

## Hiperbaria tlenowa w patologii ucha wewnętrznego - fakty i mity

### Hyperbaric oxygen therapy in the pathology of the inner ear – facts and myths

WALDEMAR NAROŻNY

Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani AM w Gdańsku

W pracy przedstawiono podstawowe fakty dotyczące skutków fizycznych, biochemicznych i fizjologicznych przebywania w warunkach hiperbarii tlenowej (HBO). Omówiono wskazania, przeciwwskazania, powikłania oraz potencjalne zagrożenia zdrowotne tej procedury medycznej. Przybliżono sposób utlenowania nieuszkodzonego i uszkodzonego ucha wewnętrznego oraz oceniono wartość HBO w leczeniu nagłego niedosłuchu czuciowo-nerwowego. Wiedza dotycząca HBO pozwala na krytyczne spojrzenie na wiarygodność mitów krążących wokół tej procedury medycznej.

**Słowa kluczowe:** ucho wewnętrzne, hiperbaria tlenowa, wskazania, przeciwwskazania, powikłania, mity

The basic information about physical, biochemical and physiological effects of staying in oxygen hyperbaric environment has been presented. Indications, contraindications, complications and potential risks associated with that medical procedure have been reported. Oxygenation of healthy and damaged inner ear has been explained and the value of oxygen hyperbaric therapy in the treatment of sudden sensorineural hearing loss has been assessed. The facts about oxygen hyperbaric therapy lead to a critical opinion on some myths connected with that procedure.

**Key words:** inner ear hyperbaric oxygen therapy (HBO), indication, contraindication, complications, myths

### Utlenowanie ucha wewnętrznego

Każda cząsteczka hemoglobiny zawierająca cztery hemy może przyłączyć naraz taką samą liczbę cząsteczek tlenu. Proces przyłączania tlenu do hemoglobiny (utlenowanie do oksyhemoglobiny - HbO<sub>2</sub>) zachodzi w płucach. W tkankach, w warunkach obniżonego pO<sub>2</sub>, większej koncentracji CO<sub>2</sub>, wyższej kwasowości i wyższej temperatury - oksyhemoglobina dysocjuje uwalniając do środowiska transportowany tlen cząsteczkowy.

Krew mężczyzny zawiera około 160 g/l hemoglobiny, krew kobiety około 140 g/l hemoglobiny. Każdy gram hemoglobiny, przy pełnym wysyceniu tlenem, może przenieść 1,34 ml tlenu. W litrze krwi utlenowanej (wysycenie hemoglobiny tlenem około 100%), przy pO<sub>2</sub> 100 mmHg (13,3 kPa) znajduje się więc około 190-210 ml

tlenu związanego z hemoglobina. Niewielka, ale ważna w leczeniu chorób ucha wewnętrznego ilość tlenu (około 3 ml/l) rozpuszczona jest w surowicy krwi. Już czwarta część ilości tlenu znajdującego się we krwi w warunkach fizjologicznych pozwala na sprawne funkcjonowanie organizmu [1].

Rolą ślimaka jest przeniesienie energii akustycznej z okienka przedsionka do komórek rzęsatych narządu Cortiego oraz zamiana tej energii na potencjały czynnościowe nerwu słuchowego. Potencjały rejestrowane ze ślimaka są wypadkową jego potencjału mikrofonicznego i sumacyjnego oraz potencjału czynnościowego nerwu VIII. Sprawność działania ślimaka zależna jest od poziomu zaopatrzenia jego struktur w tlen i substancje energetyczne [1-5].

Transport tlenu do ślimaka odbywa się dwiema drogami: drogą naczyniową i drogą dyfuzji tlenu przez błonę okienka okrągłego [3,6]. Narząd Cortiego nie jest bezpośrednio zaopatrywany w krew, a tym samym w tlen i substancje odżywcze. Tlen dostaje się do niego drogą dyfuzji z prążka naczyniowego przez endolimfę przewodu ślimakowego i, jak przedstawiono powyżej, drogą dyfuzji z przestrzeni ucha środkowego przez błonę okienka okrągłego do perylimfy. Dyfuzja tlenu poprzez błonę okienka okrągłego możliwa jest przy wysokim pO<sub>2</sub>

Nadesłano: 12.05.2006

Oddano do druku: 19.07.2006

### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani AM w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
tel. (058) 349 22 98, fax (058) 346 11 97; e-mail: naroznyw@wp.pl

w jamie bębenkowej, a ilość tlenu przechodząca tą drogą pokrywa 10-15% zapotrzebowania tlenowego struktur głównie pierwszego zakrętu ślimaka [3]. Obserwacje wzrostu potencjału mikrofonicznego ślimaka świnki morskiej po pośmiertnym poddaniu jej hiperbarii tlenowej, dokonane przez Lamma i wsp. [7], potwierdzają istotność tej drogi zaopatrzenia ślimaka w tlen.

Zaopatrzenie w tlen perylimfy i endolimfy drogą naczyniową jest odmienne. Do perylimfy w schodach przedsionka tlen dostarczany jest bezpośrednio poprzez tętnicę ślimakową biegnącą we wrzecionku do rozgałęzień znajdujących się na górnej i bocznej ścianie ślimaka dochodzących do końcowych naczyń w więzadle spiralnym. Do endolimfy w przewodzie ślimakowym tlen dostarczany jest przez gęstą sieć naczyń znajdujących się w prążku naczyniowym. Nie do końca wyjaśniona jest rola naczyń zlokalizowanych w wyniosłości spiralnej. Według Lawrence'a i wsp. [8] pełnią one rolę odżywczą, zbliżoną do funkcji prążka naczyniowego. Ze względu na wysoki poziom tlenowych przemian metabolicznych prążka naczyniowego tylko niewielka, pozostała część tlenu może przejść na drodze dyfuzji do endolimfy. Dyfuzja tlenu zachodzi również przez błonę przedsionkową i błonę podstawną mając jednak tylko nieznaczny wpływ na całość transportu tlenu w ślimaku [9,10].

Badania nad poziomem przemian energetycznych w ślimaku, zarówno w stanach fizjologii, jak i patologii ucha wewnętrznego (niedotlenienie, obniżenie temperatury ciała, leki, m.in. ototoksyczne, hałas i inne), prowadzone były od dawna. Już w 1962 r. Chou i wsp. [11] zaobserwowali wysokie zapotrzebowanie tlenowe na poziomie prążka naczyniowego w porównaniu nie tylko do pozostałych struktur ucha wewnętrznego, ale również tkanek i narządów dotychczas uznawanych za wysoce aktywne metabolicznie. Według Meyera i wsp. [12] spożycie tlenu w tkankach prążka naczyniowego jest największe w zakręcie podstawnym, malejąc w kolejnych zakrętach. Podwyższone spożycie tlenu wykazali oni również na poziomie błony przedsionkowej, uważanej przez większość badaczy za strukturę odgrywającą bierną rolę w procesach energetycznych. Badania enzymatyczne tkanek ślimaka wykazały szczególnie wysoką aktywność enzymów rozkładających związki wysoce energetyczne, np. ATP w obrębie prążka naczyniowego, podczas gdy w komórkach słuchowych, zwłaszcza zewnętrznych – enzymów charakterystycznych dla glikolizy [cyt. wg 2].

