

ZASTOSOWANIE HIPERBARYCZNEJ TERAPII TLENOWEJ W LECZENIU PACJENTÓW PO URAZOWYM USZKODZENIU MÓZGU. PRZEGLĄD BADAŃ

Natalia Ciesielska¹⁾, Remigiusz Sokołowski¹⁾, Aneta Popiel¹⁾, Mariusz Kozakiewicz²⁾, Martyna Sysakiewicz¹⁾, Kamil Buda¹⁾, Kornelia Kędziora-Kornatowska¹⁾

1) Katedra i Klinika Geriatrii Uniwersytet Mikołaja Kopernika Collegium Medicum w Bydgoszczy

2) Katedra i Zakład Chemii Środków Spożywczych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika Collegium Medicum w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Wstęp. Urazowe uszkodzenie mózgu (Traumatic brain injury - TBI), mogące prowadzić do stałego lub czasowego upośledzenia funkcji poznawczych, sensomotorycznych i psychospołecznych z towarzyszącymi zaburzeniami świadomości. Rozproszone niszczenie dróg aksonalnych i małych naczyń krwionośnych to najczęstsza pierwotna patologia. Podczas wczesnej fazy uszkodzenia pomimo zwiększonych potrzeb energetycznych tkanki mózgowej, podaż tlenu oraz jego dyfuzja do tkanek zmniejszają się. Hiperbaryczna terapia tlenowa (Hyperbaric oxygen therapy - HBOT) natomiast jest wspomagającą metodą leczniczą polegającą na inhalacji 100% tlenem o podwyższonym ciśnieniu. HBOT przyczynia się do znacznego wzrostu prężności tlenu we krwi. Proces ten może znacznie zwiększyć zasięg dyfuzji tlenu z naczyń włosowatych do otaczających niedotlenionych komórek, usprawniając ich metabolizm.

Cel. Przegląd literatury w poszukiwaniu badań przedklinicznych oraz klinicznych oceniających skuteczność metody HBOT w procesie leczniczym TBI.

Materiał i metody. Posługując się słowami kluczami *hiperbaryczna terapia tlenowa (hyperbaric oxygen therapy)*, *urazowe uszkodzenie mózgu (traumatic brain injury)* przeszukano elektroniczne pełnotekstowe bazy bibliograficzne: *EBSCO host Web*, *Wiley Online Library*, *Springer Link*, *Science Direct* oraz *Medline*. Za kryteria włączenia uwzględniono badania przedkliniczne, badania kliniczne weryfikujące efektywność leczniczą HBOT w różnych stadiach i stopniach nasilenia TBI u dorosłych. Ocenie poddano jedynie artykuły opublikowane w języku polskim i angielskim. Za kryteria wyłączenia uznano badania w formie studium przypadków i raportów.

Wyniki. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano dziewięć badań przedklinicznych opublikowanych w latach 2006-2014 oraz siedem klinicznych w latach 2008-2013.

Wnioski. Badania przedkliniczne wykazały znaczny potencjał leczniczy HBOT. Analiza badań klinicznych natomiast ukazała nie jednoznaczne i nieco sprzeczne wyniki końcowe. Niezbędne jest dalsze prowadzenie badań prospektywnych, randomizowanych, które pomogłyby ocenić realny efekt leczniczy HBOT u pacjentów po TBI.

Słowa kluczowe: urazowe uszkodzenie mózgu, hiperbaryczna terapia tlenowa, przegląd badań.

ARTICLE INFO

PolHypRes 2014 Vol. 46 Issue 1 pp. 7 – 26

ISSN: 1734-7009 eISSN: 2084-0535

DOI: [HTTP://DX.DOI.ORG/10.13006/PHR.46.1](http://dx.doi.org/10.13006/PHR.46.1)

Strony: 21, rysunki: 0, tabele: 2.

page **www of the periodical:** www.phr.net.pl

Publisher

Polish Hyperbaric Medicine and Technology Society



WSTĘP

Urazowe uszkodzenie mózgu (Traumatic brain injury - TBI), definiuje się jako niezwyrodnieniowe, nabyte uszkodzenie mózgu na skutek działania zewnętrznych sił mechanicznych, mogących prowadzić do stałego lub czasowego upośledzenia funkcji poznawczych, sensomotorycznych i psychospołecznych, z towarzyszącymi zaburzeniami świadomości [1]. TBI jest powszechnym problemem opieki zdrowotnej. Przegląd badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Europie ukazuje, iż częstość hospitalizacji wynosi 235 na 100 tys [2]. Ponadto, według metaanalizy Frost i wsp. [3] 2600 przebadanych dorosłych na 25 tys., w przeszłości przebyło uraz mózgu. Należy zaobserwować, iż zapadalność na omawiane zjawisko szacuje się jedynie na podstawie przypadków hospitalizowanych, nie biorąc pod uwagę osób poszkodowanych, którzy nie zgłaszają się do służby zdrowia. Zatem można sugerować, iż rzeczywista zapadalność prawdopodobnie może być kilkakrotnie większa, aniżeli się podaje.

Rozproszone niszczenie dróg aksonalnych i małych naczyń krwionośnych (Diffuse axonal injury - DAI) jest jedną z najczęściej występujących pierwotnych patologii związanej z TBI. Dominującymi objawami są zaburzenia poznawcze obejmujące głównie funkcje pamięci, uwagi, szybkości przetwarzania informacji i wykonawcze. Wszystkie zlokalizowane w różnych obszarach mózgu. Rozproszony charakter obrażeń w TBI jest trudny do wykrycia za pomocą powszechnych metod neuroobrazowania tj. tomografii kompu-terowej (Computed Tomography - CT) i rezonansu magnetycznego (Magnetic Resonance Imaging - MRI), dlatego w dużym stopniu do wykrycia zaburzeń wykorzystuje się testy zaburzeń funkcji poznawczych i jakości życia [4,5]. Patologiami wtórnymi TBI są m.in. niedokrwienie, łagodny obrzęk i inne procesy zapalne zakończone upośledzeniem procesów regeneracyjnych, spowodowane rosnącą hipoksją tkanek [5]. Niedokrwienie jest główną przyczyną wtórnego uszkodzenia mózgu w TBI i śmierci w następstwie ciężkiego uszkodzenia [6]. Zaburzenia w dystrybucji O₂ do tkanek mózgowych powoduje konwersję metabolizmu tlenowego do beztlenowego [7].

Metabolizm beztlenowy skutkuje kwasicyą i wyczerpaniem komórkowych rezerw energetycznych. Zapotrzebowania na produkcję energii nie są już spełniane, komórki mózgowe tracą zdolność do utrzymania homeostazy jonowej co powoduje zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia [8]. Połączenie kwasicy komórkowej i nadmiernego stężenia wapnia aktywuje wewnątrzkomórkowe procesy, prowadzące do powstania wolnych rodników tlenowych uszkadzających m.in. błony komórkowe [9]. Wysoki poziom wapnia prowadzi również do jego absorpcji do mitochondriów, prowadząc do upośledzenia fosforylacji ATP i dalszego spadku wydolności metabolizmu tlenowego [10]. Podczas wczesnej fazy uszkodzenia, pomimo zwiększonych potrzeb energetycznych tkanki mózgowej, podaż tlenu oraz jego dyfuzja do tkanek zmniejszają się [11,12].

