

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V06200463

Oxygen under tryk som behandling

Ole Hyldegaard & Morten Hedetoft

Anæstesi- og Operationsklinikken, Trykkammeret 4092, Hoved-Orto-Centret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V06200463

HOVEDBUDSKABER

- Hyperbar oxygen (HBO_2) anvendes til behandling af bl.a. iskæmiske sår, strålefølger og visse infektioner.
- HBO_2 påvirker cellernes oxygensensing ved ændringer i mængden af oxygentilbud og dermed regulering af hypoksiinducerbar faktor (HIF) og en række målgener af betydning for sårheling.
- HBO_2 -effekten på HIF er bestemt af timing og kan herved op- eller nedregulere HIF ekspresion.

Carl Wilhelm Scheele og *Joseph Priestlys* opdagelse af oxygen i 1774-1775 samt *Antoine Laurent Lavoisiers* senere kemiske beskrivelse og systematiske navngivning i 1777 har dannet fundamentet for et af verdens mest anvendte lægemidler. Oxygenånding under overtryk, i dag kendt som hyperbar oxygen (HBO_2)-behandling [1], anvendtes første gang i 1937 til behandling af trykfaldssyge (DCS) [2], men rutinemæssigt først i den amerikanske flåde fra 1965 og siden da globalt [3]. Retningslinjerne for HBO_2 -behandlingsindikationer udarbejdes i dag af de videnskabelige selskaber for HBO_2 -behandling og godkendes af Food and Drug Administration i USA [1, 4]. En tilsvarende indikationsliste er ved anvendelsen af GRADE- og Delphi-metoder for bestemmelse af evidensniveau udarbejdet af European Underwater and Baromedical Society, det europæiske selskab for hyperbar medicin [4]. Der er ingen indikationer med niveau A-evidens (Tabel 1) [1, 4]). Herudover er der tilstande, som til dels understøttes af en øget mængde randomiserede studier og ikke er optaget på indikationslisten, men nævnt som eksplorative områder for fortsat forskning, f.eks. senfølger efter apopleksi eller traumatisk hjerneskade med vedvarende kognitive deficit [1, 5, 6].

Fra opdagelsen af oxygen til kortlægningen af cellernes oxygenfølsomhed via opdagelsen af transkriptionsfaktoren hypoksiinducerbar faktor 1 (HIF-1)- α , et universelt proteinkompleks, der under hypoksiske forhold i cellerne medfører transkription af en række hypoksiregulerede gener som svar på et patologisk reduceret ilttilbud (opdagelser er senest hædret med Nobelprisen i medicin [7]), har nyere data vist, at ikke kun hypoksi, men også fluktuationer i oxygentilbud efter hyperoksi har betydning for HIF-ekspresion [8]. I det følgende beskrives nogle af de ændringer, som HBO_2 -ånding kan have på cellernes oxygenfølsomhed med reference til disse fluktuationers potentielle betydning for HBO_2 -behandling.

TABEL 1 / Hyperbar O₂-behandlings indikationer, evidensniveauer samt anvendelse i Danmark.

Indikationer ^a	Evidensniveau ^{b, c}	Anvendelse
<i>Akutte</i>		
Dykkersyge	C	Rutine
Nekrotiserende bløddelsinfektion	C	Rutine
CO-forgiftning	B	Rutine
Luft-/gasemboli	C	Rutine
Hud- og bløddelstransplantat, kompromitteret	C	Sjælden
Pludseligt indsættende idiopatisk høretab	B	Sjælden
Brandsår, svær 2.-grad: > 20% hudoverflade	C	Aldrig ^d
Knusningslæsioner:		
Med fraktur	B	Sjælden
Uden fraktur	C	Aldrig
Central arteriel retinal okklusion	C	Aldrig
Svær anæmi	Ikke konsensus	Aldrig
<i>Elektive</i>		
Arteriel insufficiens:		
Diabetiske fodsår	B	Rutine
Iskæmiske sår	C	Rutine
Stråleskader, bløddele:		
Cystitis/proktitis	B	Rutine
Øvrige bløddele	C	Rutine
Osteoradionekrose:		
Mandibel	B	Rutine
Øvrige knogler	C	Sjælden
Osteomyelitis, refraktær	C	Sjælden
Intrakranielle abscesser	C	Sjælden

