

ZVÝŠENÁ HLADINA KYSLÍKA V MOZGU STIMULUJE GNOSTICKÉ FUNKCIE U OSÔB ZDRAVÝCH I POSTIHNUTÝCH ALZHEIMEROVOU CHOROBOU INCREASED BRAIN OXYGEN LEVEL STIMULATES GNOSTIC FUNCTIONS IN HEALTHY PEOPLE AND IN PEOPLE WITH ALZHEIMER'S DISEASE

ČELKO Juraj, KOVÁČOVÁ Katarína

Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín

ABSTRAKT

Východiská: Farmakoterapia u pacientov s Alzheimerovou chorobou má obmedzený účinok, preto je potrebné hľadať nové a včasné intervencie. Viaceré štúdie priniesli dôkazy, že hyperbarická oxygenoterapia (HBOT) môže revitalizovať chronicky poškodené mozgové tkanivo u pacientov postihnutých zhoršením neurokognitívnych funkcií.

Cieľ: Cieľom práce bolo získať poznatky o účinku HBOT na gnostické funkcie u zdravých osôb i osôb postihnutých Alzheimerovou chorobou.

Metódy: Do práce sme zahrnuli štúdie uverejnené v dostupných elektronických databázach a v časopisoch do septembra 2019 o účinku HBOT na funkčné a morfológické prejavy u zdravých osôb ako aj u pacientov s Alzheimerovou chorobou.

Výsledky: V hyperbarickom prostredí so 100% kyslíkom došlo u zdravých probandov v porovnaní s kontrolnou skupinou k významnejšiemu plneniu gnostických i motorických úloh. U zvierat i ľudí s Alzheimerovou chorobou došlo po HBOT k významnému vzostupu globálneho metabolizmu potvrdenému zobrazovacími technikami ako aj k zlepšeniu gnostických funkcií.

Záver: V patogenéze Alzheimerovej choroby hrá kyslík dôležitú úlohu. HBOT môže zvýšiť schopnosť zvládnuť úlohy náročnejšie na kognitívny výkon u osôb zdravých i postihnutých Alzheimerovou chorobou. Uvedené štúdie predstavujú začiatok využívania HBOT v liečbe Alzheimerovej choroby. Základným predpokladom úspešnej liečby je včasná diagnostika.

Kľúčové slová: Alzheimerova choroba. Hyperbarická oxygenoterapia. Gnostické funkcie.

ABSTRACT

Background: Pharmacotherapy in patients with Alzheimer's disease, that is why healthcare professionals should seek new and timely interventions. Several studies have shown that hyperbaric oxygen therapy (HBOT) can revitalize chronically injured brain tissue in patients suffering from impaired neurocognitive function.

Objective: The aim of the study was to obtain knowledge about the effect of HBOT on gnostic functions in healthy persons and persons suffering from Alzheimer's disease.

Methods: Until September 2019 we included in our study the research published in electronic databases and journals on the effect of HBOT on functional and morphological manifestations in healthy individuals as well as in patients with Alzheimer's disease.

Results: In the hyperbaric environment with 100% oxygen, healthy probands compared to the control group performed significantly better gnostic and motor tasks. Both, animals and people with Alzheimer's disease showed a significant increase

in global metabolism confirmed by visualization techniques as well as improved gnostic functions following HBOT.

Conclusion: Oxygen plays an important role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. HBOT can increase the ability to cope with challenging cognitive performance tasks in both healthy and Alzheimer's patients. These studies represent the beginning of the use of HBOT in the treatment of Alzheimer's disease, an early prerequisite for successful treatment.

Key words: Alzheimer's disease. Hyperbaric oxygen therapy. Gnostic functions.

