

SOCIETA' SCIENTIFICA DI OSSIGENO-OZONO TERAPIA

24020 GORLE - BG - VIA ROMA 69
Tel. 035 300 903 - Sito: www.ossigenoozono.it
E-mail: info@ossigenoozono.it

ASSOCIATA: FISM - FEDERAZIONE DELLE SOCIETA' MEDICO - SCIENTIFICHE ITALIANE

PROPOSTA DI STUDIO OSSERVAZIONALE SPONTANEO SULL'UTILIZZO DELL'OZONOTERAPIA NELLA SCLEROSI MULTIPLA

DR. VINCENZO SIMONETTI
VIA CIRIÈ 9
10071 BORGARO (TO)
TEL. 3480156497
E-MAIL: v.simonetti@tiscali.it

DR. WILLIAM LIBONI
VIA LANZO 43
10040 VALDELLATORRE (TO)
TEL. 3355849093
E-MAIL : will.liboni@alice.it

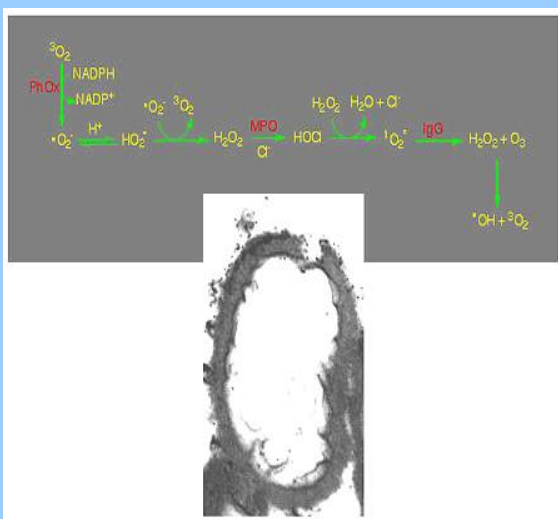
RAZIONALE DELLA TERAPIA

L'Ozono (O_3), forma allotropica dell'Ossigeno (O_2), è normalmente presente in atmosfera e ci protegge dai raggi ultravioletti solari. E' stato usato per la prima volta come antisettico durante la prima guerra mondiale. Negli anni '30 Payr⁸² ne estende l'utilizzo anche ad altre patologie. Allo stesso periodo risale l'utilizzo dell'Ozono per la potabilizzazione delle acque in importanti città, quali Zurigo, Marsiglia, Singapore, Firenze, Mosca, Costanza.

E' stato dimostrato che l'Ozono possiede un effetto immunostimolante a bassa concentrazione (20-35 $\mu\text{g/ml}$), mentre è immunosoppressivo se usato ad alta concentrazione (45-65 $\mu\text{g/ml}$)⁶⁰.

Recentemente Marx e Bardi¹⁴ hanno dimostrato come in natura le IgG esercitano l'azione battericida liberando O_3 .

More Chemical Evidence for an Antibody Killing Mechanism



La via dell'ABOx nei neutrofili umani: gli anticorpi generano, durante la via dell'ossidazione dell'acqua, H_2O_2 e O_3 , entrambi con effetto battericida, per l'azione del fagocita ossidasi (Phox), mieloperossidasi (MPO) e IgG.

Fotografia al M.E. del batterio E. Coli ucciso dagli anticorpi tramite la via di ossidazione dell'acqua: significativa la morfologia della rottura della parete e membrana cellulare successiva alla fagocitosi.

Numerosi articoli hanno ampiamente descritto gli effetti antinfiammatori ³⁴, antalgici ³⁸, antibatterici ^{20,40-42,49,53,54,78,80}, virustatici ^{17,27,66,67} e il miglioramento perfusionale del microcircolo ⁵⁹, nonché la conseguente scomparsa del dolore ischemico, il recupero funzionale dei gruppi muscolo-articolari, la guarigione di ulcere trofiche ^{62,64}; tali effetti contribuiscono in modo significativo a migliorare la qualità della vita dei pazienti, a rendere più efficaci molte terapie farmacologiche ³⁷ o riabilitative, a riparare anche alcuni danni iatrogeni ^{15, 16, 19,36,48,58,65}.

OZONO: HERPES SIMPLEX-1

Alterazione morfologica del nucleo capsidico icosaedrico

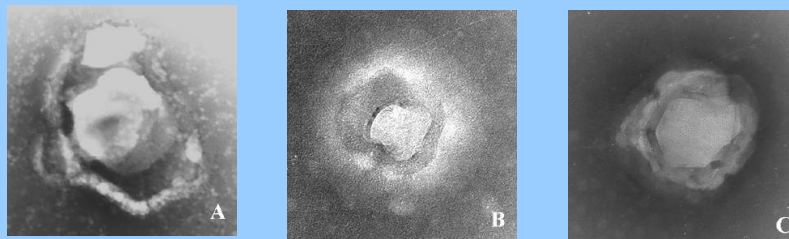


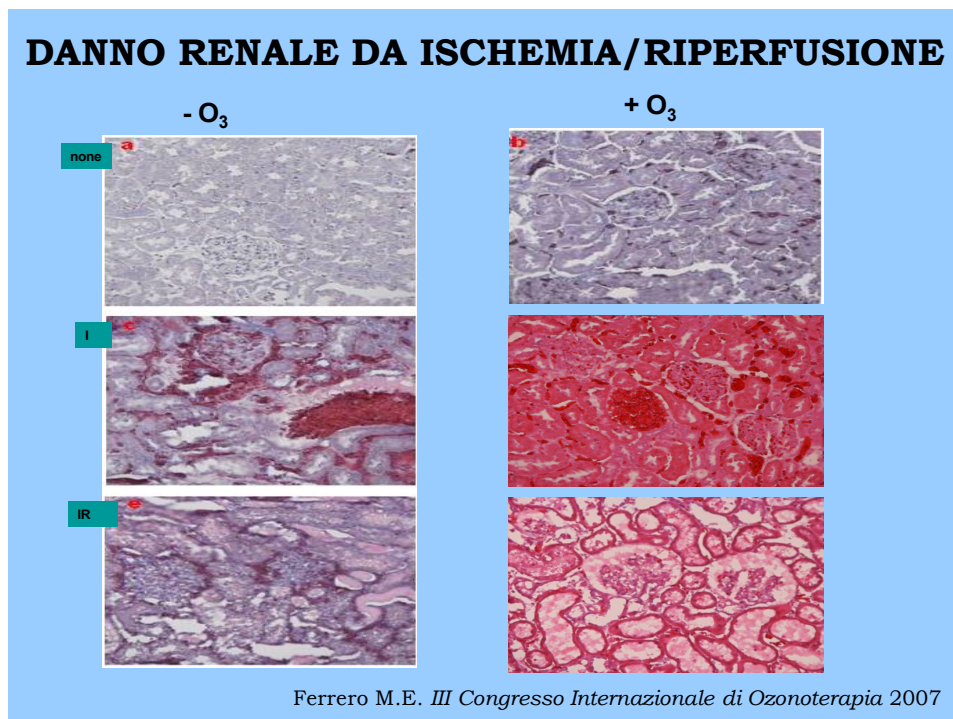
FIGURE 12. Transmission electron micrograph analysis of herpes simplex virus type-1 in 100% DPBS, treated with 1200 ppmv ozone for 15 min. HSV-1 was treated with 1200 ppmv ozone, oxygen flow rate of 2000 ml/min and fluid pump rate of 252 ml/min. Samples were negatively stained with PTA and micrographs were taken at 52,000X, 120 kV and enlarged with Adobe Photoshop. The disrupted morphology of the icosahedral nucleocapsid is seen in (A, B, and C).

