

Cosa e' l'ozono

L'ozono è una sostanza normalmente presente nell'atmosfera terrestre, ove è prodotto dall'azione delle radiazioni ultraviolette sull'ossigeno. L'effetto dell'apporto di energia di queste radiazioni è l'attivazione e scomposizione dell'O₂, e conseguente aggregazione di ioni-ossigeno a molecole O₂ con formazione dello stato allotropico dell'ossigeno, appunto l'ozono, O₃. Questo è un prodotto instabile che tende rapidamente a tornare a O₂ + O⁺.

L'ozono ha un odore caratteristico, che ha permesso a Martin Van Marum, nel 1785, di supporre l'esistenza vicino ad apparecchiature elettriche. Il gas fu dimostrato per la prima volta nel 1840 da Christian Friedrich Schonbein, che gli diede il nome di sostanza odorosa (dal greco ozein = odorare). La produzione artificiale di ozono fu ottenuta da Von Siemens nel 1857, mediante un arco voltaico. La prima pubblicazione sulle applicazioni mediche dell'ozono è appannaggio di Charles J. Kenworthy, nel 1885. Durante la prima guerra mondiale il gas fu utilizzato per il trattamento delle ferite infette. Fu poi negli anni cinquanta che si diffuse ampiamente l'uso dell'ozono in varie patologie e con differenti metodi di applicazione, incluse le iniezioni sottocutanee, intramuscolari, intraarticolari e l'auto-emotrasfusione.

DISTRIBUZIONE NELL'ATMOSFERA

L'ozono è conosciuto principalmente per il ruolo che svolge nell'equilibrio ecologico della Terra. Esso è, infatti, un componente naturale dell'atmosfera, nei cui vari strati è presente in concentrazioni diverse. Si forma nella stratosfera (30 Km) in seguito all'azione dei raggi ultravioletti sull'ossigeno (meccanismo di Chapman).

L'ossigeno, ma soprattutto l'ozono, sono in grado di assorbire i raggi ultravioletti solari, con un meccanismo ("effetto Urey") che consente una formazione costante di ozono nell'atmosfera.

Per la sua capacità di assorbire i raggi ultravioletti, l'ozono è indispensabile per la vita sulla Terra; essendo ricchi di energia, infatti, i raggi ultravioletti, se non filtrati, determinerebbero la denaturazione delle proteine e la distruzione di ogni forma di vita.

Oltre a tale effetto protettivo, tuttavia, l'ozono ha anche un effetto tossico sull'uomo, che può essere determinato da una prolungata respirazione di atmosfera con una concentrazione di ozono oltre il limite tossico stabilito dalla UE (0,3 mg/m³).

IMPIEGHI DELL'OZONO

In campo industriale, l'ozono, grazie alle sue proprietà antisettiche, viene utilizzato nella disinfezione delle acque (potabilizzazione e trattamento delle acque reflue) e nell'igienizzazione delle piscine. A tal scopo risulta più efficace del cloro, poiché è in grado di eliminare anche virus resistenti ad alte concentrazioni di cloro. Per il suo potere ossidante, viene inoltre utilizzato per la neutralizzazione di gas di scarico contenenti solfati ed in diverse sintesi organiche.

In campo medico, l'ozono viene utilizzato sotto forma di miscela O₂-O₃ (ozono medicale). La sua utilizzazione risale alla guerra 1915-18, durante la quale, grazie al potere disinfettante dell'ozono, si poté evitare la diffusione della gangrena in molte ferite agli arti. L'O₂-O₃ terapia ha avuto ampia diffusione nell'Europa orientale ed a Cuba e negli ultimi cinquanta anni in Germania, Austria e Svizzera.

PROPRIETA' DELL'OZONO

FISICHE

A temperatura ambiente l'ozono è un gas incolore ed irritante con un caratteristico odore pungente.

Agli stati liquido e solido è molto instabile. Anche allo stato gassoso, però, l'ozono è notevolmente instabile, soprattutto ad elevate concentrazioni ed in presenza di acqua, per la presenza tra gli atomi di legami di tipo endotermico ($H = 34 \text{ Kcal/mol}$). A concentrazioni dei 20%, si possono verificare fenomeni di autoaccensione, non più evidenziabili al di sotto dell'8%; tuttavia, la velocità di decomposizione dipende dalla temperatura.

Per tale motivo l'ozono da utilizzare in medicina va prodotto al momento dell'uso e conservato per un breve periodo.

CHIMICHE

L'ozono è un forte agente ossidante, nettamente più reattivo dell'ossigeno.

L'ozono reagisce con sostanze organiche insature (contenenti un doppio legame) determinandone la scissione: tale reazione è detta ozonolisi.