ÚVOD

S predlžovaním ľudského veku stúpa prevalencia neurodegeneratívnych chorôb. Demencia predstavuje *duševnú poruchu*, ktorá je charakterizovaná úbytkom *kognitívnych funkcií*. Vo väčšine prípadov demencií je najprv postihnutá *pamäť*, postupne sa rozvíja porucha *logického uvažovania*, exekutívnych funkcií, orientácie, až dochádza k postihnutiu *intelektu*. U starších ľudí je najčastejšou formou demencie Alzheimerova choroba (60–80 %), ktorá postihuje *neuróny v mozgu*. Vznikajú tu beta amyloidné plaky a neutrofibrilové spleti tvorené akumuláciou fosforylovaného tau proteínu. Tie zabraňujú prenosu impulzov z neurónu na neurón, čo spôsobuje výpadok pamäti. Nespôsobujú len priamu deštrukciu mozgových nervov, ale zvyšujú aj oxidačný stres, ktorý spôsobuje zánik buniek. Nedostatok kyslíka v tkanivách hrá dôležitú úlohu v patogenéze Alzheimerovej choroby (AD). Štúdie u AD pacientov ukázali, že už v skorých štádiách dochádza k zníženej cerebrálnej perfúzii, ktorá sa s progresiou ochorenia naďalej znižuje (Binnewijzend et al., 2013).

Výkon mozgu reaguje veľmi citlivo na pokles zásobovania kyslíkom i u zdravých ľudí. V prostredí ochudobnenom o kyslík sa kognitívny i motorický výkon zhoršuje i pri výkone pomerne jednoduchých úloh (Malle et al., 2013). Na druhej strane zvýšené hladiny kyslíka dokonca v normobarických podmienkach facilitujú kogníciu, čo sa prejavilo

znížením reakčného času u starších ľudí (Choi et al., 2013).

Štúdia u starších zdravých osôb ukázala, že zvýšené hladiny kyslíka zlepšia výkon v kognitívnych úlohách a zmeny v EEG zázname mozgovej aktivity potvrdili, že kyslík je limitujúcim faktorom kognitívnych funkcií za normálnych ako aj s chorobami súvisiacich stavov (Kim et al., 2013).

Úlohou transportného systému je zabezpečiť dostatočný parciálny tlak kyslíka na koncoch kapilár tak, aby sa mohla uskutočňovať pasívna difúzia kyslíka do mitochondrií. Mozog spotrebuje približne 20% kyslíka z celkovej spotreby organizmu (Krajčovičová et al., 2015). V prípade, že mozog vykonáva rôzne úlohy alebo viac ako jednu úlohu v tom istom čase, moduláciou perfúzie sa zásobovanie kyslíkom presunie z jednej oblasti mozgu do druhej. Uvedené zmeny perfúzie sa dajú zobrazit' technológiou funkčnej magnetickej rezonančnej tomografie (Tombru et al., 2011). Pri simultánnom plnení viacerých úloh je kyslík naraz vyžadovaný do viacerých oblastí mozgu. V normálnom prostredí (atmosferický vzduch pri hladine mora) dochádza potom k relatívnemu nedostatku kyslíka, čo môže vysvetliť zníženie v procese rýchlosti, presnosti a iných neuro-kognitívnych výkonov (Han, Marois, 2013). Schopnosť plniť simultánne viac úloh je obmedzená dokonca u osôb, ktoré majú dostatočnú skúsenosť s jednou z plnených úloh (Donohue et al., 2012).

CIEĽ

Cieľom práce bolo získať poznatky o účinku HBOT na gnostické funkcie u zdravých osôb i osôb postihnutých AD.

METÓDY

Do práce sme zahrnuli štúdie uverejnené v dostupných elektronických databázach a v časopisoch uverejnených do konca roka 2018 o účinku hyperbarickej oxygenoterapie (HBOT) na funkčné a morfológické prejavy u zdravých osôb ako aj u pacientov s AD.

VÝSLEDKY

Cieľom prospektívnej dvojito slepej randomizovanej štúdie (Vadas et al., 2017) bolo zistiť, či zvýšené zásobovanie mozgu kyslíkom v hyperbarickej komore zvýši výkon kognitívnej úlohy, motorickej úlohy a súčasnej kognitívnej a motorickej úlohy. Do štúdie, ktorá sa uskutočnila v Centre pre hyper-