Hiperbaryczna terapia tlenowa (Hyperbaric oxygen therapy - HBOT) jest metodą inhalacji pacjenta 100% tlenem o podwyższonym ciśnieniu, w specjalistycznie skonstruowanej komorze leczniczej. Ciśnienie wywierane podczas ekspozycji jest wyrażone sumą ciśnienia atmosferycznego i ciśnienia panującego w komorze (ATA - atmosphere absolute) [13]. Uznaje się, że powinno wynosić co najmniej 1,4 ATA. Za najbardziej efektywną terapeutycznie dawkę uważa się 2.4 - 3.0 ATA [14,15]. Interwencja HBOT przyczynia się do znacznego wzrostu prężności tlenu we krwi. Fizyczne rozpuszczenie jest 20 razy większe niż w warunkach normobarycznych. Tlen rozpuszczony w osoczu może być sprawniej wykorzystywany przez tkanki, niż związany z hemoglobina, pomimo nieobecności erytrocytów [16]. Procesy te mogą znacznie zwiększyć zasięg dyfuzji tlenu z naczyń włosowatych do otaczających niedotlenionych komórek, usprawniając ich metabolizm [17-19].

Wytyczne do kwalifikacji pacjentów na leczenie w komorze hiperbarycznej w Polsce wyznacza Narodowy Fundusz Zdrowia, w oparciu o listę wskazań Europejskiego Towarzystwa Hiperbarycznego i Towarzystwa Medycyny Podwodnej. Wśród oficjalnie leczonych jednostek chorobowych nie uwzględniono schorzeń neurologicznych i psychiatrycznych z powodu braku dostatecznej liczby wiarygodnych, randomizowanych, prospektywnych badań, potwierdzających skuteczność metody [20]. Aktualnie trwają intensywne badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo oraz efektywność HBOT w zakresie urazów mózgu, zaburzeń psychicznych.

Pierwszą obserwację kliniczną w wyniku, której odnotowano efekt leczniczy u pacjentów z TBI po zastosowaniu HBOT przeprowadził 50 lat temu Fasano i wsp. [21]. Obecnie uważa się, że HBOT ma działanie neuroprotektoryjne poprzez: usprawnianie procesów metabolicznych w mózgu [22,23], wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg, minimalizację obrzęku [24] zmniejszenie ciśnienia śródczaszkowego [25], tłumienie reakcji prozapalnych [26] oraz zapobieganie apoptozie komórkowej [27,28]. Bezpieczeństwo HBOT przetestowano we wszystkich grupach wiekowych i płci, w tym kobiety ciężarne [29] i noworodki [30].

Metodę uznaje się za stosunkowo bezpieczną. Najczęstszym powikłaniem HBOT jest ból ucha lub dyskomfort wywołany wyrównywaniem ciśnieniem w uchu środkowym i dotyczy około 17%. Do statystycznie rzadszych komplikacji 3.8% zaliczamy urazy barotraumatyczne m.in. ucha środkowego, zatok przynosowych, ucha wewnętrznego, płuc oraz zębów [31]. Problemem jest także klaustrofobia, występująca u jednego na 50 chorych poddawanych HBOT [32]. Kilkakrotna interwencja, ponad 20 zabiegów może wywołać czasowe pogorszenie widzenia na odległość, które ustępuje po 6-8 tygodniach od zakończenia leczenia. Najczęściej dotyczy pacjentów z krótkowzrocznością.

W badaniach zaobserwowano, że nasilenie schorzenia występuje przy stosowaniu ciśnienia powyżej 2 ATA [33,34]. Do czasowych, nieswoistych objawów ustępujących samoistnie po 4-6 tygodniach od zakończenia HBOT można zaliczyć również bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunki, uczucie mrowienia i drętwienia [32,35].

CEL

Przegląd literatury w poszukiwaniu badań przedklinicznych oraz klinicznych oceniających skuteczność metody HBOT w procesie leczniczym TBI.

MATERIAŁ I METODY

Posługując się słowami kluczami hiperbaryczna terapia tlenowa (hyperbaric oxygen therapy), urazowe uszkodzenie mózgu (traumatic brain injury) przeszukano elektroniczne pełnotekstowe bazy biblio-graficzne: EBSCO host Web, Wiley Online Library, Springer Link, Science Direct oraz Medline. Za kryteria włączenia uwzględniono badania przedkliniczne, kontrolne badania kliniczne i obserwacyjne weryfikujące efektywność leczniczą HBOT w różnych stadiach i stopniach nasilenia TBI u dorosłych. Wybierane badania mogły wykorzystywać dowolne protokoły HBOT oraz metody oceniające skutki zdrowotne. Ocenie poddano jedynie artykuły opublikowane w języku polskim i angielskim, w pełnotekstowej wersji, w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, w latach 2006-2014. Za kryteria wyłączenia natomiast uznano projekty badawcze w formie studium przypadków i raportów. Analiza efektywności klinicznej HBOT w wyodrębnionych badaniach zebrano według zasady PICO, która odnosi się do czterech elementów tj. populacja, interwencja, komparator oraz punkt końcowy.

WYNIKI

Ostatecznie do analizy zakwalifikowano dziewięć badań przedklinicznych, opublikowanych w latach 2006-2014 oraz siedem klinicznych w latach 2008-2013.

DZIAŁANIE HBOT U ZWIERZĄT PO TBI

Opierając się na najnowszych badaniach eksperymentalnych, dostrzegamy istotność wpływu procesu zapalnego na wtórne uszkodzenie mózgu po TBI. Funkcjonowanie HBOT nie jest do końca poznane, jest to proces wciąż kontrowersyjny w gronie naukowym. Wyróżniamy kilka zbadanych czynników odgrywających znamienne rolę w HBOT, są to: neutrofile, metaloproteinazy (MMP), kaspazy i czynnik indukowany niedotlenieniem 1- α (HIF-1 α). Opierając się na pracy Vlodavsky i wsp. możemy zwrócić uwagę na ważną rolę MMP. MMPs biorą udział w patologicznym i fizjologicznym remodelingu tkanek. Dodatkowo MMP-2 i -9 są zaangażowane w procesy zwyrodnieniowe, naprawcze tkanek, transdukcję sygnału, przebudowę zmienionych procesem zapalnym obszarów. Aktywność MMP regulowana jest za pomocą inhibitorów tkankowych metaloproteinaz (TIMPs).

Po kontuzji napływ komórek zapalnych wzmacnia aktywność MMP [36,37]. Neutrofile prowadzą do okluzji mikrokrążenia, uwalniając wolne rodniki tlenowe, cytolityczne proteazy i cytokiny prozapalne. Naciek zapalny złożony z mieloperoksydaz - neutrofile był większy u leczonych zwierząt HBOT w porównaniu do nieleczonych. Statystyczną istotność wykazano w ilościowym zmniejszeniu MMP-9 [37]. Niektóre z doświadczalnych danych wykazały rolę HBOT w zmniejszeniu poziomu kaspazy 9 i 3 dzięki mitochondrialnym mechanizmom ochronnym. Kaspazy inicjują i przeprowadzają proces apoptozy, co odgrywa istotne znaczenie neuroprotekcyjne w obszarze półcienia (pen umbra). Z jednej strony uszkodzenie mózgu prowadzi do aktywacji mikrogleju, co zwiększa prozapalną odpowiedź. Modulacja reaktywnego mikrogleju może być stosowana w leczeniu neurologicznych schorzeń. Badania na szczurach wykazały, że HBOT tłumilo ekspresję TNF- α , apoptozę neuronów i aktywację mikrogleju. Nawet 8h po uszkodzeniu mózgu, HBOT utrzymuje efekt terapeutyczny [19].

