

L'OZONO PER LA CFS SINDROME DA FATICA CRONICA

A CURA DEL PROF. UMBERTO TIRELLI

Primario Oncologo, Istituto Nazionale Tumori di Aviano (PN)

*Direttore, Centro Tumori, Stanchezza Cronica e Fibromialgia, Ossigeno Ozono Terapia
della Clinica Mede di Sacile (PN)*



HA COLLABORATO

PROF. MARIANNO FRANZINI

DOCENTE DI OSSIGENO OZONO UNIVERSITÀ DI PAVIA

PRESIDENTE SEZIONE INTERNAZIONALE SIOOT

SOCIETÀ SCIENTIFICA INTERNAZIONALE OSSIGENO OZONO TERAPIA

DIR. SAN. CLINICA COMUNIAN BERGAMO

EDIZIONE SPECIALE



SOCIETÀ SCIENTIFICA INTERNAZIONALE
DI OSSIGENO OZONO TERAPIA

DOVE RIVOLGERSI?

Prof. Umberto Tirelli riceve su appuntamento presso la
Clinica Mede Sacile - Pordenone - Tel: **0434 780986**

Prof. Marianno Franzini riceve su appuntamento presso
Clinica Comunian Gorle - Bergamo - Tel: **035 19910043**

Consultare il sito www.ossigenoozono.it per i centri **certificati SIOOT**

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

frase tratta da



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

DEFINIZIONE DI CASO

Oltre ad essere presente in numerose sindromi organiche e/o psichiatriche di varia natura ed eziologia, non ultima la depressione primaria, la fatica ha ricevuto soprattutto negli ultimi decenni una collocazione nosografica autonoma come "sindrome da fatica cronica" (CFS), soprattutto da quando un gruppo di studio internazionale coordinato da CDC americani, ha proposto una nuova definizione di caso (Holmes et al. 1988) che, modificata da Fukuda et al. degli stessi CDC, ha riscosso un consenso pressoché universale. Infatti, nel dicembre 1994, un gruppo internazionale di studio sulla sindrome da fatica cronica, convocato dai CDC di Atlanta e che comprendeva medici provenienti da varie specialità quali la medicina interna, l'infettivologia, la neurologia, l'immunologia, e l'oncologia, (rappresentata dal prof. Tirelli) ha pubblicato sugli Annals of Internal Medicine del 15 dicembre 1994, una nuova definizione di caso di sindrome da fatica cronica che rimpiazzava la definizione precedente pubblicata sei anni prima da Holmes e collaboratori.

Nella classificazione dei CDC di Atlanta, che ancora oggi deve essere presa in considerazione e tenuta come base della definizione di sindrome da fatica cronica, un caso di sindrome da fatica cronica è definito dalla presenza delle seguenti condizioni:

- Una fatica cronica persistente per almeno sei mesi che non è alleviata dal riposo, che si esacerba con piccoli sforzi, e che provoca una sostanziale riduzione dei livelli precedenti delle attività occupazionali, sociali o personali. Questa fatica cronica è una vera e propria spossatezza molto severa, sia mentale che fisica, che si determina anche con uno sforzo fisico minimo, oltre che ovviamente per definizione non dovuto ad una malattia nota e che differisce dalla sonnolenza e dalla mancanza di motivazione. Inoltre devono essere presenti quattro o più dei seguenti sintomi, anche questi presenti per almeno sei mesi:
- Disturbi della memoria e della concentrazione così severi da ridurre sostanzialmente i livelli precedenti delle attività occupazionali e personali;
- Faringite;
- Dolori delle ghiandole linfonodali cervicali e ascellari;

- Dolori muscolari e delle articolazioni senza infiammazione o rigonfiamento delle stesse;
- Cefalea di un tipo diverso da quella eventualmente presente in passato;
- Un sonno non ristoratore;
- Debolezza post esercizio fisico che perdura per almeno 24 ore.