Ohime S. Brigham Young University, 2005

Il miglioramento perfusionale del microcircolo permette un'ottimizzazione nell'utilizzo dell'Ossigeno e del Glucosio ³⁹, stimola l'attivazione metabolica e lo smaltimento dei cataboliti, il cui accumulo contribuisce a determinare la noxa infiammatoria. Inoltre Amato ² ha dimostrato che le proprietà emorreologiche ^{43,68,77} dell'Ozono sono maggiori di quelle della pentossifillina. Nei pazienti diabetici insulinodipendenti ⁶⁹, già durante ciclo di GAET, spesso si è dovuto ridurre il dosaggio terapeutico di insulina e di farmaci antipertensivi.

Bocci e Sammartino ^{3,6,10} hanno documentato che l'Ozono, a dosi adeguate, non solo non sembra indurre effetti indesiderati, ma induce un'attivazione degli enzimi (catalasi, superossidodismutasi, glutatione...) deputati all'inattivazione dei radicali liberi ^{3,6,26}. Effetto finale dell'attivazione del glutatione è la riduzione dei ponti disolfuro, con conseguente azione curativa proteica ⁵².

DANNO RENALE DA ISCHEMIA/RIPERFUSIONE



A sinistra ratti non pretrattati e a destra ratti pretrattati con ozono

Nel quadro dell'insufficienza renale è presente una ridotta attività degli enzimi antiossidanti (superossidodismutasi, catalasi, glutatione perossidasi) a cui segue inevitabilmente uno stress ossidativo ed un aumento della risposta infiammatoria⁸¹. Gli effetti antiossidanti, emorreologici ed antinfiammatori dell'Ozono contribuiscono a migliorare la situazione deficitaria sopra descritta⁷⁰⁻⁷⁶.

Questi risultati sono stati determinanti per stimolarci a sperimentare l'ossigenozonoterapia oltre che nelle malattie degenerative e vascolari cerebrali, anche nelle patologie neurologiche autoimmuni.

Le grandi autoemotrasfusioni-GAET portano notevoli miglioramenti clinici, che consentono una riduzione, se non la sospensione di cortisonici e FANS nei pazienti affetti da artrite reumatoide³³; la guarigione clinica di infezioni erpetiche ricorrenti anche in quadri clinici particolarmente severi; un netto miglioramento nella patologia asmatica, tale da permettere una riduzione del carico farmacologico.

In un lavoro sull'effetto immunomodulante dell'Ozono pubblicato nel 2001¹³, abbiamo osservato variazioni delle sottopopolazioni linfocitarie su 38 pazienti: di particolare interesse sono risultati i dati relativi a 13 pazienti della popolazione esaminata affetti da patologia demielinizzante e autoimmune (10 soggetti con sclerosi multipla e 3 con artrite reumatoide). Questi pazienti furono sottoposti periodicamente per 6 anni a GAET. L'analisi dei rilievi ha evidenziato che i linfociti T "helper /inducer" (sottopopolazione CD4⁺), indice di adeguata competenza immunitaria, sono risultati stabili nel tempo, e quelli relativi ai linfociti T attivati (sottopopolazione CD3+ HLA-DR+) non sono risultati incrementati.

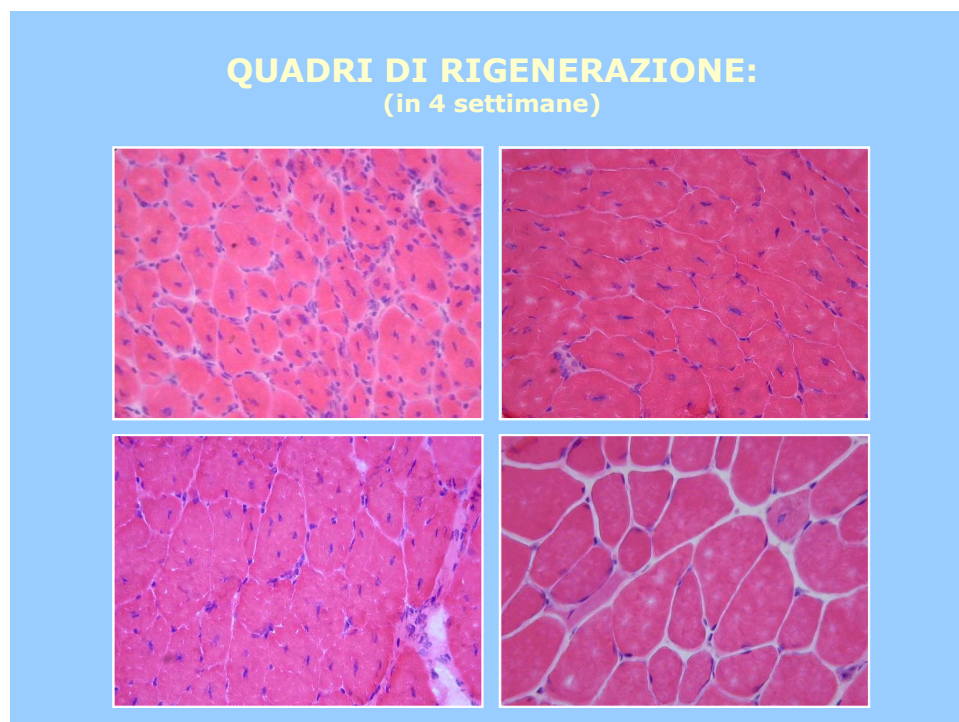
**Concentrazioni (x10⁹/L) medie delle sottopopolazioni
linfocitarie e rapporto CD4+/CD8+ prima e dopo il
trattamento con ossigenoozono**

Sottopopolazioni linfocitarie	Prima	Dopo	P
CD 3 + (linfociti T)	1,477	1,570	0,270
CD3 + CD4 + (T helper/inducer)	0,994	1,103	0,078
CD3 + CD8 + (T suppressor/citotoxic)	0,474	0,438	0,442
CD19+ (linfociti NK)	0,255	0,227	0,302
CD3+ HLA DR+ (linfociti T attivati)	0,029	0,029	1
CD4+ /CD8+	2,371	2,821	0,045

Il test T di Student evidenzia l'aumento significativo del rapporto CD4+/CD8+ e la stabilità della sottopopolazione linfocitaria CD3+ HLA DR+, indice di attività autoimmunitaria.

