserted into the bag placed on the platform scale; every 50 cc of blood is ozonated with 50 cc of O₂ until 150 cc is reached.
- Once 150cc of peripheral blood has been ozonated with 150cc of O₂ mixture at 35 µg/ml, before reinfusing the ozonated blood, it is checked for air bubbles and/or clots in the bloodstream;
- The Transformer Flow Regulator is opened;
- A slow infusion 60/80 gtt/min is given.



If the protocol is scrupulously observed, there are no side effects. If a more rapid infusion is carried out, there may be vagal reactions such as dizziness, or chills due to probable hypoglycaemia, in which case just slow down the flow and give a candy.

Results

Confirming the clinical recovery, the outcome of the instrumental, radiological examination, such as HIGH RESOLUTION THORAX CT, (**Fig. 2**) shows that: "... currently all previously reported alterations are resolved. No layers of pleural effusion are evident. Within the limits of the non-contrast diagnostics, no significant lymphadenomegaly in the ilo-mediastinal area are appreciable".

Haemoanalytical examinations, including haemogasanalysis (**Table 1**), show the course of progressive clinical improve-

Tab. 1 - Table of vital parameters.

	initial value	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3
Body temperature	37,2	36,8	36,00	35,5
Glycaemia	86,00	117	84	85
Creatinine	0,83	0,80	0,82	0,91
Leukocytes	60,7	85,5	70,8	64
Lymphocytes	27,8	8,5	19,6	22,2
Protein C	6,2	1,0	0,25	1,54
D-dimer	146	45	45	-
pO ₂	84,2	83,2	89,1	99,1

ment up to recovery with a recovery of immunological function and complete recovery of respiratory function. The spirometric examination (**Tab.2**) shows the complete state of recovery as the control CT scan (Picture 2) does three months after the onset of SARSCoV-2

disease. Clear improvement in symptoms: total remission of dyspnoea, improved exercise capacity in the absence of fatigue, absence of asthenia, recovery of the sense of taste and smell and appetite. No side effects of any kind appeared. The therapeutic results achieved persisted about two months after admission (**Fig. 3**). SARS-CoV2 swab as at 30-05-2020 negative.

Considerations

In this clinical case, an example of many others, it was possible to appreciate the very high therapeutic power of medical ozone, which acted as a virus-static by preventing the adhesion of the spike protein on the body's cells, not only in the lungs but also in the glandular parenchyma, vascular endothelium and encephalon. At the same time, it acted as a broad-spectrum bactericide and anti-fungal.

While most critics could naturally argue that drugs produce the same effects, one may add that there are important differences. In fact, ozone has no side effects at controlled dosages specific to the type of pathology being treated; it is not addic-

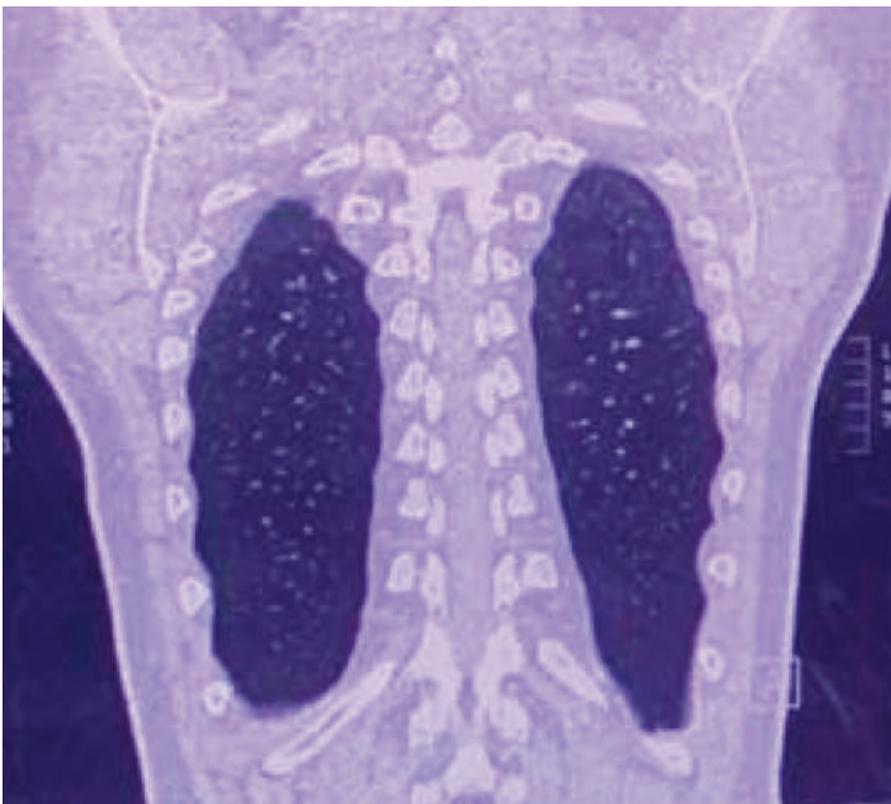


Fig. 2 - Control CT scan three months after disease onset

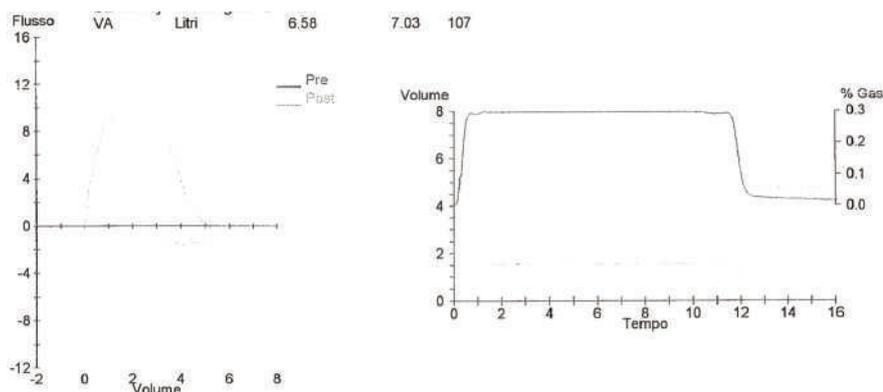


Fig. 3 - Spirometry for post Covid evaluation, fitness for service, PFT within normal, DCCO within normal (Patient: Age: 45 - Height: 171 cm - Weight: 78.0 kg - BMI: 26.67 - Sex: M)

time; it does not induce pharmacological resistance; it fights and eradicates infections (viral, bacterial, fungal, parasitic and opportunistic pathogens resistant to traditional pharmacopoeias). In addition,

as in this case, it strengthens and boosts the immune system, regenerates tissues by stimulating their cellular stroma, improves microcirculation, prevents the formation of thrombi and septic emboli,

has antioxidant action, and provides oxygen to noble organs such as the brain and heart and to the body as a whole.

Moreover, it works in synergy with drugs.

Ozone contributes to the evolution of medical therapy from the noblest of natural gases: oxygen-ozone is pure, eclectic, of extraordinary efficacy subject to the physician's ability to know how to use it with science and conscience, with skill and attention to the patient and his personal response to treatment. Ozone is therefore alive; it requires great (non-emotional) sensitivity on the part of the doctor administering it and requires respect. When that perfect balance

Tab. 2 - Respiratory function.

Spirometry		Ref	Pre Meas	Pre % Ref	Post Meas	Post % Ref	Post % Chg
FVC	Litres	4.34	5.51	127			
FEV1	Litres	3.56	4.75	134			
FEV1/FVC	%	79	86	109			
PEF	L/sec	8.71	11.87	136			
FEF25%	L/sec	7.56	9.36	124			
FEF50%	L/sec	4.74	9.01	190			
FEF75%	L/sec	1.95	3.33	170			
FEF25-75%	L/sec	4.08	7.28	178			
Lung volumes							
TLC	Litres	6.58	6.83	104			
RV	Litres	2.00	1.32	66			
RV/TLC	%	32	19	61			
FRC N2	Litres	3.32	2.59	78			
VC	Litres	4.52	5.51	122			
IC	Litres		4.24				
Diffusion							
mL/mmHg/min	mL/mmHg/min	29.9	38.2	128			
DL Adj	mL/mmHg/min	29.9	38.2	128			
DLCO/VA	mL/mHg/min/L	4.54	5.43	120			
DL/VA Adj	mL/mHg/min/L	4.54	5.43	120			
VA	Litres	6.58	7.03	107			



between dosage, type of administration and the patient's personal response is achieved, definitive healing is achieved more quickly.

Conclusions

The data of our patient treated with Oxygen-Ozone adjuvant drug therapy testifies to the validity of this experimental treatment, which has now become commonplace in many university polyclinics and above all in the *restitutio ad integrum* of health at the level of all the systems compromised by the SARS-CoV-2 infection. Given the inexpensiveness of the treatment and the absence of side-effects, the speed of

recovery and full recovery in the first follow-up, it can be considered a safe and reliable treatment that is no longer life-saving but in ordinary therapy in all stages of the disease: from pauci-symptomaticity to complete multi-organ impairment up to DIC. This presentation of the clinical case examined represents a compendium on the direct and indirect mechanisms of action of ozone at the vascular level of the microcirculation, mainly affecting the arterial, pre-capillary, capillary and post-capillary districts. In fact, when the damage to the glycocalyx has not yet become irreversible and when the endothelial cell is still in the phase of an effective response in repairing the damage at the level of the

structure of the so-called matrisome, the prompt and immediate use of systemic ozone therapy has allowed a prompt restoration of the patient's clinical condition, avoiding the deterioration of the microcirculation characterised by altered coagulation, haemolysis, lymphopenia and self-induced cytotoxic damage.

Disclosures:

The Author declares that he/she has no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received October 24, 2022; revised February 20, 2023; accepted February 23, 2023.



L'eustress ossidativo a livello sistemico come arma ed il glicocalice a livello dell'endoteliale vascolare come bersaglio

Valter Travagli*

Gerardo Tricarico**

Riassunto - Gli esseri umani hanno sviluppato, nel corso della loro evoluzione negli ultimi 750.000 anni, sistemi aggiuntivi in termini di sicurezza e sopravvivenza dai danni causati dal mondo esterno, grazie a sofisticati sistemi di riparazione del DNA, sistemi tampone e bilanciamento delle funzioni vitali per gli aspetti biochimici sia inorganici che organici. Negli ultimi anni è diventata sempre più evidente l'importanza dell'equilibrio pro-ossidante/antiossidante a livello dei componenti cellulari e del metabolismo cellulare coinvolti nella proliferazione e nell'adattamento delle cellule, in particolare la porzione rappresentata dal glicocalice, rappresenta sempre più l'elemento caratterizzante a livello fisiologico e patologico. L'esposizione di queste cellule endoteliali a numerosi fattori nocivi, porta a danni al DNA con conseguenti alterazioni della funzione cellulare. D'altro canto, le stesse cellule hanno sviluppato nel tempo sistemi di "sopravvivenza" in grado di attivare una riparazione epigenetica del DNA danneggiato, con ripristino della corretta funzione attraverso opportune vie trascrizionali, sia citoplasmatiche che nucleari. L'uso appropriato di pro-ossidanti come l'ozono porta ad un paradossale effetto riparatore sull'organismo, con particolare enfasi a livello cardiovascolare. Inoltre, l'ozonoterapia potrebbe agire, in modo indiretto, sugli elementi corpuscolari del sangue, influenzando anche la triboelettricità del flusso circolatorio. E' intenzione degli Autori presentare alcuni spunti di riflessione sull'ozono terapia sistemica come "arma della salute" mirata al glicocalice endoteliale vascolare.

Parole chiave: Stress ossidativo; Ormesi; Endotelio vascolare; Glicocalice; Ozonoterapia sistemica; Riparazione del DNA.

Messaggi chiave:

- Tecniche terapeutiche innovative, applicabili sia nel contesto della guerra moderna sia nelle operazioni militari in tempo di pace.
- Ricerca medica di base, con potenzialità traslazionali e di ricerca clinica con prevedibile impatto sulla pratica medica.

Introduzione

Nel corso dell'evoluzione, negli ultimi 750.000 anni grazie a sofisticati sistemi di riparazione del DNA, sistemi tampone e bilanciamento delle funzioni vitali sia per gli aspetti biochimici inorganici (es. pH, elettroliti, interazioni con gli ioni

metallici) sia organici (es. glicemia, ormoni) gli organismi umani hanno sviluppato meccanismi di difesa e di sopravvivenza dai danni causati dal mondo esterno. D'altra parte, l'adattamento allo stress è il risultato dell'antica, dal punto di vista evolutivo, teoria dell'ormesi, basata su una risposta bifa-

sica delle cellule (1). Inoltre, i requisiti dell'impegno fisico dovrebbero essere alla base di uno degli obiettivi principali dell'addestramento militare, vale a dire l'adattamento (2). Inoltre, per quanto riguarda il trattamento terapeutico, a volte il superamento esogeno dei limiti fisiologici di una biomolecola rappre-

* Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia, Università degli Studi di Siena, Siena, Italy

** Struttura complessa a Direzione Universitaria Odontostomatologia, Presidio Ospedaliero Sant'Andrea, Vercelli, Italy

Corrispondenza: Email: valter.travagli@unisi.it; Tel: +39 0577 234317; Fax: +39 0577 234259



senta un criterio vantaggioso e anche se talvolta abusato, come ben rappresentato dal caso dei corticosteroidi (3).

