

Marta Banaszek, Jacek Siewiera

Zakład Medycyny Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego, Warszawa

Wojciech Giermaziak

Główna Biblioteka Lekarska, Warszawa

TLENOTERAPIA HIPERBARYCZNA W LECZENIU KRWOTOKU PODPAJĘCZYNÓWKOWEGO — KOMPLEKSOWY PRZEGLĄD LITERATURY

HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN THE TREATMENT OF SUBARACHNOID HAEMORRHAGE – A COMPREHENSIVE LITERATURE REVIEW

Wprowadzenie

Krwotok podpajęczynówkowy (SAH) jest rzadkim podtypem udaru mózgu (z przybliżoną częstością występowania 9 na 100 000), ale jednym z najwyższą śmiertelnością sięgającą około 60% w ciągu 6 miesięcy od zachorowania. [1] Pomimo licznych badań, rozwoju procedur chirurgicznych, a także protokołów intensywnej terapii, możliwości jego leczenia pozostają ograniczone i niezadowalające.

Tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT) jest metodą leczenia, w której pacjentowi podaje się do oddychania stuprocentowy tlen pod minimalnym ciśnieniem absolutnym

1,5 atmosfery (ATA). Dzięki wyższemu ciśnieniu parcjalnemu tlenu niż dostępne w warunkach normobarycznych zwiększa się stężenie tlenu w postaci rozpuszczonej w osoczu, umożliwiając jednocześnie jego dostępność dla tkanek, bez konieczności tworzenia kompleksu oksyhemoglobiny. Pierwotnie był stosowany w medycynie nurkowej, ale potem jego skuteczność została udowodniona w kolejnych wskazaniach. W ciągu ostatnich dziesięcioleci przeprowadzono wiele badań dotyczących zastosowania HBOT w zaburzeniach neurologicznych. Dlatego dziś lepiej rozumiemy patofizjologię i wpływ HBOT, zwłaszcza w chorobach związanych z niedotlenieniem układu nerwowego. Niektóre z nich wykazują ograniczoną skuteczność w leczeniu, jednak badania przeprowadzone w SAH na modelach zwierzęcych są obiecujące. Niemniej jednak od lat osiemdziesiątych przeprowadzono tylko kilka badań klinicznych. W niniejszym przeglądzie podjęto próbę ustalenia stanu wiedzy na temat przydatności HBOT w leczeniu SAH oraz określenia celów dalszych badań.

Metody

Autorka przeszukała następujące bazy danych: Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Wiley Online Library, Clinical Trials i Google Scholar od daty ich powstania do września 2023 roku. Uwzględniono badania nad zastosowaniem HBOT w leczeniu SAH, obejmujące badania laboratoryjne, na zwierzętach i kliniczne. Usunięto duplikaty i niepowiązane ze sobą opracowania. Wykluczono wszelkie badania przeprowadzone w warunkach normobarycznych.

Wyniki

Po wyszukiwaniu uzyskano 35 artykułów na temat zastosowania HBOT w SAH, w tym 10 badań klinicznych. Ze względu na różnice metodologiczne nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy.

Zgodnie z wiedzą autorki, obecnie nie są prowadzone żadne badania kliniczne dotyczące stosowania HBOT w SAH ani w udarze krwotocznym.

Dyskusja

BADANIA KLINICZNE

Pierwsze randomizowane, częściowo zaślepione badanie oceniające skuteczność HBOT w leczeniu SAH u ludzi zostało opublikowane w 2011 roku [2]. Objęto nim grupę 120 pacjentów, u których wykonano embolizację tętniaka wewnątrzczaszkowego. Połowa pacjen-

