

WPLYW HIPERBARYCZNEJ TERAPII TLENOWEJ NA UKŁAD NERWOWY. PRZEGLĄD BADAŃ

Sławomir Kujawski¹⁾, Agnieszka Kujawska²⁾, Mariusz Kozakiewicz³⁾, Romuald Olszański⁴⁾,
Piotr Siermontowski⁴⁾, Paweł Zalewski¹⁾

¹⁾ Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

²⁾ Katedra i Klinika Geriatrii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

³⁾ Katedra i Zakład Chemii Środków Spożywczych, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

⁴⁾ Zakład Medycyny Morskiej i Hiperbarycznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Gdynia

STRESZCZENIE

Hiperbaryczna terapia tlenowa (HTL) znajduje się w kręgu zainteresowań badaczy poszukujących nowych metod leczenia chorób układu nerwowego. Podwyższenie ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej w odpowiednim zakresie, prowadzi do licznych zmian w komórkach tkanki mózgowej. W niniejszej pracy przeanalizowano wyniki wybranych artykułów opisujących terapię HTL w przypadku patologii układu nerwowego takich jak udar mózgu, autyzm, stwardnienie rozsiane oraz mózgowie porażenie dziecięce jak i w przypadku badań na modelach zwierzęcych. Rezultaty są obiecujące, chociaż niektóre badania borykały się z licznymi problemami metodologicznymi, jak i różnicami w zastosowanych protokołach poszczególnych badań, co wpłynęło na uzyskanie sprzecznych wyników w pojedynczych interwencjach. Podkreślona została potrzeba prowadzenia dalszych badań w randomizowanych warunkach oraz ustalenie protokołu przez międzynarodową grupę badaczy zajmującą się wykorzystywaniem HTL, co w konsekwencji być może zapobiegłoby uzyskiwaniu sprzecznych wyników.

Kluczowe słowa: funkcje kognitywne, komora hiperbaryczna, mózg, hiperbaria tlenowa.

ARTICLE INFO

PolHypRes 2015 Vol. 53 Issue 4 pp. 19-28

ISSN: 1734-7009 eISSN: 2084-0535

DOI: 10.1515/phr-2015-0020

Strony: 10, rysunki: 0, tabele: 0

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

Typ artykułu: przeglądowy

Termin nadesłania: 19.10.2015r.

Termin zatwierdzenia do druku: 12.11.2015r.

Publisher

Polish Hyperbaric Medicine and Technology Society



WSTĘP

Hiperbaryczna terapia tlenowa (HTL) charakteryzuje się inhalacją zwiększonej ilości tlenu w komorze hiperbarycznej w warunkach ciśnienia, które jest wyższe niż ciśnienie atmosfery określonej jako 1 atmosfera absolutna (1 ATA) [1, 2]. Zakres ciśnienia używanego w HTL waha się pomiędzy 1.5 ATA a 3 ATA, zaś czas trwania terapii od 30 do 120 minut [2, 3, 4, 5, 6]. Inhalacja tlenu w ciśnieniu 3 ATA zwiększa ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej do 200 kPa i więcej, co prowadzi do podwyższenia iloczynu stężenia tlenu we krwi tętniczej z 6,6 na 6,8 ml (O₂/100ml) [7].

W normalnych okolicznościach O₂ jest transportowane we krwi wyłącznie przez hemoglobinę w czerwonych krwinkach, co stanowi 98 % krwi nasyconej O₂ [8]. W warunkach normalnego ciśnienia atmosferycznego (1 ATA) krwinki czerwone stanowią tylko 45 % objętości krwi, podczas gdy osocze transportuje bardzo małą ilość O₂ [8].

Co kluczowe w przypadku HTL, gdy ciśnienie wzrasta do 3 ATA, to dostarczana ilość O₂ we krwi wzrasta od 10 do 15 razy więcej niż normalnie, co w konsekwencji sprawia, że ilość ta jest wystarczająca do podtrzymania życia nawet w przypadku braku hemoglobiny [8].

Nawet mały wzrost ciśnienia parcjale, taki jak 1.05 ATM na wysokości 402 poniżej poziomu morza, może doprowadzić do zauważalnych zmian fizjologicznych [9].

Można wymienić kilka czynników, które grają główną rolę w leczeniu z zastosowaniem HTL [10]. Są to: neutrofile, metaloproteiny, kaspazy i czynnik indukowany przez niedotlenienie (HiF-1) [10]. Jako że 1 cm³ prawidłowej tkanki nerwowej zawiera około 1 km naczyń krwionośnych, wystarczające dostarczanie tlenu jest niezbędne do naprawy regionów dotkniętych uszkodzeniem [11].