Negli ultimi anni è diventata sempre più evidente l'importanza dell'equilibrio pro-ossidante/antiossidante a livello del metabolismo e dei componenti cellulari coinvolti nella proliferazione cellulare, nell'adattamento e nella riparazione del DNA. A questo proposito, sia i principi biochimici sia gli aspetti ormonali sono ora autorevolmente descritti (4,5), anche in termini di epigenoma che controlla le informazioni e salvaguarda il DNA genetico di base, fino ad arrivare alla recente provocatoria affermazione di Sinclair secondo cui "l'invecchiamento è una malattia, e questa malattia è curabile" (6). La corretta applicazione di agenti chimici con effetto pro-ossidante porta a un risultato paradossale sull'organismo. Tra questi, un posto di rilievo è occupato dall'uso terapeutico di miscele di gas ossigeno-ozono, comunemente note come ozonoterapia (7). Da qualche tempo, gli ambienti militari hanno mostrato una certa conoscenza e interesse per l'ozonoterapia. Secondo il rapporto tecnico della NATO sugli interventi di medicina integrativa per il personale militare (8), l'ossigeno/ozono terapia è una terapia bio-ossidativa che prevede la somministrazione di piccole quantità di ozono nel corpo per la prevenzione e il trattamento delle malattie. Per quanto riguarda gli aspetti normativi internazionali, la situazione è molto variegata e attualmente non esistono articoli aggiornati (9), ad eccezione di qualche iniziativa nazionale (10-12).

Storicamente, a parte l'uso topico di oli ozonizzati intorno alla seconda metà del 1800 (13) e l'uso di ozono gassoso per trattare le ferite durante la Prima Guerra Mondiale (14), medici tedeschi hanno

impiegato l'ozonoterapia fin dai primi anni '60 (15). Inoltre, recentemente è stata presa in considerazione l'applicazione dell'ozonoterapia nella medicina interventistica (16). La filosofia alla base delle terapie bio-ossidative è semplice. L'accumulo di tossine nell'organismo viene normalmente bruciato dal processo di ossidazione, un processo in cui una sostanza viene modificata chimicamente per effetto dell'ossigeno. L'ossidazione scompone le tossine in anidride carbonica e acqua e le elimina dall'organismo. Tuttavia, se il sistema di ossigeno dell'organismo è debole o carente, il nostro corpo non può eliminare adeguatamente le tossine. Possono quindi verificarsi reazioni nocive, tra cui alterazioni del DNA, nonché stanchezza e un'ampia gamma di malattie quando la scarsa ossigenazione è cronica. A parte la pletera di patologie da trattare, l'aneddotica e/o i ciarlatani che danneggiano la credibilità di questa branca della medicina rigenerativa, come primo aspetto c'è la necessità di operare secondo due criteri fondamentali: la standardizzazione e la documentazione, a partire dalle accurate modalità di somministrazione. A questo proposito, sia l'infusione endovenosa di soluzioni fisiologiche ozonizzate (soprattutto in Russia), sia l'insufflazione rettale (soprattutto a Cuba) presentano criticità intrinseche, a prescindere dal loro possibile potenziale terapeutico (17-20). Allo stesso modo, le applicazioni odontoiatriche che utilizzano l'ozono allo stato gassoso, disciolto in soluzioni acquose o derivati ozonizzati da matrici vegetali (21), così come le applicazioni topiche nelle ulcere o nelle ferite del piede diabetico (22, 23) possono essere considerate armi a portata ridotta. In relazione ai requisiti di standardizzazione sopra indicati, solo la tecnica comunemente nota come autoemoterapia maggiore (M-

AHT) può essere considerata un'arma terapeutica massiccia. Si tratta di un trattamento extravascolare *ex vivo* di sangue autologo addizionato di anticoagulante e da reinfondere entro un breve periodo (circa 20 minuti) allo stesso paziente in modalità statica (7). Il potenziale terapeutico di questo trattamento è riconoscibile dai numerosi rapporti clinici. La Tabella 1 riassume l'uso comune della M-AHT da parte di ospedali militari o comunque statali in una prospettiva internazionale (**Tab. 1**) (24-30).

Glicocalice come bersaglio

I cambiamenti nelle cellule endoteliali di pazienti con fattori di rischio per le malattie vascolari possono fornire informazioni utili su come il sistema vascolare risponde allo stress ossidativo (31). In particolare, la variazione del sangue nel microcircolo espone i tessuti a molteplici danni dovuti alla diminuzione dell'ossigeno circolante, alla ridotta eliminazione di CO₂ e tossine e alla mancata o ridotta azione di controllo e prevenzione svolta dai leucociti nei confronti di metaboliti e informazioni utili al normale funzionamento delle cellule. Inoltre, il glicocalice a livello dell'endoteliale vascolare contribuisce alla protezione vascolare, a seconda della localizzazione anatomica e delle condizioni patologiche (32-36). Il glicocalice normale regola lo scorrimento fisiologico degli elementi corpuscolari del sangue ed il tono vascolare (37). La perdita del glicocalice fisiologico causa l'insorgenza di trombosi parietale e uno squilibrio nel ripristino dell'endotelio vascolare (38, 39).

Se il danno alla cellula endoteliale coinvolge il suo DNA, ciò non consente di ricostruire la normale struttura del glicocalice. Ne consegue che l'azione volta a ripristinare l'attività e la funzione del glicocalice deve passare attraverso il



Tab. 1 - Studi clinici sulla M-AHT condotti presso ospedali militari o statali.

Pathology (n. patients treated)	Structure (Location)
Stroke (70)	Departamento de Medicina Física y Rehabilitación del Instituto de Neurología y Neurocirugía Departamento de Ozonoterapia del Policlínico Rampa, La Habana (Cuba)
Infarto cerebrale acuto (43)	Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command (China)
Trapianto di dita (75)	The Third People's Hospital of Cixi City (China)
Effetto preventive dell'ozono terapia nel COVID-19 (71)	Marmara University (Turkey)
Ferite croniche (8)	Baqiyatallah University of Medical Sciences (Iran)
Ictus ischemico acuto (2,500; protocollo di studio)	General Hospital of Shenyang Military Region (China)
Ampia gamma di malattie acute e croniche e condizioni di emergenza (25)	Kyiv City Clinical Emergency Hospital (Ukraine)

ripristino della normale funzione di sintesi delle proteine ribosomiali e della corretta informazione genetica del DNA. Il sistema dell'elemento di risposta antiossidante (ARE) rappresenta il sistema informativo epigenetico responsabile della riparazione del DNA di base e dell'espressione genica legata alla funzione di quella particolare cellula endoteliale. Il legame stress ossidativo - cambiamenti strutturali e funzionali del glicocalice rappresenta un'area interessante per la regolazione gluco-ossido-riduttiva correlata con alcune patologie (40).

Applicazioni terapeutiche dell'Ozono terapia

In primo luogo, è necessario sgombrare il campo da un comune equivoco sull'impiego dell'ozono terapia nelle malattie

infettive. Infatti, l'ozono non entra nel sistema vascolare in quanto tale e quindi non può esercitare un'azione sterilizzante diretta sul sangue o sui tessuti. D'altra parte, bisogna comprendere che l'ozono è utile come immuno-modulatore, aumentando sia la velocità sia il volume della reazione immunitaria attraverso l'incremento del numero dei linfociti T e, in caso di malattie infettive virali disseminate, aumentando la sottopopolazione di linfociti T CD8+. Tale fenomeno segue un utile intervento sull'endotelio vascolare, molto probabilmente con il coinvolgimento del glicocalice corrispondente, come evidenziato in molti altri casi, come la coagulopatia indotta da un trauma (41).

Analogamente, l'ozono-terapia non ha un'attività antitumorale diretta nel

cancro metastatico perché le cellule neoplastiche sono resistenti, anche se potrebbe avere effetti positivi come terapia adiuvante in presenza di un'analogia citotossicità dei linfociti CD8+ contro le cellule tumorali.

Schematicamente, durante la M-AHT, le specie reattive idrofile dell'ossigeno (ROS) ed i prodotti di ossidazione dei lipidi (LOPs) sono generate in quantità controllate a causa della reazione tra il sangue intero e la miscela gassosa di ossigeno-ozono all'interno del dispositivo utilizzato per eseguire il trattamento terapeutico. Le azioni indotte dalla reinfusione di sangue adeguatamente trattato con miscela gassosa di ossigeno-ozono sono in grado di attivare molteplici e diversi meccanismi d'azione, che agiscono nel tempo in modo continuo e sinergico, giustificando le indicazioni terapeutiche riportate nella (Tab. 2) (7, 42).

Prospettive biofisiche

Un meccanismo a livello delle cellule dell'endotelio vascolare con trasformazioni del proprio ambito liquido-cristallino è funzionale e fisiologicamente concepibile (43). Di conseguenza, la fase di migrazione accelerata è necessariamente legata a un meccanismo di riduzione della rigidità della membrana in analogia al riarrangiamento delle molecole nelle fasi colesterica, smectica e nematica dei cristalli liquidi (44). Tale comportamento modula gli scambi attraverso la sottile barriera della cellula endoteliale, il cui spessore non supera 1 μ m. Inoltre, le transizioni di fase potrebbero verificarsi a causa dei cambiamenti nella polarità a livello cellulare apicale a seguito dell'azione meccanica dello shear stress, esercitata dal flusso sanguigno sul glicocalice solidale con l'endotelio [45]. In altri termini, possiamo ipotizzare che i vasi sanguigni diventino dei conduttori



Tab. 2 - Medical specialities in which M-AHT has found application.

Aerospace medicine	Haematology	Otorhinolaryngology
Allergy and immunology	Infectious disease	Palliative care
Anesthesiology	Intensive care medicine	Pediatrics
Angiology	Internal medicine	Physical medicine and rehabilitation
Bariatrics	Interventional radiology	Psychiatry
Cardiology	Medical biochemistry	Respiratory medicine
Clinical neurophysiology	Neonatology	Reproductive endocrinology and infertility
Colorectal surgery	Nephrology	Rheumatology
Dermatology	Neurology	Sports medicine
Emergency medicine	Obstetrics and gynaecology	Stomatology
Endocrinology	Oncology	Surgery
Gastroenterology	Ophthalmology	Urology
Geriatrics	Orthopaedics	

elettrici con una carica elettrica intrinseca e in grado di generare un campo magnetico, anche se molto piccolo. D'altra parte, in tutte le condizioni patologiche in cui il glicocalice vascolare perde le sue caratteristiche, e la cellula non è in grado di ripararlo a causa di una sintesi difettosa dovuta a un danno al DNA, è plausibile una significativa variazione delle proprietà tipiche tra i globuli rossi e la parete vascolare di vari distretti anatomici, con particolare interesse per quelle porzioni del corpo in cui il flusso sanguigno è meno rapido (46).

Riassumendo, il trattamento extracorporeo del sangue con una miscela ossigeno-ozono

potrebbe agire sia indirettamente - attraverso la produzione di molecole effettrici ROS e LOPs - sia direttamente attraverso il trasporto di energia sulla triboelettricità del torrente circolatorio (47), influenzando anche gli elementi corpuscolari del sangue (48,49) coinvolgendo specificamente il glicocalice, come confermato anche in modelli in vitro (45, 50).

Conclusioni

Questo articolo non vuole essere una rassegna esaustiva di tutti gli aspetti relativi allo stato dell'arte sia degli aspetti biochimici delle reazioni redox

nel sangue sia della loro interazione con il glicocalice dell'endotelio vascolare in termini fisiologici ed eziopatogenetici. L'obiettivo è piuttosto quello di suggerire un diverso punto di vista per la comprensione e il trattamento terapeutico delle patologie in cui il danno ischemico cellulare e tissutale è predominante, non solo nelle malattie cardiovascolari che sono dilaganti e di grande impatto in termini socio-economici, ma anche in tutte quelle patologie d'organo in cui il miglioramento sia della perfusione sanguigna sia degli scambi cellula-lume intracapillare è compromesso.

Nell'anno in corso, il tema di ricerca "Glycocalyx in Physiology and Vascular Related Diseases" è nato con lo scopo dichiarato di presentare il ruolo del glicocalice nella meccanotrasduzione vascolare, nella permeabilità, nell'angiogenesi, nonché l'alterazione di tale strato che riveste la superficie luminale delle cellule endoteliali vascolari che si verifica in varie patologie. Tuttavia, nonostante l'elevato livello di approfondimento dei lavori, i dettagli delle cascate di segnalazione del glicocalice nella fisiologia e nella patologia vascolare devono ancora essere chiariti (51). Considerazioni simili sono state indicate in precedenza nel numero tematico Glycocalyx in Human Disease (52).

D'altra parte, in articoli pubblicati sulla più prestigiosa rivista di fisiologia, i regolati processi di fuoriuscita vascolare di soluti o cellule e i processi di segnalazione endoteliale che li controllano, nonché il ruolo dell'acido ialuronico come regolatore immunitario nelle malattie umane, sono stati recentemente rivisti senza tenere conto del contributo del glicocalice (53,54). L'importanza dei radicali liberi nel controllo fisiologico della funzione cellulare è ben nota (55) e questo potrebbe portare a un'ottimizza-



zione dell'eustress ossidativo sistemico, con conseguenti indagini diagnostiche e personalizzazione delle terapie. Il tutto nella speranza che le armi mediche disponibili colpiscano il bersaglio, portando a un miglioramento delle condizioni di salute degli esseri umani.