Badania na 500 szczurach wykazały, że HBOT zmniejsza apoptozę i ekspresję HIF 1 α . Zmniejszony poziom apoptozy może być związany ze spadkiem wewnątrzkomórkowego wapnia, poprawą bilansu energetycznego, zwiększoną produkcją przeciwutleniacza [39]. Dodatkowo badania dowodzą pozytywny wpływ na utratę pamięci wywołaną przez TBI. HBOT powoduje zwężenie naczyń krwionośnych i zmniejszenie przepływu krwi w mózgu (CBF), co wpływa na ograniczenie obrzęku. Yang Y et al. wyraził to przedstawiając wskaźnik- Evans Blue (EB) i mierząc zawartość wody w mózgu [40].

Za pomocą MR z kontrastem (MRI-DCM), w połączeniu z obrazowaniem dyfuzji masy (DWI) w badaniu na królikach po TBI, zobrazowano zmiany zachodzące w uszkodzonej tkance, co dostarcza cennych informacji na temat klinicznego zastosowania HBOT. Liczba punktów z weterynaryjnej skali śpiączek (VCS) była większa w grupie HBOT + TBI, niż TBI określanych w ciągu 30 dni, co sugeruje pozytywny efekt HBOT. Skala VCS ocenia motorykę ciała, oczu i oddychanie, tym samym wykazując podobieństwo do skali Glasgow [41]. Z drugiej strony, naukowcy badali efekt leczniczy HBOT u szczurów po jednostronnej ablacji, poprzez wzrost neuroplastyczności, która wykazała istotność statystyczną, co można przełożyć na poprawę funkcji motorycznych (napięcie mięśni i koordynację) u zwierząt, którą zbadano za pomocą Beam walking test i Grip strength test [42].

Tab. 1.

Podsumowanie badań przedklinicznych wykorzystujących HBOT po TBI.

Badanie	Gatunek	Metoda	Dawka	Czas badania	Punkt końcowy
Yang et al. (2014)	Szczury	Po leczeniu	1.5 ATA przez 90 min.	1 na dzień przez 15 sesji	↑ funkcji neuro-behawioralnych ↓ apoptozy neuronów ↓ <i>TUNEL assay</i>
Wei et al. (2014)	Króliki	Po leczeniu	2.5 ATA przez 60 min.	10 na dzień przez 7 sesji	↑ funkcji neuro-behawioralnych
Lim et al. (2013)	Szczury	Po leczeniu	2.0 ATA przez 60 min.	raz	↑ funkcji neuro-behawioralnych ↓ apoptozy neuronów ↓ obszaru niedokrwienia
Lin et al. (2012)	Szczury	Po leczeniu	2.0 ATA przez 60 min.	1 na dzień przez 3 sesje	↑ funkcji neuro-behawioralnych ↓ obszaru niedokrwienia ↓ <i>TUNEL assay</i>
Brkic et al. (2012)	Szczury	Po leczeniu	2.5 ATA przez 60 min.	1 na dzień przez 10 sesji	↑ ekspresji GAP43 and SYP ↑ funkcji motorycznych
Wang et al. (2010)	Szczury	Po leczeniu	3.0 ATA przez 60 min.	3 lub 5 na dzień przez 5 sesji	↑ funkcji neuro-behawioralnych ↓ <i>TUNEL assay</i>
Hu et al. (2010)	Szczury	Przed leczeniem	2.5 ATA przez 60 min.	1 na dzień przez 8 sesji	↑ funkcji neuro-behawioralnych ↑ rCBR
Harch et al. (2007)	Szczury	Po leczeniu	1.5 ATA przez 90 min.	1 na dzień przez 7 sesji	↑ gęstości naczyń w hipokampie ↑ funkcji poznawczych
Vlodavsky et al. (2006)	Szczury	Po leczeniu	2.8 ATA przez 45 min.	2 na dzień przez 3 sesji	↓ <i>TUNEL assay</i>

DZIAŁANIE HBOT U LUDZI PO TBI

Zakwalifikowane badania obejmowały pacjentów z różnymi postaciami TBI; trzy dotyczyły umiarkowanego TBI, kolejne trzy ciężkiego TBI, natomiast do 1 włączano pacjentów bez rozróżnienia TBI. Liczba pacjentów w każdej próbie wynosiła od 20 do 90. Interwencje zastosowano w różnym okresie czasu, po incydencie TBI. Dwa badania oceniały pacjentów będących w ostrym stanie 24-48 h od TBI, następne 3 w przewlekłym od 1 miesiący do 5 lat, natomiast pozostałe nie wyszczególniły informacji na ten temat. Dawki tlenu były bardzo różne w poszczególnych badaniach, wahały się od 1.5 do 2.4 ATA, zaś czas trwania interwencji wynosił od 60 do 90 min. Liczba sprężeń była w jednym przypadku jednorazowa, w pozostałych sytuacjach oscylowała między 20 a 40 zabiegami. Grupa kontrolna w pięciu badaniach miała standardowe leczenie, zaś w pozostałych dwóch zastosowano powietrze do 1.3 ATA. Analiza badań ukazuje, że zainteresowanie zastosowaniem HBOT w leczeniu TBI oparte było na założeniu, że niedotlenienie komórek, obrzęk oraz apoptoza odgrywają znaczącą rolę w patogenezie choroby.

Lin et al. [43] w prospektywnym badaniu oceniał skuteczność metody HBOT, wśród pacjentów z ciężkim TBI będących średnio 27,5 +/- 5,8 dni od urazu. Włączono 44 pacjentów, w tym 22 poddanych było interwencji HBOT w dawce 2,0 ATA przez 90 min., 1 dziennie, przez 20 dni, zaś pozostałe 22 osoby leczono standardowymi procedurami. Efekt końcowy był mierzony skalą Glasgow (Glasgow Coma Scale - GCS) oraz Skalą Wyniku Leczenia Glasgow (Glasgow Outcome Scale - GOS).

Średnie początkowe wyniki GCS w obu grupach, w dniu przyjęcia do szpitala, wynosiły dla grupy badanej 8,0 a dla grupy kontrolnej 7,9. Po przeprowadzeniu standardowych procedur leczniczych, w celu ratowania życia, wskaźnik GCS w obu grupach wzrósł. Grupa badana uzyskała 11,1 zaś kontrolna 10,4 pkt. Po ustabilizowaniu stanu pourazowego pacjentów, rozpoczęto procedurę badawczą. Wyniki końcowe ukazały poprawę w grupie HBOT 13,5 pkt., natomiast w grupie kontrolnej 11,5 pkt. Wykazano korzystny wpływ HBOT na poprawę GCS o istotności statystycznej w wysokości $p < 0.05$. Parametry diagnostyczne GOS badane były trzykrotnie w obu grupach. Oceniono i analizowano efekty końcowe, bezpośrednio po interwencji HBOT, po trzech oraz sześciu miesiącach od TBI. W ocenie trzeciego miesiąca mimo, że zaobserwowano pewną poprawę w grupie badanej względem kontrolnej, wyniki końcowe nie były statystycznie istotne.