V. Simonetti, W. Liboni, P. Biancotti, A. Grillo. La malattia ischemica periferica (Franco Manusia), Tip Aurelia Grosseto, novembre 2001

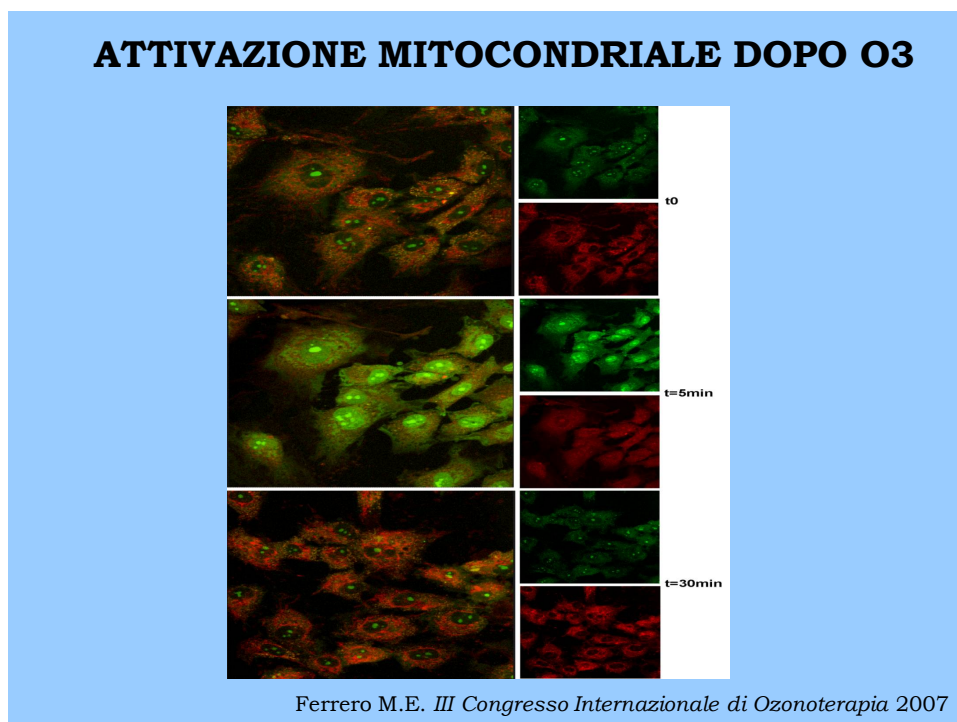
Ohtsuka nel 2006 ha evidenziato che l'Ozono, a basse concentrazioni, aumenta il rapporto CD4⁺/CD8⁺, perché stimola l'attività dei linfociti T; mentre a concentrazioni più elevate determina un aumento della produzione di citochine antinfiammatorie, a cui segue una riduzione dei CD14⁺, che di norma appaiono già ridotti nelle patologie infiammatorie in quanto vengono reclutati dalle citochine in periferia ⁵⁷.



Quadricep femorale di ratto distrutto con veleno di cobra e poi trattato con ozono
Cusella, De Angelis Congresso ozonoterapia 11/2004

Mezey et al. hanno dimostrato che cellule staminali del midollo osseo di animali adulti trapiantate nel cervello di ratti affetti da leucemia linfoide, generano differenti tipi di cellule cerebrali, tra cui quelle endoteliali, della sostanza bianca e neuroni, principalmente dell'ippocampo e della corteccia cerebrale ⁸⁷. Secondo Bocci alcuni LOPs indotti dall'Ozono arriverebbero sino alla sostanza nigra, attivando cellule staminali silenti e ne indurrebbero la differenziazione insieme ad una upregulation della sintesi cellulare di enzimi antiossidanti, determinanti per un riequilibrio del sistema redox cellulare. Probabilmente questi effetti sono dovuti ad un incremento del rilascio di dopamina e/o fattori di crescita neuronali determinato appunto dai LOPs. ⁸⁶

L'efficacia clinica dell'Ozonoterapia e la constatata assenza di effetti collaterali ²⁸⁻³⁰, spesso presenti invece in molti protocolli di altra terapia farmacologica, i chiari successi su sintomatologia dolorosa muscolare, articolare, asteniforme, su linfedema ed infezioni intercorrenti ¹², ci hanno spinto a provare l'applicazione dell'Ozonoterapia anche in pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM), previo consenso informato del paziente.



SCLEROSI MULTIPLA ¹²

La sclerosi multipla (SM) è una malattia caratterizzata da infiammazione cronica e distruzione selettiva della mielina del sistema nervoso centrale. Le lesioni cicatriziali multifocali tipiche di questa patologia vengono definite placche.

L'incidenza è di 1/1.100 abitanti. In Italia ci sono 54.000 malati e si diagnosticano 1.800 nuovi casi all'anno. L'età di esordio è tra i 15 e i 50 anni, con maggiore frequenza tra i 20 e 30 anni. È più frequente nelle donne con un rapporto femmine/maschi di 2:1. Le forme più aggressive sono, però, più comuni negli uomini.

Si ritiene che l'eziologia sia autoimmune, con una suscettibilità determinata da fattori genetici ed ambientali quali infezioni virali, intossicazioni croniche di metalli pesanti e forse anche uno squilibrio metabolico. Per quanto riguarda la predisposizione genetica, recentemente è stato scoperto che mutazioni dei geni IL7R e IL2R (recettori per le interleuchine 7 e 2 rispettivamente), aumentano del 30% il rischio di sviluppare la malattia. Questo spiegherebbe la natura immunitaria della patologia, visto che l'IL7R è coinvolto nell'attività dei linfociti T regolatori, capaci di

sopprimere la risposta immunitaria. L'IL2R, invece, faciliterebbe l'espressione della SM, ma anche del diabete I e delle tiroiditi autoimmuni⁸⁸. Recentemente è stata dimostrata la presenza del virus Epstein Barr in tutte le placche in sede autoptica di pazienti affetti da sclerosi multipla⁹⁷. Inoltre, sembra coinvolto anche l'Herpes virus tipo 6A nelle forme recidivanti-remittenti⁹⁸.