Lista delle abbreviazioni

ARE: Antioxidant Response Element

LOPs: Lipid Oxidation Products

M-AHT: Major AutoHemoTherapy

NRF2: Nuclear factor erythroid 2-Related Factor 2

ROS: Reactive Oxygen Species

Bibliografia

- Schirmacher V.** *Less Can Be More: The Hormesis Theory of Stress Adaptation in the Global Biosphere and Its Implications.* Biomedicines. 2021;9(3):293. doi: 10.3390/biomedicines9030293.
- Kyröläinen H, Pihlainen K, Vaara JP, Ojanen T, Santtila M.** *Optimising training adaptations and performance in military environment.* J Sci Med Sport. 2018;21(11):1131-1138. doi: 10.1016/j.jsams.2017.11.019.
- Alessi J, de Oliveira GB, Schaan BD, Telo GH.** *Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes.* Diabetol Metab Syndr 2020;12:80. doi: 10.1186/s13098-020-00583-7
- Sies H.** *Oxidative eustress: On constant alert for redox homeostasis.* Redox Biol. 2021;41:101867. doi: 10.1016/j.redox.2021.101867.
- Azzi A.** *Oxidative Stress: What Is It? Can It Be Measured? Where Is It Located? Can It Be Good or Bad? Can It Be Prevented? Can It Be Cured?* Antioxidants (Basel). 2022;11(8):1431. doi: 10.3390/antiox11081431.
- Sinclair DA, LaPlante MD.** *Lifespan: Why We Age and Why We Don't Have To.* Atria Books (2019). ISBN: 9781501191978
- Tricarico G, Travagli V.** *The Relationship between Ozone and Human Blood in the Course of a Well-Controlled, Mild, and Transitory Oxidative Eustress.* Antioxidants (Basel). 2021;10(12):1946. doi: 10.3390/antiox10121946.
- NATO.** (2017) *Science and Technology Organization. Integrative Medicine Interventions for Military Personnel (STO Technical Report) [online].* ISBN 978-92-837-2035-5. DOI: 10.14339/STO-TR-HFM-195. Available from: https://www.sto.nato.int/publications/Pages/Technical_Reports_list.aspx
- Quintero R, Schwartz A.** *Ozonotherapy and legislation. Analysis for its regularization.* Ozone Therapy Global Journal [Online], 2012; 2(1): 51-90. <http://www.xn--revis-taepaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/15> Accessed 31 August 2022
- Gadelha Serra ME.** *Ozone Therapy in Dentistry: Recognition from Brazilian Authorities [abstract].* Journal of Ozone Therapy 2019; 3 Suppl. 4: 41-42. doi: 10.7203/jo3t.3.4.2019.15524.
- TeleSurTV.net.** *Pdte. Maduro inaugura Centro Científico de Ozono en Venezuela [online]* <https://www.telesurtv.net/news/venezuela-presidente-maduro-inaugura-centro-cientifico-ozono-20210117-0025.html>. Accessed 4 August 2022
- Marco Normativo CNDH.** *Ley Estatal de Salud del Estado de Nuevo León.* 1 June 2018. Pp. 24 and 47. Available at: https://armonizacion.cndh.org.mx/Content/Files/PMayores/Salud/18Ley_ESE_NL.pdf. Accessed 31 August 2022
- Thompson T.** *Observation on the Medical Administration of Ozonized Oils.* Medico-Chirurgical Transactions, 1859, 42: 349.
- Stoker G.** *The surgical use of ozone.* Lancet 1916; 188(4860): 712. doi: 10.1016/S0140-6736(01)31717-8
- Wolff H.** *Das Medizinische Ozon: Theoretische Grundlagen, Therapeutische Anwen-Dungen.* Verlag für Medizin, Dr. Fischer; Heidelberg, Germany: 1979.
- Hao K, Tang S, Xie H, Li X, He X.** *Application of ozone therapy in interventional medicine.* J Interv Med. 2019;2(1):8-11. doi: 10.1016/j.jimed.2019.05.003.
- Bocci V, Zanardi I, Borrelli E, Travagli V.** *Reliable and effective oxygen-ozone therapy at a crossroads with ozonated saline infusion and ozone rectal insufflation.* J Pharm Pharmacol 2012; 64: 482-489. doi:10.1111/j.2042-7158.2011.01427.x.
- Gil del Valle L, Delgado Guerra MM, Carballo-Reyes AL, Sánchez Márquez JA, López Fernández OE, Fonseca Betancourt F, et al.** *Observancia de reacciones adversas y análisis de cumplimiento de bioseguridad en la aplicación rectal de ozonoterapia en pacientes cubanos con infección aguda o convalecientes de COVID-19 [Observance of adverse reactions and analysis of biosafety compliance in the rectal application of ozone therapy in COVID-19 Cuban patients with acute infection or convalescent].* J Pharm Pharmacogn Res 2021;9(4): 465-473
- Miroshin SI, Peretyagin SP.** *Technologies of ozone therapy in military medicine, in Schwartz A. "Abstract. III Congreso Internacional de AEPROMO." Ozone Therapy Global Journal [Online], 2012; 2(2): 71. Available online at: <https://www.saude-comozonio.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Dialnet-AbstractIII Congreso Internacional De AEPROMO-4828946-6.pdf>*
- Baranova IB, Gumeniuk AF, Semenenko AI, Iliuk IA, Osypenko IP.** *Озонотерапія як складова комплексної програми реабілітації хворих після полісегментарної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2 [Ozone therapy as a component of a comprehensive rehabilitation program for patients after polysegmental pneumonia associated with SARS-CoV2 infection].* Zapor Med J 2021; 23(6): 752-758. doi: 10.14739/2310-1210.2021.6.233891



- 21 Ministério da Defesa - Força Aérea Brasileira.** *Odontoclínica de Brasília realiza palestra sobre Ozonioterapia. Método pode ajudar na cicatrização e na ação de descontaminação bucal.* Available online at: <https://www.fab.mil.br/noticias/mostra/34863/PALESTRA%20-%20odontocl%C3%ADnica%20de%20Bras%C3%ADlia%20realiza%20palestra%20sobre%20Ozonioterapia>
- 22 Albatanony AA, El-Khateep YM, Sadek SA, Baghid AS.** *Evaluation of the effect of ozone therapy in diabetic foot ulcers.* *Menoufia Med J* 2019;32:1272-1276. doi: 10.4103/mmj.mmj_20_19
- 23 Shah P, Shyam AK, Shah S.** *Adjuvant combined ozone therapy for extensive wound over tibia.* *Indian J Orthop.* 2011;45(4):376-379. doi: 10.4103/0019-5413.80332.
- 24 Wu X, Li Z, Liu X, Peng H, Huang Y, Luo G, Peng K.** *Major ozonated autohemotherapy promotes the recovery of upper limb motor function in patients with acute cerebral infarction.* *Neural Regen Res.* 2013;8(5):461-468. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.05.010.
- 25 He S, Chen W, Xia J, Lai Z, Yu D, Yao J, Cai S.** *Effects of ozone autohemotherapy on blood VEGF, TGF- β and PDGF levels after finger replantation.* *Ann Palliat Med.* 2020;9(5):3332-3339. doi: 10.21037/apm-20-1467.
- 26 Gencer-atalay K. , Sahin T.** *Could ozone therapy be used to prevent COVID-19?.* *Marmara Med J.* 2022; 35(2): 196-201. doi:10.5472/marumj.1121363
- 27 Cordero Eiriz A, Peña Sánchez M., González García S, Borroto V, Padilla Puente E.** *Seguridad de la ozonoterapia aplicada por diferentes vías en pacientes con ictus isquémico [Safety of Ozone Therapy Applied by Different Routes in Patients with Ischemic Stroke]* *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación* 2021;13(2):1-18.
- 28 Qiu J, Chen HS.** *Efficacy and safety of ozone therapy administered by autologous blood transfusion for acute ischemic stroke:* *study protocol for a multi-center open-label large-sample parallel randomized controlled trial.* *Asia Pacific Journal of Clinical Trials: Nervous System Diseases,* 2016; 1(2); 37. doi: 10.4103/2468-5577.181233
- 29 Izadi M, Bozorgi M, Hosseine MS, Khalili N, Jonaidi-Jafari N.** *Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone.* *Medicine (Baltimore)* 2018;97(48):e12505. doi:10.1097/MD.00000000000012505
- 30 Andryushchenko VV, Kurdil NV, Struk VF, Kalish MM.** *Actual issues of the practical use of parenteral ozone therapy in emergency medicine.* *Emergency Medicine* 2019; 8(103):127. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.103.2019.192383>
- 31 Dawson A, Wang Y, Li Y, LeMaire SA, Shen YH.** *New Technologies with Increased Precision Improve Understanding of Endothelial Cell Heterogeneity in Cardiovascular Health and Disease.* *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:679995. doi:10.3389/fcell.2021.679995
- 32 Patterson EK, Cepinskas G, Fraser DD.** *Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury.* *Front Med (Lausanne).* 2022;9:898592. doi:10.3389/fmed.2022.898592
- 33 Chatterjee S.** *Endothelial Mechanotransduction, Redox Signaling and the Regulation of Vascular Inflammatory Pathways.* *Front Physiol.* 2018;9:524. doi:10.3389/fphys.2018.00524
- 34 Psefteli PM, Kitscha P, Vizcay G, Chapple SJ, MannGE, et al.** *Glycocalyx sialic acids regulate Nrf2-mediated signaling by fluid shear stress in human endothelial cells.* *Redox Biol.* 2021;38:101816. doi:10.1016/j.redox.2020.101816
- 35 Dogné S, Flamion B, Caron N.** *Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications: Involvement of Hyaluronan and Hyaluronidases.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(7):1427-1439. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310839
- 36 Wang L, Cheng CK, Yi M, Lui KO, Huang Y.** *Targeting endothelial dysfunction and inflammation.* *J Mol Cell Cardiol.* 2022;168:58-67. doi:10.1016/j.yjmcc.2022.04.011
- 37 Banerjee S, Mwangi JG, Stanley TK, Mitra R, Ebong EE.** *Regeneration and Assessment of the Endothelial Glycocalyx To Address Cardiovascular Disease.* *Ind Eng Chem Res* 2021;60(48):17328-17347. doi: 10.1021/acs.iecr.1c03074
- 38 Britten MW, Lümers L, Tominaga K, Peters J, Dirkmann D.** *Glycocalyx components affect platelet function, whole blood coagulation, and fibrinolysis: an in vitro study suggesting a link to trauma-induced coagulopathy.* *BMC Anesthesiol* 2021;21:83. doi: 10.1186/s12871-021-01300-1
- 39 Ding YN, Wang HY, Chen HZ, Liu DP.** *Targeting senescent cells for vascular aging and related diseases.* *J Mol Cell Cardiol.* 2022;162:43-52. doi:10.1016/j.yjmcc.2021.08.009
- 40 Taniguchi N, Kizuka Y, Takamatsu S, Miyoshi E, Gao C, Suzuki K, et al.** *Glyco-redox, a link between oxidative stress and changes of glycans: Lessons from research on glutathione, reactive oxygen and nitrogen species to glycobiology.* *Arch Biochem Biophys.* 2016;595:72-80. doi:10.1016/j.abb.2015.11.024
- 41 Vigneshwar, N.G., Moore, H.B., Moore, E.E. (2022).** *Pathophysiology: Trauma-Induced Coagulopathy.* In: Pape, H.C., Borrelli Jr., J., Moore, E.E., Pfeifer, R., Stahel, P.F. (eds) *Textbook of Polytrauma Management*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-95906-7_10
- 42 Bocci, V. (2010).** *The Clinical Application of Ozonotherapy.* In: *Ozone. A New Medical Drug.* Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9234-2_9.
- 43 Lamparter L, Galic M.** *Cellular Membranes, a Versatile Adaptive Composite Material.* *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:684. doi:10.3389/fcell.2020.00684



- 44 **Doostmohammadi A, Ladoux B.** *Physics of liquid crystals in cell biology* [published correction appears in Trends Cell Biol. 2022;32(4):365]. Trends Cell Biol. 2022;32(2):140-150. doi:10.1016/j.tcb.2021.09.012
- 45 **Sterling JD, Jiang W, Botello-Smith WM, Luo YL.** *Ion Pairing and Dielectric Decrement in Glycosaminoglycan Brushes.* J Phys Chem B. 2021;125(10):2771-2780. doi:10.1021/acs.jpcc.0c11571
- 46 **Wollborn J, Hassenzahl LO, Reker D, Staehle H F, Omlor AM, Baar W, et al.** *Diagnosing capillary leak in critically ill patients: development of an innovative scoring instrument for non-invasive detection.* Ann Intensive Care. 2021;11(1):175. doi:10.1186/s13613-021-00965-8
- 47 **Ivanov YD, Kozlov AF, Galiullin RA, Valueva AA, Pleshakova TO.** *The Dependence of Spontaneous Charge Generation in Water on its Flow Rate in a Flow-Based Analytical System.* Applied Sciences. 2020; 10(7):2444. <https://doi.org/10.3390/app10072444>
- 48 **Trivedi DP, Hallock KJ, Bergethon PR.** *Electric fields caused by blood flow modulate vascular endothelial electrophysiology and nitric oxide production.* Bioelectromagnetics. 2013;34(1):22-30. doi:10.1002/bem.21741
- 49 **Minasyan H.** *Oxycytosis and the role of triboelectricity and oxidation in bacteria clearing from the bloodstream.* Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2021;11(2):23-28. Published 2021 May 20. doi:10.1556/1886.2021.00008
- 50 **Sterling JD, Jiang W, Luo YL.** *Ion-specific partition energies in a heparan sulfate glyocalyx model.* Biophys J 2022;121(3, Suppl. 1):536a
- 51 **Zeng Y, Fu BM.** *Editorial: Glyocalyx in Physiology and Vascular Related Diseases.* Front Cell Dev Biol. 2022;9:834280. doi:10.3389/fcell.2021.834280
- 52 **Goligorsky MS.** *The Cell "Coat of Many Colors".* Am J Pathol. 2020;190(4):728-731. doi:10.1016/j.ajpath.2020.02.002
- 53 **Wettschureck N, Strilic B, Offermanns S.** *Passing the Vascular Barrier: Endothelial Signaling Processes Controlling Extravasation.* Physiol Rev. 2019;99(3):1467-1525. doi:10.1152/physrev.00037.2018
- 54 **Jiang D, Liang J, Noble PW.** *Hyaluronan as an immune regulator in human diseases.* Physiol Rev. 2011;91(1):221-264. doi:10.1152/physrev.00052.2009
- 55 **Dröge W.** *Free radicals in the physiological control of cell function.* Physiol Rev. 2002;82(1):47-95. doi:10.1152/physrev.00018.2001.