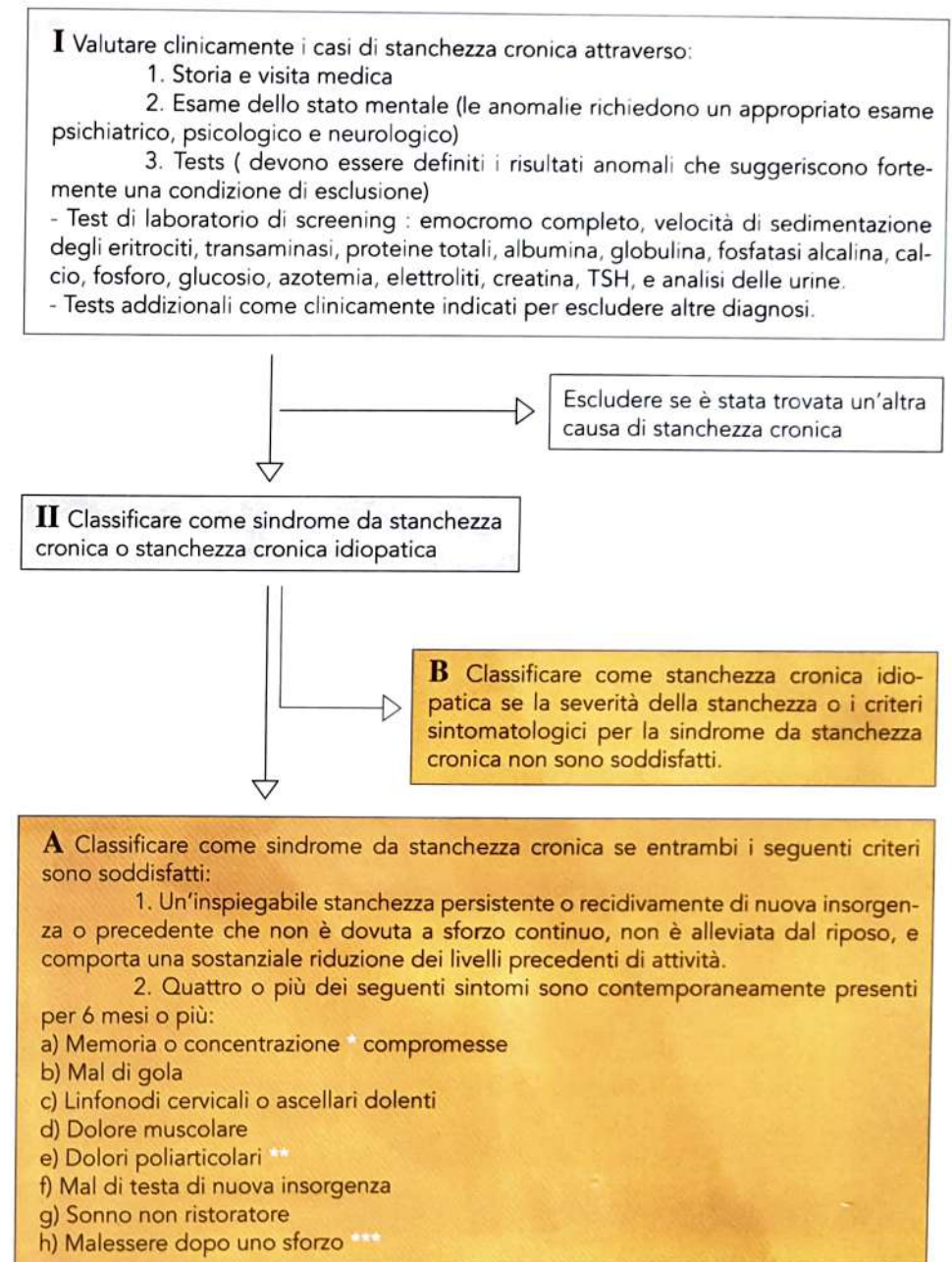
Ovviamente devono essere escluse tutte le condizioni mediche che possono giustificare i sintomi del paziente, per esempio ipotiroidismo, epatite B o C cronica, tumori, depressione maggiore, schizofrenia, demenza, anoressia nervosa, abuso di sostanze alcoliche ed obesità.

Se una stanchezza cronica, non spiegata e clinicamente valutata, non ottempera alla definizione suddetta di caso, si può parlare di stanchezza cronica idiopatica (vedi figura 1 del lavoro originale di Fukuda et al, modificata).