W szóstym miesiącu 12 pacjentów uzyskało poprawę w grupie HBOT a 9 w grupie bez interwencji, jednak różnice były statystycznie nieistotne $p > 0,05$. W retrospektywnej analizie wykonanej przez Sahni et al.[44] przyjęto hipotezę, że HBOT jako metoda wspomagająca leczenie standardowe u pacjentów z TBI, może poprawić punkty końcowe. W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów z ciężkim TBI, którzy w 10% byli < 1 miesiąca od urazu, w 65% od 1-6 miesięcy a w 25% więcej lub równe 6 miesięcy. Grupa badana (n=20) objęta była standardową opieką oraz leczeniem HBOT 1.5 ATA przez 60 min., przez 30 dni, natomiast grupa kontrolna (n=20) otrzymywała jedynie podstawową opiekę. Przedział wiekowy u 80% pacjentów wahał się w zakresie 15-50 lat, w tym 65-80% stanowili mężczyźni. Obie grupy przebadano diagnostycznie wykorzystując Skalę Niewydolności Ruchowej (Disability Rating Scale - DRS), GCS oraz Skalę Rancho Los Amigos (Rancho Los Amigos Scale - RLAS). Analiza rezultatów końcowych DRS wykazała maksymalną poprawę i skuteczność w grupie badanej (przed 45% po 5%) niż w kontrolnej (przed 45% po 25%) wśród pacjentów w stanie wegetatywnym.

Wartości średnie DRS zmniejszyły się z 23,75% na 18,85% dla grupy badanej, natomiast dla kontrolnej wynik zredukował się z 23,4% do 21,65%. RLAS w grupie HBOT przed rozpoczęciem leczenia, 95% pacjentów uzyskało równe bądź poniżej 3 pkt. Wynik końcowy uległ zmianie do 35% po interwencji. Grupa kontrolna miała podobny wynik przed leczeniem 90%, jednak po otrzymania znacznie słabsze rezultaty 60%. Autorzy badania przeanalizowali skuteczność leczniczą w obu grupach w oparciu o czas od TBI. Stwierdzono, iż w grupie badanej poprawę maksymalną można uzyskać, gdy HBOT rozpocznie się w ciągu 1-6 miesięcy (DRS: 23.3 - 17.25, RLAS: 2.08-4.00) w porównaniu do < 1 miesiąca (DRS: 26.0 - 22,4, RLAS: 1.6 - 3.4) oraz więcej lub równe 6 miesięcy (DRS: 22,6 - 19,0, RLAS: 2.3 - 2.6). Istotne polepszenie było również w grupie kontrolnej wśród pacjentów 1-6 miesięcy od incydentu. Analizując w ramach tej kategorii pacjenci w grupie HBOT zdobyli względem grupy kontrolnej pozytywniejszy efekt leczniczy. Mianowicie doszło do istotnego wzrostu średnich wartości RLAS w grupie badanej z 2.08 do 4.00 w porównaniu do kontrolnej z 1.69 do 2.69 oraz do spadku wyników DRS w badanej z 23.3 do 17.25 w stosunku do kontrolnej 23.38 do 21.92.

Badanie Boussi-Gross et al. [45] uznać można za jedno z najbardziej aktualnych i wiarygodnych doniesień naukowych, ukazujących istotnie statystyczne wyniki metody leczniczej HBOT. Prospektywna, randomizowana analiza dotyczyła 56 pacjentów po umiarkowanym TBI oraz z długotrwałym zespołem powstrząsowym (post-concussion syndrome - PCS), którzy byli 1-5 lat od zdarzenia. Pacjenci w grupie badanej

z interwencją HBOT (n=36) o dawce 1.5 ATA przez 60 min., 1 dziennie przez 40 dni, byli oceniani dwukrotnie przed i po leczeniu.

W grupie kontrolnej dokonano trzykrotnej analizy przed i po 2 miesiącach leczenia standardowego (n=31) oraz po kolejnych 2 miesiącach, po włączeniu HBOT, stosując identyczną dawkę jak w grupie badanej (n=24). W teście Mindstreams wykorzystano do oceny poznawczej jakość życia (Quality of life - QOL), która została zweryfikowana przez EQ-5D oraz EQ-VAS, zaś zmiany aktywności mózgu badano poprzez tomografię emisyjną pojedynczych fotonów (Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT).

W grupie badanej, wskaźniki poznawcze wzrosły dla szybkości przetwarzania informacji (Information Processing Speed) o 4.20 ($p < 0.0001$), uwagi (Attention) o 3.26 ($p < 0.005$), zapamiętywania (Memory) o 4.13 ($p < 0.0005$) i funkcji wykonawczych (Executive Functions) o 3.72 ($p < 0.0005$). W grupie kontrolnej nie odnotowano znacznej poprawy: Information Processing Speed 0.53 ($p = 0.298$), Attention 0.33 ($p = 0.368$), Memory 0.74 ($p = 0.223$) oraz Executive Functions 0.54 ($p = 0.295$).

Natomiast grupa kontrolna, która poddana była po upływie 2 miesięcy zabiegom HBOT również uzyskała zadawalające wyniki: Information Processing Speed 1.98 ($p < 0.05$), Attention 2.29 ($p < 0.05$), Memory 3.21 ($p < 0.005$), Executive Functions 2.26 ($p < 0.05$). Wskaźnik EQ-5D w grupie badanej uległ poprawie o 7.41 ($p < 0.0001$). Zbliżony wynik 6.17 ($p < 0.0001$) otrzymała grupa kontrolna po HBOT. Jak oczekiwano, nie było istotnego polepszenia w grupie kontrolnej 2.60 ($p < 0.01$). Wyniki końcowe EQ-VAS także poprawiły się znacznie po HBOT, zarówno w grupie badanej 4.86 ($p < 0.0001$) jak i kontrolnej po HBOT 4.79 ($p < 0.0001$), podczas gdy nie uzyskano żadnej istotnej poprawy w grupie kontrolnej 0.32 ($p < 0.373$). Zatem po analizie wyników można wywnioskować, iż badanie wykazało usprawnienie funkcji poznawczych i QOL w obu grupach poddanych HBOT. W grupie kontrolnej natomiast nie zaobserwowano takich zmian. Dodatkowo SPECT przedstawił podwyższoną aktywność mózgu, ukazując dobrą zgodność z ulepszeniem czynności poznawczych.

