

WPLYW HIPERBARYCZNEJ TERAPII TLENOWEJ NA UKŁAD NERWOWY. PRZEGLĄD BADAŃ

THE EFFECT OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY ON THE NERVOUS SYSTEM. SYSTEMATIC REVIEW

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ. ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЯ

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

¹⁾ Faculty of Hygiene, Epidemiology and Ergonomics, Department of Health Sciences, Nicolaus Copernicus Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland

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

²⁾ Faculty and Clinic of Geriatrics, Department of Health Sciences, Nicolaus Copernicus Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland

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

³⁾ Department and Institute of Food Chemistry University of Nicolaus Copernicus Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland

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

⁴⁾ Maritime & Hyperbaric Medicine Department, Military Institute of Medicine in Gdynia, Poland

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

STRESZCZENIA / ABSTRACTS

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is found among the interests of researchers who seek new methods of treatment of diseases of the nervous system. An increase of the partial pressure of oxygen in arterial blood within the appropriate range leads to numerous changes in the cells of the brain tissue. In this paper we analyse the results of selected articles describing HBOT used on pathologies of the nervous system such as stroke, autism, multiple sclerosis and cerebral palsy as well as in the course of research on animal models. The results are promising, although some studies struggled with numerous methodological problems and differences in the applied protocols, which resulted in conflicting results in individual interventions. In consequence, the need for further studies in randomised control trials and determination of the protocol by an international group of researchers dedicated to the use of HBOT was emphasised.

Key words: cognitive functioning, hyperbaric chamber, brain, hyperbaric oxygen therapy.

Hiperbaryczna terapia tlenowa znajduje się w kręgu zainteresowań badaczy poszukujących nowych metod leczenia chorób układu nerwowego. Podwyższenie ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętnicznej 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 leczenia tlenem hiperbarycznym, co w konsekwencji być może zapobiegłoby uzyskiwaniu sprzecznych wyników.

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

Гипербарическая кислородная терапия (ГБО) представляет интерес для научных работников, ищущих новые методы лечения заболеваний нервной системы. Увеличение парциального давления кислорода в артериальной крови в соответствующем диапазоне приводит к многочисленным изменениям в клетках тканей головного мозга. В этой работе мы проанализировали результаты выбранных статей, описывающих ГБО в случаях патологий нервной системы, такие как инсульт, аутизм, рассеянный склероз и церебральный паралич, а также в случаях проведения экспериментов на животных моделях. Результаты являются перспективными, хотя некоторые исследования боролись с многочисленными методологическими проблемами и различиями в используемых протоколах подробных исследований, которые повлияли на получение противоречивых результатов в отдельных интервенциях. Результаты являются перспективными, хотя некоторые исследования боролись с многочисленными методологическими проблемами и различиями в используемых протоколах подробных исследований, которые повлияли на получении противоречивых результатов в отдельных интервенциях. Была подчеркнута необходимость дальнейших исследований в рандомизированных условиях, а также определение протокола международной группой исследователей, которые используют ГБО и которые, в свою очередь, возможно, могут предотвратить получение противоречивых результатов.

Ключевые слова: функции когнитивные, барокамера, мозг, гипербарическая оксигенация.

ARTICLE INFO

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

ISSN: 1734-7009 eISSN: 2084-0535

DOI: 10.1515/phr-2015-0020

Pages: 10, figures: 0, tables: 0

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

Typ artykułu: przeglądowy
Review article

Termin nadesłania: 19.10.2015 r.

Termin zatwierdzenia do druku: 12.11.2015 r.

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 parcjalne 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 parcjalnego, 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, metaloproteinazy, 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 glejowe i astrocyty [12].

MATERIAŁ I METODY

Posługując 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.

INTRODUCTION

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is characterised by an inhalation of an increased amount of oxygen in a hyperbaric chamber in pressurised conditions, which exceeds the pressure of the atmosphere defined as 1 absolute atmosphere (1 ATA) [1, 2]. The scope of pressures used in HBOT oscillates between 1.5 ATA and 3 ATA, whereas therapy duration is set between 30 and 120 minutes [2, 3, 4, 5, 6]. Inhaling oxygen at 3 ATA increases the partial pressure of oxygen in the blood to 200 kPa and more, which leads to an increase in the product of oxygen concentration in arterial blood from 6.6 to 6.8 ml (O₂/100ml) [7].