barickú medicínu a výskum v Izraeli, bolo zahrnutých 22 zdravých dobrovoľníkov (11 žien) priemerného veku 42 rokov, s minimálnym 12 ročným vzdelaním. Účastníci boli randomizovane rozdelení na výkon úloh v 2 prostrediach: a) normobarický vzduch (1 ATA; 21% kyslík), b) HBOT (2 ATA; 100% kyslík). Po dvoch týždňoch účastníci prestúpili k alternatívnejmu prostrediu. Obidva pokusy sa uskutočnili v hyperbarickej komore, s nasadenými maskami v sede. Intervenčná skupina dýchala 100% kyslík pri 2 ATA, 45 minút. Aby v tom čase druhá skupina nezistila, že je kontrolná, jej účastníci 1 minútu dýchali 21% kyslík maskou v prostredí zvýšeného tlaku, ktorý cítili v ušiach. Potom dýchali atmosferický vzduch v normobarickom prostredí. Úlohy obidvoch skupín sa začali plniť po 30 minútach. V kognitívnom teste (SDMT), ktorý je zameraný na pozornosť, vizuálne vnímanie, sledovanie a motorickú rýchlosť, probandi sledovali sériu symbolov, ku ktorým bolo priradené určité číslo. Pri opakovanom premietaní mali určiť číslo patriace k symbolu. Hodnotil sa počet správnych odpovedí. Čas na odpoveď bol 90 sekúnd. V motorickom teste premiestňovali fazuľky z jednej šálky do druhej, ktoré boli od seba vzdialené na dĺžku hornej končatiny. Hodnotil sa počet premiestnených fazuľiek za 90 sekúnd. V porovnaní s normobarickým prostredím dosiahli jednotlivé kognitívne i motorické úlohy výrazne lepšie skóre v hyperbarickom prostredí ($p < 0,001$). Aj výkon duálnej úlohy bol signifikantne vyšší v hyperbarickom prostredí ($p = 0,006$ pre kognitívnu časť a $p = 0,02$ pre motorickú časť). Výsledky potvrdili hypotézu, podľa ktorej je kyslík limitujúcim faktorom pre mozgovú aktivitu. Uvedená štúdia bola prvá, ktorá dokázala bezprostredný účinok hyperbarického prostredia u zdravých probandov. Pretože sa jednalo o jednorazovú aplikáciu HBOT, tak účinok na neuro-kognitívny výkon nemôže byť pripísaný neuroplastickým účinkom, ale bezprostrednému účinku HBOT na zvýšenie kapacity mozgovej funkcie.

V ďalšej štúdií opakovaná aplikácia HBOT 5 dní v týždni, 80 minút pri 2 ATA u zdravých dobrovoľníkov významne zvýšila výkon pamäti. Zlepšenie pamäti korelovalo s nálezom funkčnej magnetickej rezonancie – príslušné riadiace oblasti vykazovali zvýšenú aktivitu (Yu et al., 2015).

Pokus liečiť AD prostredníctvom HBOT sa najskôr uskutočnil na myšiach, ktorých morfológické i funkčné zmeny v mozgu predstavovali AD. Jedna skupina myší bola 14 dní exponovaná HBOT denne

60 minút (100% kyslík; 2 ATA), druhá skupina bola rovnaký čas v normobarickom prostredí (21% kyslík; 1 ATA). Obidve skupiny následne absolvovali sériu behaviorálnych testov. U AD myši absolvujúcich HBOT došlo v porovnaní s kontrolnou skupinou k významnému zlepšeniu behaviorálnych testov a k priaznivým morfológickým zmenám. Znížila sa neuroinflammácia, zmenšili sa beta-amyloidné plaky a znížila sa fosforylácia tau proteínu bez zmeny jeho celkovej koncentrácie. Uvedená štúdia ukázala, že ischemia mozgu je spoločným menovateľom mnohých patologických procesov a že kyslík je dôležitým nástrojom v terapii AD (Shapira et al., 2018).