Disclosures:

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

Articolo ricevuto il 08.09.2022; rivisto il 25.10.2022; accettato il 22.02.2023.



STATO MAGGIORE DELLA DIFESA
ISPETTORATO GENERALE DELLA SANITÀ MILITARE

Accordo di collaborazione tra il
Ministero della Salute e Ministero della
Difesa per la promozione della donazione di
sangue ed emocomponenti

UN CONTRIBUTO
DELLE FORZE ARMATE
PER SALVARE VITE UMANE



In data 13 dicembre 2022 l'Ispettorato Generale della Sanità Militare, ha sottoscritto un Accordo di collaborazione con il Ministero della Salute per la realizzazione, a cura del Servizio Trasfusiinale Militare, di un progetto di iniziative di comunicazione e informazione sul territorio nazionale per la promozione della donazione di sangue ed emocomponenti nella popolazione sanitaria militare da attuarsi nel corso del corrente anno.

Il progetto ha l'obiettivo di incrementare il numero di donatori di sangue ed emocomponenti soprattutto tra la popolazione militare che rappresenta, per età anagrafica e condizioni psico-fisiche, un efficace serbatoio da cui attingere per le esigenze dei sistemi sanitari sia militare che civile, attraverso azioni mirate di comunicazione, informazione e sensibilizzazione, ponendo una particolare attenzione alle Scuole di Formazione e alle Accademie Militari.



Systemic oxidative eustress as a weapon and vascular endothelial glycocalyx as a target

Valter Travagli* Gerardo Tricarico**

Abstract - Human organisms have developed, during their evolution over the last 750,000 years, additional systems in terms of safety, and survival from damage caused by the outside world, with sophisticated DNA repair systems, buffering systems and balancing of vital functions for both inorganic and organic biochemical aspects. In recent years, it has become increasingly evident the importance of pro-oxidant/antioxidant balance at the level of cellular components and cellular metabolism involved in cell proliferation and adaptation, especially on systems that activate transcriptional pathways aimed at repairing damaged DNA. The vascular endothelium, and in particular the portion represented by the glycocalyx, increasingly represents the typifying element at a physiological and pathological level. The exposure of these endothelial cells to numerous harmful factors, leads to DNA damage with subsequent alterations in cell function. On the other hand, the same cells have over time developed 'survival' systems capable of activating an epigenetic repair of the damaged DNA with restoration of correct function through appropriate transcriptional pathways, both cytoplasmic and nuclear.

The correct use of pro-oxidants like ozone leads to a paradoxical restorative effect on the organism, with particular emphasis at the cardiovascular level. Moreover, ozone therapy could act, in an indirect manner, on the corpuscular elements of the blood, also affecting the triboelectricity of the circulatory stream. Food for thoughts of systemic ozone therapy as a "health weapon" targeting the vascular endothelial glycocalyx will be presented.

Keywords: Oxidative stress; Hormetic effects; Vascular endothelium; Glycocalyx; Systemic Ozone Therapy; DNA repair.

Key messages:

- Innovative therapeutic techniques, applicable both in the context of modern warfare and in peacetime military operations.
- Basic medical research with translational and clinical research potential with foreseeable impact on medical practice.

Introduction

During evolution over the last 750,000 years, human organisms have developed defence and survival mechanisms from damage caused by the outside world, with sophisticated DNA repair systems, buffering systems and balancing of vital functions for both inorganic (eg pH, electrolytes, metal ions interactions) and organic (eg glycaemia, hormones) biochemical aspects. On the other hand,

adaptation to stress results to the hormesis theory, based on an evolutionary ancient biphasic dose-response of cells (1). Also, physical task requirements should be the basis for adaptation, a main goal setting in military training (2). As for therapeutic treatment, sometimes the exogenous exceeding of physiological limits of a biomolecule represents an advantageous and sometimes abused criterion, as in the case of corticosteroids (3).

In recent years has become increasingly evident the importance of pro-oxidant/antioxidant balance at the level of cellular components and cellular metabolism involved in cell proliferation, adaptation and DNA reparation. Both biochemical principles and hormetic aspects in this regard are now authoritatively described (4, 5), also in terms of epigenome controlling information and safeguarding basic genetic DNA to Sinclair's provocative statement that

* Department of Biotechnology, Chemistry and Pharmacy, University of Siena, Italy

** Complex Structure under the Direction of the Odontostomatology University, Sant'Andrea Hospital, Vercelli, Italy

Corresponding: Email: valter.travagli@unisi.it; Phone: +39 0577 234317; Fax: +39 0577 234259



“Aging is a disease, and that disease is treatable.” (6). The correct application of chemical agents with pro-oxidant effect leads to a paradoxical outcome on the organism. Among these, a prominent place is occupied by the therapeutic use of oxygen-ozone gas mixtures, commonly known as ozone therapy (7).

For some time, military settings have shown some knowledge and interest in ozone therapy. According to the NATO technical report about integrative medicine interventions for military personnel (8), oxygen/ozone therapy is a bio-oxidative therapy that involves administering small amounts of ozone into the body for the prevention and treatment of disease. As for the international regulatory aspects, the situation is very varied and there are currently no up-to-date articles (9) except for National propositions (10-12).

Historically, apart from the topical use of pioneering medical administration of ozonated oils around the second half of the 1800s (13) as well as the use of gaseous ozone to treat wounds during the First World War (14), licensed physicians in Germany have used ozone therapy since the early 1960’s (15). Moreover, application of ozone therapy in interventional medicine has been recently reviewed (16). The primary philosophy behind bio-oxidative therapies had been a simple one. The accumulation of toxins in the body is normally burnt up by the process of oxidation, a process wherein a substance is changed chemically because of the effect of oxygen on it. Oxidation breaks the toxins down into carbon dioxide and water and eliminates them from the body. However, if the oxygen system of the body is weak or deficient, our bodies cannot adequately eliminate toxins. Then, noxious reactions can occur, among them DNA alterations, as well as fatigue and a

wide range of diseases can result when poor oxygenation is chronic. Apart from the plethora of pathologies to be treated, anecdotal evidence and/or quacks damaging the credibility of this branch of regenerative medicine, as a first aspect there is the need to operate according to two fundamental criteria: standardization and documentation, starting from the accurate methods of administration. In this respect, both intravenous infusion of ozonated physiological solutions (mainly in Russia), and rectal insufflation (mainly in Cuba) have inherent criticalities, regardless of their possible therapeutic potential (17-20). Similarly, dental applications using ozone in its gaseous state, dissolved in aqueous solutions or ozonated derivatives from plant matrices (21), as well as topical applications in diabetic foot ulcers or wounds (22,23)

can be considered weapons with reduced range. In connection with the standardization requirements indicated above, only the commonly known as major auto-hemotherapy (M-AHT) can be regarded as a massive therapeutic weapon. It is an *ex vivo* extra-vascular treatment in a static model of autologous blood treated with an anticoagulant to be reinfused within a brief period (about 20 min) to the same patient (7). The therapeutic potential of this treatment is recognizable from the numerous clinical reports. Table 1 summarizes military or, at any rate, state-owned hospitals commonly use of M-AHT in an international perspective (**Table 1**) (24-30)

Glycocalyx as a target

Changes in endothelial cells of patients with risk factors for vascular disease

Tab. 1 - Clinical studies concerning M-AHT carried out at either military or state-owned hospitals

Pathology (n. patients treated)	Structure (Location)
Stroke (70)	Departamento de Medicina Física y Rehabilitación del Instituto de Neurología y Neurocirugía Departamento de Ozonoterapia del Policlínico Rampa, La Habana (Cuba)
Acute cerebral infarction (43)	Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command (China)
Finger replantation (75)	The Third People’s Hospital of Cixi City (China)
Preventive effect of ozone therapy against COVID-19 (71)	Marmara University (Turkey)
Chronic wounds (8)	Baqiyatallah University of Medical Sciences (Iran)
Acute ischemic stroke (2,500; study protocol)	General Hospital of Shenyang Military Region (China)
Wide range of acute and chronic diseases and emergency conditions (25)	Kyiv City Clinical Emergency Hospital (Ukraine)



may provide useful information about how vascular system respond to oxidative stress (31). In particular, blood variation in the microcirculation exposes the tissues to multiple damages due to the drop of circulating oxygen, the reduced elimination of CO₂ and toxins, and the lack of or reduced control and preventive action carried out by leukocytes regarding metabolites and information useful for the normal functioning of cells. Moreover, vascular endothelial glycocalyx contributes to vascular protection, depending on the anatomical location and pathological conditions (32-36). Normal glycocalyx shows physiological sliding of the corpuscular elements of the blood and regulates vascular tone (37). The loss of physiological glycocalyx causes the onset of parietal thrombosis, and imbalance in vascular endothelial restoration (38,39).

If the damage to the endothelial cell involves its DNA, this does not allow the normal structure of the glycocalyx to be reconstituted. It follows that the action aimed at restoring the activity and function of the glycocalyx must pass through the restoration of the normal function of ribosomal protein synthesis and correct DNA genetic information. The antioxidant response element (ARE) system represents the epigenetic information system responsible for repairing the basic DNA and gene expression related to the function of that particular endothelial cell. The link oxidative stress - structural and functional changes of glycocalyx represents an interesting area for glyco-redox regulation related to diseases (40).

Therapeutic applications of Ozone therapy

First, it is necessary to clear the field of a common misunderstanding about the use ozone therapy in infectious diseases.

In fact, ozone does not enter the vascular system as such and therefore cannot exert a direct sterilising action on blood or tissues. On the other hand, it must be understood that ozone is useful as an immune modulator, increasing both the speed and the volume of the immune reaction by increasing the number of the T-lymphocytes, and in case of viral infective disseminated diseases increasing the CD8+ T-lymphocytes subpopulation. Such a phenomenon follows a helpful vascular endothelial intervention, most likely with the involvement of the corresponding glycocalyx, as evidenced in many other cases, like trauma-induced

coagulopathy (41).

Analogously, ozone therapy has no direct antitumoral activity in metastatic cancer because neoplastic cells are resistant, even if it could have positive effects as an adjuvant therapy where there is an analogous CD8+ lymphocytes cytotoxicity against tumoral cells.

Schematically, during M-AHT, hydrophilic reactive oxygen species (ROS) and LOPs are produced in controlled quantities because of the reaction between whole blood and the gaseous oxygen-ozone mixture within the device used to perform the therapeutic treatment. The actions induced by

Tab. 2 - Medical specialities in which M-AHT has found application.

Aerospace medicine	Haematology	Otorhinolaryngology
Allergy and immunology	Infectious disease	Palliative care
Anesthesiology	Intensive care medicine	Pediatrics
Angiology	Internal medicine	Physical medicine and rehabilitation
Bariatrics	Interventional radiology	Psychiatry
Cardiology	Medical biochemistry	Respiratory medicine
Clinical neurophysiology	Neonatology	Reproductive endocrinology and infertility
Colorectal surgery	Nephrology	Rheumatology
Dermatology	Neurology	Sports medicine
Emergency medicine	Obstetrics and gynaecology	Stomatology
Endocrinology	Oncology	Surgery
Gastroenterology	Ophthalmology	Urology
Geriatrics	Orthopaedics	



the re-infusion of blood adequately treated with gaseous oxygen-ozone mixture are capable of activating multiple and different mechanisms of action, acting over time in a continuous and synergetic manner, justifying the therapeutic indications shown in (**Table 2**) (7, 42).

Biophysical perspectives

A mechanism at the level of the vascular endothelium cells with transformations of its own liquid crystalline behavior is functional and physiologically conceivable (43). Accordingly, the accelerated migration stage is necessarily related to a mechanism of reduction of membrane rigidity in analogy to the rearrangement of molecules in the cholesteric, smectic, nematic phases of liquid crystals (44). Such a behaviour modulates exchanges through the thin barrier of the endothelial cell whose thickness does not exceed 1 μm . Moreover, phase transitions could occur due to the changes in the apical cell polarity that the mechanical force of shear stress, exerted by the blood flow on the glycocalyx attached to the endothelium (45). In other terms, we can assume that blood vessels become electrical conductors with an intrinsic electric charge and capable of generating a magnetic field, albeit a very small one. On the other hand, in all pathological conditions in which the vascular glycocalyx loses its characteristics, and the cell is unable to repair it due to defective synthesis because of DNA damage, a significant variation in the typical properties between blood corpuscles and the vascular wall of various anatomical districts is plausible, with particular interest in those portions of the body where blood flow is less rapid (46).

Summarizing, extra-corporeal treatment of the blood by an oxygen-ozone mixture

could act both indirectly - through the production of effector molecules ROS e LOPs - and directly through energy transport on the triboelectricity of the circulatory stream (47), also affecting the corpuscular elements of the blood [48,49] by specifically involving the glycocalyx, as also confirmed in in vitro model (45,50).

Conclusions

This paper is not intended to be a comprehensive review of all aspects related to the state-of-the-art of both biochemical aspects of redox reaction in the blood and their interaction with the glycocalyx of the vascular endothelium in physiological and etiopathogenetic terms. Our aim is rather to suggest a different viewpoint for the understanding and therapeutic treatment of pathologies where cellular and tissue ischaemic damage is predominant, not only in cardiovascular diseases that are rampant and very impactful in socio-economic terms, but also in all those organ pathologies where the improvement of both blood perfusion and cell-intracapillary lumen exchange is compromised.

In the present year, the research topic "Glycocalyx in Physiology and Vascular Related Diseases." originated with the stated purpose of presenting the role of glycocalyx in vascular mechanotransduction, permeability, angiogenesis, as well as the disruption of such a layer coating the luminal surface of vascular endothelial cells occurs in various diseases. However, despite the high level of depth of the papers, the details of glycocalyx signalling cascades in the vascular physiology and pathology are yet to be clarified (51). Similar considerations were indicated earlier in the Glycocalyx in

Human Disease Theme Issue (52).