In normal circumstances O₂ is transported in the blood only with haemoglobin in red blood cells, which constitutes 98% of blood saturated with O₂ [8]. In the conditions of normal atmospheric pressure (1 ATA), red blood cells make up only 45% of the blood whereas the plasma transports very small quantities of O₂ [8]. What is crucial in the case of HBOT, when the pressure rises to 3 ATA, the amount of O₂ delivered with the blood increases from 10 to 15 times above the norm, which gives us a quantity sufficient for life support even in the case of absence of haemoglobin [8].

Even a slight increase in the partial pressure, such as 1.05 ATM at the depth of 402 below sea level may induce observable physiological changes [9].

It is possible to distinguish several factors that play a major role in treatments based on HBOT [10]. These include: neutrophils, metaloproteinases, caspases and hypoxia-induced factor (HiF-1) [10]. Since 1 cm³ of a regular nervous tissue contains ca. 1 km of blood vessels, a sufficient oxygen supply is absolutely necessary to repair damaged regions [11].

The effect of HBOT on neurons may occur indirectly through neuroglial cells and astrocytes [12].

MATERIAL AND METHODS

The following electronic full-text bibliographic databases were searched by entering the following key words hyperbaric oxygen therapy, neuropsychological tests, brain: EBSCO host Web, Wiley Online Library, Springer Link, Science Direct and Medline.

The inclusion criteria allowed the authors to consider research conducted on animal models, and moreover the selected studies could use different HBOT protocols; they used cognitive functions tests and measured the therapeutic effectiveness of HBOT on patients with pathologies in the nervous system.

The evaluation was concerned only with articles published in Polish and English in full-text versions in reviewed magazines with international coverage from the years 1990-2015. The exclusion criteria concerned research in the form of case studies and reports.

An analysis of clinical effectiveness of HBOT in the selected studies was conducted in accordance with the PICO principle which refers to four elements, i.e. population, intervention, control group and end point.

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 śródbłonka naczyń do syntezy azotu czy regenerację aksonów, stymulować ich wzrost, wzmacniać integralność bariery krew-mózg i redukować 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].

Wartym opisanie 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).

RESULTS

1. HBOT safety

HBOT safety was tested in all age groups, including new-borns [13, 14, 15] and pregnant women [16, 17]. The side effects of HBOT were noted, in particular with regard to the use of high pressure (>3 ATA) and in the case of a long duration [25].

It was indicated that the use of HBOT at the pressure of 4.96 ATA for the period of one hour [19] may be neurotoxic. Oxygen shock caused by the use of a pressure higher than 4 ATA induces a lipid peroxidation process [20, 21], however it does not cause such effects in the conditions of a pressure lower than 3 ATA [22, 23].

2. HBOT as treatment for selected pathologies of the nervous system

A lower level of oxygen not only leads to a reduced neuron activity but also disables creation of new synaptic connections and prevents angiogenesis [24]. HBOT can indirectly initiate repair of blood vessels, improve cerebral circulation and the ability of vascular endothelium to nitrogen synthesis or axon regeneration, stimulate their growth, strengthen the integrity of the blood-brain barrier and reduce inflammatory states as well as cerebral oedema [2, 12, 25].

HBOT activity prevents the widening of capillary vessels within the ischaemic tissue which minimises the oedema, which also results in the reduction of intracranial pressure [5, 6].

2.1. Stroke

It is worth noting that stroke and cerebrocranial injury may in consequence intensify depolarisation of mitochondrial membranes and increase their permeability, which reduces the energy productivity and elevates the level of reactive forms of oxygen [18]. HBOT may decrease permeability of mitochondrial membranes and has the potential to reverse this anomaly [2].