RCT = randomiseret kontrolleret studie.

a) Se [1].

b) Se [4].

c) A: signifikant effekt i ≥ 2 store overensstemmende dobbeltblindede RCT'er med ingen/lille risiko for bias; B: signifikant effekt i dobbeltblindet RCT med metodisk bias, få forsøgspersoner eller kun 1 studie tilgængeligt; C: overensstemmende konsensusvurdering ved ekspertpanel; D: signifikant effekt i ikke-kontrollerede studier samt ikkeoverensstemmende konsensusvurdering; E: ingen evidens for gavnlige effekt eller metodisk bias forhindrer konklusion; F: ingen tilgængelige studier.

d) Med undtagelse af samtidig CO-forgiftning.

HYPERBAR ILT-BEHANDLING OG ORGANISERING I DANMARK

Trykkamre er klassificerede som højtspecialiseret medicinsk udstyr og underlagt lovmæssige konstruktions- og sikkerhedskrav, ligesom oxygen er et registreret lægemiddel med erkendte bivirkninger ved højere og længere tids dosering [1, 9, 10]. Intermitterende, kortvarig HBO₂-behandling appliceres ved hjælp af enten et multikammer med plads til flere patienter ad gangen (**Figur 1**) eller et monokammer (**Figur 2**) med plads til én patient. Et monokammer tryksættes sædvanligvis ved brug af oxygen, hvor patienten indånder 100% oxygen fra kammeratmosfæren. Ved behandling i et multikammer tryksættes kammeratmosfæren med atmosfærisk luft,

hvorefter patienterne indånder 100% oxygen enten spontant ved hjælp af en tætsluttende hætte eller maske eller for visse akutte patienter via en endotrakeal intubation og mekanisk ventilation. I Danmark er HBO₂-behandlingen organiseret med ét multikammer på Rigshospitalet (Figur 1), hvor man behandler både ambulante og akutte intensivt behandlingskrævende patienter, og monokamre til primært ambulante HBO₂-behandling på hhv. Aarhus Universitetshospital (to monokamre) og Odense Universitetshospital (to monokamre) (Figur 2). Den ambulante behandling tilbydes især til patienter med iskæmiske sårproblematikker samt patienter med strålefølger i bløddele og knogler. Akutbehandling tilbydes primært til patienter med DCS (Rigshospitalet har landsfunktion for denne diagnose), kulilteforgiftning og nekrotiserende bløddelsinfektioner (NSTI) (Tabel 1).

FIGUR 1 / Rigshospitalets multikammer, etableret i 1997.
(Foto: Ole Hyldegaard).



FIGUR 2 / A. Et monokammer. B. Et moderne, rektangulært konstrueret multikammeranlæg med intensivkapacitet. (Foto: Morten Hedetoft med tilladelse fra professor Michael H. Bennett, Royal Albert Hospital, Sydney).



HBO₂-dosis er defineret ud fra antal behandlinger pr. døgn, oxygenåndingstrykket og eksponeringstid i minutter. Det terapeutiske interval for HBO₂ er for kliniske formål 1,4-3,0 atmosfære absolut (ATA), inden for

hvilket interval bivirkningsprofilen er acceptabel og sikkerheden høj [1]. For de fleste indikationer vil trykket være i intervallet 2,0-2,8 ATA (202,65-283,71 kPa) og varigheden af oxygenindånding 60-90 minutter, men i visse tilfælde helt op til 5-8 timer (sidstnævnte kun for behandling af DCS samt arterielle og venøse gasembolier). Et ambulant behandlingsforløb vil oftest strække sig over 30-40 sessioner med én behandling dagligt på hverdage over en periode på 6-8 uger.