Badania ciśnienia parcjalnego tlenu w różnych miejscach przewodu ślimakowego, choć różnią się one wartościami w poszczególnych doniesieniach, wykazały, że jest ono najwyższe w pobliżu prążka naczyniowego (44-70 mmHg; 5,9-9,3 kPa), niższe w okolicy błony przedsionkowej (40-45 mmHg; 5,3-5,8 kPa), a najniższe w okolicy narządu spiralnego (16-25 mmHg; 2,1-3,3 kPa) osiągając w niektórych jego miejscach poziom krytyczny (3-4 mmHg; 0,4-0,5 kPa) [3,13].

Nagahara i wsp. [14] wykazali, że  $pO_2$  w tkankach prążka naczyniowego zależne jest od skuteczności mechanizmów autoregulacyjnych (głównie na drodze chemicznej) w obrębie naczyń prążka, których sprawność jest optymalna przy ciśnieniu tętniczym krwi 40-80 mmHg.

Komórki prążka naczyniowego uzyskują energię na drodze procesów katabolicznych – tlenowych, zaś komórki narządu spiralnego na drodze metabolizmu bez-tlenowego – glikolitycznego. Opinię powyższą potwierdzają takie obserwacje, jak błyskawiczny spadek ilości ATP w prążku naczyniowym w trakcie niedotlenienia przy łagodnym jego obniżaniu się w narządzie Cortiego oraz wysoki poziom enzymów mitochondrialnych w komórkach prążka naczyniowego, a w komórkach narządu Cortiego – enzymów związanych z glikolizą [cyt. wg 2].

### **Hiperbaria tlenowa - historia, wskazania, przeciwwskazania**

Hiperbaria tlenowa (HBO) jest metodą leczenia tlenem hiperbarycznym, polegającą na oddychaniu pacjenta 100% tlenem w komorze leczniczej, w której ciśnienie otoczenia jest większe od 1 ATA. Obecny zasób wiedzy wskazuje, że ciśnienie powinno wynosić co najmniej 1,4 ATA. Leczenie może być prowadzone w komorze jednoniejscowej (*monoplace*) lub wieloniejscowej (*multiplace*) dla 2 lub więcej osób. Oddychanie 100% tlenem przy ciśnieniu otoczenia 1 ATA lub ekspozycja tylko części ciała na 100% tlen nie stanowi leczenia HBO [15,16].

Rozwój terapii hiperbarycznej nieodłącznie związany był z nurkowaniem oraz rozwojem technik leczenia sprężonym powietrzem. Pierwszą osobą poddaną działaniu podwyższonego ciśnienia, według nie do końca wiarygodnego przekazu historycznego, miał być Aleksander Wielki. Opuszczono go, prawdopodobnie w 320 r. p.n.e., na dno Cieśniny Bosfor w specjalnie w tym celu skonstruowanej szklanej beczce [15,16].

Początki terapii hiperbarycznej wiążą się z osobą brytyjskiego lekarza Henshawa, który w roku 1662 zbudował urządzenie zwane „*domicilium*” lecząc w nim, za pomocą sprężonego powietrza, schorzenia płucne. Rozkwit terapii hiperbarycznej sprężonym powietrzem nastąpił w XIX w. w Europie. Komory hiperbaryczne powstały wówczas w wielu krajach Europy, m.in. we Francji, Holandii, Belgii, Anglii, Szwajcarii i Włoszech. W 1855 r. Bertin opublikował pierwszy podręcznik medycyny hiperbarycznej. Przegląd piśmiennictwa dotyczącego tego zagadnienia, sporządzony w 1877 r. przez Arntzeniusa, zawierał już 300 pozycji.

Mimo, że tlen został „odkryty” przez Josepha Priestley'a już w 1775 r., to zastosowanie w terapii jego formy sprężonej zostało znacznie opóźnione przez odkrycie w 1789 r. przez Lavoisiera i Saguina toksyczności tego gazu. W pierwszym podręczniku dotyczącym leczenia tlenem, napisanym w 1796 r. przez Beddoesa

i Watta, pominięto całkowicie temat leczenia tlenem hiperbarycznym. Również pierwsza tlenowa komora hiperbaryczna, stworzona w 1917 r. przez Drägera, nigdy nie weszła do produkcji.

Choć w Ameryce Północnej pierwsze dwie komory powstały już w 1860 r. i 1861 r. (Ontario, Nowy Jork), to największą sławą, nie do końca związaną z dokonaniami medycznymi, cieszyła się działalność doktora Cunninghama. W 1920 r. zbudował on w Kansas City komorę do leczenia ofiar słynnej epidemii grypy „hiszpanki”. Awaria techniczna komory w 1923 r. i śmierć w płomieniach wszystkich chorych nie zmniejszyła entuzjazmu doktora Cunninghama, który w 1928 r. zbudował drugą, tym razem największą na świecie komorę w kształcie kuli o średnicy 20 m z pięcioma kondygnacjami wewnątrz. Leczył on w niej m.in. chorych z cukrzycą, kiłą, nadciśnieniem, nowotworami. Amerykańskie Towarzystwo Medyczne, nie otrzymując od Cunninghama żądanych przez nie informacji o sposobie leczenia i uzyskiwanych wynikach, powzięło podejrzenie, że w tym przypadku względy ekonomiczne wzięły górę nad medycznymi i doprowadziło w 1936 r. do zamknięcia komory.

Pierwszymi, którzy zdecydowali się zastosować tlen hiperbaryczny w leczeniu chorych z chorobą dekompresyjną byli Behnke i Shaw w 1937 r. Ojcem nowoczesnej medycyny hiperbarycznej, według opinii większości, jest Holender Boerema. W 1959 r. wspólnie ze współpracownikami [17] przeprowadzili klasyczny eksperyment udowadniając, że do życia w warunkach hiperbarii tlenowej wystarcza tlen zawarty (rozpuszczony) jedynie w surowicy krwi. Obiektem doświadczenia była świnia, oddychająca przez 45 min. 100% tlenem w komorze hiperbarycznej 3 ATA w sytuacji, gdy w jej układzie krążenia znajdowała się krew pozbawiona elementów komórkowych (bez hemoglobiny).