Podobne badanie stworzył Walker et al. [46], którego celem była analiza efektu po tygodniu interwencji HBOT na zaburzone funkcje psychomotoryczne i poznawcze, wśród żołnierzy, po umiarkowanym TBI z PCS utrzymującym się przez 3-36 miesięcy. W randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu, przydzielono losowo 60 osób do trzech grup. Dwie z nich poddane były zabiegom HBOT, jednej grupie dawkowano 2.0 ATA przez 60 min, 1 dziennie, przez 40 dni, a drugiej 1.5 ATA przez 60 min., 1 dziennie, przez 40 dni. Trzecia natomiast miała sprzężone powietrze. Wyniki końcowe mierzono, między innymi, przy użyciu komputerowej posturografii (równowaga), testu neuropsychologicznego GPT, a także testów neuropsychologicznych w celu zbadania funkcji poznawczych. Badania wykonano przed przystąpieniem do eksperymentu oraz tydzień po HBOT. Ostatecznie otrzymano niedostateczny poziom istotności 5% we wszystkich metodach diagnostycznych. Ekspozycja w obu grupach HBOT, w porównaniu z kontrolną, nie wykazała korzyści.

Wolf et al. [47] przeprowadził podwójnie ślepe, randomizowane, prospektywne badania na 50 członkach służby wojskowej z umiarkowanym TBI. Grupie badanej (n=25) zastosowano leczenie HBOT 1.5 ATA przez 90 min., 1 dziennie, przez 30 dni, natomiast kontrolnej (n=25) zastosowano powietrze 1.3 ATA przez 90 min., 1 dziennie, przez 30 dni. Efekty końcowe mierzono Posttraumatic Stress Disorder Checklist - Military Version (PCL-M) oraz Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Test (ImPACT) przed interwencją i po 6 tyg. od zakończenia leczenia. Testy PCL-M ($t = -0.205$, $p = 0.84$) i ImPACT ($t = -0.943$, $p = 0.35$) ostatecznie nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami. PCL-M and ImPACT natomiast wykazały znaczną poprawę zarówno w grupie badanej ($t = 3.90$, $p = 0.001$) i kontrolnej ($t = 3.76$, $p = 0.001$). Wyniki badania sugerować mogą, że zastosowanie HBOT z danym protokołem nie ma wpływu na objawy po umiarkowanym TBI.

Aktualnie istnieją dwa badania Rockswold et al. [48,49], których celem była analiza skuteczności leczniczej metod HBOT oraz normobarycznej hiperoksji (Normobaric Hyperoxia - NBH). Badano metabolizm komórkowy w mózgu, przy pomocy parametrów: mean brain tissue PO₂; CBF; cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂); microdialysate lactate; microdialysate lactate/pyruvate (L/P) ratio; microdialysate glicerol. Oceniono ciśnienie wewnątrzczaszkowe (intracranial pressure - ICP) oraz zmierzono toksyczność tlenu przy pomocy markerów ventricular colony stimulating factor (CSF) F2- isoprostane, bronchial alveolar lavage interleukin - 6 (BAL IL-6), BAL IL-8.

W pierwszym badaniu ocenie poddano pacjentów z ciężkim TBI, w ostrym stadium choroby, 24 h od zdarzenia. 69 osób ze średnią wartością GCS 5,8 pkt. losowo przydzielono do trzech grup. Pierwsza grupa (n=26) leczona była HBOT dawką 1.5 ATA przez 60 min, 1 dziennie, przez 3 dni. Druga grupa (n=21) poddana była leczeniu NBH, w której dawковано przez 3 godz. 1.0 ATA, 1 dziennie, przez 3 dni.

Trzecia grupa natomiast objęta była standardową opieką medyczną. W trakcie leczenia poziom brain tissue PO₂ w grupie HBOT (mean ± SEM, 223 ± 29 mm Hg) i w grupie NBH (86 ± 12 mm Hg) był istotnie zwiększony (p<0.0001), w przeciwieństwie do grupy kontrolnej. Dodatkowo przez 6 h od HBOT zaobserwowano istotny wzrost wskaźnika CBF i CMRO₂ (p≤ 0,01). Po leczeniu płyn mózgowo-rdzeniowy zmniejszył stężenie mleczanu, zarówno w grupie HBOT i NBH (p<0,05). Na wskutek terapii, u pacjentów po HBOT i NBH obniżył się microdialysis L/P ratio (p<0,05). ICP okazało się znacznie niższe po leczeniu HBOT i utrzymywało się do kolejnej sesji (p<0,001), w porównaniu z poziomem w grupie kontrolnej. Efekt ten nie zmieniał się przez 3 dni terapii. Parametry ventricular CSF F2-isoprostane, BAL IL-6, BAL IL-8, które wykorzystano do monitorowania potencjału toksyczności nie wzrosły [48]. W drugim badaniu poddano 42 pacjentów z ciężkim TBI w ciągu 24 h od zdarzenia (mean GCS score 5,7). W grupie badawczej (n=20) stosowano kombinację HBOT/NBO w dawce HBOT 1,5 ATA przez 1 godz. następnie NBO 1,0 ATA przez 3 godz., 1 dziennie, przez 3 dni. Grupa kontrolna (n=22) poddana była leczeniu standardowemu.

W grupie badawczej, poziom brain tissue PO₂ podczas leczenia był zwiększony o 600%, w porównaniu do grupy kontrolnej (p<0,0001). Średni poziom wyjściowy brain tissue PO₂ w obu grupach był zbliżony i wynosił 30 +/- 4 mmHg. Podczas interwencji HBOT/NBO średni poziom brain tissue PO₂ wzrastał do 221 +/- 20 mmHg. W porównaniu z grupą kontrolną, poziom brain tissue PO₂ w HBOT/NBO po zakończeniu interwencji był wyższy o 30 % przez minimum 2,5h (p<0,0001). W okresie leczenia i po interwencji, microdialysate L/P ratios w grupie badawczej, w porównaniu z grupą kontrolną istotnie spadł o 5% (p=0,0078). Poziom microdialysate glicerol były istotnie niższe w grupie badawczej niż w grupie kontrolnej o 14 %, podczas leczenia oraz po 12 godz. od zakończenia interwencji (p=0,0193). Wartości ICP w grupie HBOT/NBO były znacząco niższe niż w grupie kontrolnej (p<0,0003) oraz utrzymywały się do następnej sesji leczniczej (p<0,0006).

Pacjenci z wyższym niż 15 mmHg ICP przed leczeniem osiągnęli większy spadek ICP w grupie badawczej w porównaniu z grupą kontrolną (p<0,0001). Poziomy CSF F2-isoprostane, BAL IL-6, BAL IL-8 nie były istotne statystycznie. Nastąpiła absolutna redukcja śmiertelności (absolute risk reduction - ARR=26%) w grupie badawczej w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,048) [49].

Tab. 2.

Podsumowanie badań klinicznych wykorzystujących HBOT po TBI.

