

VYUŽITIE HYPERBARICKEJ OXYGENOTERAPIE U AKÚTNEJ ISCHÉMIE MOZGU USE OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN ACUTE BRAIN ISCHEMIA

ČELKO Juraj, MALAY Miroslav

Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín

ABSTRAKT

Východiská: Cievná mozgová príhoda patrí k najčastejším príčinám morbidít a mortality, jej incidencia v súvislosti s predĺžovaním ľudského veku stúpa. Hyperbarická oxygenoterapia (HBOT) podporuje procesy hojenia a regenerácie jednotlivých buniek a tkanív poškodených hypoxiou.

Cieľ: Cieľom práce bolo získať poznatky o účinku HBOT u akútnej ischémie mozgu.

Metódy: Do práce sme zahrnuli štúdie uverejnené v elektronických databázach a v časopisoch do konca roka 2017 o možnostiach využitia HBOT u akútnej ischémie mozgu.

Výsledky: Pokusy na zvieratách ukázali neuroprotektívny účinok HBOT u akútnej ischémie mozgu. Klinické štúdie dostatočne preukázali, že HBOT je priaznivá neuroterapeutická metóda pre reparáciu chronických zmien po cievnnej mozgovej príhode, jej účinnosť pri liečení akútneho stavu u ľudí nebola dostatočne preukázaná. Hlavnou príčinou nedostatku klinických štúdií o liečení akútnej ischémie mozgu je úzke časové okno k zahájeniu HBOT.

Záver: Je potrebné vykonať klinické štúdie, ktoré poskytnú dostatok poznatkov o účinnosti HBOT u akútnej ischémie mozgu a vytvoríť potrebné štandardy

Kľúčové slová: Hyperbarická oxygenoterapia. Ischémia mozgu. Anoxické poškodenie mozgu. Neuroprotektívny účinok. Pokusy na zvieratách

ABSTRACT

Background: Vascular stroke is one of the most common causes of morbidity and mortality, and its incidence in human prolongation is rising. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) supports the processes of healing and regeneration of individual cells and tissues damaged by hypoxia.

Objective: The aim of this work was to gain knowledge about the effect of HBOT in acute brain ischemia.

Methods: We included studies published in electronic databases and magazines by the end of 2017 on the possibilities of using HBOT in acute brain ischemia.

Results: Animal experiments showed the neuroprotective effect of HBOT in acute brain ischemia. Clinical trials have shown sufficiently well that HBOT is a beneficial neurotherapeutic method for repairing chronic changes after stroke, its efficacy in treating acute conditions in humans has not been sufficiently demonstrated. The main cause of the lack of clinical studies on treating acute ischemia of the brain is the narrow time window for the onset of HBOT.

Conclusion: Clinical trials need to be conducted to provide sufficient knowledge of the efficacy of HBOT in acute ischemia of the brain and to develop the necessary standards.

Key words: Hyperbaric oxygen therapy. Brain ischemia. Anoxic brain damage. Neuroprotective effect. Animal experiments

ÚVOD

Mozog predstavuje unikátny, veľmi aktívny orgán v našom tele. Hoci váži len 2% z celkovej hmotnosti tela, využíva 15% z celkového kardiálneho vývrhu, 20% z celkového zásobovania kyslíkom, spotrebuje 25-30% z celkovej konzumácie glukózy a 30% z celkovej spotreby energie. Limitujúcim faktorom normálnej funkcie mozgu je kyslík. Za bežných normobarických podmienok je parciálny arteriálny tlak kyslíka (paO_2) približne 90 mm Hg. Minimálna paO_2 koncentrácia potrebná pre zásobovanie dostatočným množstvom intracelulárneho kyslíka pre efektívnu neurologickú funkciu nie je známa. Je však známe, že zníženie paO_2 na 65 mm Hg vedie k zhoršeniu schopnosti mozgu vykonávať komplexné úlohy. Pri 55 mm Hg je zhoršená krátkodobá pamäť a paO_2 , 30 mm Hg spôsobuje stratu vedomia. Ďalší pokles hladín paO_2 môže viesť k infarktu tkaniva v závislosti od dĺžky hypoxie (Zauner, 2002). Pri lokálnom poškodení mozgu (napr. cievná mozgová príhoda) sa v poškodenom tkanive zníži metabolizmus, a tým aj nároky na zásobovanie kyslíkom a krvný obeh sa redistribuje v prospech metabolicky aktívnejších oblastí. Na rozdiel od toho pri anoxii mozgu v dôsledku celkovej hypoxémie sú najskôr poškodené najaktívnejšie oblasti mozgu (hipokampus, bazálne gangliá) a pri dlhšom trvaní anoxie sa rozvinie celkové nešpecifické poškodenie aj v ostatných častiach mozgu (Hopkins, 2012).

