



# OXYSPHERE *medical*

STROKOVNO-INFORMATIVNA E-KNJIGA

## Znanost o hiperbarični kisikovi terapiji

Pregled raziskav, mehanizmov in kliničnih področij hiperbarične kisikove terapije (HBOT).

# Kako brati to e-knjigo

Pred vami je zbirka strokovno-informativnih člankov z našega bloga [oxysphere.si/blog](https://oxysphere.si/blog). Vsak prispevek nastaja na podlagi aktualnih znanstvenih raziskav o učinkih hiperbarične kisikove terapije (HBOT) — področja, ki se v sodobni medicini razvija izjemno hitro in odpira vznemirljiva nova spoznanja.

Namen te e-knjige je preprost: na enem mestu in v razumljivem jeziku predstaviti, kaj znanost danes ve — in česa še ne ve — o delovanju kisika pod povišanim tlakom ter o njegovem vplivu na človeško fiziologijo, zdravje in splošno počutje. Pisana je za bralce, ki jih zanima, kako lahko nekaj tako vsakdanjega kot kisik postane orodje sodobne medicine.

Kisik je gorivo življenja. Skoraj vsaka celica ga potrebuje za pridobivanje energije, brez nje pa tkiva v nekaj minutah začnejo odpovedovati. Možgani, ki predstavljajo le okoli dvajsetino telesne mase, porabijo približno petino vsega kisika. Prav zato je dostava kisika tja, kamor zaradi vnetja, poškodbe ali bolezni ne prihaja dovolj, eden najmočnejših vzvodov za celjenje in obnovo.

Bistvo hiperbarične kisikove terapije je preprosto, a domiselno: v komori dihate 100-odstotni medicinski kisik pri tlaku, ki je 2- do 3-krat višji od običajnega zračnega. Po Henryjevem zakonu se ob tem v krvni plazmi raztopi bistveno več kisika kot sicer — ta pa lahko prodre tudi v slabo prekrvavljena, vnetja ali hipoksična tkiva, kamor rdeče krvničke pogosto ne morejo več. Iz te ene fizikalne spremembe izvira presenetljivo širok nabor učinkov: spodbujanje rasti novega ožilja (angiogeneza), zmanjšanje otekline, uravnavanje pretiranega vnetja, krepitev obrambnih celic in spodbujanje regenerativnih celičnih signalov.

## 5–20×

### Več raztopljenega kisika

toliko bolj se kisik po Henryjevem zakonu raztopi v krvni plazmi pri terapiji (pri 3 ATA do 20-krat) v primerjavi z dihanjem zraka.

## 2,0–3,0 ATA

### Standardni tlak

običajni razpon tlaka v medicinski hiperbarični terapiji (absolutne atmosfere).

## ~20 %

### Kisik za možgane

delež vsega telesnega kisika, ki ga porabijo možgani, čeprav so le okoli 2 % mase.

Pri tem je pošteno povedati, da nekatera v knjigi opisana področja sodijo med uveljavljene indikacije, druga pa so še v raziskovalni oziroma eksperimentalni fazi, kjer se učinki HBOT pri posameznih zdravstvenih stanjih šele dejavno proučujejo. Zato članke berite kot izhodišče za pogovor — ne kot obljubo o izidu. Vsak prispevek se začne s kratkim povzetkom **«Kaj boste izvedeli v članku»**, ki ponudi hitro orientacijo, sklene pa ga pregled virov in literature.

## PRAKTIČNO VODILO ZA BRALCA

Če vas določeno poglavje nagovori, ga uporabite kot izhodišče za pogovor z zdravnikom. Najkoristnejša vprašanja so: kakšna je diagnoza, v kateri fazi je stanje, katera standardna terapija je že potrebna in ali obstajajo kontraindikacije za HBOT. O smiselnosti in varnosti terapije vedno presodi strokovni vodja naše ambulante **prim. prof. dr. Marjan Koršič, dr. med., spec. nevrokirurg**, po opravljenem zdravniškem pregledu in glede na vaše individualno zdravstveno stanje.

# Od prve seje do polnega protokola

## REALNA PRIČAKOVANJA

Učinki hiperbarične kisikove terapije so postopni. Prvi občutki (več energije, boljši spanec, manj otekline, svežina) se pri mnogih pojavijo že po prvih terapijah (1–5). Globlje, strukturne spremembe — nove žilice, obnova tkiv, nevroplastičnost — se gradijo postopno; pri kroničnih in nevroloških stanjih praviloma šele po več deset terapijah. Spodnji zemljevid je splošna orientacija; vsak protokol je individualen in ga določi zdravnik.

## VČASIH JE DOVOLJ ŽE ENA TERAPIJA

Pri nekaterih nujnih stanjih je HBOT odločilna že po eni ali nekaj terapijah. Najbolj znan primer je **zastrupitev z ogljikovim monoksidom**: kisik pod tlakom hitro iztisne ogljikov monoksid s hemoglobina in v nekaj urah povrne oksigenacijo življenjsko pomembnih tkiv. Podobno velja za **dekompresijsko (potapljaško) bolezen** in **zračno embolijo** — uveljavljene nujne indikacije, kjer šteje vsaka minuta.

*»Hiperbarična kisikova terapija ni čudežno zdravilo in ne zdravi nobene bolezni neposredno, je pa močno orodje, ki telesu zagotavlja temeljno sestavino življenja v koncentracijah, ki jih sicer ne moremo doseči.«*

— dr. Jason Sonners, DC

### 1–5

terapij do prvih zaznavnih učinkov: več energije, boljši spanec, manj otekline

### 20–40

terapij je okno, v katerem se pokažejo strukturne in klinične spremembe

### 40–60

terapij obsegajo polni protokoli za kronična, nevrološka in anti-aging stanja

**V praksi. Vrhunski šport:** profesionalni športniki — med njimi kolesarji — opisujejo izrazito hitrejše okrevanje; po napornih dneh in dirkah lahko s ponovnimi treningi začnejo bistveno prej kot brez HBOT, raziskave pa kažejo hitrejše okrevanje srčno-žilnega sistema in manj zaznano utrujenost. **Pred posegi:** 1–3 terapije pripravijo tkivo (»preconditioning«) — boljše celjenje in manj zapletov. **Po poškodbah:** pri hudih zmečkaninah je protokol 12 terapij v 6 dneh izboljšal celjenje (Bouachour, 1996); pri zlomih kosti živalski modeli kažejo hitrejše celjenje, kar opažamo tudi pri svojih bolnikih (veliki klinični RCT-ji še tečejo).

**Iskreno o frekvenci:** vsakodnevno obiskovanje je lahko naporno; nižja frekvenca (2–3× tedensko) je lažje izvedljiva in povsem smiselna, a isti učinek navadno potrebuje več tednov kot pri 4–5× tedensko.

**Pomembno:** To je splošna orientacija, ne obljuba o izidu. Učinki se med posamezniki razlikujejo, nekatera področja so še v raziskovalni fazi. O smiselnosti, varnosti in številu terapij vedno presodi zdravnik po pregledu.

## Regeneracija · wellness · šport

krajši lok — učinek se pokaže hitreje

1–5

### Prvi učinki — telo zazna val kisika

Že po prvih sejah je v plazmi nenadoma več kisika, oteklina in vnetje popustita. Mnogi opišejo več energije, bistrejšo glavo, mirnejši in globlji spanec. Vrhunski športniki najprej začutijo prav hitrejšo okrevanje po naporu.

10

### Kumulativni premik — telo začne graditi

Poženejo nove drobne žilice (angiogeneza), vklopijo se antioksidativne obrambne poti, mitohondriji — celične »elektrarne« — delajo učinkoviteje. To je pogosto prvi vztrajni, ne le trenutni občutek izboljšanja.

10–15

### Utrjevanje — več moči, hitrejša okrevanje

Boljša vzdržljivost in opaznejša okrevanje po obremenitvi; učinki postanejo obstojnejši. Idealno okno za športnike okrog tekmovanj in za svežino vsakdanje vitalnosti.

20

### Zaokrožen cikel — merljivo boljše prekrvavitve

Nastajanje novega ožilja v mehkih tkivih se ustali, oksigenacija je merljivo boljša. Smiselni zaključek osnovnega regeneracijskega programa.

30

### Globlja celična obnova — prenova od znotraj

Učinki sežejo globlje: ojačana mitohondrijska biogeneza, mobilizacija matičnih (obnovitvenih) celic, prenova kolagena in vezivnega tkiva. Telo se ne le spočije — obnovi se na celični ravni; primerno za zahtevnejše regeneracijske in »longevity« cilje.

## Kronično · nevrolško · sistemsko

daljši lok — učinek se gradi postopno

1–5

### Uvajanje — prvi premiki

Telo se uvaja v izmenične kisikove dražljaje. Klinične spremembe so tako zgodaj redko opazne, a marsikdo že čuti več energije in boljši spanec — prvi znak, da se nekaj premika.

10

### Biološki temelji — šele začetek gradnje

Vzpostavlja se angiogeneza in protivnetni premik. Pri kroničnih in nevrolških stanjih 10 terapij pogosto še ne zadošča za klinično pomemben učinek — temelji se šele postavljajo.

20

### Merljiva oksigenacija — prve opazne spremembe

Preskrba tkiv s kisikom je merljivo boljša; pri delu bolnikov se pojavijo prve postopne, a opazne klinične spremembe.

30

### Obnovitveni vrh — matične celice in celjenje

Vrh mobilizacije matičnih celic; učinke na telomere so študije merile že okrog 30. seje. Močna podpora strukturnemu celjenju kroničnih ran in poškodovanih tkiv.

40

### Polni cikel — nevroplastičnost in kognicija

Standardni »polni« protokol za kronična in nevrolška stanja (fibromialgija, posledice možganske kapi, poškodbe možganov, dolgi COVID). Tu se pokažejo nevroplastičnost, kognitivne izboljšave in trajnejše klinične spremembe.

50–60

### Najdaljši lok — biološki znaki pomlajevanja

Najgloblja konsolidacija. Pri anti-aging protokolu so pri ~60 sejah izmerili podaljšanje telomerov (do +20–38 %) in upad senescentnih (»upokojenih«) celic (do –37 %) — Hachmo 2020. Primerno za zahtevne primere in dolgoživost.

## PREDLAGANE FREKVENCE TERAPIJ

Na začetku šteje uvodna (»polnilna«) faza — terapije naj si sledijo čim pogosteje, da se tkiva nasičijo s kisikom in se učinki seštevajo; ko je temelj postavljen, preidemo na vzdrževalno frekvenco.

2×

Wellness · regeneracija  
min. 2× / teden; uvodne ~3 tedne, nato vzdrževalno 1×

3×

Kronična · zahtevnejša  
min. 3× / teden za opaznejši napredek

4–5×

Intenzivni protokoli  
za zahtevne primere;  
frekvenca večine raziskav

# Kazalo

## 01 Temelji delovanja HBOT

- |   |                                                                              |    |
|---|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | HBOT in imunsko ravnovesje — kaj raziskave kažejo o vnetju in obrambi telesa | 7  |
| 2 | Telomeri in biologija staranja — kaj kaže izraelska študija o HBOT           | 17 |

## 02 Možgani, živčevje in bolečina

- |   |                                                                                          |    |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3 | Okrevanje po možganski kapi — pozna nevroplastičnost in HBOT                             | 26 |
| 4 | Pretres možganov in dolgotrajni simptomi — kaj raziskave kažejo o HBOT                   | 33 |
| 5 | Fibromialgija, možgani in bolečina — kaj raziskave kažejo o HBOT                         | 43 |
| 6 | Nevropatska bolečina in avtofagija — kaj predklinične raziskave povedo o mehanizmih HBOT | 50 |
| 7 | Long COVID, možganska megla in HBOT — kaj kaže randomizirana študija                     | 59 |
| 8 | Kognitivno zdravje po 65. letu — kaj kaže izraelska študija o HBOT in staranju možganov  | 67 |

## 03 Vnetje in prebavila

- |    |                                                                                     |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 9  | Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis — kisik, vnetje in celjenje črevesne sluznice | 74 |
| 10 | Kronični gastritis in prebavne težave — kisik, sluznica in raziskave HBOT           | 82 |

## 04 Tkiva, kosti in okrevanje po posegih

- |    |                                                                                |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 11 | Avaskularna nekroza glave stegenice — kdaj lahko HBOT podpira ohranitev sklepa | 91 |
| 12 | Okrevanje po estetskih posegih — kako lahko HBOT podpira celjenje tkiv         | 97 |

## 05 Reprodukтивna in hormonska medicina

- |    |                                                                                               |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 13 | HBOT kot raziskovalna podpora pri pripravi na IVF — kisik, prekrvavitev in reprodukivno tkivo | 104 |
| 14 | Miksedemska koma in celična hipoksija — raziskovalni pogled na HBOT kot podporni ukrep        | 114 |

## 06 Onkologija in podporna obravnava

- |    |                                                                                                 |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 15 | HBOT in rak: varnost, miti in podporna uporaba — kaj vemo o varnosti, mitih in podporni uporabi | 126 |
| 16 | HBOT kot podporna terapija v onkologiji — hipoksija, zdravljenje in neželeni učinki             | 134 |

Dodatno na koncu: [Pojmovnik ključnih izrazov](#) · [Pogosta vprašanja](#) · [Sklepna opomba](#).

OXYSHERE MEDICAL

SKLOP

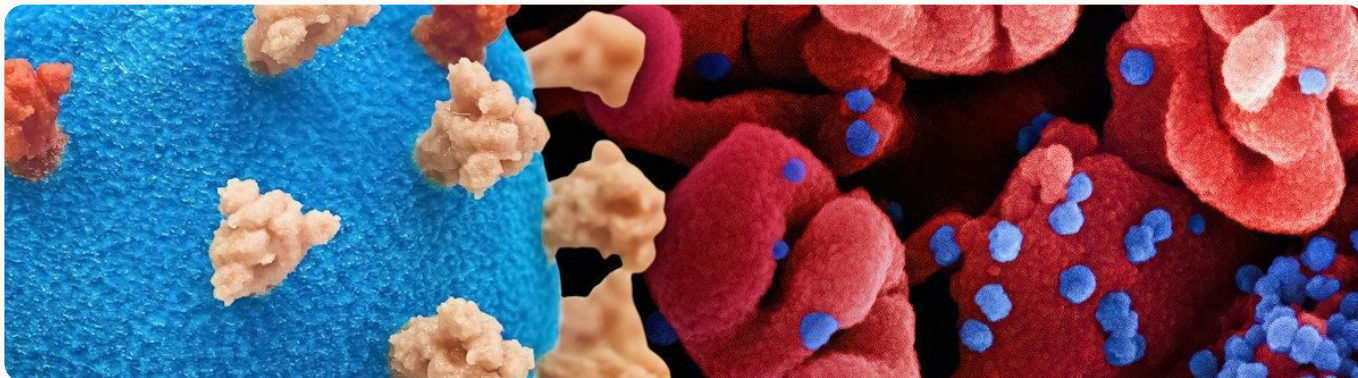
01

## Temelji delovanja HBOT

Kako kisik pod povišanim tlakom vpliva na imunsko ravnovesje, vnetje, mikrocirkulacijo in celične regenerativne signale.

# 01 HBOT in imunsko ravnovesje

kaj raziskave kažejo o vnetju in obrambi telesa



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Imunski sistem ni preprosto stikalo, ki ga želimo vklopiti ali okrepiti. Njegova najpomembnejša naloga je ravnovesje: dovolj močan odziv proti okužbam, hkrati pa dovolj natančen nadzor, da vnetje ne poškoduje lastnih tkiv. Prav tu postaja hiperbarična kisikova terapija (HBOT) eno zanimivejših raziskovalnih področij sodobne hiperbarične medicine.

### 39

relevantnih člankov je vključil pregled iz leta 2026 o HBOT in periferni imunski toleranci

### 81 %

povprečna stopnja uspeha pri celjenju sklerodermijskih ran v pregledu literature, objavljenem v *Annals of Internal Medicine: Clinical Cases* (2024)

### 2,0–3,0 ATA

najpogostejši razpon tlakov v imunološko usmerjenih raziskavah HBOT

Predstavljajmo si tri klinične scenarije: bolnika s kronično rano, pri kateri običajna oskrba ne uspe prekiniti začaranega kroga vnetja in pomanjkanja kisika; osebo po težki okužbi mehkih tkiv, kjer imunske celice za učinkovito delovanje potrebujejo boljšo oksigenacijo; in bolnika z avtoimunskim ali kronično vnetnim stanjem, kjer težava ni šibka imunost, temveč pretiran in slabo nadzorovan vnetni odziv. To so klinični okvirji, v katerih raziskovalci že več desetletij preučujejo, kako kisik pod pritiskom vpliva na imunski sistem.