Badanie	Typ badania klinicznego	Jednostka chorobowa	Populacja	Interwencja	Interwencja porównawcza	Pomiar efektu końcowego	Wyniki dla HBOT
Walker et al. (2013)	Randomizowane,	umiarkowane TBI + zespół powstrząsowy (PCS)/ 3-36 miesięcy po zdarzeniu	n= 21 TG1 n= 18 TG2 n= 21 CG	TG1: HBOT2.0 ATA 60 min. 1 dziennie przez 40 dni; TG2: HBOT 1.5 ATA 60 min. 1 dziennie przez 40 dni	CG: Powietrze	<u>Funkcje psychomotoryczne:</u> 1. Grooved Pegboard Test (GPT) 2. Sensory Organization Test (SOT) <u>Funkcje poznawcze (uwaga i funkcje wykonawcze):</u> 1. D-KEFS LetterFluency 2. Trails B 3. Stroop Color-Word 4. CPT-II Detectability Index 5. PASAT 2.0 <u>Funkcje poznawcze (Zamiamietywanie i pamięć operacyjna):</u> 1. WAIS III Working Memory Index 2. CVLT Long-Delay Free Recall 3. CVLT Index 4. BVM-T-R Delayed Recall 5. BVM-T-R Discrimination Index	Brak istotnej poprawy
Boussi-Gross et al. (2013)	Randomizowane; prospektywne	umiarkowane TBI + zespół powstrząsowy (PCS)/ 1-5 lat po zdarzeniu	n= 45 TG1 n=24 TG2 n=45 CG	TG1: HBOT 1.5 ATA 60 min. 1 dziennie 40 dni TG2: HBOT 1.5 ATA 60 min. 1 dziennie przez 40 dni	CG1: Standardowe leczenie; CG2: brak	1. Mindstreams cognitive indices scores: zapamiętywanie, funkcje wykonawcze, uwaga, szybkość przetwarzania informacji. 2. EQ-5D questionnaire 3. EQ- VAS questionnaire 4. SPECT	↑ Pamięć (p<0.0005) ↑ Funkcje wykonawcze (p<0.0005) ↑ Uwaga (p<0,01) ↑ Szybkość przetwarzania informacji (p<0.0001) ↑ EQ-5D dla HBOT (p<0.0001) ↑ EQ-VAS dla HBOT (p<0.0001)
Rockswold et al. (2013)	Randomizowane; prospektywne	Ciężkie TBI/ 24 h po zdarzeniu	n= 20 TG n= 22 CT	TG: kombinowane HBOT/NBH 60 min. HBOT 1.5 ATA następnie NBH przez 3 h of 100% FiO2 1.0 ATA	CG: Standardowe leczenie	1. Skala (GOS) 2. Ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP) 3. CSF F2-isoprostane 4. Microdialysate L/P	↑ GOS (p = 0.024) (p<0.0001) isoprostane (p = 0.0692) ↓ Microdialysate L/P (p <0.0078)



Sahni et al. (2012)	Retrospektywne,,	ciężkieTBI/ 10% < 1 miesiąca 65% = 1– 6 miesięcy 25% < 6 miesięcy po zdarzeniu	n = 20 TG n= 20 CG	TG: HBOT 1.5 ATA 60 min. 1 dziennie przez 30 dni	CG: Standardowe leczenie	1. <i>Disability Rating Scale</i> (DRS) 2. Skala Glasgow (GCS) 3. <i>Rancho Los Amigos Scale</i> (RLAS)	↓ DRS (23.3 - 17.25) ↑ RLAS (2.08 – 4.00)
Wolf et al. (2012)	Randomizowane; prospektywne	Umiarkowane TBI	n = 25 TG n = 25 CT	TG: HBOT 1.5 ATA 90 min. 1 dziennie przez 30 dni	CG: Powietrze 1.3 ATA 90 min. dziennie przez 30 dni	1. <i>PosttraumaticStressDisorderChecklist - Military Version</i> (PCL-M) 2. <i>Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Test</i> (ImpACT)	Brak istotnej poprawy
Rockswold et al. (2010)	Randomizowane; prospektywne.	Ciężkie TBI/ 24 -48h po zdarzeniu	n = 26 TG1 n = 21 TG2 n = 22 CG	TG1: HBOT 1.5 ATA 60 min. 1 dziennie przez 3 dni TG2: NBH 1 ATA 3 h 100% FiO2 1 dziennie przez 3 dni	CG: Standardowe leczenie	1. Przepływ mózgowy krwi (CBF) 2. Wskaźnik mózgowego metabolizmu tlenowego (CMRO2) 3. Ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP) 4. <i>CSF lactate</i> 5. <i>CSF F2-isoprostane etc.</i>	↑ CBF (p ≤ 0,01) ↑ CMRO2 (p ≤ 0,01) ↓ ICP (p < 0,001) ↓ CSF lactate(p=0.045) Brak istotnej poprawy: <i>F2-isoprostane levels,</i> <i>microdialy sate glycerol,</i> BAL markery zapalenia.
Lin et al. (2008)	rospektywne; kohortowe	Severe TBI/ 27.5 +/- 5.8 days prior inclusion	n = 22 TG n = 22 CG	TG: HBOT 2.0 ATA 90 min. 1 dziennie przez 20 dni	CG: Standardowe leczenie	1. Skala Glasgow (GCS) 2. Skala Wyniku Leczenia Glasgow (GOS)	↑ GCS (p<0.05) 0.05)

DYSKUSJA

Badania przedkliniczne ukazały powtarzalny efekt terapeutyczny. W wielu z nich, w dokładny sposób analizowano wykładniki stanu zapalnego, które mają priorytetowe znaczenie w późnych następstwach TBI. Dzięki zastosowaniu połączeniu testów behawioralnych z badaniami komputerowego neuroobrazowania w badaniu Xiao-Er Wer, wykazano nie tylko spadek obrzęku ale także poprawę funkcji lokomotorycznych i wzrost siły mięśniowej [39-42]. Badania przedkliniczne mogą mieć bezpośredni wpływ na dynamikę rozwoju badań klinicznych a w następnych latach, na szersze zastosowanie HBOT. Szczególnie ważnym aspektem zastosowania HBOT w TBI jest wypracowanie protokołów postępowania z uwzględnieniem dawki terapeutycznej, czasu terapii i innych ważnych elementów z tym związanych.

Wyniki końcowe badań klinicznych okazały się nieco sprzeczne. Pogląd zastosowania HBOT jako metody wspomagającej w leczeniu TBI, w środowisku medycznym jest nadal kontrowersyjny. Dwa badania autorstwa Rockswold et al. [48,49] przeprowadzone były na pacjentach po ciężkim TBI, po 24 – 48 h od incydentu. W jednym badaniu zastosowano samo HBOT, natomiast w drugim HBOT z NBH. W obu przypadkach zaobserwowano usprawnienie procesów metabolicznych w mózgu, obniżenie ciśnienia śródczaszkowego oraz brak wzrostu markerów odpowiedzialnych za pomiar toksyczności tlenu. Pozostałe badania oceniały skuteczność leczniczą HBOT wśród pacjentów, będących w późniejszym stadium choroby. Stosując HBOT jako formę rehabilitacyjną, usprawniającą czynności funkcjonalne oraz poznawcze, Lin et al. [43] w protokole HBOT zastosował dawkę 2.0 ATA wśród pacjentów z ciężkim TBI, będących średnio 27,5 +/- 5,8 dni od zdarzenia. Autor wywnioskował, że HBOT może przynieść korzyści w leczeniu TBI. Sahni et al. [44] również doszedł do podobnych wniosków, badając pacjentów z ciężkim TBI, średnio 1-6 miesięcy od urazu dawką HBOT 1.5 ATA. W badaniu Walker et al. [46], w którym włączono pacjentów po umiarkowanym TBI z i/lub PCS utrzymującym się 3-36 miesięcy zaobserwowano niedostateczny poziom istotności. Wysunięto tezę braku zasadności stosowania HBOT 1.5 ATA i 2.0 ATA w leczeniu deficytów poznawczych, psychomotorycznych powstałych w następstwie badanych chorób. Podobny rezultat leczniczy HBOT 1.5 ATA uzyskał Wolf et al. [47].