Hyperbarická oxygenoterapia (HBOT) podporuje procesy hojenia a regenerácie jednotlivých buniek a tkanív poškodených hypoxiou. Pri HBOT je pacient vystavený 100% kyslíku pri tlaku vyššom ako 1 ATA, čo vedie k zvýšenej hladine kyslíka v krvi, ktorý preniká do ischemických oblastí hlbšie ako za normobarických podmienok (Krajčovičová, 2015). Účinku HBOT na akútnu encefalopatiu spôsobenú lokálnym cerebrálnym inzultom (hemoragická a ischemická cievná mozgová príhoda) sa venovali viaceré štúdie, na rozdiel od nich informácie o efekte HBOT na následky ischémie mozgu spôsobenej nedostatočným zásobovaním kyslíka

z periférie sú doteraz minimálne. Samotnému klinickému hodnoteniu HBOT predchádza preklinické testovanie na zvieratách, ktorého cieľom je overenie účinnosti a bezpečnosti metódy.

CIEĽ

Cieľom práce bolo získať poznatky o účinku HBOT u akútnej ischemie mozgu.

METODIKA

Do práce sme zahrnuli štúdie uverejnené v elektronických databázach a v časopisoch do konca roka 2017 o možnostiach využitia HBOT u akútnej ischemie mozgu.

VÝSLEDKY

Prvá hypoxicko-ischemická encefalopatia vo vývoji človeka je spôsobená perinatálnou asfyxiou. Jej incidenciu v ekonomicky rozvinutých krajinách je 2 na 1000 detí, v krajinách s nízkou životnou úrovňou dosahuje až 1%. U týchto detí je vysoké riziko mortality a ťažkých dlhodobých následkov ako sú detská mozgová obrna, zhoršenie kognície, schopnosti učenia a epilepsia. Rôzne stratégie vypracované neonatológmi za účelom zlepšenia poškodeného mozgu nie sú dostatočne účinné (neuroprotektíva, hypotermia), čo sa týka najmä detí so stredným a ťažkým poškodením (Liu, 2007; Nash 2011). Za účelom posúdenia neuroprotektívneho účinku HBOT na mozog novorodencov sa uskutočnil pokus na zvieratách. U 108 potkanov starých 7 dní sa vykonalo hypoxicko-ischemické poškodenie mozgu. Potkany terapeutickú skupinu sa 6 hodín po poškodení a denne nasledujúcich 6 dní podrobili HBOT, kontrolná skupina bola bez terapie. Mozgy potkanov obidvoch skupín boli postupne vyšetrené 1, 3, 5, 7, 14 a 21 dní po poškodení. V mozgu potkanov u ktorých nebola aplikovaná HBOT sa pri mikroskopickom vyšetrení ukázali v oblasti hipokampu, kortexu a talamu veľké oblasti nekrotických buniek, opuch buniek a narušená architektúra mozgového tkaniva. V terapeutickú skupinu v porovnaní s kontrolnou skupinou došlo k menšej degenerácii nervových buniek ako aj k menej rozsiahlej nekróze, nervové bunky boli menej dezorganizované a ich štruktúra vyzerala normálnejšie. Zároveň sa ukázalo, že HBOT zvyšuje proliferáciu neurálnych kmeňových buniek v subventrikulárnej zóne neonatálnych potkanov s hypoxicko-ischemickým poškodením mozgu a teda že má terapeutický potenciál pre podporenie neurologického zotavenia po poškodení mozgu (Feng, 2013). Uvedenej problematike sa

