medicina

MDPI

Funkcja Autonomiczna i Poznawcza w Odpowiedzi na Ekspozycję Hiperoksji Normobarycznej u Zdrowych Osób

Badania Wstępne

Sławomir Kujawski [1*], Joanna Słomko [1], Karl J. Morten [2], Modra Murovska [3], Katarzyna Buszko [4], Julia L. Newton [5] i Paweł Zalewski [1]

[1] Katedra Higieny, Epidemiologii, Ergonomii i Kształcenia Podyplomowego, Zakres Ergonomii i Ćwiczeń Fizjologa, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, 85-094 Bydgoszcz, Polska

[2] Katedra Nuffield'a Zdrowia Kobiet i Zdrowia Rozrodczego, Uniwersytet Oxford, Oxford OX3 9DU, Wielka Brytania

[3] Instytut Mikrobiologii i Wirusologii, Uniwersytet Riga Stradiņš, LV-10 67 Ryga, Łotwa; modra.murovska@rsu.lv

[4] Katedra Teoretycznych Podstaw Biologii i Informatyki Medycznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, 85-067 Bydgoszcz, Polska

[5] Instytut Medycyny Komórkowej, Szkoła Medyczna, Uniwersytet Newcastle, Framlington Place, Newcastle-upon-Tyne NE2 4HH, Wielka Brytania; julia.newton@newcastle.ac.uk

*Korespondencja: skujawski@cm.umk.pl

Otrzymano: 4 Luty 2020; Zaakceptowano: 8 Kwietnia 2020; Opublikowano: 10 Kwietnia 2020

Streszczenie:

Tło i cel*:* To pierwsze badania mające na celu zbadanie wpływu wysokoprzepływowej tlenoterapii, z wykorzystaniem komory normobarycznej na funkcje poznawcze, biochemiczne (parametry stresu oksydacyjnego i poziom neurotrofin), funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego i autonomicznego.

Materiały i metody: zostało przebadane 17 zdrowych ochotników, ośmiu mężczyzn i dziewięć kobiet, w średnim wieku 37,5 lat.

Badanie eksperymentalne obejmowało dziesięć dwu godzinnych ekspozycji w komorze normobarycznej o całkowitym ciśnieniu 1500 hPa, w powietrzu skorygowanym do 37 % tlenu, 1,079% dwutlenku węgla i 0,44 % wodoru. Funkcję poznawczą oceniono za pomocą Testu Łączenia Punktów (TMT) część A, B oraz różnice w wynikach tych testów (TMT A, TMT B i TMT B-A); California Verbal Learning Test (CVLT); Test Symboli Cyfr (DSST) oraz testu Digit Span (DS.). Zmęczenie (Skala Nasilenie Zmęczenia (FSS), funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, autonomicznego i baroreceptorowego (*Task Force Monitor*) oraz parametry biochemiczne mierzono przed i po interwencji.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Wyniki: Po 10 sesjach w komorze normobarycznej, zaobserwowano znaczny spadek masy ciała, spowodowany głównie zmniejszeniem się % tkanki tłuszczowej (24,86 % do 23,93 %, p=0,04). Wyniki testu TMT części A i B uległy poprawieniu (p=0.0007 i p=0.001, odpowiednio). W przeciwieństwie, nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na test TMT B-A. Ponadto, odnotowano spadek liczby symboli pozostawionych po jednominutowym teście w DSST (p=0,0001). Średnia liczba poprawnie przywołanych słów w teście CVLT Długoterminowego Przypominania Swobodnego, została zwiększona (p=0,002) i została zaobserwowana redukcja zmęczenia (p=0,001). Testy biochemiczne pokazały redukcje poziomu aldehydu malonowego (p<0.001), przy zwiększonym poziomie dysmutazy ponadtlenkowej Cu Zn (p < 0.001), Neurotrofiny 4 (p= 0.0001) i czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (p=0.001). Odnotowano także znaczący wzrost syntazy tlenku azotu 2 (Z= 2.29, p= 0,02) i białka wydzielniczego komórek (p=0,015). Funkcja baroreceptora uległa znacznej poprawie po ekspozycjach normobarycznych (p=0,003). Odnotowano znaczący wpływ ekspozycji normobarycznych i BDNF na CVLT Długoterminowe Przypominanie Swobodne.

Wnioski: Badanie to pokazuje, że 10 ekspozycji w komorze normobarycznej ma pozytywny wpływ na informacje wizualne i szybkość przetwarzania procesu przerzutności uwagi oraz zwiększoną krótkotrwałą pamięć słuchowo-werbalną, poziomy neurotroficzne i funkcję baroreceptora. Odnotowano także reakcje dróg oddechowych na stres oksydacyjny. Istnieje potrzeba dokładnego zbadania bezpieczeństwa terapii normobarycznej. Dalsze badania należy przeprowadzić z badaniem lekarskim, zarówno przed, jak i po leczeniu.

Słowa kluczowe: tlenoterapia, medycyna fizykalna; stres oksydacyjny; funkcja poznawcza

1. Wprowadzenie

Tlen jest niezbędny do życia i bierze udział w wytwarzaniu energii poprzez oddychanie mitochondrialne. Zwiększenie ciśnienia cząstkowego O_2 we wdychanym powietrzu jest potencjalnie skuteczną opcją terapeutyczną w chorobie (tj. stanach neurologicznych) i w zwiększeniu wydajności w sporcie. Terapia tlenowa jest stosowana prawie od wieku do leczenia szeregu schorzeń, w tym medycyny ratunkowej u pacjentów na oddziałach intensywnej terapii (OIOM). Badania koncentrowały się przede wszystkim na hiperbarii, chociaż jej powszechne stosowanie było trudne ze względu na ograniczony dostęp do komór hiperbarycznych. W badaniach eksperymentalnych hiperoksja normobaryczna stosowana w leczeniu pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym może zapobiegać śmierci tkanki z powodu niedokrwienia, zmniejszać uszkodzenie niedokrwienne mózgu i poprawiać wyniki czynnościowe [1]. Badania pokazują, że hiperoksja normobaryczna poprawia mózgowy przepływ krwi i dotlenienie [2]. U niektórych pacjentów, skutki uboczne leczenia są niewielkie, z niewielkimi zaburzeniami związanymi z wydzielaniem płucnych środków powierzchniowo czynnych [3].

Ostatnio wykazano, że suplementacja tlenem poprawia wyniki u elitarnych sportowców [4]. Zaproponowano trzy mechanizmy uwzględniające zalety hiperoksji w sporcie:

1) Bezpośrednie zastosowanie hiperoksji podczas ćwiczeń zwiększających natlenienie tkanek;
2) Hiperoksja stosowana po wysiłku w celu poprawy funkcji mózgu i umożliwienia szybszego powrotu do zdrowia;

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

3) Hiperoksja może zwiększać i utrzymywać efekty treningowe.

Optymalne stężenie tlenu w celu zapewnienia największych korzyści w danym otoczeniu doświadczalnym jest obecnie niejasne. Badano stężenia wdychanego tlenu w zakresie od 30 % do 100%, bez bezpośredniego porównania wpływu różnych stężeń na odpowiedź fizjologiczną [4]. Ogólnie hiperbaryczna terapia tlenowa (HBOT) wymaga zastosowania ciśnienia absolutnego trzech atmosfer (3 ATA). Wdychanie tlenu przy 3 ATA zwiększa ciśnienie parcjalne tlenu we krwi do > 200 kPa, zwiększając stężenie tlenu we krwi tętniczej z 6,6 do 6,8 ml (O_2/100 ml) [5]. Jednak, skutki uboczne leczenia tlenem hiperbarycznym (HBOT) w rzadkich przypadkach obejmują toksyczność tlenu, obrzęk płuc i toksyczność, a częściej hiperoksyczną krótkowzroczność [6].Co więcej, wielu pacjentów doświadcza klaustrofobii w komorze hiperbarycznej i zasugerowano stosowanie zmniejszonej komory w celu zmniejszenia skutków ubocznych [6].

Według naszej wiedzy, jest to pierwsze badanie oceniające leczenie hiperoksji u zdrowych osób 37% tlenem w warunkach normobarycznych (1500hPa) w środowisku, w którym prawdopodobieństwo klaustrofobii jest mniejsze. Celem tego badania było poznanie skuteczności programu składającego się z 10 sesji tlenoterapii wysokoprzepływowej w aspekcie poznawczym, biochemicznym (parametry stresu oksydacyjnego i poziom neurotrofin) oraz funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego i autonomicznego w komorze normobarycznej.

2. Materiały i metody

2.1 Miejsce

Badanie odbyło się między wrześniem 2018 roku a grudniem 2018 roku i zostało zatwierdzone przez Komisję Etyki, Collegium Medicum im. Ludwika Rydgiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu (KB 700/2018); uzyskano pisemną świadomą zgodę od wszystkich uczestników.

2.2 Grupa badawcza

Początkowo w badaniu wzięło udział 23 uczestników. Trzech odmówiło wzięcia udziału, a kolejne trzy zostały wykluczone; dwóch doświadczyło nieprzyjemnego/bolesnego przekrwienia ucha podczas ekspozycji, podczas gdy u jednego pacjenta występował stan chorobowy, który nie był wcześniej znany. Wyniki siedemnastu zdrowych ochotników, 8 mężczyzn i 9 kobiet w średnim wieku 37,5 roku były dostępne do analizy. Wszyscy potencjalni uczestnicy badania zostali zapytani o ich stan zdrowia, jakość snu i nawyki życiowe. Osoby biorące udział w badaniu miały wyższy poziom wykształcenia. Cała grupa pomyślnie ukończyła ostatnie badania lekarskie i nikt z grupy nie cierpiał na żadne znane dolegliwości medyczne. Niektórzy pacjenci przyjmowali pigułki antykoncepcyjne.