Nella successiva definizione di caso messa a punto da un panel di esperti canadesi, il cosiddetto Canadian Expert Consensus Panel, che peraltro è sulla stessa falsariga della definizione dei CDC di Atlanta, si è voluto stressare quello che già nella definizione dei CDC di Atlanta era presente e cioè che oltre al sintomo fatica devono essere presenti un affaticamento severo post-attività fisica e quei disturbi neurocognitivi e del sonno che caratterizzano la sindrome. Infine, pur non essendovi delle indagini diagnostiche specifiche, nella maggior parte dei casi è possibile fare una diagnosi di sindrome da fatica cronica secondo i criteri diagnostici dei CDC di Atlanta seguendo accuratamente i criteri diagnostici della definizione stessa di caso.

Non sono tuttavia mancati anche di recente alcuni aggiornamenti proposti per facilitare la diagnosi clinica, che rimane ancora fondamentalmente una diagnosi di esclusione. Per esempio lo sforzo compiuto da un gruppo di ricercatori che hanno pubblicato sul Journal of Internal Medicine un articolo sull'encefalomielite dal titolo "Encefalomielite mialgica: criteri internazionali di consenso", pur apprezzabile, e oggetto di riflessione, non facilita la diagnosi di sindrome da fatica cronica che troviamo ancora giusto definire secondo i criteri di Fukuda (Figura 1) e collaboratori.

Fig. 1 - Valutazione clinica e classificazione di Stanchezza Cronica (Fukuda e al. modificata)



* Abbastanza severo da ridurre i livelli delle attività occupazionali, sociali o personali

**Senza gonfiore o arrossamento

*** Di durata maggiore di 24 ore

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA CFS

Nel 1994, vista la complessità della CFS e i problemi metodologici associati con il suo studio, Fukuda et al hanno proposto un approccio comprensivo, sistematico ed integrato per la valutazione, la classificazione e lo studio delle persone affette da questa condizione e da altre patologie caratterizzate dalla fatica. Le linee guida di Fukuda, ancora oggi largamente impiegate nella ricerca clinica e sperimentale, includono raccomandazioni per la valutazione clinica delle persone che lamentano fatica, una nuova definizione di caso per la CFS – la precedente risaliva al 1988 – ed una strategia per dividere in sottogruppi pazienti affetti da CFS per le indagini scientifiche.

La CFS è clinicamente definita come condizione caratterizzata da fatica severa ed invalidante, contornata da una combinazione di sintomi che ricoprono un ruolo importante nell'insorgenza di deficit auto-riferiti di concentrazione e memoria a breve termine, disturbi del sonno e dolore muscolo scheletrico. La diagnosi di CFS può essere posta solo dopo aver escluso cause di fatica cronica mediche e psichiatriche.

Di particolare importanza è la comprensione del legame esistente fra CFS e altre sindromi neuropsichiatriche. Queste ultime rappresentano una cospicua risorsa di potenziali fattori confondenti per gli studi sulla CFS. Disturbi somatoformi, ansia, disturbi dell'umore e altre sindromi ben definite dal punto di vista sintomatico, possono manifestarsi accompagnate da fatica severa e da molteplici sintomi somatici e psicologici e sono più frequentemente diagnosticate in popolazioni affette da fatica cronica e CFS rispetto alla popolazione generale.

Negli USA il 24% della popolazione adulta generale ha sperimentato una condizione di fatica per 2 o più settimane, con percentuali di impossibilità nell'individuare una causa medica che vanno dal 59 al 64%. Non sono ancora disponibili in Italia stime della prevalenza e dell'incidenza della CFS. Tuttavia nel 1994 è stato pubblicato un articolo riguardante la prevalenza della CFS in 127 pazienti italiani con fatica. Di questi, il 30% non soddisfaceva il secondo criterio maggiore (era stata identificata un'altra patologia come causa della fatica) o non soddisfaceva nessuno dei criteri di inclusione. Il 28.5% dei pazienti, invece, restava senza una diagnosi definitiva, al 59% veniva posta diagnosi di natura psichiatrica e solo al 9.5% dei pazienti

che aveva completato lo studio (6/63) veniva posta diagnosi di CFS.

Quando la fatica auto-riferita dal paziente perdura da un mese o più, si parla di fatica prolungata. Se la fatica persiste oltre i 6 mesi è definita fatica cronica.