MEKANISMER VED HBO₂-BEHANDLING

Da hæmoglobin under normale ideale pulmonale forhold er nær fuldmættet (95-100%), er effekten ved HBO₂-ånding relateret til det plasmaopløste oxygen. Under behandlingen vil den arterielle oxygentension således overstige 2.000 mmHg, og en vævstension på 200-400 mmHg eller højere kan ses [1, 11] (Tabel 2) [13]. Når blodet forlader den venøse ende af kapillæret, vil det (under HBO₂) fortsat være fuldmættet og det plasmaopløste oxygen tilstrækkeligt til at opretholde det basalmetaboliske humane oxygenforbrug. *Boerema et al* publicerede i 1960 studiet »Life without blood« [14], hvor de påviste det plasmabunde oxygens evne til opretholdelsen af vitale funktioner uden cirkulerende indhold af hæmoglobin (< 0,5%) hos vågne grise under behandling med HBO₂. Gennem de seneste 20 år er der etableret en øget biokemisk baseret erkendelse af HBO₂-behandlingens afledte effekter ved dannelsen af kontrolleret oxidativt stress via reaktive oxygenradikaler (ROS) samt inflammations- og immunmodulerende effekter [12, 15]. ROS og reaktive nitrogenradikaler (RNS) fungerer som vigtige signalmolekyler af betydning for bl.a. sårheling og angiogenese [15, 16]. Den øgede mængde ROS resulterer i højere niveauer af en række vækstfaktorer og aktivering af disses receptorer, øgning af knoglemarvsmobiliserede stam-/progenitorceller, ændringer i β2-integrinfunktion (med nedsat adhæsion af neutrofile celler til endotelceller, som reducerer endotelcelleskaden og kapillær lækage), ændringer i syntesen af monocytkemokin såvel som hæmoxygenase-1, heat-shock-proteiner og HIF-1, der samlet set kan medføre reduceret vævsinflammation og iskæmi, som kendetegner kroniske sår [11, 12, 15]. HBO₂-behandling kan i denne sammenhæng være adjuvans til konventionel sårbehandling af udvalgte sår, der ikke responderer sufficent på standardbehandling, hvis muligt forudgået af karkirurgisk intervention [15]. Det kan dreje sig om selekterede patienter med diabetiske fodsår eller vaskulitis (Figur 3).

TABEL 2 / O₂-indhold i blod ved normo-/hyperbare forhold og 100% O₂-ånding.
 Modificeret efter [12].

	Atmosfærisk luft ved 1 ATA	100% O ₂ ved 1 ATA	HBO ₂ -behandling ved 3 ATA
O ₂ -partialtryk, mmHg	150 ^a	713	2.233
Plasma-O ₂ -indhold, ml/dl blod	0,24 ^b	1,71	4,8
O ₂ -indhold i fuldblod, ml/dl blod	20,24 ^c	21,71	24,8
Nettoændring i plasma-O ₂ -indhold, ml/dl blod (%)	-	+1,47 (7,26)	+4,56 (22,5)