Wstępny test wysiłkowy krążeniowo-oddechowy (CPET) i spirometria nie wykazały żadnych nieprawidłowości. Wszystkim uczestnikom w okresie poprzedzającym badanie (3 dni wcześniej) i podczas leczenia normobarycznego doradzono, aby nie zmieniali diety ani poziomu aktywności fizycznej. Zalecono również, aby utrzymywali podobny schemat godzin snu i aktywności, unikając ekstremalnego wysiłku fizycznego i uciążliwych emocjonalnie sytuacji.

Główne kryteria wykluczające dla uczestników obejmowały: pracę zmianową, udział w sporcie na poziomie zawodów, spożywanie alkoholu w ciągu 12 godzin przed testem, przyjmowanie jakichkolwiek leków i suplementów diety podczas badania oraz potencjalne zaburzenia układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego zaobserwowane podczas wstępnego testu.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

2.3 Interwencja – dziesięć ekspozycji normobarycznych

Badanie eksperymentalne przeprowadzono w komorze normobarycznej (typ V120K1, Ekonstal, Polska; rys 1.). Komora normobaryczna składa się z dwóch komór w tym przedsionka i komory właściwej, połączonych drzwiami. **Przedsiębiorstwo produkcyjne Ekonstal jest jedynym producentem w pełni wyposażonej i certyfikowanej komory normobarycznej w Polsce.**

W komorze normobarycznej utrzymywano ciśnienie 1500 hPa, przy zawartości 37% tlenu, 1,079% dwutlenku węgla i 0,44% wodoru ustalonego w powietrzu. Uczestnicy przeszli łącznie 10 dwugodzinnych ekspozycji w komorze normobarycznej w ciągu 10 dni (od poniedziałku do piątku, zaplanowanych o tej samej godzinie każdego dnia, jedna sesja dziennie).

Rys 1. Komora normobaryczna (Typ V120K1, Ekonstal)

2.4 Analiza składu ciała

Aby zmierzyć analizę składu ciała, zastosowano wieloczęstotliwościowy bioelektryczny analizator impedancji (Tanita MC-180MA Body Composition Analyzer, Tanita UK Ltd., Middlesex, Wielka Brytania). Skórę pacjentów oczyszczono środkiem dezynfekującym i zabezpieczono sterylnym opatrunkiem w części każdej kończyny, które mają kontakt z każdą z 4 elektrod. Uczestnicy zostali poinstruowani, aby trzymać elektrody na wysokości bioder prostymi ramionami i trzymać je z boku i nieco z dala od tułowia. Wszystkie pomiary były o tej samej porze dnia, w jednakowych warunkach.

2.5 Pomiary funkcji poznawczych i zmęczenia

Kalifornijski Test Uczenia się Werbalnego (CVLT) mierzy epizodyczne uczenie się werbalne i pamięć [7]. Egzaminator czyta na głos listę A, składającą się z 16 rzeczowników w ustalonej kolejności, z jednosekundowym odstępem między każdym słowem. Tę samą listę przeczytano pięć razy. Po każdym przeczytaniu listy każdy uczestnik był proszony o zapamiętanie tylu słów, ile mógł zapamiętać. Po pięciu powtórzeniach listy A uczestnicy byli narażeni na listę zakłóceń (lista B) i proszeni o jej powtórzenie. Następnie przeprowadzono resztę testów poznawczych, co zajęło 20 minut. Po 20 minutach uczestnicy zostali poproszeni o ponowne powtórzenie listy A. Wyniki swobodnie powtarzanej z pamięci listy A były testowane natychmiast (powtarzanie bez opóźnień z

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

krótkim opóźnieniem) i ponownie, po 20 minutach (powtarzanie bez opóźnień i z opóźnieniem), zostały przeanalizowane.

Test Łączenia Punktów (TMT) dostarcza informacji o wyszukiwaniu wizualnym, skanowaniu, szybkości przetwarzania, elastyczności umysłowej i funkcjach wykonawczych. TMT składa się z dwóch części. Test Łączenia Punktów część A (TMT A) to test prędkości przetwarzania wizualnego, który wymaga od osoby narysowania linii sekwencyjnie, łącząc 25 otoczonych liczb rozmieszczonych na kartce papieru. Test Łączenia Punktów część B (TMT B) jest podobny, z tym wyjątkiem, że osoba musi na przemian pisać cyfry i litery (np. 1, A, 2, B, 3, C itp.). Ogólnie rzecz biorąc, wynik TMT B jest wskaźnikiem szybkości przetwarzania wizualnego i wydajności funkcji wykonawczej / zmiany zestawu. Wynik w każdej części odnosi się do czasu wymaganego do wykonania zadania [8]. Różnica między wynikami w części B i A jest wskaźnikiem funkcji wykonawczej / wydajności zmiany setów i jest oznaczona jako TMT B-A.

Test Symboli Cyfr (DSST)) polega na transkrypcji kodu symbolu cyfrowego za pomocą klucza przez określony czas. Ilość prawidłowego dekodowania wskazuje na szybkość przetwarzania [9]. Wynik testu jest podawany jako liczba symboli, które pozostają niekodowane po 60-sekundowym teście.

Test dDigit Span Test (DST) polega na odsłuchaniu sekwencji liczb i ich powtórzeniu. W *Digit Span Forward* (DSF) uczestnicy proszeni są o powtórzenie sekwencji w kolejności rosnącej, natomiast w *Digit Span Backward* (DSB) powtarzają ją w odwrotnej kolejności. Jeśli dwie sekwencje o tej samej długości są poprawnie powtarzane, egzaminator przechodzi do następnego, dłuższego zestawu cyfr. Ogólnie wyniki DSF i DSB oraz suma tych dwóch wyników są uwzględniane w analizie statystycznej [9]. DSB wymaga zapamiętania danych przez krótki czas, podczas gdy ciąg cyfr jest zmieniany. DSB wymaga sprawnego funkcjonowania pamięci roboczej, a wynik DSF jest ściśle związany ze skutecznością uwagi słuchowej [9]. Objawy zmęczenia mierzono za pomocą skali nasilenia zmęczenia [10].

2.6 Pomiary układu sercowo-naczyniowego

Hemodynamiczne (tętno (HR), skurczowe ciśnienie krwi (sBP), rozkurczowe ciśnienie krwi (dBP), średnie ciśnienie krwi (mBP), wskaźnik udaru mózgu (SI), indeks serca (CI) i wskaźnik całkowitego oporu obwodowego (TPRI)) i parametry autonomiczne (niska częstotliwość (LF), wysoka częstotliwość (HF), LF / HF i całkowite średnie odchylenie) były automatycznie mierzone w spoczynku i podczas aktywnego testu na stojąco (AS), przy pomocy *Task Force Monitor*®, TFM (CNS Systems, Gratz, Austria). *Task Force Monitor*® jest przeznaczony do nieinwazyjnych pomiarów parametrów hemodynamicznych i składa się z elektrokardiografii (EKG), kardiografii impedancyjnej (ICG) oraz oscylometrycznego (oscBP) i ciągłego (contBP) pomiaru ciśnienia krwi [11].

Całkowitą średnią nachylenia, powiązaną z funkcją serca, obliczono za pomocą oprogramowania *Task Force Monitor*, stosując metodę sekwencji, która polega na wyborze sekwencji czterech lub więcej kolejnych cykli serca współistniejących z postępującym wzrostem skurczowego ciśnienia krwi i odstęp R– R lub postępujący spadek skurczowego ciśnienia krwi i odstęp R – R. Obliczono całkowitą średnią nachylenia linii regresji między skurczowym ciśnieniem krwi a zmianami odstępów R – R (zarówno wzrostem, jak i spadkiem) i służył on jako wskaźnik czułości tętniczej modulacji barorefleksu tętna [12,13].

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

2.7 Parametry biochemiczne

Krew pobraną w żyle stawu łokciowego użyto do analiz biochemicznych ELISA (HBSS, Immuniq, Żory, Polska): syntaza tlenku azotu 2 (NOS-2), syntaza tlenku azotu 3 (NOS-3), aldehyd malonowy (MDA), neurotrofina -4 (NT 4), neurotrofina-3 (NT 3), czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF), dysmutaza ponadtlenkowa cynku miedzi - CuZn-SOD (SOD1) i białko wydzielnicze komórek klubowych (CC16). Uzyskano pomiary powyższych parametrów w 2 punktach podczas badania, na początku, przed 10 ekspozycjami i po 10 ekspozycjach w komorze normobarycznej (po sesjach).

2.8 Badanie wysiłkowe układu sercowo-płucnego i spirometria

Badanie ćwiczenia sercowo-płucnego (CPET) przeprowadzono w obecności lekarza, stosując protokół *Bruce'a* (*Cardiovit CS-200 Ergo-Spiro, Schiller AG, Baar*, Szwajcaria) [14]. Przed każdym testem dostarczono krótką instrukcję chodzenia po bieżni. Wyszkolony technik doradził każdemu uczestnikowi, że test zakończy się po osiągnięciu progu beztlenowego. Każde badanie przeprowadzono w tym samym klimatyzowanym pomieszczeniu o stałej temperaturze między 20 a 22°C i względnej wilgotność przy 50–60% progu anaerobowego (AT) obliczono przy założeniu, że współczynnik wymiany oddechowej (RER) = 1. Spirometria przy użyciu tego samego sprzętu została zapewniona przed każdym CPET.

2.9 Analiza statystyczna

Do oceny normalności danych zastosowano test Shapiro – Wilka. Zmienne, w których wartości nie wykazywały rozkładu normalnego, analizowano za pomocą testu rang Wilcoxona ze znakiem, aby porównać dane przed i po interwencji; w przeciwnym razie zastosowano t-Test. Podano średnią wartość i odchylenie standardowe (SD), a poziom istotności ustalono na 0,05. Do przeprowadzenia analizy danych wykorzystano pakiet statystyczny STATISTICA 13.1 (StatSoft, Inc.). Do testowania wpływu interwencji (efekt czasowy oznaczony jak przed (przed interwencją) i po (po interwencji)) na funkcje poznawcze i parametry biochemiczne zastosowano mieszane modele z efektami losowymi na podstawie dwustronnej analizy ANOVA. Zastosowano modele mieszane z efektami losowymi (oparte na metodzie największej wiarygodności stosowania do oszacowania parametrów wariancji) w celu ustalenia zależności parametrów od czasu. Analizy przeprowadzono z wersją R 3.5.0 (R: biblioteka lme) i Matlab 2017b [15]. Wykresy skrzypcowe utworzono za pomocą biblioteki ggstatsplot, aby pokazać dynamikę zmian wartości pojedynczych pacjentów w odpowiedzi na leczenie normobaryczne [16].