Pierwszy Międzynarodowy Kongres Medycyny Hiperbarycznej odbył się w 1963 r. w Amsterdamie, a w 1976 r. zawiązano w USA *Committee on Hyperbaric Oxygenation of the Undersea Medical Society*, przemianowany w 1986 r. na *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS). W 1983 r. powstał *American College of Hyperbaric Medicine*. Europejską organizacją, skupiającą narodowe towarzystwa naukowe medycyny hiperbarycznej, jest założony w 1989 r. *European Committee for Hyperbaric Medicine* (ECHM).

Wskazania do leczenia HBO oparte są na wynikach zarówno prac doświadczalnych, jak i obserwacji oraz wiarygodnych badań klinicznych nad skutkami fizycznymi, fizjologicznymi i biochemicznymi przebywania w warunkach hiperbarii tlenowej (HBO). Wiadomym jest, że w jednym litrze surowicy krwi rozpuszczonych jest 3 ml tlenu. Oddychanie 100% O<sub>2</sub> w warunkach normobarycznych zwiększa ilość tlenu rozpuszczonego

w surowicy krwi do ok. 20 ml/l. Oddychanie 100% tlenem w warunkach hiperbarycznych, np. 2,5 ATA prowadzi do wzrostu ilości tlenu do ok. 50 ml w jednym litrze krwi. Wystarcza to do pokrycia zapotrzebowania na tlen wszystkich tkanek człowieka pozostającego w spoczynku. Potwierdzeniem tego założenia były wyniki eksperymentu Boeremy i wsp. [17].

Stwierdzono, że podczas leczenia HBO: 1. zmniejsza się, wraz ze wzrostem ciśnienia (zgodnie z prawem Boyle–Mariotte’a), objętość pęcherzyków gazu we krwi; 2. zmniejsza się okres połowicznego rozpadu karboksyhemoglobiny; 3. dochodzi do skurczu naczyń i zmniejszenia obrzęku uszkodzonych tkanek; 4. dochodzi do proliferacji fibroblastów; 5. dochodzi do aktywacji tworzenia włosowatych naczyń krwionośnych; 6. hamowany jest rozwój bakterii beztlenowych; 7. wzrasta zależna od komórek obojętnochnych aktywność przeciwbakteryjna; 8. dochodzi do poprawy aktywności osteoklastów [15,16].

Wskazania do leczenia tlenem hiperbarycznym, określone przez UHMS, obejmują [15,16,18,19]:

- zatory powietrzne i gazowe,
- zatrucia CO,
- zespół klostridialnej zgorzeli gazowej,
- urazy tkanek miękkich,
- ostre pourazowe zespoły niedokrwienne,
- chorobę dekompresyjną,
- trudno gojące się rany,
- stany wyjątkowo dużej utraty krwi,
- ropnie wewnątrzczaszkowe,
- martwicze zakażenia tkanek miękkich,
- odporne na leczenie zapalenia kości,
- późne uszkodzenia popromienne,
- zagrożone odrzuceniem przeszczepu skórne,
- oparzenia termiczne,
- promienicę.

Podlegająca analizie co trzy lata lista wskazań sporządzana przez UHMS jest honorowana przez większość instytucji finansowych i firm ubezpieczeniowych przy podejmowaniu decyzji o pokryciu niemałych (cena jednego sprzężenia - około 300 \$) kosztów leczenia tą metodą.

Kilkunastoletnie doświadczenie Kliniki Gdańskiej i Krajowego Ośrodka Medycyny Hiperbarycznej w Gdyni w stosowaniu HBO w otolaryngologii pozwala rekomendować leczenie tlenem hiperbarycznym w następujących „otolaryngologicznych” jednostkach chorobowych: nagły niedosłuch czuciowo-nerwowy, zmiany popromienne tkanek miękkich głowy i szyi, osteoradionekroza kości twarzoczaszki, radionekroza krtani, zapalenia szpiku kości twarzoczaszki, zagrożone odrzuceniem płaty skórno-mięśniowe, trudno gojące się rany pooperacyjne głowy i szyi, martwicze „złośliwe” zapalenie ucha zewnętrznego [18-24].



Pierwsza i Siódma Europejska Konferencja Zgodności ECHM, które odbyły się odpowiednio w 1994 r. i 2004 r. we Francji w Lille, ustalając wskazania do leczenia HBO podzieliły swoje zalecenia na trzy typy: typ 1 (1R) - leczenie HBO bardzo zalecane; typ 2 (2R) - leczenie HBO zalecane; typ 3 (3R) - leczenie HBO dopuszczalne (opcjonalne), stanowiące dodatkową korzyść leczniczą, mogącą poprawić ostateczny wynik. Nagły niedosłuch czuciowo-nerwowy (NNCN) został zaliczony do wskazań typu 2. Różnica pomiędzy listą UHMS i ECHM polega na braku NNCN wśród wskazań UHMS (obecnego wśród wskazań ECHM), a wśród wskazań ECHM braku stanu wyjątkowo dużej utraty krwi (obecnego wśród wskazań UHMS) [15,16]. Przeszkodą dla UHMS do uwzględnienia NNCN na liście wskazań, a dla ECHM - zaliczenia NNCN do wyższego typu zaleceń, jest brak dostatecznej liczby wiarygodnych, randomizowanych, prospektywnych badań, z zastosowaniem „podwójnie ślepej próby”, potwierdzających skuteczność hiperbarii tlenowej w leczeniu tego schorzenia [20-24].

Bezwzględny przeciwwskazaniem do HBO są [15,16]:

- nieleczona odma opłucnowa
- oraz chemioterapia (cisplatyna, disulfiram, adriamycyna).

Przeciwwskazaniami względnymi są:

- ostra infekcja górnych dróg oddechowych,
- rozedma płuc,
- przebyte zabiegi operacyjne płuc i/lub kości skroniowej,
- podwyższona temperatura ciała,
- ciąża,
- klaustrofobia,
- drgawki.

### **Badania doświadczalne nad wpływem HBO na ucho wewnętrzne**

Uszkodzające działanie hałasu na ucho wewnętrzne jest wynikiem zarówno jego wpływu mikromechanicznego, jak i zaburzeń metabolicznych związanych ze stresem oksydacyjnym i produkcją w nadmiarze wolnych rodników, nadmiernym wytwarzaniem kwasu glutaminowego na synapsach między komórkami słuchowymi wewnętrznymi a włóknami nerwowymi aferentnymi i zaburzeniami krążenia w prążku naczyniowym [5,25-27]. Zmiany metaboliczne często poprzedzają występowanie zmian morfologicznych. Polegają one na wzmożeniu metabolizmu komórkowego (wzmożenie syntezy protein, fosfolipidów, glukozy) prowadzącego do wzrostu spożycia tlenu przez uszkodzone tkanki i niedotlenienia. Lamm i wsp. [28,29] udowodnili, że niedotlenienie i niedosłuch pojawiają się przed zmniejszeniem przepływu krwi w ślimaku. Niedotlenienie to jest nasilane dodatkowo przez uwalnianie przez uszkodzone

tkanki (m.in. w wyniku działania wolnych rodników) prostaglandyn, leukotrienów i cytokin pozapalnych. Niedotlenienie prowadzi do zaburzeń w działaniu pompy  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , czego efektem końcowym jest uszkodzenie lub zniszczenie komórki słuchowej z wszystkimi tego stanu konsekwencjami [2,30].