Nella maggior parte dei casi la SM inizia con attacchi ricorrenti di disfunzioni neurologiche focali, che possono durare settimane o mesi, con un successivo recupero di grado variabile. In altri casi invece, la malattia si presenta con un deterioramento neurologico lentamente progressivo. Condizioni di stress determinano un peggioramento dei sintomi.

Le manifestazioni sono variabili e comprendono: ipostenia e/o sintomi sensoriali che interessano un arto, difficoltà visive, alterazioni della deambulazione e della coordinazione, tenesmo vescicale o pollachiuria, astenia importante. I disturbi sensoriali più comuni sono parestesie localizzate, sensazioni di "puntura di aghi" o di "addormentamento" di un arto. La neurite ottica può provocare appannamento o offuscamento della vista, spesso associato a dolore retroorbitale. Il coinvolgimento del tronco cerebrale può causare diplopia, nistagmo, vertigini, dolore facciale, ipoestesia e ipostenia facciali, emispasmo o miochimia. Il coinvolgimento cerebellare invece determina atassia, tremore e disartria. Il sintomo di Lhermitte, cioè una sensazione di scossa elettrica in seguito alla flessione del collo, è dovuto ad un coinvolgimento del midollo cervicale.

La SM è una malattia cronica. Dopo circa 15 anni dalla diagnosi il 20% dei casi non ha limitazioni funzionali, in circa la metà dei pazienti la malattia è progredita a SM progressiva secondaria con necessità di assistenza alla deambulazione.

Ai fini della diagnosi sono necessari l'anamnesi, l'esame obiettivo neurologico e la risonanza magnetica cerebrale. Sono senz'altro utili per una diagnosi differenziale i potenziali evocati e l'esame del liquor cerebrospinale.

Esistono 4 tipi di SM:

- 1) recidivante-remittente: attacchi ricorrenti di disfunzione neurologica con o senza recupero. Non si osserva progressione dell'interessamento neurologico tra gli attacchi
- 2) progressiva secondaria: inizia con un quadro di recidivante-remittente, ma evolve in modo gradualmente progressivo
- 3) progressiva primitiva: progressione graduale dell'invalidità sin dall'inizio, interessa circa il 15% dei casi
- 4) progressiva-recidivante: rara forma che inizia con andamento di tipo progressivo primitivo, con successiva comparsa delle recidive

Per quanto riguarda la nostra casistica dal 1996 ad oggi, abbiamo trattato 34 pazienti affetti da SM di cui 23 recidivanti-remittenti e 11 progressive primarie/secondarie. Il nostro end point è stato:

- 1) riduzione del dolore conseguente a spasticità e/o alterazioni posturali
- 2) miglioramento del ritmo sonno-veglia
- 3) miglioramento funzionale del microcircolo venoso linfatico, compromesso da alterazioni della regolazione neuro vegetativa e posturale
- 4) miglioramento delle funzioni neuro vegetative e sfinteriche
- 5) rallentamento nella progressione della malattia
- 6) miglioramento della cinestesi
- 7) influenza favorevole sui tempi di remissione delle *poussés* (particolarmente brevi se trattate entro 72 ore dall'insorgenza)

E' da sottolineare che risultati più evidenti sono stati ottenuti nei pazienti affetti da SM recidivante-remittente, mentre sono stati più sfumati in quelli affetti dalla forma progressiva primaria/secondaria, caratterizzate da cronicità dei sintomi e rilievo di importanti alterazioni del parenchima cerebrale e midollare. Tale miglioramento si manifesta clinicamente con un recupero più o meno evidente in rapporto alla gravità, a seconda, cioè, se la lesione infiammatoria sia ancora

circoscritta alla sostanza bianca oppure interessi già la sostanza grigia, e la cronicità dello stato patologico raggiunto.

Le osservazioni cliniche dei pazienti trattati ci permettono di affermare che le attuali tabelle di disabilità (F.I.M., Ashwort...) non contemplano quella gradualità sufficiente ad evidenziare i benefici dell'Ozonoterapia, che pure sembrano migliorare in modo significativo la qualità della vita dei pazienti. I nostri risultati clinici sono coerenti con gli obiettivi proposti.

EFFETTI E COSTI DELLE ATTUALI TERAPIE FARMACOLOGICHE

Le frequenti riflessioni esposte da diversi esperti e ricercatori (Garattini, L.M.Flek ...) sulla sostenibilità economica di farmaci sempre più costosi, anche per i governi occidentali, a fronte di un numero sempre crescente di pazienti affetti da Sclerosi Multipla e da patologie autoimmuni, ci hanno spinto, unitamente alle motivazioni scientifiche conseguenti alle sperimentazioni precedentemente esposte, a proporre l'utilizzo dell'Ozonoterapia anche presso le strutture sanitarie pubbliche dedicate. Secondo Rogoff (Prof di economia politica alla Harvard University) "in un futuro non troppo lontano il consenso morale, sociale e politico che tiene in piedi il capitalismo verrà messo a dura prova quando i sistemi sanitari più egualitaristici si troveranno a dover fare i conti con costi sempre maggiori. (...) Il vero problema è se le società sono disposte o meno a fornire agli anziani un accesso uguale per tutti a tecniche sanitarie sempre nuove e sempre migliori"⁹⁰.

I farmaci comunemente usati per la cura della Sclerosi Multipla, quali Copaxone, Avonex, Tysabri sono certamente efficaci sulla malattia; tuttavia, possono determinare notevoli effetti collaterali³¹ ed alti costi economici, come dimostrato da un'analisi costi tratta dal *Prontuario Farmaceutico* e dal *Bollettino d'informazione sui farmaci*, n. 2, 2007.

Alcuni studi hanno valutato l'efficacia clinica dei farmaci attualmente usati nella terapia della SM. Khan et al in uno studio prospettico, controllato, *open-label*, non randomizzato, della durata di dodici mesi ha osservato che pazienti affetti da SM recidivante-remittente allo stadio iniziale (EDSS media 2,64) traevano beneficio dalla terapia con solo Copanex o Betaseron e presentano una riduzione significativa sia dell'indice di recidiva ($P < 0,003$) sia dell'EDSS ($P < 0,001$) rispetto ai pazienti non sottoposti a terapia, mentre la riduzione di questi parametri in quelli trattati con solo Avonex non è stata statisticamente significativa⁹¹.