On the other hand, in articles published in the most prestigious journal in the field of physiology the processes of regulated extravasation of solutes or cells, and the endothelial signaling processes controlling them as well as the role of hyaluronan as an immune regulator in human diseases have been recently reviewed without taking into account the contribution of the glycocalyx (53,54). The importance of free radicals in the physiological control of cell function is well-known (55) and this could lead to an optimisation of systemic oxidative eustress, with provision for diagnostic investigations and personalisation of therapies. All in the hope that the available medical weapons will hit the target, leading to improved health conditions for human beings.

List of abbreviations

ARE: Antioxidant Response Element
LOPs: Lipid Oxidation Products
M-AHT: Major AutoHemoTherapy
NRF2: Nuclear factor erythroid 2-Related Factor 2
ROS: Reactive Oxygen Species

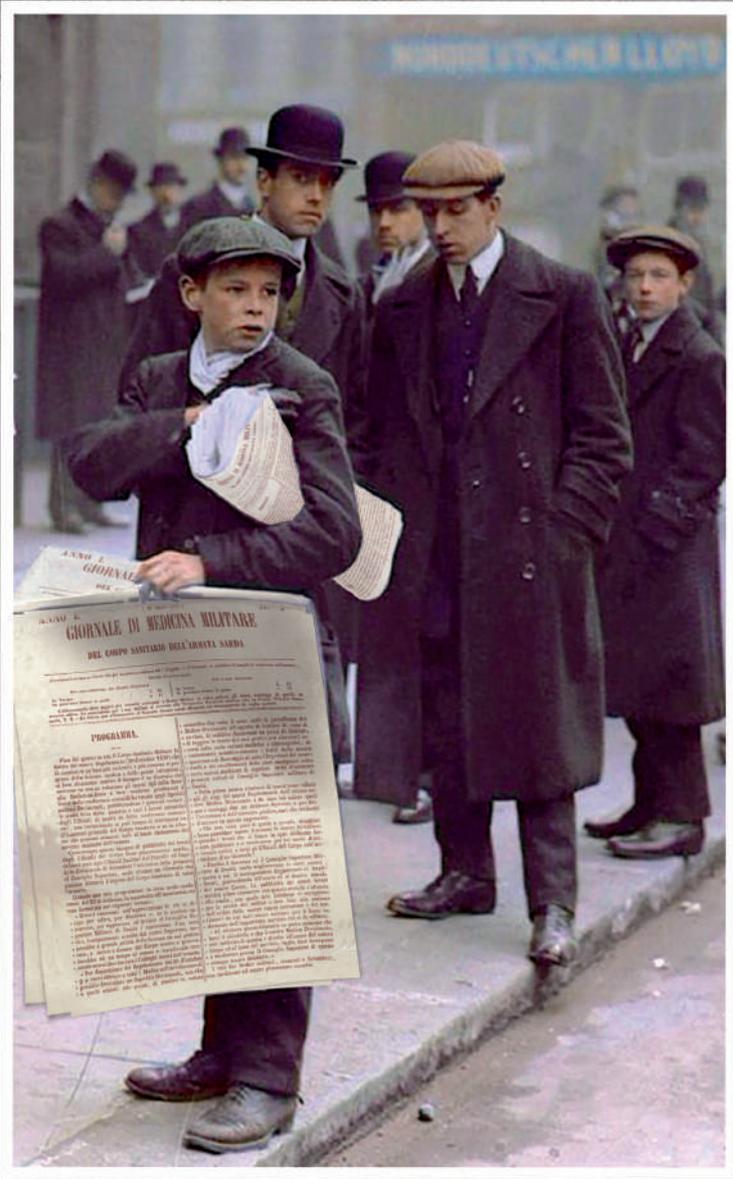
Disclosures:

The Author declare that he has no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received September 08, 2022; revised October 22, 2022; accepted February 22, 2023.

Il Giornale di Medicina Militare

dal 1851 la voce della Sanità Militare...



...lo strumento di divulgazione
della Medicina Militare

CONDIZIONI DI ABBONAMENTO

Italia: € 36,15; Fasc. singolo (annata in corso) € 5,16; Fasc. singolo (annate arretrate) € 7,75

Estero: € 86,00 - \$ 125,20

Librerie: Sconto del 10% sull'importo annuo: Italia € 32,54; Estero € 77,40 - \$ 112,80

L'abbonamento annuo al periodico "Giornale di Medicina Militare" può essere effettuato mediante:

c/c postale intestato a Difesa Servizi S.p.A. Nr. conto 1048034431

IBAN: IT45Y0760103200001048034431

Ragione Sociale - Difesa Servizi S.p.A.

Indicare in causale: Abbonamento Giornale di Medicina Militare, il codice abbonato (in caso di rinnovo), cognome, nome e indirizzo esatto per la spedizione. Inviare copia della ricevuta del versamento alla Redazione del periodico e a Difesa Servizi S.p.A. via e-mail a gmedmil@igesan.difesa.it - segreteria@difesaservizi.it

BancoPosta

CONTI CORRENTI POSTALI - Ricevuta di Versamento

€ sul C/c n. di Euro

IMPORTO IN LETTERE
INTESTATO A **DIFESA SERVIZI S.P.A.**

VIA FLAMINIA, 335 - 00196 ROMA

CAUSALE **ABBONAMENTO AL GIORNALE DI MEDICINA MILITARE**

ESEGUITO DA _____
VIA - PIAZZA _____
CAP _____
LOCALITÀ _____

BOLO DELL'UFFICIO POSTALE

CONTI CORRENTI POSTALI - Ricevuta di Accredito

BancoPosta

€ sul C/c n. di Euro

TD **123** IMPORTO IN LETTERE
INTESTATO A **DIFESA SERVIZI S.P.A.**

VIA FLAMINIA, 335 - 00196 ROMA

CAUSALE **ABBONAMENTO AL GIORNALE DI MEDICINA MILITARE**

ESEGUITO DA _____
VIA - PIAZZA _____
CAP _____
LOCALITÀ _____

BOLO DELL'UFFICIO POSTALE
codice bancario

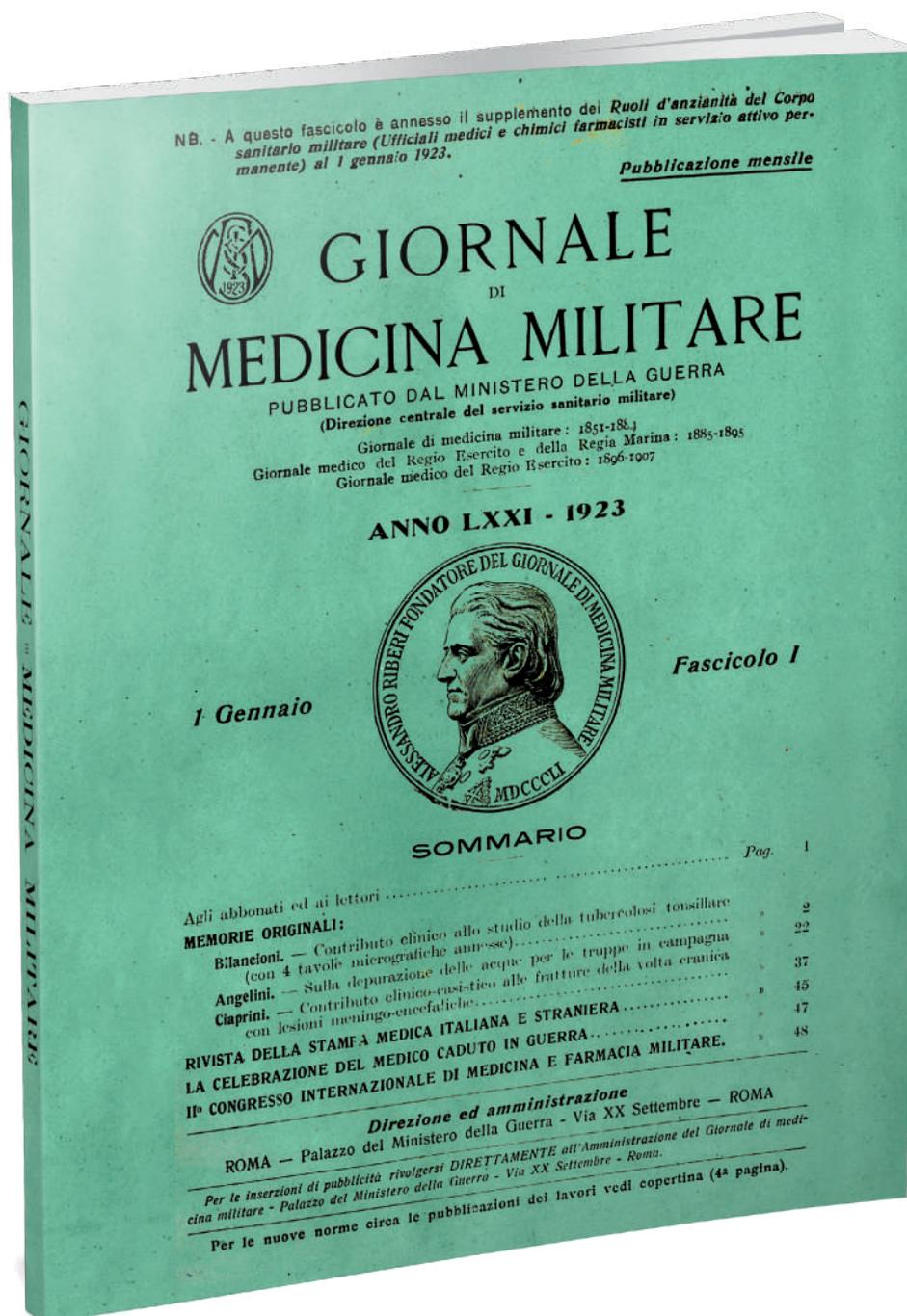
IMPORTANTE NON SCRIVERE NELLA ZONA SOTTOSTANTE
numero conto tipo documento



LE PAGINE DELLA STORIA



SPUNTI DAL GIORNALE DI MEDICINA MILITARE DI CENTO ANNI FA: 1923





OSPEDALE MILITARE PRINCIPALE DI BARI

Contributo allo studio delle psicosi di guerra
per il dott. Giovanni Piccoli, capitano medico.

Nel non breve servizio al Collegio medico di Bari, praticando accertamenti sanitari ai fini della pensione a militari già congedati, mi è accaduto spesso di esaminare individui che furono riformati durante la guerra per alienazione mentale, ed ho osservato che in essi spesso si rilevava, dopo qualche anno dall'epoca della riforma, una sindrome diversa dalla forma morbosa psichica per la quale vennero eliminati, oppure presentavano scarsi reliquati di tale infermità, o sembravano addirittura guariti.

Questi fatti si prestano a qualche breve considerazione che può costituire un modesto e non del tutto inutile contributo all'importante e difficile studio sulle così dette 'psicosi di guerra'.

Durante l'ultima campagna si è constatato con una certa frequenza, e ciò è notorio, che medici di grande valore, espertissimi nelle scienze frenologiche, hanno commesso vari errori nel giudizio diagnostico su psicopatici reduci dal fronte: qualche volta li hanno dichiarati affetti da demenza precoce, o da demenza paralitica, e sotto tale diagnosi furono riformati: mentre poi, dopo qualche tempo questi individui rinsavirono; tal' altra, hanno dichiarato, in un primo tempo, simulatori degli

individui che presentavano delle sindromi di vere psicosi, i quali in seguito, s'intende, peggiorarono, per cui dovettero essere nuovamente ricoverati e ripresi in esame, e naturalmente essere riformati per alienazione mentale.

E' naturale quindi che sorga subito la domanda del perché di tanti errori di diagnosi; specie nei primi tempi, e di tanta deviazione di giudizio medico in persone sì illustri. Il clinico si trovava forse dinanzi a certe forme di psicopatia, di alterazioni mentali non conosciute ampiamente, o per meglio dire, non conosciute intimamente, nelle circostanze più varie ed estese. E fu fatto il quesito, se esiste veramente una forma psicopatica nuova, manifestatasi in guerra. Molti non ammettono che vi siano caratteristiche 'psicosi di guerra'. Certamente, se noi crediamo di trovare tipi clinici nuovi del tutto, sindromi caratteristiche che si differenziano nettamente dalle altre, e che sono fuori della comune esperienza di clinica mentale, certamente nulla troveremo. Ciò non di meno si è avuto modo di osservare frequentissimamente fra militari reduci dalla zona di guerra alterazioni psichiche notevolmente definite per la etiologia, e specifiche per la figura complessiva e per gli esiti e per il trattamento curativo. Queste furono chiamate 'psicosi di guerra'.

Non è che queste forme psicopatiche siano da considerarsi nuove: nò, perché già note fin dal tempo di pace; però esse assunsero una fisionomia caratteristica. Le follie che si riscontrarono nei reduci di guerra furono forme già conosciute dalla patologia mentale, però mai si sono presentate a noi così numerose, così definite, così accentuate, come durante la guerra. Furono sindromi che avevano la caratteristica di verificarsi in soggetti che non avevano mai rivelato in precedenza alcun segno, e che forse, se non ci fosse stata la guerra, non le avrebbero mai presentate, e che avevano un'apparenza impressionante perché costituite da quadri clinici imponenti, ma che poi, e questo è l'importante e il peculiare, in tempo relativamente breve si attenuavano e si emendavano anche.

I.- *Etiologia delle psicosi di guerra.* - La vita di guerra sottopone il cervello umano a condizioni sfavorevolissime che turbano in modo più o meno profondo la funzione nervosa e psichica degli individui. I fattori principali che generano tali psicosi si possono raggruppare a tre: lo strapazzo fisio-psichico; il fattore emotivo; il fattore tossico.