Wpływ HTL na neurony może zachodzić pośrednio poprzez komórki gębowe i astrocyty [12].

MATERIAŁ I METODY

Postępując się słowami kluczami hiperbaryczna terapia tlenowa (hyperbaric oxygen therapy), testy neuropsychologiczne (neuropsychological tests), mózg (brain) przeszukano elektroniczne pełnotekstowe bazy bibliograficzne: EBSCO host Web, Wiley Online Library, Springer Link, Science Direct oraz Medline. Za kryteria włączenia uwzględniono badania na modelach zwierzęcych, wybierane badania mogły wykorzystywać dowolne protokoły HBOT, użyto w nich testy funkcji poznawczych oraz które mierzyły efektywność leczniczą HBOT w przypadkach pacjentów z patologiami układu nerwowego.

Ocenie poddano jedynie artykuły opublikowane w języku polskim i angielskim, w pełnotekstowej wersji, w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, w latach 1990-2015. Za kryteria wyłączenia uznano badania 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, grupa kontrolna oraz punkt końcowy.

WYNIKI

1. Bezpieczeństwo HTL

Bezpieczeństwo HTL zostało przetestowane we wszystkich grupach wiekowych, w tym u noworodków [13, 14, 15] i u kobiet w ciąży [16, 17]. Skutki uboczne HTL zostały odnotowane, szczególnie w przypadku zastosowania wysokiego ciśnienia (>3 ATA) i długiego czasu trwania [25]. Wykazano, że zastosowanie HTL przy ciśnieniu 4.96 ATA przez jedną godzinę [19] może być neurotoksyczne w swych skutkach.

Szok tlenowy spowodowany zastosowaniem ciśnienia wyższego niż 4 ATA indukuje proces peroksydacji lipidów [20, 21], ale nie wywołuje takich skutków w warunkach ciśnienia mniejszego niż 3 ATA [22, 23].

2. HLT jako terapia skierowana wobec wybranych patologii układu nerwowego

Niższy poziom tlenu nie tylko prowadzi do obniżonej aktywności neuronów ale również uniemożliwia tworzenie się nowych połączeń synaptycznych i zapobiega angiogenezie [24]. HTL może zainicjować pośrednio naprawę naczyń krwionośnych, poprawić krążenie mózgowe i zdolność śródbłonna naczyń do syntezy azotu czy regenerację aksonów, stymulować ich wzrost, wzmacniać integralność bariery krew-mózg i zredukować stany zapalne jak i obrzęk mózgu [2, 12, 25].

Działanie HTL w postaci zapobiegania rozszerzaniu się naczyń włosowatych w obrębie niedotlenionej tkanki, które minimalizuje powstanie obrzęku, co skutkuje również zmniejszeniem ciśnienia śródczaszkowego [5, 6].

2.1. Udar mózgu

Wartym odnotowania jest fakt, że udar i uraz czaszkowo-mózgowy mogą wzmacniać w konsekwencji depolaryzację błony mitochondriów i zwiększyć przepuszczalność błon mitochondrialnych, co zmniejsza wydajność wytwarzania energii oraz podnosi poziom reaktywnych form tlenu [18]. HTL może zmniejszać przepuszczalność błon mitochondriów a tym samym ma potencjał, aby odwrócić tę anomalię [2].

Zakładając, że głównym czynnikiem uniemożliwiającym odzyskanie sprawności tkanki nerwowej po epizodzie niedokrwinnym jest brak reperfuzji, to tlen dostarczany przez zastosowanie HTL może przyczynić się do reperfuzji obszaru niedokrwienia ze względu na większy gradient ciśnienia, nawet przy obecności zmniejszonego przepływu krwi w mózgu [26]. Co ciekawe, poprzez skurcz naczyń mózgowych, HTL indukuje zmniejszenie przepływu krwi w mózgu o 20-30 % [27, 28], co

wiąże się z istotnie zmniejszoną ilością dostarczanego tlenu oraz może przyczynić się do wystąpienia spontanicznej hiperwentylacji przypisywanej regionalnemu zakwaszeniu mózgu [29].

Warty opisania jest retrospektywna analiza zmian w funkcjonowaniu pamięci i powiązanej z tym aktywności mózgu u 91 pacjentów z udarem mózgu [30]. Badanie składało się z co najmniej 40 sesji HBT i dwóch ocen funkcji kognitywnych (przed i po zastosowaniu HBT).