Assuming that the main factor prohibiting recovery of the efficiency of nervous tissue following an ischaemic episode is the absence of reperfusion, the oxygen delivered by use of HBOT may be conducive to the reperfusion of an ischaemic area due to a greater pressure gradient, even with the presence of a reduced blood flow in the brain [26]. What is interesting, through the contraction of cerebral vessels, HBOT induces a reduction in the blood flow in the brain by 20-30% [27, 28], which is connected with a significantly decreased amount of supplied oxygen and may result in the occurrence of spontaneous hyperventilation attributed to regional cerebral acidosis [29].

At this point it is worth providing a description of retrospective analysis of changes in the functioning of memory and the connected brain activity in 91 stroke patients [30]. The study encompassed at least 40 HBOT sessions and two cognitive functions appraisals (before and after HBOT). Memory assessment was performed with the use of a collection of computerised cognitive tests "Neurotrax", previously known as "Mind-Streams" [30], of which the tests on immediate and reference verbal and non-verbal memory were used.

Moreover, the analysis took into account the total

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 uczestników, 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 prężnością obecnego tlenu.

result of the aforementioned four tests. A more detailed description of the applied tests can be found separately [30, 31]. Brain activity analyses were performed with the use of single photon emission computed tomography (SPECT).

Patients with noted 'clinical improvement', particularly those with improved results in reference memory tests also indicated a relatively higher cortex activation as compared with those in whom the 'clinical improvement' was not observed. Before the intervention, the patients were tested with the use of a neuroimaging technique to determine the lesion area defined as the penumbra zone. It is an area characterised by critically reduced cerebral flow and synaptic activity with preserved structural integrity.

The authors [30] see the specified areas as the key to improve the condition of post-stroke patients, however also emphasise that the use of HBOT with the aim to regenerate the penumbra zone requires further research. Nonetheless, it is worth noting that the authors [42] did not include a control group in the study and provided a rather perfunctory description of their understanding of a 'clinical improvement'.

In certain patients an increased oxygen level may inhibit natural regeneration or even induce toxicity. The researchers [11] argue that this may explain the contradictory results of research with the use of HBOT in patients immediately following a cerebral episode [32-36].

2.2. Autism

One of the directions of studies conducted with the use of HBOT that experiences methodological and qualitative problems is concerned with treatment of autistic children [37, 38]. In 2012 a systematic review was published [37] describing the results of research with HBOT for the purpose of improvement in the condition of children with autism.

The author [37] points out that the evaluation of HBOT results is often performed with the use of tests measuring e.g. social or communicational problems of participants which, according to the author, lack objectivity. Moreover, the author highlights [37] that further studies should take into account the fact that over half of the patients with developmental disorders also suffer from attention deficit hyperactivity disorder.

2.3. Multiple sclerosis

In a recently published review article concerned with the treatment of multiple sclerosis patients [39] the author describes the findings made in 1962 [40]. The researchers determined the location of nearly one thousand six hundred macroscopic lamellae and found it peculiar that they were located in peripheral zones of the main cerebral arteries.

The border zones between the main arteries are characterised by a reduced pressure of the oxygen present. Imaging performed with the use of magnetic resonance on 1249 multiple sclerosis patients indicated a high level damage in the above-mentioned areas [41]. Meta-analysis of neuroimaging tests allowed to make an observation that the cortex in multiple sclerosis patients is exposed to higher atrophy along the borders of arterial vasculature as compared with other areas. [42].

When used as a therapy of multiple sclerosis, HBOT is seen to create a temporary improvement in the sufferers symptoms, however thus far no long-term

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 klocków 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].

results have been confirmed [43,44]. The ineffectiveness of HBOT is explained by an increased oxidative stress which, according to some authors, may occur in such conditions [45].

2.4. Cerebral palsy

The study of 2001 was conducted on 111 cerebral palsy patients aged between 3 and 12 years [46]. The participants were randomly assigned to a group staying in a hyperbaric chamber for 60 minutes (n=57), at a pressure of 1.75 ATA, with 100% oxygen concentration, or to a *sham treatment group* with the use of 1.3 ATA (the smallest pressure change sensed by humans) [17].