tów otrzymywała wówczas standardowe leczenie [nimodypina, papaweryna, a w przypadku objawowego skurczu naczyń mózgowych (CVS) dodatkowa terapia potrójnego H]. Pozostała połowa pacjentów, z wyjątkiem standardowego leczenia, również otrzymała HBOT. Stan kliniczny pacjentów oceniano za pomocą skali Karnofsky'ego 21 dni od zachorowania i skali wyników Glasgow (GOS) po sześciu miesiącach. Ponadto zbadano średni przepływ w tętnicy środkowej mózgu (MCA) w przezczaszkowym badaniu dopplerowskim (TCD) oraz w obszarze hipodensyjnej w tomografii komputerowej (CT). Śmiertelność nie została oceniona. Pacjenci z grupy badanej otrzymali 20-50 sesji HBOT, trwających 60 minut, pod ciśnieniem 2 ATA. Stwierdzono, że w grupie badanej wartości przepływu w MCA były niższe, a ogniska hipodensyjne w TK były mniejsze niż w grupie kontrolnej. Ponadto objawy CVS (zgodnie z terminologią z 2011 roku) w kolejnych dniach były coraz rzadsze w badanej grupie. Co najważniejsze, testy stanu funkcjonalnego wykazały, że pacjenci leczeni HBOT mieli lepsze wyniki zarówno w 21. dobie, jak i sześć miesięcy po leczeniu. Dobre wyniki (tj. 4 i 5 w GOS) po pół roku uzyskało 94% leczonych HBOT w porównaniu z 79% pacjentów z grupy kontrolnej ($P < 0,05$).

Inne badanie, obejmujące 190 pacjentów po operacji embolizacji, zostało opublikowane w 2001 roku. [3] HBOT (1,2-1,6 ATA) zastosowano u 110 pacjentów, 1-5 dni po operacji. Grupa leczona wykazała lepsze wyniki funkcjonalne, mniejszy rozmiar zawału i obrzęku okołogniskowego, a także poprawę EEG. HBOT nie nasilał skurczu naczyń krwionośnych w TCD; Wręcz przeciwnie, w połowie przypadków znormalizował przepływ. Zauważono również, że powikłania pooperacyjne występowały rzadziej w grupie HBOT.

Najnowsze badanie (opublikowane w 2022 roku) oceniało wpływ HBOT na przetrwanie zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów z SAH z pękniętego tętniaka (aneurysmal SAH- aSAH). [4] Do badania włączono 150 pacjentów z utrzymującymi się ponad 3 miesiące zaburzeniami poznawczymi uniemożliwiającymi powrót do aktywności zawodowej, których zrandomizowano do 2 grup. Grupa badana otrzymała 12 sesji HBOT pod ciśnieniem 152 kPa (ok. 1,5 ATA), trwające po 60 min. Grupa kontrolna nie miała procedur typu sham. Po leczeniu pacjenci byli badani wg Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych (MoCa). W krótkotrwałej obserwacji nie stwierdzono różnic między grupami. Po 6 i 9 miesiącach stwierdzono lepsze wyniki w MoCa, a co za tym idzie lepsze funkcjonowanie poznawcze w grupie badanej.

Długofalowy wpływ HBOT opisano również w opublikowanej w 2020 roku retrospektywnej analizie zastosowania HBOT w ramach postępowania rehabilitacyjnego po aSAH. [5] HBOT został dodany do kompleksowej rehabilitacji 8-76 dni od początku choroby. Zastosowano 8-70 sesji kompresji przy ciśnieniu 2 ATA. Grupę badaną stanowiło 44 pacjentów, z których 52% miało IV stopień w skali Hunta-Hessa (HH), 29% było w śpiączce, a 36% miało tracheostomię. Pacjenci byli oceniani za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina (mRS) sześć miesięcy po leczeniu. Stwierdzono, że ponad połowa z nich miała mRS < 4 po tym

czasie, w tym 48% pacjentów, którzy mieli dobre wyniki mimo początkowego, wysokiego stopnia w skali HH. 81% chorych miało usuniętą tracheostomię.