La presenza di una fatica prolungata o cronica richiede una valutazione clinica volta all'identificazione delle condizioni sottostanti o contribuenti, che potrebbero richiedere un trattamento. Ulteriori diagnosi o classificazioni dei casi di fatica cronica non possono essere fatti in assenza di tale valutazione, che deve necessariamente includere l'esame delle seguenti aree:

- Anamnesi che valuti le circostanze mediche e psicosociali all'esordio della fatica; depressione e altre condizioni psichiatriche; abuso di alcol o altre sostanze; uso corrente di farmaci su prescrizione o da banco o di integratori alimentari;
- Valutazione dello stato mentale per identificare disturbi dell'umore, della funzione intellettuale, della memoria e della personalità, ritardo psicomotorio. L'evidenza di un disturbo psichiatrico, psicologico o neurologico richiede un consulto specialistico;
- Accurato esame fisico, somministrazione di scale di valutazione per la fatica, come la Fatigue Impact Scale (FIS), di semplice utilizzo e facilmente somministrabile (nove items con sette livelli di risposta), la Fatigue Severity Scale (FSS), o altre tecniche di valutazione multidimensionale;
- Un minimo set di esami di screening laboratoristico, che include: emocromo con formula leucocitaria, VES, transaminasi, proteine totali, albumina, globuline, fosfatasi alcalina, calcio, fosforo, glucosio, azoto, elettroliti e creatinina, sideremia, ferritina, CPK, dosaggio del TSH ed esame urine.

Alcuni test possono essere indicati, in maniera specifica per ogni paziente, per confermare o escludere altre diagnosi quali la sclerosi multipla e la miastenia gravis.

Fatta eccezione per i test necessari all'esclusione di altre condizioni patologiche, non esistono a tutt'oggi test diagnostici per la CFS, a meno che non facciano parte di un protocollo di ricerca. Al paziente dovrebbe essere spiegato che questi test vengono eseguiti a scopo di ricerca e non sono utili per la diagnosi o il management. Nella pratica clinica non sono raccomandati altri test aggiuntivi di laboratorio o di neuroimaging per la diagnosi della CFS. I test dovrebbero essere volti soltanto ad escludere o confermare altre possibilità eziologiche. Esempi di test specifici che non confermano o escludono la diagnosi di CFS comprendono:

- Test sierologici per Epstein-Barr virus (EBV), per i retrovirus (ad esempio XMRV), per l'herpes virus 6 (HHV-6), per gli enterovirus (ad esempio i COXSACKIE B virus);
- Test serologici per candida albicans;
- Esami immunologici, incluse popolazioni cellulari;
- Studi di imaging, incluse PET e SPET cerebrali.

Condizioni che spiegano la fatica cronica

Le seguenti condizioni escludono la diagnosi di una condizione di fatica cronica inspiegabile:

1. Ogni condizione clinica attiva che possa spiegare la presenza di fatica cronica, quali ipotiroidismo non trattato, apnea notturna e narcolessia, condizioni iatrogene quali gli effetti collaterali di un farmaco;
2. Ogni condizione clinica precedentemente diagnosticata la cui risoluzione non è stata documentata al di là di ogni ragionevole dubbio clinico e la cui continua attività possa spiegare il sintomo della fatica cronica. Queste condizioni includono anche tumori maligni precedentemente trattati e casi non risolti di epatite B o C di origine virale;
3. Ogni diagnosi passata o corrente di depressione maggiore con elementi psicotici o melancolici, disturbo bipolare, schizofrenia di ogni sottotipo, disturbi di delirio di ogni sottotipo, demenza di ogni sottotipo, anoressia o bulimia nervosa;
4. Abuso di alcool o di altre sostanze a partire dai 2 anni precedenti l'esordio della fatica cronica;
5. Obesità severa, definita attraverso l'indice di massa corporea (BMI) [indice di massa corporea = peso in kilogrammi/(altezza in metri)²], maggiore o uguale a 45.

Ogni reperto inspiegabile di anormalità all'esame fisico, dei test di laboratorio o di imaging, che suggerisce fortemente la presenza di una condizione di esclusione, deve essere risolto prima di porre una qualunque diagnosi.