Jednym z efektów końcowych działania czynników uszkodzających ucho wewnętrzne jest spadek  $\text{pO}_2$  w jego płynach. Za przyczynę tego obniżenia uważa się m.in. zaburzenia w mikrokrążeniu i zmniejszenie ilości tlenu dostarczonego do ślimaka. Każde obniżenie  $\text{pO}_2$  w płynach ucha wewnętrznego to niebezpieczeństwo uszkodzenia ślimaka [4,15,16,30].

Jedyną, znaną obecnie leczniczą metodą podwyższenia  $\text{pO}_2$  w płynach ucha wewnętrznego jest hiperbaria tlenowa [15,16]. Występującemu w trakcie HBO wzrostowi  $\text{pO}_2$  w płynach ucha wewnętrznego badanych zwierząt towarzyszy zazwyczaj powrót sprawności elektrofizjologicznej ślimaka [7,29].

Lamm i wsp. wykazali, że hałas szerokopasmowy (106 dB, 120 dB), jak i uraz akustyczny (156 dB) doprowadzają do kilkudziesięcioprocentowego obniżenia  $\text{pO}_2$  w płynach ucha wewnętrznego świnek morskich, stwierdzanego podczas, jak i w kilkadziesiąt minut po ukończeniu ekspozycji na hałas [31].

Oddychanie tlenem hiperbarycznym 2,6 ATA doprowadza u zdrowych świnek do wzrostu  $\text{pO}_2$  o 453,1% [31]. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów [32-34]. U zdrowych świnek pod wpływem HBO dochodzi również do wzrostu potencjału mikrofonicznego ślimaka (CM) i potencjału czynnościowego nerwu VIII [31,35].

U świnek morskich uprzednio poddanych uszkodzającemu działaniu hałasu HBO doprowadza do wzrostu  $\text{pO}_2$  w perylimfie (106 dB - o 560%; 120 dB - o 280%; uraz akustyczny 156 dB - o 380%) [31].

HBO poza kilkukrotnym wzrostem  $\text{pO}_2$  w płynach ucha wewnętrznego świnek morskich poddanych uprzednio uszkodzającemu działaniu hałasu prowadzi równocześnie do nieznacznego spadku przepływu krwi w ślimaku i wzrostu potencjału czynnościowego nerwu VIII, nie wywierając wpływu na obniżony działaniem hałasu potencjał mikrofoniczny ślimaka (CM) i podwyższony próg ABR [31]. U szczurów, u których poziom uszkodzenia słuchu badano za pomocą ABR, hiperbaria tlenowa prowadziła do zmniejszenia stopnia uszkodzenia po narażeniu na hałas, zwłaszcza w tonach wysokich [36].

Ponadto Mathieu i wsp. [37] stwierdzili, że tlen hiperbaryczny zwiększa zdolność erytrocytów do odkształcania się, obniża hematokryt i zmniejsza lepkość krwi. Pilgramm i wsp. [38] wykazali, że pod wpływem HBO dochodzi do wzrostu elastyczności erytrocytów. Powyższe zmiany prowadzą do poprawy mikrokrążenia i ułatwień w wymianie tlenowej zachodzącej w tkankach.

## Badania kliniczne nad rolą HBO w leczeniu nagłego niedosłuchu czuciowo-nerwowego

Pierwsze prace dotyczące zastosowania tlenu hiperbarycznego w leczeniu schorzeń ucha wewnętrznego były dziełem w 1970 r. - Appaix i wsp. [39], a w 1971 r. - Lamma i wsp. [40]. W Polsce, jako pierwszy, próbę leczenia tlenem hiperbarycznym chorych z niedosłuchem odbiorczym podjął, na przełomie lat 70. i 80., Stawiński [41]. Warunki techniczne ówczesnych sprężen różniły się w sposób znaczny od współczesnych. Stawiński prowadził leczenie w adoptowanej do tego celu, jednomiejscowej komorze ratunkowej dla nurków; zastosował ciśnienie lecznicze 160 kPa, czas sprężania wynosił 36 minut, w tym kompresja 10 minut, a dekompresja 6 minut.

Nagły niedosłuch czuciowo-nerwowy (NNCN) jest rzadkim, występującym nagle schorzeniem ucha wewnętrznego o nie wyjaśnionej etiologii i trudnym do przewidzenia przebiegu klinicznym, z którym związanych jest kilka problemów medycznych. Zasadniczym jest brak skutecznej metody leczenia tego schorzenia [20,22,23,41-43]. Ocena skuteczności stosowanych sposobów leczenia jest utrudniona występowaniem u 25-65% chorych z NNCN samoistnego powrotu słuchu do normy [30,43]. Dla oceny rzeczywistej wartości danego sposobu leczenia najwartościowsze wydaje się jego samodzielne zastosowanie (monoterapia). Budzi to jednak opór natury moralnej, zwłaszcza w leczeniu schorzenia takiego jak NNCN, o możliwej wieloczynnikowej genezie.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że tylko u 18 chorych z NNCN zastosowano HBO jako monoterapię pierwotną uzyskując poprawę słuchu o więcej niż 20 dB u 17 spośród nich [42]. Wartość HBO jako wtórnej (zastosowanej po uprzednim nieskutecznym leczeniu farmakologicznym) monoterapii była przedmiotem zbiorczego zestawienia Lamma i wsp. [42]. Opracowanie to obejmuje 2338 chorych leczonych tlenem hiperbarycznym pomiędzy 2 a 6 tygodniem od wystąpienia NNCN. U 54,3% uzyskano poprawę słuchu większą niż 20 dB, u 32,3% - 10-20 dB, u 13,4% - mniej niż 10 dB.

Cenne wnioski płyną z 13 prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych projektów badawczych prowadzonych w latach 1979-2002 w celu opracowania skutecznych metod leczenia NNCN, m.in. z zastosowaniem HBO [15]. Większość autorów podkreśla dużą wartość HBO jako cennego uzupełnienia dotychczasowych sposobów leczenia NNCN [44-46]. Aslan i wsp. podkreślają szczególnie korzystne wyniki leczenia tlenem hiperbarycznym chorych poniżej 50 r.ż. [44]. Racic i wsp. i Fattori i wsp. uznają HBO jako metodę pierwotnego leczenia NNCN skuteczniejszą niż leki reologiczne [47, 48]. Inci i wsp. i Murakawa i wsp. podnoszą szczególną wartość HBO terapii NNCN po uprzednim nieskutecznym jego farmakologicznym leczeniu [49,50].