Both groups were subjected to 40 sessions lasting one hour. The neuropsychological tests performed on 75 patients included: a computer version of Corsi blocks, Word span and a Test of Variables of Attention (TOVA) [46]. Research results showed an improvement in time in both groups in general results of working memory and attention tests, however no such improvement was noted with regard to response time in attention measurement tests.

The authors [46], as well as others [17] determined that the use of HBOT with the applied pressure of 1.3 ATA may induce significant physiological changes in patients, hence the use of such an intervention in the *sham treatment group* serves no purpose [17]. On the one hand, a pressure increase to 1.3 ATA is the smallest increase that the patients are capable of sensing, thus it would be an ideal type of intervention for studies with the use of HBOT if such a pressure rise did not possibly induce an over 50% oxygenation increase in tissues [17], a situation which could suggest that therapies using the pressures of 1.75 ATA and 1.3 ATA can be equally effective [46].

An additional source of conclusions from the above studies [46] is found in the correspondence of other researchers with the authors [46] published in *The Lancet* [47]; these suggested that each study measuring the effects of therapy among patients with brain damage should be enriched with SPECT in order to ensure maximum objectivity.

Furthermore, the authors [46] emphasised that despite the convincing evidence from scientific research on HBOT effectiveness in children with cerebral palsy it was not possible to find a link between the applied therapy, the results of neuroimaging tests and a clinical improvement in patients [47].

3. Methodological problems during clinical research

The debate on HBOT mainly focuses on matters related to the control group and the least effective dose, i.e. the pressure which does not evoke any physiological effects in the nervous system [1, 3, 4]. A recently published article [48] presents several issues connected with drawing conclusions on the basis of the results of studies using HBOT.

Among other things, the paper describes the problem connect with a *sham treatment group* being exposed to 1.2 ATA, which results in a pressure increase of 20%, thus, theoretically, the oxygen level in the blood should increase by 30% as compared to the level in regular pressure conditions [48].

Some research reports describe cases where

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 utrzymaniem 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 niedokrwiennych strefach półcienia przed epizodem niedokrwiennym 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

even slight pressure increases in various tissues, including cerebral tissues, sufficed for the changes to occur [46]. A deferral upon which the estimation of the HBOT effect was performed is significantly different in particular studies, which may explain the inconsistency in the obtained results [48].

The evaluation was carried out 3 days [49], 1 week [3], 1 month [50], 6 weeks [4], 2 months [51], 3 months [52, 53] after the last exposure in the chamber. What is more, the timing of the initiation of HBOT therapy in patients with mild post-traumatic brain damage varies among particular studies and falls between three months and three years after the first trauma [3, 4, 49-53].

The pilot studies conducted in 2003 deserve a closer look [34]. The conclusions provided by the authors' state that the research was based on a protocol using HBOT at a pressure of 2.5 ATM for 60 minutes, which, although being safe and feasible, does not seem to be effective as a therapy in patients with severe ischemic stroke.

The obtained results were so disappointing for the authors that they aborted a larger clinical trial and stopped at the pilot study [34].

Other researchers also confined themselves to pilot research [32]. 39 patients with ischemic stroke participated in the studies, however the authors [32] did not note a significant improvement in the course of HBOT, moreover, certain problems occurred in patients' following the therapy schedule and 4 months into the research an error in the patient randomisation process was noted. The study was thus aborted without plans of its reopening [32].

4. Animal models

One of the studies, analysing the impact of HBOT with the use of animal models and cell cultures, involved the use of HBOT for a period of 1 hour at a pressure of 2.5 ATA and 100% oxygen supply, for 5 consecutive days in the case of an animal model, or for 2 hours at 3.5 ATA in the case of cortical neuron culture [54].

The researchers managed to cause focal cerebral ischemia in one of the animal groups. The Western-Blot test was used to measure the level of SirT1 proteins in ischemic penumbra zones before an ischemic episode, 1, 3, 6, 12 and 24 hours after the reperfusion [54]. SirT1 proteins became the centre of the researchers' interest due to, among other things, their activity connected with an increasing cellular survival rate in stress conditions described in the available literature [55].