Condizioni che non spiegano adeguatamente la fatica cronica

Le seguenti condizioni non escludono la diagnosi di fatica cronica inspiegabile:

1. Ogni condizione definita in primo luogo da sintomi che non possono essere confermati mediante test di laboratorio, incluse la Fibromialgia, i disturbi d'ansia, i disturbi somatoformi, la depressione non-psicotica o non-melancolica, la nevralgia, la sensibilità chimica multipla;
2. Ogni condizione posta sotto specifico trattamento per alleviare tutti i sintomi ad essa legati e per cui l'adeguatezza del trattamento è stata documentata. Queste condizioni includono l'ipotiroidismo, per cui è stata verificata l'adeguatezza dell'ormone sostitutivo tramite misurazione dei livelli di TSH o l'asma, in cui l'adeguatezza del trattamento è stata determinata mediante esame della funzionalità polmonare o altri test;
3. Ogni condizione, come la malattia di Lyme o la sifilide, trattata definitivamente prima dell'esordio della fatica;
4. Ogni reperto isolato alterato dell'esame fisico, degli esami di laboratorio o dei test di imaging che risulta insufficiente per suggerire in maniera forte la presenza di una condizione di esclusione. Queste condizioni includono l'elevato titolo di anticorpi anti-nucleo (ANA), che è inadeguato a supportare la diagnosi di una connettivite in assenza di altre evidenze cliniche o di laboratorio.

Fattori immunologici

Il ruolo del sistema immunitario è stato ritenuto importante nella sindrome da fatica cronica tanto che in passato fu anche nota come sindrome della stanchezza cronica da alterazione immunologica (chronic fatigue and immune dysfunction syndrome o CFIDS) per la presenza di alterazioni immunitarie e per la frequente insorgenza sotto forma di sintomi simili a quelli della sindrome influenzale. Recenti lavori sottolineano che è importante quando si valutano i parametri immunologici collegarli con le varie fasi della malattia, considerando che questi pazienti presentano un andamen-

to ciclico dal punto di vista clinico con fasi di acuzie o peggioramenti dei sintomi e fasi di apparente quiescenza che possono condurre ad una eterogeneità delle alterazioni immunologiche in risposta alle infezioni. Nel sesso femminile queste variazioni possono essere associate anche a modificazioni di natura endocrinologica come durante le fasi del ciclo mestruale o come conseguenza dell'assunzione di contraccettivi orali.

Possiamo distinguere dal punto di vista immunologico due tipi di alterazioni: quella della disregolazione delle citochine e quella della funzione cellulare.

Disregolazione delle citochine

Elevati livelli di citochine infiammatorie possono spiegare i sintomi simil influenzali con ricadute sull'attività dei linfociti Natural Killer (alterazione dell'equilibrio delle citochine e dei relativi fattori inibitori, il coinvolgimento delle sottopopolazioni linfocitarie e i vari segnali di apoptosi). Vari studiosi hanno indagato sulla presenza di livelli serici delle citochine in pazienti con sindrome da fatica cronica senza giungere a un chiaro quadro della situazione immunologica. I ricercatori sono concordi che questo è dovuto principalmente alla eterogeneità dei pazienti, la variabilità del profilo delle citochine che a loro volta sono influenzate da molti fattori (ormoni, ritmo circadiano, dalle stagioni e dalle temperature) ed anche dalle diverse modalità tecniche di rilevamento laboratoristico. In accordo con i recenti studi di ricerca molecolare sulle sequenze dei promotori delle citochine, i pazienti con sindrome della fatica necrosi tumorale-alfa (TNF- α), che è presente maggiormente in condizioni normali nel sesso femminile, e una bassa percentuale di interferone-gamma (IFN- γ). Queste modificazioni delle citochine confermano una eziopatogenesi infiammatoria della CFS e in particolare sembrano essere strettamente collegate alle infezioni da EBV che caratterizza l'andamento ciclico della malattia e la buona risposta, da parte di un sottogruppo di pazienti, alla valacyclovir.

Un disequilibrio fra un aumentato livello di citochine antiinfiammatorie e di riduzione di quelle infiammatorie è stato trovato in ragazze affette da sindrome da fatica cronica severa. È da segnalare un'alterazione della produzione di IL 1 β da parte delle cellule mononucleate periferiche in donne in fase premenstruale.