## Mity dotyczące działania tlenu hiperbarycznego na ustrój człowieka

Niedopowiedzenia związane z wpływem HBO na ustrój człowieka ogniskują się wokół powikłań medycznych HBO i potencjalnych zagrożeń zdrowotnych mogących pojawiać się w trakcie terapii tlenem hiperbarycznym.

### Powikłania HBO

Stosowanie HBO, podobnie jak realizowanie każdej innej procedury medycznej, związane jest z możliwością wystąpienia powikłań. Można je podzielić na powikłania biologiczne i techniczne.

### Powikłania biologiczne HBO

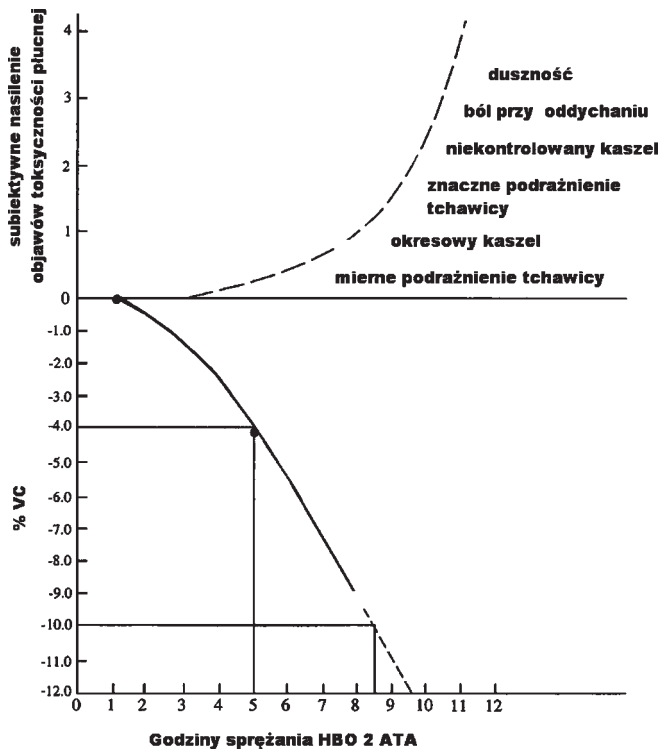
Wśród powikłań biologicznych wyróżnia się trzy grupy powikłań [15,16,51]:

1. związane z toksycznością tlenu;
2. związane z urazem ciśnieniowym;
3. oczne.

**Ad. 1.** O toksyczności tlenu donosili już w 1789 r. Lavoisier i Seguin, co stało się przyczyną kilkudziesięcioletniego zaprzestania wszelkich prób nad zastosowaniem tlenu w medycynie. Toksyczność tlenu dzieli się na płucną i związaną z toksycznym wpływem na centralny układ nerwowy (CUN) [15,16,51].

Toksyczność płucna tlenu związana jest z długotrwałą ekspozycją organizmu na 100% tlen w warunkach normalnego, jak i podwyższonego ciśnienia. Wczesnym objawem zatrucia tlenem są: uczucie podrażnienia krtań i tchawicy, obrzęk błony śluzowej nosa, okresowy ból krtani. Objawy te mogą pojawić się po 24 godz. oddychania 100% tlenem w warunkach normobarycznych bądź po 6 godz. oddychania 100% tlenem pod ciśnieniem 2 ATA. Kontynuowanie oddychania czystym tlenem prowadzi do pogłębiania się zaburzeń oddechowych, niekontrolowanego, stałego kaszlu, a w końcowej fazie - ostrej duszności. Objawy te pojawiają się już po 10 godz. oddychania 100% tlenem pod ciśnieniem 2 ATA. Pogarszanie się stanu klinicznego łączy się ze zmniejszaniem pojemności życiowej płuc (VC) (ryc. 1). Wczesne objawy toksyczności płucnej są odwracalne. Praktycznym sposobem unikania objawów toksyczności płucnej tlenu jest jego podawanie sposobem przerywanym, np. podawanie 100% tlenu w trzech 20 min. okresach przedzielonych 5 min. przerwami oddychania sprężonym powietrzem (ryc. 2) [15,16,51].

Toksyczny wpływ tlenu na centralny układ nerwowy (CUN) może ujawnić się już po krótkim czasie oddychania 100% tlenem w warunkach podwyższonego, do co najmniej 2 ATA, ciśnienia. Im wyższe ciśnienie sprężenia, tym szybciej mogą wystąpić objawy kliniczne toksycznego wpływu tlenu na CUN (3 ATA - 2 godz.; 7 ATA - 5 min.). Najbardziej charakterystyczne objawy to uogólnione drgawki typu *grand mal*. Napad może



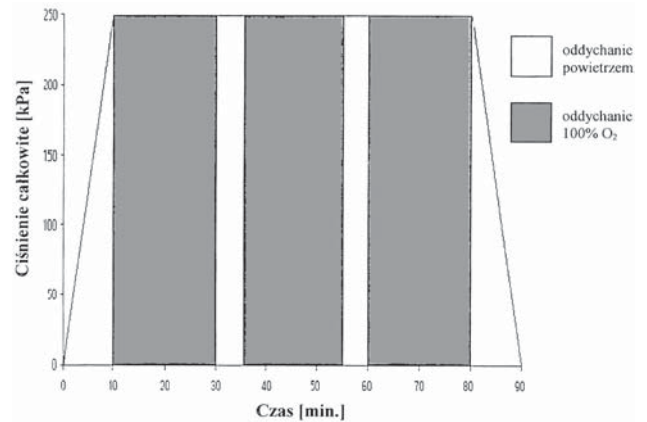
Ryc. 1. Narastanie objawów płucnej toksyczności tlenu (część górna ryciny) w zależności od zmniejszania się pojemności życiowej płuc (część dolna ryciny) w trakcie HBO 2 ATA (wg Takahashi i wsp. [51], w modyfikacji własnej)

być poprzedzony drżeniami mięśniowymi wokół ust, oczu oraz drżeniem ręki. W materiale Davisa i wsp. [52] obejmującym 28700 sprężeń przy 2,4 ATA drgawki wystąpiły u 0,01% chorych.