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

3. Wyniki

Tabela 1 pokazuje średnią wartość parametrów antropometrycznych i składu ciała. Po 10 sesjach w komorze normobarycznej zaobserwowano znaczny spadek masy ciała i zawartości tłuszczu w ciele.

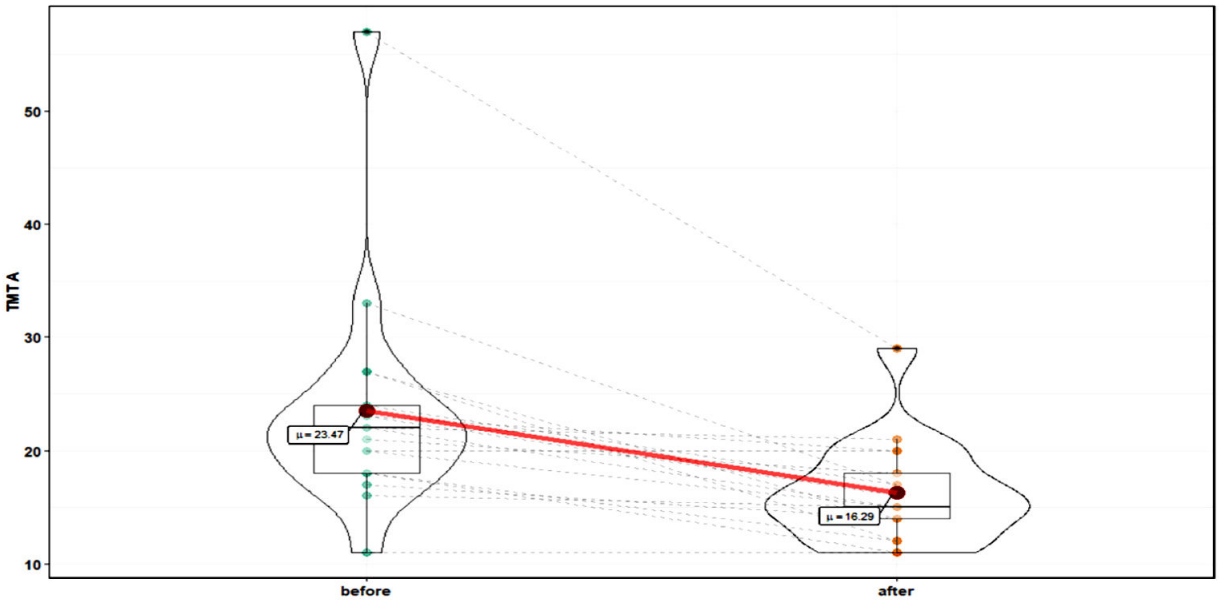
Tabela 1. Wartości parametrów antropometrycznych i składu ciała przed i po 10 ekspozycji w komorze normobarycznej. BMR = podstawowa szybkość metaboliczna; FatP = procent tkanki tłuszczowej; FFM = masa beztłuszczowa; VFatL = trzewny poziom tłuszczu.

Parametry	Przed Średnią ± SD	Po Średniej ± SD	p – Wartość
Waga (kg)	81.44±23.5	81.01±23.3	0.03
BMR (kcal)	7498.97±1944.2	7543.56±1970.4	0.35
FatP (%)	24.86±7.8	23.93±7.7	0.04
FFM (kg)	60.32±15.5	60.77±15.6	0.31
VFatL	6.88±5.3	6.65±4.9	0.18
Masa kości (kg)	3.00±0.7	3.04±0.7	0.08

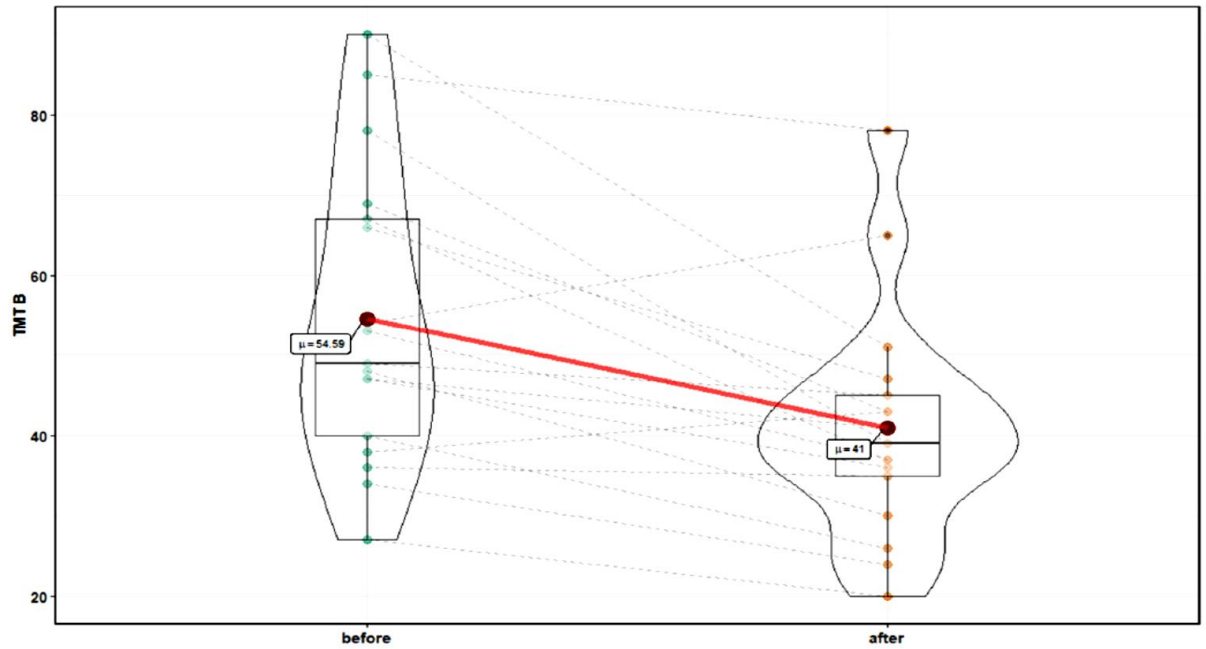
Obie części oceny TMT wykazały znaczną poprawę po ekspozycji na normobarię. Ryc. 2 i 3 pokazują zmiany po 10 sesjach w komorze normobarycznej w części A (23,5 ± 10 s przed vs. 16,3 ± 4,5 po, Z = 3,41, p = 0,0007) i części B (54,59 ± 18,4 s przed vs. 41 ± 14,3 po, odpowiednio T = 4, p = 0,001). Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w TMT B-A, co sugeruje brak poprawy funkcji wykonawczych.

Ekspozycje normobaryczne poprawiły wydajność w teście oceny DSST. Nastąpił znaczący spadek średniej liczby symboli pozostałych po teście 60 s, ze średnią 53,9 ± 8,7 symboli pozostałych przed ekspozycjami normobarycznymi, w porównaniu do 48,1 ± 7,2 po leczeniu, T = 5, p = 0,0001). Zmiany w DSST 12,53 ± 12,8 symboli pozostawionych po 120 s przed vs. (6,88 ± 9,6 po interwencji, były nieistotne (p = 0,22)) W teście CVLT *Long Delay Free Recall* nastąpiła znacząca poprawa średniej liczby poprawnie przywołanych słów po ekspozycji normobarycznej, przy 13,18 ± 2,8 słów przywołanych wcześniej, w porównaniu do 14,88 ± 1,7 po, Z = 3,06, p = 0,002) (ryc. 4). Zmiany w przywołaniu bez opóźnień z krótkim opóźnieniem CVLT były nieistotne, a dodatkowe 1,5 słowa przywołano po ekspozycji normobarycznej, Z = 1,95, p = 0,054. Zmęczenie uległo znacznemu zmniejszeniu po 10 normobarycznych ekspozycjach, począwszy od 21,8 punktu przed, do 14,2 po leczeniu, Z = 3,29, p = 0,001). Jednak nie odnotowano znaczącej poprawy w żadnym z trzech analizowanych wyników testu DS.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

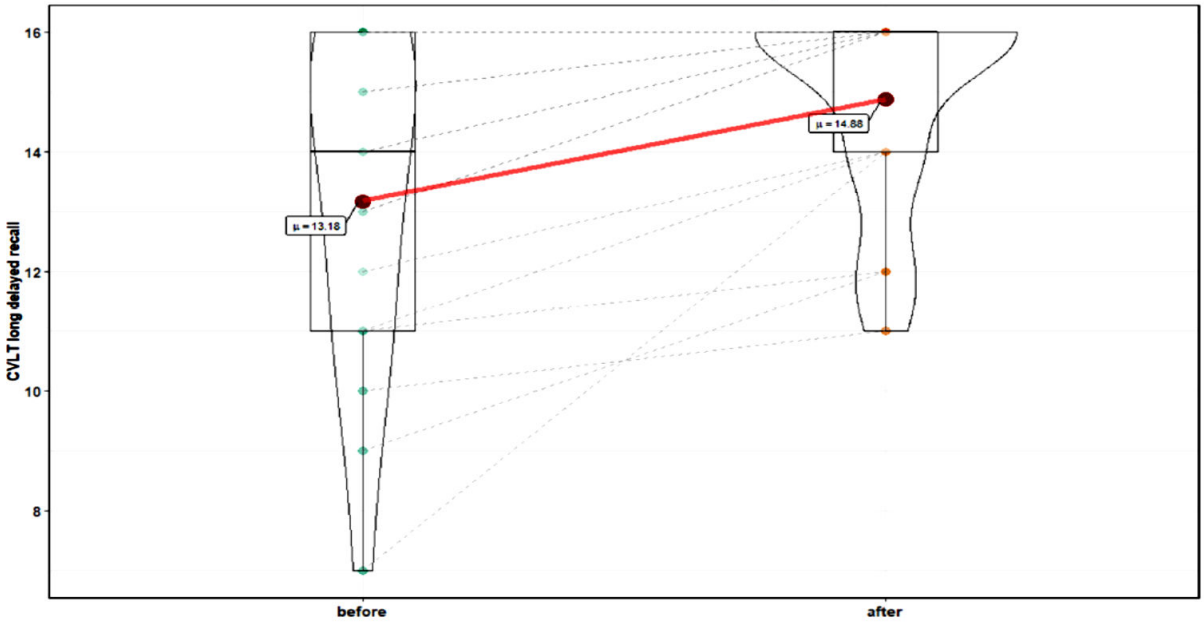


Ryc. 2. Wpływ terapii normobarycznej na część próbną testu A. Czerwone kropki połączone czerwoną linią wskazują wartość średnią; pozioma czarna linia wewnątrz ramki oznacza wartość mediany. Zielone kropki przed i pomarańczowe kropki po połączone liniami przerywanymi oznaczają wyniki poszczególnych pacjentów. Kształt wykresu skrzypiec wskazuje rozkład wyników.