Non è stata ad ogni modo dimostrata una variazione di queste citochine

con i vari gradi di fatica.

Vari studi hanno confermato che nel sesso femminile vi è un aumento di una serie di citochine che sono collegate ad una diminuzione dei linfociti Th1 ed un aumento dei Th2 che porta a raggiungere un equilibrio del network con l'attivazione dei NK.

Disregolazione cellulare

Numerosi studi hanno indagato il fenotipo e le variazioni funzionali delle sottopopolazioni del sistema immune, quali il profilo delle citochine e della regolazione della risposta immune.

Un ruolo fondamentale lo svolgono le cellule NK che possono essere ridotte numericamente o dal punto di vista funzionale.

Le cellule NK sono importanti nel controllare le infezioni virali ed è possibile che la loro disfunzione possa portare a una cronicizzazione di un'infezione virale in soggetti con sindrome da fatica cronica, come in caso di riattivazione di un'infezione da EBV. Altre osservazioni riportano un aumento dell'espressione di marcatori antigenici sulla superficie di cellule linfocitarie come un aumento del numero dei linfociti T CD8 (citotossici), positivi CD 38 (coinvolta nell'adesione, nella traduzione cellulare e nell'attivazione dei canali del calcio) associati ad una maggiore espressione HLA-DR, che lega il recettore delle cellule T ed aumenta in seguito a infezione e nella patologia autoimmune.

Un aumento dei linfociti B con fenotipo CD20/CD5, che è associato con una maggiore produzione di anticorpi, è stato documentato nei pazienti con sindrome da fatica cronica; in un piccolo gruppo di pazienti vi è inoltre un aumento dei CD2 che lega per i retrovirus. La presenza di autoanticorpi diretti contro dei componenti nucleari è stata rilevata nel 52% dei pazienti affetti da sindrome da fatica cronica. Altri tipi di anticorpi sono stati trovati nei pazienti con sindrome da fatica cronica con differenze importanti e con numerose discordanze probabilmente dovute a differenze genetiche, alle diverse metodiche di analisi e all'eterogeneità della popolazione da indagare.

Un importante ruolo sulla risposta immunitaria nel sesso femminile è quello

dei glucocorticoidi, questi ormoni hanno un potente effetto immunosoppressivo sul sangue e può essere esacerbato dall'azione dei contraccettivi orali.

Queste alterazioni immunitarie riscontrate a livello periferico sembrano che possano essere presenti anche a livello del sistema nervoso centrale con conseguenti disfunzioni che potrebbero spiegare i disturbi neuropsichiatrici che manifestano i pazienti affetti da CFS.

Risultati

Presso l'Unità CFS dell'Istituto Nazionale Tumori di Aviano, dal gennaio 2000 al dicembre 2005, abbiamo valutato e trattato 741 pazienti (250 maschi e 491 femmine) con CFS. La stragrande maggioranza dei pazienti (circa l'85%) avevano avuto precedenti problemi infettivi e le femmine avevano sintomi maggiori rispetto ai maschi. Lo schema di trattamento seguito dai pazienti includeva supplementi nutrizionali, corticosteroidi, farmaci antidepressivi/sedativi e farmaci antivirali e immunoglobuline. I risultati migliori sono stati ottenuti con i farmaci antivirali e le immunoglobuline (15.3% di risposte positive vs. 8.3% risposte negative). L'esecuzione di 4 o più cicli di trattamento hanno dimostrato un effetto protettivo. I nostri risultati hanno dimostrato che un approccio con farmaci antivirali e/o immunoglobuline hanno una più lunga sopravvivenza senza malattia se confrontati con gli altri trattamenti.

Presso la Clinica Mede di Sacile, dal febbraio 2016 ad agosto 2017, abbiamo valutato e trattato 65 pazienti con CFS con ossigeno-ozonoterapia.