V hiperbarični komori bolnik diha 100-odstotni medicinski kisik v okolju s povišanim tlakom. S tem se močno poveča količina kisika, raztopljenega v krvni plazmi. Ta dodatni kisik lahko doseže tudi slabše prekrvavljena, vneta ali hipoksična tkiva, kjer je normalno delovanje imunskih celic pogosto okrnjeno.

## | Zakaj je imunski sistem tako občutljiv na kisik

Vnetje in pomanjkanje kisika sta pogosto povezana. V kronični rani, okuženem tkivu ali območju po obsevanju je mikrocirkulacija motena, tkivo je otečeno, kapilare so poškodovane, imunske celice pa porabljajo velike količine kisika. Posledica je lokalna hipoksija, ki ne pomeni samo slabše oskrbe tkiva, temveč tudi spremembo imunskih signalov.

Hipoksično okolje lahko poveča nastajanje vnetnih citokinov, podaljša aktivacijo nevtrofilcev in makrofagov, spremeni delovanje T-celic ter zavre normalno celjenje. Zato se v raziskavah HBOT vse bolj premika iz ozkega vprašanja "koliko kisika pride v tkivo" v širše vprašanje: kako sprememba kisikove napetosti — torej delnega tlaka kisika v tkivu — preoblikuje imunski odziv.

**Ključna razlika:** HBOT ni smiselno razumeti kot splošno "krepitev imunosti". Bolj natančno je, da lahko kisik pod pritiskom v določenih razmerah v tkivu pomaga uravnavati pretirano vnetje, izboljšati delovanje obrambnih celic in podpreti obnovo tkiva.

## Mehanizmi, prek katerih HBOT vpliva na imunski sistem

Imunski učinki HBOT so odvisni od bolezni, protokola, trajanja terapije in tega, ali je v ospredju okužba, kronično vnetje, avtoimunski odziv ali celjenje. Kljub temu se v literaturi ponavlja več mehanizmov, ki sestavljajo bolj celostno sliko.

1

### Uravnavanje kisikove napetosti

HBOT poveča količino kisika v plazmi in tkivih. S tem lahko spremeni signalne poti, povezane s hipoksijo, HIF-1 $\alpha$ , oksidativnim stresom in presnovo imunskih celic.

2

### Nevtrofilci in adhezija

Raziskave kažejo, da HBOT lahko zmanjša pretirano vezavo nevtrofilcev na žilno steno prek integrinov, kar je pomembno pri kroničnem vnetju in poškodbi tkiva.

3

### Makrofagi in citokini

Pri monocitih in makrofagih je bilo opisano začasno znižanje tvorbe vnetnih citokinov, kot sta IL-1 $\beta$  in TNF- $\alpha$ , predvsem po krajših nadzorovanih izpostavitvah.

4

### Ravnovesje regulatornih in vnetnih T-celic

Novejši pregledi poudarjajo, da HBOT lahko vpliva na razmerje med regulatornimi T-celicami (Treg), ki vnetje umirjajo, in vnetnimi celicami Th17, ki ga spodbujajo — kar je pomembno pri avtoimunskih in kronično vnetnih stanjih.

5

### Nrf2/HO-1 zaščitne poti

Pri nekaterih modelih vnetja in presaditvenih zapletov je HBOT aktiviral antioksidativno zaščitno pot Nrf2/HO-1 ter znižal IL-6, TNF- $\alpha$  in poškodbo tkiv.

6

### Podpora protimikrobni obrambi

Kisik je nujen za tako imenovani oksidativni izbruh — naval reaktivnih kisikovih molekul, s katerimi nevtrofilci uničujejo mikrobe. HBOT lahko obenem zavira anaerobne bakterije in izboljša pogoje za delovanje antibiotikov pri nekaterih hudih okužbah.

## Nevtrofilci: prva linija obrambe, ki lahko postane tudi vir poškodbe

Nevtrofilci so imunske celice, ki med prvimi pridejo na mesto okužbe ali poškodbe. Njihova naloga je prepoznati nevarnost, sprožiti oksidativni izbruh, uničevati mikrobe in aktivirati nadaljnji imunski odziv. Toda kadar je njihova aktivacija predolga ali premočna, lahko poškodujejo tudi zdravo tkivo.

#### KLINIČNA ŠTUDIJA

##### BAIULA IN SOD., 2020 (PLOS ONE) – NEVTROFILNI INTEGRINI PRI KRONIČNIH RANAH

Raziskovalci so pri bolnikih s kroničnimi neceljivimi ranami analizirali nevtrofilce pred, med in po seriji HBOT. Terapija je potekala pri tlaku 150 kPa (približno 1,5 atmosfere) po 90 minut. Avtorji so poročali o **68-odstotnem znižanju izražanja  $\beta 2$ -integrinov** na nevtrofilcih, učinek pa je bil prisoten še en mesec po koncu terapije.

Adhezijska funkcija nevtrofilnih integrinov  $\alpha 4\beta 1$  in  $\beta 2$  se je znižala za približno **70 % oziroma 67 %**. Hkrati so raziskovalci opisali znižanje TNF- $\alpha$  in IL-1 $\beta$  na ravni mRNA v nevtrofilcih ter znižanje teh citokinov v plazmi. Sklep študije: del protivnetnega učinka HBOT pri kroničnih ranah je lahko povezan z manj pretiranim privabljanjem in pritrjevanjem nevtrofilcev v poškodovanem tkivu.

**68 %**

znižanje izražanja  $\beta 2$ -integrinov na nevtrofilcih v klinični študiji kroničnih ran kaže, da HBOT lahko vpliva na **pretirano vnetno migracijo imunskih celic**, ne da bi preprosto "ugasnila" imunski sistem.

## Makrofagi in citokini: ko vnetje potrebuje zavore

Makrofagi so ena ključnih celic imunskega sistema. Sodelujejo pri odstranjevanju mikrobov in odmrlih celic, usmerjajo vnetje ter pomagajo preklopiti tkivo iz faze čiščenja v fazo obnove. Pri kroničnem vnetju lahko ostanejo ujeti v pro-vnetnem načinu delovanja.

#### MEHANISTIČNA ŠTUDIJA

##### BENSON IN SOD., 2003 (CLINICAL & EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY) – CITOKINI V MONOCITIH IN MAKROFAGIH

V in vitro modelu (na celicah v laboratoriju) so raziskovalci človeške monocite in makrofage izpostavili HBOT pri 2,4 ATA za 90 minut. Po stimulaciji z različnimi vnetnimi sprožilci je HBOT začasno znižal nastajanje vnetnih citokinov. Avtorji so opisali znižanje IL-1 $\beta$  po stimulaciji z lipopolisaharidom za 23 %, po stimulaciji z lipidom A za 45 % in po stimulaciji s fitohemaglutininom za 68 %. Podobno so po različnih stimulacijah opazili znižanje TNF- $\alpha$ .

Pomembna podrobnost: učinek je bil prehoden in odvisen od časa izpostavljenosti — pri daljšem trajanju ni bil več enak. To podpira sodobno razumevanje HBOT kot natančno dozirane biološke intervencije, pri kateri so tlak, trajanje in število sej bistveni za rezultat.

## T-celice, avtoimunost in periferna imunska toleranca

Pri avtoimunskih in kronično vnetnih boleznih pogosto ni problem premalo imunosti, temveč njena napačna usmerjenost. T-celice, ki bi morale napadati tujke, lahko sodelujejo pri napadu na lastna tkiva. Zato so raziskave HBOT pri T-celicah posebej pomembne.

#### AVTOIMUNSKI MODEL

##### CHIOU IN SOD., 2021 (BIOMEDICINES) – MODEL MULTIPLE SKLEROZE

V živalskem modelu eksperimentalnega avtoimunskega encefalomyelitisa, ki se uporablja za preučevanje mehanizmov multiple skleroze, je HBOT zmanjšal napredovanje bolezni in vnetno infiltracijo v centralnem živčnem sistemu. Avtorji so poročali o znižanju vnetnih T-celičnih odzivov, posebej **IL-17A**, **GM-CSF** in **TNF- $\alpha$** .

Hkrati so se povečali protivnetni oziroma imunomodulatorni citokini, kot sta IL-4 in IL-10. Ker so celice Th17 in IL-17 povezani s številnimi avtoimunskimi procesi, je ta študija pomembna predvsem mehanistično: kaže, da HBOT lahko vpliva na smer T-celičnega odziva, ne le na oksigenacijo tkiva.

#### NAJNOVEJŠI PREGLED

### MEI IN SOD., 2026 (FRONTIERS IN IMMUNOLOGY) – 39 RAZISKAV O HBOT IN PERIFERNI IMUNSKI TOLERANCI

Pregled iz leta 2026 je sistematično iskal literaturo v bazah PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library in Scopus do 15. novembra 2025. Vključenih je bilo **39 relevantnih člankov**, od živalskih in celičnih modelov do kliničnih študij.

Avtorji poudarjajo, da je razumevanje HBOT kot "imunske stimulacije" ali "imunosupresije" preveč poenostavljeno. Predlagajo okvir periferne imunske tolerance: HBOT lahko prek kisikove napetosti, imunskega metabolizma in signalnih poti vpliva na Treg/Th17 os, mieloidne celice, citokinske odzive in funkcionalno stanje imunskih celic. Učinek je odvisen od bolezni in okolja, v katerem imunske celice delujejo.

## Nadzorovan oksidativni signal: zakaj več kisika ni nujno več škode

Ena pogostih skrbi pri HBOT je vprašanje oksidativnega stresa. Hiperbarični kisik res poveča nastajanje reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin. Toda v medicinsko nadzorovanih protokolih te spojine ne delujejo le kot škodljivi produkti — v nizkih do zmernih odmerkih lahko delujejo kot signal, ki sproži zaščitne odzive celice.

To je podobno načelu hormeze: kratek, nadzorovan stresni dražljaj lahko aktivira prilagoditvene mehanizme. Pri HBOT to vključuje antioksidativne poti, obnovo mitohondrijev, angiogenezo, uravnavanje citokinov in spremembe v presnovi imunskih celic.

#### KLINIČNO-PREKLINIČNA ŠTUDIJA

### XUE IN SOD., 2025 (FRONTIERS IN IMMUNOLOGY) – AKUTNA BOLEZEN PRESADKA PROTI GOSTITELJU

Avtorji so preučevali HBOT pri akutni bolezni presadka proti gostitelju (aGVHD), enem najtežjih imunskih zapletov po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic. V mišjem modelu je HBOT podaljšal preživetje, zmanjšal patološko poškodbo tkiv in znižal pro-vnetne citokine, vključno z IL-6 in TNF- $\alpha$ .

Mehanistično so raziskovalci opisali aktivacijo zaščitne poti **Nrf2/HO-1**. Ko so Nrf2 zavrli, se je zaščitni učinek zmanjšal. V kliničnem delu študije je bila v skupini z dodatkom HBOT opažena ugodnejša dinamika aGVHD, čeprav področje zahteva dodatne večje raziskave.

## Ali HBOT sama sproži vnetje? Klinične meritve tega ne potrjujejo

Ker HBOT poveča kisikovo napetost, se pogosto pojavi vprašanje, ali lahko s tem sproži vnetje ali poškoduje žilno funkcijo. Klinični podatki kažejo bolj pomirjujočo sliko.

#### 80 BOLNIKOV

### SIEWIERA IN SOD., 2021 (JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE) – CITOKINI IN ENDOTELIJSKI MARKERJI

Raziskovalci so pri 80 bolnikih, zdravljenih zaradi nekrotizirajočih okužb mehkih tkiv, aseptične nekroze kosti ali nenadne senzorinevralne izgube sluha, merili citokine, žilni rastni dejavnik VEGF in argininske derivate pred in po HBOT.

Čeprav so bile med skupinami razlike, povezane z osnovno boleznijo, HBOT ni povzročila neposrednega porasta merjenih citokinov ali kazalnikov poškodbe žilne stene. Avtorji sklepajo, da je bila hiperbarična oksigenacija v njihovem protokolu nevtralna glede akutnega sproženja sistemskega vnetja in ni kazala znakov akutne poškodbe žilnega endoteli-ja.

## | Kje je povezava med HBOT in imunskim sistemom biološko najmočnejša

Iz literature se izrisujejo področja, kjer je povezava med kisikom, imunskim odzivom in kliničnim učinkom najbolj biološko smiselna. To ne pomeni, da so vsa področja enako dokazano klinično potrjena; pomeni pa, da se ponavljajo v raziskavah kot pomembni imunološki konteksti.

### Kronične rane

#### Hipoksija + vnetje

HBOT podpira oksigenacijo, neovaskularizacijo, delovanje nevtrofilcev in prehod iz vnetne v obnovitveno fazo celjenja.

### Hude okužbe

#### Anaerobno okolje

Pri določenih okužbah HBOT deluje kot dopolnilo kirurgiji in antibiotikom, predvsem zaradi kisika v hipoksičnem in anaerobnem okolju.

### Avtoimunski modeli

#### Treg/Th17 os

Predklinični podatki kažejo vpliv na IL-17, GM-CSF, IL-10 in T-celično ravnovesje, vendar to še ne pomeni rutinske indikacije.

### Vnetna črevesna bolezen

#### Hipoksija sluznice

Pri ulceroznem kolitisu potekajo randomizirane raziskave, ker je črevesna hipoksija tesno povezana z vnetjem sluznice.

## | katerim bolnikom bi lahko HBOT najbolj koristila?

Če članek berete kot bolnik ali svojec, je najpomembnejše vprašanje preprosto: pri katerih stanjih ima HBOT realno klinično utemeljitev in največ podpore v literaturi? Najbolj pošten odgovor je, da so v raziskavah najjasnejši izsledki tam, kjer so v ozadju **hipoksija tkiva, slabo celjenje, poškodovana mikrocirkulacija, huda okužba** ali **pretirano lokalno vnetje**. Raziskave ne podpirajo trditve, da bi HBOT splošno "dvigala imunost" pri zdravem človeku — pri konkretnih kliničnih scenarijih, ki jih opisujejo spodnja področja, pa imajo objavljene študije in posamezni opisi primerov vse jasnejšo sliko.

### **Najmočnejša praksa**

#### **Kronična rana, diabetično stopalo ali rana, ki se ne celi**

- › Smiselno je razmisliti, če rana kljub standardni oskrbi ne napreduje, posebej pri diabetičnem stopalu, slabši prekrvavitvi, otekanju ali ponavljajočem vnetju.

V praksi se HBOT uporablja kot dopolnilo oskrbi ran, razbremenitvi stopala, urejanju sladkorja, kirurški oskrbi in antibiotikom, kadar so ti potrebni. Mehanizem je zelo konkreten: več kisika v hipoksični rani podpira delovanje belih krvničk, tvorbo kolagena, angiogenezo in prehod iz kronične vnetne faze v fazo celjenja.

### **Uveljavljena indikacija**

#### **Poškodbe po obsevanju: cistitis, proktitis, osteoradionekroza, mehka tkiva**

- › Smiselno je pri poznih posledicah radioterapije, ko je tkivo hipoksično, slabo prekrvavljeno, fibrotično in se težko obnavlja.

Evropski ECHM konsenz in UHMS indikacije to področje uvrščajo med sprejete klinične uporabe. Cochrane pregled iz leta 2023 je vključil 18 študij z 1071 udeleženci in ugotovil, da HBOT pri izbranih bolnikih z obsevalnimi poškodbami glave, vratu, mehurja in danke lahko izboljša izide. Potrjevanje teh ugotovitev v večjih raziskavah še poteka, vendar je klinična praksa na tem področju že dobro uveljavljena.

### **Urgentna bolnišnična uporaba**

#### **Nekatere hude okužbe mehkih tkiv, plinska gangrena in nekrotizirajoče okužbe**

- › To ni uporaba za navadno virozo ali "slab imunski sistem", temveč za resna akutna stanja, kjer HBOT deluje kot dodatek kirurgiji, antibiotikom in intenzivnemu zdravljenju.

Kisik pod pritiskom zavira anaerobne bakterije, izboljša delovanje nevtrofilcev in lahko izboljša dostavo kisika v tkiva, kjer je mikrocirkulacija zaradi okužbe in edema močno okvarjena. V takih primerih o HBOT odloča bolnišnična ekipa, ne bolnik sam.