Oceny funkcjonowania pamięci dokonano za pomocą baterii skomputeryzowanych testów kognitywnych „Neurotrax”, wcześniej znanych jako „Mind-Streams” [30], z której wykorzystano testy natychmiastowej i odroczonej pamięci werbalnej i niewerbalnej. W analizie uwzględniono również całkowity wynik z wyżej wymienionych czterech testów. Bardziej szczegółowy opis zastosowanych testów można znaleźć gdzie indziej [30, 31]. Analizy aktywności mózgu dokonano za pomocą badania tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT – single photon emission computed tomography).

U pacjentów u których odnotowano „kliniczną poprawę”, zwłaszcza u tych, u których poprawiły się wyniki testów pamięci odroczonej, odnotowano również relatywnie większą aktywację kory, w porównaniu z tymi, którzy nie uzyskali „klinicznej poprawy” [30]. Przed interwencją, za pomocą techniki neuroobrazowania wykryto u pacjentów obszar zmiany, określanej mianem strefy półcienia (penumbry).

Jest to obszar charakteryzujący się krytycznie zmniejszonym przepływem mózgowym i zniesioną aktywnością synaptyczną przy zachowanej integralności strukturalnej. Autorzy [30] postrzegają w wyżej wymienionych obszarach klucz do poprawy funkcjonowania pacjentów, którzy przeżyli udar mózgu, zaznaczają jednak, że użycie HTL w celu odnowy strefy półcienia wymaga dalszych badań. Warto jednak zaznaczyć, że Autorzy [42] nie zawarli w badaniu grupy kontrolnej, również bardzo powierzchownie opisali, co rozumieją pod określeniem „klinicznej poprawy”.

U niektórych pacjentów podwyższony poziom tlenu może zahamować naturalną regenerację lub nawet powodować toksyczność. Badacze [11] proponują, że może to wyjaśniać sprzeczne ze sobą rezultaty wynikające z badań z użyciem HTL u pacjentów zaraz po wystąpieniu epizodu mózgowego [32-36].

2.2. Autyzm

Jednym z kierunków badań prowadzonych z użyciem HTL, dotkniętych problemami natury metodologicznej i jakościowej jest dziedzina dotycząca dzieci z autyzmem [37, 38]. W 2012 roku opublikowano systematyczny przegląd [37] opisujący rezultaty badań, w których zastosowano HTL w celu poprawy funkcjonowania dzieci z autyzmem.

Autor [37] wskazuje, że do oceny rezultatów zastosowania HTL często używane są testy mierzące np. społeczne czy komunikacyjne problemy partycypantów, które wg Autora są mało obiektywne. Ponadto, Autor zaznacza [37], że kolejne badania powinny wziąć pod uwagę fakt, że ponad połowa pacjentów z zaburzeniami rozwoju cierpi również na zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

2.3. Stwardnienie rozsiane

W niedawno opublikowanym artykule przeglądowym dotyczącym leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [39], Autor tekstu opisuje odkrycia z 1962 roku [40]. Badacze ustalili lokalizację niemal tysiąca sześciuset makroskopijnych blaszek i określili jako osobliwe to, że były położone w strefach brzegowych głównych tętnic mózgowych. Strefy graniczne między głównymi tętnicami charakteryzują się zmniejszoną przezrocznością obecnego tlenu.

Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego 1249 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazało wysoki poziom uszkodzeń w wyżej wspomnianych obszarach [41]. Metaanaliza badań neuroobrazowych wykazała, że kora pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest narażona na większą atrofię wzdłuż granic unaczynienia tętnic, niż w innych obszarach. [42].

HTL ma duże znaczenie w przypadku chwilowych efektów w terapii pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, jednakże nie udało się wykazać jakichkolwiek długotrwałych rezultatów [43, 44]. Nieskuteczność HTL tłumaczy się zwiększonym stresem oksydacyjnym, który wg niektórych Autorów może występować w takich warunkach [45].

2.4. Mózgowe porażenie dziecięce

W badaniu z 2001 roku wzięło udział 111 uczestników z mózgowym porażeniem dziecięcym wieku od 3 do 12 lat [46]. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy przebywającej przez 60 minut w komorze hiperbarycznej (n=57), gdzie ciśnienie wynosiło 1.75 ATA, zaś stężenie tlenu 100%, lub do grupy pozorowanej (sham group) z użyciem 1.3 ATA (jest to najmniejsza zmiana w ciśnieniu odczuwalna przez człowieka) [17].

W obydwu grupach zastosowano 40 sesji trwających godzinę. Do użytych na próbie 75 pacjentów testów neuropsychologicznych należało między innymi: komputerowa wersja testu kłocków Corsiego (Corsi blocks), test powtarzania słów (Word span), czy Test Zmienności Uwagi (TOVA – Test of Variables of Attention) [46].