Odmienne i wysoce statystycznie istotne efekty końcowe otrzymał Boussi-Gross et al. [45] prowadząc badania na osobach 1-5 lat po umiarkowanym TBI oraz i/lub z PCS. Badanie prospektywne, randomizowane oceniało zaburzone funkcje poznawcze i QOL po interwencji HBOT 1.5 ATA. Efrati et al. [50] sugeruje, że zastosowanie HBOT w ostrym i wczesnym stadium po TBI jest niemożliwe do oznaczenia i oceny efektów terapii hiperbarycznej, w porównaniu do skutków spontanicznej regeneracji tkanek mózgu, aktywnej w tej fazie. Dodatkowo podwyższenie tlenu u niektórych osób może spowalniać naturalną regenerację lub spowodować toksyczność. Chory będący w przewlekłym stadium wykazuje zaś stabilność neurologiczną z małym prawdopodobieństwem spontanicznych zmian, niezwiązanych z leczeniem HBOT. Zdaniem autora ta teoria może wyjaśnić negatywne wyniki w badaniach wykorzystujących HBOT, we wczesnym etapie po udarze [51,52,53,54,55]. Omawiane badania posiadały zróżnicowany protokół badań. Można przypuszczać, że czynniki takie jak: stadium TBI, stopień nasilenia TBI, dawka HBOT, czas i liczba sprężeń mogą wpłynąć na wynik końcowy badania. Dlatego w celu rozstrzygnięcia sporu, zalecane jest prowadzenie w dalszym ciągu badań prospektywnych, randomizowanych, wielo-ośrodkowych.

Nowe, wiarygodne doniesienia naukowe wzbogaciłyby wiedzę na ten temat oraz mogłyby pomóc w utworzeniu uniwersalnego protokołu zastosowania HBOT dla TBI.

WNIOSKI

Badania przedkliniczne wykazały znaczny potencjał leczniczy HBOT. Analiza TBI badań klinicznych natomiast ukazuje nie jednoznaczne i nieco sprzeczne wyniki końcowe. Niezbędne jest dalsze prowadzenie badań prospektywnych, randomizowanych, które pomogłyby ocenić realny efekt leczniczy HBOT u pacjentów po TBI.

BIBLIOGRAFIA

1. Dawodu S.T., M.D., J.D. et al. Traumatic Brain Injury (TBI) - Definition, Epidemiology, Pathophysiology. <http://emedicine.medscape.com/article/326510-overview>. 2014.03.10
2. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M. et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir.* 2006;148: 255–268.
3. Frost R.B., Farrer T.J., Primosch M. et al. Prevalence of traumatic brain injury in the general adult population: a meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2013;40: 154-159, doi: 10.1159/000343275.
4. Medana I.M., Esiri M.M. Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases. *Brain: a journal of neurology.* 2003;126: 515-530.
5. Kochanek P.M., Clark R.S.B., Jenkins L.W. TBI: Pathobiology. In: Zasler N.D., Katz, D.I., Zafonte, R.D., editor. *Brain injury medicine*. NY: Demos medical publishing. pp. 2007; 81–92.
6. Siesjo B.K., Siesjo P. Mechanisms of secondary brain injury. *Eur J Anaesthesiol.* 1996; 13: 247–268.
7. Muizelaar J.P. Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebral metabolism after severe head injury. In: Becker D.P., Gudeman S.K., eds. *Textbook of Head Injury*, Philadelphia, PA: WB Saunders, 1989: pp. 221–240.
8. Siesjo B.K. Basic mechanisms of traumatic brain damage. *Ann EmergMed.* 1993; 22: 959-969.
9. Ikeda Y., Long D.M. The molecular basis of brain injury and brain edema: The role of oxygen free radicals. *Neurosurgery.* 1990; 27:1–11.
10. Menzel M., Doppenberg E.M., Zauner A. et al. Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg.* 1999; 91: 1-10.
11. Signoretti S., Marmarou A., Tavazzi B. et al. N-Acetyl aspartate reduction as a measure of injury severity and mitochondrial dysfunction following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2001; 18: 977-991.
12. Valadka A.B., Goodman J.C., Gopinath S.P. et al. Comparison of brain tissue oxygen tension to microdialysis-based measures of cerebral ischemia in fatally head-injured humans. *J Neurotrauma.* 1998; 7:509–519.
13. Łatka U., Kuliński W., Kniefel G. et al. Aktualny stan medycyny hiperbarycznej w Polsce. *Balneologia Polska.* 2009; 1: 7-17.
14. Zhang, J.H., Lo T., Mychaskiw G. et al.,. Mechanisms of hyperbaric oxygen and neuroprotection in stroke. *Pathophysiology.* 2005; 12: 63-77.
15. Matchett, G.A., Robert D. Martin R.D., Zhang J.H. Hyperbaric oxygen therapy and cerebral ischemia: neuroprotective mechanisms. *Neurol. Res.* 2009b; 31: 114-121, doi: 10.1179/174313209X389857.
16. Calvert J.W., Cahill J., Zhang J.H. Hyperbaric Oxygen and Cerebral Physiology. *Neurol Res* 2007; 29: 132-141.
17. Zhou Z., Daugherty W.P., Sun D. et al: Protection of Mitochondrial Function and Improvement in Cognitive Recovery in Rats Treated with Hyperbaric Oxygen Following Lateral Fluid-Perfusion Injury. *J Neurosurg.* 2007; 106: 687-694.
18. Daugherty W.P., Levasseur J.E., Sun D. et al. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Cerebral Oxygenation and Mitochondrial Function Following Moderate Lateral Fluid-Perfusion Injury in Rats. *J Neurosurg.* 2004; 101: 499-504.
19. Palzur E, Zaaroor M, Vlodaysky E. et al. Neuroprotective Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy in Brain Injury Is Mediated by Preservation of Mitochondrial Membrane Properties. *Brain Res.* 2008; 1221: 126-133 doi: 10.1016/j.brainres.2008.04.078.
20. Buda K., Daroszewska M., Ciesielska N. et al. The guidelines of the European Society of Hyperbaric Medicine, the Society of Underwater and Hyperbaric Medicine and the National Health Fund Polish Republic on a hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in 2013. *Journal of Health Sciences.* 2013; 3 (9): 125-134.
21. Fasano V.A., Nunno T., Urciolo R. et al. First observation on the use of oxygen under high pressure for the treatment of traumatic coma. In: Boerema, Brummelkamp and Meigne, editor(s). *Clinical Application of Hyperbaric Oxygen* Amsterdam: Elsevier. 1964; 168-73.
22. Badr A.E., Yin W., Mychaskiw G. et al. Effect of hyperbaric oxygen on striatal metabolites: a microdialysis study in awake freely moving rats after MCA occlusion., *Brain Res.* 2001; 916: 85-90.