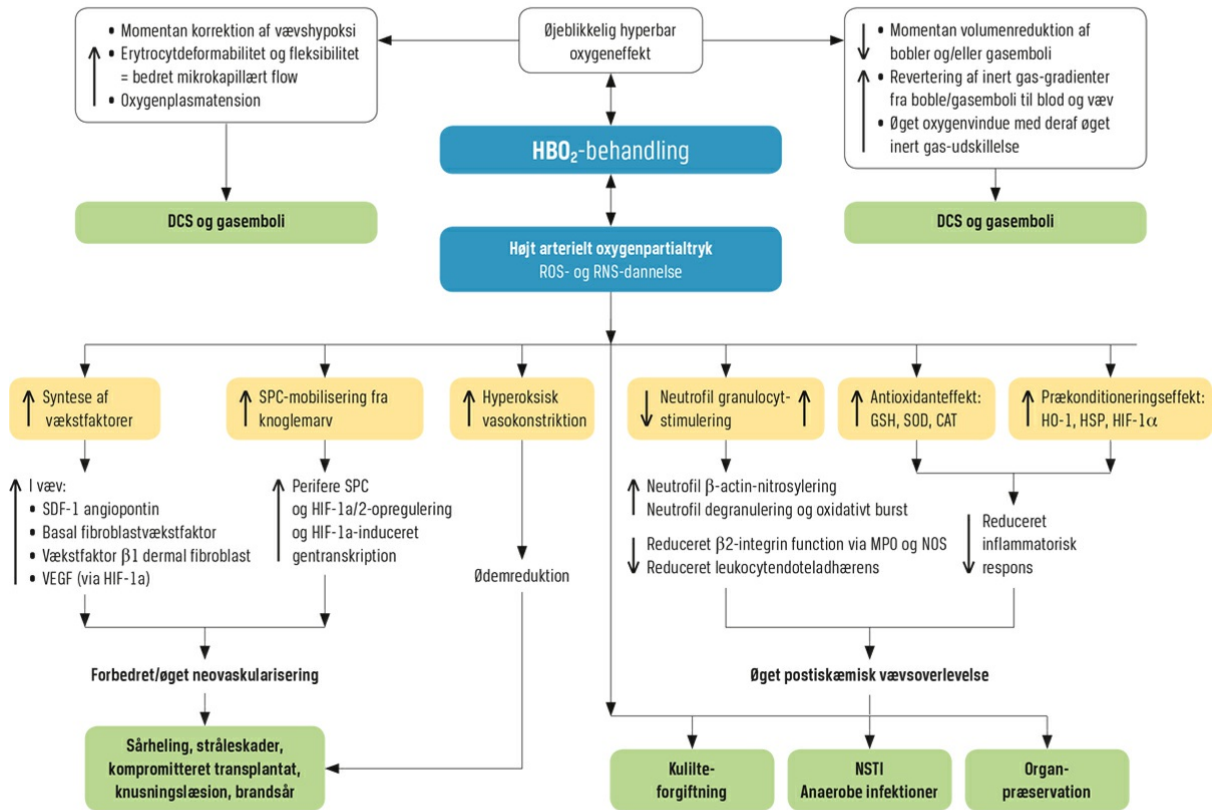
ATA = atmosfære, absolut; HBO₂ = hyperbar O₂.

a) 760 mmHg (atmosfæretryk) ved 20.94% O₂ under hensyn til mættet vanddamp 47 mmHg.

b) Ved Ostwalds opløselighedskoefficient for O₂ på 0,0024 ml O₂/dl blod pr. mmHg og et arterielt O₂ på 100 mmHg, ideelle pulmonale forhold.

c) Forudsat at 1g hæmoglobin binder 1,34 ml O₂ og hæmoglobinkoncentration = 15 g/dl.

FIGUR 3 / Oversigt over hyperbar oxygen-afledte mekanismer relateret til forhøjet vævsoxygenation. Figuren viser de primære effekter som reaktion på øget dannelse af reaktive oxygenradikaler og reaktive nitrogenradikaler. Modificeret efter [11, 17].



CAT = katalase; DCS = trykfaldssyge; GSH = glutationperoxidase; HBO₂ = hyperbar oxygen; HIF = hypoksiinducerbar faktor; HO-1 = hæmoxygenase-1; HSP = heat-shock-protein; MPO = myeloperoxidase; NOS = nitrogenoxidsyntase; NSTI = nekrotiserende bløddelsinfektioner; RNS = reaktive nitrogenradikaler; ROS = reaktive oxygenradikaler; SDF-1 = stromal derivet faktor 1; SOD = superoxiddismutase; SPC = stam-/progenitorceller; VEGF = vaskulær endotelcellevækstfaktor.