Anamnesticky udávané mierne kognitívne zhoršenie (MCZ) je kognitívna porucha charakterizovaná zhoršením pamäti, v čom sa pacienti podobajú rozvíjajúcej sa AD. Jedná sa o kognitívny úpadok, ktorý presahuje normu, avšak ešte nespĺňa diagnostické kritériá AD. Pacienti s MCZ majú vyššiu pravdepodobnosť, že sa u nich rozvinie AD. Predpokladá sa, že AD patológia sa začína dlho predtým, ako sa objavia klinické symptómy. Diagnostika ochorenia vo včasných štádiách má preto veľký význam. Pre diagnózu a liečbu je podstatné vedieť správne klasifikovať MCZ a jednotlivé štádiá AD. Atrofia súvisiaca s AD môže spôsobiť zmeny v anatomickej štruktúre a funkčnej organizácii mozgu, postihujúcej metabolickú aktivitu neurónovej populácie kortexu. Tieto zmeny môžu upraviť optické vlastnosti mozgového tkaniva, ktoré sa dajú zistiť optickými zobrazovacími technikami. Napriek prínosu zobrazovacích mozgu MRI a PET, preventívnemu využitiu týchto techník v rutínnej praxi bráni náročné vykonanie a vysoká cena. Naproti tomu funkčná blízka infračervená spektroskopia (fNIRS) je jednoduchá a lacná metóda objektivizujúca hemodynamickú odpoveď rôznych regiónov mozgu, ktoré sú aktivované pri plnení úloh. Výhodou sú malé rozmery spektrometra a jeho prenosnosť. Viaceré štúdie potvrdili prínos fNIRS pre porovnávanie hemodynamickej odpovedi zdravých kontrol a AD pacientov, čo sa osvedčilo aj v monitorovaní účinku liečby (Araki et al., 2014). V štúdiu boli metódou fNIRS merané signály z frontálneho a obojstranne z parietálneho kortexu u zdravých jedincov ($n = 8$), pacientov s MCA ($n = 9$) a u pacientov s miernou ($n = 6$) a strednou/ťažkou AD ($n = 7$) počas kognitívnej úlohy DVST (*digit verbal span task*). Do uvedených skupín boli pacienti rozdelení na základe vy-

šetrenia psychiatrom. Spektroskopom boli registrované zmeny koncentrácie oxyhemoglobínu (HbO) v uvedených troch regiónoch mozgu, ktoré bývajú postihnuté u AD. U zdravých probandov došlo pri plnení úloh k rýchlemu vzostupu koncentrácie HbO s potupným návratom k východiskovým hodnotám. V skupine MCZ bol počas plnenia úloh mierny a oneskorený vzostup koncentrácie HbO, zatiaľ čo v AD skupinách sa koncentrácia HbO pri plnení úloh znížila a reakcia bola oneskorená (Li et al., 2018).

V štúdiu autorov Harch et al. (2018) bola zo súboru 11 AD pacientov, ktorých farmakoterapia a HBOT liečba bola okrem klinického vyšetrenia objektivizovaná aj zobrazovacou technikou FDG PET (fluorodeoxyglukózová pozitronová emisná tomografia), publikovaná v poradí prvá pacientka. 58-ročná žena mala rýchlu progresiu AD demencie posledných 8 mesiacov pred zahájením HBOT. Mesiac pred HBOT sa podrobila vyšetreniu mozgu technikou FDG PET. Pri zobrazení sa v regiónoch typických pre postihnutie AD ukázal metabolický deficit. Pacientka absolvovala po dobu 8 týždňov celkom 40 HBOT 1,15 ATA/50 minút. Zároveň sa zahájila medikamentózna liečba Rivastigminom, ktorý bol po týždni vysadený pre neúčinnosť (oznámenie pacientky). Už po 21 aplikáciách HBOT pacientka udávala zvýšenú energiu, náladu, schopnosť vykonávať denné aktivity, zlepšené riešenie krížoviek. Po skončení 40 HBOT sa jej zlepšila pamäť, koncentrácia, spánok, konverzácia, apetít, schopnosť pracovať s počítačom, mala viac dobrých dní ako zlých, odstránila sa anxieta a znížila dezorientácia a frustrácia. Zlepšil sa tremor, drep, tandemová chôdza a motorická rýchlosť. Opakované FDG PET ukázalo mesiac po skončení liečby HBOT globálne 6,5–38,0 % zlepšenie mozgového metabolizmu. Dva mesiace po skončení HBOT pacientka cítila návrat symptómov. Počas ďalších 20 mesiacov absolvovala 56 HBOT rovnakej dávky, normobarickú oxygenoterapiu a farmakoterapiu s dobrým výsledkom. U pacientky teda nízko tlaková HBOT po dobu 8 týždňov stačila k signifikantnému vzostupu globálneho metabolizmu zobrazenému na FDG PET a k symptomatickému zlepšeniu. Po miernej symptomatickej regresii intermitentná nízko tlaková HBOT, normobarický kyslík a farmakoterapia stačili na stabilizáciu symptómov po dobu 22 mesiacov od zahájenia liečby HBOT (Harch et al., 2018).