v pokusoch na zvieratách v minulosti venovali ešte dve pracoviská. Sľubné výsledky HBOT pri liečení ischemického poškodenia mozgu u potkanov s neonatálnym hypoxicko-ischemickým poškodením mozgu, so zameraním na prognózu, ukázal v štúdiu Wang (2001) a neskôr na podobnom súbore objektivizoval vplyv HBOT na rozšírenie terapeutického okna na 12 hodín (Wang, 2008). Uvedené výsledky sa môžu týkať len novorodencov, nedajú sa aplikovať na dospelých. Priaznivý účinok HBOT u 112 prípadov neonatálnej hypoxicko-ischemickej encefalopatie u potkanov popísal Qiu (1997).

Najčastejšie anoxické poškodenie mozgu následkom celkovej hypoxémie u dospelých býva po zástave srdca. Vďaka pokrokom v resuscitácii, ktorá sa vyučuje v rôznych kurzoch, počet osôb, ktoré prežili zástavu srdca stúpa. Mortalita po srdcovej zástave je však stále vysoká (85-95%). U tých, ktorí prežijú zástavu srdca, sa rozvinie v 33-50% významná neurologická dysfunkcia rôzneho rozsahu a zároveň dochádza v 42-50% k zhoršeniu kognitívnych funkcií (Allen, 2012). Najviac býva postihnutá pamäť, pozornosť a exekutívna funkcia. Okrem toho sa zobrazovacími technikami mozgu zistí v postihnutých oblastiach zníženie aktivity. U týchto osôb neexistuje účinná liečba, ktorá môže indukovať neuroplasticitu so významným zlepšením kognície. Neurorehabilitácia zahájená v prvých troch mesiacoch môže dosiahnuť mierne zlepšenie, avšak významné zlepšenie kognitívnych funkcií po 3 mesiacoch je veľmi zriedkavé (Lim, 2014). Shach et al. (2004) porovnávali následky u pacientov liečených po úraze hlavy a po zástave srdca. Vo všeobecnosti pacienti po zástave srdca majú oveľa závažnejšie postihnutie kognície a zhoršenie funkcie. Hoci je predpoklad, že neuroprotektívny účinok HBOT aplikovanej niekoľko hodín po zástave srdca by mohol významne zlepšiť prognózu pacientov, v literatúre sme našli len štúdiu hodnotiacu účinok HBOT s dlhším odstupom po zástave srdca.

Za účelom objektivizácie neuroterapeutického účinku HBOT u pacientov sa uskutočnila štúdia s 11 pacientmi po zástave srdca, ktorí boli 5 mesiacov až 7,5 rokov (priemer $2,6 \pm 0,6$ rokov) po zástave. Pacienti absolvovali pobyt v hyperbarickej komore so 100% kyslíkom pri 1 ATA v dĺžke 60 minút celkom 60-krát, 5-krát do týždňa. Neuroterapeutický efekt bol hodnotený klinicky ako aj zobrazovacími technikami mozgu. HBOT indukovala mierne, ale štatisticky významné zlepšenie pamäti

priemerne o 12%, pozornosti o 20% a exekutívnej funkcie o 24%. S klinickým zlepšením dobre korelovalo zlepšenie mozgovej aktivity v relevantných mozgových oblastiach, čo sa hodnotilo jednofotónovou emisnou výpočtovou tomografiou SPECT (Hadanny, 2015).