Lo studio QUASIMS (Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy) della durata di 2 anni, invece, ha osservato una riduzione del tasso di ricaduta nei pazienti in monoterapia con Avonex (0,52) rispetto al Rebif (0,69). Entrambi i farmaci hanno determinato una riduzione dell'EDSS di 0,2 punti⁹².

Lo studio randomizzato AFFIRM (the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis study) ha valutato l'efficacia e tollerabilità del Tysabri somministrato in monoterapia. I pazienti presentavano un'EDSS media di 2,3. Dopo 2 anni hanno osservato una riduzione del tasso di recidiva ($P < 0,001$) e della progressione della malattia rispetto al gruppo placebo⁹³. Anche lo studio SENTINEL ha valutato l'efficacia e tollerabilità del Tysabri in pazienti affetti da SM recidivante già in terapia con l'interferone beta (EDSS media 2,4). Il gruppo trattato con entrambi i farmaci ha dimostrato una riduzione della progressione della disabilità ($P < 0,02$) e del tasso di recidiva ($P < 0,001$) rispetto al gruppo in monoterapia con interferone beta. Sono stati diagnosticati 2 casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva tra i pazienti trattati con Tysabri⁹⁴.

Lugaresi nel 2001 ha accertato l'efficacia di basse dosi di methotrexate nella terapia della SM cronica progressiva (EDSS media 6,3). Dopo 2 anni di trattamento, l'EDSS era di 6,4 il che dimostra un effetto modesto sulla progressione della malattia⁹⁵.

Gladstone nel 2006 ha verificato che pazienti affetti da SM recidivante grave ($EDSS \geq 3,5$), dopo 2 anni di trattamento con ciclofosfamide ad alte dosi, non presentavano cambiamento significativo del valore dell'EDSS⁹⁶.

TERAPIA PROPOSTA

- Ozono:

- Indicazioni: SM recidivante-remittente
- Controindicazioni: donne gravide (non ci sono studi sui possibili effetti teratogeni dell'ozono), ipertiroidismo, deficit di Glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.
- Interazioni: non è nota nessuna interazione con altri farmaci
- Azione farmacologica: effetto immunomodulante ^{13,57} ed antinfiammatorio ³⁴, miorelassante, miglioramento perfusionale del microcircolo ⁵⁹, rende più efficaci molte terapie farmacologiche ³⁷ o riabilitative perché ne migliora sia l'utilizzo che il metabolismo, permettendo anche una loro riduzione posologica, oltre alla capacità di riparare alcuni danni iatrogeni ^{15,16,19,36,48,58,65}. La riduzione della spasticità e del dolore, associate al miglioramento delle funzioni neurovegetative e sfinteriche, al miglioramento della cinestesi, alla riduzione dei tempi di remissione delle *poussées* e al rallentamento nella progressione della malattia, comportano un miglioramento significativo nella qualità di vita di questi pazienti.
- Effetti collaterali: non è nefrotossico, non è epatotossico né cardiottossico, non induce tumori né altre turbe metaboliche, non aumenta il rischio trombotico, non è allergizzante e non induce formazione di autoanticorpi ²⁸⁻³⁰. Gli unici effetti collaterali, oltre a quelli dovuti alla puntura dell'ago, possono essere cinseguenti a cause emozionali (riflessi vaso-vagali).

MATERIALI E METODI

Criteri di inclusione:

- Et  compresa tra 20 e 60 anni
- Uomini e donne affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente
- Sia pazienti trattati con Interferone beta, Glatitamer, Natalizumab, Azatioprina, Methotrexate o Cortisone, sia quelli che non assumono nessuna terapia
- EDSS (Expanded Disability Status Scale) ≤ 3
- Parametri ematochimici adeguati:
 - WBC $> 3,5 \times 10^9/l$
 - Hb $> 10 \text{ g/dl}$
 - Conta granulocitaria $> 3,5 \times 10^9/l$
 - Piastrine $> 100 \times 10^9/l$
 - Creatininemia $< 2 \text{ mg/100ml}$
- approvazione con firma del consenso informato prima dell'inizio del trattamento

Criteri di esclusione:

- Abuso di alcool, psicofarmaci e narcotici
- Gravidanza
- Cardiopatie severe che implicino una grave deficienza cardiaca (aritmie, scompenso cardiaco, infarto miocardio, ecc)
- Ipertensione arteriosa non controllata
- Neoplasia
- Patologie infettive gravi
- Affezioni neurologiche e/o psichiatriche (Morbo di Parkinson, depressione maggiore, ecc)
- Malattie autoimmuni quali LES, sclerodermia, vasculiti
- Ipertiroidismo
- Favismo o deficit di G6PD

Modalit  del trattamento: ciclo di 20 GAET a cadenza bisettimanale ed eventuali richiami periodici ogni 2-3 mesi o in caso di *pouss *, a seconda dello stadio della patologia.

L'Ozonoterapia, a causa dell'instabilit  della molecola stessa, impone la necessit  di effettuare i trattamenti in un Centro Specializzato e non a domicilio.

MONITORAGGIO

1) Esami ematochimici da eseguire all'inizio e alla fine ciclo di 20 terapie:

- Emocromocitometrico
- Sottopopolazioni linfocitarie
- Glicemia
- PCR
- Omocisteina
- Vit. B12
- Folati
- Creatininemia
- Protidogramma
- TSH

2) RMN cerebrale e potenziali evocati da effettuare ai fini della conferma diagnostica e ad ogni anno nel corso del trattamento terapeutico, salvo eventuali riacutizzazioni cliniche.

Ai fini di misurare la disabilità e le alterazioni funzionali che possono compromettere l'autonomia del paziente, si dovrebbe effettuare prima dell'inizio del ciclo di terapia, alla fine delle 20 sedute e ad ogni anno, un monitoraggio utilizzando la scala dello stato di disabilità espansa (EDSS), fornita dalla classificazione ICF, e in grado di valutare le attività della vita quotidiana. Inoltre, per quanto riguarda il controllo della funzione vescicale ed intestinale, si associano i dati obiettivi anamnestici. L'insieme di questi rilievi dovrebbe fornire una quantizzazione delle alterazioni neurologiche a livello piramidale, cerebellare, midollare e delle funzioni autonome affinché si possa stabilire quelle più frequentemente compromesse nelle attività indispensabili del daily living.

CONCLUSIONI

L'Ozonoterapia, per le sue azioni sopraindicate, si pone come valida terapia per le alterazioni fisiopatologiche e per i sintomi presenti nella Sclerosi Multipla dove può apportare un significativo miglioramento della qualità e aspettativa della vita, senza effetti collaterali e a basso costo di intervento terapeutico. Riteniamo che la sua associazione con i protocolli terapeutici comunemente usati possa migliorare i risultati clinici con una minore incidenza di effetti collaterali. Inoltre, l'ozonoterapia potrebbe rappresentare una concreta alternativa terapeutica in quei pazienti che non possono essere sottoposti al trattamento farmacologico tradizionale.