### **Uveljavljena dopolnilna uporaba**

#### **Kronični osteomielitis, odporen na zdravljenje**

- › Smiselno je pri kroničnem vnetju kosti, ki se ne odziva dovolj na standardno antibiotično in kirurško zdravljenje.

Pri kostnih okužbah je problem pogosto kombinacija slabše prekrvavitve, biofilma, vnetja in slabše penetracije zdravil. HBOT ne nadomesti antibiotikov ali kirurške oskrbe, lahko pa izboljša lokalne pogoje za imunski odziv in celjenje.

### **Obetavno, a bolj specialistično** **Avtoimunske in revmatološke bolezni z** **razjedami kože ali prstov**

- › Najbolj smiselno je pri bolnikih z vaskulitisom, sistemsko sklerozo, Raynaudovim fenomenom ali digitalnimi razjedami, kjer so v ozadju lokalna ishemija, rana in vnetje.

Pregled iz leta 2025 (Fang in sod., *Frontiers in Medicine*), ki je analiziral desetletje literature o HBOT pri revmatoloških in imunskih boleznih, je pri bolnikih s pridruženimi kožnimi razjedami poročal o stopnji odziva med **87,5 in 100 %**, pri čemer je bilo popolno izzvenetje razjed doseženo pri 44,68–100 % bolnikov; podobno visok razpon olajšanja bolečin (87,5–100 %) so avtorji opisali pri fibromialgiji.

Pri sistemski sklerozi je bil leta 2024 v reviji *Annals of Internal Medicine: Clinical Cases* objavljen pregled, ki je vključil dva nova primera in literaturo: avtorji so v vključenih študijah ugotovili **skupno 81-odstotno stopnjo uspeha pri celjenju sklerodermijskih ran**, ki so bile odporne na običajno zdravljenje. Starejša klinična serija pri 35 bolnikih z vaskulitičnimi neceljivimi razjedami je poročala o popolnem celjenju pri 80 % bolnikov po štiritedenskem protokolu HBOT.

Konkreten primer iz literature: 14-letno dekle s sistemskim eritematoznim lupusom in trdovratno vaskulitično razjedo na palcu, ki se kljub imunosupresivni terapiji ni celila, je v primeru, opisanem v reviji *Italian Journal of Pediatrics* (Olivieri in sod., 2010), po 35 sejah HBOT ob nadaljnjem imunosupresivnem zdravljenju doseglo popolno zacelitev razjede.

### **Ni dober razlog sam po sebi** **Pogosti prehladi, "slaba odpornost",** **utrujenost ali preventiva**

- › Če ni jasne tkivne hipoksije, rane, obsevalne poškodbe, okužbe, ishemije ali druge specialistične indikacije, raziskave ne podpirajo uporabe HBOT kot splošnega "ojačevalca imunosti".

Pri takih splošnih težavah je bolj smiselna osnovni zdravniški pregled, laboratorijska ocena, ureditev spanja in prehrane, zdravljenje morebitnega pomanjkanja železa, vitamina D ali ščitničnih motenj ter obravnava kroničnega stresa. HBOT je natančno ciljana medicinska terapija — kjer obstajajo specifični mehanistični razlogi, lahko prinese pomemben učinek, kjer teh razlogov ni, pa ni bližnjica za splošno odpornost.

### **Raziskovalno področje** **Vnetne črevesne bolezni in fistule pri** **Crohnovi bolezni**

- › Najbolj zanimiv profil so hospitalizirani bolniki z zmernim do hudim zagonom ulceroznega kolitisa in bolniki s Crohnovo boleznijo, ki imajo perianalne fistule, odporne na običajno zdravljenje (vključno z biološkimi zdravili).

Pri ulceroznem kolitisu je majhna multicentrična randomizirana študija faze 2A pri bolnikih z zmernim do hudim zagonom pokazala več remisij pri HBOT s steroidi kot pri navidezni terapiji s steroidi (50 % proti 0 % na 5. in 10. dan) ter manj prehodov na drugo linijo zdravljenja med hospitalizacijo (10 % proti 63 %). Leta 2025 je bil objavljen protokol večje multicentrične, dvojno slepe raziskave s 126 udeleženci, kar pomeni, da področje prehaja iz obetavnih rezultatov v fazo resnejše klinične potrditve.

Pri Crohnovi bolezni s fistulami je študija HOT-TOPIC iz leta 2021 vključila 20 bolnikov, pri katerih so že odpovedale standardne terapije; po 40 sejah HBOT je bila pri **60 % bolnikov perianalna bolezen ob koncu enoletnega spremljanja neaktivna**, pri 20 % bolnikov pa je bilo na slikanju z magnetno resonanco zaznati globoko zacelitev fistul. Konkreten primer iz literature (Leong in sod., revija *Cureus*, 2024): 21-letni bolnik s hudo perianalno Crohnovo boleznijo, pri katerem nista zalegla niti infliksimab niti adalimumab — po dopolnilnem HBOT je 16 tednov pozneje klinični pregled pokazal popolno zacelitev fistul.

## **Kje se HBOT že uporablja v širši praksi?**

V širši medicinski praksi je HBOT najbolj uveljavljena tam, kjer so indikacije sprejete v hiperbaričnih smernicah in jih uporabljajo bolnišnice, centri za rane in hiperbarične ambulate. UHMS navaja 15 indikacij, med njimi zračno oziroma plinsko embolijo, zastrupitev z ogljikovim monoksidom, plinsko gangreno, nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv, dekompresijsko bolezen, kronični osteomielitis, odporen na zdravljenje, zaplete po obsevanju, ogrožene režnje in presadke, izbrane diabetične rane, opekline in nenadno senziorinevralno izgubo sluha.

Evropski ECHM konsenz podobno razvršča sprejete indikacije po dokazni moči. Med močnejše sprejetimi so zastrupitev s CO, dekompresijska bolezen, plinska embolija, anaerobne ali mešane bakterijske okužbe, osteoradionekroza čeljusti, mehko-tkivna radionekroza ter nenadna izguba sluha. Diabetične lezije stopala so v evropskem dokumentu navedene kot indikacija, kjer je HBOT predlagana pri ustrezno izbranih bolnikih.

## Kakšni protokoli se pojavljajo v imunoloških raziskavah

Imunski učinki HBOT so močno odvisni od protokola. V literaturi se uporabljajo različni tlaki, trajanja in število sej. Zato HBOT ni mogoče obravnavati kot eno samo intervencijo, temveč kot natančno dozirano medicinsko terapijo.

| Parameter         | Razpon, ki se ponavlja v raziskavah                                                                          |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tlak              | Najpogosteje 2,0–3,0 ATA; v nekaterih študijah nižji ali specializirani protokoli                            |
| Trajanje seje     | Običajno 60–120 minut, pogosto okoli 90 minut                                                                |
| Frekvenca         | Najpogosteje 1× dnevno, od posamezne izpostavitve do večtedenskih serij                                      |
| Imunski markerji  | TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17A, GM-CSF, integrini, Treg/Th17 razmerje, Nrf2/HO-1         |
| Klinični kontekst | Rane, okužbe, ishemične poškodbe, avtoimunski modeli, presaditveni zapleti in vnetna stanja                  |
| Varnostni okvir   | Zdravniški pregled, izključitev kontraindikacij, nadzor tlaka, protipožarni standardi in usposobljeno osebje |

**Pomembno:** Mehke ali wellness komore z nižjim tlakom niso enakovredne medicinskim HBOT protokolom, uporabljenim v večini kliničnih in imunoloških raziskav. Za oceno primernosti je pomembna medicinska komora, predhodni pregled in individualen protokol.

## Kaj raziskave še ne povedo do konca

Pošteno branje literature zahteva tudi jasen prikaz tega, česa raziskave še ne dokazujejo dokončno. HBOT ni univerzalno zdravilo za imunski sistem in ni nadomestilo za standardno zdravljenje okužb, avtoimunskih bolezni ali drugih kroničnih stanj — je pa pri številnih stanjih dopolnilo, ki ima v literaturi vse trdnejšo podlago.

**Prvič: imunski učinki so odvisni od konteksta.** Isti mehanizem ima lahko drugačen pomen pri okužbi, kronični rani, avtoimunskem procesu ali tumorskem mikrookolju. Prav zato je individualna ocena pri specialistu tako pomembna — odločitev o HBOT mora vedno upoštevati osnovno bolezen in skupno klinično sliko.

**Drugič: veliko mehanističnih podatkov izhaja iz predkliničnih raziskav.** Študije na celicah in živalih so pomembne za razumevanje, kako HBOT deluje, in usmerjajo načrtovanje človeških študij. Pri vse več stanjih (kronične rane, poobsevalne poškodbe, ulcerozni kolitis, fistule pri Crohnovi bolezni, sklerodermijske rane) so v zadnjih letih sledile tudi klinične raziskave z obetavnimi izsledki.

**Tretjič: protokoli se med študijami razlikujejo.** Različni tlaki, trajanja in število sej otežujejo neposredno primerjavo rezultatov in so eden glavnih razlogov, zakaj je individualna izbira protokola pri usposobljenem osebju ključna.

**Četrtič: regulativni okvir ostaja jasen.** HBOT ima formalno priznane medicinske indikacije, medtem ko so številne uporabe pri imunskih in avtoimunskih boleznih še v aktivnem znanstvenem proučevanju ali se uporabljajo kot dopolnilno zdravljenje. Zato mora odločitev vedno temeljiti na zdravniški presoji in pogovoru z osebjem, ki ima izkušnje s hiperbarično medicino.

## Kisik kot uravnoteževalec, ne kot čudežni ojačevalec imunosti

Najbolj natančen povzetek sodobne literature je, da HBOT imunskega sistema ne "ojača" na slepo — in prav v tem je njena moč. Raziskave kažejo bolj zanimiv vzorec: kisik pod pritiskom lahko spremeni tkivno okolje, v katerem imunske celice delujejo. V hipoksičnem in vnetem tkivu to lahko pomeni boljšo oksigenacijo, manj pretirane vezave nevtrofilcev na žilno steno, drugačen profil citokinov, podpora protimikrobni obrambi in premik proti bolj uravnoteženemu imunskemu odzivu.

Prav zato se HBOT v svetu vse pogosteje uporablja pri kroničnih ranah, zapletih po obsevanju, hudih okužbah in pri specifičnih kliničnih scenarijih avtoimunskih ter kronično vnetnih bolezni — od sklerodermijskih razjed in vaskulitičnih ulkusov do perianalnih fistul pri Crohnovi bolezni in zagonov ulceroznega kolitisa, kjer običajno zdravljenje ne zadošča. Pri teh stanjih HBOT ne nadomesti specialističnega zdravljenja, lahko pa ga smiselno dopolni in odpre nove poti pri bolnikih, kjer so dosednji pristopi izčrpani.

Če sebe ali bližnjega prepoznavate v opisanih kliničnih okvirjih — kronična rana, ki se ne celi, posledice obsevanja, vaskulitične ali sklerodermijske razjede, fistule pri Crohnovi bolezni ali drugo stanje, kjer obstaja jasna povezava med hipoksijo, vnetjem in slabim celjenjem — je smiselno opraviti pogovor s specialistom, ki se s hiperbarično medicino aktivno ukvarja, in oceniti, ali bi HBOT bila smiselno dopnilo k vašemu obstoječemu zdravljenju.

V OxySphere Medical izvajamo Hiperbarično kisikovo terapijo v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga.

## VIRI IN LITERATURA

### Pregledi in sistematični pregledi

- 1 Mei S, Dong B, Gao Y, et al. Hyperbaric oxygen therapy modulates immune effector responses and reshapes peripheral immune tolerance: a narrative review. *Front Immunol.* 2026;17:1777972.
- 2 Fang J, Li W, Liu C, et al. Clinical efficacy and mechanisms of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of rheumatic and immune diseases. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1706637.
- 3 The effects of hyperbaric oxygenation on oxidative stress, inflammation and angiogenesis. *Medicina / review*, 2021.
- 4 Ortega MA, Fraile-Martinez O, Garcia-Montero C, et al. A general overview on hyperbaric oxygen therapy: applications, mechanisms and translational opportunities. *Medicina.* 2021;57(9):864.
- 5 Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol.* 2009;106(3):988-995.
- 6 Lin ZC, Bennett MH, Hawkins GC, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8:CD005005.
- 7 Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: accepted and non-accepted clinical indications. *Diving Hyperb Med.* 2017;47(1):24-32.

### Primarne imunološke in klinične študije

- 1 Baiula M, Greco R, Ferrazzano L, et al. Integrin-mediated adhesive properties of neutrophils are reduced by hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic non-healing wound. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237746.
- 2 Benson RM, Minter LM, Osborne BA, Granowitz EV. Hyperbaric oxygen inhibits stimulus-induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood-derived monocyte-macrophages. *Clin Exp Immunol.* 2003;134(1):57-62.
- 3 Chiou HYC, Huang SH, Hung CH, et al. Hyperbaric oxygen therapy alleviates autoimmune encephalomyelitis via reduction of IL-17A and GM-CSF and boosting IL-10 in CNS lesions. *Biomedicine.* 2021;9(8):943.
- 4 Xue C, Chen H, Zhao Y, et al. Preventive hyperbaric oxygen therapy improves acute graft-versus-host disease by activating the Nrf2/HO-1 pathway. *Front Immunol.* 2025;16:1529176.
- 5 Siewiera J, Smolenski M, Jermakow N, et al. Effect of hyperbaric oxygenation on blood cytokines and arginine derivatives; no evidence for induction of inflammation or endothelial injury. *J Clin Med.* 2021;10(23):5488.
- 6 Liang F, Kang N, Li P, Liu X. Effect of hyperbaric oxygen therapy on polarization phenotype of rat microglia after traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2021;12:640816.
- 7 Chen Q, Banick PD, Thom SR. Functional inhibition of rat polymorphonuclear leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen is associated with impaired cGMP synthesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276(3):929-933.
- 8 Kalns J, Lane J, Delgado A, et al. Hyperbaric oxygen exposure temporarily reduces Mac-1 mediated functions of human neutrophils. *Immunol Lett.* 2002;83(2):125-131.
- 9 Shai A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for nonhealing vasculitic ulcers. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):644-649.

- 10 Ahijon-Lana M, Baragano-Ordonez E, Veiga-Cabello R, et al. Treatment of Raynaud phenomenon and ischemic ulcers associated to systemic sclerosis with hyperbaric oxygen. *Reumatol Clin*. 2022;18(4):246-248.
- 11 Hyperbaric oxygen therapy for scleroderma wounds: a report on two cases and literature review. *Ann Intern Med Clin Cases*. 2024.
- 12 Olivieri AN, Mellos A, Duilio C, et al. Refractory vasculitic ulcer of the toe in adolescent suffering from Systemic Lupus Erythematosus treated successfully with hyperbaric oxygen therapy. *Ital J Pediatr*. 2010;36:72.
- 13 Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers based on Wagner grading: systematic review and meta-analysis. 2023.

### Vnetne bolezni, okužbe in translacijska raziskava

- 1 Kjellberg A, Zhao A, Lussier A, et al. Hyperbaric oxygen therapy as an immunomodulatory intervention in COVID-19-induced ARDS: clinical outcomes and transcriptomic signatures in a randomised controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2024;87:102330.
- 2 Bonner LB, Sadler C, Lindholm P, Scholtens DM, Dulai PS. Hyperbaric oxygen therapy for ulcerative colitis patients hospitalized for moderate to severe flares (HBOT-UC): study protocol. *Trials*. 2025;26:220.
- 3 Dulai PS, Buckey JC Jr, Raffals LE, et al. HBOT for ulcerative colitis patients hospitalized for moderate-severe flares: phase 2A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1516-1523.
- 4 Chen P, Li Y, Zhang X, Zhang Y. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy for ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211023394.
- 5 Lansdorp CA, Buskens CJ, Gecse KB, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of perianal fistulas in 20 patients with Crohn's disease: 1-year follow-up (HOT-TOPIC). *Aliment Pharmacol Ther*. 2021.
- 6 Leong J, Yan Z, Foo F, et al. Hyperbaric oxygen therapy achieved fistula healing in a young patient with severe refractory perianal Crohn's disease. *Cureus*. 2024;16(6):e62987.
- 7 Zhou D, Fu D, Yan L, Xie L. The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of surgical site infections: a narrative review. *Medicina*. 2023;59(4):762.