Cievna mozgová príhoda (CMP) je definovaná ako náhly neurologický deficit cerebrovaskulárneho pôvodu, spôsobený náhlym zhoršením zásobovania krvou. Približne 80% CMP je ischemických, zvyšné sú spôsobené krvácaním. Príčinou ischemických CMP je oklúzia, alebo stenóza cerebrálnej artérie, v pokusoch na zvieratách to býva artéria cerebri média (ACM). Yang et al. (2016) s využitím Embase, Medline, Web of Science a PubMed vyhodnotili z celkového počtu 1198 štúdií účinnosť HBOT v 51 relevantných štúdiách na zvieratách s oklúziou ACM. V porovnaní s kontrolnou skupinou u zvierat s HBOT došlo k zníženiu rozsahu infarktu o 32%, mortalita v HBOT skupine bola 18,4%, v kontrolnej 26,7%. Maximálna účinnosť pre neuroprotektívny efekt a zlepšené prežívanie zvierat sa ukázala, keď HBOT bola aplikovaná bezprostredne po vzniku ischémie pri tlaku 2 ATA. V hodnotených štúdiách sa ukázalo, že HBOT znižuje poškodenie tkaniva. K zlepšeniu začalo dochádzať už po 3 hodinách od začiatku terapie, s maximom po 6 hodinách. V uvedenej štúdií nedošlo k zvýšeniu účinnosti v kombinácii HBOT s rôznymi medikamentmi. Kombinácia HBOT s trombolýzou bola spojená s tendenciou zníženia hemoragických komplikácií. Mechanizmus neuroprotektívneho účinku HBOT nie je celkom objasnený. Predpokladá sa, že sa na tom podieľa zníženie edému mozgu a zlepšenie metabolizmu po ischémii. Okrem toho HBOT zmiernuje zápal v mozgu vzostupom protizápalových cytokínov a obmedzuje agregáciu leukocytov v ischemicko-hypoxickej oblasti.

HBOT sa využíva pri liečení ischémie mozgu od roku 1960. Klinickým skúškam predchádzali preklinické štúdie na zvieratách, ktoré pomáhajú zdokonaľovať liečebné postupy i dnes (Zhai, 2016). Mnohé štúdie uvádzajú u náhlej CMP dobré skúsenosti v kombinácii trombolýzy s HBOT. Pri trombolýze sa intravenózne podáva aktivátor tkanivového plazminogénu (t-PA), ktorý rozpúšťa fibrinogén v krvnej zrazenine (Liang, 2016). Odporúčaný časový limit podania t-PA je do 4,5 hodín od vzniku mozgovej ischémie. V USA len 22% pacientov s náhlou CMP sa dostane na pracovisko urgentného príjmu do 3 hodín, avšak len 8% pacientov je

vhodných na trombolýzu. Navyše meta-analýza, ktorá zahŕňala 26 štúdií a 2063 pacientov ukázala incidenciu včasnej rekanalizácie (≤ 3 hodiny po zahájení trombolýzy) len u 33% (Seners, 2016). Kikuchi (2013) uvádza, že len 2-5% pacientov v USA s ischemickou CMP dostane trombolýtickú liečbu. Príčinu vidí v obmedzenom terapeutickom okne, v krvácajúcich komplikáciách a vo vysokej cene. Prvá štúdia včasnej kombinovanej liečby trombolýzou a HBOT u náhlej CMP na potkanoch sa uskutočnila v r. 1999 v Nemecku. 2 hodiny po ischemickom infarkte bol podaný t-PA (9 mg/kg) a HBOT (2,4 ATA, 1 hodina). Uvedená kombinácia významne zlepšila neurologický deficit počas 24 hodín (Michalski, 2009). Už v roku 2007 Singhal publikoval, že HBOT môže rozšíriť terapeutické okno a zvýšiť účinnosť t-PA trombolýzy po akútnej CMP, jeho závery potvrdili aj neskoršie štúdie (Hu 2016). Kombinovanou liečbou t-PA a HBOT u potkanov po akútnej CMP sa dosiahli podstatne lepšie výsledky ako pri samotnej trombolýze (Michalski, 2011). V štúdií in vitro sa ukázalo, že HBOT potencieje účinok trombolýzy. Do krvnej zrazeniny potkanov sa pridala t-PA a potom sa 90 minút aplikovala HBOT pri 2,5 ATA. Trombolýtický efekt stúpol o 64%, pričom pri aplikácii normobarického kyslíka len o 39% (Chazalvil, 2016).