Le terapie saranno praticate, per motivi logistici e organizzativi, presso lo studio medico in Torino Via Lamarmora 43, tel. 0115805696.

Siamo disposti a praticare l'intervento terapeutico presso struttura pubblica adeguatamente attrezzata.

La S.I.O.O.T.(Società Italiana di Ossigeno Ozonoterapia) organizza mensilmente a Bergamo corsi di sensibilizzazione all'uso dell'Ozonoterapia per medici, oltre a corsi di perfezionamento presso le Università di Pavia e Napoli.

Siamo disponibili ad organizzare corsi di formazione per gli specialisti che ne dovessero fare richiesta.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Amato G. Valutazione dell'efficacia dell'ozonoterapia nel trattamento delle flebopatie degli arti inferiori. Impiego Ospedaliero - sezione scientifica 1992
- 2) Amato G. Valutazione dell'efficacia dell'ozonoterapia nelle arteriopatie croniche ostruttive degli arti inferiori: confronto con la terapia con Pentossifillina. *Acta Toxic Ther*, 1996;17:2-3
- 3) Bocci V. Verso una razionalizzazione dell'ozonoterapia. *Acta Toxic Ther*, 1996;17:2-3
- 4) Iliakis E. Utilizzo dell'ossigeno-ozonoterapia nella pratica ortopedica. *Acta Toxic Ther*, 1996;17:2-3
- 5) Lettieri B. Efficacia dell'ozonoterapia nella prevenzione della recidiva dell'infarto miocardico. *Acta Toxic Ther* 1996; 17:2-3
- 6) Sammartino A, Portolano. Biochimica e fisiologia dell'ozono. *Acta Toxic Ther* 1996;17:2-3
- 7) Raso A. Manuale di medicina e chirurgia vascolare. *Ed Minerva Medica* 1990
- 8) Riva Sanseverino E. Effects of oxygen-ozonotherapy on age-related degenerative retinal maculopathy. *Panminerva Medica* 1990; 32:77-84
- 9) Rokitsky O. Ossigeno-ozonoterapia nelle arteriopatie. Atti II congresso nazionale di ossigeno-ozonoterapia – Bergamo 19/10/'85
- 10) Sammartino A, Luongo C. Monitoraggio dei parametri bioumorali negli epatopatici cronici trattati con ozonoterapia. *Acta Toxic Ther* 1996; 17:2-3
- 11) Valdenassi, Richelmi, Franzini M. L'ossigeno-ozonoterapia nell'insufficienza venosa cronica: studio clinico di efficacia e tollerabilità. *Flebologia* 1995
- 12) Kesslerling J. Multiple Sclerosis. *Cambridge University Press* 1997
- 13) Simonetti V, Liboni W, Biancotti P, Grillo A. La malattia ischemica periferica. *Manusia F Tip Aurelia* 2001
- 14) Marx J. Antibodies kill by producing Ozone. *Science*, 2002; 298:1319
- 15) [Ajamieh HH](#), [Menéndez S](#), [Martínez-Sánchez G](#), [Candelario-Jalil E](#), [Re L](#), [Giuliani A](#), [Fernández OS](#). Effects of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox balance in a rat model of hepatic ischaemia-reperfusion. *Liver Int* 2004; 24(1):55-62.
- 16) Barber E, Menendez S, Leon OS, Barber MO, Merino N, Calunga JL, et al. Prevention of renal injury after induction of ozone tolerance in rats submitted to warm ischemia. *Mediators Inflamm* 1999; 8:37-41
- 17) Bassi P, Strascini S. Ozone in the treatment of Herpes zoster. *Riv Neurobiol* 1982; 28(3-4): 328-333
- 18) [Bezrukova IV](#), [Petrukhina NB](#), [Voinov PA](#). Experience in medical ozone use for root canal treatment. *Stomatologija (Mosk)* 2005;84(6):20-2
- 19) Bocci V, Brito GS. Ozone therapy in critical patients. Rational of the therapy and proposed guidelines. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozono terapia* 2006; 5:7-11
- 20) Bocci V, Di Paolo N, Cappelletti F, Petrini G, Gaggiotti E. Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO). *Int J Artif Organs* 2002; 25(12):1194-8.
- 21) [Bocci V](#), [Di Paolo N](#), [Salvo DP](#), [Palasciano G](#), [Biagioli M](#), [Meini S](#), [Galli F](#), [Ciari I](#), [Maccari F](#), [Cappelletti F](#), [Di Paolo M](#), [Gaggiotti E](#). Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO): a controlled trial in patients with peripheral artery disease. *Int J Artif Organs* 2005; 28(10):1039-50.
- 22) [Bocci V](#), [Larini A](#). Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol In Vitro* 2005;19(1):55-61.
- 23) 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;12:121-6