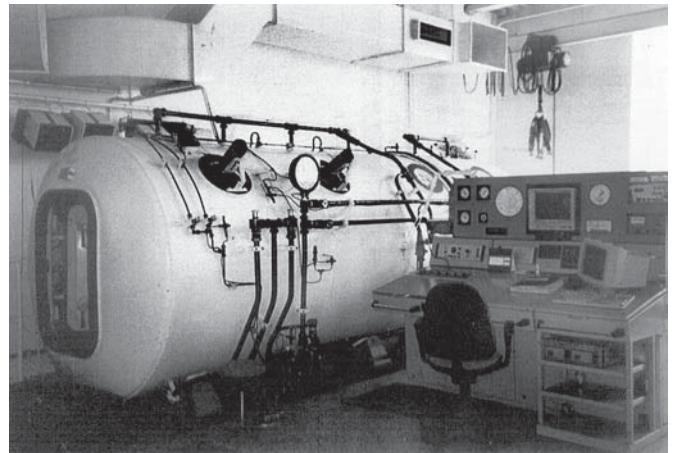
Metodą uniknięcia objawów toksycznego wpływu tlenu na układ oddechowy i centralny układ nerwowy jest ściśle przestrzeganie ustalonych procedur medycznych leczenia tlenem hiperbarycznym. W prawie wszystkich światowych ośrodkach HBO 100% tlen podaje się w sposób przerywany przez około godzinę, w warunkach sprężonego powietrza do 2-3 ATA (ryc. 2, ryc. 3) [15,16,51].

**Ad 2.** Uraz ciśnieniowy (barotrauma), z którym spotykamy się podczas HBO, może dotyczyć ucha środkowego, zatok przynosowych oraz płuc [15,16].

Uraz ciśnieniowy ucha środkowego jest najczęściej opisywanym powikłaniem HBO [15,16,53]. Około 15-20% chorych poddawanych HBO odczuwa podczas sprężania, czasami tylko jednorazowo, ból ucha bądź ma kłopot z odblokowaniem trąbki słuchowej; u co czwartego chorego widoczne są wówczas różnie nasilone zmiany otoskopowe. Ocenia się, że tylko u 0,37% badanych mamy do czynienia z rzeczywistą niemożnością wyrównywania ciśnień. Profilaktyka urazu ciśnieniowego ucha środkowego jest zróżnicowana. W USA w 35% ośrodków prowadzących HBO wszystkich chorych zakwalifikowanych do sprężeń poddaje się farmakoterapii (preparaty doustne i donosowe), w 15% ośrodków wykonuje



Ryc. 2. Schemat sprężenia leczniczego w wielomiejscowej komorze hiperbarycznej stosowany w Krajowym Ośrodku Medycyny Hiperbarycznej w Gdyni



Ryc. 3. Widok ogólny wielomiejscowej leczniczej komory hiperbarycznej

się paracentezę, w pozostałych - nie prowadzi żadnej profilaktyki [53].

Uraz ciśnieniowy zatok przynosowych, głównie zatok czołowych jest prawie zawsze związany z ostrą infekcją błony śluzowej górnych dróg oddechowych. Jest to jedno z przeciwwskazań względnych do HBO. W stanach nagłych każde sprężenie musi być poprzedzone dokładną anemizacją błony śluzowej nosa i ujścia gardłowego trąbek słuchowych, a kompresja i dekompresja - prowadzone bardzo wolno [15,16].

Uraz ciśnieniowy płuc jest bardzo rzadkim powikłaniem mogącym przyjmować postać odmy opłucnowej bądź rozerwania płuc. Pojawianiu się tego powikłania zapobiega wcześniejsza wnikliwa diagnostyka pneumologiczna (rtg płuc, spirometria, gazometria) [15,16].

**Ad. 3.** Do powikłań ocznych HBO należą: krótkowzroczność i zaćma [15,16].

Krótkowzroczność jest przejściową dolegliwością zgłaszaną przez średnio co piątą osobę poddaną HBO. Wzrok u tych chorych powraca do normy stopniowo przez okres do trzech miesięcy od chwili ukończenia HBO. Przyczyna okresowego pogorszenia wzroku jest



nieznana. Uważa się, że spowodowana ona może być m.in. zmianami w krzywiznie rogówki wywołanymi wahaniami ciśnienia w trakcie kompresji i dekompresji, bądź zmianami metabolicznymi rogówki lub zmianami w refrakcji soczewki [15,16].

Zaćma jest rzadkim powikłaniem HBO spotykanym u chorych w starszym wieku poddanych dużej (powyżej 200) liczbie sprężeń. Znaczącą rolę w rozwoju zaćmy wydają się odgrywać wolne rodniki. Stąd, w zapobieganiu jej rozwojowi stosuje się antyoksydanty [15,16, 51].

### **Powikłania techniczne HBO**

Bezpieczeństwo prowadzenia HBO zależne jest od wielu czynników przewidywalnych związanych m.in. z warunkami technicznymi prowadzenia terapii tlenem hiperbarycznym (ciśnienie, warunki sprężania, rodzaj komory hiperbarycznej, sprawność system dostarczania i usuwania tlenu z obiegu, stan bezpieczeństwa elektrycznego), stanu zdrowia chorych i personelu medycznego, jak i trudnego do wcześniejszego określenia marginesu czynników nieprzewidywalnych, będących najczęściej zbiegiem niekorzystnych okoliczności [15,16]. W latach 1923-1996 doszło na całym świecie do 25 pożarów komór hiperbarycznych, w większości jednomiejscowych, w których zginęło 60 osób [54]. Do pierwszego pożaru w komorze wielomiejscowej doszło w 1989 r. W celu zminimalizowania możliwości pożaru w komorze hiperbarycznej obowiązuje zakaz m.in.: wnoszenia jakichkolwiek urządzeń elektrycznych do wnętrza komory, ubierania się w syntetyczne ubrania, stosowania przed sprężeniem dezodorantów i kosmetyków na bazie tłuszczu. W Polsce doszło do dwu pożarów komór hiperbarycznych: w Krakowie (1939 r.) oraz Gdyni (1954 r.).

### **Zagrożenia zdrowotne (?) związane z HBO**

Spotykaną w piśmiennictwie sugestią jest opinia, co do możliwości promującego (kancerogennego) bądź przyspieszającego rozwój nowotworów działania tlenu hiperbarycznego. Datuje się ona od 1965 r. kiedy to Johnson i wsp. [55] opublikowali doniesienie o częstszych, niż się spodziewano, przerzutach odległych oraz ich nietypowych miejscach lokalizacji u 25 chorych z zaawansowanym rakiem macicy, napromieniowanych w warunkach hiperbarii tlenowej. Autorzy ci pierwsi zasugerowali możliwość promującego (kancerogennego) bądź przyspieszającego wzrost nowotworów działania tlenu hiperbarycznego. Od tego czasu opublikowano wyniki wielu badań zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych, przedstawiających różnorodne aspekty tego zagadnienia. Feldmeier i wsp. [56] w 1993 r. przeprowadzili ankietę, która wykazała, że wbrew, bądź niezależnie od wyników badań naukowych, aż 7% ankietowanych lekarzy stosu-

jących HBO wierzy w potencjalne rakotwórcze właściwości tlenu hiperbarycznego, a 42% uważa, że jego stosowanie wiąże się z ryzykiem późniejszych procesów sądowych wytoczonych przez chorych (bądź ich rodziny), u których wystąpiły objawy wskazujące na postęp procesu nowotworowego w trakcie bądź po ukończeniu leczenia skojarzonego. Zagadnienie to stało się jednym z ważniejszych tematów V Europejskiej Konferencji Zgodności w Lizbonie w 2001 r. z udziałem członków *European Committee for Hyperbaric Medicine* (ECHM) i *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO). "State of the art" tego zagadnienia, na podstawie przeglądu piśmiennictwa, dokonał Feldmeier [57].