### Varnost, indikacije in regulativni viri

- 1 Undersea & Hyperbaric Medical Society (UHMS). HBO Indications, 15th edition overview.
- 2 Gawdi R, Yrastorza J, Cooper JS. Hyperbaric Oxygen Therapy Contraindications. *StatPearls*. Updated 2025.
- 3 Hyperbaric Patient Selection. *StatPearls / NCBI Bookshelf*.
- 4 U.S. Food and Drug Administration. Follow Instructions for Safe Use of Hyperbaric Oxygen Therapy Devices - Letter to Health Care Providers. August 25, 2025.
- 5 Harvard Health Publishing. Hyperbaric oxygen therapy: evidence-based uses and unproven claims. 2024.

## 02 Telomeri in biologija staranja

kaj kaže izraelska študija o HBOT



### KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Telomeri so molekularna ura naših celic in eden najbolj zanesljivih kazalnikov biološkega staranja. Klinična študija Sagol Centra za hiperbarično medicino pokaže, da se njihova dolžina pri zdravih starejših odraslih po 60 sejah HBOT lahko poveča za več kot 20 odstotkov – in da se delež staranih (senescentnih) celic hkrati zniža za do 37 odstotkov.

### 35

zdravih udeležencev  
nad 64 let

### 60

sej HBOT v 3 mesecih (5× tedensko)

### +37,6%

povprečno podaljšanje telomerov B-celic

Vsaka naša celica nosi v sebi merilnik svojega lastnega časa. Imenuje se telomer in se nahaja na koncih kromosomov. Ob vsakem celičnem deljenju se ta zaščitni del nekoliko skrajša – in ko doseže kritično dolžino, se celica preneha deliti, vstopi v stanje staranja (senescence) ali pa odmre. Telomeri so torej nekakšen biološki časovnik, ki tiktaka skozi celotno življenje organizma.

Pri zdravih odraslih se telomeri skrajšajo za približno 20 do 40 baznih parov letno. Hitrejša krajšanja je povezano s povišano umrljivostjo, slabšim telesnim delovanjem, kognitivnim upadom in večjo dovzetnostjo za številne kronične bolezni [3, 5, 7]. Zato so telomeri postali eno glavnih raziskovalnih področij sodobne medicine staranja – in eno od redkih merljivih meril biološke (v nasprotju s kronološko) starosti.

Do leta 2020 nobena klinično preverjena intervencija ni pokazala sposobnosti, da telomere ne le ohrani, temveč jih pri ljudeh dejansko podaljša. Nekatere meta-analize prehrane in vadbe so dokumentirale 2- do 5-odstotne učinke na ohranjanje dolžine, vendar nobena študija ni pokazala obratnega procesa [19, 20, 21]. Toda raziskava, ki jo je leta 2020 v reviji *Aging* objavila skupina prof. Shaija Efratija s sodelavci, prinese izjemno odkritje: **60 sej hiperbarične kisikove terapije je pri zdravih starejših odraslih podaljšalo telomere v določenih populacijah belih krvnih celic za do 38 odstotkov in hkrati zmanjšalo delež senescentnih celic za do 37 odstotkov** [1].

### | Kaj so telomeri in zakaj so pomembni

Telomeri so ponavljajoča zaporedja DNK na koncih kromosomov. Njihova naloga je preprosta in ključna: ščitijo dragoceno genetsko informacijo, ki leži globlje v kromosomu. Brez telomerov bi se kromosomi pri vsakem deljenju postopno krhali in genetska informacija bi se izgubljala. Telomeri pri tem delujejo kot zaščitni vrhovi vezalk – preprečujejo, da bi se kromosomi razparali ali zlepi med seboj [2].

Človek se rodi s telomeri, dolgimi približno 8.000 do 15.000 baznih parov. Z vsakim celičnim deljenjem se zaradi same biologije podvajanja DNK izgubi nekaj baznih parov – tako imenovani "problem replikacijskega konca". Ko telomer doseže kritično kratko dolžino (običajno okrog 4.000 baznih parov), celica vstopi v stanje, ki ga znanost imenuje **replikativno staranje** ali **senescenca** [10]. V tem stanju celica ne more več izvajati normalnih funkcij, niti se ne more deliti. Hkrati pa tudi ne odmre – ostane v telesu, izloča vnetne signale (tako imenovani SASP fenotip) in počasi škoduje okoliškemu tkivu.

Akumulacija senescentnih celic v telesu je eden glavnih molekularnih procesov staranja. Z leti se delež teh celic povečuje, kar prispeva k pešanju imunskega odziva, kroničnemu vnetnemu stanju in pojavu starostnih bolezni – od kardiovaskularnih bolezni in sladkorne bolezni do nevrodegenerativnih obolenj in raka [2].

**Hipoteza študije:** če sta krajšanje telomerov in akumulacija senescentnih celic dva ključna mehanizma celičnega staranja, in če HBOT prek hiperoksično-hipoksičnega paradoksa aktivira mehanizme regeneracije in obrambe pred oksidativnim stresom, ali bi lahko ta terapija vplivala neposredno na ti dve molekularni meri staranja?

## | Zakaj so prejšnji poskusi obrnitve staranja telomerov bili neuspešni

Pred to študijo se je velika večina raziskav telomerov osredotočala na *upočasnitev krajšanja*, ne na *obratovanje procesa*. Različni pristopi so dokumentirali zelo skromne učinke:

**Prehrana.** Dvoletna randomizirana študija z mediteransko prehrano, bogato z orehi, je pri starejših odraslih pokazala nesignifikantno težnjo k ohranjanju telomerov, vendar brez statistično pomembnih sprememb [19].

**Vadba.** Dvanajsttedenska študija odpornostnega treninga je pokazala boljše ohranjanje telomerov v skupini z intervencijo, vendar brez signifikantnega podaljšanja [20]. Nedavna šestmesečna študija aerobnega in intervalnega treninga je dokumentirala podaljšanje telomerov za do 5 odstotkov [21] – kar je do takrat bil eden najmočnejših učinkov, izmerjenih pri ljudeh.

**Drugi življenjskoslogovni dejavniki.** Hujšanje, joga, tehnike obvladovanja stresa in različni dodatki so v večini študij pokazali ali nesignifikantne ali zelo majhne učinke (manj kot 5 odstotkov) [22, 23, 24].

V tem kontekstu je rezultat raziskave Sagol Centra izjemen: 20- do 38-odstotno podaljšanje telomerov različnih populacij belih krvnih celic v treh mesecih je **za red velikosti večji učinek** od katerekoli druge zabeležene intervencije pri ljudeh.

## Zasnova raziskave: zakaj je rezultatom mogoče zaupati

### PREGLED RAZISKAVE

**Avtorji:** Hachmo Y., Hadanny A., Abu Hamed R., Daniel-Kotovsky M., Catalogna M., Fishlev G., Lang E., Polak N., Doenyas K., Friedman M., Zemel Y., Bechor Y., Efrati S.

**Objava:** *Aging* (Albany NY), november 2020, letnik 12, izdaja 22, strani 22445–22456. doi:10.18632/aging.202188 [1].

**Tip študije:** Prospektivna klinična študija z merjenji na štirih časovnih točkah (izhodišče, po 30 sejah, po 60 sejah, 1–2 tedna po koncu protokola). Vključeni so bili samo udeleženci, ki niso spreminjali življenjskega sloga, prehrane ali zdravlil v času protokola, kar omogoča izolacijo učinka HBOT od drugih dejavnikov.

**Vzorec:** 35 zdravih, samostojno živečih odraslih nad 64 let. Vsi udeleženci so bili brez kognitivnih upadov, brez znane patologije in brez kontraindikacij za HBOT. Po izhodiščni oceni je 30 udeležencev začelo terapijo; 25 je končalo analizo telomerov, 20 pa analizo senescentnih celic (manjši vzorec zaradi tehničnih omejitev pri laboratorijski obdelavi).

**Protokol HBOT:** 60 dnevnih sej v približno treh mesecih, pet sej tedensko. Vsaka seja: 90 minut dihanja 100-odstotnega kisika pri 2 ATA, s petminutnimi premori (zrak) na vsakih 20 minut. Komora: multiplace Starmed-2700.

**Merila izida:** Dolžina telomerov v štirih populacijah belih krvnih celic (T-helper, T-citotoksične, naravne ubijalke NK, B-celice), izmerjena s pretočno citometrijo Flow-FISH; delež senescentnih T-celic, opredeljen kot CD3+CD4+CD28-null in CD3+CD8+CD28-null; ekspresija HIF-1 $\alpha$  v perifernih mononuklearnih celicah krvi.

Tisto, kar to študijo odlikuje od drugih raziskav telomerov, so trije metodološki dejavniki. Prvič, **več časovnih točk merjenja**, ki omogočajo opazovanje dinamike sprememb skozi čas, ne le primerjavo med začetkom in koncem. Drugič, **analiza specifičnih populacij belih krvnih celic** namesto skupne mase perifernih mononuklearnih celic – to je pomembno, ker se različne celice odzivajo drugače in skupne meritve lahko zameglijo realne učinke. Tretjič, **strogo nadzorovan življenjski slog udeležencev** v času protokola, ki izključi prispevke prehrane, vadbe in drugih sočasnih intervencij.

## Glavni izsledki: kaj se je izboljšalo

Po protokolu HBOT je študija dokumentirala statistično pomembne spremembe v vseh štirih merjenih populacijah belih krvnih celic.

**Telomeri B-celic**

**Telomeri T-helper celic**

**Telomeri NK celic**

**Telomeri T-citotoksičnih celic**

Še bolj presenetljiva je sprememba v deležu senescentnih celic – tistih, ki so že dosegle "biološki konec" in v telesu povzročajo kronično vnetje in motnje funkcije.

**-37,3%**

znižanje deleža senescentnih T-helper celic po 60 sejah HBOT ( $p < 0,0001$ ). Sočasno je delež senescentnih T-citotoksičnih celic upadel za 10,96 % ( $p = 0,0004$ ). Telesni mehanizmi so torej v treh mesecih izločili velik del "starih, motečih" celic in jih nadomestili z mlajšimi populacijami.

Zelo zanimiva ugotovitev je, da sta tako podaljšanje telomerov kot zmanjšanje senescentnih celic dosegla največji vrh že po 30 sejah – druga polovica protokola je torej že prinesla manjše dodatne izboljšave. To kaže, da obstaja nekakšen biološki "plato učinka", kar je pomembno za optimizacijo prihodnjih protokolov.

Pomembno potrditev mehanizma so prinesle tudi meritve **HIF-1 $\alpha$**  – glavnega transkripcijskega faktorja, ki sproži regenerativne biološke kaskade. Njegova raven se je v perifernih celicah med protokolom skoraj podvojila (z 10,54 na 19,71;  $p=0,006$ ), kar potrjuje, da HBOT dejansko aktivira hipoksično-podobno odzivanje na celični ravni.

## **Kako razumeti rezultate: hiperoksično-hipoksični paradoks**

Sklep, da bi visoki kisik lahko podaljšal telomere, je na prvi pogled paradoksen – že desetletja namreč velja, da je **oksidativni stres** eden glavnih mehanizmov krajšanja telomerov [26, 27]. Reaktivne kisikove zvrsti (ROS) poškodujejo DNK na koncih kromosomov in s tem pospešujejo proces staranja. Logično bi bilo torej pričakovati, da bo izpostavljenost zelo visokim koncentracijam kisika le pospešila ta proces – in res so nekatere predklinične študije, izvedene v laboratorijskih celičnih kulturah, pokazale prav to [30].

Toda biologija celega organizma deluje drugače kot izolirane celice v petrijevki. Pri ljudeh telo na ponavljajoče se kratke izpostavitve visokemu kisiku odgovori z aktivacijo kompleksnega **obrambnega in regenerativnega odziva**, ki ga razlaga koncept hiperoksično-hipoksičnega paradoksa [18].

Mehanizem deluje takole. Med 90-minutno sejo HBOT je tkivo izpostavljeno koncentraciji kisika, ki je 14- do 20-krat višja od običajne. Telo na to odgovori z aktivacijo antioksidativnih obrambnih genov, ki povečajo proizvodnjo "čistilcev" (scavengerjev) – molekul, ki nevtralizirajo prekomerne ROS [32]. Ko se seja konča in udeleženec zapusti komoro, se raven kisika v tkivu hitro vrne na normalno. Antioksidativni čistilci pa imajo precej daljši razpolovni čas kot ROS, zato za nekaj časa ostanejo na povišani ravni. Posledica je **obrnjeno razmerje**: po seji ima telo več antioksidativne zaščite kot pred njo.

Ob ponavljanju te izkušnje petkrat tedensko skozi tri mesece se ta odziv postopno utrjuje. Telo tako rekoč "trenira" antioksidativni sistem, podobno kot bi trenirali mišice. Po končanem protokolu ima organizem višjo bazalno antioksidativno kapaciteto in nižjo raven oksidativnih poškodb DNK – kar pojasnjuje, zakaj se telomeri dejansko podaljšajo namesto skrajšajo.

Hkrati ponavljajoče se izpostavitve sprožijo še en biološki odziv: **aktivacijo HIF-1 $\alpha$** . To je ključen transkripcijski faktor, ki normalno odgovarja na pomanjkanje kisika in v takih razmerah sproži kaskado celične obnove – povečanje proizvodnje energetskega faktorja VEGF, mobilizacijo matičnih celic, biogenezo mitohondrijev, angiogenezo in stimulacijo encima telomeraze, ki neposredno popravlja telomere [14, 15, 18]. Med HBOT se ta sistem aktivira ne kljub temu, da je kisika preveč, ampak prav zaradi nihanj med visoko in normalno koncentracijo, ki jih telo zaznava kot signal hipoksije.

## **Kako bi HBOT lahko pomagala pri zdravem staranju**

Razumevanje izsledkov študije ima konkretne praktične posledice za to, kako lahko HBOT prispeva k zdravemu staranju in vitalnosti.

**Krepitev imunskega sistema.** Imunsko staranje (immunosenescence) je eden glavnih razlogov, zakaj starejši ljudje težje obvladajo okužbe in slabše odgovarjajo na cepiva. Akumulacija senescentnih T-celic in skrajšani telomeri imunskih celic neposredno prispevata k temu pojavu. Podaljšanje telomerov B-celic za skoraj 38 odstotkov in zmanjšanje senescentnih T-helper celic za 37 odstotkov je izjemen biološki signal, da HBOT lahko dejansko obrne ta proces v populaciji zdravih starejših.

**Zmanjšanje kroničnega vnetja (inflammaging).** Senescentne celice izločajo vnetne molekule, ki ustvarjajo tako imenovan "inflammaging" – kronično nizkostonenjsko vnetje, ki je značilno za stara tkiva in povezano s številnimi starostnimi boleznimi. Zmanjšanje deleža teh celic pomeni manj te vnetne obremenitve in posledično manjše tveganje za številne kronične bolezni.

**Boljša celična obnova.** Daljši telomeri pomenijo, da imajo celice več "rezerve" za prihodnja deljenja. To je posebej pomembno v tkivih z visokim metabolizmom in hitro obnovo – v koži, sluznicah, krvotvornih celicah in imunskih celicah.

**Sinergija z drugimi učinki HBOT.** Te biološke spremembe se ujemajo z drugimi izsledki Sagol Centra, ki kažejo izboljšane kognitivne funkcije pri zdravih starejših, izboljšano možgansko prekrvavitev in regeneracijo tkiv. Vse to so manifestacije istega procesa – izboljšane regenerativne kapacitete telesa.

**Pomembno je razumeti:** študija je merila biološke spremembe na celični ravni, ne pa neposrednih kliničnih izidov, kot so podaljšanje življenjske dobe ali zmanjšanje umrljivosti. Čeprav so znane korelacije med telomeri in temi izidi močno znanstveno utemeljene, neposredna potrditev, da HBOT podaljša življenjsko dobo, še ne obstaja in zahteva dolgoročne klinične študije z desetletnim spremljanjem.

## Protokol, ki je dosegel rezultate

Pomembno je razumeti, da se izboljšav, opisanih v študiji, ne dosega s krajšimi ali manj intenzivnimi protokoli. Parametri so bili natančno določeni in dosledni.

| Parameter             | Vrednost v študiji                      |
|-----------------------|-----------------------------------------|
| Tlak v komori         | 2,0 ATA                                 |
| Trajanje seje         | 90 minut čistega kisika                 |
| Vmesni premori (zrak) | 3× po 5 minut na sejo (vsakih 20 minut) |
| Frekvenca sej         | 5 sej tedensko (delovni dnevi)          |
| Skupno število sej    | 60 sej v približno treh mesecih         |
| Tip komore            | Multiplace (večsedežna) Starmed-2700    |
| Ocena učinka          | 1–2 tedna po koncu protokola            |

Zelo pomembna ugotovitev študije je bila, da so največji učinki na telomere in senescentne celice nastopili že po 30 sejah – druga polovica protokola je sicer prinesla dodatne izboljšave, vendar manjše. Avtorji so v razpravi izpostavili, da je razmerje med tlakom, številom sej in dolžino terapije za optimalne učinke še vedno predmet aktivnih raziskav.