- 24) Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica* 1990; 75:510–5
- 25) [Bocci V](#), [Travagli V](#), [Zanardi I](#). A realistic evaluation of the action of ozone on whole human blood. *Int J Biol Macromol*. 2006; 39(4-5):317-20
- 26) Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Aldinucci C, Silvestri S, Paccagnini E, et al. Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. *J Biol Regul Homeost Agents* 1998; 12:67–75
- 27) Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? Implications for therapy of human immunodeficiency virus infection and several other diseases. *Med Hypotheses* 1996;46:150–154
- 28) [Bocci V](#). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 216(3):493-504
- 29) Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. *J Biol Regul Homeost Agents* 1996; 10(2-3):31-53
- 30) Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators of Inflammation* 2004; 13(1):3-11
- 31) Bocci V. Ozonotherapy as a possible biological response modifier in cancer. *Forsch Komplementarmed (Research in Complementary Medicine)* 1998; 5:54–60
- 32) Bonetti M, Fontana A, Coticelli B, et al. Intraforaminal O₂–O₃ versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. *Am J Neuroradiol* 2005; 26:996–1000
- 33) [Chang JD](#), [Lu HS](#), [Chang YF](#), [Wang D](#). Ameliorative effect of ozone on cytokine production in mice injected with human rheumatoid arthritis synovial fibroblast cells. *Rheumatol Int*. 2005; 26(2):142-51
- 34) Christian DL, Chen LL, Scannell CH, Ferrando RE, Welch BS, Balmes JR. Ozone-induced inflammation is attenuated with multiday exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:532–537
- 35) [Chuprunova IN](#). Osteoplasty and ozone therapy in the treatment of a severe degree of generalized periodontitis. *Stomatologiia (Mosk)* 1996; Spec No:90-1
- 36) [Clavo B](#), [Gutiérrez D](#), [Martín D](#), [Suárez G](#), [Hernández MA](#), [Robaina F](#). Intravesical ozone therapy for progressive radiation-induced hematuria. *J Altern Complement Med* 2005; 11(3):539-41
- 37) Clavo B, Perez JL, Lopez L et al. Ozone therapy for tumor oxygenation: a pilot study. *eCAM* 2004; 1(1):93-98
- 38) Clavo B, Perez JL, Lopez L, Suarez G, Lloret M, Rodriguez V, et al. Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *J Altern Complement Med* 2003;9:251–6
- 39) [Coppola L](#), [Giunta R](#), [Verrazzo G](#), [Luongo C](#), [Sammartino A](#), [Vicario C](#), [Giugliano D](#). Influence of ozone on haemoglobin oxygen affinity in type-2 diabetic patients with peripheral vascular disease: in vitro studies. *Diabete Metab* 1995; 21(4):252-5
- 40) [Daulbaeva AA](#), [Baizakova GT](#). Effect of ozone on antibiotic sensitivity of microorganisms. *Stomatologiia (Mosk)* 2003; 82(2):36-8
- 41) Dobkin VG, Sadovnikova SS et al. Local ozone therapy in the complex surgical treatment of pulmonary and peural tuberculosis patients. *Probl Tuberk* 2001; (7): 18-20
- 42) [Fedorov AA](#), [Gromov AS](#), [Sapronenok SV](#), [Kurochkin Vlu](#), [Zhernakova ZM](#). Ozone therapy in gastroduodenal pathology associated with Helicobacter pylori. *Vopr Kurortol. Fizioter Lech Fiz Kult*. 2006; 6:34-7
- 43) Giunta R, Coppola A, Luongo C, Sammartino A, Guastafierro S, Grassia A, et al. Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Ann Hematol* 2001; 80:745–8

- 44) Hernandez F, Menendez S, Wong R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. *Free Radic Biol Med* 1995;19:115–9
- 45) [Jacobson JS](#), [Grann VR](#), [Gnatt MA](#), [Hibshoosh H](#), [Austin JH](#), [Millar WS](#), [Neugut AI](#). Cancer outcomes at the Hufeland (complementary/alternative medicine) klinik: a best-case series review. *Integr Cancer Ther* 2005; 4(2):156-67
- 46) Kelleher DK, Hummel M, Vaupel P. Lack of tumor oxygenation improvement upon ozone therapy in experimental tumors. *Strahlenther Onkol* 2000; 176:115
- 47) [Kiniapina ID](#), [Durnovo EA](#). The efficacy of using ozone in the combined treatment of disseminated odontogenic phlegmons of the maxillofacial area. *Stomatologiya (Mosk)*. 1996;Spec No:60-1
- 48) [Kiriakov VA](#), [Saarkoppel' LM](#), [Zheglova AV](#). Pathogenetic basis for ozone therapy as a modality to treat vibration disease (literature review). *Med Tr Prom Ekol* 2006;(5):12-6
- 49) [Kudriavtsev EP](#), [Miroshin SI](#), [Semenov SV](#), [Snigorenko AS](#), [Sidorovich IA](#). Ozone therapy of diffuse peritonitis in the early postoperative period. *Khirurgiya (Mosk)* 1997; (3):36-41
- 50) [Kulikov AG](#), [Turova EA](#), [Shcherbina TM](#), [Kisileva OM](#). Efficacy of different methods of ozone therapy in vascular complications of diabetes mellitus. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2002; 5:17-20.
- 51) [Lapina IM](#), [Sinel'shchikova IV](#). Ozone therapy in ophthalmology. *Vestn Oftalmol*. 1998; 114(6):51-4
- 52) Leon OS, Menendez S, Merino N, Castillo R, Sam S, Perez L, et al. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. *Mediators Inflamm* 1998; 7:289–94.
- 53) Madej P, Plewka A, Janusz A. Ozone Therapy in Induced Endotoxemic Shock. II. The Effect of Ozone Therapy Upon Selected Histochemical Reactions in Organs of Rats in Endotoxemic Shock. *Inflammation*, 2007
- 54) [Mustafaev EM](#), [Martov AG](#), [Naumov AG](#), [Siniukhin VN](#), [Shakir F](#), [Merinov DS](#), [Amelin AV](#), [Al'bitskaia AIu](#). The role of ozone therapy in prevention of pyoinflammatory complications after transurethral resection of prostatic adenoma. *Urologiya*. 2007; 1:18-23, 27.
- 55) [Nedogoda VV](#), [Razvaliaeva OV](#), [Kulikov AG](#). Effect of ozonotherapy on lipid peroxidation in patients with chronic diffuse liver diseases. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2001; 4:19-21
- 56) [Neroev VV](#), [Zueva MV](#), [Tsapenko IV](#). Effects of ozone therapy on the functional activity of the retina in patients with involutinal central chorioretinal dystrophy. *Vestn Oftalmol* 2003;119(6):18-21
- 57) [Ohtsuka H](#), [Ogata A](#), [Terasaki N](#), [Koiwa M](#), [Kawamura S](#). Changes in leukocyte population after ozonated autohemoadministration in cows with inflammatory diseases. *J Vet Med Sci* 2006; 68(2):175-8
- 58) [Pawlak O](#), [Kaźmierczak H](#), [Kaźmierczak W](#), [Szpopier M](#). Ozone therapy and pressure-pulse therapy in Ménière's disease. *Int Tinnitus J* 2004; 10(1):54-7
- 59) Peralta C, Leon OS, Xaus C, Prats N, Jalil EC, Planell ES, et al. Protective effect of ozone treatment on the injury associated with hepatic ischemia-reperfusion: antioxidant-prooxidant balance. *Free Radic Res* 1999; 31:191–6
- 60) [Plopper CG](#), [Duan X](#), [Buckpitt AR](#), [Pinkerton KE](#). Dose-dependent tolerance to ozone. IV. Site-specific elevation in antioxidant enzymes in the lungs of rats exposed for 90 days or 20 months. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;127(1):124-31.
- 61) Romero A, Menendez S, Gomes M, Ley J. La ozonoterapia en los estadios avanzados de la aterosclerosis obliterante. *Angiologia* 1993;45:146-8
- 62) Rovira G, Ralindo N. La ozonoterapia en el tratamiento de las ulceras cronicas de las extremidades inferiors. *Angiologia* 1991;2:47-50