1. *Lo strapazzo fisio-psichico.* - Chi è stato come lo scrivente in trincea, può farsi un concetto esatto intorno alla vita che ivi si conduceva. Spesso, per ragioni imprescindibili, cambiava il ritmo della vita.

Di notte si mangiava, perché solo di notte poteva giungere il rancio confezionato parecchie ore prima in località arretrate e distanti dalle prime linee: spesso si soffriva la sete, specie se di estate. Il turno di sentinella, di pattuglia e di *corvè* spossava: si doveva aspettare la notte per soddisfare certi bisogni corporali.



Il fango della trincea, l'umidità, il freddo dei ricoveri in inverno; l'afa, il caldo, il fetore in estate; i numerosi parassiti che infastidivano e impedivano di riposare: a ciò si aggiunga la deficienza del sonno riparatore. I turni di riposo nelle retrovie erano sì gravosi e penosi per le fatiche, che la truppa preferiva talvolta la vita terribile e pericolosa della trincea. A tutto questo si unisce il pensiero dei genitori, dei figli e della consorte lontani, forse malati, in preda spesso a difficoltà economiche.

Tutti questi fatti producevano nell'individuo un esaurimento delle condizioni fisiche e delle facoltà psichiche.

2. *Il fattore emotivo.* - La continua esposizione al tiro delle artiglierie e delle bombarde e delle bombe di aeroplano, il non potersi muovere senza essere presi di mira dal fucile della sentinella nemica, il passare continuamente sotto il tiro della mitragliatrice per recarsi da un posto ad un altro, per necessità e per eseguire degli ordini: lo stesso rumore fragoroso dei proiettili, specie dei grossi calibri, che scoppiavano, e lo sconvolgimento delle trincee colpite dai proiettili, il ferimento e la morte dei vicini, dei compagni o amici carissimi: e ciò nel periodo di calma, di tregua. Nel giorno del combattimento poi, il bombardamento incessante che sbalordiva l'angosciosa attesa dell'ordine di slanciarsi all'assalto, l'uscita dalla trincea, la corsa fremebonda, la sosta sotto il fischiare delle pallottole, tra lo scoppio fragoroso dei proiettili di ogni calibro, la lotta per il possesso della posizione nemica, la vista e il lamento dei feriti che invocavano soccorso, lo spettacolo macabro dei cadaveri mutilati. Sono questi i fattori emotivi che scuotevano e fiaccavano la fibra nervosa.

3. *Il fattore tossico.* - L'alcool veniva consumato oltre misura sotto forma di vino e di liquori: e ben lo sanno i nostri vivandieri, che accumularono, con questo genere di vendita, delle vere ricchezze.

Moltissimi astemi divennero bevitori. Inoltre il tabacco era consumato in maggior quantità dell'usuale: molti, che erano refrattari al fumare, contrassero in zona di guerra tale vizio e divennero impenitenti fumatori.

Si aggiungano le infezioni e le lesioni acute e croniche dei vari visceri, che, se non davano sintomi o disturbi appariscenti, passavano spesso inosservate e sopportate per lungo tempo, intossicando l'organismo.

Questi tre fattori, non operano separatamente, ma assieme, ed è difficile lo scervere quali agiscono in maggior misura e quali in misura minore. E tutti, direttamente o indirettamente, portano un perturbamento che influisce potentemente sulla funzionalità delle cellule cerebrali.

II. - *Sindromi in rapporto ai fattori su esposti.* - In rapporto ai tre fattori su menzionati, si svolgono peculiari sindromi neuro-psichiche. Per solito, quando predomina lo strapazzo fisio-psichico, si determinano nel soggetto fatti astenici con episodi di 'stati sognanti' vaghi, fenomeni stuporosi. Il fattore tossico è piuttosto irritativo, accentua il lato fantasmagorico dei sogni e dei deliri, accentua le allucinazioni su fondo di ottusità mentale; è causa dei deliri allucinatori. Il fattore emotivo provoca tutti i fenomeni inerenti alla emotività depressiva e paurosa.

III. *Tipi di predisposizione individuale.* - 1° *Costituzione psico-nevrastenica.* - Esistono senza dubbio delle caratteristiche individuali di predisposizione. Secondo il Dupré, il tipo predisposto a risentire fortemente lo strapazzo fisio-psichico sarebbe l'ordinario psico-nevrastenico.

Questi è dominato dal senso penoso di fatica, facilmente si esaurisce, sia nello sforzo fisico che in quello intellettuale presenta quindi cefalea, insonnia, astenia generale, disturbi digestivi e conseguente dimagrimento: si nota inoltre palpitazione di cuore, polso frequente con bassa tensione; anche la temperatura è meno elevata.

Tutti o moltissimi tra le vicende della guerra possono fiaccarsi per il superlavoro, essere degli esauriti e resi inadatti a coordinate azioni, ma la psiche rimane integra. Vi sono invece alcuni, di cui ho testè parlato, che insieme alle note di affaticamento psico-nervoso, hanno qualche cosa in sè di 'costituzionale', per cui più che esauriti sono in preda a di squilibrio psichico.

2° *Costituzione emotiva.* - I soggetti a costituzione emotiva sono dominati dalla riflessività nervosa e dalla grande impressionabilità morale. Essi presentano delle stigmati neuro-psichiche, quali: riflessi cutanei e tendinei esagerati, iperestesie sensoriali, iperestesie cutanee, topalgie, dermografismo pronto e persistente, forte impulso cardiaco, polso frequente, teso; disturbi delle secrezioni organiche (salivazione abbondante, sudori profusi), tremori, spasmi, tic, incertezze dei movimenti, talvolta andatura spastica. Per solito sono di umore triste, e se qualche volta sono allegri, tale stato è passeggero. Talvolta sono espansivi, talvolta sono racchiusi in sè stessi; presentano in una parola quella che si



suol chiamare 'affettività ciclotimica'.

Impressionabilissimi, cadono spesso in crisi di angoscia che talvolta è transitoria, episodica, talvolta invece la crisi è intima, centrale. Gli emotivi, dal lato sociale, in rapporto con gli altri uomini, sono timidi d'ordinario.

Presentano spesso fenomeni fisio-psichici simili a quelli della paura: facili arrossamenti nel volto, tachicardia con senso di ambascia alla regione precordiale, esitazione di contegno, di pensiero, di azione. Essi sono degli ipersensitivi in genere e possono essere simpatetici quando si affidano e si confidano negli altri, o paranoidei quando chiusi in sé, diffidano degli altri. Il lato poi manchevole in essi, è nel diminuito potere della volontà: sono degli ipobulici.

3° *Costituzione con predisposizione all'intossicamento.* - E' difficile, anzi è impossibile stabilire, stando alle cognizioni attuali, le caratteristiche individuali di predisposizione ai fatti tossici. Molti non lo affermano.

E' fuor di dubbio però, e la clinica lo dimostra, come vi siano dei cervelli che resistono più o meno alle intossicazioni. E' notorio che durante un accesso febbrile ad una data temperatura non tutti delirano, e se il delirio si presenta, è a forma più o meno accentuata a seconda degli individui. Non tutti reagiscono allo stesso modo ai tossici come l'alcool, il tabacco, e ai vari farmaci. Mentre alcuni sopportano senza avvertire nessun senso di ebbrezza, grandi quantità di alcool, altri invece, da piccole dosi, ne risentono subito l'effetto inebriante. Vi sono degli individui che non sono riusciti mai ad assuefarsi a fumare certe specie di tabacco a forte contenuto nicotinic per i sintomi violenti di avvelenamento che ne risentono; molti altri provano invece una sensazione piacevole.

IV. *L'instabilità mentale.* - Le condizioni che si verificano costantemente nella vita di guerra, quali le intossicazioni (alimentari, batteriche), le emozioni gravi, e il superlavoro, turbano nella maggior parte degli individui il sistema nervoso, ma non le attività psichiche. In alcuni invece, quei fattori sono causa di quello stato che i clinici chiamano 'instabilità mentale', nel quale i poteri superiori del raziocinio e della volontà si sono indeboliti, sono lievemente oscillanti, depressi e dalla sfera

istintivo-sentimentale sorgono esplicazioni psichiche automatiche, disordinate, per cui il contegno dell'individuo è mal sicuro e il carattere mutevole, contraddittorio. Però in questi, per solito, oltre all'esaurimento cerebrale e alla depressione delle facoltà superiori psichiche, all'infuori

di qualche fatto automatico di estrinsecazione interna che qualche volta può seguire, null'altro si determina e i fenomeni sono fugaci.

Molti uomini d'intelletto e di animo elevato, mediante il sentimento del dovere, o il senso della responsabilità, possono riuscire a dominare tale instabilità. Ma in certi individui anormali e neurosici, l'instabilità mentale è più accentuata, compiuta, tipica. In generale predisposti alla psicosi di guerra sono tutti i neurosici, i quali presentano in fondo delle 'deviazioni caratteristiche di sviluppo psichico individuale'. In essi, sotto l'azione dei diversi fattori della vita bellica, si determinano, oltre che delle vere instabilità, spesso dei veri accessi confusionali.

Gli psiconeurastenici e gli individui a carattere ansioso emotivo, che sono nevrosici, sia gli uni che gli altri, caddero difatti facilmente in disordini psichici durante la guerra. Sembra che essi siano i più predisposti alle psicosi di guerra, le quali si esplicano con sindromi caratteristiche in cui si accentuano maggiormente e in forma morbosa i caratteri patologici che le distinguono.

V. *Sindromi delle psicosi di guerra.* - Lo psico-neurastenico è un carattere instabile per natura; sotto l'azione dell'affaticamento, delle emozioni e dei fattori tossici, tale instabilità aumenta, si aggrava. In esso domina il senso di astenia, preoccupazioni ipocondriache ed interpreta le proprie sensazioni interne con caratteri paurosi strani. Nello psicastenico originario costituzionale si nota disquilibrio più che astenia; in quello di guerra, invece, predomina l'astenia, l'abbattimento.

L'ansioso emotivo possiede una sensibilità esagerata, inquieta con i poteri volitivi deboli di fronte a tanta impressionabilità di animo. E' difficile distinguere i tipi su descritti sotto le comuni follie di guerra.

Sotto l'azione degli stimoli patogeni della vita bellica si determinano in tali individui forme di instabilità mentale o addirittura la sindrome con fusionale nei suoi molteplici o ulteriori sviluppi con grande varietà dei quadri psico-morbosi ed anormali. Si osservano quindi arresti, stupori di apparenza amenziale, ovvero indebolimenti mentali che fanno



credere l'individuo affetto da demenza precoce o paralitica. In altri casi si integrarono deliri molteplici e diversi. Si verificarono, specie nei primi tempi, sindromi di psicosi terrificata, il cui contenuto psichico era dato da episodi, impressioni di guerra.

Queste ultime forme si manifestarono più frequentemente nella guerra libica, mentre in questa ultima, predominarono le forme di arresto, lo stupore, Ciò forse a causa delle forti intense emozioni (scoppi di grossi calibri, di bombarde) che si verificarono in questa guerra mondiale; mentre in quella libica predominava nei militari un incubo pauroso; v'era il timore dell'insidia, della sorpresa in mezzo all'oasi o nel deserto, il terrore di rimanere, specie se ferito, nelle mani dei beduini inumani e fanatici, per cui questo preoccupante stato di animo produceva delle *'reveries allucinatorie terrifiche'*. Una caratteristica di queste psicosi di guerra, come già ho accennato, è che esse costituiscono più che altro delle sindromi, dei quadri, degli episodi, anziché delle vere follie come si osservano in tempo di pace, specie nelle forme ebefreniche o paranoide o confusionali; erano transitorie: di fatti in un tempo piuttosto breve si attenuavano ed anche si emendavano. Nelle persone intellettuali, come si è veduto, predominavano quadri depressivi di tristezza, di sconforto; negli individui, incolti, invece, i fenomeni pseudo-confusionali.

Vi è un concetto di psichiatria generale, che assurge ormai ad assioma, ed è che non si diventa folli compiuti senza preparazione lunga, biologica, ossia senza predisposizione. La vita bellica è stimolo, non elemento generatore di follia. Solo qualche volta in speciali condizioni può essere fattore e stimolo insieme. La vita di guerra dunque sniderebbe alcune predisposizioni, per cui senza di essa, molti soggetti che prima non avevano presentati disturbi evidenti, molto probabilmente non ne avrebbero mai avuti, almeno in modo così chiaro, se non ci fosse stata la guerra. Molti di questi folli si rilevano nei grandi sconvolgimenti o bellici o sociali (rivoluzioni, sommosse), o naturali (terremoti, nubifragi, naufragi, eruzioni vulcaniche, ecc.).

La guerra è perciò un forte reattivo per le costituzioni neuropsichiche, provocando lo squilibrio dei sistemi instabili. Dagli psicopatici di guerra si devono distinguere i soggetti portati a forme vesaniche, classiche, come manie, lipemanie, follie circolari, paranoie, demenze primitive, ecc., nei quali la vita di guerra fu una causa occasionale determinante perché la follia in essi era già preformata: e in essi la follia è grave, stabile, mentre negli psicopatici di guerra è di breve durata, perché emendabile. In questi non vi è spezzato o pervertito gravemente ogni legame con l'ambiente morale esterno: essi sono suscettibili di emendamento mediante quella terapia razionale, di cui è fautore convinto Paolo Dubois. Nell'esaminare al Collegio medico questi ex militari già riformati per malattie mentali, mi è occorso di constatare che alcuni di essi i quali furono già giudicati affetti da demenza precoce, in seguito poi guarirono. Doveva trattarsi certamente, come l'esperienza ha poi dimostrato, di una pseudo-demenza precoce, impossibile forse a differenziare durante la fase clinica. La pseudo-demenza si distingue dalla vera demenza precoce, perchè mentre questa è inemendabile o quasi, quella invece si reintegra più o meno completamente.