## Varnostni profil

V tej študiji so vsi udeleženci, ki so začeli protokol, zaključili 60 sej brez prekinitev. Stranski učinki niso bili podrobno opisani, vendar v dveh velikih retrospektivnih analizah Sagol Centra (na 2.334 bolnikih in 62.614 sejah HBOT) je bila skupna pojavnost epileptičnih napadov med terapijo izjemno nizka – pod 0,011 odstotka sej [11, 12]. Najpogostejši zaplet je blaga barotrauma srednjega ušesa, ki se pojavi pri približno 10–15 odstotkih udeležencev daljših protokolov in v veliki večini primerov izzveni s konzervativnim zdravljenjem brez prekinitve protokola.

HBOT velja za eno najvarnejših nefarmakoloških intervencij v sodobni medicini, kadar se izvaja v profesionalnem, certificiranem okolju z medicinskim nadzorom in ob upoštevanju vseh kontraindikacij.

## Kaj raziskava ne pove

Resna interpretacija znanstvene študije zahteva tudi pošten pogled na njene meje. Avtorji so jih sami izpostavili.

**Velikost vzorca.** 35 udeležencev je za tako specializirano laboratorijsko analizo dovolj za detekcijo močnega učinka, vendar majhno glede na standarde randomiziranih kliničnih študij. Tehnične omejitve laboratorijske obdelave krvi so število ocenjenih udeležencev znižale na 25 (analiza telomerov) oziroma 20 (analiza senescentnih celic).

**Odsotnost kontrolne skupine.** Vsi udeleženci so prejeli HBOT, ne da bi obstajala primerljiva skupina brez intervencije ali z navidezno (sham) terapijo. Avtorji argumentirajo, da so izhodiščne meritve telomerov pri njihovih udeležencih ustrezale pričakovanim vrednostim za to starostno skupino, kar dokumentira sodobna populacijska raziskava telomerov [17]. Poleg tega so spremembe v dolžini telomerov tako velike, da jih ni mogoče pripisati naravnemu spreminjanju brez intervencije. Kljub temu pa za bolj robustne sklepe potrebujemo prihodnje randomizirane študije s kontrolno skupino.

**Trajnost učinka.** Študija je merila učinke 1–2 tedna po koncu 60-dnevnega protokola. Ali se te biološke spremembe ohranijo mesece ali leta po koncu terapije in ali bodo morda potrebne ponovne "vzdrževalne" serije sej, je odprto vprašanje, ki zahteva dolgoročne študije spremljanja. Ena starejša opazovalna študija pri profesionalnih potapljačih je pokazala podaljšanje telomerov, ki je nato ob nadaljnji izpostavljenosti začelo padati [15], kar nakazuje, da gre lahko za dinamično ravnotežje, ne za trajno spremembo.

**Aktivnost telomeraze.** Telomeraza je encim, ki neposredno popravlja in podaljšuje telomere. V tej študiji njena aktivnost ni bila izmerjena zaradi metode hranjenja krvnih vzorcev. Mehanizem podaljšanja telomerov je bil torej dokumentiran posredno, ne neposredno.

**Klinični izidi.** Najpomembnejša omejitev za laično razumevanje: študija je dokumentirala biološke spremembe na celični ravni, ne neposrednih sprememb v zdravstvenem stanju ali življenjski dobi. Čeprav so povezave med telomeri, senescentnimi celicami in obolevnostjo močno znanstveno podprte, neposredna potrditev, da podaljšanje telomerov s HBOT vodi v daljše ali bolj zdravo življenje, zahteva dolgoletne klinične študije, ki so šele v poteku. **Govorimo torej o biološko pomembnem signalu, ne o klinično dokazanem podaljšanju življenja.**

## **Komu bi izsledki te raziskave lahko koristili**

Kljub omejitvam je študija pomembna za specifičen profil ljudi, vendar je ključno, da izsledkov ne posplošujemo prek meja znanstvenih dokazov. HBOT v kontekstu te raziskave je lahko zanimiva možnost za zdrave odrasle nad 60. letom, ki želijo v okviru preventivnega pristopa nasloviti molekularne mehanizme staranja. Predvsem za tiste, ki imajo zdrav življenjski slog, vendar opažajo običajne znake staranja (utrujenost, zmanjšano energijo, počasnejše okrevanje po naporih); ki nimajo akutnih kardiovaskularnih ali pljučnih kontraindikacij; ki razumejo, da gre za podporno biološko intervencijo, ne za nadomestek za zdravo prehrano, telesno aktivnost in obvladovanje stresa; in ki so motivirani za daljši protokol več tednov dosledne dnevne terapije.

HBOT pri tej indikaciji **ne nadomešča** – temveč dopolnjuje – druge znane intervencije za zdravo staranje, kot so mediteranska prehrana, redna telesna aktivnost (predvsem aerobna in odpornostna), kakovosten spanec, obvladovanje stresa in družbena angažiranost. Vse te intervencije imajo dokumentiran učinek na biološke označevalce staranja in skupaj z HBOT delujejo močnejše kot vsaka posamezna.

Pomembno je tudi razumeti, da študija ne dokazuje, da je HBOT "eliksir mladosti" ali da podaljša življenjsko dobo. Dokazuje pa, da lahko intervencija s 60 sejami HBOT pri zdravih starejših odraslih spremeni dva ključna celična označevalca staranja – v smeri, ki se v drugih kliničnih študijah ni pokazala kot dosegljiva. Kontraindikacije, ki jih je treba prej izključiti, vključujejo predvsem nezdravljen pnevmotoraks, hudo srčno popuščanje, nedavni srčni infarkt, nekatere oblike pljučne bolezni in klavstrofobijo, ki se ne odziva na ukrepe.

**Pomembno:** Pred odločitvijo za daljši protokol HBOT v okviru zdravega staranja je vedno potreben temeljit zdravniški pregled, ki upošteva splošno zdravstveno stanje, kontraindikacije in realistična pričakovanja. Učinek HBOT na telomere je bil v študiji dokumentiran kot povprečje skupine; individualni odzivi se lahko razlikujejo glede na izhodiščno stanje, življenjski slog in genetske dejavnike.

## Kaj sporoča ta raziskava

Desetletja smo verjeli, da je krajšanje telomerov enosmerni proces, ki se mu lahko le upočasnimo, nikoli pa ne obrnemo. Izsledki Hachma in sodelavcev kažejo, da je ta domneva premalo natančna. Pri zdravih starejših odraslih lahko 60 sej HBOT podaljša telomere v določenih populacijah belih krvnih celic za do 38 odstotkov in zmanjša delež senescentnih celic za do 37 odstotkov – v treh mesecih.

To še ne pomeni, da je HBOT eliksir mladosti ali da podaljša življenjsko dobo. Te trditve bi zahtevale dolgoročne klinične študije, ki so šele v poteku. Pomeni pa, da imamo prvič na voljo nefarmakološko intervencijo, ki ima dokumentiran biološki učinek na dva ključna označevalca celičnega staranja. Glede na to, da se vse več sodobne medicine premika k preventivnemu pristopu in ohranjanju zdravja, je to izjemno pomemben podatek.

V **OxySphere Medical** izvajamo HBOT v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga. Vsak protokol je individualno prilagojen po temeljitem zdravniškem pregledu in upošteva osebne cilje vsakega obravnavanca.

## VIRI IN LITERATURA

- 1 Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R, Daniel-Kotovsky M, Catalogna M, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenyas K, Friedman M, Zemel Y, Bechor Y, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells: a prospective trial. *Aging* (Albany NY). 2020;12(22):22445–22456. doi:10.18632/aging.202188
- 2 López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217.
- 3 Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, et al. Association of nutraceutical supplements with longer telomere length. *Int J Mol Med*. 2019;44(1):218–226.
- 4 Starkweather AR, Alhaeeri AA, Montpetit A, et al. An integrative review of factors associated with telomere length and implications for biobehavioral research. *Nurs Res*. 2014;63(1):36–50.
- 5 Åström MJ, von Bonsdorff MB, Perälä MM, et al. Telomere length and physical performance among older people – the Helsinki Birth Cohort Study. *Mech Ageing Dev*. 2019;183:111145.
- 6 Goglin SE, Farzaneh-Far R, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Whooley MA. Change in leukocyte telomere length predicts mortality in patients with stable coronary heart disease from the Heart and Soul Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0160748.
- 7 Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*. 1998;279(5349):349–352.
- 8 Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, et al. Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen*. 2015;23(1):98–103.
- 9 Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, et al. Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *J Appl Physiol*. 2009;106(2):711–728.
- 10 Hadanny A, Efrati S. The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules*. 2020;10(6):958.
- 11 Freitas-Simoes TM, Cofán M, Blasco MA, et al. Walnut consumption for two years and leukocyte telomere attrition in mediterranean elders: results of a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2018;10(12):1907.
- 12 Dimauro I, Scalabrin M, Fantini C, et al. Resistance training and redox homeostasis: correlation with age-associated genomic changes. *Redox Biol*. 2016;10:34–44.
- 13 Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, et al. Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. *Eur Heart J*. 2019;40(1):34–46.
- 14 Sanft T, Usiskin I, Harrigan M, et al. Randomized controlled trial of weight loss versus usual care on telomere length in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172(1):105–112.
- 15 Mason C, Risques RA, Xiao L, et al. Independent and combined effects of dietary weight loss and exercise on leukocyte telomere length in postmenopausal women. *Obesity*. 2013;21(12):E549–E554.
- 16 Krishna BH, Keerthi GS, Kumar CK, Reddy NM. Association of leukocyte telomere length with oxidative stress in yoga practitioners. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):CC01–03.
- 17 Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev*. 2019;177:37–45.
- 18 von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci*. 2002;27(7):339–344.
- 19 Oh S, Lee E, Lee J, et al. Comparison of the effects of 40% oxygen and two atmospheric absolute air pressure conditions on stress-induced premature senescence of normal human diploid fibroblasts. *Cell Stress Chaperones*. 2008;13(4):447–458.
- 20 Shlush LI, Skorecki KL, Itzkovitz S, et al. Telomere elongation followed by telomere length reduction, in leukocytes from divers exposed to intense oxidative stress. *Mech Ageing Dev*. 2011;132(3):123–130.
- 21 Godman CA, Joshi R, Giardina C, Perdrizet G, Hightower LE. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1197:178–183.
- 22 Steenstrup T, Kark JD, Verhulst S, et al. Telomeres and the natural lifespan limit in humans. *Aging* (Albany NY). 2017;9(4):1130–1142.

- 23** Hadanny A, Meir O, Bechor Y, Fishlev G, Bergan J, Efrati S. The safety of hyperbaric oxygen treatment – retrospective analysis in 2,334 patients. *Undersea Hyperb Med.* 2016;43(2):113–122.
- 24** Hadanny A, Meir O, Bechor Y, Fishlev G, Bergan J, Efrati S. Seizures during hyperbaric oxygen therapy: retrospective analysis of 62,614 treatment sessions. *Undersea Hyperb Med.* 2016;43(1): 21–28.

OXYSHERE MEDICAL

SKLOP

02

## Možgani, živčevje in bolečina

Nevroplastičnost, okrevanje po poškodbah živčevja in vloga kisika pri obvladovanju kronične bolečine.

## 03 Okrevanje po možganski kapi

pozna nevroplastičnost in HBOT



### KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

V Sloveniji s trajnimi posledicami možganske kapi živi več kot 40.000 ljudi. Konvencionalna medicina dolgo trdi, da se okno za rehabilitacijo zapre po treh do šestih mesecih. Prelomna izraelska študija to predpostavko postavi pod vprašaj – z dokazi, da možgani ostanejo plastični tudi leta po dogodku.

# 59

analiziranih bolnikov  
od 6–36 mesecev po kapi

# 40

sej HBOT v 2 mesecih (5× tedensko)

# 90%

bolnikov z zaznano izboljšano  
možgansko aktivnostjo

Med najtežjimi trenutki za družino človeka, ki je preživel možgansko kap, ni sam dogodek – temveč trenutek, ko zdravnik nekaj mesecev kasneje reče: "Več od tega ne pričakujemo." Roka, ki se ne odpre. Govor, ki ostaja okrnjen. Noga, ki zna le nekaj korakov.

Ta zaključek izhaja iz dolgoletnega kliničnega prepričanja, da se nevroplastičnost možganov – njihova sposobnost prerazporejanja funkcij in tvorjenja novih povezav – po akutnem dogodku zelo hitro zapre. Že po treh mesecih po kapi se večina spontanega okrevanja konča; po šestih mesecih je dodaten napredek redek; po enem letu praktično nepričakovan [9].

Toda raziskava, ki jo je leta 2013 v reviji *PLoS ONE* objavila skupina prof. Shaija Efratija s sodelavci, to predpostavko postavi pod vprašaj. V randomizirani, prospektivni klinični študiji so pokazali, da je hiperbarična kisikova terapija (HBOT) **statistično pomembno izboljšala motorično delovanje, samostojnost v vsakdanjem življenju in kakovost življenja pri bolnikih, kjer se je kap zgodila od šest mesecev do treh let pred začetkom terapije**. SPECT slikanje možganov je hkrati pokazalo dejansko reaktivacijo prej "spečih" možganskih območij [1].

## Možganska kap v Sloveniji: skrita epidemija

Da bi razumeli pomen te raziskave za naše okolje, je vredno poznati domačo statistiko. **V Sloveniji možganska kap vsako leto prizadene približno 4.400 ljudi**, kar je drugi najpogostejši vzrok smrti in tretji vzrok invalidnosti v državi [2]. Še bolj pomembno: med nami živi **več kot 40.000 ljudi s trajnimi posledicami možganske kapi**. Kar 30 odstotkov bolnikov možgansko kap doživi v aktivnem delovnem obdobju, 10 do 15 odstotkov pa med 18. in 50. letom starosti [2].

Najpogostejša oblika, ishemična možganska kap (približno 85 odstotkov vseh primerov), nastane zaradi krvnega strdka, ki zamaši žilo v možganih. Hemoragična kap je posledica predrtja žile v možganovini. V obeh primerih del možganskega tkiva ostane brez kisika in v nekaj minutah pride do ireverzibilnega odmiranja nevronov.

Toda – in to je ključno za razumevanje izsledkov študije – **okolico mrtvega tkiva sestavlja širše območje, ki ni nujno mrtvo**. Nevroni v tem območju ostanejo živi, vendar imajo zaradi poškodovane prekrvavitve premalo kisika za normalno delovanje. Ta območja se v strokovni literaturi imenujejo **"omamljena" (angl. *stunned*) možganska tkiva** – živa, anatomsko nedotaknjena, vendar metabolno neaktivna [10].

## | "Omamljena" območja: ključ do poznega okrevanja

Že v 70. letih prejšnjega stoletja je bil opisan koncept **ishemične penumbre** – območja možganskega tkiva, ki obkroža mrtvo cono in se nahaja v "sivi coni" med smrtjo in normalnim delovanjem [10]. Sodobne slikovne tehnike so razkrile, da ta "omamljena" območja **lahko ostanejo v tem stanju mesece in celo leta po akutni kapi** [11, 12, 13].

Razlog je preprost: krvne žile, ki so prekrvavljale to območje, so med kapjo bile poškodovane. Brez dovolj kisika nevroni ne morejo opravljati svojih funkcij, hkrati pa **ne odmrejo** – ostanejo v stanju "čakanja". Konvencionalna medicina je dolgo verjela, da je to slepa ulica, ker zdravila ne morejo doseči tkiva brez prekrvavitve in ker se nove žile po nekaj mesecih ne tvorijo več samodejno.

**Hipoteza študije:** če je problem omamljenih območij pomanjkanje kisika, potem bi povišana raven raztopljenega kisika v krvi (kakor jo ustvari hiperbarična terapija) lahko reaktivirala te speče nevrone in sprožila rast novih kapilar.