REAKTIVE OXYGENRADIKALER VS. ANTIOXIDANTER – DET HYPEROKSISKE-HYPOKSISKE PARADOKS OG KOBLING TIL HYPOKSIINDUCERBAR FAKTOR

Som ovenfor anført er HBO₂ påvist at kunne påvirke cellernes oxygenfølsomhed og dermed transkriptionen af HIF-1 og dets målgener. På samme måde som ved hypoksi kan fluktuationer i det cellulære oxygeniveau efter hyperoksi trigge denne kaskade [8, 18, 19]. Under normale oxygenetensioner adderes to hydroxylgrupper vha. prolylhydroxylaser til HIF-1α i en proces kaldet prolylhydroxylering. Denne proteinmodificering gør det muligt for von Hippel-Lindau-proteinet at genkende og binde sig til HIF-1α, hvilket medfører, at HIF-1α nedbrydes [20, 21]. Ved hypoxiske konditioner vil det cellulære oxygentilbud og ROS være nedreguleret. Mindre HIF-1α hydroxyleres og mere HIF-1α vil optages i cellekernen og bindes til HIF-1β og danne den aktive HIF-gentranskriptor. Under hyperoksi dannes der flere ROS, ligesom der ses en øgning i antioxidative ROS-scavengers som f.eks. glutationperoxidase (GSH) og superoxiddismutase (SOD) [11, 16, 22, 23]. Det kan herefter perspektiveres, at når oxygenetensionen hurtigt normaliseres efter en enkelt hyperoksisk episode, vil ROS-scavenger-ratioen være høj (ROS vs. GSH/SOD) og HIF-1α-subunits vil hydroxyleres (-OH) og inaktiveres via prolylhydroxylasedomæner [8, 21]. Efter gentagne hyperoksiske episoder, som ved gentagne HBO₂-behandlinger, stiger det adaptive niveau af antioxidanter som GSH og SOD, og da halveringstiden for disse er væsentlig længere end for ROS vil ROS-scavenger-ratioen falde (ROS vs. GSH/SOD), som det ses ved hypoksi. En mindre mængde ROS vil kunne binde til prolylhydroxylasedomæner og medføre mindre HIF-1-inaktivering, som

i stedet kan optages i cellekernen og binde til HIF-1 β og danne det aktive HIF-gen til videre transkription [8]. Denne effekt af gentaget hyperbar hyperoksi på HIF-1 og øget transkription af HIF-1-relaterede målgener og dermed cellernes oxygen-sensing har været påvist i en række organer og celletyper [8, 23, 24]. Herudover er effekten af HBO₂-behandling på HIF-1 α -transkription bestemt af timing for HBO₂-interventionen (op- eller nedregulering af HIF-ekspressionen) i forhold til det hypoksiske insult. Ved HBO₂-behandling af et akut iskæmisk, hypoksiske væv med høj HIF-1 α -ekspression vil korrektion af hypoksi medføre normalisering og dermed nedregulering af HIF-1 α – en effekt der er påvist i universelle, akut iskæmisk-hypotensive modeller, cerebral iskæmi og akut pankreatitis [8]. Kliniske, men ikke entydige studier tyder på, at HBO₂-behandling således kan stimulere forandringer i cerebrum, der tidligere har været eksponeret for hypoksi gennem apoplektisk insult eller traumatisk hjerneskade [5, 6, 8, 17]. Den optimale oxygendosering og dosis-respons-kurve i forhold til tryk, tid og antal i relation til HIF-ekspression og klinisk effekt er endnu ikke bestemt.