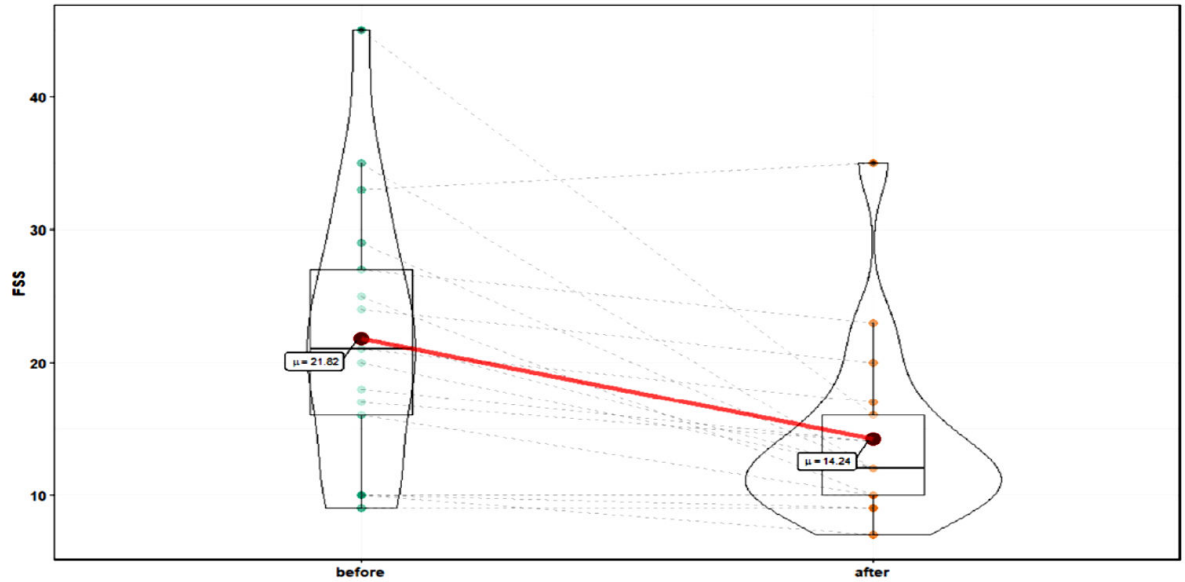
Ryc. 3. Wpływ terapii normobarycznej na część próbną testu B.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



Ryc. 4. Wpływ terapii normobarycznej na długookresowe wycofanie CVLT.

Ponadto zauważono znaczne zmniejszenie FSS (21,82 ± 10 przed vs. 14,24 ± 6,8 po, Z=3,29, p = 0,001) (ryc. 5).

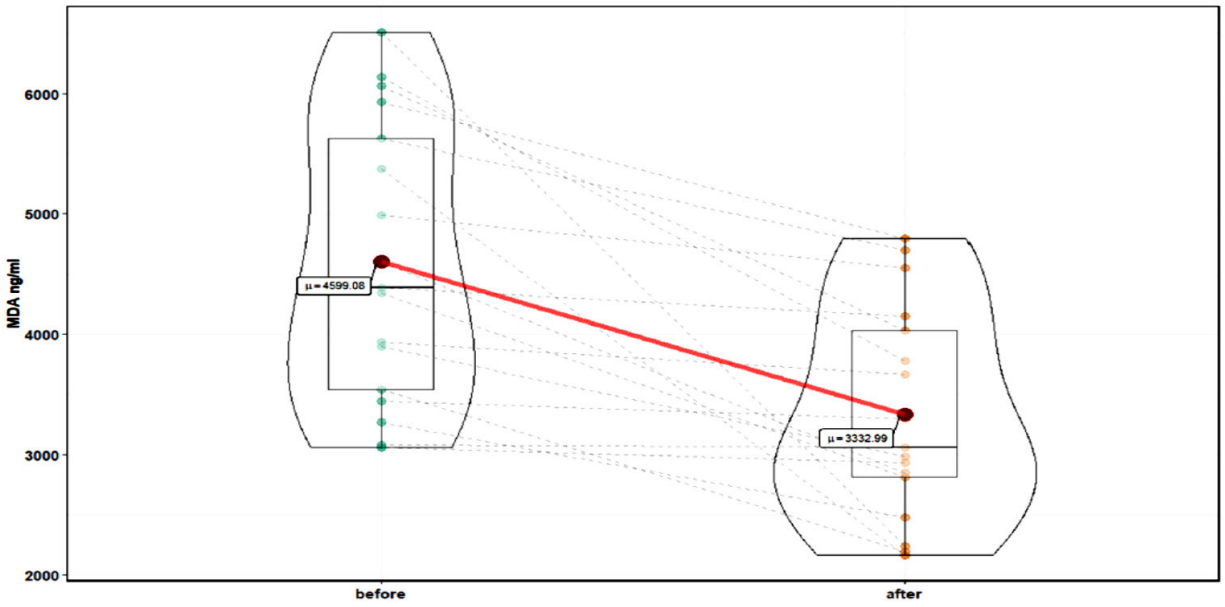


Ryc. 5. Skala nasilenia zmęczenia przed i po 10 ekspozycjach normobarycznych.

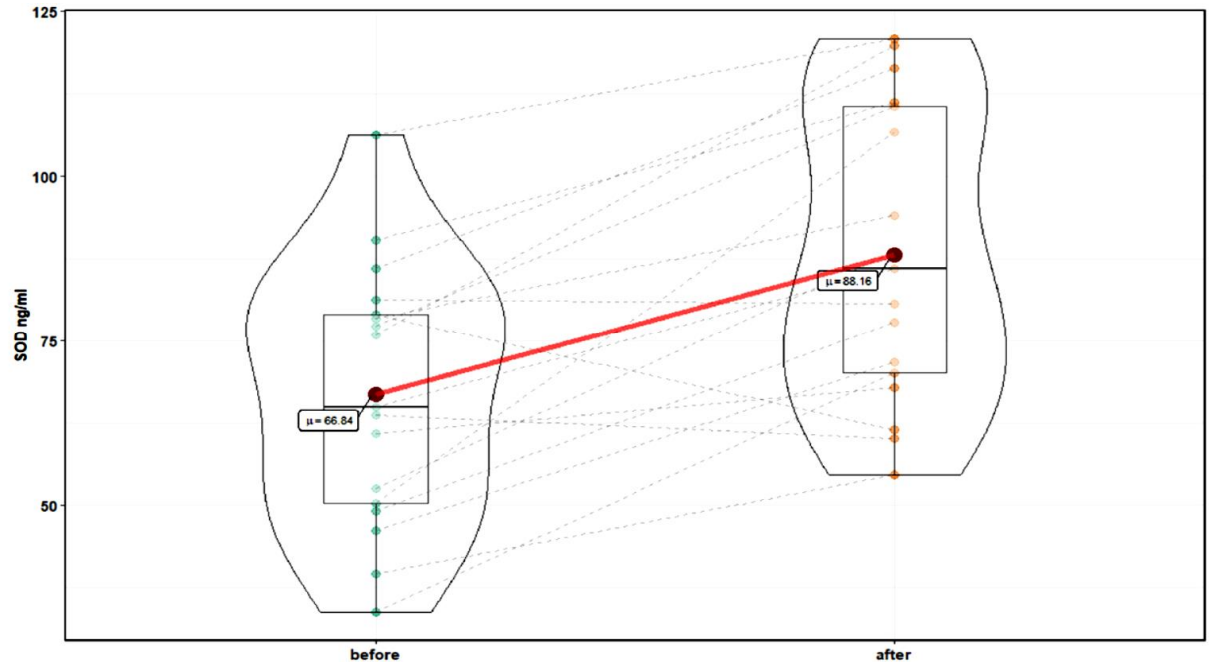
Po 10 sesjach w komorze normobarycznej zauważono istotne zmiany markerów stresu oksydacyjnego: obniżenie poziomu MDA, 459,1 ± 1166,4 ng/ml przed, w porównaniu do 3332,99 ± (888,4 po (T = 4,43, p <0,001) oraz wzrost poziomu Cu Zn SOD 66,84 ± 19,8 ng/ml przed w porównaniu do 88,16 ± 22,4 po (T = 4,78, p <0,001) (ryc. 6 i 7). Ponadto odnotowano znaczny wzrost poziomu neurotrofiny: zaobserwowano NT 4 i BDNF, NT4 wykazało wzrost dla 9,98 ± 1,4 pg / ml przed, w porównaniu do 13,86 ± 6,6 po (Z = 3,82, p

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

= 0,0001) i BDNF 721,52 ± 574,8 przed pg / ml do 1493.37 ± 943,1 po (Z = 3,26, p = 0,001) (ryc. 8 i 9). Zmiany w NT 3 i NOS3 nie były statystycznie istotne. Nastąpił statystycznie istotny wzrost poziomu NOS-2, 214,52 ± 48 pg / ml przed, w porównaniu do 272,6 ± 131,2 po (Z = 2,29, p = 0,02). CC16 znacznie wzrosło 5,25 ± 2,2 ng / ml przed w porównaniu do 6,89 ± 2,2 po (T = 2,71, p = 0,015).