DISKUSIA A ZÁVER

Základné ako aj klinické štúdie ukázali priaznivý účinok HBOT na ischémiu mozgu. Mnohé mechanizmy súvisiace s neuroprotektívnym účinkom boli objasnené, napr. podpora mozgovej oxygenácie a zlepšenie metabolizmu, ochrana hematoencefalickej bariéry, účinok proti zápalu a apoptóze, vzostup vaskulárnej a neurálnej regenerácie. Klinické štúdie dostatočne preukázali, že HBOT je priaznivá neuroterapeutická metóda pre reparáciu chronických zmien po CMP (Efrati, 2014; Boussi Gross, 2015). Väčšina zotavenia zahŕňa oblasti mozgu, ktoré sa stali dysfunkčnými, ale nie mŕtvymi. Údaje z vizualizácie jednofotónovou emisnou výpočtovou tomografiou (SPECT) týchto neaktívnych (ochromených) oblastí ukazujú, že postihnuté oblasti môžu pretrvať živé, ale dysfunkčné mesiace, dokonca roky po akútnom infarkte. Teda je reálne predpokladať, že HBOT môže byť účinnou (a klinicky vhodnou) metódou oxygenácie a tak úspešne evokovať neuroplasticitu v chronicky neaktívnych oblastiach v neskorej fáze po CMP (Efrati, 2013). Veľmi dobrý účinok HBOT na chronické kognitívne

zmeny po hemoragickej ako aj ischemickej CMP ukázal Ploughman (2015), podobne ako Hadanny (2015) u pacientov po zástave srdca.

V krajinách, kde sa najčastejšie vyskytuje perinatálne hypoxicko-ischemické poškodenie mozgu, je HBOT v akútnom štádiu nedostupná. Na základe pokusov na zvieratách sa dá predpokladať oprávnenosť indikácie HBOT u uvedených stavov. Výnimočne by sa HBOT u týchto stavov dala aplikovať ak by k asfyxii u novorodenca došlo v nemocnici, ktorá má hyperbarickú komoru.

Ako optimálna liečba pre akútnu ischémiu mozgu v budúcnosti sa javí kombinácia HBOT s trombolytickou liečbou. V tejto oblasti základný ako aj preklinický výskum ukázal veľmi dobré výsledky. Prvýkrát sa uskutočnil pokus so simultánnou aplikáciou r-tPA a HBOT v r. 1990 u experimentálneho trombogénneho infarktu myokardu u psa. Simultánna aplikácia uvedenej terapie 2 hodiny po oklúzii ľavej descendentnej koronárnej artérie ukázala synergický efekt nielen na rozpustenie trombózy, ale aj na obnovenie enzymatickej aktivity. Nasledovali viaceré pokusy na zvieratách, kde sa ukázala vhodnosť a bezpečnosť tejto kombinácie pri znížení veľkosti infarktu, rýchlom zmierení bolesti a zmien ST segmentu (Yang, 2017). Po tomto pokuse sa začal výskum venovať účinku tejto kombinovanej liečby na ischémiu mozgu u zvierat, s podobne dobrými výsledkami.

Pokusy na zvieratách patria k základnému ako aj k preklinickému výskumu. Hoci vyznievajú optimisticky, pri ich porovnaní je potrebné byť opatrný a zväziť určité limity. Bývajú pri nich rôzne podmienky a metódy, je pri nich vysoký stupeň heterogenity, týkajú sa rôznych modelov zvierat a rôznych stratégií, nehodnotia sa pri nich vedľajšie účinky. Tieto štúdie sa väčšinou uskutočňujú na zdravých zvieratách, zatiaľ čo pacienti s ischémiou mozgu sú často postihnutí polymorbiditou.