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

SCORE	1	2	3	4	5	6	7
La mia motivazione si riduce quando sono affaticato							
L'esercizio mi affatica							
Mi stanco facilmente							
L'affaticamento interferisce con la mia attività							
L'affaticamento mi causa frequentemente problemi							
L'affaticamento mi impedisce attività fisica sostenuta							
L'affaticamento non mi consente di svolgere doveri e responsabilità che mi sono affidati							
L'affaticamento è tra i 3 sintomi che mi causano maggiore invalidità							
L'affaticamento interferisce con il mio lavoro, vita familiare o rapporti sociali							

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



Dei 45 pazienti valutabili, 37 pazienti (80%) hanno dimostrato un significativo miglioramento (>50%), che è un risultato nettamente migliore rispetto ai trattamenti impiegati ad Aviano (vedi precedente). Nessun paziente trattato ha avuto effetti collaterali.

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

Bergman S (2005) Psychosocial aspects of chronic widespread pain and fibromyalgia. *Disabil Rehabil* 27: 675-68319

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

Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, Levine H, Cheney P, Peterson D, Komaroff AL, Ritz J. (1987) Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *J Immunol* 139:3306-13

Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. (1983) Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded," controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum.* 26:817-24
Canadian Expert Consensus Panel Clinical Case Definition for ME/CFS (2003) *J Chronic Fatigue Syndr* 11: 7-116.

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

Carlo-Stella N, Badulli C, De Silvestri A, Bazzichi L, Martinetti M, Lorusso L, Bombardieri S, Salvaneschi L, Cuccia M. A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFN γ 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:179-82

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

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

Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG. (2009) Plasma cytokine in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 7: 96;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leavitt F, Katz RS, Golden HE, Glickman PB, Layfer LF. (1986) Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 29: 775-81;

Lerner AM, Beqai SH, Deeter RG, Fitzgerald JT (2007) Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus are subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up. *In Vivo* 21: 707-713;

Lessard JA, Russell IJ. Fibrositis/fibromyalgia in private rheumatology practice; systematic analysis of a patient data base. 1989 (unpublished) Reported in: *Fibrositis/ fibromyalgia (Chapter 23), in the Clinical and Scientific Basis of Myalgia Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.* Editors: Hyde BM, Goldstein J, Levine P. The Nightingale Research Foundation, Ottawa, Canada, 1992;

Manu P, Lane TJ, Matthews DA (1989) Somatization disorder in patients with chronic fatigue. *Psychosomatics* 30: 388-95;

Manu P, Matthews DA, Lane TJ (1991) Panic disorder among patients with chronic fatigue. *South Med J* 84:451-6;

Masuda A, Nozoe SI, Matsuyama T, Tanaka H. (1994) Psychobehavioral and immunological characteristics of adult people with chronic fatigue and patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 56: 512-518;

Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A (1999) TNF-alpha and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 19: 314-316;

Natelson BH, Haghghi MH (2002) Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 9: 747-752;

Nishikai M (2007) Antinuclear antibodies in patients with chronic fatigue syndrome. *Nippon Rinsho* 265:1067-70;

Pellegrino MJ (1990) Atypical chest pain as an initial presentation of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 71: 526-8;

Rohleder N, Schommer NC, Hellhammer DH, Engel R, Kirschbaum C. (2001) Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosom Med* 63: 966-72;

Rohleder N, Wolf JM, Piel M (2003) Impact of oral contraceptive use on glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 28: 261-73;

Russell IJ. *Fibrositis/fibromyalgia (Chapter 23), in the Clinical and Scientific Basis of Myalgia Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.* Editors: Hyde BM, Goldstein J, Levine P. The Nightingale Research Foundation, Ottawa, Canada, 1992;

Spazzapan S, Bearz A, Tirelli U. (2004) Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. *Ann Oncol.* 15:1576;

Swartz MN (1988) The chronic fatigue syndrome-one entity or many? *N Engl J Med* 319:1726-8;

Tavio M, Milan I, Tirelli U. (2002) [Tumor-correlated asthenia]. *Recenti Prog Med.* 93:610-6;

Tavio M, Milan I, Tirelli U. (2002) Cancer-related fatigue (review). *Int J Oncol.* 21:1093-9;

Tavio M, Tirelli U. *Astenia correlata ai tumori.* (2003) In: Bonadonna G et al, *Medicina Oncologica*, VII Edizione;

Ter Wolbeek M, van Doornern LJ, Kavelaars A, van de Putte EM, Schedlowski M, Heijnen CJ (2007) Longitudinal analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine production in severity fatigue adolescents. *Brain, Behav Immun* 21: 1063-1074;

Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, Ferlin G. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. (1998) *Am J Med.* 105:545-585;

Tirelli U, Lleshi A, Berretta M, Spina M, Talamini R, Giacalone A. (2013) Treatment of 741 Italian patients with chronic fatigue syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:2847-2852;

Tirelli U, Marotta G, Improta S, Pinto A. (1994) Immunological abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Scand J Immunol* 40: 601-608;

Tirelli U, Pinto A, Marotta G, Crovato M, Quaia M, De Paoli P, Galligioni E, Santini G. Clinical and Immunologic Study of 205 patients with chronic fatigue syndrome: A case series from Italy. (2003) *Arch Intern Med* 153:116-7, 120;

Tirelli U. *La stanchezza quando diventa una malattia: La sindrome da fatica cronica (CFS).* SBC Edizioni, Ravenna, 2014;

Walker EA, Katon WJ, Jemelka RP (1993) Psychiatric disorders and medical care utilization among people in the general population who report fatigue. *J Gen Intern Med* 8:436-40;

Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. (1999) Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 354:936-9;

Wessely S, Powell R (1989) Fatigue syndromes: a comparison of chronic post-viral fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:940-8;

White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. (2000) Coexistence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia syndrome in the general population - a controlled study. *Scand J Rheumatol* 29:44-51;

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. (2010) Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 62:600-10;

Wolfe F, Hawley DJ (1997) Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using the EuroHR-QoL. *Br J Rheumatol* 36: 786-793;

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Atter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. (1990) The American College of Rheumatology Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33:160-72;

MEDICAL 95 CPS



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

MEDICAL 99 IR



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

REQUISITI ESSENZIALI PER ESERCITARE L'OSSIGENO OZONO TERAPIA

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

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

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

OZONO TERAPIA APPLICAZIONI CLINICHE

DERMATOLOGIA

Herpes Zoster e Simplex/Acne - Eczema - Lipodistrofia (Cellulite)

MEDICINA INTERNA

Arteriosclerosi - Epatopatie - Morbo di Crohn - Osteoporosi - Artrite reumatoide - Diabete

CARDIOLOGIA

Cardiopatia ischemica-Angina-Recupero post-infarto

GERIATRIA

Demenza senile - Artrosi - Processi infiammatori cronici - Dolore cronico - Rivitalizzante - Arteriosclerosi

ANTI-ETA':

Rivitalizza il corpo e la mente - Aumenta la resistenza allo sforzo

OCULISTICA

Maculopatia degenerativa

NEUROLOGIA

Cefalee vascolari e tensive - Depressione - Malattie neurovascolari - TIA - Ictus - Sindrome da affaticamento cronico

NEUROCHIRURGIA

Ernia del disco - Dolore lombare e cervicale - Lombosciatalgia - Dolore post - operatorio da chirurgia vertebrale

ODONTOIATRIA

Trattamento carie e disinfezione post chirurgia impiantare - Osteonecrosi

ONCOLOGIA

Adiuvante nella radio/chemio terapia

ORTOPEDIA

Reumatismo articolare - Gonartrosi - Coxartrosi

VASCOLARE

Insufficienza venosa - Ulcera diabetica - Ulcera post-fiebica - Ulceretrofiche - Arteriopatie periferiche

DISBIOSI INTESTINALE

Coliti - Colon irritabile - Dismetabolismi - Intolleranze alimentari - Ulcera gastrica - Helicobacter Piloni - Stipsi

FISIATRIA

Riabilitazione neuromotoria - Fibromialgia

CHIRURGIA

Complicanze infettive post - chirurgiche - Prevenzione e post intervento chirurgico

PNEUMOLOGIA

BPCO e ipertensione polmonare - Asma - Rinite allergica Sclerosi multipla - SLA - Parkinson - Demenza senile precoce

MALATTIE DEGENERATIVE

Trattamento delle infezioni uroginecologiche

UROGINECOLOGIA

SIOOT Società Scientifica Internazionale di Ossigeno Ozono Terapia

Via Don Luigi Sturzo 2, Gorle (BG) - info@ossigenoozono.it
www.ossigenoozono.it - Tel. 035 19910105 - Fax. 035 2922550