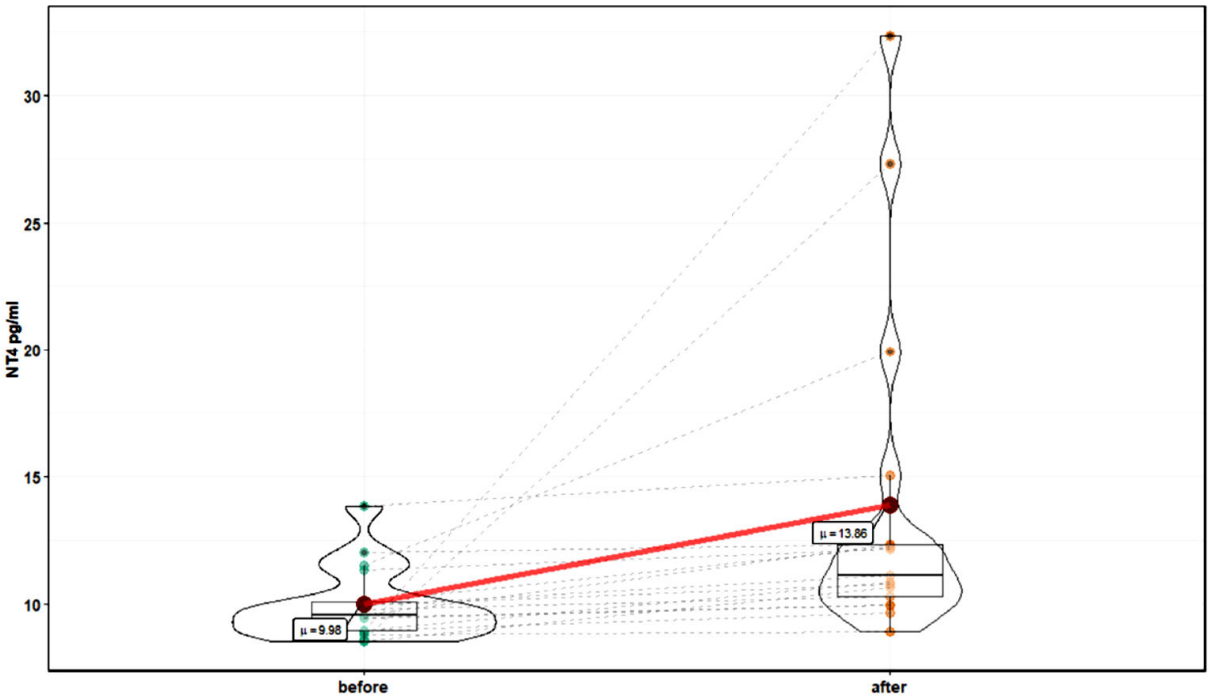


Ryc. 6. MDA przed i po 10 ekspozycjach normobarycznych.

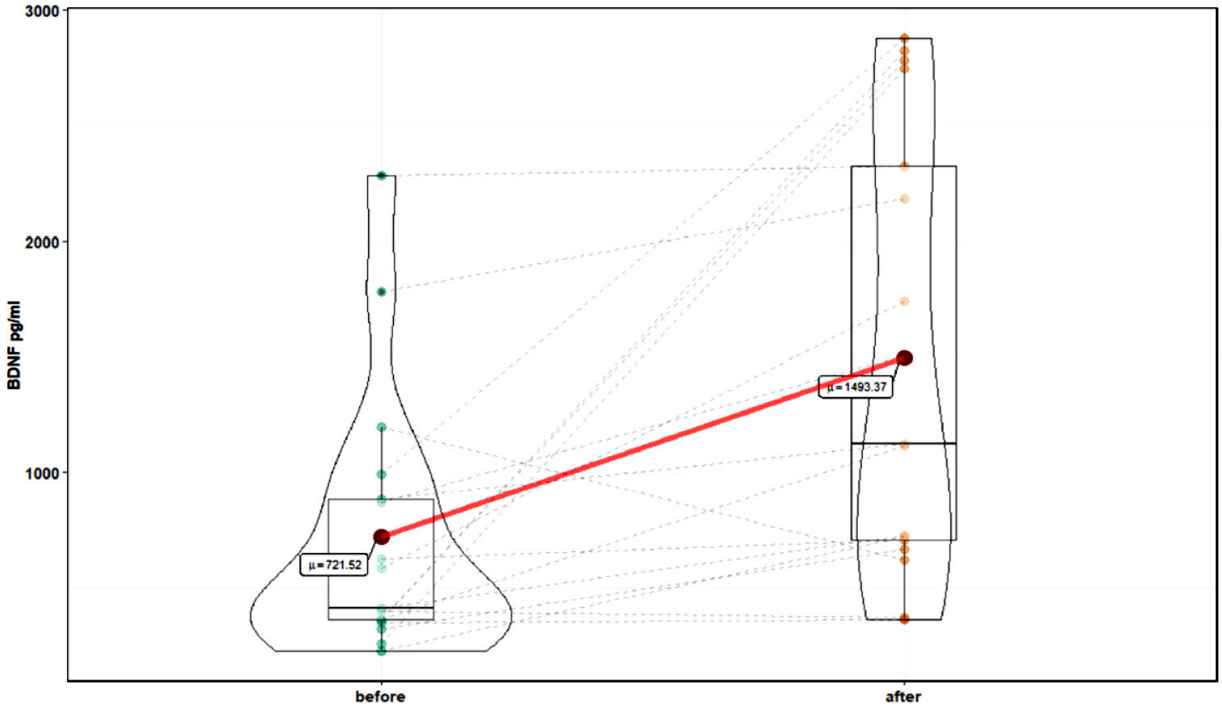


Ryc. 7. SOD przed i po 10 ekspozycji w komorze normobarycznej.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



Ryc. 8. NT 4 przed i po 10 ekspozycji w komorze normobarycznej.



Ryc. 9. Wpływ terapii normobarycznej na BDNF.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Wyniki CVLT Krótkotrwałego Przypominania Swobodnego miary epizodycznego uczenia się werbalnego i pamięci przedstawiono w Tabeli 2. W liniowym modelu mieszanym z efektami losowymi według maksymalnego prawdopodobieństwa ekspozycje normobaryczne nie miały wpływu na CVLT Krótkotrwałego Przypominania Swobodnego (p = 0,34), ale BDNF znacząco wpłynęło na ten wynik testu (p = 0,0062).

Tabela 2. Wyniki liniowego modelu mieszanego z efektami losowymi dla CVLT Krótkotrwałego Przypominania Swobodnego. Czas (ekspozycje normobaryczne) i BDNF są zmiennymi niezależnymi. SE = błąd

	Wartość	**SE**	**p- Wartość**
Przechwycenie	11.81	0.64	<0.01
przed:po	0.61	0.63	0.34
BDNF	0.0015	0.0005	0.006

W tabeli 3 przedstawiono wyniki liniowego modelu mieszanego z efektami losowymi dla CVLT Długoterminowe Przypominanie Swobodne jako zmienna zależna. Wyniki wskazują, że wystąpił znaczący wpływ ekspozycji normobarycznych (p = 0,017) i BDNF (p = 0,021).

Tabela 3. Wyniki liniowych modeli mieszanych dopasowanych do maksymalnego prawdopodobieństwa Długoterminowego Przypominania Swobodnego CVLT. Czas i BDNF są zmiennymi niezależnymi. SE = błąd standardowy

	Wartość	**SE**	**p- Wartość**
Przechwycenie	12.45	0.56	<0.0001
Przed:po	1.22	0.46	0.017
BDNF	0.0009	0.0004	0.021

Przeprowadziliśmy także liniowe modele mieszane w celu poprawy testów funkcji poznawczych, aby ocenić wpływ ekspozycji normobarycznych, MDA, LF / HF lub BDNF jako zmiennych niezależnych. W tym przypadku ekspozycje normobaryczne istotnie wpłynęły na test poznawczy (p <0,05), podczas gdy inne zmienne wymienione powyżej nie wykazały znaczących efektów.

Nie stwierdzono statystycznych różnic parametrów hemodynamicznych. Średnie całkowite nachylenie (funkcja baroreceptora) po ekspozycji normobarycznej było znacznie wyższe, na 17,91 ± 9,1 przed, w porównaniu do 22,13 ± 9,2 po leczeniu (T = 3,47, p = 0,003)

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

(Tabela 4). Nie odnotowano istotnych zmian w odpowiedzi na aktywny test na stojąco (Tabela 5).

Tabela 4. Średnie wartości parametrów sercowo-naczyniowych i autonomicznych (w spoczynku) przed i po 10 ekspozycji w komorze normobarycznej. HR = tętno; sBP = skurczowe ciśnienie krwi; dBP = rozkurczowe ciśnienie krwi; mBP = średnie ciśnienie krwi; SI = wskaźnik udaru; CI = indeks serca; TPRI = całkowity wskaźnik oporu obwodowego; HF = górne pasmo częstotliwości; LF = dolne spektrum częstotliwości.