Badania doświadczalne w analizowanym przez niego okresie 1960-2001 prowadzone były na różnych poziomach badawczych (molekularnym, komórkowym, tkankowym, na zwierzętach) i koncentrowały się na ocenie wpływu HBO na dynamikę wzrostu nowotworowych hodowli tkankowych, parametry odpornościowe, aktywność wolnych rodników w różnych tkankach, wykładniki mutagenezy oraz dynamikę wzrostu guzów doświadczalnych u zwierząt doświadczalnych. Po ekspozycji na HBO, w porównaniu z materiałem badawczym nie poddawanym temu wpływowi, stwierdzano zahamowanie wzrostu nowotworowych hodowli tkankowych i zmniejszenie skłonności tkanek do przerzutów, brak wyraźnego supresyjnego wpływu na wybrane parametry stanu immunologicznego, zarówno brak wpływu, jak i wzrost poziomu wolnych rodników w tkankach, przy jednoczesnej obecności mechanizmów adaptacyjnych (wymiatacze wolnych rodników), zapobiegających uszkadzającym efektom ich działania, mało specyficzny obraz zmian genetycznych badanego materiału przy braku mutacji w charakterystycznych dla uszkadzającego działania wolnych rodników, miejscach DNA leukocytów ochotników poddanych HBO, brak wzrostu masy guza i skłonności do pojawiania się przerzutów u zwierząt doświadczalnych, niezależnie od ich budowy histologicznej.

### **Wnioski**

1. Poznanie faktów dotyczących HBO pozwala na obalanie mitów krążących wokół tej procedury medycznej.
2. Tlen, w tym tlen hiperbaryczny, jak każdy lek posiada swoje wskazania, przeciwwskazania, a jego stosowanie łączy się z możliwością wystąpienia powikłań.
3. Ścisłe stosowanie przyjętych procedur medycznych prowadzenia HBO oraz zachowanie wszystkich zasad bezpieczeństwa sprężeń w komorze hiperbarycznej pozwala na zminimalizowanie skali powikłań tej procedury medycznej.

## Piśmiennictwo

1. Traczyk WZ, Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii klinicznej. PZWL, Warszawa 1980.
2. Cavallazzi GM. Relations between O<sub>2</sub> and hearing function. Proceedings 22<sup>nd</sup> EUBS Congress. Milano, Italy 1996: 633-645.
3. Morgenstern C, Kessler M. Oxygen consumption and oxygen distribution in the inner ear. Arch Otorhinolaryngol 1978; 220: 159-162.
4. Narożny W. Zaburzenia w mikrokrążeniu ślimaka. (w) Audiologia kliniczna. Śliwińska-Kowalska M (red.). Mediton, Łódź 2005: 61-64.
5. Śliwińska-Kowalska M. Uszkodzenia słuchu spowodowane hałasem. (w) Audiologia kliniczna. Śliwińska-Kowalska M (red.). Mediton, Łódź 2005: 289-298.
6. Tanaka K, Motomura S. Permeability of the labyrinthine windows in guinea pigs. Arch Otorhinolaryngol 1981; 233: 67-75.
7. Lamm H, Lamm K, Zimmermann W. The effects of hyperbaric oxygen on experimental noise damage to the ears. Arch Otorhinolaryngol 1982; 236: 237-244.
8. Lawrence M, Arbor A. Fluid balance in the inner ear. Ann Otol Rhinol Laryngol 1965; 74: 486-499.
9. Konishi K, Yamane H, Iguchi H, Takayama M, Nakagawa T, Sunami K, Nakai Y. Local substances regulating cochlear blood flow. Acta Otolaryngol (Stockh) 1998; 538: 40-46.
10. Prazma J, Fischer ND, Biggers WP, Ascher D. Variation of endocochlear pO<sub>2</sub> and cochlear potentials by breathing carbon dioxide. Ann Otol 1979; 88: 222-227.
11. Chou JTY, Rodgers K. Respiration of tissues lining the mammalian membranous labyrinth. J Laryng Otol 1962; 76: 341-351.
12. Meyer A, Rauch S, Koburg E. Unterschiede im metabolismus der einzelnen schneckenwindungen. Acta oto-laryng 1965; 59: 116-123.
13. Thorne PR, Nuttall AL. Alterations in oxygenations of cochlear endolymph during loud sound exposure. Acta Otolaryngol (Stockh) 1989; 107: 71-79.
14. Nagahara K, Miyake Y, Aoyama T, Ogino F. Tissue oxygen tension in the stria vascularis. Acta Otolaryngol (Stockh) 1988; suppl 456: 137-142.
15. Jain KK. (red.): Textbook of hyperbaric medicine. Wyd. 4. Hogrefe & Huber Publishers, Göttingen 2004.
16. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. Springer, Dordrecht 2006.
17. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F, Stern Hanf M, Van Aalderen. Life without blood: a study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood. J Cardiovasc Surg 1960; 1: 133-146.
18. Narożny W, Sicko Z, Kot J, Stankiewicz C, Przewozny T, Kuczkowski J. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complications of irradiation in head and neck area. Undersea Hyperb Med 2005; 32:103-110.
19. Narożny W, Kuczkowski J, Stankiewicz C, Kot J, Mikaszewski B, Przewozny T. Value of hyperbaric oxygen in bacterial and fungal malignant external otitis treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006; 263: 680-684.
20. Narożny W. Wpływ glikokortykosteroidów oraz tlenu hiperbarycznego na ucho wewnętrzne w badaniach klinicznych u chorych z nagłym niedosłuchem czuciowo-nerwowym oraz w badaniach doświadczalnych u kurcząt po urazie akustycznym. Ann Acad Med Gedan 2002; 32 (supl.): 5-172.
21. Narożny W. Wpływ tlenu hiperbarycznego na obraz zniszczeń komórek rzęsatych ucha wewnętrznego kurcząt poddanych ekspozycji na hałas szerokopasmowy. Otolaryngol Pol 2006; 60: 401-440.
22. Narożny W, Kuczkowski J, Kot J, Stankiewicz C, Sicko Z, Mikaszewski B. Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss - our experience and review of literature. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006; 115(7): 553-555.
23. Narożny W, Sicko Z, Przewozny T, Stankiewicz C, Kot J, Kuczkowski J. Usefulness of high doses of glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy in sudden sensorineural hearing loss treatment. Otol Neurotol 2004; 25: 916-923.
24. Narożny W, Sicko Z, Przewozny T, Stankiewicz C, Kot J, Kuczkowski J. Usefulness of hyperbaric oxygen therapy in patients with sensorineural acute and chronic tinnitus. International Congress Series 2003; 1240: 277-286.
25. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. Ear Hear 2006; 27: 1-19.
26. Rabinowitz PM. Antioxidant status and hearing function in noise-exposed workers. Hear Res 2002; 173 (102): 164-171.
27. Schacht J. Biochemical aspects of noise-induced hearing loss. (w) New perspectives on noise-induced hearing loss. Hamernik RP, Henderson D, Salvi R (red.). Raven Press, New York 1982: 95-102.
28. Lamm K, Arnold W. Noise-induced cochlear hypoxia is intensity dependent, correlates with hearing loss and precedes reduction of cochlear blood flow. Audiol Neurootol 1996; 1(3): 148-160.
29. Lamm K, Arnold W. The effect of prednisolone and non-steroidal anti-inflammatory agents on the normal and noise-damaged guinea pig inner ear. Hear Res 1998; 115: 149-161.
30. Schuknecht HF. Pathology of the ear. Lea & Fabiger, Philadelphia 1993.
31. Lamm K, Lamm H, Arnold W. Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. Adv Otorhinolaryngol 1998; 54: 86-99.
32. Frühwald H, Köllner W, Prohaska O. Local pO<sub>2</sub> measurements in the cochlear perilymph of guinea pigs on oxygen and oxygen/carbon dioxide breathing. Laryngol Rhinol 1979; 58: 731-736.
33. Lamm C, Walliser U, Schumann K, Lamm K. Oxygen partial pressure measurements in the perilymph of the scala tympani under normal and hyperbaric oxygen conditions. HNO 1988; 36: 363-366.
34. Lamm K. Therapy of cochlear disorders: critical remarks. Wien Med Wochenschr 1992; 20/21: 455-459.
35. Lamm H, Alm W. Die Wirkung von hyperbarem Sauerstoff (OHP) auf das normale Innenohr des Innerschweinchens. Arch Otorhinolaryngol 1979; 222: 145-151.
36. Kuokkanen J, Virkkala J, Zhai S, Ylikoski J. Effect of hyperbaric oxygen treatment on permanent threshold shift in acoustic trauma among rats. Acta Otolaryngol (Stockh) 1997; suppl 529: 80-82.
37. Mathieu D, Coget J, Vichkier L i wsp. Red blood cell deformability and hyperbaric oxygen therapy. Medsubhyp 1984; 3: 100-104.
38. Pilgramm M, Roth M, Fischer B. Der Einfluss der hyperbaren oxygenation auf rheologische Parameter. Perfusion 1988; 2: 79-82.
39. Appaix A, Pech A, Demard F. L'utilisation de l'oxygene hyperbare en oto-rhino-laryngologie. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac (Paris) 1970; 87: 735-750.