23. Golden Z.L., Neubauer R., Golden C.J. et al. Improvement in cerebral metabolism in chronic brain injury after hyperbaric oxygen therapy, *Int. J. Neurosci.* 2002; 112: 119-131.
24. Mink R.B., Dutka A.J. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits reduces brain vascular permeability and blood flow. *Stroke.* 1995; 26: 2307-2312.
25. Brown J.A., Preul M.C., Taha A. Hyperbaric oxygen in the treatment of elevated intracranial pressure after head injury, *Pediatr. Neurosci.* 1988; 14: 286-290.
26. Yin W., Badr A.E., Mychaskiw G. et al. Down regulation of COX-2 is involved in hyperbaric oxygen treatment in a rat transient focal cerebral ischemia model, *Brain Res.* 2002; 926: 165-171.
27. Calvert J.W., Zhou C., Nanda A. et al. Effect of hyperbaric oxygen on apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model, *J. Appl. Physiol.* 2003; 95: 2072-2080.
28. Yin D., Zhou C., Kusaka I. et al. Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemic model, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003; 23: 855-864.
29. Brown D.B., Mueller G.L., Golich F.C. Hyperbaric oxygen treatment for carbon monoxide poisoning in pregnancy: a case report, *Aviat. Space Environ. Med.* 1992; 63: 1011-1014
30. Liebelt E.L. Hyperbaric oxygen therapy in childhood carbon monoxide poisoning, *Curr. Opin. Pediatr.* 1999; 11: 259-264.
31. Plafki C., Peters P., Almeling M. et al. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med.* 2010; 71(2):119-124.
32. Hyperbaric Medicine Team Training. San Antonio, Texas; 15-18.03.2014
33. Churchill S., Hopkins R.O., Weaver L.K. Incidence and duration of myopia while receiving hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyper Med* 1997; 25(suppl.): 34.
34. Lyne A.J. Ocular effects of hyperbaric oxygen. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978; 98: 66-68.
35. Kindwall E.P., Whelan H.T. Hyperbaric medicine practice. Best Publishing Company, Flagstaff, Arizona, 2002.
36. Cuzner M.I., Opdenakker G. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases, mediators of extracellular proteolysis in inflammatory demyelination of the central nervous system , *J Neuroimmunol* 1999; 94: 1-14.
37. Vlodavsky E., Palzur E., Soustiel J. F., Hyperbaric oxygen therapy reduces neuroinflammation and expression of matrix metalloproteinase- 9 in the rat model of traumatic brain injury, *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2006 ;32; 40-50.
38. Harch PG , Kriedt C, Van Meter KW, Sutherland R.J. Hyperbaric oxygen therapy improves spatial learning and memory in a rat model of chronic traumatic brain injury, *Brain Res.* 2007; 1174: 120-129.
39. Lewen A., Matz P., Chan P., Free radical pathways in CNS injury. *J. Neurotraum.* 2000; 17: 871-890.
40. Yang Y, Zhang YG, Lin GA et al, The effects of different hyperbaric oxygen manipulations in rats after traumatic brain injury, *Neurosci Lett.* 2014; 563: 38-43, doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.002.
41. Wer X.E., Lie Y.H., Zhao H., Quantitative evaluation of hyperbaric oxygen efficacy on experimental traumatic brain injury. An MRI study, *Neurol Sci.* 2014; 35:295-302, doi: 10.1007/s10072-013-1514-6.
42. Brkic P., Stojiljkovic M., Jovanovic T. Hyperbaric oxygenation improves locomotor ability by enhancing neuroplastic responses after cortical ablation in rats, *Brain Injury.* 2012; 26(10): 1273-1284
43. Lin J.W., Tsai J.T., Lee L.M. et al. Effect of hyperbaric oxygen on patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2008; 101:145-149
44. Sahni T., Jain M., Rajendra P. et al. Use of hyperbaric oxygen in traumatic brain injury: Retrospective analysis of data of 20 patients treated at a tertiary care centre. *British Journal of Neurosurgery,* 2012; 26(2): 202-207, doi: 10.3109/02688697.2011.626879
45. Boussi-Gross R., Golan H., Fishlev G. et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Can Improve Post Concussion Syndrome Years after Mild Traumatic Brain Injury - Randomized Prospective Trial. *Plos One.* 2013; 8(11): 1-19, doi: 10.1371/journal.pone.0079995 .
46. Walker W.C., Manning Franke L., Cifu D. X. et al. Randomized, Sham-Controlled, Feasibility Trial of Hyperbaric Oxygen for Service Members With Postconcussion Syndrome: Cognitive and Psychomotor Outcomes 1 Week Postintervention. *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 2013; Vol XX(X): 1-13.
47. Wolf E.G., Cifu D., Baugh L. et al. Hyperbaric side effects in a traumatic brain injury randomized clinical trial. *Undersea Hyperb. Med.* 2012; 39: 1075-1082.

48. Rockswold S.B., Gaylan M.D., Rockswold L. et al.. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2010; 112: 1080-1094.
49. Rockswold S.B., Rockswold G.L., Zaun D.A. et al. A prospective, randomized Phase II clinical trial to evaluate the effect of combined hyperbaric and normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, oxygen toxicity, and clinical outcome in severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2013; 118: 1317-1328.
50. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, et al. (2013) Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients - randomized, prospective trial. 2013; *PloS one* 8: e53716, doi: 10.1371/journal.pone.0053716.
51. Rusyniak D.E., Kirk M.A., May J.D. et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke*; 2003; 34: 571-574.
52. Imai K., Mori T., Izumoto H. et al. Hyperbaric oxygen combined with intravenous edaravone for treatment of acute embolic stroke: a pilot clinical trial. *Neurologia medico-chirurgica.* 2006; 46: 373-378.
53. Anderson D.C., Bottini A.G., Jagiella W.M. et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1991; 22: 1137-1142.
54. Nighoghossian N., Trouillas P., Adeleine P. et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke.* 1995; 26: 1369-1372.
55. Vila J.F., Balcarce P.E., Abiusi G.R. et al. Improvement in motor and cognitive impairment after hyperbaric oxygen therapy in a selected group of patients with cerebrovascular disease: a prospective single-blind controlled trial. *Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society.* 2005; 32: 341-349.

mgr Natalia Ciesielska
Katedra i Klinika Geriatrii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Collegium Medicum w Bydgoszczy

nataliaciesielska1986@gmail.com

dr Mariusz Kozakiewicz
Katedra i Zakład Biochemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. Karłowicza 24 85-829 Bydgoszcz
tel. 52/5853759 markoz@cm.umk.pl

Remigiusz Sokołowski
Katedra i Klinika Geriatrii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Martyna Sysakiewicz
Katedra i Klinika Geriatrii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. Karłowicza 24 85-829 Bydgoszcz

Aneta Popiel
Katedra i Klinika Geriatrii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Kamil Buda
Katedra i Klinika Geriatrii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. Karłowicza 24 85-829 Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. Kornelia Kędziora-Kornatowska
Katedra i Klinika Geriatrii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. Karłowicza 24 85-829 Bydgoszcz