W 1993 r. opublikowano inny retrospektywny opis zastosowania HBOT w aSAH. [6] W badaniu opisano grupę 43 pacjentów, u których rozwinął się CVS. U 24 z nich wykorzystano HBOT. Stan kliniczny oceniano miesiąc po operacji. Dobry wynik stwierdzono u 58,3% pacjentów z grupy HBOT w porównaniu z 36,8% w grupie nieleczonej, podczas gdy umiarkowany wynik leczenia stwierdzono u 16,8% pacjentów z grupy HBOT w porównaniu z 42% w grupie terapii klasycznej. Śmiertelność wyniosła 8,3% w grupie HBOT (2 pacjentów) i 15,8% w grupie leczonej klasycznie (3 pacjentów). Ciekawą obserwacją w tym badaniu było to, że poprawa kliniczna nastąpiła u tych pacjentów, u których nastąpiła poprawa funkcji EEG podczas sesji HBOT.

Wpływ tlenu hiperbarycznego na funkcjonowanie mózgu został oceniony w 1990 roku przez Kawamurę. [6] Jego badanie dotyczyło somatosensorycznych potencjałów wywołanych (SEP) podczas HBOT (2 ATA, 1-2 sesje) u pacjentów z aSAH. U pacjentów w lepszym stanie klinicznym nastąpiła poprawa SEP podczas kompresji. W 20% przypadków poprawa utrzymywała się po kompresji.

W 1991 roku Kohshi ocenił wpływ HBOT na ciśnienie śródczaszkowe (ICP) u pacjentów z ciężkimi chorobami mózgu, w tym u 5 pacjentów z SAH, którzy mieli zaburzenia świadomości. [8] Autor doszedł do wniosku, że redukcja ICP jest początkowo indukowana przez naczynioskurczowy efekt hiperoksji, a następnie utrzymywana przez hipokapnię. Po sesjach zaobserwował wtórny wzrost ICP. Pomimo to 4 pacjentów z SAH doświadczyło poprawy klinicznej po eksperymencie.

W 1985 roku Isakov porównał stan kliniczny pacjentów z SAH, leczonych zgodnie z ówczesnymi standardami (30 pacjentów) i po zastosowaniu HBOT (47 pacjentów). [8] Zastosowano 6-15 sesji pod ciśnieniem 1,6-2 ATA. Autor stwierdził, że pacjenci, którzy otrzymali HBOT, mieli krótszy czas trwania stanu krytycznego, lepszy przebieg choroby i mniej zakażeń pooperacyjnych.

Podobne obserwacje poczynił Ugriumov w 1980 roku. [10] Ponadto stwierdził, że lepszy efekt terapii zaobserwowano u pacjentów, którzy otrzymali HBOT przed pogorszeniem stanu klinicznego.

W 1983 roku Kitaoka opisał poprawę stanu psychicznego po zastosowaniu HBOT u pacjentów z krwawieniem z przedniej tętnicy mózgowej. [11]

PATOFIZJOLOGIA

W ostatnich latach w rozważaniach nad patofizjologią SAH kładzie się nacisk na mechanizmy rozwijające się w pierwszych dniach po krwawieniu. Zjawiska określane mianem wczesnego uszkodzenia mózgu (ang. early brain injury, EBI) obejmują: zaburzenie autoregulacji mózgu powodujące ostre niedokrwienie globalne, uszkodzenie bariery krew-mózg

(BBB), bezpośredni wpływ krwi wynaczynionej, ekscytotoksyczność i aktywację szlaków zapalnych [12,13]. Jeśli pacjent przeżyje pierwsze dni, zaburzenia naczyniowe nasilają się, prowadząc do zwężenia dużych naczyń (wcześniej CVS) i małych naczyń oraz powstania mikroskrzeplin. W połączeniu z rozwiniętym procesem zapalnym i depolaryzacją rozprzestrzeniającą się w korze mózgowej (CSD) wszystkie te zjawiska powodują wtórne uszkodzenie neuronów spowodowane masywnym niedotlenieniem, zwanym opóźnionym uszkodzeniem mózgu (DBI). [14]

HIPOPERFUZJA MÓZGOWA

Pęknięcie naczynia powoduje przejściowy wzrost ICP prowadzący do zatrzymania krążenia wewnątrzczaszkowego i niedotlenienia.