Parametry	Średnia przed ± SD	Średnia po ± SD	p – Wartość
HR (1/min)	69.77 ± 11.2	68.46 ± 10	>0.05
sBP (mmHg)	114.26 ± 16.4	113.38 ± 14.4	>0.05
dBP (mmHg)	74.25 ± 9.0	74.61 ± 8.5	>0.05
mBP (mmHg)	90.58 ± 10.8	90.50 ± 9.3	>0.05
SI (ml/m^2)	51.71 ± 12	50.39 ± 13.3	>0.05
CI ($l/min/m^2$)	3.51 ± 0.6	3.36 ± 0.7	>0.05
TPRI ($dyn*s*m^2/cm^5$)	2100.44 ± 664.4	2200 ± 582.1	>0.05
LF-RRI (ms^2)	506.62 ± 475.1	708.18 ± 734.3	>0.05
HF-RRI (ms^2)	410.35 ± 339.1	581.4 ± 580.6	>0.05
LF/HF	1.64 ± 1.2	1.76 ± 1.3	>0.05
LF-dBP ($mmHg^2$)	5.54 ± 5.1	6.29 ±5.8	>0.05
HF-dBP ($mmHg^2$)	0.94 ± 0.9	1.41 ± 1.1	>0.05
LF-sBP ($mmHg^2$)	8.25 ± 7.7	6.45 ± 4.7	>0.05
HF-sBP ($mmHg^2$)	2.91 ± 3.6	2.49 ± 1.6	>0.05
Max. średnie nachylenie (ms/mmHg)	17.91 ± 9.1	22.13 ± 9.2	0,003

Tabela 5. Wielkość zmian (delta) wywołanych przez aktywny test na stojąco parametrów hemodynamicznych przed i po 10 ekspozycji w komorze normobarycznej

Parametry	Średnia przed ± SD	Średnia po ± SD	p- Wartość
Δ HR (1/min)	-14.50±5.7	-13.64±5.3	>0.05
Δ sBP (mmHg)	-17.63±8.9	-16.51±7.5	>0.05
Δ dBP (mmHg)	-19.95±5.7	-18.96±7.9	>0.05
Δ mBP (mmHg)	-18.82±6.7	-17.46±7.6	>0.05

Nie odnotowano istotnych zmian w CPET i wynikach spirometrii (p>0.05).

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

4. Dyskusja

Głównym odkryciem tego badania jest to, że 10 ekspozycji w komorze normobarycznej przy całkowitym ciśnieniu 1500 hPa, w połączeniu ze zwiększonym poziomem tlenu (37%), dwutlenku węgla (1.079%) i wodoru (0,44%) w powietrze, ma pozytywny wpływ na szybkość przetwarzania informacji wizualnej i przerzutność uwagi, krótkotrwałej pamięci słuchowo-werbalnej, zwiększa ekspresję neurotrofin i poprawia funkcjonowanie baroreceptora. Zmniejszenie poziomów MDA i wzrost poziomu SOD można uznać za pozytywny wpływ na zdolność danej osoby do radzenia sobie ze stresem oksydacyjnym. Jednak wzrost poziomów CC16 można uznać za wskaźnik zwiększonego stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w układzie oddechowym. W niektórych okolicznościach podwyższone poziomy SOD2 wskazują na stres oksydacyjny, chociaż poziomy te mogą być związane z sygnalizacją [17].Nie odnotowano istotnych zmian w ćwiczeniach sercowo-płucnych i spirometrii.

Neurotrofiny (NT4 i BDNF) odgrywają kluczową rolę w neuroplastyczności, neurogenezie i neuroprotekcji w ośrodkowym układzie nerwowym [18]. Zarówno NT4, jak i BDNF wykazały wzrost poziomów w osoczu po ekspozycji na normobarię, co może wiązać się z poprawionymi wynikami CVLT, które wykazały znaczną poprawę zarówno w przypadku krótkiego, jak i opóźnionego swobodnego wycofywania. Jednak w przypadku CVLT nie zastosowano żadnej wersji alternatywnej, ponieważ nie było dostępnej wersji alternatywnej w języku polskim; dlatego mógł wystąpić efekt małej praktyki, wyjaśniający zaobserwowane wyniki [19].

Zgodnie z naszymi wynikami poziomy BDNF w surowicy korelują również z dobrymi wynikami w krótkiej formie testu Boston Naming Test u zdrowych osób starszych [20]. Aerobowy program ćwiczeń fizycznych spowodował również podwyższony poziom BDNF w osoczu [21]. Dalsze badania mające na celu zrozumienie, w jaki sposób zmiany biologiczne spowodowane przez terapię normobaryczną łączą się z poprawą funkcji poznawczych, byłyby szczególnie cenne. Znaczącą poprawę odnotowano zarówno w wizualnych testach prędkości przetwarzania (TMT A, jak i DSST). Na wyniki DSST może mieć wpływ uczenie się asocjacyjne, potencjalnie wyjaśniające zaobserwowane podobieństwa w schemacie poprawy funkcji poznawczych [22]. Natomiast nie odnotowano istotnych zmian w teście Digit Span. Jednak wcześniejsze badania wykazały wysokie poziomy korelacji (r = 0,55) między wynikiem DSB a płynną inteligencją [23]. Nie można zakładać, że sesje normobaryczne wpłyną na wszystkie aspekty funkcjonowania poznawczego. Wydaje się, że na ekspozycję normobaryczną nie wpływa wpływ na inteligencję płynów.

Na czynność baroreceptora miała wpływ ekspozycja normobaryczna, przy czym zmiany zaobserwowano również w regulacji równowagi sympatyczno-przywspółczulnej i regulacji ciśnienia krwi w odpowiedzi na aktywny test na stojąco, co sugeruje poprawę kontroli reakcji ortostatycznej z potencjalnymi korzyściami zdrowotnymi dla serca. Dlatego terapię normobaryczną można uznać za terapię wspomagającą w przypadku nietolerancji ortostatycznej. Dalsze badania kliniczne obejmowałyby badanie zmian w analizie złożoności sygnałów spowodowanych terapią normobaryczną [24,25].

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Ekspozycje w komorze normobarycznej spowodowały również modulację stresu oksydacyjnego, o czym świadczą znaczące zmiany parametrów biochemicznych: MDA i SOD. Wyniki mogą sugerować poprawę lokalnego przepływu tkanek i zmniejszenie intensywności stresu oksydacyjnego związanego ze zmniejszonym poziomem wolnych rodników. Jednak podwyższony poziom CC16, wskaźnika stresu oksydacyjnego i stanów zapalnych układu oddechowego [26], odnotowano również po leczeniu normobarycznym. Wcześniej wykazano, że hiperoksja pogarsza czynność tętnic z powodu podwyższonego poziomu wolnych rodników i indukcji przejściowej dysfunkcji śródbłonka [27]. Co ważne, wzrost SOD zaobserwowany w powyższym badaniu może być odpowiedzią do zwiększonego stresu oksydacyjnego związanego z ROS indukowanym tlenem. Poziomy CC16 były zmniejszone u pacjentów z uszkodzeniem płuc w porównaniu do zdrowych uczestników [28]. Kurowski i in. wykazał, że program ćwiczeń fizycznych o wysokiej intensywności wiąże się ze spadkiem poziomu CC16 w surowicy, co z kolei powoduje, że drogi oddechowe są bardziej podatne na infekcje i związane z tym zaburzenia czynności płuc [29]. W przypadku sarkoidozy CC16 zaproponowano jako marker integralności bariery powietrze-krew [30]. Inne badania uwzględniające związek między hiperoksją normobaryczną a stresem oksydacyjnym są kontrowersyjne, a wybór modelu eksperymentalnego, stanu chorobowego i czasu trwania hiperoksji ma wpływ na wyniki. W badaniach komórek i tkanek mózgu, płuc i nerek zwiększony stres oksydacyjny jest silnie związany z hiperoksją normobaryczną [31–33]. W innych badaniach badano wpływ hiperoksji i stresu oksydacyjnego na ostry udar niedokrwienny, urazowe uszkodzenie mózgu i stwardnienie rozsiane. Tutaj badania pokazują, że krótkie lub ciągłe narażenie na normobaryczną hiperoksję przez siedem dni dostarczyło dowodów na uszkodzenie oksydacyjne. W przypadku tych chorób niektórzy autorzy sugerują, że korzyści płynące z sesji hiperoksji w poprawie funkcji komórek i tkanek mogą przewyższać ryzyko potencjalnie zwiększonego generowania reaktywnych form tlenu [34–36].

Obserwowane zmiany parametrów baroreceptorów w tym badaniu mogą sugerować poprawę mechanizmów regulujących reakcje ortostatyczne i aktywność kardioprotekcyjna nawet w środowisku o podwyższonym stresie oksydacyjnym. Ta obserwacja jest zgodna z przywróceniem zmniejszonej wrażliwości barorefleksu po krótkotrwałej ekspozycji na tlen u pacjentów z cukrzycą typu 1 [37]. Nasze inne interesujące odkrycie, że sesje normobaryczne wydają się modulować masę ciała poprzez zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej, jest intrygujące i należy je monitorować w większym badaniu.

Ostre reakcje na hiperoksyczne oddychanie po wystąpieniu stanu euforii u niektórych uczestników i poprawa bezwzględnej mocy wyjściowej w odnotowano kolejny wyczerpujący test wysiłkowy [38]. Inni autorzy pokazują, że frakcja wdychanego tlenu 31,35% indukuje zmiany odczuwanego wysiłku podczas wysiłku fizycznego, opóźniając spadek natlenienia mózgu podczas maksymalnego wysiłku [39]. Nasze wyniki pokazują, że ekspozycja na hiperoksję 37% tlenu w warunkach normobarycznych (1500 hPa) nie wpływa na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Obserwacja zmian równowagi sympatyczno-błędnej podczas aktywnego testu na stojąco po ekspozycji w komorze normobarycznej

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

potwierdza wcześniejsze badania sugerujące, że 100% tlenu przy 2,5 ATA poprawia układ przywspółczulny [40]. W zmianach autonomicznych potencjalnie pośredniczy zmniejszony wkład z obwodowych chemoreceptorów do rdzenia przedłużonego. Ponadto znaczące zmiany parametrów baroreceptorów i tendencja do zmian syntazy tlenkowej (NOS-2) po sesjach w komorze normobarycznej mogą służyć jako dowód poprawy mechanizmów regulujących ortostazę i działanie kardioprotekcyjne. W warunkach fizjologicznych tlenek azotu zapewnia stały ton rozszerzający naczynia krwionośne przeciwko współczulnemu zwężeniu naczyń. W warunkach hiperoksji syntezę NO można stymulować, aby zapewnić mechanizm regulacji napięcia naczyniowego. Inni autorzy sugerują, że zwężenie naczyń przedramienia obserwuje się podczas hiperbarii hiperbarycznej, ale nie w warunkach normoksji przy 1 ATA [41]. Zgodnie z naszymi wynikami inne badania zauważyły, że oddychanie hiperoksyczne zmniejsza zmęczenie, poprawia subiektywne postrzeganie poziomu energii i zwiększa czujność [42]. Normoksyczna hiperoksja okazała się skuteczna w modulowaniu mikrokrążenia u zdrowych osób [43]. Niektóre wyniki sugerują, że zmiany funkcjonalne w funkcjonowaniu mózgu wynikają ze zmian w mózgowym przepływie krwi wywołanych przez hiperoksję [44, 45]. W badaniach nad wpływem hiperoksji na sygnał fMRI zaobserwowano naprzemienne działanie sieci stanu spoczynku [46].