- 63) [Sroczyński J](#), [Antoszewski Z](#), [Matyszczyk B](#), [Krupa G](#), [Rudzki H](#), [Zbrońska H](#), [Skowron J](#). Clinical assessment of treatment results for atherosclerotic ischemia of the lower extremities with intraarterial ozone injections. *Pol Tyg Lek* 1992 ;47(42-43):964-6.
- 64) [Sroczyński J](#), [Antoszewski Z](#), [Rudzki H](#), [Matyszczyk B](#), [Kuźniewicz R](#). Various parameters of lipid metabolism after intra-arterial injections of ozone in patients with ischemia of the lower extremities and diabetes mellitus. *Pol Tyg Lek* 1990; 45(47-48):953-5.
- 65) Subbotin VM, Zitta DV, Terekhina NA. Prophylaxis of acute postoperative gastroduodenal ulcers at the patients with colorectal cancer. *Khirurgiia (Mosk)*. 2007;3:4-6.
- 66) Sunnen GV. Hepatitis C and Ozone therapy. *Ozone in Medicine*, 2001
- 67) Sunnen GV. Possible mechanism of viral inactivation by ozone. *Ozone in Medicine*, 1994
- 68) [Terekhina NA](#), [Zitta DV](#), [Subbotin VM](#). The activity of adenosinetriphosphatase of erythrocytes in peripheral blood of patients with colorectal cancer. *Klin Lab Diagn* 2005;5:20-2.
- 69) [Turczyński B](#), [Sroczyński J](#), [Antoszewski Z](#), [Matyszczyk B](#), [Krupa G](#), [Młynarski J](#), [Strugała M](#). Ozone therapy and viscosity of blood and plasma, distance of intermittent claudication and certain biochemical components in patients with diabetes type II and ischemia of the lower extremities. *Pol Tyg Lek* 1991; 46(37-39):708-10.
- 70) [Tylicki L](#), [Biedunkiewicz B](#), [Lizakowski S](#), [Skiboeska A](#), [Niewegłowski T](#), [Chamienia A](#), [Debska-Slizien A](#), [Rutkowski B](#). Blood coagulation unaffected by ozonated autohemotherapy in patients on maintenance hemodialysis. *Arch Med Res* 2006; 37(8):1034-7.
- 71) [Tylicki L](#), [Biedunkiewicz B](#), [Niewegłowski T](#), [Burakowski S](#), [Rutkowski B](#). Clinical efficacy of ozonated autohemotherapy in hemodialyzed patients with intermittent claudication: an oxygen-controlled study. *Int J Artif Organs* 2004; 27(1):29-34
- 72) [Tylicki L](#), [Biedunkiewicz B](#), [Niewegłowski T](#), [Chamienia A](#), et al. Ozonated autohemotherapy in patients on maintenance hemodialysis: influence on lipid profile and endothelium. *Artif Organs* 2004; 28(2):234-7
- 73) [Tylicki L](#), [Biedunkiewicz B](#), [Niewegłowski T](#), [Grabowska M](#), [Chamienia A](#), [Slizien AD](#), [Rutkowski B](#). Fistula function and dialysis adequacy during ozonotherapy in chronically hemodialyzed patients. *Artif Organs* 2004; 28(5):513-7
- 74) Tylicki L, Biedunkiewicz B, Rachon D, et al. No effects of ozonated autohemotherapy on inflammation response in hemodialyzed patients. *Mediators of Inflammation*, 2004; 13(5/6):377-380
- 75) Tylicki L, [Biedunkiewicz B](#), [Rachon D](#), [Hak L](#), et al. Natural killer cell activity unaffected by ozonated autohemotherapy in patients with end-stage renal disease on maintenance renal replacement therapy. *Int J Artif Organs* 2004; 27(9):766-71
- 76) [Tylicki L](#), [Niew głowski T](#), [Biedunkiewicz B](#), [Burakowski S](#), [Rutkowski B](#). Beneficial clinical effects of ozonated autohemotherapy in chronically dialysed patients with atherosclerotic ischemia of the lower limbs--pilot study. *Int J Artif Organs* 2001; 24(2):79-82.
- 77) Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from human endothelial cells. *Mediators Inflamm* 2000; 9:271-6
- 78) [Vasil'ev IT](#), [Markov IN](#), [Mumladze RB](#), [Belopol'skiĭ AA](#), [Vasina TA](#). The antibacterial and immunocorrective action of ozone therapy in peritonitis. *Vestn Khir Im I I Grek* 1995; 154(3):56-60
- 79) Verazzo G, [Coppola L](#), [Luongo C](#), [Sammartino A](#), [Giunta R](#), [Grassia A](#), [Ragone R](#), [Tirelli A](#). Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy, and rheologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Undersea Hyperb Med* 1995; 22(1):17-22.
- 80) Wentworth P Jr, Mc Dunn Je, et al. Evidence for antibody-catalysed ozone formation in bacterial killing and inflammation.. *Science* 2002; 298: 2195-2199
- 81) Vaziri ND, Dicus M et al. *Kidney Int*. 2003;63(1):179-85

- 82) Payr E. Uber Ozonbehandlung in der chirurgie. *Munch. Med. Wochenschr* 1935;82:220-291
- 83) *Bollettino d'informazione sui farmaci*, n. 2, 2007
- 84) www.farmaciaonline.it
- 85) European Medicines Agency (EMA), 5-2006
- 86) Ozone: a new medical drug. *Springer* 2005;147-148
- 87) Mezey E, Key S, Vogelsang G, Szalayova I, Lange GD, Crain B. Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(3):1364-9
- 88) Hafler DA, Compston A, Sawcer S et al. Risk alleles for multiple sclerosis genetics consortium. *N Engl.J.Med* 2007; 357
- 89) Frisullo G et al. Glucocorticoid treatment reduces T-bet and pSTAT1 expression in mononuclear cells from relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Clinical immunology on line* 2007
- 90) Rogoff K. *Il Sole 24 ore* 19/08/2007
- 91) Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA, Lisak RP. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2001;8(2):141-148
- 92) Limmroth V, Malessa R, Zettl UK et al. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254(1):67-77
- 93) Polman CH et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899-910
- 94) Rudick RA et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-923
- 95) Lugaresi A, Caporale C, Farina D, Marzoli F, Bonanni L, Muraro PA, De Luca G, Iarlori C, Gambi D. Low-dose oral methotrexate treatment in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001;22(2):209-10
- 96) Gladstone DE, Zamkoff KW, Krupp L et al. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 1388-1393
- 97) Aloisi F et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med* Nov.2007
- 98) Alvarez-Lafuente R et al. Human herpesvirus-6 and multiple sclerosis: relapsing-remitting versus secondary progressive. *Mult Scler* 2007; 13:578-583