Rezultaty badań wykazały poprawę na przestrzeni czasu w obydwu grupach w ogólnych wynikach w testach pamięci roboczej i uwagi, aczkolwiek nie odnotowano poprawy w szybkości reakcji w testach mierzących uwagę.

Autorzy badania [46], jak i inni [17] uznali, że zastosowanie HTL przy ciśnieniu 1.3 ATA może spowodować istotne zmiany fizjologiczne u pacjentów, w związku z czym zastosowanie takiej interwencji w grupie pozorowanej mija się z celem [17].

Z jednej strony wzrost ciśnienia do 1.3 ATA jest najmniejszym wzrostem, który pacjenci są w stanie wyczuć swoimi zmysłami, stąd byłby to idealny sposób interwencji dla badań z zastosowaniem HTL, gdyby nie fakt, że taki wzrost ciśnienia może wywołać ponad 50 % wzrostu natlenienia w tkankach [17], co może w konsekwencji sprawić, że terapie przy zastosowaniu 1,75 ATA i 1,3 ATA mogą być tak samo efektywne [46]. Dodatkowym źródłem wniosków z powyżej opisanych badań [46] jest korespondencja innych Badaczy z Autorami badań [46], opublikowana na łamach *Lancet* [47]. Zaproponowano tam, aby każde badanie mierzące efekty terapii wśród pacjentów z uszkodzonym mózgiem wzbogacać o SPECT, by uzyskać jak najbardziej obiektywne rezultaty terapii.

Co więcej, Autorzy [46] podkreślili, że mimo przekonujących dowodów płynących z badań naukowych na temat skuteczności HTL u dzieci z porażeniem mózgowym, nie można wywnioskować z nich przyczynowości pomiędzy zastosowaną terapią, rezultatami z badań neuroobrazowych, a poprawą kliniczną stanu pacjentów [47].

3. Problemy metodologiczne w badaniach klinicznych

Debata wokół HTL skupia się głównie na sprawach związanych z grupą kontrolną i najmniejszą efektywną dawką, czyli ciśnieniem, które nie wywołuje żadnych fizjologicznych efektów w układzie nerwowym [1, 3, 4].

Niedawno opublikowany artykuł [48] przedstawia kilka problemów związanych z wyciąganiem wniosków na podstawie rezultatów badań z wykorzystaniem HTL. Między innymi opisano problem związany z pozorowaną grupą kontrolną (sham group), którą poddaje się na ekspozycję np. 1.2 ATA, co skutkuje wzrostem ciśnienia o 20 %, a co za tym idzie, teoretycznie poziom tlenu we krwi powinien wzrosnąć o 30 % w porównaniu do poziomu w warunkach normalnego ciśnienia [48].

Niektóre raporty z badań opisują przypadki, w których nawet nieznaczne wzrosty ciśnienia w różnych tkankach, w tym mózgowych, wystarczyły do wystąpienia zmian [46]. Odroczenie czasowe, po którym dokonano oceny wpływu HTL, różni się znacznie w poszczególnych badaniach, co może tłumaczyć niezgodność w uzyskanych przez nich wynikach [48]. Ocena była przeprowadzona na 3 dni [49] 1 tydzień [3], 1 miesiąc [50], 6 tygodni [4], 2 miesiące [51], 3 miesiące [52, 53] po ostatniej ekspozycji w komorze. Co więcej, moment w którym zastosowano HTL u pacjentów z łagodnym pourazowym uszkodzeniem mózgu waha się pomiędzy poszczególnymi badaniami od trzech miesięcy do trzech lat po pierwszym urazie [3, 4, 49-53].

Wartym uwagi są badania pilotażowe z 2003 roku [34]. We wnioskach Autorzy odnotowali, że ich badanie oparte o protokół z użyciem HTL przy ciśnieniu 2.5 ATM przez 60 minut, chociaż bezpieczne i możliwe do przeprowadzenia, nie wydaje się być skuteczne jako kuracja pacjentów po przejściu ostrego udaru niedokrwiennego. Uzyskane wyniki były dla Autorów na tyle rozczarowujące, że zaniechali większego badania klinicznego, poprzestali na badaniu pilotażowym [34].

Inni badacze również poprzestali jedynie na badaniach pilotażowych [32]. 39 pacjentów z niedokrwiennym zawałem mózgu wzięło udział w badaniach, jednak Autorzy [32] nie zauważyli znacznej poprawy w trakcie kuracji HTL, ponadto wystąpiły problemy z trzymaniem się pacjentów planu kuracji oraz po 4 miesiącach badań zauważono, że wystąpił błąd podczas procesu randomizacji pacjentów. Badanie przerwano i nie zdecydowano się na jego wznowienie [32].