Účinok HBOT na akútnu CMP u ľudí nebol doteraz uspokojivo dokázaný pre nedostatok štúdií, hlavnou príčinou je úzke časové okno k zahájeniu HBOT. Je potrebné získať poznatky o optimálnej účinnosti a stanoviť optimálny tlak, trvanie procedúry, počet opakovaní a časové okno k zahájeniu HBOT. Dostatočné využívanie zobrazovacej techniky v neurológii (CT, SPECT a MRI) poskytuje príležitosť pre včasnú diagnózu a včasné liečenie akútnej ischémiie mozgu. Vzhľadom k úzkemu časovému oknu po infulte mozgu pravdepodobne nie je reálne očakávať, že v klinickej praxi bude bežne

uskutočniteľné aplikovať HBOT bezprostredne po CMP. Aj chronické stavy po ischémií mozgu si ešte vyžadujú randomizované dvojité slepé kontrolované klinické štúdie za účelom určenia štandardov HBOT pre každú špecifickú fázu a podmienku.

Pod'akovanie

Tento príspevok vyšiel s podporou projektu „Dobudovanie technickej infraštruktúry pre rozvoj vedy a výskumu na Trenčianskej univerzite Alexandra Dubčeka prostredníctvom hyperbarickej oxygenoterapie“ ITMS kód 26210120019 Operačného programu Výskum a vývoj.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- ALLEN, B.S., BUCKBERG, G.D. 2012. Studies of isolated global brain ischaemia: I. Overview of irreversible brain injury and evolution of a new concept – redefining the time of brain death. In *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2012; 41 (J5): 1132-1137.
- BOUSSI-GROSS, K.R., GOLAN, H., VOLKOV, O., et al. 2015. Improvement of memory impairment in poststroke patients by hyperbaric oxygen therapy. In *Neuropsychology*. 2015; 29: 610-621.
- EFRATI, S., FISHLEV, G., BECHOR, Y., et al. 2013. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients – randomized, prospective trial. In *PLoS One*. 2013; 8 (1): e53716.
- EFRATI, S., BEN-JACOB, E. 2014. Reflections on the neurotherapeutic effects of hyperbaric oxygen. In *Expert Rev Neurother*. 2014; 14: 233-236.
- FENG, Z., LIU, J., JU, R. 2013. Hyperbaric oxygen treatment promotes neural stem cell proliferation in the subventricular zone of neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage. In *Neural Regen Res*. 2013; 8 (13): 1220-1227.
- HADANNY, A., GOLAN, H., FISHLEY, G., et al. 2015. Hyperbaric oxygen can induce neuroplasticity and improve cognitive functions of patients suffering from anoxic brain damage. In *Restor Neurol Neurosci*. 2015; 33 (4): 471-486.
- HOPKINS, R.O., BIGLER, E.D. 2012. Neuroimaging of anoxic injury: Implications for neurorehabilitation. In *NeuroRehabilitation*. 2012; 31 (3): 319-329.