## | Zasnova raziskave: zakaj je rezultatom mogoče zaupati

### PREGLED RAZISKAVE

**Avtorji:** Efrati S., Fishlev G., Bechor Y., Volkov O., Bergan J., Kliakhandler K., Kamiager I., Gal N., Friedman M., Ben-Jacob E., Golan H.

**Objava:** *PLoS ONE*, januar 2013, letnik 8, izdaja 1, članek e53716. doi:10.1371/journal.pone.0053716. Identifikacija kliničnega registra: ClinicalTrials.gov NCT00715897 [1].

**Tip študije:** Prospektivna, randomizirana, kontrolirana klinična študija s "križnim" (crossover) modelom. Ta zasnova omogoča, da vsi bolniki sčasoma prejmejo aktivno terapijo, hkrati pa zagotavlja primerjavo z obdobjem brez intervencije znotraj iste skupine.

**Vzorec:** 74 bolnikov, od katerih jih je 59 končalo protokol in vstopilo v končno analizo. Vsi udeleženci so doživeli ishemično (približno 83 odstotkov) ali hemoragično (približno 17 odstotkov) možgansko kap od 6 do 36 mesecev pred vključitvijo. Povprečni čas od kapi je bil okrog 1,5 leta. Vsi so imeli vsaj eno motorno disfunkcijo. Bolniki z dinamičnim nevrološkim izboljšanjem v zadnjem mesecu pred vključitvijo so bili izključeni – s tem so raziskovalci zagotovili, da kakršenkoli kasnejši napredek ni mogoče pripisati spontani rehabilitaciji.

**Protokol HBOT:** 40 dnevni sej v dveh mesecih, 5 sej tedensko. Vsaka seja: 90 minut dihanja 100-odstotnega kisika pri 2 ATA (atmosfera absolutni).

**Merila izida:** NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – ocenjuje resnost nevroloških izpadov), ADL (Activities of Daily Living – samostojnost v vsakodnevni opravi), EQ-5D in EQ-VAS (kakovost življenja) ter SPECT slikanje možganov za objektivno oceno možganske aktivnosti.

Tisto, kar to študijo postavlja v razred močnih kliničnih dokazov, je prav **križna zasnova**. Bolniki so bili randomizirano razporejeni v dve skupini: prvo ("treated"), ki je takoj prejela 40 sej HBOT, in drugo ("cross"), ki je dva meseca čakala brez kakršne koli intervencije in šele nato prejela enak protokol.

V kontrolnem obdobju druge skupine ni bilo statistično pomembnih sprememb – niti v NIHSS, niti v ADL, niti v možganski aktivnosti. Šele **po HBOT so se podobne izboljšave pokazale tudi v njej**. To dokazuje, da gre za učinek terapije in ne za naravno spontano okrevanje, ki bi se zgodilo neodvisno od intervencije.

## Glavni izsledki: kaj se je izboljšalo

Po protokolu HBOT so vse štiri merjene parametre statistično pomembno izboljšali, in sicer v obeh skupinah – tako v skupini, ki je takoj prejela terapijo, kot v skupini po končanem križnem prehodu. V kontrolnem obdobju druge skupine ni bilo zaznanih sprememb.

**NIHSS – resnost nevroloških izpadov**

**ADL – samostojnost v vsakdanjem življenju**

**Kakovost življenja**

**Subjektivno počutje**

Številke je bolje razumeti skozi konkretne primere, ki so jih raziskovalci opisali v študiji.

"61-letna ženska je leto pred vključitvijo v študijo doživela ishemično kap. Pred terapijo ni mogla dvigniti leve roke proti gravitaciji; po HBOT je samostojno opravljala kopanje, oblačenje, nakupovanje in kuhanje."

— Klinični primer iz raziskave Efrati et al., 2013

Pri 62-letni ženski 14 mesecev po kapi je terapija prinesla vrnitev skoraj tekočega govora in branja. Pri 64-letni ženski 26 mesecev po kapi je hemipareza noge popolnoma izzvenela, funkcija roke pa se je značilno izboljšala.

## Kaj so razkrili posnetki: vidne spremembe v možganih

Numerične izboljšave bi same po sebi že bile pomembne. Pravo prelomnost študije pa predstavljajo posnetki SPECT, ki so jih neodvisno ocenila dva specialista nuklearne medicine, ki nista vedela, v kateri skupini je posameznik.

V skupini s takojšnjo HBOT je **55 odstotkov bolnikov imelo statistično pomembno izboljšanje** možganske aktivnosti, dodatnih 35 odstotkov pa blago izboljšanje – skupno torej 90 odstotkov. Med kontrolnim (čakalnim) obdobjem druge skupine je bilo le 6,2 odstotka bolnikov s pomembnim izboljšanjem in 36 odstotkov z blagim. Po njihovem prehodu na HBOT je 43 odstotkov dosegalo pomembno in 29 odstotkov blago izboljšanje.

Ključen vzorec je naslednji: izboljšave perfuzije se niso pojavile naključno, temveč prav **v območjih, kjer je bilo pred terapijo zaznano neujemanje med anatomijo (CT) in fiziologijo (SPECT)** – torej v omamljenih območjih s preživelimi, vendar metabolno neaktivnimi celicami. To je močan biološki dokaz, da HBOT ne deluje s splošnim "dvigom" možganske aktivnosti, temveč selektivno reaktivira območja, ki so bila po kapi prizadeta, vendar ne uničena.

Sočasna izboljšanja na lestvicah NIHSS in ADL so se ujemala z anatomskimi območji, kjer so SPECT slikanja pokazala povrnitev metabolne aktivnosti. Bolniki, pri katerih se je obnovila prekrvavitev v področju motorične skorje, so pridobili boljše motorično delovanje. Pri tistih, kjer se je obnovila prekrvavitev v Brocovem območju (osrednje govorno področje), se je izboljšal govor. **Spremembe v možganih in spremembe v kliničnem stanju so bile povezane.**

## Mehanizem: zakaj HBOT deluje pri kroničnih posledicah kapi

Da bi razumeli, kako HBOT lahko aktivira okrevanje pri kroničnih bolnikih, je treba pogledati tri sočasne biološke mehanizme [13, 16, 17, 20].

**Dostava kisika tja, kjer žil ni več.** V normalnih razmerah se kisik prevaža vezan na hemoglobin v rdečih krvnih celicah, te pa ne morejo prodreti v območja s poškodovano mikrocirkulacijo. Pri tlaku 2 ATA se po Henryjevem zakonu v krvni plazmi raztopi do dvajsetkrat več kisika kot pri normalnem dihanju. Ta s kisikom nasičena plazma prenaša kisik tudi v predele, kamor rdeče krvne celice ne dosežejo.

**Rast novih žil (angiogeneza).** Ponavljajoče se izpostavitve visokemu kisiku, ki jim sledi vrnitev v normalno atmosfero, sprožijo tako imenovani **hiperoksično-hipoksični paradoks**. Telo spremembe ravni kisika zazna kot signal stresa, ki stabilizira transkripcijske faktorje HIF (hypoxia-inducible factors). Ti sprožijo izločanje rastnega faktorja VEGF,

glavnega regulatorja rasti novih kapilar [13, 17]. Predklinične študije so pokazale, da HBOT hkrati spodbuja proliferacijo endogenih nevralnih matičnih celic in njihovo selitev v poškodovano območja [19].

**Izboljšanje energetskega delovanja celic.** Po kapi je delovanje mitohondrijev v omamljenih območjih pogosto okrnjeno. HBOT izboljša njihovo funkcijo in s tem celični metabolizem, hkrati modulira kronični vnetni odziv, zmanjša apoptozo (programirano celično smrt) in zaščiti krvno-možgansko bariero [13, 16, 17, 18, 20].

**20×**

več kisika, raztopljenega v krvni plazmi med terapijo pri 2 ATA. Po Henryjevem zakonu se kisik pri povišanem tlaku raztaplja neposredno v plazmi – ne potrebuje rdečih krvnih celic za transport in lahko prodre tudi v predele s poškodovano mikrocirkulacijo.

Skupni imenoalec vseh teh mehanizmov je **energija**. Vsi regenerativni procesi v možganih so odvisni od kisika. Avtorji študije so to izrazili neposredno: HBOT morda "preprosto preskrbi manjkajočo energijo, potrebno za procese regeneracije", ki so že biološko zapisani v telesu, vendar brez kisika ne morejo potekati.

## Kako HBOT lahko pomaga konkretnemu bolniku po kapi

Učinek HBOT je vedno odvisen od **obsega in lokacije omamljenega tkiva**. Tisti deli možganov, ki so popolnoma odmrli (nekrotični), z nobeno terapijo niso obnovljivi. Toda tisti, ki so živi, vendar metabolno tihi, lahko z dodatkom kisika dobesedno "oživijo".

V študiji Efrati et al. so se izboljšave pokazale na štirih glavnih področjih. **Pri motorični okvari** (oslabela ali nepokretna roka, noga, polovica obraza) so bolniki pridobili sposobnost dvigovanja okončine proti gravitaciji, premikanja prstov in samostojne hoje. **Pri afaziji** (motnja govora) je v primeru omamljenosti v Brocovem ali Wernickejevem območju terapija vodila v vrnitev govora in branja. **Pri senzoričnih okvarah** (otopelost, mravljinčenje, izguba občutka) so se pokazale izboljšave po obnovi prekrvavitve v senzorični skorji. **Pri kognitivnih posledicah kapi** (motnje pozornosti, spomina, izvršilnih funkcij) je naknadna retrospektivna analiza Sagol Centra na večjem vzorcu bolnikov pokazala pomembno izboljšanje vseh kognitivnih domen, najmočnejše pa pri delovnem spominu in hitrosti procesiranja informacij [14].

**Pomembno je razumeti:** HBOT ne vrača izgubljenega anatomskega tkiva – ne more obnoviti delov možganov, ki so med kapjo dejansko odmrli. Lahko pa **aktivira tkivo, ki je še vedno živo, vendar zaradi pomanjkanja kisika ne deluje**. Razlika med obema je natančno tista, ki jo SPECT slikanje razkriva. Zato je pred protokolom smiselno opraviti slikovno diagnostiko, ki pokaže, koliko omamljenega (a živega) tkiva je še na voljo.

## Protokol, ki je dosegel rezultate

Pomembno je razumeti, da se izboljšav, opisanih v študiji, ne dosega z nekaj sejami HBOT. Protokol je natančno določen.

| Parameter            | Vrednost v študiji             |
|----------------------|--------------------------------|
| Tlak v komori        | 2,0 ATA                        |
| Trajanje seje        | 90 minut čistega kisika        |
| Frekvenca sej        | 5 sej tedensko (delovni dnevi) |
| Skupno število sej   | 40 sej v dveh mesecih          |
| Časovno okno po kapi | 6 mesecev do 3 let po dogodku  |

Avtorji so v razpravi izrecno navedli, da je 40 sej zadostovalo za prikaz koncepta ("proof of concept"), vendar bi **neka-teri bolniki najverjetneje pridobili dodatne izboljšave z več sejami**. V klinični praksi se pri kompleksnih nevroloških primerih protokoli pogosto razširijo na 60 sej ali več.

**Zakaj je čas tako pomemben?** Avtorji so namerno izbrali bolnike vsaj 6 mesecev po kapi in z najmanj enomesečnim obdobjem brez nevroloških sprememb pred vključitvijo. S tem so izključili spontano okrevanje, značilno za prve mesece. Vsi izmerjeni učinki so torej posledica **aktivnega delovanja HBOT, ne naravne rehabilitacije**.

## Varnostni profil: kar so opazili raziskovalci

Pri 40 sejah HBOT je šest bolnikov (približno 10 odstotkov) doživelo blago do zmerno barotravmo srednjega ušesa, ki je po nekaj dneh počitka izzvenela – nihče ni prekinil protokola. Dva bolnika z že prej znano epilepsijo, ki sta bila zdravljeni s protiepileptičnimi zdravili, sta med terapijo doživela dve blagi epizodi krčev s popolnoma ohranjeno zavestjo.

V poznejših, večjih retrospektivnih analizah Sagol Centra (na 2.334 bolnikih in skupaj 62.614 sejah HBOT) je bila skupna pojavnost epileptičnih napadov med terapijo izjemno nizka – pod 0,011 odstotka sej [15, 16]. HBOT velja za eno najvarnejših nefarmakoloških intervencij v sodobni medicini, kadar se izvaja v profesionalnem, certificiranem okolju z medicinskim nadzorom.

## Kaj raziskava ne pove

Resna interpretacija znanstvene študije zahteva tudi pošten pogled na njene meje. Avtorji so jih sami izpostavili.

**Odsotnost navidezne (sham) kontrole.** Klasično placebo skupino bi predstavljali bolniki, ki bi vstopali v komoro z videzom terapije, vendar brez dejanske hiperbarične izpostavitve. Avtorji so ta pristop zavrnil kot etično problematičen, saj že minimalni dvig tlaka (1,3 ATA) povzroči fiziološke učinke. Namesto tega so uporabili križno zasnovano, kjer kontrolno obdobje druge skupine služi kot nadomestilo, čeprav ne popolno.

**Velikost vzorca in slikovna metoda.** 59 analiziranih bolnikov je dovolj za ugotavljanje močnega skupinskega učinka, vendar premalo za zanesljive sklepe o specifičnih podtipih kapi. SPECT ima razmeroma omejeno prostorsko ločljivost v primerjavi s funkcionalno magnetno resonanco (fMRI). Avtorji so že leta 2013 napovedali, da bi prihodnje študije s fMRI omogočale natančnejši vpogled v specifične mehanizme nevroplastičnosti; te študije so se v naslednjih letih izvedle in v večini potrdile osnovne ugotovitve [14].

**Število sej in selekcija bolnikov.** Vsi bolniki so prejeli enak protokol (40 sej). Možno je, da bi nekateri bolniki potrebovali manj, drugi pa bistveno več, da bi dosegli optimalno izboljšanje. Bolnikov tudi niso predhodno selekcionirali na podlagi obsega omamljenega tkiva. Avtorji so v razpravi opozorili, da bi rezultati morda bili še boljši, če bi vključili samo bolnike z izrazitim neujezanjem med CT in SPECT.

**Trajnost učinkov.** Študija je merila učinke 1–3 tedne po koncu protokola. Naknadne klinične izkušnje kažejo, da nove kapilare po vzpostavitvi v veliki meri ostanejo, vendar to še zahteva potrditev v formalnih študijah dolgoročnega spremljanja.

## Komu bi izsledki te raziskave lahko koristili

Kljub omejitvam je študija pomembna za specifičen profil bolnikov, vendar je ključno, da izsledkov ne posplošujemo prek meja znanstvenih dokazov. HBOT v kontekstu te raziskave je smiselna izbira za odrasle, ki so doživeli ishemično ali hemoragično možgansko kap pred 6 meseci do več let; ki imajo trajno nevrološko ali kognitivno okvaro, ki vpliva na samostojnost v vsakdanjem življenju; pri katerih konvencionalna rehabilitacija ne pokaže več značilnega napredka; ki nimajo akutnih kardiovaskularnih ali pljučnih kontraindikacij; so motivirani za daljši protokol (40–60 sej dosledne

dnevne terapije, kar pomeni 8–12 tednov izvajanja); razumejo, da je ključna predhodna slikovna ocena – idealno SPECT ali sodobnejša funkcionalna slikovna metoda, ki pokaže, koliko omamljenega tkiva je še na voljo.

HBOT pri pozni rehabilitaciji po kapi **ne nadomešča** – temveč dopolnjuje – konvencionalno fizioterapijo, delovno terapijo, logopedsko obravnavo in kognitivni trening. Najboljši rezultati se običajno dosežejo, kadar se HBOT kombinira z aktivno funkcionalno rehabilitacijo, saj sproščeni kisik ne gradi novih nevronske povezave avtonomno – aktivirani nevroni potrebujejo ponavljajoče se vzorce uporabe (gibanja, govora, kognitivnega dela), da se nove povezave utrdijo. To je natančno tisto, o čemer govori sodobna teorija nevroplastičnosti: "use it or lose it".

Kontraindikacije, ki jih je treba prej izključiti, vključujejo predvsem nezdravljen pnevmotoraks, hudo srčno popuščanje, nedavni srčni infarkt, nekatere oblike pljučne bolezni in klavstrofobijo, ki se ne odziva na ukrepe. Pri bolnikih z znano epilepsijo je potrebna posebna previdnost in strokovna ocena.