Nella prima fase della reazione, l'ozono reagisce a livello del doppio legame formando un ozonide primario instabile che si degrada rapidamente dando origine ad un carbonile ed allo zwitterion. Quest'ultimo, estremamente reattivo, in assenza di sostanze reattive forma gli ozonidi, mentre in presenza di acqua e sostanze reattive forma i perossidi (è ciò che avviene nell'organismo).

BIOCHIMICA DELL'OZONO

EFFETTI SUL METABOLISMO

In quanto potente ossidante, l'ozono influenza il metabolismo a diversi livelli. I suoi effetti terapeutici sono dovuti essenzialmente alle sue proprietà biochimiche.

La sua diversa affinità per i diversi substrati è alla base dei meccanismi di protezione dell'organismo dagli effetti negativi dell'ozono; notevole è, ad esempio, l'affinità per il peptide glutatione (GSH) che viene trasformato nella forma disulfidica dall'enzima GSH-perossidasi. Il GSH ossidato viene poi nuovamente ridotto dall'enzima GSH-reduttasi.

Attraverso questo meccanismo si ha la protezione dei lipidi di membrana dalla eventuale perossidazione e la difesa degli acidi nucleici e delle proteine a livello endocellulare.

Esistono comunque anche sostanze con funzione protettiva (b-carotene, a-tocoferolo, vitamina C) che reagiscono con i radicali liberi (azione scavenger) disattivando i processi di perossidazione e formando idroperossidi non tossici.

Per comprendere gli effetti dell'ozono somministrato per via parenterale è utile ricordare la sua azione sui coenzimi.

Sono noti gli effetti ossidanti dell'ozono sui coenzimi NADH e NADPH, che intervengono in numerose reazioni metaboliche: glicolisi, gluconeogenesi, sintesi di acidi grassi, b-ossidazione di

acidi grassi, catena respiratoria, ciclo dell'acido citrico.

L'azione dell'ozono sui coenzimi e sulle sostanze organiche si manifesta a livello di tutte e tre le linee metaboliche fondamentali:

-Metabolismo glucidico

-Metabolismo protidico

-Metabolismo lipidico

Metabolismo glucidico

Nel metabolismo glucidico l'ozono determina un aumento della velocità della glicolisi. L'energia liberata dalla demolizione aerobica del glucosio è utilizzata per la sintesi di ATP; in alcune situazioni patologiche, l'aumentata richiesta di ATP da parte degli organi può essere soddisfatta dall'accelerazione della glicolisi ad opera dell'ozono, in seguito alla sua azione sui coenzimi.

Metabolismo protidico

L'intervento dell'ozono nel metabolismo protidico è dovuto alla sua affinità per i gruppi sulfidrilici. L'ozono può infatti reagire con aminoacidi essenziali (metionina, triptofano) o contenenti zolfo (cisteina), la cui degradazione risulta tuttavia protetta dall'ossidazione dei giustione e dei coenzimi NADH e NADPH.

Metabolismo lipidico

L'ozono determina l'attivazione del metabolismo dei lipidi, intervenendo sul catabolismo dei grassi e per un effetto lipolitico diretto, determinando un aumento della produzione di energia.

L'ozono reagisce direttamente con gli acidi grassi insaturi determinando in ambiente acquoso la formazione di perossidi, con frammentazione delle catene lipidiche che assumono carattere idrofilo. Tale degradazione è protetta dall'azione dell'atocofenolo.

EFFETTI SUI GLOBULI ROSSI ED AZIONI SULLA REOLOGIA

La membrana dei globuli rossi è composta strutturalmente da proteine, carboidrati e fosfolipidi.

L'ozono reagisce con la componente idrofoba dei fosfolipidi con una reazione di perossidazione determinando un aumento della carica negativa della membrana eritrocitaria. L'accorciamento delle catene lipidiche provoca un rilasciamento della struttura molecolare della membrana eritrocitaria, che si conclude con la lesione della stessa. Tali modificazioni riducono la tendenza all'impilamento dei globuli rossi (dimostrabile direttamente al microscopio o indirettamente dalla diminuzione della VES) e migliorano la loro deformabilità, facilitando gli scambi metabolici; inoltre riducono la viscosità ematica globale e l'aggregabilità piastrinica. L'effetto dell'ozono sugli eritrociti si esplica anche a livello di metabolismo intracellulare. L'accelerazione della glicolisi porta ad aumento del 2,3-difosfoglicerato, sostanza deossigenante determinante per alcuni effetti terapeutici dell'ozono: essa, infatti, facilita la cessione di ossigeno ai tessuti da parte dell'emoglobina.