HBOT powoduje pełne wysycenie hemoglobiny i zwiększa ilość tlenu rozpuszczonego bezpośrednio w osoczu, płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) oraz jego ciśnienie parcjale w tkance mózgowej. Ułatwia w ten sposób jego dostępność dla tkanek, umożliwiając metabolizm tlenu i przeżycie komórek. [15]

Aktywność mitochondrialnej Na^+ / K^+ -ATPazy ulega poprawie u zwierząt z SAH po zastosowaniu HBOT, a także funkcjonowanie mitochondrialnych kanałów potasowych wrażliwych na ATP. [16] W badaniu niedokrwienia mózgu u szczurów zaobserwowano zmniejszenie liczby komórek apoptotycznych w okolicy okołozawałowej i poprawę funkcji neurologicznych. [17] W innym badaniu, w którym zastosowano HBOT po reperfuzji, wykazano, że metoda ta obniża poziom produktów glikolitycznych po niedokrwieniu. [18]

Jednym z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za reakcję komórek na niedotlenienie jest czynnik indukowany hipoksją 1 (HIF-1), który w zależności od stopnia zaawansowania niedotlenienia sprzyja ekspresji genów prowadzących do przeżycia lub śmierci, takich jak: erytropoetyna, czynnik wzrostu śródbłónki naczyniowej (VEGF), p53, BNIP3, kaspaza 3 i 9, indukowalna forma syntazy tlenu azotu (iNOS). Wykazano to w badaniach nad niedokrwieniem u noworodków szczurów. [19] Przeprowadzono badania nad wpływem HBOT na HIF-1 i jego geny docelowe zarówno w SAH, jak i niedotlenieniu mózgu. Obniżenie poziomu HIF-1 po leczeniu skutkowało zmniejszeniem apoptozy i uszkodzenia bariery krew-mózg, a ostatecznie zmniejszeniem śmiertelności i dysfunkcji neurologicznych. [20,21] Innym mechanizmem skuteczności HBOT może być wzrost liczby krążących komórek progenitorowych śródbłónki (EPC), co wykazano u pacjentów po udarze mózgu [22]. Należy zauważyć, iż badanie obserwacyjne wykazało, że u pacjentów z ciężkim SAH ilość EPC była istotnie wyższa niż u pacjentów z SAH o łagodnym przebiegu. [23]

Z drugiej strony w urazowym uszkodzeniu mózgu stwierdzono, że HBOT promuje proliferację nerwowych komórek macierzystych. [24] Wpływ komórek multipotencjalnych

i progenitorowych na przebieg SAH jako wpływ HBOT na ten mechanizm pozostaje niejasny i wymaga dalszych badań.

Ostre niedotlenienie z następującym po nim efektem reperfuzji powoduje intensywny stres oksydacyjny, powodujący uszkodzenie tkanek i naczyń krwionośnych. [13] Paradoksalnie, efektu tego można uniknąć poprzez leczenie HBOT, co wykazano w badaniu uszkodzenia niedokrwienego/reperfuzyjnego. [25] Co więcej, badania nad SAH wykazały, że HBOT zmniejsza aktywność oksydazy NADPH i zmniejsza peroksydację lipidów, a tym samym hamuje stres oksydacyjny. [26]

PRODUKTY ROZPADU KRWI

Wykazano, że HBOT nasila obrzęk mózgu wywołany żelazem po krwotoku śródczaszkowym. [27] Poziom żelaza nonhemowego w mózgu wzrasta w ciągu następnych 72 godzin po SAH, osiągając najwyższe stężenie w trzeciej dobie. [28] Sugeruje to, że HBOT powinien być stosowany jak najszybciej po SAH, nie zbliżając się do limitu 72 godzin. Obecnie nie ma jednak badań analizujących wpływ HBOT na krew wyznaczoną i produkty jej rozpadu po SAH. Nie ma również badań oceniających okno czasowe, w którym HBOT w SAH jest bezpieczny, ani kiedy powinien być przeciwwskazany.