Praktyczną implikacją tego badania jest potrzeba badania klinicznego przed terapią normobaryczną, aby monitorować pacjentów podczas leczenia z kontynuacją po terapii. Ponieważ niektórzy pacjenci zrezygnowali z naszego badania z powodu działań niepożądanych, istnieje potrzeba monitorowania klinicznego przyszłych badań narażenia na normobarię w celu zapewnienia bezpieczeństwa.

Jednym z ograniczeń tego badania jest stosunkowo niewielka liczba uczestników. Większość dostępnych badań nad hiperoksją i jej wpływem na autonomiczny układ nerwowy przeprowadzono na małych grupach i badano jedynie wpływ jednej z dwóch zmiennych (tj. O2 lub ciśnienie). Przyszłe badania w komorze normobarycznej powinny zbadać szereg zmiennych gazowych (np. Zmiany poziomów tlenu, dwutlenku węgla i wodoru) i ich wpływ na różne stany chorobowe. Należy również ocenić stosunek ryzyka do korzyści terapii w komorze normobarycznej. Ponadto kontrola grupa poddana tej samej interwencji bez hiperoksji nie została uwzględniona w tym badaniu; sugerujemy zaślepienie uczestników przyszłych badań, aby wykluczyć wszelkie efekty placebo. Jednak odpowiednia pozorna interwencja w grupie kontrolnej oparta na ekspozycji na 1,2 ATA podniesie poziom tlenu w osoczu o około 30% w porównaniu do normalnego ciśnienia [47]. Można postawić hipotezę, że nawet niewielki wzrost ATA może spowodować zmianę funkcji mózgu [48]. Wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dostarczyły dowodów na znaczącą poprawę funkcji układu nerwowego z powodu powietrza w pomieszczeniu przy 1,3 / 1,2 ATA [48,49]. Co więcej, 1.3 ATA wydaje się być najmniejszą zmianą ciśnienia wykrywaną przez ludzi [50]. Dlatego niższe ATA nie byłoby wystarczającymi bodźcami w pozornej grupie interwencyjnej, ponieważ pacjenci mogliby być świadomi przynależności do grupy pozorowanej. Ponieważ nie obserwowano pacjentów po ekspozycji na normobarię, informacje na temat tego, czy korzyści utrzymywały się przez dłuższy czas, nie są dostępne.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Ponadto brak alternatywnych testów poznawczych po interwencji nie pozwolił nam kontrolować możliwego wpływu wyuczonego / ćwiczonego efektu na wyniki. Dlatego proponujemy rozszerzenie naszego wstępnego badania w celu zwiększenia liczebności grupy i dodanie odpowiedniej pozorowanej grupy interwencyjnej z uwzględnieniem badania kontrolnego. Ponadto należy przeprowadzić przyszłe badania oceniające wpływ leczenia normobarycznego na grupy kliniczne, w których zmęczenie, upośledzenie funkcji poznawczych i dysautonomia stanowią znaczący problem.

5. Wnioski

Głównym odkryciem niniejszego badania jest to, że 10 ekspozycji w komorze normobarycznej ma pozytywny wpływ na szybkość przetwarzania informacji wizualnej i zmiany zestawu, działanie baroreceptorów i stres oksydacyjny. Zaobserwowano zwiększoną ekspresję neurotrofin i poprawę w niektórych aspektach szybkości przetwarzania wzrokowego, zmiany zestawu, długie opóźnione swobodne przywoływanie bodźców werbalnych i zmniejszenie zmęczenia. Ponadto zaobserwowano wzrost poziomu neurotrofin (NT4 i BDNF).

Ekspozycje w komorze normobarycznej spowodowały również zmniejszenie stresu oksydacyjnego, o czym świadczą znaczące zmiany parametrów biochemicznych, MDA i SOD. Zaobserwowaliśmy wzrost SOD i obniżenie poziomu MDA, co może sugerować poprawę lokalnego przepływu tkanek i zmniejszenie intensywności stresu oksydacyjnego, a tym samym prawdopodobnie obniżenie reakcji wolnych rodników i wzmocnienie obrony przeciwutleniającej. Co ważne, wzrost SOD zaobserwowany w powyższym badaniu może być odpowiedzią na wzrost stresu oksydacyjnego potencjalnie spowodowany przez ROS indukowany tlenem lub wzmocnioną sygnalizację. Co więcej, podwyższony poziom CC16 może odzwierciedlać adaptację śródbłonka płucnego do stresu oksydacyjnego. Inne badania uwzględniające związek między hiperoksją normobaryczną a stresem oksydacyjnym generują sprzeczne wyniki w wyniku niespójności w modelach eksperymentalnych, różnic w stanie chorobowym i czasie trwania ekspozycji na hiperoksję. Ponadto zmiany parametrów baroreceptorów mogą sugerować poprawę mechanizmów regulujących reakcje ortostatyczne i aktywność kardioprotekcyjną.

Podsumowując, ekspozycja w komorze normobarycznej wydaje się być w stanie poprawić niektóre dziedziny funkcji poznawczych, czynników neurotroficznych, stresu oksydacyjnego i regulacji autonomicznej u zdrowych osób. Jednak zdecydowanie zaleca się badanie lekarza przed leczeniem normobarycznym i monitorowanie postępu.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Wkład autora:
Wszyscy autorzy przyczynili się do koncepcji badania i ostatecznej wersji manuskryptu;
Kuracja danych, S.K .; analiza formalna, K.B. i J.S .; administracja projektu, P.Z. i J.L.N .; nadzór, P.Z. i J.S .; pisanie - oryginalny szkic, J.S. i S.K.; pisanie - recenzja i edycja, K.J.M., M.M. i J.L.N. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie:
Przedsiębiorstwo produkcyjne Ekonstal Sp. Z O. O. pokryło koszty podróży uczestników oraz koszty badań sercowo-płucnych i autonomicznych.

Konflikty interesów:
Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Odniesienia:

1. Taccone, F.S.; Crippa, I.A.; Vincent, J.L. Normobaric hyperoxia after stroke: A word of caution. Expert Rev.Neurother. 2018, 18, 91–93. doi:10.1080/14737175.2018.1414600.
2. Shin, H.K.; Dunn, A.K.; Jones, P.B.; Boas, D.A.; Lo, E.H.; Moskowitz, M.A.; Ayata, C. Normobaric hyperoxia improves cerebral blood flow and oxygenation, and inhibits peri-infarct depolarizations in experimental focal ischaemia. Brain 2007, 130 Pt 6, 1631–1642. doi:10.1093/brain/awm071.
3. Brueckl, C.; Kaestle, S.; Kerem, A.; Habazettl, H.; Krombach, F.; Kuppe, H.; Kuebler, W.M. Hyperoxiainduced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells in situ. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2006, 34, 453–463. doi:10.1165/rcmb.2005-0223oc.
4. Sperlich, B.; Calbet, J.; Boushel, R.; Holmberg, H.C. Is the use of hyperoxia in sports effective, safe and ethical? Scand. J. Med. Sci. Sports 2016, 26, 1268–1272. doi:10.1111/sms.12746.
5. Klugar, M.; Nytra, I.; Bocková, S.; Klugarová, J.; Kelnarová, Z.; Marecková, J. The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy on mortality in adults with craniotrauma: A systematic review protocol. JBI Database Syst. Rev. Implement. Rep. 2014, 12, 54–66. doi:10.11124/jbisrir-2014-1598.
6. Heyboer, M., III; Sharma, D.; Santiago, W.; McCulloch, N. Hyperbaric oxygen therapy: Side effects defined and quantified. Adv. Wound Care 2017, 6, 210–224. doi:10.1089/wound.2016.0718.
7. Delis, D.C.; Kramer, J.H.; Kaplan, E.; Thompkins, B.A.O. CVLT: California verbal learning test-adult version: Manual. Psychol. Corp. 1987. doi:10.1037/1040-3590.17.2.212.
8. Llinas-Regla, J.; Vilalta-Franch, J.; Lopez-Pousa, S.; Calvo-Perxas, L.; Torrents Rodas, D.; Garre-Olmo, J. The Trail Making Test. Assessment 2017, 24, 183–196. doi:10.1177/1073191115602552.
9. Lezak, M.D.; Howieson, D.B.; Loring, D.W.; Fischer, J.S. Neuropsychological Assessment; Oxford University Press: Cary, NC, USA, 2004; SBN 978-0-19-511121-7.
10. Johansson, S.; Kottorp, A.; Lee, K.A.; Gay, C.L.; Lerdal, A. Can the Fatigue Severity Scale 7-item version be used across different patient populations as a generic fatigue measure-a comparative study using a Rasch model approach. Health Qual. Life Outcomes 2014, 12, 24. doi:10.1186/1477-7525-12-24.
11. Fortin, J.; Marte, W.; Grullenberger, R. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. Comput. Biol. Med. 2006, 36, 941–957. doi:10.1016/j.compbiomed.2005.04.003.
12. Parati, G.; Omboni, S.; Frattola, A.; Di Rienzo, M.; Zanchetti, A.; Mancia, G. Dynamic evaluation of the baroreflex in ambulant subjects. Blood Press. Heart Rate Var. 1992, 4, 123–137.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