- HU, Q, MANAENKO, A., MATEI, N. et al. 2016. Hyperbaric oxygen preconditioning: a reliable option for neuroprotection. In *Med Gas Res.* 2016; 6: 20-32.
- CHAZALVIEL, L., HAELEWYN, B., DEGOULET, M. et al. 2016. Hyperbaric oxygen increases tissue-plasminogen activator-induced thrombolysis in vitro, and reduces ischemic brain damage and edema in rats subjected to thromboembolic brain ischemia. In *Med Gas Res.* 2016; 6: 64-69.
- KIKUCHI, K., MIURA, N., KAWAHARA, K.I., et al. 2013. Edoxaban (Lixiana), a free radical scavenger, is a potentially useful addition to thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke. In *Biom Rep.* 2013; 10: 7-12.
- KRAJČOVIČOVÁ, Z., ZIGO, R., MATIŠÁKOVÁ, I., et al. 2015. Evaluation and interpretation of preliminary results of audiometric tests in subjects with impaired hearing exposed to conditions of hyperbaric oxygen therapy. In *University Review.* 2015; 10 (3): 2-6.
- LIANG, L.J., YANG, J.M., JIN, X.C. 2016. Cocktail treatment, a promising strategy to treat acute cerebral ischemic stroke? In *Med Gas Res.* 2016; 6: 33-38.
- LIM, C., VERFAELLIE, M., SCHNYER, D., et al. 2014. Recovery, long-term cognitive outcome and quality of life following out-of-hospital cardiac arrest. In *Journal of rehabilitation medicine: Official Journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2014; 46: 691-697.
- LIU, J., CAO, H.Y., HUANG, X.H. et al. 2007. The pattern and early diagnostic value of Doppler ultrasound for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. In *J. Trop Pediatr.* 2007; 53 (5): 351-354.
- MICHALSKI, D., KUPPERS-TIEDT, L., WEISE, C. et al. 2009. Long-term functional and neurological outcome after simultaneous treatment with tissue-plasminogen activator and hyperbaric oxygen in early phase of embolic stroke in rats. In *Brain Res.* 2009; 1303: 161-168.
- MICHALSKI, D., PELZ, J., WEISE, C., et al. 2011. Early outcome and blood-brain barrier integrity after co-administered thrombolysis and hyperbaric oxygenation in experimental stroke. In *Exp Transl Stroke Med.* 2011; 3: 5.
- NASH, K.B., BONIFACIO, S.L., GLASS, H.C., et al. 2001. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. In *Neurology.* 2011; 76 (6): 556-562.
- PLOGHMAN, M., AUSTIN, M.W., GLYNN, L., et al. 2015. The effects of poststroke aerobic exercise on neuroplasticity: a systematic review of animal and clinical studies. In *Transl Stroke Res.* 2015; 6: 13-28.
- QUI, M.R., LIU, J.Y., CHENG, X.Z., et al. 1997. The effects of hyperbaric oxygen therapy for 112 cases of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. In *Linchuang Er Ke Za Zhi.* 1997; 15 (3): 263-264.
- SENNERS, P., TURC, G., MAIER, B., et al. 2016. Incidence and predictors of early recanalization after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. In *Stroke.* 2016; 47: 2409-2412.
- SHACH, M.K. AL-ADAWI, S., DORVLO, A.S., et al. 2004. Functional outcomes following anoxic brain injury: A comparison with traumatic brain injury. In *Brain injury: [BI].* 2004; 18 (2): 111-117.
- SINGHAL, A.B. 2007. A review of oxygen therapy in ischemic stroke. In *Neurol Res.* 2007; 29: 173-183.
- WANG, X.J. LIU, J.Y., CHENG, X.Z., et al. 2001. The influence of hyperbaric oxygen therapy on recent prognosis and long-term outcomes of neonatal hypoxic-ischemic brain damage. In *Zhongguo Dangdai Erke Zazhi.* 2001; 3 (5): 273-274.
- WANG, X.L., ZHAO, Y.S., YANG, Y.J., et al. 2008. Therapeutic window of hyperbaric oxygen therapy for hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. In *Brain Res.* 2008; 1222: 87-94.
- ZAUNER, A., DAUGHTERY, W.P., BULLOCK, M.R., et al. 2002. Brain oxygenation and energy metabolism: part I-biological function and pathophysiology. In *Neurosurgery.* 2002; 51: 289-301.
- ZHAI, W.W., SUN, L., YU, Z.Q., et al. 2016. Hyperbaric oxygen therapy in experimental and clinical stroke. In *Med Gas Res.* 2016; 6: 111-118.
- YANG, Z., MU, J. 2017. Co-administration of tissue plasminogen activator and hyperbaric oxygen in ischemic stroke: a continued promise for neuroprotection. In *Med Gas Res.* 2017; 7 (1): 68-73.

YANG, X., RENJIE, J., RUILI, W., et al. 2016. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy on middle cerebral artery occlusion in animal studies:

a meta-analysis. In *PLoS One*. 2016; 11 (2): e0148324.