4. Modele zwierzęce

W jednym z badań analizujących wpływ HTL na modelach zwierzęcych i hodowlach komórkowych zastosowano HTL 1 godzinę przy ciśnieniu 2.5 ATA i 100 % podaży tlenu, w 5 następujących po sobie dniach w przypadku interwencji na modelu zwierzęcym, lub przez 2 godziny w 3.5 ATA w przypadku hodowli neuronów korowych [54].

Badacze w jednej z grup zwierząt doprowadzili do powstania ogniskowych niedokrwień mózgu. Za pomocą Testu Western-Blot mierzony był poziom białek SirT1, w niedokrwienych strefach półcienia przed epizodem niedokrwienym oraz 1, 3, 6, 12 i 24 godziny po reperfuzji [54]. Białka SirT1 znalazły się w centrum uwagi badaczy min. ze względu na opisane w literaturze ich działanie związane ze zwiększeniem przeżywalności komórek w warunkach stresu [55].

Analiza wykazała, że białko SirT1 gra główną rolę w zahamowaniu apoptozy podczas kuracji z zastosowaniem HTL w modelu zwierzęcym niedokrwienia korowego. Badacze sugerują, że ich doniesienia ujawniły mechanizm leżący u podłoża neuroprotektoryjnych skutków HTL [54].

Rezultaty badań z 2001 roku [56] donoszą, że interwencja HTL zmniejszyła poziom glukozy, pirogronianu i glutaminianu ze strefy półcienia, do poziomu porównywalnego niemal do tego przed wystąpieniem niedrożności [56]. Co więcej, zasugerowano [57], że za mechanizm neuroprotektoryjny HTL w przypadkach ogniskowego niedokrwienia mózgu w części może być odpowiedzialny obniżony poziom dopaminy.

W innych badaniach [58] 64 szczury z jednostronną leżą w korze mózgu zostały przetestowane za pomocą labiryntu wodnego Morrisa (Morris water maze) od 31 do 33 dni po wystąpieniu lezji. Następnie podzielono je na 3 grupy: bez interwencji (n=22), z zastosowaniem HTL (n=19) i grupę pozorowaną (sham group) (n=23) [58]. Grupa HTL otrzymywała 80 jednostek kuracji przez 7 dni w tygodniu, przy ciśnieniu 1.5 ATA przez 90 minut [58]. Gęstość naczyń krwionośnych została zbadana w hipokampach poprzez zastosowanie diaminobenzydyny (DAB). HTL spowodował znaczący wzrost gęstości naczyń krwionośnych w uszkodzonych hipokampach, co było powiązane ze statystycznie istotną poprawą w wynikach w labiryncie wodnym Morrisa [58].

Inne badania zostały oparte o model zwierzęcy globalnego niedokrwienego udaru mózgu [59]. Protokół grupy interwencyjnej zawierał zastosowanie HTL godzinę po wystąpieniu epizodu niedokrwienego. Rezultaty wykazały mniejszą ilość martwych neuronów w regionach hipokampa w grupie interwencyjnej [59].

Wykazano, że zastosowanie HTL (3 ATA, przez 2 godziny) w godzinę po wystąpieniu epizodu mózgowego zapobiegło śmierci znaczącej ilości neuronów w korze i obszarze CA1 hipokampa. Do badania użyto barwienia metodą Nissla, 96 godzin po wystąpieniu epizodu mózgowego [59].

DYSKUSJA

Stosowanie HTL uznaje się za bezpieczne, przy zachowaniu ciśnienia poniżej 3 ATA oraz odpowiedniego czasu trwania interwencji. Interwencje oceniające działanie tej metody u pacjentów z udarem mózgu różnią się zasadniczo co do swojej metodologii, co może być przyczyną uzyskiwania odmiennych rezultatów w badaniach.

W przypadku stosowaniu HTL u dzieci z autyzmem, problemem może być niski stopień obiektywności testów mierzących rezultaty w kategoriach takich jak umiejętności społeczne i komunikacyjne, jak i częste współistnienie innych jednostek chorobowych u badanych pacjentów.

Badania oceniające HLT jako terapię skierowaną do pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie wykazały pozytywnych, długotrwałych zmian.

Analiza badań dotyczących terapii hiperbarycznej u pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym ukazała całe spektrum problemów natury metodologicznej. Ponadto, Autorzy zwracają uwagę, że pomimo przesłanek istniejących w literaturze naukowej na temat skuteczności HTL w przypadku tej jednostki chorobowej, nie można wyciągać wniosków na temat przyczynowości pomiędzy zastosowaniem HTL a poprawą w wynikach badań neuroobrazowych oraz w innych testach mierzących skutki terapii.

Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych poszerzyły wiedzę na temat mechanizmów działania HTL, jak i wykazały istotne statystycznie korelacje pomiędzy pozytywnymi zmianami wykrytymi w technikach neuroobrazowania a wynikami w testach poznawczych.

WNIOSKI

HTL jest terapią indukującą szerokie spektrum zmian w funkcjonowaniu tkanki nerwowej, które teoretycznie mogą służyć poprawie stanu zdrowia pacjentów z chorobami układu nerwowego.

Przed wdrożeniem HTL jako stałego elementu programów terapeutycznych w ośrodkach klinicznych, istnieje potrzeba dokonania większej ilości badań randomizowanych na pacjentach ze schorzeniami układu nerwowego.

Ważnym jest, aby społeczność badaczy zajmująca się prowadzeniem badań nad pacjentami z użyciem komór hiperbarycznych ustaliła protokół, który zawierałby instrukcje dotyczące przeprowadzania interwencji w pozorowanej grupie kontrolnej.

BIBLIOGRAPHY

- Golden Z, Golden CJ, Neubauer RA. Improving neuropsychological function after chronic brain injury with hyperbaric oxygen. *Disabil Rehabil.* 2006 Nov 30;28(22):1379-86.
- Huang L, Obenaus A. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury. *Med Gas Res.* 2011 Sep 6;1(1):21. doi: 10.1186/2045-9912-1-21.
- Harch PG, Andrews SR, Fogarty EF, Amen D, Pezzullo JC, Lucarini J, et al. A phase I study of low-pressure hyperbaric oxygen therapy for blast-induced post-concussion syndrome and post-traumatic stress disorder. *J Neurotrauma.* 2012 Jan 1;29(1):168-85. doi: 10.1089/neu.2011.1895. Epub 2011 Nov 22.
- Wolf G, Cifu D, Baugh L, Carne W, Profenna L. The effect of hyperbaric oxygen on symptoms after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2012 Nov 20;29(17):2606-12. doi: 10.1089/neu.2012.2549. Epub 2012 Nov 9.
- Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Zhang X, Cerra CE, Bergman TA, Liu J. 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 May;112(5):1080-94. doi: 10.3171/2009.7.JNS09363.
- Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, Erickson CA, Sutton RL, Bergman TA, Biros MH. Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *J Neurosurg.* 2001 Mar;94(3):403-11. doi: 10.3171/jns.2001.94.3.0403.
- Klugar M, Nytra I, Bocková S, Klugarová J, Kelnarová Z, Marečková J. The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy on mortality in adults with craniotrauma: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2015 12(12), 54-66.
- Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Apr;16(2):115-24. doi: 10.1111/j.1755-5949.2009.00129.x.
- Goldbart AD, Cohen AD, Weitzman D, Tal A. Effects of rehabilitation winter camps at the Dead Sea on European cystic fibrosis patients. *Isr Med Assoc J.* 2007 Nov;9(11):806-9.
- Ciesielska N., Sokołowski R., Popiel A., Kozakiewicz M., Syskiewicz M., Buda K., & Kędziora-Kornatowska K. POLISH HYPERBARIC RESEARCH 1 (46) 2014.
- Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K, et al. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients--randomized, prospective trial. *PLoS One.* 2013;8(1):e53716. doi: 10.1371/journal.pone.0053716. Epub 2013 Jan 15.
- Günther A, Küppers-Tiedt L, Schneider PM, Kunert I, Berouschot J, Schneider D, Rossner S. Reduced infarct volume and differential effects on glial cell activation after hyperbaric oxygen treatment in rat permanent focal cerebral ischaemia. *Eur J Neurosci.* 2005 Jun;21(11):3189-94.
- Zhou XZ, Feng ZC, Li H, Shi J, Zhong CX, Liu LH. Comparison of the intervention methods for perinatal brain injury. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2002 May;22(5):442-3.
- Liebelt EL. Hyperbaric oxygen therapy in childhood carbon monoxide poisoning. *Curr Opin Pediatr.* 1999 Jun;11(3):259-64.
- Keenan HT, Bratton SL, Norkool DM, Brogan TV, Hampson NB. Delivery of hyperbaric oxygen therapy to critically ill, mechanically ventilated children. *J Crit Care.* 1998 Mar;13(1):7-12.
- Brown DB, Mueller GL, Golich FC. Hyperbaric oxygen treatment for carbon monoxide poisoning in pregnancy: a case report. *Aviat Space Environ Med.* 1992 Nov;63(11):1011-4.
- Van Hoesen KB, Camporesi EM, Moon RE, Hage ML, Piantadosi CA. Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and literature review. *JAMA.* 1989 Feb 17;261(7):1039-43.
- Wang W, Fang H, Groom L, Cheng A, Zhang W, Liu J, et al. Superoxide flashes in single mitochondria. *Cell.* 2008 Jul 25;134(2):279-90. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.017.
- Blenkarn GD, Schanberg SM, Saltzman HA. Cerebral amines and acute hyperbaric oxygen toxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1969 Apr;166(2):346-53.
- Noda Y, McGeer PL, McGeer EG. Lipid peroxide distribution in brain and the effect of hyperbaric oxygen. *J Neurochem.* 1983 May;40(5):1329-32.
- Komadina KH, Duncan CA, Bryan CL, Jenkinson SG. Jenkinson, Protection from hyperbaric oxidant stress by administration of buthionine sulfoximine. *J Appl Physiol* (1985). 1991 Jul;71(1):352-8.
- Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits does not promote brain lipid peroxidation. *Crit Care Med.* 1995 Aug;23(8):1398-404.
- Dirks RC, Faiman MD. Free radical formation and lipid peroxidation in rat and mouse cerebral cortex slices exposed to high oxygen pressure. *Brain Res.* 1982 Sep 30;248(2):355-60.
- Efrati S, Ben-Jacob E. Reflections on the neurotherapeutic effects of hyperbaric oxygen. *Expert Rev Neurother.* 2014 Mar;14(3):233-6. doi: 10.1586/14737175.2014.884928. Epub 2014 Jan 29.
- Kozakiewicz M., Kaczerska D., & Ciesielska N. (2013). The effect of hyperbaric exposure on vascular endothelium's capability of nitric oxide synthesis. *Polish Hyperbaric Research.*
- Zhang JH, Lo T, Mychaskiw G, Colohan A. Mechanisms of hyperbaric oxygen and neuroprotection in stroke. *Pathophysiology.* 2005 Jul;12(1):63-77.
- Sukoff M, Jain KK. Hyperbaric Oxygen Therapy in Neurosurgery. *Textbook of Hyperbaric Medicine.* Hogrefe & Huber Publishers; 1999; pp. 351-371.



28. Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits reduces brain vascular permeability and blood flow. *Stroke*. 1995 Dec;26(12):2307-12.
29. Chavko M, Braisted JC, Outsa NJ, Harabin AL. Role of cerebral blood flow in seizures from hyperbaric oxygen exposure. *Brain Res*. 1998 Apr 27;791(1-2):75-82.
30. Boussi-Gross R, Golan H, Volkov O, Bechor Y, Hoofien D, Beeri MS, et al. Improvement of Memory Impairments in Poststroke Patients by Hyperbaric Oxygen Therapy. *Neuropsychology*. 2015 Jul;29(4):610-21. doi: 10.1037/neu0000149. Epub 2014 Nov 10.
31. Doniger GM. NeuroTrax computerized cognitive tests: Test descriptions. *NeuroTrax brain function made clear*. 2013.
32. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL, Loewenson RB. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke*. 1991 Sep;22(9):1137-42.
33. Nighoghossian N1, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke A double-blind pilot study. *Stroke*. 1995 Aug;26(8):1369-72.
34. Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL, Cordell WH, Alonso RJ. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke results of the hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke trial pilot study. *Stroke*. 2003 Feb;34(2):571-4.
35. Vila JF, Balcarce PE, Abiusi GR, Dominguez RO, Pisarello JB. 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 Hyperb Med*. 2005 Sep-Oct;32(5):341-9.
36. Imai K, Mori T, Izumoto H, Takabatake N, Kunieda T, Watanabe M. Hyperbaric oxygen combined with intravenous edaravone for treatment of acute embolic stroke: a pilot clinical trial. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006 Aug;46(8):373-8; discussion 378.
37. Ghanizadeh A. Hyperbaric oxygen therapy for treatment of children with autism: a systematic review of randomized trials. *Med Gas Res*. 2012 May 11;2:13. doi: 10.1186/2045-9912-2-13.
38. Rossignol DA, Bradstreet JJ, Van Dyke K, Schneider C, Freedenfeld SH, O'Hara N, Cave S, Buckley JA, Mumper EA, Frye RE. Hyperbaric oxygen treatment in autism spectrum disorders. *Med Gas Res*. 2012 Jun 15;2(1):16. doi: 10.1186/2045-9912-2-16.
39. Haider L. Inflammation, Iron, Energy Failure, and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:725370. doi: 10.1155/2015/725370. Epub 2015 May 27.
40. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962 Nov;25:315-20.
41. Holland CM1, Charil A, Csapo I, Liptak Z, Ichise M, Khoury SJ, Bakshi R, Weiner HL, Guttmann CR. The relationship between normal cerebral perfusion patterns and white matter lesion distribution in 1,249 patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2012 Apr;22(2):129-36. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00585.x. Epub 2011 Mar 29.
42. Lansley J, Mataix-Cols D, Grau M, Radua J, Sastre-Garriga J. Localized grey matter atrophy in multiple sclerosis: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies and associations with functional disability. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Jun;37(5):819-30. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.006. Epub 2013 Mar 18.
43. Fischer BH, Marks M, Reich T. Hyperbaric-oxygen treatment of multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *N Engl J Med*. 1983 Jan 27;308(4):181-6.
44. Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003057.
45. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):159-63.