13. Parati, G.; Di Rienzo, M.; Mancia, G. How to measure baroreflex sensitivity: From the cardiovascular laboratory to daily life. J. Hypertens. 2000, 18, 7–19. doi:10.1097/00004872-200018010-00003.
14. Bruce, R.; Kusumi, F.; Hosmer, D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. Am. Heart J. 1973, 85, 546–562. doi:10.1016/0002-8703(73)90502-4.
15. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2013. Available online: http://www.R-project.org/ (accessed on 04.02.2020).
16. Patil, I.; Powell, C. Ggstatsplot: 'ggplot2' Based Plots with Statistical Details. 2018. doi:10.5281/zenodo.2074621. Available online: https://CRAN.R-project.org/package=ggstatsplot (accessed on 04.02.2020).
17. Morten, K.J.; Potter, M.; Badder, L.; Sivathondan, P.; Dragovic, R.; Neumann, A.; Gavin, J.; Shrestha, R.; Reilly, S.; Phadwal, K.; et al. Insights into pancreatic β cell energy metabolism using rodent β cell models. Welcome Open Res. 2017, 2. doi:10.12688/wellcomeopenres.10535.3.
18. Greenwood, P.M.; Parasuraman, R. Neuronal and cognitive plasticity: A neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. Front. Aging Neurosci. 2010, 2, 150. doi:10.3389/fnagi.2010.00150.
19. Benedict, R.H.; Zgaljardic, D.J. Practice effects during repeated administrations of memory tests with and without alternate forms. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 1998, 20, 339–352. doi:10.1076/jcen.20.3.339.822.
20. Gunstad, J.; Benitez, A.; Smith, J.; Glickman, E.; Spitznagel, M.B.; Alexander, T.; Murray, L. Serum brainderived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2008, 21, 166–170. doi:10.1177/0891988708316860.
21. Dinoff, A.; Herrmann, N.; Swardfager, W.; Liu, C.S.; Sherman, C.; Chan, S.; Lanctôt, K.L. The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. PLoS ONE 2016, 11, e0163037. doi:10.1016/j.biopsych.2017.02.723.
22. Jaeger, J. Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity over Specificity in Neuropsychological Testing. J. Clin. Psychopharmacol. 2018, 38, 513. doi:10.1097/jcp.0000000000000941.
23. Gignac, G.E.; Weiss, L.G. Digit Span is (mostly) related linearly to general intelligence: Every extra bit of span counts. Psychol. Assess. 2015, 27, 1312. doi:10.1037/pas0000105.
24. Buszko, K.; Piątkowska, A.; Koźluk, E.; Opolski, G. Entropy in investigation of vasovagal syndrome in passive head up tilt test. Entropy 2017, 19, 236. doi:10.3390/e19050236.
25. Buszko, K.; Piątkowska, A.; Koźluk, E.; Fabiszak, T.; Opolski, G. The complexity of hemodynamic response to the tilt test with and without nitroglycerine provocation in patients with vasovagal syncope. Sci. Rep.2018, 8, 14554. doi:10.1038/s41598-018-32718-2.
26. Broeckaert, F.; Bernard, A. Clara cell secretory protein (CC16): Characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. Clin. Exp. Allergy 2000, 30, 469–475.
27. Bernardi, L.; Gordin, D.; Bordino, M.; Rosengård-Bärlund, M.; Sandelin, A.; Forsblom, C.; Groop, P.H. Oxygen-induced impairment in arterial function is corrected by slow breathing in patients with type 1 diabetes. Sci. Rep. 2017, 7, 6001. doi:10.1038/s41598-017-04947-4.
28. Kropski, J.A.; Fremont, R.D.; Calfee, C.S.; Ware, L.B. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. Chest 2009, 135, 1440–1447.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

29. Kurowski, M.; Jurczyk, J.; Jarzębska, M.; Moskwa, S.; Makowska, J.S.; Krysztofiak, H.; Kowalski, M.L. Association of serum Clara cell protein CC16 with respiratory infections and immune response to respiratory pathogens in elite athletes. Respir. Res. 2014, 15, 45.

30. Hermans, C.; Petrek, M.; Kolek, V.; Weynand, B.; Pieters, T.; Lambert, M.; Bernard, A. Serum Clara cel protein (CC16), a marker of the integrity of the air-blood barrier in sarcoidosis. Eur. Respir. J. 2001, 18, 507–514.29.

31. Tatarkova, Z.; Engler, I.; Calkovska, A.; Mokra, D.; Drgova, A.; Hodas, P.; Lehotsky, J.; Dobrota, D.; Kaplan, P. Effect of long-term normobaric hyperoxia on oxidative stress in mitochondria of the guinea pig brain. Neurochem. Res. 2017, 36, 1475–1481. doi:10.1007/s11064-011-0473-7.

32. Ahotupa, M.; Mantyla, E.; Peltola, V.; Puntala, A.; Toivonen, H. Pro-oxidant effects of normobaric hyperoxia in rat tissues. Acta Physiol. Scand. 1992, 145, 151–157. doi:10.1007/978-1-4615-3736-6_60.

33. Crapo, J.D.; Barry, B.E.; Foscue, H.A.; Shelburne, J. Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposures to lethal and adaptive doses of oxygen. Am. Rev. Respir. Dis. 1980, 122, 123–143. doi:10.1164/arrd.1980.122.1.123.

34. Weaver, J.; Liu, K.J. Does normobaric hyperoxia increase oxidative stress in acute ischemic stroke? A critical review of the literature. Med. Gas Res. 2015, 5, 11. doi:10.1186/s13618-015-0032-4.

35. Kumaria, A.; Tolias, C.M. Normobaric hyperoxia therapy for traumatic brain injury and stroke: A review.Br. J. Neurosurg. 2009, 23, 576–584. doi:10.1080/02688690903050352.

36. Fujiwara, N.; Mandeville, E.T.; Geng, X.; Luo, Y.; Arai, K.; Wang, X.; Ji, X.; Singhal, A.B.; Lo, E.H. Effect of normobaric oxygen therapy in a rat model of intracerebral hemorrhage. Stroke 2011, 42, 1469–1472.doi:10.1161/strokeaha.110.593350.

37. Bernardi, L.; Rosengård-Bärlund, M.; Sandelin, A.; Mäkinen, V.P.; Forsblom, C.; Groop, P.H.; FinnDiane Study Group. Short-term oxygen administration restores blunted baroreflex sensitivity in patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2011, 54, 2164–2173. doi:10.1007/s00125-011-2195-4.

38. Kay, B.; Stannard, S.R.; Morton, R.H.; North, N. Hyperoxia during recovery improves peak power during repeated wingate cycle performance. Braz. J. Biomotricity 2008, 2, 92–100.

39. Oussaidene, K.; Prieur, F.; Bougault, V.; Borel, B.; Matran, R.; Mucci, P. Cerebral oxygenation during hyperoxia-induced increase in exercise tolerance for untrained men. Eur. J. Appl. Physiol. 2013, 113, 2047–2056. doi:10.1007/s00421-013-2637-4.

40. Lund, V.; Kentala, E.; Scheinin, H.; Klossner, J.; Sariola-Heinonen, K.; Jalonen, J. Hyperbaric oxygen increases parasympathetic activity in professional divers. Acta Physiol. Scand. 2000, 170, 39–44.

41. Casey, D.P.; Joyner, M.J.; Claus, P.L.; Curry, T.B. Vasoconstrictor responsiveness during hyperbaric hyperoxia in contracting human muscle. J. Appl. Physiol. 2013, 114, 217–224. doi:10.1152/japplphysiol.01197.2012.

42. Vuong, W.; Kizuk, S.A.; MacLean, J.; Dickson, C.T.; Mathewson, K. Electrophysiological Correlates of hyperoxia during Resting-state EEG in Awake Human Subjects. Preprint. Available online:https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2019/01/14/355941.full.pdf (accessed on 22 February 2019).

43. Cortés, D.O.; Puflea, F.; Donadello, K.; Taccone, F.S.; Gottin, L.; Creteur, J.; Vincent, J.-L.; De Backer, D.Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. Microvasc. Res. 2014, 98, 23–28.doi:10.1016/j.mvr.2014.11.006.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

44. Bergo, G.W.; Tyssebotn, I. Effect of exposure to oxygen at 101 and 150 kPa on the cerebral circulation and oxygen supply in conscious rats. Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 1995, 71, 475–484.doi:10.1007/bf00238548.

45. Floyd, T.F.; Clark, J.M.; Gelfand, R.; Detre, J.A.; Ratcliffe, S.; Guvakov, D.; Lambertsen, C.J.; Eckenhoff, R.G. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. J. Appl. Physiol. 2003, 95, 2453–2461. doi:10.1152/japplphysiol.00303.2003.

46. Wu, Y.W.; Tang, C.Y.; Ng, J.; Wong, E.; Carpenter, D.; Tao, X. Effects of hyperoxia on resting state functional magnetic resonance imaging. Neuroreport 2014. doi:10.1097/WNR.0000000000000239.

47. Hu, Q.; Manaenko, A.; Guo, Z.; Huang, L.; Tang, J.; Zhang, J.H. Hyperbaric oxygen therapy for post concussion symptoms: Issues may affect the results. Med. Gas Res. 2015, 5, 10. doi:10.1186/s13618-015-0033-3.

48. Collet, J.P.; Vanasse, M.; Marois, P.; Amar, M.; Goldberg, J.; Lambert, J.; Lassonde, M.; Hardy, P.; Fortin, J.; Tremblay, S.D. Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: A randomised multicentre trial. Lancet 2001, 357, 582–586. doi:10.1016/s0140-6736(00)04054-x.

49. Wolf, G.; Cifu, D.; Baugh, L.; Carne, W.; Profenna, L. The effect of hyperbaric oxygen on symptoms after mild traumatic brain injury. J. Neurotrauma 2012, 29, 2606–2612. doi:10.1089/neu.2012.2549.

50. Van Hoesen, K.B.; Camporesi, E.M.; Moon, R.E.; Hage, M.L.; Piantadosi, C.A. Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and litrature review. JAMA 1989, 261, 1039–1043. doi:10.1001/jama.1989.03420070089037.

© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).