40. Lamm H, Klimpel L. Hyperbare Sauerstofftherapie bei Innenohr- und Vestibularisstörungen. *HNO* 1971; 19: 363-369.
41. Stawiński S. Leczenie nadciśnieniem tlenowym odbiorczego upośledzenia słuchu pochodzenia ślimakowego. *Otolaryngol Pol* 1984; 37: 267-270.
42. Lamm K, Lamm H, Arnold W. Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. *Adv Otorhinolaryngol* 1998; 54: 86-99.
43. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 1977; 86: 463-480.
44. Aslan I, Oysu C, Veyseller B, Baserer N. Does the addition of hyperbaric oxygen therapy to the conventional treatment modalities influence the outcome of sudden deafness? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126: 121-126.
45. Pilgramm M, Lamm H, Schumann K. Zur hyperbaren Sauerstofftherapie beim Hörsturz. *Laryngol Rhinol Otol* 1985; 64: 351-354.
46. Shiraishi T, Satou Y, Makishima K. Hyperbaric oxygenation therapy in idiopathic sudden sensory neural hearing loss. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1998; 101: 1380-1384.
47. Fattori B, Berrettini S, Casani A, Nacci A, De Vito A, De Iaco G. Sudden hypoacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: a controlled study. *Ear Nose Throat J* 2001; 80: 655-660.
48. Racic G, Petri NM, Andric D. Hyperbaric oxygen as a method of therapy of sudden sensorineural hearing loss. *Int Marit Health* 2001; 52: 74-84.
49. Inci E, Erisir F, Ada M, Ozturk O, Guclu E, Oktem F, Toprak M. Hyperbaric oxygen treatment in sudden hearing loss after unsuccessful medical treatment. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2002; 9: 337-341.
50. Murakawa T, Kosaka M, Mori Y, Fukazawa M, Misaki K. Treatment of 522 patients with sudden deafness performed oxygenation at high pressure. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2000; 103: 506-515.
51. Takahashi H, Kobayashi S. New indications for hyperbaric oxygen therapy and its complication. *Adv Otorhinolaryngol* 1998; 54: 1-13.
52. Davis JC, Dunn JM, Heimbach RD. Hyperbaric medicine; patient selection, treatment procedures and side effects. (w) *Problem wounds: the role of oxygen*. Davis JC, Hunt TK (red.). Elsevier, New York 1988: 225-235.
53. Capes JP, Tomaszewski C. Prophylaxis against middle ear barotraumas in US hyperbaric oxygen therapy centers. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 645-648.
54. Sheffield PJ, Dessautels DA. Hyperbaric and hypobaric chamber fires: a 73-year analysis. *Undersea Hyperb Med* 1997; 24: 153-164.
55. Johnson RJR, Lauchlan SC. Epidermoid carcinoma of the cervix treated by <sup>60</sup>Co therapy and hyperbaric oxygen. *Proceedings of the Third International Congress of Hyperbaric Medicine*. Durham 1965: 648-653.
56. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Brakora MJ. Hyperbaric oxygen and the cancer patients: a survey of practice patterns. *Undersea Hyperb Med* 1993; 20: 337-345.
57. Feldmeier JJ. Hyperbaric oxygen: does it have cancer causing or growth enhancing effect? *Proceedings ESTRO and ECHM Consensus Conference: Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues*. Lisbon, Portugal 2001: 129-141.