**Pomembno:** Pred odločitvijo za daljši protokol HBOT po kapi je vedno potreben temeljit zdravniški pregled, ki upošteva splošno zdravstveno stanje, kontraindikacije in slikovno oceno možganov. Realistična pričakovanja so ključna: nekateri bolniki odgovarjajo na terapijo dramatično, drugi zmerno, manjši delež pa zelo malo. Razlika je v veliki meri odvisna od količine omamljenega (a živega) tkiva, ki je še na voljo za reaktivacijo.

## Kaj sporoča ta raziskava

Skoraj sto let smo v medicini verjeli, da imajo možgani strogo časovno okno za okrevanje – nekaj mesecev po akutnem dogodku, nato je vse, kar je ostalo, trajno. Izsledki Efratija in sodelavcev kažejo, da je ta domneva premalo natančna. Možgani ohranjajo izjemno sposobnost obnove tudi mesece in leta po kapi, kadar dobijo prave razmere – zadosten dovod kisika, čas za rast novih žil in aktivacijo "omamljenih" območij.

To ne pomeni, da HBOT v vsakem primeru obnovi vse, kar je bilo izgubljeno. Pomeni pa, da imamo prvič na voljo intervencijo z biološko utemeljenim učinkom na pozne posledice kapi, podprto z randomizirano klinično študijo, slikovnimi dokazi in več neodvisnimi merili izida.

V **OxySphere Medical** izvajamo HBOT v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga. Vsak protokol je individualno prilagojen po temeljitem zdravniškem pregledu in upošteva posebnosti vsakega bolnika po kapi.

## VIRI IN LITERATURA

- 1 Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K, Kamiager I, Gal N, Friedman M, Ben-Jacob E, Golan H. Hyperbaric Oxygen Induces Late Neuroplasticity in Post Stroke Patients – Randomized, Prospective Trial. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e53716. doi:10.1371/journal.pone.0053716
- 2 Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije in Združenje bolnikov s cerebrovaskularno boleznijo Slovenije. Možganska kap v Sloveniji – statistika in dejstva. 2024. Dostopno na: zasrce.si
- 3 Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke*. 1992;23(8):1084–1089.
- 4 Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> at critical levels of brain ischemia. *Stroke*. 1977;8(1):51–57.
- 5 Fernandez-Bouzas A, Harmony T, Fernandez T, Silva-Pereyra J, Valdes P, et al. Sources of abnormal EEG activity in brain infarctions. *Clin Electroencephalogr*. 2000;31(4):165–169.
- 6 Siddique MS, Fernandes HM, Wooldridge TD, Fenwick JD, Slomka P, et al. Reversible ischemia around intracerebral hemorrhage: a single-photon emission computerized tomography study. *J Neurosurg*. 2002;96(4):736–741.
- 7 Neubauer RA, James P. Cerebral oxygenation and the recoverable brain. *Neurol Res*. 1998;20 Suppl 1:S33–36.
- 8 Golden ZL, Neubauer R, Golden CJ, Greene L, Marsh J, et al. Improvement in cerebral metabolism in chronic brain injury after hyperbaric oxygen therapy. *Int J Neurosci*. 2002;112(2):119–131.
- 9 Zhang JH, Lo T, Mychaskiw G, Colohan A. Mechanisms of hyperbaric oxygen and neuroprotection in stroke. *Pathophysiology*. 2005;12(1):63–77.

- 10 Gunther A, Kuppers-Tiedt L, Schneider PM, Kunert I, Berrouschot J, et al. Reduced infarct volume and differential effects on glial cell activation after hyperbaric oxygen treatment in rat permanent focal cerebral ischaemia. *Eur J Neurosci*. 2005;21(11):3189–3194.
- 11 Yang YJ, Wang XL, Yu XH, Wang X, Xie M, et al. Hyperbaric oxygen induces endogenous neural stem cells to proliferate and differentiate in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Undersea Hyperb Med*. 2008;35(2):113–129.
- 12 Calvert JW, Cahill J, Zhang JH. Hyperbaric oxygen and cerebral physiology. *Neurol Res*. 2007;29(2):132–141.
- 13 Lo EH. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat Med*. 2008;14(5):497–500.
- 14 Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, May-Raz I, Suzin G, Boussi-Gross R, Zemel Y, Catalogna M, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients – a retrospective analysis. *Restor Neurol Neurosci*. 2020;38(1):93–107.
- 15 Hadanny A, Meir O, Bechor Y, Fishlev G, Bergan J, Efrati S. The safety of hyperbaric oxygen treatment – retrospective analysis in 2,334 patients. *Undersea Hyperb Med*. 2016;43(2):113–122.
- 16 Hadanny A, Meir O, Bechor Y, Fishlev G, Bergan J, Efrati S. Seizures during hyperbaric oxygen therapy: retrospective analysis of 62,614 treatment sessions. *Undersea Hyperb Med*. 2016;43(1):21–28.
- 17 Rakic P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(1):65–71.

## 04 Pretres možganov in dolgotrajni simptomi

kaj raziskave kažejo o HBOT



### KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Še pred desetletjem je veljalo, da je nevrološko okrevanje po poškodbi možganov omejeno na prvih nekaj mesecev — po tem naj bi bilo stanje statično. Sodobne raziskave s slikanjem možganov pa kažejo, da to ni res: okoli mesta poškodbe obstaja širok pas »uspavanih« nevronov, ki bi jih bilo mogoče s pravilno doziranim hiperbaričnim kisikom prebuditi tudi leta po sami nesreči.

### 15–20 %

odstotek bolnikov po blagi poškodbi možganov, ki razvije dolgotrajne posledice — to stanje stroka imenuje persistentni postkomocijski sindrom

### 1,5 ATA

tlak, ki se je v meta-analizi 2022 pokazal kot najbolj učinkovit pri možganskih poškodbah — nižji je tu boljši kot višji

### 40 sej

število hiperbaričnih sej v vodilni randomizirani študiji, po katerih so SPECT slike pokazale jasno reaktivacijo prej neaktivnih predelov možganov

Otrok, ki je pred dvema letoma med treningom hokeja na ledu utrpel pretres možganov in od tedaj ne more več do konca rešiti naloge pri matematiki — ne, ker mu manjka znanja, ampak ker se mu po desetih minutah misli zameglijo. Mlada športnica, ki je po padcu z motokros motorja že leto dni razglašena za »fizično ozdravljeno«, vendar jo dnevno preganjajo močne migrene, izčrpanost in občutek, da gleda svet skozi tančico. Vojni veteran, ki so ga pred desetimi leti izpostavili udarnemu valu eksplozije in je odtlej v nenehnem ozadju z motnjami pozornosti, bolečino, depresijo in motnjami spanja. To so vsakdanji portreti bolnikov, ki jih klasične nevrološke smernice po določenem času uvrstijo v kategorijo »trajna posledica, ki je ne bo več«.

V zadnjem desetletju pa so raziskovalci s pomočjo sodobnega slikanja možganov to dogmo začeli odločno spodrivati. Pokazali so, da v možganih po poškodbi ne nastane le središče dokončno odmrlih celic, ampak tudi **širok obroč nevronov, ki so še živi, vendar so v stanju globoke metabolne neaktivnosti**. Ti nevroni so prepuščeni sami sebi: imajo malo kisika, premalo energije in so prešli v nekakšen biološki »spalni način«. In prav za to skupino celic so raziskovalci preučevali, ali bi terapija s 100-odstotnim kisikom v hiperbarični komori lahko ponovno obudila tisto, kar je medicina dolga leta razglašala za izgubljeno.

### | Skrita arhitektura poškodbe: kaj se v možganih dogaja po pretresu

Ko glava zadene ob trdo površino — bodisi pri prometni nesreči, padcu, udarcu pri hokeju ali nogometu, eksploziji v boju ali ponavljajočih udarcih pri kontaktnih športih — možgani znotraj lobanje zanihajo in se pretresejo. V centru

udarca pride do mehanske poškodbe živčnih celic; te tako rekoč v trenutku odmrejo. Tudi sodobna medicina pri tej osrednji poškodbi nima velikih možnosti: enkrat odmrli nevron je dokončno izgubljen.

Vendar — in tu je ključno odkritje zadnjih dveh desetletij — okoli te osrednje cone ni le zdravo tkivo. Med središčem poškodbe in normalnim možganskim tkivom obstaja širok prehoden pas, ki ga raziskovalci imenujejo **ishemična penumbra** (latinsko *penumbra* pomeni »polsenco« okrog popolne sence — na sliki bi to bil prav tisti motni kolobar med sredino in jasno svetlobo). V tem območju nevroni niso odmrli. Še vedno so živi, ohranili so svoje strukturne povezave, ne morejo pa več opravljati dela. Razlog: zaradi okvarjenega lokalnega krvotoka dobivajo premalo kisika, zato pa proizvajajo premalo celične energije (v stroki znane kot ATP — adenzin trifosfat, gorivo vsake celice). Ko v celici zmanjka energije, ta preneha sproščati signalne molekule, prekine sodelovanje s sosednjimi nevroni in praktično »ugasne«, čeprav anatomsko ostaja na svojem mestu.

**Spremembe paradigme:** Klasična nevrolška šola je dolgo zagovarjala, da po šestih mesecih do enega leta po poškodbi možganov »kar je, je«. Nove študije s funkcionalnim slikanjem možganov — predvsem s tehniko SPECT, ki neposredno meri pretok krvi v različnih predelih — pa so pokazale, da imajo »speči« nevroni v ishemični penumbri sposobnost, da jih z ustreznim spodbujanjem ponovno aktiviramo. To je dokončno preoblikovalo razumevanje TBI (kratica za travmatsko poškodbo možganov, angl. *traumatic brain injury*) in odprlo vrata povsem novim terapevtskim pristopom.

K tej slikovni paleti je treba dodati še dva spremljajoča procesa. Prvi je **nevroinflamacija** — tiho, dolgotrajno vnetje v živčnem tkivu, ki ga povzročijo aktivirane mikrogialne celice (možganski imunski stražarji, ki po pretresu ostanejo prebujeni leta in leta in nenehno proizvajajo škodljive vnetne sporočilce). Drugi je **mitohondrijska disfunkcija** — okvara malih energijskih elektrarn znotraj nevronov, ki je sicer simptomatsko najbolj povezana s kronično utrujenostjo, motnjami koncentracije in nepojasnjivo izčrpanostjo, ki jih opisujejo bolniki po pretresu možganov. Vsi trije procesi — pasivnost »spečih« nevronov, vnetje in pomanjkanje energije — so po objavljeni literaturi tisto biološko ozadje, na katerem so raziskovalci preučevali učinke hiperbaričnega kisika.

## Mehanizmi: kako bi terapija s kisikom v komori lahko prebudila prizadeti del možganov

V hiperbarični komori bolnik diha 100-odstotni medicinski kisik pri tlaku, ki je 1,5 do 2-krat višji od običajnega zračnega tlaka na morski gladini. V stroki se ta tlak označuje s kratico ATA (atmosfera absolutna). Po fizikalnih zakonih (Henryjev zakon o topnosti plinov) se v krvni plazmi v tem režimu raztopi **desetkrat ali več kisika kot pri običajnem dihanju**. Ta dodatni kisik ne potrebuje rdečih krvnih celic za prenos in zato lahko prodre tudi v predele, kjer je krvotok okvarjen — natanko v opisano ishemično penumbro.

To je fizikalna osnova. Avtorji raziskav pa so opisali še vrsto specifičnih bioloških mehanizmov, ki bi pojasnili, zakaj je kisik v komori pri možganskih poškodbah lahko terapevtsko zanimiv:

1

### Rast novih krvnih žil v poškodovanih predelih

Avtorji navajajo, da terapija v hipoksičnih predelih možganov sproži dvig posebnega rastnega faktorja (v stroki znana kot VEGF), ki je glavni naravni signal za nastanek novih kapilar — najtanjših krvnih žilic. Tal in sodelavci s Sagol Centra so leta 2017 pri bolnikih s kronično poškodbo možganov z magnetno resonanco neposredno dokumentirali nastanek novih žil in obnovo živčnih vlaken po štirih mesecih hiperbarične terapije.

2

### Pametna prevara celic — paradoks hiperoksije in hipoksije

Med samo terapijo so možgani zaliti s kisikom, takoj po izstopu iz komore pa raven hitro pade nazaj na običajno. Celice ta padec zmotno razumejo kot pomanjkanje kisika in sprožijo zaščitne procese, vključno z aktivacijo signalnih beljakovin (HIF-1 $\alpha$ ) in obnovo mitohondrijev. Ta mehanizem so Hadanny in Efrati podrobno opisali leta 2020 in je v stroki znan kot »hiperoksično-hipoksični paradoks«.

3

### Spodbujanje nastanka novih nevronov

V predkliničnih raziskavah avtorji navajajo, da terapija pospešuje rast posebnih signalnih molekul (Wnt-3, GAD67, sinaptofizin), ki so ključne za nastanek novih nevronov in sinaps — torej povezav med možganskimi celicami. Ta proces stroka imenuje *nevroplastičnost*: možganska sposobnost, da se znova oblikuje in prilagaja, tudi v odrasli dobi.

4

### Pomiritev kroničnega vnetja v živčnem tkivu

Po objavljenih raziskavah terapija znižuje raven vnetnih sporočilcev (TNF- $\alpha$ , IL-6) in ublaži aktivnost mikrogialnih celic — možganskih imunskih stražarjev, ki po pretresu pogosto ostanejo nenehno prebujeni in s tem vzdržujejo tiho vnetje, ki ovira okrevanje.

5

### Obnova energijskih elektrarn nevronov

Avtorji raziskav navajajo izboljšano delovanje mitohondrijev — malih elektrarn znotraj vsake nevrone, ki proizvajajo ATP, gorivo celice. Po terapiji se zviša raven zaščitnih beljakovin (Bcl-2), zniža raven proapoptotičnih (Bax) in poveča sama proizvodnja ATP. Pri bolnikih s kronično utrujenostjo po pretresu možganov je to mehanistično še posebej smiselno.

6

### Plazma prodre tja, kamor kri ne more

Pri okvarjenem krvotoku v ishemični penumbri rdeče krvne celice težko dosežajo prizadete nevrone. Plazma, prepojena s kisikom v komori, pa rdečih krvničk za prenos kisika sploh ne potrebuje. To je fizikalna prednost, ki je pri klasičnih zdravilih ali kisikovi maski v bolnišnici ne moremo doseči.

## Vodilna študija: ko se je možganska slika spremenila — leta po pretresu

### REFERENČNA RANDOMIZIRANA ŠTUDIJA

#### BOUSSI-GROSS IN SODELAVCI (SAGOL CENTER, 2013) — BOLNIKI S PERSISTENTNIM POST-KONCUTIM SINDROMOM

**Objavljeno:** PLOS ONE, november 2013 (DOI: 10.1371/journal.pone.0079995)

**Izvajalec:** Sagol Center za hiperbarično medicino in raziskave, Šamir (Asaf-Harofe) Medicinski Center, Izrael — pod vodstvom prof. dr. Šaja Efratija

**Vzorec:** 56 bolnikov s post-koncutim sindromom, ki je trajal od 1 do 5 let po blagi poškodbi možganov. Prospektivna randomizirana klinična študija s prečnim modelom (crossover) in aktivno kontrolo.

**Protokol:** 40 hiperbaričnih sej, 5 dni v tednu, 60 minut, 100-odstotni kisik pri tlaku 1,5 ATA

**Merila izida:** sklopi kognitivnih testov »Mindstreams«, vprašalnik kakovosti življenja EQ-5D, slikanje možganov s tehniko SPECT za prikaz prekrvavljenosti različnih predelov

Avtorji so v tej študiji uporabili pristop, ki je rezultate naredil še posebej prepričljive — tako imenovani **prečni (crossover) model**. Polovica bolnikov je terapijo prejela takoj, druga polovica pa po dvomesečnem opazovanem obdobju brez kakršne koli terapije. Tako je bila vsaka skupina sama svoj kontrolni vzorec, kar pomeni, da so lahko izključili spontano izboljšanje, sezonske vplive ali placebo učinek.

V kontrolnem obdobju, ko bolniki niso prejeli ničesar, raziskovalci niso zabeležili nobenih izboljšav. Po 40 hiperbaričnih sejah pa so se pri obeh skupinah pokazale jasne spremembe — tako pri kognitivnih sposobnostih kot na sami možganski sliki.