AZIONE BATTERICIDA, FUNGICIDA E VIRUSTATICA

L'azione antisettica dell'ozono è nota da tempo. Tale proprietà è dovuta al contatto diretto con i

microrganismi, che determina la distruzione della capsula in seguito a processi ossidativi causati dal gas e/o dai perossidi. Il meccanismo è simile a quello che l'organismo utilizza con la formazione di una sostanza ossidante da parte dei leucociti adibiti alla fagocitosi batterica.

L'azione distruttrice è resa possibile dall'affinità per l'ozono dei componenti lipoproteici della capsula e dall'insufficiente capacità di difesa della cellula batterica dall'ossidazione dell'ozono.

L'effetto germicida è sotto l'influenza di alcuni fattori, tra cui il grado di umidità (l'azione si esplica solo in presenza di acqua) e la temperatura (è favorito dalle basse temperature).

I batteri dimostrano una diversa sensibilità all'ozono: i Gram-negativi sono meno sensibili dei Gram-positivi ed i batteri sporigeni sono più resistenti dei non sporigeni. Tale diversità è tuttavia relativa, data la potente capacità sterilizzante e disinfettante delle acque da parte dell'ozono.

L'azione dell'ozono sui virus consiste non in una distruzione, come nel caso dei batteri, ma in una inattivazione dei recettori cellulari presenti sulla superficie virale, impedendo così il contatto tra virus e cellula bersaglio. Si determina in tal modo un arresto del meccanismo di riproduzione virale a livello della prima fase di invasione cellulare.

L'azione battericida e virustatica dell'ozono è di tipo tutto o nulla": al di sotto di una dose-soglia non si osserva alcun effetto.

AZIONE IMMUNOMODULANTE

L'azione dell'ozono sul sistema immunitario si esplica a carico dei linfociti e dei monociti, esercitando un effetto stimolante sul rilascio di citochine, tra cui interferoni, fattore di necrosi tumorale e interleuchine. Gli effetti dell'ozono sono stati valutati in tal senso in patologie autoimmunitarie e nelle risposte immunitarie acquisite di origine virale.

Inoltre, l'ozono ha un effetto simile all'ipertermia, rendendo ipotizzabile un suo impiego nella terapia di alcune neoplasie.

TOSSICITÀ DELL'OZONO

L'ozono è un gas irritante con effetti tossici sull'uomo.

L'ozono risulta essere tossico per via inalatoria; non sono stati osservati effetti indesiderati se somministrato correttamente per altre vie (effetti collaterali sono per lo più legati ad errori della tecnica di somministrazione) ed alle dosi adeguate (1-40 mg/ml di ossigeno).

La dose somministrata non deve eccedere la capacità che gli enzimi antiossidanti (superossido dismutasi e catalasi) ed il glutatione hanno di impedire l'accumulo di anione superossido e perossido di idrogeno.

L'ozono determina la formazione di radicali liberi solo in un mezzo con $\text{pH} > 8$. A pH inferiori prevale il meccanismo di reazione ionica (ozonolisi) che porta alla produzione di perossidi.

I radicali liberi sono specie chimiche altamente reattive per la presenza di uno o più elettroni spaiati nell'orbitale periferico. Attualmente essi sono riscontrati in numerose situazioni fisiologiche e patologiche: invecchiamento, respirazione cellulare, perossidazione di lipidi insaturi di membrana, processi infiammatori, trasformazioni neoplastiche, ecc.. Esistono tuttavia meccanismi di protezione anti-ossidativa intrinseci all'organismo e meccanismi di riparo che in seguito alla somministrazione di ozono portano all'attivazione di enzimi deputati all'inattivazione dei radicali liberi.

La tossicità dell'ozono dovuta a prolungata inalazione di aria inquinata da ozono provoca danni che possono essere suddivisi in:

Danni polmonari	Danni extrapolmonari
<ul style="list-style-type: none"> - Flogosi delle vie aeree - Flogosi polmonare - Edema polmonare - Rottura di lisosomi - Alterazioni strutturali delle cellule epiteliali ciliate - Fibrosi polmonare 	<ul style="list-style-type: none"> - Paratiroidite - Aumento o diminuzione fagocitosi dei polimorfonucleati - Minore o maggiore resistenza all'emolisi - Debole effetto mutageno nei leucociti ..

PRODUZIONE DI OZONO MEDICALE

In medicina, l'ozono viene utilizzato sotto forma di miscela gassosa O₂-O₃ (l'O₂ non è mai inferiore al 95%), detta ozono medicale.

Data la notevole instabilità e reattività, deve essere prodotto al momento dell'impiego. L'ozono viene prodotto da un flusso di O₂ terapeutico attraverso un generatore, regolandone il voltaggio e la distanza tra gli elettrodi.