USZKODZENIA NACZYŃ KRWIONOŚNYCH I OBRZĘK MÓZGU

Niezależnie od wątpliwości wyrażanych przez niektórych autorów, zwężenie naczyń krwionośnych podczas HBOT nie zmniejsza dostarczania tlenu do tkanek i nie występuje w niedotlenionych tkankach, w których ciśnienie tlenu staje się normalne podczas ekspozycji na HBOT. [15]

W SAH uszkodzenie hipoksyjne dotyczy zarówno tkanki nerwowej, jak i śródbłonna naczyniowego, powodując zakłócenie autoregulacji. W badaniach eksperymentalnych wykazano pozytywny wpływ na mózgowy przepływ krwi, ciśnienie perfuzji mózgowej i zmniejszenie ICP po SAH. [21,29] Postuluje się, że przyczyną tego było zmniejszenie HIF-1, obniżenie poziomu VEGF i stabilizacja bariery krew-mózg, co zahamowało postęp obrzęku mózgu.

Z drugiej strony, badanie królików z krwotokiem śródczaszkowym wykazało, że stosowanie HBOT zmniejsza ekspresję akwaporyny-4 i zawartość wody w tkance mózgowej. [29] Wydaje się to szczególnie ważne, ponieważ obrzęk mózgu jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności wewnątrzszpitalnej pacjentów z SAH. [31]

Należy jednak zauważyć, że HBOT nie zmniejszył wodogłowia po SAH u szczurów. Mimo to stwierdzono, że funkcje neurologiczne uległy poprawie u zwierząt, które przeszły terapię hiperbaryczną. [32]

ZAPALENIE NERWÓW

Jednym z mechanizmów inicjujących reakcję zapalną jest aktywacja receptora Toll-podobnego 4 (TLR4). Wykazano, że HBOT może łagodzić EBI poprzez hamowanie aktywacji TLR4, wraz z regulacją w dół mediatorów stanu zapalnego, a efekty te były związane z łagodzeniem przepuszczalności bariery krew-mózg, obrzęku mózgu i deficytu neurologicznego. [33] HBOT obniża również ekspresję ICAM1 indukowaną przez niedotlenienie, a tym samym rekrutację leukocytów. [34] HBOT zmniejsza również podwyższony poziom cyklooksygenazy-2 w obszarze niedokrwienia. [35]

OPÓŹNIONE USZKODZENIE MÓZGU (DBI)

Wykazano również, że HBOT jest skuteczny w zmniejszaniu skurczu naczyń krwionośnych w kolejnych dniach choroby. [36] Jako podstawę tego zjawiska postuluje się złagodzenie wpływu endoteliny-1 na ścianę naczynia i obniżenie poziomu Rho-A, a także VEGF i cząsteczek adhezyjnych.

Ponadto HBOT stymuluje produkcję antykoagulantów w niedotlenionym śródbłonku, co może skutkować zmniejszeniem powstawania mikroskrzeplin i rozwojem DBI. [37] Co więcej, kondycjonowanie wstępne HBOT może stymulować komórki macierzyste mózgu po udarze, co powinno mieć znaczący wpływ na powrót do zdrowia. [38]

KONDYCJONOWANIE WSTĘPNE (HBOT-PC)

HBOT stosowany w pierwszych dniach choroby można potraktować jako swoiste kondycjonowanie wstępne przed DBI, podczas którego dochodzi do niedotlenienia. Wiele z opisanych powyżej mechanizmów, a także złagodzenie ekscytotoksyczności i stymulacja mechanizmów naprawczych (takich jak autofagia), zostało uwzględnionych w badaniach HBOT-PC w różnych udarach, ale nie w SAH [39,40], mimo że jest to jedyny rodzaj udaru, w którym możemy przewidzieć, kiedy wystąpi niedokrwienie.