INFEKTIONER, BAKTERIEL METABOLISME OG OXYGENEFFEKT

HBO₂-behandling er påvist at påvirke det innate immunrespons ved forskellige typer infektioner. Traditionelt bygger begrundelsen for anvendelse af HBO₂ til for eksempel NSTI på retro- og prospektive kliniske og prækliniske data, der viser en bakteriostatisk virkning på anaerob bakterievækst og reduktion i produktionen af bakterietoksiner [1]. Imidlertid er dette synspunkt forenklet, og nyere prækliniske data tyder på, at HBO₂ i kombination med visse typer antibiotika bidrager til opnåelse af infektionskontrol, idet bakterier er underlagt metaboliske tilpasninger til et biofilmmiljø, hvori oxygen indgår [25, 26]. Som led i polymorf nukleare leukocytters respiratoriske burst ved bakteriedrab forbruges oxygen i dannelse af ROS, hydrogenperoxider og RNS (RNS via inducibel nitrogenoxidsyntase). Den faldende oxygentension i biofilmmiljøet inducerer en tilstand med reduceret dvalende metabolisme og anaerob respiration i bakterierne, som sekundært medfører, at antibiotika, der virker på bakteriel metabolisk aktivitet, reduceres i effekt og effektivitet på bakteriedrab [22, 25-27]. Denne type bakteriel biofilmdannelse er påvist ved alvorlige infektioner, såsom NSTI [28], cerebral absces, visse implantatrelaterede cerebrale infektioner, refraktoriske osteomyelitter og kroniske, iskæmiske sår [1, 29]. Den kliniske effekt af HBO₂-behandling på simple såvel som alvorlige infektionstyper foreligger som pro- og retrospektive case-kontrol-studier [1], hvorimod randomiserede, kontrollerede studier mangler, men er nødvendige set i kontekst af en stigende antibiotikaresistens, en aldrende befolkning og kritisk syge infektionsspatienter.

KONKLUSION

HBO₂-behandling er en terapeutisk modalitet, der anvendes rutinemæssigt til en række akutte førlighedstruende tilstande og kroniske sygdomme som DCS, kulilteforgiftninger, NSTI, sårheling og strålefølger. Behandlingen er derfor relevant i flere forskellige lægelige specialer (Tabel 1). Begrænset kendskab til HBO₂-behandlingens metode og anvendelse i bredere lægelig forstand gør sammen med brugen af et ikkepatenteret lægemiddel (oxygen) og fravær af lægemiddelindustriell interesse udvikling af potentielt nye indikationer og kliniske undersøgelser til en stadig, men nødvendig udfordring. Flere randomiserede studier efterspørges, men de er kompliceret af en logistisk og ressourcekrævende blindingsprocedure. I takt med øget patofysiologisk erkendelse af oxygens virkninger og bivirkninger [1, 8, 10, 15] dukker nye, eksplorative forskningsområder op, som f.eks. behandling af følger efter traumatisk hjerneskade eller apoplektisk insult [4, 5, 30]. Klinikere, der er involveret i HBO₂-behandling, forbliver imidlertid bevidste om behovet for kliniske studier af høj kvalitet, før nye indikationer introduceres [1, 4, 17].

KORRESPONDANCE: Ole Hyldegaard. E-mail: ole.hyldegaard@regionh.dk

ANTAGET: 8. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. oktober 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Hyperbaric oxygen therapy

Ole Hyldegaard & Morten Hedetoft

Ugeskr Læger 2020;182:V06200463

Hypoxia triggers hypoxia-inducible factor (HIF). Not only hypoxia triggers downstream HIF target genes for transcription, as intermittent hyperoxia also possesses similar capabilities, suggesting that fluctuations in oxygen availability may be equally important for inducing HIF transcription. This review describes some of the mechanisms, whereby intermittent hyperbaric hyperoxia may explain some of the observations during hyperbaric oxygen therapy such as enhanced wound healing, angiogenesis and tissue healing, and concludes that oxidative stress enhances certain antibiotics in infection control.