DISKUSIA A ZÁVER

AD je oslabujúca, rýchlo postupujúca neurologická porucha, pre ktorú neexistuje efektívne liečenie (WHO, 2018). Etiológia je multifaktoriálna, systémové postihnutie má za následok regionálne zníženie metabolizmu v mozgu (Garibotta et al., 2017). Zistené boli štyri patologické procesy: vaskulárna hypoperfúzia mozgu (a narušená mikrocirkulácia), mitochondriálna dysfunkcia, intracelulárne deštruktívny proteín (neurofibrilové spleti tvorené akumuláciou fosforylovaného tau proteínu) a extracelulárne amyloidné plaky. Diagnóza je klinická, ktorá môže byť potvrdená optickými zobrazovacími technikami, čím sa odhalí typický metabolický deficit spôsobený chorobou. U stavov s miernym kognitívnym zhoršením však diagnóza zobrazovacími technikami nie je dostatočne spoľahlivá (Weinstein, 2018). V pokusoch na zvieratách sa ukázalo, že HBOT pôsobí na všetky štyri patologické procesy AD (Shapira et al., 2018).

HBOT podporuje procesy regenerácie jednotlivých buniek a tkanív v tele. V odbornej literatúre sa popisuje celkové zlepšenie fyzickej a psychickej kondície v súvislosti s HBOT, čím sa zlepšuje kvalita života pacientov (Baňárová et al. 2014). Viaceré štúdie priniesli presvedčivé dôkazy, že HBOT môže revitalizovať chronicky poškodené mozgové tkanivo u pacientov postihnutých zhoršením neurokognitívnych funkcií po traumatickom poškodení mozgu (Kraus et al., 2017), ischémii mozgu (Čelko et al., 2018), alebo anoxickom poškodení mozgu (Hadanny et al., 2015) dokonca aj roky po inzulte. Potvrdilo sa, že kyslík je limitujúcim faktorom mozgového výkonu dokonca aj u zdravých osôb.

V súčasnom modernom živote narastá potreba pre zvládnutie úloh náročných na kognitívny výkon, ale aj pre simultánne plnenie viacerých úloh, čo má svoje hranice. Za predpokladu, že prostredie obohatené o kyslík môže zvýšiť výkon, využitie takého prostredia by mohlo významne pomôcť tým, ktorí to potrebujú (Vadas et al., 2017). Ďalšie štúdie sú potrebné pre určenie optimálnej hladiny kyslíka pre maximálny mozgový výkon.

Farmakoterapia u AD pacientov má obmedzený účinok týkajúci sa spomalenia progresie a v pokročilom štádiu nie je schopná obnoviť kognitívnu kapacitu (Frezza et al., 2018). Z týchto dôvodov je potrebné hľadať nové a včasné intervencie. Uvedené štúdie predstavujú začiatok využívania HBOT v liečbe AD. V čase, keď sa klinicky diagnostikuje AD, je väčšina pacientov postihnutá významnou

mozgovou atrofiou, čo znamená, že stratené tkanivo sa nemôže obnoviť. Navyše AD pacienti predstavujú rôzne patologické vzorce s rôznou závažnosťou, čo z nich robí heterogénnu skupinu. Najdôležitejšou výzvou aplikácie HBOT je identifikovať podskupinu pacientov, pre ktorých uvedená liečba bude prínosom. Kandidátom pre HBOT by mal byť pacient v skorom štádiu AD. Využitím včasných biomarkerov by sa mala stanoviť diagnóza ešte pred významným funkčným poklesom. Včasná diagnostika AD tak umožní liečbu, keď sú ešte len minimálne ireverzibilné zmeny, čím sa dosiahne maximálny účinok HBOT (Shapira et al., 2018).