Konkluzja

Na podstawie wyżej wymienionych badań można stwierdzić, że HBOT jest cenną metodą, która może odgrywać pomocniczą rolę w leczeniu SAH. Dalszych badań wymaga wyjaśnienie mechanizmu jego działania przez komórki progenitorowe i ich wpływ na przebieg SAH. Nie ma żadnych badań analizujących proces kondycjonowania wstęp-

nego przez HBOT przed DBI. Niewiele jest również badań nad wpływem HBOT w późniejszych stadiach choroby. Wszystkie te obszary wymagają dalszego doprecyzowania. Niezależnie od tego, na podstawie przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych wiemy, że HBOT może zmniejszać śmiertelność w ostrym okresie choroby, częstość i nasilenie DBI oraz poprawiać stan kliniczny (w tym funkcje poznawcze) osób, które przeżyły. Metoda wydaje się mieć najlepsze efekty w przypadku stosowania przed wystąpieniem DBI u pacjentów w dobrym stanie klinicznym, czyli takich, którzy tracą najwięcej po wystąpieniu DBI. Niemniej jednak konieczne są dalsze badania w celu określenia dokładnego okna czasowego włączenia. Biorąc pod uwagę patofizjologię wynaczynionych zmian krwi, wydaje się, że najbezpieczniejszym czasem stosowania HBOT jest mniej niż 72 godziny po krwawieniu. Z drugiej strony obiecujące wyniki uzyskano również w przypadku zastosowania terapii w ramach rehabilitacji w fazie przewlekłej. Nie ma jednak badań porównujących bezpieczeństwo i skuteczność tej metody w kolejnych dniach choroby. W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych stosowano ciśnienie między 1,2 a 2,5 ATA, używając różnych schematów dawkowania. Dlatego konieczne są dalsze badania w celu określenia najlepszego protokołu leczenia HBOT w SAH.

Finansowanie: Autorzy nie mieli funduszy.

BIBLIOGRAFIA

1. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35(2): 93–112
2. Tang X-P, Tan M, Zhang T, et al. Effects of early hyperbaric oxygen therapy on clinical outcome in postoperative patients with intracranial aneurysm. *Undersea Hyperb Med*. 2011;38(6):493–501
3. Romasenko M.V., Krylov V.V., Levina O.A. KNS. Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии ишемии мозга после раннего хирургического лечения интракраниальных аневризм. *НЕЙРОХИРУРГИЯ* 2001;4:26–31
4. Junwei Li, Shaohua Ren, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on cognitive impairment after aneurysm subarachnoid hemorrhage. *Trop J Pharm Res*. 2022;21(9):1967–7
5. Wang Y, Gao Y, Lu M, et al. Long-term functional prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with rehabilitation combined with hyperbaric oxygen. *Medicine (Baltimore)* 2020 Jan;99(3):e18748
6. KOHSHI K, YOKOTA A, KONDA N, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Adjunctive to Mild Hypertensive Hypervolemia for Symptomatic Vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1993;33(2):92–9
7. Kawamura ET AL. Effects of hyperbaric oxygenation in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Hyperb Med*. 1990;5(3):163–70
8. Kohshi K, Yokota A, Konda N, et al. Intracranial Pressure Responses During Hyperbaric Oxygen Therapy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1991;31(9):575–81
9. Isakov I V, Pravdenkova S V, Shchelkovskii VN. Hyperbaric oxygenation in ruptured cerebral aneurysms during the postoperative period. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 1985 Jul-Aug;3:17-21
10. Ugriumov VM, Elinskii MP, Rafikov AM, et al. Hyperbaric oxygenation in the complex treatment of patients with aneurysms of the cerebral vessels. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 1980 Jul-Aug;(4):49-54
11. Kitaoka K, Nakagawa Y, Abe H, et al. Hyperbaric oxygenation for the mental conditions following surgery of aneurysm of the anterior communicating artery. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1983 Mar;58(2):154–61
12. Fujii M, Yan J, Rolland WB, et al. Early Brain Injury, an Evolving Frontier in Subarachnoid Hemorrhage Research. *Transl Stroke Res*. 2013 Aug 8;4(4):432–46
13. Cossu G, Messerer M, Oddo M, Daniel RT. To Look Beyond Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–14
14. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2016 Dec 14;20(1):277
15. Editor Mathieu D. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2006:49-75
16. Yufu K, Itoh T, Edamatsu R, Mori A, Hirakawa M. Effect of hyperbaric oxygenation on the Na⁺, K⁺-ATPase and membrane fluidity of cerebrocortical membranes after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurochem Res*. 1993 Sep;18(9):1033–9