Il generatore è dotato di un fotometro che consente il controllo della concentrazione di ozono da prelevare. Il prelievo avviene direttamente agendo per pressione su una valvola, mediante siringhe o appositi tubi.

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

La miscela gassosa viene somministrata attraverso varie metodiche.

Iniezioni	<ul style="list-style-type: none"> - Intrarteriose - Intramuscolari - Sottocutanee - Intraarticolari - Intracavitare
<ul style="list-style-type: none"> - Contatto con cilindri e campane - Insufflazione retto-colica - Autoemotrasfusione 	

L'autoemotrasfusione (grande o piccola) è ampiamente utilizzata e consiste nella reinfusione i.v. del sangue venoso prelevato e trattato ex vivo con O₂-O₃.

APPLICAZIONI DELL'OZONOTERAPIA

L'ozonoterapia trova applicazione in svariate patologie, in particolar modo quelle caratterizzate da difetti di irrorazione arteriosa periferica e cerebrale, nelle patologie venose, nelle ulcerazioni croniche e nelle malattie batteriche e virali, grazie alle sue proprietà biochimiche, alla sua influenza sul metabolismo ed i suoi effetti antibatterici, antivirali, lipolitici, immunomodulanti e sulla reologia.

Diverse specializzazioni mediche possono essere interessate alla sua applicazione.

OZONOTERAPIA	<ul style="list-style-type: none"> - OFTALMOLOGIA - GERIATRIA
---------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - CHIRURGIA - NEUROLOGIA - INFETTIVOLOGIA - CARDIOLOGIA - ANGIOLOGIA - ONCOLOGIA
--	---

APPLICAZIONI DELL'OZONOTERAPIA	
<ul style="list-style-type: none"> - Patologie arteriose - Patologie venose - Patologie del microcircolo - Patologie correlate al microcircolo 	<ul style="list-style-type: none"> - Arteriopatie periferiche - Insufficienza venosa cronica - Varici - Ulcere e lesioni trofiche - Lipodistrofie e adiposità localizzate - Teleangiectasie Cefalea a grappolo - Maculopatia degenerativa

PATOLOGIE BATTERICHE E VIRALI
<ul style="list-style-type: none"> - Epatite virale acuta ed in particolare quella cronica - Herpes simplex, zoster, labiale e genitale ricorrente - Infezioni da citomegalovirus e parvovirus in Immunodepressi - Infezioni da papilloma virus - Disturbi respiratori ricorrenti - Sindrome da stanchezza cronica - Raffreddore comune e/o infezioni da rinovirus - Micosi fungoide e linfoma cutaneo T Cell - Acne

PATOLOGIE DOLOROSE	IMMUNOPATIE
<ul style="list-style-type: none"> - Lombosciatalgie - Ernie e protrusioni discali - Osteocondriti - Periartriti - Artrosi 	<ul style="list-style-type: none"> - Malattie autoimmuni - AIDS - Neoplasie

Sistema di produzione dell'ozono

L'ozono si ottiene dall'attivazione energetica dell'ossigeno, con un campo elettrico.

Il gas ossigeno viene fatto fluire in tubi di vetro che sono rivestiti di alluminio verso l'esterno e di acciaio verso l'interno. A questo viene applicato un voltaggio elettrico che può andare dai 4000 ai 15000 volts. L'energia attiverà le molecole di O₂ provocando aggregazione tra O₂ e idrogenioni per formare lo stato allotropico dell'O₂, cioè ozono. Tre fattori determinano la quantità di ozono che viene prodotto:

il voltaggio applicato ai tubi, la quantità di flusso di ossigeno, e la distanza tra i rivestimenti metallici.

L'ozono viene poi mescolato con ossigeno per ottenere la concentrazione desiderata. L'apparato di produzione contiene anche un catalizzatore che riconvertirà in ossigeno l'ozono prodotto in eccesso.

Campi d'applicazione medica dell'ozono

L'ossigeno-ozono terapia è oggi utilizzata per varie situazioni patologiche quali:

- patologia osteoarticolare;
- discopatie (degenerazione, debordanza o ernia);
- patologia vascolare (arteriopatie occlusive, ulcere postflebitiche, ulcere da decubito, teleangectasie);
- patologie neurologiche quali sindromi cefalalgiche (cefalea a grappolo); neuropatie canalicolari;
- infezioni batteriche, micotiche e virili (herpes simplex ed herpes zoster);
- patologie del tratto gastro intestinale (epatiti) e anorettale (rettocolite ulcerosa, ragadi e fistole anali, proctiti e sindromi emorroidarie);
- patologie ginecologiche (vaginiti);
- patologie dermatologiche (acne, eczemi, psoriasi) - patologie stomatologiche (stomatiti e periodontiti).