LITTERATUR

1. Moon RE. Hyperbaric oxygen therapy indications. 14th ed. Best Publishing Company, 2019.
2. Behnke AR, Shaw LA, Messer AC et al The circulatory and respiratory disturbances of acute compressed-air illness and the administration of oxygen as a therapeutic measure. *Am J Physiol* 1936;114:526-33.
3. Goodmann MV, Workman RD. Minimal recompression, oxygen-breathing approach to treatment of decompression sickness in divers and aviators. US Navy Experimental Diving Unit, 1965.
4. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med* 2017;47:33-7.
5. Wang F, Wang Y, Sun T et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of traumatic brain injury: a meta-analysis. *Neurosci* 2016;37:693-701.
6. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y et al. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients – randomized, prospective trial. *PLoS One* 2013;8:e53716.
7. Fandrey J, Schödel J, Eckardt KU et al. Now a nobel gas: oxygen. *Eur J Physiology* 2019;471:1343-58.
8. Hadanny A, Efrati S. The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules* 2020;10:958.
9. Clark J. Oxygen toxicity. I: Thom TN, red. *Physiology and medicine of hyperbaric oxygen therapy* Saunders: Philadelphia, 2008:527-63.
10. Heyboer 3rd M, Sharma D, Santiago W et al. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified. *Adv Wound Care* 2017;6:210-24.
11. Thom SR. Hyperbaric oxygen – its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011;127(suppl 1):131S-41S.
12. Sen KC. Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen* 2009;17:1-18.
13. Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *Int J Gen Med* 2018;11:431-42.
14. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH et al. Life without blood. *Ned Tijdschr Geneesk* 1960;104:949-54.
15. Gottrup F, Dissemond J, Baines C et al. Use of oxygen therapies in wound healing, with special focus on topical and hyperbaric oxygen treatment. *J Wound Care* 2017;26:S1-S42.
16. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* 2009;106:988-95.
17. Bennett MH, Mitchell SJ. Emerging indications for hyperbaric oxygen. *Curr Opin Anesthesiol* 2019;32:792-8.
18. Rocco M, D'Itri L, Bels DD et al. The "normobaric oxygen paradox": a new tool for the anesthetist? *Minerva Anesthesiol*

- 2014;80:366-72.
19. Cimino F, Balestra C, Germonpré P et al. Pulsed high oxygen induces a hypoxic-like response in human umbilical endothelial cells and in humans. *J Appl Physiol* 2012;113:1684-9.
 20. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis and disease. *N Engl J Med* 2011;365:537-47.
 21. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:343-54.
 22. van Acker H, Coenye T. The role of reactive oxygen species in antibiotic-mediated killing of bacteria. *Trends Microbiol* 2017;25:456-66.
 23. Hu Q, Liang Z, Chen D et al. Delayed hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis through reactive oxygen species/hypoxia-inducible factor-1 α / β -catenin pathway in middle cerebral artery occlusion rats. *Stroke* 2014;45:1807-14.
 24. Salhanick SD, Belikoff B, Orlow D et al. Hyperbaric oxygen reduces acetaminophen toxicity and increases HIF-1 α expression. *Acad Emerg Med* 2006;13:707-14.
 25. S nderholm M, Bjarnsholt T, Alhede M et al. The consequences of being in an infectious biofilm: microenvironmental conditions governing antibiotic tolerance. *Int J Mol Sci* 2017;18:2688.
 26. Jensen P , M ller SA, Lerche CJ et al. Improving antibiotic treatment of bacterial biofilm by hyperbaric oxygen therapy: not just hot air. *Biofilm* 2019;1:100008.
 27. Crabbe A, Jensen P , Bjarnsholt T et al. Antimicrobial tolerance and metabolic adaptations in microbial biofilms. *Trends Microbiol* 2019;27:850-63.
 28. Siemens N, Chakrakodi B, Shambat SM et al. Biofilm in group A streptococcal necrotizing soft tissue infections. *JCI Insight* 2016;1:e87882.
 29. Bartek Jr J, S kyrman S, Nekludov M et al. Hyperbaric oxygen therapy as adjuvant treatment for hardware-related infections in neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2018;96:100-7.
 30. Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients – a retrospective analysis. *Restor Neurol Neurosci* 2020;38:93-107.