17. Lou M, Chen Y, Ding M, Eschenfelder CC, Deuschl G. Involvement of the mitochondrial ATP-sensitive potassium channel in the neuroprotective effect of hyperbaric oxygenation after cerebral ischemia. *Brain Res Bull*. 2006 Mar;69(2):109–16
18. 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; 916 (1–2):85–90
19. Calvert JW, Cahill J, Yamaguchi-Okada M, Zhang JH. Oxygen treatment after experimental hypoxia-ischemia in neonatal rats alters the expression of HIF-1 α and its downstream target genes. *J Appl Physiol*. 2006 Sep;101(3):853–65
20. Li Y, Zhou C, Calvert JW, Colohan ART, Zhang JH. Multiple effects of hyperbaric oxygen on the expression of HIF-1 α and apoptotic genes in a global ischemia-hypotension rat model. *Exp Neurol*. 2005 Jan;191(1):198–210
21. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Mechanisms of Hyperbaric Oxygen-Induced Neuroprotection in a Rat Model of Subarachnoid Hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005 May 9;25(5):554–71
22. Chen C-Y, Wu R-W, Tsai N-W, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells and improved short-term outcomes in acute non-cardioembolic stroke after hyperbaric oxygen therapy. *J Transl Med*. 2018 Dec 12;16(1):255
23. Carteron L, Besch G, Billon-Grand R, et al. Cinétique des progéniteurs endothéliaux circulants après hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014 Sep;33:A30
24. Yang Y, Wei H, Zhou X, Zhang F, Wang C. Hyperbaric oxygen promotes neural stem cell proliferation by activating vascular endothelial growth factor/extracellular signal-regulated kinase signaling after traumatic brain injury. *Neuroreport*. 2017 Dec 13;28(18):1232–8
25. Francis A, Baynosa R. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving Hyperb Med*. 2017 Jun;47(2):110–7
26. Ostrowski RP, Tang J, Zhang JH. Hyperbaric Oxygen Suppresses NADPH Oxidase in a Rat Subarachnoid Hemorrhage Model. *Stroke*. 2006 May;37(5):1314–8
27. Qin Z, Xi G, Keep RF, Silbergleit R, He Y, Hua Y. Hyperbaric oxygen for experimental intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:113–7
28. Lee J-Y, Keep RF, He Y, Sagher O, Hua Y, Xi G. Hemoglobin and Iron Handling in Brain after Subarachnoid Hemorrhage and the Effect of Deferoxamine on Early Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010 Nov 25;30(11):1793–803
29. Ostrowski RP, Zhang JH. Hyperbaric Oxygen for Cerebral Vasospasm and Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2011 Sep 26;2(3):316–27
30. Wu J, Chen J, Guo H, Peng F. Effects of High-Pressure Oxygen Therapy on Brain Tissue Water Content and AQP4 Expression in Rabbits with Cerebral Hemorrhage. *Cell Biochem Biophys*. 2014 Dec 27;70(3):1579–84
31. Hayman EG, Wessell A, Gerzanich V, Sheth KN, Simard JM. Mechanisms of Global Cerebral Edema Formation in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017 Apr 19;26(2):301–10