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

- ARAKI T., WAKE R., MIYAOKA T. et al. The effect of combine treatment om memantine and donepezil on Alzheimer's disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area. *Int J Geriatr Psych.* 2014; 29 (9): 881-889.
- BAŇAROVÁ P., MALAY M., KOTYRA J. et al. Potenciál využitia hyperbarickej oxygenoterapie pri funkčných poruchách pohybového systému. *Zdravotnícke listy.* 2014; 2 (3): 23-27.
- BINNEWIJZEND M.A., KUKIJER J.P., BENEDICTUS M.R. et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity. *Radiology.* 2013; 267 (1): 221-230.
- ČELKO J., MALAY M. Využitie hyperbarickej oxygenoterapie u akútnej ischémie mozgu. *Zdravotnícke listy.* 2018; 6 (2): 6-11.
- DONOHUE S., JAMES B., ESLICK A.N. et al. Cognitive pitfall! Videogame players are not immune to dual task costs. *Atten Percept Psychophys.* 2012; 74 (5): 803-809.
- FROZZA R.L., LOURENCO M.V., DE FELLICE, F.G. Challenges for Alzheimer's disease therapy: insights from novel mechanisms beyond memory defects. *Front Neurosci.* 2018; 12: 37.
- GARIBOTTA V., HERHOLZ K., BOCCARDI M. et al. Clinical validity of brain fluorodeoxyglu-

- cose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging*. 2017; 52: 183-195.
- HADANNY A., GOLAN H., FISHLEV G. et al. Hyperbaric oxygen can induce neuroplasticity and improve cognitive function of patients suffering from anoxic brain damage. *Restor Neurol Neurosci*. 2015; 33 (4): 471-486.
- HAN S.W., MAROIS R. The source of dual task limitation: serial or parallel processing of multiple response selection? *Atten Percept Psychophys*. 2013; 75 (7): 1395-1405.
- HARCH P.D., FOGARTY E.F. Hyperbaric oxygen therapy for Alzheimer's dementia with positron emission tomography imaging: a case report. *Med Gas Res*. 2018; 8 (4): 181-184.
- CHOI M.H., KIM J.H., KIM H.J. et al. Correlation between cognitive ability measured by response time of 1 back task and changes of SpO₂ by supplying three different levels of oxygen in the elderly. *Gerontology*. 2013; 13 (2): 384-387.
- KIM H.J., PARK H.K., LIM D.W. et al. Effects of oxygen concentration and flow rate on cognitive ability and physiological responses in the elderly. *Neural Regen Res*. 2013; 8 (3): 264-269.
- KRAJČOVIČOVÁ Z., MALAY M., HOLLÁ M. et al. Hyperbarická oxygenoterapia a možnosti jej využitia v súvislosti s aktivitami vo vodnom prostredí. *Zdravotnicke listy*. 2015; 3 (3): 23-27.
- KRAUS D., ČELKO J. Hyperbaric oxygen therapy in traumatic brain injury. *University Review*. 2017; 11 (4): 1-6.
- LI R., RUI G., CHEN W. et al. Early detection of Alzheimer disease using non-invasive near-infrared spectroscopy. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 366.
- MALLE C., QUINETTE P., LAISNEY M. et al. Working memory impairment in pilots exposed to acute hypobaric hypoxia. *Aviat Space Environ*. 2013; 84 (8): 773-779.
- SHAPIRA R., EFRATI S., ASHERY U. Hyperbaric oxygen therapy as a new treatment approach for Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2018; 13 (5): 817-818.
- VADAS D.L., KALICHMAN L., HADANNY A. et al. Hyperbaric oxygen environment can enhance brain activity and multitasking performance. *Front Integr Neurosci*. 2017; 11: 25.
- TOMBU M.N., ASPLUND C.L., DUX P.E. et al. A unified attentional bottleneck in the human brain. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108 (33): 13426-13431.
- WEINSTEIN J.D. A new direction for Alzheimer's research. *Neural Regen Res*. 2018; 13 (2): 190-193.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Dementia*. [last accessed 2018-12-19] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- YU R., WANG B., SHUMEI L. et al. Cognitive enhancement of healthy young adults with hyperbaric oxygen: a preliminary resting-state fMRI study. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126 (11): 2058-2067.