Essa deve considerarsi nelle sue molteplici varietà come una vera psicosi di guerra, perchè sul fondo di una difettosa costituzione cerebrale, cause affaticanti, tossiche ed emozioni violente, inducendo forse dei perturbamenti funzionali nelle glandule endocrine, producono quadri schizofrenici vari in cui predominano, per lo più, forme di arresto, o ad apparenza confusionale, ma di natura transitoria, perduranti probabilmente per tutto il tempo in cui agiscono quelle cause intossicanti.

I psicopatici di guerra, tolti adunque dall'ambiente bellico, e da quello militare in genere, ritornati alla vita tranquilla presso le loro famiglie, migliorano e guariscono.

Così quando dopo qualche anno, vengono sottoposti a richiesta delle loro famiglie a visita collegiale ai fini della pensione, non si trovano più, almeno in gran parte di essi, quei sintomi che caratterizzano la forma morbosa psichica per la quale vennero riformati. Sono abbastanza lucidi, attenti, bene orientati nel tempo e nello spazio, non presentano idee deliranti in atto o disturbi sensoriali, rispondono esattamente alle domande che gli si rivolgono.

Però tenendoli in osservazione per qualche tempo, scrutandoli attentamente nel loro intimo, esaminando il loro contegno, chiedendo informazioni sul loro modo di comportarsi in famiglia, in società, sulla loro attività al lavoro, noi



ritroviamo in essi quasi sempre qualche reliquato psichico della progressiva forma morbosa, qualche lieve *deficit* mentale, quello speciale stato d'instabilità mentale. Si rileva in essi per solito una costituzione psico-nevrastenica o ansiosa-emotiva, costituzione che ebbero sempre anche prima della guerra, perché inerente alla loro natura, quantunque in forma poco accentuata. Certamente tali individui ricadrebbero se fossero riportati, specie se improvvisamente, nell'ambiente della vita guerresca.

VI. *Simulatori*. - Alcuni medici egregi, per un preconcetto già in essi formato, radicato, credono che questi individui guariti o apparentemente guariti, furono tutti dei simulatori. Il simulatore, è ormai asso dato, è un individuo dalla personalità instabile: d'ordinario è un deficiente morale o un amorale. E' stato dimostrato l'esistenza in essi di una costituzione degenerativa patologica.

I folli, come a tutti è noto, hanno una resistenza incredibile a digiuni prolungati, a gridare, a tenere delle posizioni scomode: ebbene qualche simulatore è riuscito ad imitare perfettamente tutto questo; è da considerare però che per costoro dal simulare all'esser folle è breve il passo. Come è risaputo del resto che gli stessi folli simulano spessissimo: si credono sani di mente, e simulano degli atteggiamenti, e un contegno che credono psicopatico, e ciò a scopo di loro difesa. I simulatori devono adunque ritenersi degli psicopatici veri e propri. Talvolta è accaduto che una tenace protratta simulazione conducesse a vera follia. Ho veduto, quand'ero in prigionia in Austria, alcuni ufficiali che ebbero la costanza di simulare per lunghi mesi uno stato di pazzia, riuscendo allo scopo prefisso di rimpatriare come invalidi: ma dal loro aspetto, dal loro contegno anche con amici intimi provati, dal modo di comportarsi anche dopo il ritorno in patria, ho buona ragione

di credere che qualcuno di essi era divenuto folle davvero. Ciò si spiega ammettendo in questi ultimi una vera e grave predisposizione, accentuata dalla vita di guerra prima, e da quella della prigionia in seguito: e poi quella specie di autosuggestione, che potrebbe chiamarsi come ben disse qualche autore ' autointossicazione psichica', fece il resto.

Non si devono confondere questi simulatori, che sono dei veri malati psichici, dagli altri che si possono chiamare, per distinguerli da quelli, 'volgari simulatori' e che tutti hanno veduto, specie durante la guerra, compiere atti violenti in pubblico, rompere specchi e vetrine dei caffè nelle ore più frequenti, o mostrarsi ignudi per le vie più popolate. Non è difficile scoprire in costoro la simulazione, agendo essi in modo grossolano. Essi sono da ritenersi dei bricconi su fondo amorale. Durante il tempo passato al Collegio medico ho constatato talvolta che qualche militare congedato, che aveva trascorso tutto il tempo della vita militare in zona di guerra senza dare mai segni evidenti di pazzia, dopo il congedamento divenne folle, e la follia venne realmente riconosciuta dal Direttore del manicomio in cui fu rinchiuso. Per solito si trattava di frenosi maniaco-depressiva, e di qualche forma di paranoia. Si vede che la vita tumultuosa di guerra arrestò, inibì lo svolgersi di quelle frenosi. Già si sapeva che forme maniaco-depressive e paranoiche hanno un'origine costituzionale, da causa remota: il rapido sopraggiungere delle vicende di guerra non ha la capacità genetica di suscitare, svolgere tali forme di frenosi.

La vita di guerra invece rende evidenti, accelera i casi latenti di demenza precoce, di demenza paralitica, di demenza arterio-sclerotica, di epilessia psichica. Di fatti queste forme, come risulta dalle varie storie cliniche che ho consultato, si svelarono rapidamente, non appena che i soggetti si trovarono per qualche tempo sotto l'azione di quei fattori della vita di guerra, di cui ho già diffusamente parlato.



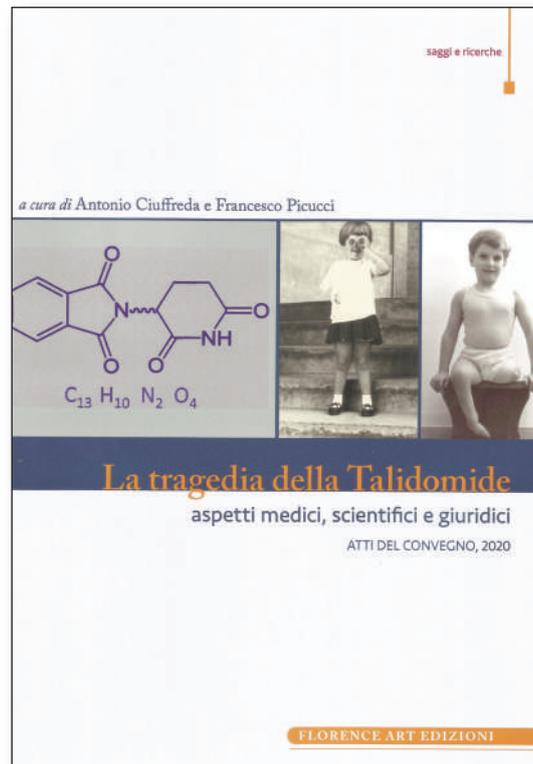
RASSEGNA STAMPA



La tragedia della Talidomide – aspetti medici, scientifici e giuridici. Atti del convegno 2020

Autori: Antonio Ciuffreda, Francesco Picucci

Editore: Florence Art Edizioni.



Perché alcune persone sono senza un braccio o una gamba, o addirittura prive di entrambi gli arti?

La talidomide, un farmaco diffuso negli anni Cinquanta e Sessanta del '900, è il principale imputato.

Questo libro, attraverso gli studi e le più importanti ricerche fino ad oggi disponibili, parla dei tragici effetti di quel medicinale, delle grandi case farmaceutiche, degli indennizzi, di un apparato burocratico intricato e dell'assenza dello Stato.

Un libro importante che riporta alla ribalta l'argomento quasi dimenticato della Talidomide, che chiarisce come la Talidomide agisca sulla molecola che si chiama "p63", un gene che è coinvolto in maniera essenziale nello sviluppo embrionale. A concentrazioni crescenti di Talidomide la proteina p63 diminuisce in maniera dipendente. Tra gli esperimenti di laboratorio più veloci da valutare e più economici da effettuare c'è l'iniezione nel "tuorlo" dello Zebra Fish di Talidomide, cosa che produce Zebra Fish senza pinne, che sono gli omologhi degli arti umani

Un utile approfondimento per quanti legislatori, giudici, scienziati, vittime, parenti possano dare risposta adeguata a tanti interrogativi rimasti insoluti e vigilare affinché tragedie simili possano essere evitate in futuro



DIARI DI MEDICI AL FRONTE DELLA GRANDE GUERRA - 7

Interrompendo la serie cronologica in base all'anno di stampa¹, presentiamo un libro edito recentemente², il Diario di un Maggiore Medico, particolarmente versato in neurochirurgia, che nel 1917 fu direttore dell'Ospedale da campo da 100 letti 031. Siccome gli estensori di questo articolo hanno contribuito alla edizione del libro parliamo per correttezza di presentazione e non di recensione.

La genesi di questo libro è stata assai particolare: Un giovane collezionista di diaristica militare (Riccardo Ravizza), decise di pubblicare alcuni diari ed epistolari in suo possesso prima in proprio e poi come vero e proprio editore: Il diario di un Ufficiale Francese alla Battaglia di Magenta (1859)³ e tre testimonianze della Grande Guerra: le franchigie (cartoline e lettere) di un ardito sul Grappa durante la Battaglia del Solstizio⁴, i diari di un Cappellano Militare⁵ e di un Ufficiale dei mitraglieri⁶.

Tre anni fa uno dei suoi diari, fu proposto in vendita ad uno degli estensori dell'articolo, che lo avrebbe acquistato assai volentieri, per "seppellirlo" fra le innumerevoli carte antiche di casa sua, in attesa di futura (improbabile) valorizzazione: fortunatamente la transazione non si realizzò, ma si avviò una collaborazione al fine di studiare e pubblicare tale diario. Data la sua provenienza dal mercato collezionistico come "oggetto" isolato, il diario non conteneva alcun ulteriore documento, foto o informazione, utile a contestualizzarne la provenienza, come spesso invece è possibile fare per i diari che provengono da discendenti e familiari.

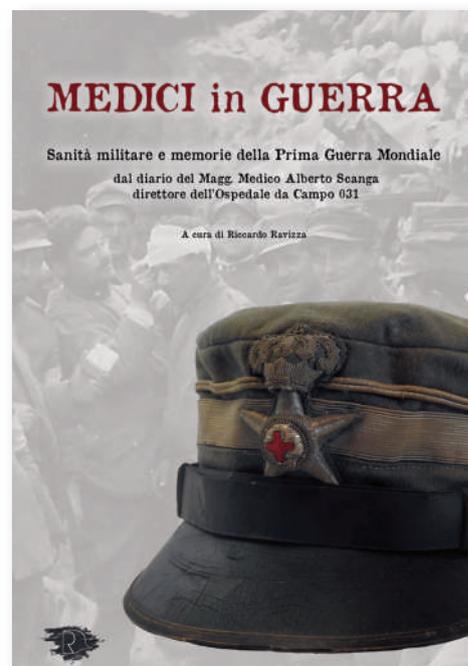
Il piccolo album di fattura artigianale, scritto con meticolosa e fitta grafia, era privo dell'indicazione esplicita dell'autore, che scriveva, dedicandola alla moglie, la narrazione giornaliera (dal 12 febbraio al 25 settembre 1917) della propria esperienza di direttore e di chirurgo dell'Ospedale da Campo 031, sito a Mariano del Friuli a 6 Km a nord di Redipuglia e 12 a ovest di Gorizia.

Vennero così chiamati a collaborare per la pubblicazione del libro oltre agli autori di questo articolo (Spagli e Tonelli), una linguista esperta di trascrizioni di manoscritti (Maria Saccarello), un chirurgo dell'emergenza appassionato di storia militare (Lorenzo Cappellari), un isontino esperto di armi ed appassionato di storia militare (Domenico Calesso).

Da questo semplice oggetto è così partita una ricerca affascinante non priva di sorprese, colpi di scena e qualche delusione. La trascrizione ha permesso di cogliere in un passaggio del diario, il cognome (Scanga) ed in un altro il nome dello scrittore (Alberto), nonché il suo grado (Maggiore).

L'inquadramento della figura e della vicenda dell'autore del diario, ha dato lo spunto (Cappellari) ad una sintetica ricostruzione delle vicende organizzative della Sanità Militare durante la Grande Guerra. Quindi Spagli e Tonelli hanno esaminato i 20 libri precedentemente pubblicati con diari-memoriali sulla Grande guerra scritti da medici militari, traendone elementi di riflessione sul piano storico, letterario, psicologico, culturale, e ponendoli a confronto col diario del Magg. Scanga.

L'autore descrive di aver espletato la sua attività principalmente come chirurgo con particolare applicazione ai feriti craniolesivi. È





stata perciò trattata (Tonelli) la storia della neurochirurgia dal XIX Secolo al secondo decennio del XX Secolo analizzando le difficoltà e l'evoluzione delle tecniche, che permisero rispetto al passato, in cui si confidava sostanzialmente sulla "vis sanatrix naturae", di salvare molti feriti cranici.

Inoltre, è stata valorizzata (Tonelli) la sagace opera di riorganizzazione dell'Ospedale da Campo 031, svolta da Scanga, alla luce delle più aggiornate conoscenze in tema di igiene e di pratica operatoria della sua epoca, apprese come aiuto della Clinica Chirurgica di Napoli e come allievo di un luminare della chirurgia e dell'oncologia italiana quale fu il Prof. Pascale.

Un capitolo è stato dedicato alla storia recente di Mariano del Friuli (Calessio), il piccolo centro che accolse, prima della rotta di Caporetto, l'Ospedale da Campo, identificandone la collocazione, nonché le scarse vestigia delle sepolture dei militari morti in Ospedale, rimaste nel Cimitero Comunale.