32. Qin Hu, Alexander Vakhmjanin, Bo Li, Jiping Tang JHZ. Hyperbaric oxygen therapy fails to reduce hydrocephalus formation following subarachnoid hemorrhage in rats. *Med Gas Res.* 2014 Jul 9;4:12
33. Liu H, Yang M, Pan L, Liu P, Ma L. Hyperbaric Oxygen Intervention Modulates Early Brain Injury after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats: Possible Involvement of TLR4/NF- κ B-Mediated Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2016;38(6):2323–36
34. Buras JA, Stahl GL, Svoboda KKH, Reenstra WR. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *Am J Physiol Physiol.* 2000 Feb;278(2):C292–302
35. Yin W, Badr AE, Mychaskiw G, Zhang JH. Down regulation of COX-2 is involved in hyperbaric oxygen treatment in a rat transient focal cerebral ischemia model. *Brain Res.* 2002 Feb;926(1–2):165–71
36. Çelik Ö, Bay HH, Arslanhan A, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on cerebral vasospasm: a vascular morphometric study in an experimental subarachnoid hemorrhage model. *Int J Neurosci.* 2014 Aug 3;124(8):593–600
37. Tjärnström J, Holmdahl L, Falk P, Falkenberg M, Arnell P, Risberg B. Effects of hyperbaric oxygen on expression of fibrinolytic factors of human endothelium in a simulated ischaemia/reperfusion situation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(7):539–45
38. Liska GM, Lippert T, Russo E, Nieves N, Borlongan C V. A Dual Role for Hyperbaric Oxygen in Stroke Neuroprotection: Preconditioning of the Brain and Stem Cells. *Cond Med.* 2018 Jun;1(4):151–66
39. Gao-Yu C, Cong-Yina D, Li-Jun Z, Fei L, Hua F. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on energy metabolism and glutamate level in the peri-infarct area following permanent MCAO. *Undersea Hyperb Med.* 2011;38(2):91–9
40. Fang Z, Feng Y, Li Y, et al. Neuroprotective Autophagic Flux Induced by Hyperbaric Oxygen Preconditioning is Mediated by Cystatin C. *Neurosci Bull.* 2019;35(2):336–46

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE: Krwotok podpajęczynówkowy (SAH) jest rzadkim rodzajem udaru mózgu o wysokiej śmiertelności, w którym nadal brakuje skutecznej metody leczenia. Badania nad potencjalnym zastosowaniem tlenoterapii hiperbarycznej (HBOT) w SAH trwają od kilkudziesięciu lat. Przegląd ten ma na celu ustalenie aktualnego stanu wiedzy oraz tego, czy zastosowanie HBOT w SAH może być korzystne.

METODY: Przeszukano osiem baz danych pod kątem badań dotyczących zastosowania HBOT w leczeniu SAH. Uwzględniono badania kliniczne, modele zwierzęce i testy laboratoryjne.

WYNIKI: Do przeglądu włączono 35 badań, z czego 10 było badaniami klinicznymi.

WNIOSKI: Badania kliniczne i laboratoryjne wykazują potencjalną skuteczność HBOT w leczeniu SAH. Dalsze badania wymagają jednak opracowania skutecznego i bezpiecznego protokołu leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: SAH, HBOT, utlenowanie hiperbaryczne, neuroprotekcja, wczesne uszkodzenie mózgu.

SUMMARY

BACKGROUND: Subarachnoid haemorrhage (SAH) is a rare type of stroke with a high mortality rate and lack of effective treatment method. Research on the potential use of the hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in SAH has been underway for several decades. This review aims to establish the current state of knowledge and whether the use of the HBOT in SAH could be beneficial.

METHODS: Eight databases were searched for studies on the use of the HBOT in the treatment of SAH. Clinical trials, animal models and laboratory tests were included.

RESULTS: A total of 35 studies were included, 10 of them were clinical trials.

CONCLUSION: Clinical and laboratory tests demonstrate the potential effectiveness of the HBOT in the treatment of SAH. Further research, however, requires the establishment of an effective and safe treatment protocol.

KEYWORDS: SAH, HBOT, hyperbaric oxygenation, neuroprotection, early brain injury.