46. Collet JP, Vanasse M, Marois P, Amar M, Goldberg J, Lambert J. Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2001 Feb 24;357(9256):582-6.
47. Neubauer RA *Lancet* (London, England) [2001, 357(9273):2052; author reply 2053].
48. Hu Q, Manaenko A, Guo Z, Huang L, Tang J, Zhang JH. Hyperbaric oxygen therapy for post concussion symptoms: issues may affect the results. *Med Gas Res*. 2015 Aug 25;5:10. doi: 10.1186/s13618-015-0033-3. eCollection 2015.
49. Harch PG, Fogarty EF, Staab PK, Van Meter K. Low pressure hyperbaric oxygen therapy and SPECT brain imaging in the treatment of blast-induced chronic traumatic brain injury (post-concussion syndrome) and post traumatic stress disorder: a case report. *Cases J*. 2009 Jun 9;2:6538. doi: 10.4076/1757-1626-2-6538.
50. Miller RS, Weaver LK, Bahraini N, Churchill S, Price RC, Skiba V, et al. Effects of Hyperbaric Oxygen on Symptoms and Quality of Life Among Service Members With Persistent Postconcussion Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015 Jan;175(1):43-52. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5479.
51. Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, et al. Hyperbaric oxygen therapy can improve post concussion syndrome years after mild traumatic brain injury-randomized prospective trial. *PLoS One*. 2013 Nov 15;8(11):e79995. doi: 10.1371/journal.pone.0079995. eCollection 2013.
52. Cifu DX, Hart BB, West SL, Walker W, Carne W. The effect of hyperbaric oxygen on persistent postconcussion symptoms. *J Head Trauma Rehabil*. 2014 Jan-Feb;29(1):11-20. doi: 10.1097/HTR.0b013e3182a6aaf0.
53. Cifu DX, Walker WC, West SL, Hart BB, Franke LM, Sima A, et al. Hyperbaric oxygen for blast-related postconcussion syndrome: three-month outcomes. *Ann Neurol*. 2014 Feb;75(2):277-86. doi: 10.1002/ana.24067. Epub 2014 Feb 20.
54. Yan, W, Fang Z, Yang Q, Dong H, Lu Y, Lei C, Xiong L. SirT1 mediates hyperbaric oxygen preconditioning-induced ischemic tolerance in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Mar;33(3):396-406. doi: 10.1038/jcbfm.2012.179. Epub 2013 Jan 9.
55. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*. 2004 Mar 26;303(5666):2011-5. Epub 2004 Feb 19.
56. Badr AE, Yin W, Mychaskiw G, Zhang JH. Effect of hyperbaric oxygen on striatal metabolites: a microdialysis study in awake freely moving rats after MCA occlusion. *Brain Res*. 2001 Oct 19;916(1-2):85-90.
57. Yang ZJ, Camporesi C, Yang X, Wang J, Bosco G, Lok J, Gorji R, Schelper L, Camporesi EM. Hyperbaric oxygenation mitigates focal cerebral injury and reduces striatal dopamine release in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion. *Eur J Appl Physiol*. 2002 Jun;87(2):101-7.
58. Harch PG, Kriedt C, Van Meter KW, Sutherland RJ. Hyperbaric oxygen therapy improves spatial learning and memory in a rat model of chronic traumatic brain injury. *Brain Res*. 2007 Oct 12;1174:120-9. Epub 2007 Aug 16.
59. Zhou C, Li Y, Nanda A, Zhang JH. HBO suppresses Nogo-A, Ng-R, or RhoA expression in the cerebral cortex after global ischemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Sep 19;309(2):368-76.

dr hab. n. o zdr. Paweł Zalewski
 Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii,
 Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy
 Ul. M. Curie Skłodowskiej 9
 85-094 Bydgoszcz
 p.zalewski@cm.umk.pl