Grazie al reperimento dello stato di servizio dell'Ufficiale, fornito gentilmente dalla Direzione Generale del Personale Militare delle FF.AA., e la consultazione di dati biografici ricavabili da internet, si sono potuti ricostruire i dati salienti della vicenda biografica dello Scanga. Il tutto accompagnato da un ricco corredo iconografico, perlopiù costituito da foto originali inedite provenienti da collezioni private.

Il risultato finale "sorprendentemente", visto lo scarno materiale di partenza, ha permesso di ottenere questo libro. Contattando telefonicamente (ad opera del Dott. Ravizza) potenziali discendenti di personaggi nominati nel libro, è stato possibile recuperare una foto che riprende due familiari presso la tomba del fratello (un ufficiale deceduto presso l'ospedale 031), e che era ancora in possesso di una nipote del caduto. Un gentilissimo notaio napoletano discendente di un notaio citato nel diario in una nota posteriore, ha permesso di capire che l'eredità del Maggiore è andata alla moglie. Non avendo figli, l'eredità sarebbe andata nel 1950 ad una nipote della moglie. Purtroppo, tutte le ricerche di questi parenti sono risultate vane, come quella di qualche foto del nostro Scanga o dell'Ospedale 031. Dopo varie ricerche si è trovata la foto del loculo (Cimitero di Poggioreale a Napoli), ove Alberto Scanga è attualmente sepolto insieme alla moglie.



Alberto Scanga: nato a Cosenza il 20/01/1874 da una famiglia originaria di Lago (provincia di Cosenza), che ha annoverato importanti personaggi (insegnanti, un alto dirigente del Ministero dell'Istruzione, medici e farmacisti).

Laureato in Medicina e Chirurgia a Roma il 14 luglio 1898, esercita la sua professione a Napoli dove frequenta la Clinica Chirurgica universitaria, ed ottiene nel 1915 la docenza in Patologia Chirurgica e Medicina Operatoria.

Nel settembre 1915 viene mobilitato col grado di Capitano medico di complemento, assegnato all'OM di Riserva di Napoli. Nel 1916 pubblica a Napoli un ponderoso trattato

intitolato "Anatomia Chirurgica della base del cranio e chirurgia relativa"⁷. Dall'intestazione di tale volume, Scanga risulta essere "Aiuto" nella Clinica Chirurgica nonché chirurgo degli Ospedali riuniti di Napoli. Nell'aprile del 1916 è promosso Maggiore e nel febbraio 1917 è inviato in Zona di Guerra ed assegnato come Direttore all'Osp. da campo (da 100 letti) n. 031, situato a Mariano del Friuli. Il diario inizia il 12 febbraio. Risulta aver lasciato la zona di guerra nel febbraio 1918 per essere impiegato presso l'Ospedale Militare di Napoli e da maggio 1918 nell'Ospedale militare di riserva "Vittorio Emanuele" sempre di Napoli. Nel marzo 1919 viene promosso Ten. Col. Med. di complemento. Inviato in Licenza Illimitata (congedo) nell'aprile 1919. In seguito, diventa primario del Reparto Chirurgico dell'Ospedale della Pace di Napoli. Promosso Colonnello nel 1934, muore a Napoli il 4 giugno 1940.

Il diario è dedicato esplicitamente alla moglie Virginia Pettinelli, con cui costruisce un dialogo ideale continuo, informandola degli eventi, delle emozioni, dei problemi. A lei rivolge anche "relazioni" sulle sue attività professionali, senza risparmiare osservazioni assai critiche, su coloro con cui interagisce.

Peculiare è la descrizione del suo "sfortunato" rapporto con alcuni colleghi: Il suo parigrado e predecessore, di cui riporta il cognome, lo accoglie con calore e affabilità, presentandogli una situazione ottima. In realtà i locali dell'ospedale sono in condizioni pessime, il trattamento dei malati è approssimativo e scarsamente efficace, e una volta insediatosi alla Direzione scopre che la situazione amministrativa è disastrosa, da cui il giudizio sul predecessore diventa: "è stato un birbone... che ha pensato solo a divertirsi...". Dopo aver risolto tale problematica amministrativa con l'aiuto dei suoi collaboratori, si deve confrontare col suo superiore (il Direttore di Sanità di Corpo d'Armata) di cui tace il nome, ma stigmatizza il carattere ipocrita ed ostile, che attribuisce anche alle sue origini



regionali, mostrando un forte pregiudizio verso i Toscani. Rileva in lui ottusità rispetto le migliori tecniche che vuole introdurre ed uno scarso spirito di iniziativa. Ma col tempo anche lui viene convinto della bontà delle ristrutturazioni e l'ospedale da campo 031 diviene la struttura sanitaria ove i craniolesi di quella area di combattimento vengono preferibilmente inviati.

Infine deve gestire il caso di un Capitano medico direttore di un ospedaletto (da 50 letti), aggregato allo 031 di cui non tace il cognome, descritto come morfinomane, che coglie in uno stato di probabile crisi astinziale. Con responsabilità e tatto lo esonera dalle sue mansioni, facendo comunque un "blando" rapporto, onde permettere al collega di curarsi doverosamente, senza "danneggiarlo" troppo.

Nel dipanarsi del diario si coglie il progressivo affermarsi dell'impegno e delle realizzazioni dello Scanga: la dotazione della luce elettrica, la realizzazione di un nuovo padiglione e di un'area triage distinta da quella operatoria. L'abbellimento della struttura con l'imbiancatura degli ambienti e la realizzazione di aiuole, migliora le condizioni di lavoro e di degenza. Scanga registra così il consolidarsi dell'apprezzamento universale da parte dei ricoverati, che vedono in lui un salvatore con abilità taumaturgiche superiori, sia del personale ospedaliero, che raffronta i brillanti risultati della sua gestione con le fallimentari statistiche dei predecessori, ed anche del suo superiore "toscano" che alla fine mostra di apprezzare pienamente la sua opera.

Non senza un pizzico di orgoglio riporta il discorso che in occasione dell'allora festa nazionale del 20 settembre, tiene alla mensa dell'Ospedale, di fronte a tutto il personale ospedaliero plaudente. Poi il diario si interrompe improvvisamente il 25 settembre 1917. Tale interruzione improvvisa risulta un mistero. Infatti le pagine bianche non mancavano, sicuramente vi erano eventi rilevanti da descrivere, e solo 1 mese dopo sarebbe avvenuta la rotta di Caporetto, che comportò "la conquista temporanea" di Mariano del Friuli da parte Austroungarica, il ripiegamento e l'arretramento, perlopiù precipitoso e non sempre ordinato, di tutte le strutture sanitarie della zona, con la perdita in molti casi della documentazione relativa: infatti i documenti del carteggio (memorie storiche, cartelle cliniche, fogli d'ordine) dello 031 non risultano reperibili nei cataloghi dei documenti similari presenti presso lo Stato Maggiore dell'E.I.⁸

La mancanza di figli e il mancato reperimento di altri eredi diretti ha impedito di acquisire ulteriori informazioni.

Resta la testimonianza preziosa e diretta di un esperto chirurgo, che di fronte alla prova della guerra, in maniera totale ed incondizionata, mise a disposizione del suo Paese e dei suoi concittadini in armi, la professionalità e la fermezza, che ne contraddistinsero l'agire ed il carattere.

Francesco Tonelli

(professore Emerito di Chirurgia Generale, Università di Firenze)

Pietro Massimo Spagli

(Brig. Gen. me. aus.)

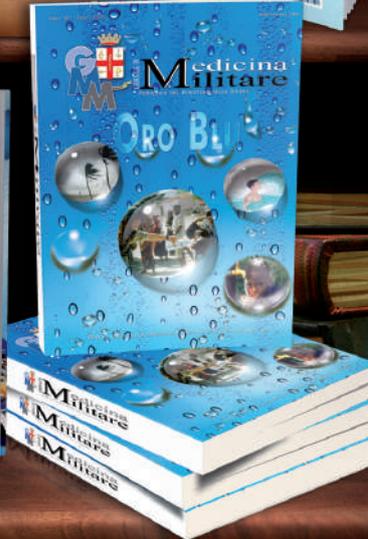
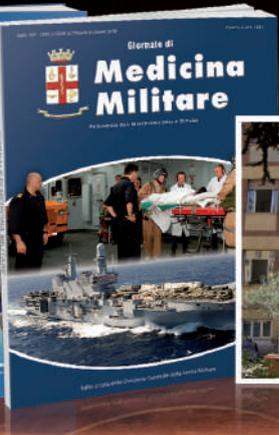
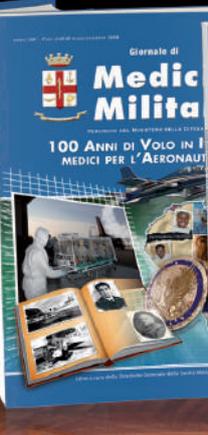
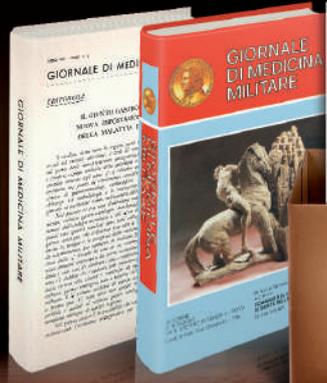
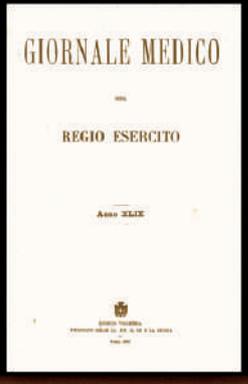
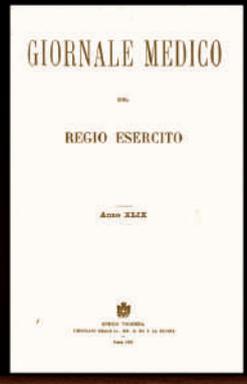
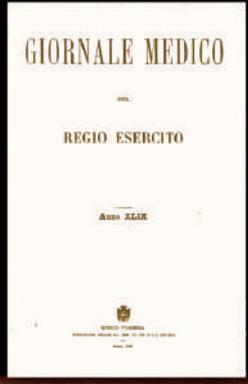
Bibliografia

- ¹ Francesco Tonelli, Pietro Massimo Spagli: *Diari dei medici al fronte della Grande Guerra* in "Nuova Antologia" Anno 154, Vol. 620, fasc. 2290, pp. 247-280. Edizioni Polistampa, Firenze, 2019
- ² Alberto Scanga: *Medici in guerra. Sanità militare e memorie della Prima Guerra Mondiale dal diario del Magg. Medico Alberto Scanga*, A cura di Riccardo Ravizza. Ravizza Editore (Varese), 2022.
- ³ Auguste Charles Philippe Blanchot: *Pensieri e Tattiche - La Battaglia di Magenta dagli occhi di un ufficiale francese*, A cura di Riccardo Ravizza. Pubbl. in proprio, 2019.
- ⁴ Riccardo Ravizza: *Da artigliere ad ardito: da Varese al Monte Grappa: la storia di un ardito della Brigata attraverso le sue franchigie*. Pubbl. in proprio, 2019.
- ⁵ Umberto Lazzari: *Torneremo Forti e Gloriosi - dal diario di Don Umberto Lazzari Cappellano del 142° Reggimento Fanteria: A cura del Gruppo Memorie del Passato*, Ravizza Editore (Varese), 2021.
- ⁶ Angelo Casiraghi: *La Guerra Gloriosa. Memorie di un mitragliere da Gorizia al Monte Grappa*, A cura di Riccardo Ravizza e Maria Saccarelli. Ravizza Editore (Varese), 2022.
- ⁷ Alberto Scanga: *Anatomia chirurgica della base del cranio e chirurgia relativa (Istituto di anatomia chirurgica e Corso di operazioni della r. Università di Napoli, diretto dal prof. F. Padula)*. Casa Editrice Idelson, Napoli, 1916.
- ⁸ RomArchivi (a cura): *Inventario del Fondo E7 "Carteggio Sanitario della Prima Guerra Mondiale" (1914 - 1927)*. Stato Maggiore dell'Esercito - V Reparto Affari Generali - Ufficio Storico. s.d. (Consultato online il 25.11.2022 sul sito: <https://www.esercito.difesa.it/storia/Ufficio-Storico-SME/Documents/150312/E-7%20Carteggio%20sanitario%20della%20Prima%20Guerra%20Mondiale%201914-%201927.pdf>)

DEL CAPO AVIATORE DELL'AVVIA SABA
FIDUCIARI
Il medico di guerra è un uomo di guerra. Egli deve essere in grado di affrontare le più difficili situazioni che si possono presentare in un campo di battaglia. Deve essere pronto a tutto, a qualsiasi momento, a qualsiasi luogo, a qualsiasi ora. Deve essere in grado di curare le ferite, di diagnosticare le malattie, di somministrare i farmaci, di organizzare i soccorsi. Deve essere in grado di lavorare in condizioni di estremo stress, di fatica, di paura. Deve essere in grado di lavorare in condizioni di estremo rischio, di pericolo, di morte.



GIORNALE DI MEDICINA MILITARE
DEL CAPO AVIATORE DELL'AVVIA SABA
FIDUCIARI
Il medico di guerra è un uomo di guerra. Egli deve essere in grado di affrontare le più difficili situazioni che si possono presentare in un campo di battaglia. Deve essere pronto a tutto, a qualsiasi momento, a qualsiasi luogo, a qualsiasi ora. Deve essere in grado di curare le ferite, di diagnosticare le malattie, di somministrare i farmaci, di organizzare i soccorsi. Deve essere in grado di lavorare in condizioni di estremo stress, di fatica, di paura. Deve essere in grado di lavorare in condizioni di estremo rischio, di pericolo, di morte.



Dal 1851, il Giornale di Medicina Militare è la più antica pubblicazione militare edita senza interruzione.



Rivista scientifica indicizzata  **EBSCOhost**