The analysis showed that SirT1 proteins play the major role in inhibiting apoptosis during HBOT in an animal model testing cerebral ischemia. The researchers suggest that their findings have revealed the mechanism underlying the neuroprotective effects of HBOT [54].

Research results from 2001 [56] inform us that HBOT interventions reduced the levels of glucose, pyruvate and glutamate from the penumbra zone to levels comparable to those prior to the occlusion [56]. What is more, it was suggested [57] that the reduced level of dopamine may be partially responsible for the neuroprotective mechanism of HBOT in the cases of focal brain ischemia.

In other studies [58] 64 rats with unilateral lesions in the cerebral cortex were tested with the use of the Morris water maze between 31 and 33 days following lesion occurrence. Next, they were divided into 3 groups: without an intervention (n=22), with the use of HBOT (n=19) and a sham group (n=23) [58]. The HBOT group

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 diaminobenzodiny (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 niedokrwionego udaru mózgu [59]. Protokół grupy interwencyjnej zawierał zastosowanie HTL godzinę po wystąpieniu epizodu niedokrwionego. 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 HLT 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

received 80 therapy units for 7 days a week with the pressure of 1.5 ATA applied for 90 minutes [58]. The density of blood vessels was examined in the hippocampi with the use of diaminobenzidine (DAB). HBOT caused a significant increase in the density of blood vessels in the damaged hippocampi, which was related to a statistically significant improvement in the results obtained in the Morris water maze [58].

Other studies were based on an animal model used for global ischemic stroke [59]. The protocol of an intervention group involved the use of HBOT an hour after the occurrence of an ischemic episode.

The results indicated a reduced quantity of dead neurons in the hippocampus regions in the intervention group [59]. It was demonstrated that the application of HBOT (3 ATA for 2 hours) an hour after a brain episode prevented death of a significant number of neurons in the cerebral cortex and CA1 region of the hippocampus.

The study used Nissl staining 96 hours following a brain episode [59].

DISCUSSION

The use of HBOT is considered safe if the pressure is maintenance below 3 ATA and a proper intervention time is allowed. Interventions assessing the effect of this method in stroke patients are fundamentally different regarding the methodology in use, which may be the reason for obtaining conflicting research results.

In the case of HBOT application in children, the problem could rest in low level objectivity of result measuring tests in such categories as social and communication skills, as well as the frequent coexistence of other health conditions in the examined patients.

Studies seeing HBOT as therapy addressed to multiple sclerosis patients did not demonstrate long-term positive changes.

The analysis of studies concerned with hyperbaric therapy of patients with cerebral palsy revealed a whole spectrum of methodological issues. Moreover, the authors point out the fact that despite the reasons provided in scientific literature on HBOT efficacy, in the case of this condition, it is not possible to draw conclusions on the causality between the use of HBOT and an improvement in neuroimaging results, as well as other tests aimed at evaluating therapy results.

The research conducted on animal models have expanded the knowledge on HBOT mechanisms, as well as revealed statistically significant correlations between positive changes detected with neuroimaging techniques and cognitive test results.

CONCLUSIONS

HBOT is a therapy inducing a broad spectrum of changes in the functioning of the nervous tissue that theoretically can be conducive to a health improvement in patients with conditions related to the nervous system.

Before HBOT is implemented as a permanent element of therapeutic programmes of clinical centres there is a need to conduct a larger number of randomised studies on patients with nervous system diseases.

It is important that the community of researchers undertaking research on patients with the use of hyperbaric chambers determine a protocol that contains instructions related to an intervention performed

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.

on a sham therapy group.

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., Sokółowski 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, Berrouschot 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Kozakiewicz M, Kaczerska D, & Ciesielska N. (2013). The effect of hyperbaric exposure on vascular endothelium's capability of nitric oxide synthesis. *Polish Hyperbaric Research.*
26. Zhang JH, Lo T, Mychaskiw G, Colohan A. Mechanisms of hyperbaric oxygen and neuroprotection in stroke. *Pathophysiology.* 2005 Jul;12(1):63-77.
27. 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