## Kar je razkrilo slikanje možganov

Najpomembnejši del Boussi-Grossove študije ni bila lestvica simptomov, ampak SPECT slika možganov. Ta tehnika z radioaktivno označeno snovjo neposredno prikaže, kateri predeli možganov dobivajo pretok krvi in kateri ne. Avtorji so poročali, da je **aktivnost v predelih, ki so bili pred terapijo praktično »ugasnjeni«, po 40 sejah znova zaživela**, hkrati pa so zaznali statistično pomembna izboljšanja kognitivnih sposobnosti — predvsem na področju spomina, izvršilnih funkcij in hitrosti procesiranja.

### Pomembno izboljšanje

Sklop testov »Mindstreams« je pokazal jasno boljše rezultate v skupini po terapiji v primerjavi s kontrolnim obdobjem brez terapije.

### Statistično značilen porast

Domeni, ki sta pri post-koncutem sindromu praviloma najbolj prizadeti, sta po 40 sejah pri obeh skupinah pokazali pomembne premike navzgor.

### Reaktivacija prej neaktivnih predelov

Prej »ugasnjeni« predeli možganov so se v slikanju po terapiji pokazali kot ponovno aktivni — kar se je lepo ujemalo z izmerjenim kognitivnim okrevanjem.

### Občutno boljša

Bolniki so po terapiji zabeležili izboljšanje vsakodnevnega delovanja, manj glavobolov, boljše spanje in višji občutek dobrega počutja.

Avtorji so v razpravi izpostavili ključno sporočilo: **tudi leta po sami poškodbi je bilo v možganih še vedno dovolj »spečih« nevronov, da je terapija lahko sprožila funkcionalno okrevanje**. Ta ugotovitev je v nevroznanstveni skupnosti dvignila precej prahu, saj je nasprotovala desetletjem dogme o »zaprtem oknu« okrevanja.

## Mehanizem na sliki: dokazana rast novih krvnih žil

### MEHANISTIČNA POTRDITEV

#### TAL IN SODELAVCI (SAGOL CENTER, 2017) — ANGIOGENEZA IN OBNOVA ŽIVČNIH VLAKEN PRI BOLNIKI S TBI

**Objavljeno:** Frontiers in Human Neuroscience, oktober 2017 (DOI: 10.3389/fnhum.2017.00508)

**Vzorec:** 15 bolnikov s prolongiranim post-koncutim sindromom po blagi do zmerni poškodbi možganov

**Protokol:** 60 dnevni hiperbarični sej

**Merila izida:** magnetna resonanca z DTI traktografijo (tehnika, ki prikaže potek živčnih vlaken v beli substanci možganov) in perfuzijska MRI (prikaz krvnega pretoka)

Ta študija je dragocena, ker je z neposrednim slikanjem možganov pokazala mehanizme, ki jih druge študije lahko le posredno sklepajo. Avtorji so po 60 sejah zaznali **statistično značilno povečanje krvnega pretoka v belega substance možganov in obnovo živčnih vlaken**, kar se je ujemalo s kliničnim izboljšanjem kognitivnih sposobnosti bolnikov. Z drugimi besedami: vidno je bilo, da kisik v komori v poškodovanih možganih ne deluje le simptomatsko — sproži dejansko strukturno obnovo.

## Otroci po pretresu: ali deluje tudi pri najmlajših?

### PEDIATRIČNA RANDOMIZIRANA ŠTUDIJA

#### HADANNY IN SODELAVCI (2022) — RANDOMIZIRANA ŠTUDIJA PRI OTROCIH S POST-KONCUTIM SINDROMOM

**Objavljeno:** Scientific Reports, september 2022 (DOI: 10.1038/s41598-022-19395-y)

**Vzorec:** 25 otrok in mladostnikov s persistentnim post-koncutim sindromom po blagi poškodbi možganov

**Protokol:** 60 dnevni hiperbarični sej pri 1,5 ATA, vsaka 60 minut

Avtorji so pri otrocih s post-koncutim sindromom poročali o pomembnih izboljšanjih: **splošne kognitivne funkcije** (velikost učinka  $d = 0,598$ ), **spomina** ( $d = 0,480$ ) in **izvršilnih funkcij** ( $d = 0,739$ ) — to so funkcije, ki načrtovanje in odločanje, kar pri šolskih otrocih neposredno vpliva na učne sposobnosti. Hkrati so zabeležili pomembno izboljšanje čustvenih in vedenjskih simptomov, vključno z znižanjem hiperaktivnosti.

Ta študija je posebej pomembna za **starše mladih športnikov** v hokeju, nogometu, rokometu, odbojki in borilnih veščinah — torej pri vseh športih, kjer so kontaktni udarci dejansko del igre. Pretres možganov pri otroku ni le »prehladni dogodek« — pri delu mladih športnikov simptomi po enem letu od poškodbe še vedno trajajo, vplivajo na šolski uspeh in na kakovost odraščanja.

## Najnovejši izsledki: travma iz otroštva, ki se kaže v odrasli dobi

NAJNOVEJŠA ŠTUDIJA — SEPTEMBER 2025

### SHIFLER, DOENYAS-BARAK IN SODELAVCI — ODRASLI S POST-KONCUTIMI SIMPTOMI PO POŠKODBI MOŽGANOV V OTROŠTVU

**Objavljeno:** Frontiers in Neurology, september 2025 (DOI ref. PMID v citatih)

Retrospektivna kohortna študija, ki je sledila odraslim bolnikom, pri katerih se je v odrasli dobi pokazalo, da so dolgoročne posledice pretresa možganov, doživetega še v otroštvu, ostale prisotne — pogosto so se kazale kot kronični glavoboli, motnje koncentracije, depresivnost ali občutek »možganske megle«. Avtorji so pri teh bolnikih po seriji hiperbaričnih sej poročali o pomembnem izboljšanju post-koncutih simptomov, kar potrjuje, da se **terapija lahko obnese tudi pri poškodbah, ki so se zgodile pred desetletji**.

## Debata stroke: kakšen tlak je v resnici optimalen?

Za bralca, ki se s tem področjem srečuje prvič, bi se zdelo logično: *več kisika in višji tlak = boljši učinek*. Vendar pa raziskave o možganskih poškodbah kažejo prav nasprotno. Eno najbolj pomembnih in z najbolj odmevno polemiko obkroženih vprašanj v hiperbarični nevrologiji je: **kakšen tlak je za poškodovani možgan optimalen?**

SISTEMATIČNI PREGLED — ODMEREK-ANALIZA

### HARCH (2022) — SISTEMATIČNI PREGLED IN ANALIZA ODMERKA PRI BLAGEM TBI

**Objavljeno:** Frontiers in Neurology, marec 2022 (DOI: 10.3389/fneur.2022.815056)

Avtor — prof. dr. Paul G. Harch (Louisiana State University, ZDA), eden od pionirjev hiperbarične nevrologije — je v tej meta-analizi sistematično pregledal vse objavljene randomizirane in randomizirano kontrolirane študije pri persistentnem post-koncutem sindromu. Njegov sklep je bil jasen in v stroki precej znan: vse študije, izvedene pri tlaku **1,5 ATA, so pokazale statistično pomembna izboljšanja** simptomov in kognitivnih funkcij. Študije, izvedene pri višjih tlakih (2,0 do 2,4 ATA), so pokazale manj konsistentne ali celo slabše rezultate.

Razlaga je biokemijska in zelo pomembna za razumevanje, zakaj je **strokovno vodena terapija ključna**. Pri zdravih celicah dodatni kisik prinaša jasne koristi. Pri že poškodovanih ali ranljivih nevronih pa lahko previsok tlak začasno poveča oksidativni stres — torej količino tistih agresivnih kisikovih molekul, ki jih celica običajno z lastnimi obrambnimi sistemi nevtralizira. Zelo poškodovani nevroni v ishemični penumbri imajo te obrambne sisteme oslabiljene, zato lahko prevelika količina kisika pri previsokem tlaku **paradoksalno poslabša njihovo stanje**. Točno zaradi tega so klinična izhodišča pri možganskih poškodbah bistveno drugačna od izhodišč pri (recimo) celjenju kroničnih ran ali zastrupitvi z ogljikovim monoksidom, kjer se uporabljajo višji tlaki.

**Ključno za bolnika:** Pri poškodbah možganov ni dobro slediti načelu »več je bolje«. Posameznik potrebuje **natančno nastavljen protokol**, ki ga določi izkušen zdravnik specialist hiperbarične medicine ob upoštevanju tipa poškodbe, časa od poškodbe, prisotnih simptomov in spremljevalnih bolezni. Prav to je razlog, zakaj nadzor strokovnjaka, izurjenega v nevrologiji in hiperbarični medicini, ni samo formalnost — gre za jamstvo, da bo terapija dejansko delovala in ne škodovala.

# Mehanizem preboja: študija, ki je vse skupaj povzela

PREGLEDNI ČLANEK VODILNIH SVETOVNIH STROKOVNJAKOV

## BIN-ALAMER, HADANNY, EFRATI, MAROON IN SODELAVCI (2024) — NEUROMODULACIJA S HIPERBARIČNIM KISIKOM

Objavljeno: Frontiers in Neurology, oktober 2024 (DOI: 10.3389/fneur.2024.1450134)

Pregledni članek, ki sta ga sopodpisala neurokirurg **prof. dr. Joseph Maroon** (Univerza v Pittsburghu, dolgoletni nevrokirurg ekipe Pittsburgh Steelers v ameriškem nogometu in eden najpomembnejših glasov v posvetovanju o pretresih v profesionalnem športu) in dr. Amir Hadanny s Sagol Centra. Članek povzema, kako terapija s kisikom v komori vpliva na celovit nabor mehanizmov nevroplastičnosti: izboljšanje delovanja mitohondrijev, spodbujanje nastanka novih nevronov in sinaps, rast novih kapilar in pomiritev kroničnega vnetja. Avtorji zaključujejo, da terapija pri blagem TBI in postkoncutem sindromu predstavlja **obetavno neuromodulatorno orodje** za stanja, kjer obstoječa zdravila praviloma odpo-vejo.

# Klinične smernice za bolnika s TBI

MEDNARODNE SMERNICE — 2023

## HADANNY, MAROON, EFRATI (2023) — KLINIČNE SMERNICE ZA UPORABO HIPERBARIČNE TERAPIJE PRI BOLNIKI S TBI

Objavljeno: Medical Research Archives, julij 2023

Trije vodilni svetovni strokovnjaki na področju hiperbarične nevrologije so v tem dokumentu strnili izsledke vseh dosedanjih raziskav v praktične smernice. Predlagani protokoli za blago do zmerno TBI so v območju **1,5 do 2,0 ATA, 40 do 60 sej, 60 do 90 minut na sejo, 5 dni v tednu**. Smernice posebej poudarjajo, da je pri izbiri bolnika in nastavljanju protokola ključen **strokovni nadzor in individualizacija** — kar je tudi razlog, zakaj se bolnikovo specifično klinično sliko vedno najprej pregleda.

| Parameter terapije        | Razpon v reproducibilnih kliničnih študijah                                                                         |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tlak v komori             | 1,5 do 2,0 ATA (pri možganskih poškodbah <i>nižji tlak</i> v meta-analizi pokazal boljšo učinkovitost)              |
| Trajanje seje             | 60 do 90 minut, najpogosteje 60 minut čistega kisika                                                                |
| Pogostost                 | 1× dnevno, najpogosteje 5× tedensko                                                                                 |
| Skupno število sej        | 40 do 60 (občasno do 80 pri težjih oblikah)                                                                         |
| Časovni okvir od poškodbe | Po študijah deluje tudi 1 do 10+ let po sami poškodbi (učinek je pokazan tudi pri kroničnih primerih)               |
| Vrsta komore              | Trdna, medicinsko atestirana komora — »mehke« prenosne komore (do 1,3 ATA) v študijah pri TBI niso bile uporabljene |

# Kaj raziskave še ne povedo (in kje je potrebna previdnost)

Pri vseh teh obetavnih izsledkih je pomembno, da pošteno predstavimo tudi področja, kjer literatura še ne daje dokončnih odgovorov.

**Strokovna debata o ustreznem tlaku še traja.** Vojaške študije v ZDA (denimo Wolf 2012, Cifu 2014, Miller 2015) so pri bolnikih po eksplozijskih poškodbah uporabile višje tlake (2,0 do 2,4 ATA) in dale manj prepričljive rezultate kot civilne študije pri 1,5 ATA. Harch je v meta-analizi 2022 ta razhajanja interpretiral kot dokaz, da je **1,5 ATA pri možgan-**

**skih poškodbah optimalen.** Drugi avtorji to interpretacijo vidijo drugače in vztrajajo, da je nujno več velikih multicentričnih študij z zelo standardiziranimi protokoli.

**Manjkajo zelo veliki večcentrični RCT-ji.** Tehnično je trenutno največja študija z naslovom »Efficacy of Hyperbaric Oxygen Treatment in Veterans and Service Members with Traumatic Brain Injury« (NCT06581003), v kateri je vključeni do 420 udeležencev, še v teku — rezultati bodo na voljo predvidoma v naslednjih letih in bodo dali jasnejši dokončni odgovor na vprašanje učinkovitosti pri blagem do zmernem TBI.

**Ni uradna UHMS-ova indikacija.** Hiperbarična terapija pri post-koncutem sindromu in blagem TBI še ni uvrščena med uradno priznane indikacije UHMS (ameriškega hiperbaričnega društva) niti med indikacije ECHM (evropskega odbora za hiperbarično medicino). Gre za *off-label*, raziskovalno področje uporabe — kar pomeni, da terapija ima znanstveno utemeljitev in obsežna klinična opažanja, vendar (še) ni del uradnih obveznih protokolov.

**Pri akutnih (svežih) poškodbah glave je obravnava drugačna.** Vse zgornje študije so se osredotočale na *kronične* stanja — torej post-koncuti sindrom, ki traja vsaj tri mesece po poškodbi. Akutna travma možganov se obravnava z drugačnimi protokoli, ki zahtevajo prilagoditve in seveda tesno sodelovanje z urgentnimi nevrokirurgi.

**Pri zelo težkih kasnih poškodbah, kjer so možgani anatomske močno prizadeti, terapija ne more nadomestiti dokončno odmrlega tkiva.** Učinek je usmerjen na predele, kjer so nevroni še živi v stanju metabolne neaktivnosti. Pri povsem odmrlih predelih biološkega substrata za prebujanje preprosto ni.

## **| katerim bolnikom bi lahko HBOT najbolj koristila?**

Iz dosedanje literature izhajajo nekateri profili bolnikov, pri katerih je raziskovalna uporaba terapije s kisikom v komori pokazala najbolj prepričljive rezultate in pri katerih je smiselno z lečečim zdravnikom razpravljati o možnosti obravnave v sklopu kliničnih centrov, ki tako terapijo izvajajo:

**Bolnice in bolniki s persistentnim post-koncutim sindromom, ki traja mesece ali leta po pretresu možganov.** Profil iz Boussi-Grossove študije (2013) — odrasli, pri katerih simptomi (glavoboli, motnje koncentracije, motnje spanja, kronična utrujenost, čustvena nihanja) trajajo več kot 3 mesece po blagi poškodbi možganov in se na klasično medikamentozno terapijo ne odzivajo.

**Mladi športniki, ki po pretresu pri kontaktnem športu kljub fizičnemu okrevanju ne dosegajo prejšnjih kognitivnih in čustvenih sposobnosti.** Profil iz Hadannyjeve študije (2022) pri otrocih in mladostnikih: učne težave, težave s pozornostjo, čustvena razdražljivost, vrtoglavice in glavoboli, ki trajajo mesece po nesreči. Pretresi pri hokeju, nogometu, rokometu, odbojki, plezanju, motokrosu, smučanju, jahalskih in borilnih športih spadajo v to kategorijo.

**Profesionalni in poljudni športniki, ki so v karieri preživeli več manjših pretresov možganov.** Ponavljajoči udarci v glavo so po objavljeni literaturi povezani z razvojem kronične travmatske encefalopatije (CTE) — stanja, ki so ga začeli prepoznavati pri profesionalnih nogometašev, hokejistih in rokoborcih. Pri tej skupini se je z neposrednim slikanjem možganov dokumentirana rast novih krvnih žil v ishemični penumbri (Tal in sodelavci, 2017) izkazala za posebno relevantno.

**Vojaški veterani in posamezniki, ki so doživeli udarni val eksplozije.** Pri tej populaciji so občutljive raziskovalne študije v ZDA pokazale obetavne, čeprav razgibane rezultate, vsi pa govorijo o izboljšanju post-koncutih simptomov. V tem profilu je natančna individualizacija protokola še posebej ključna.

**Posamezniki s kroničnimi nepojasnenimi glavoboli ali migrenami po prometni nesreči ali padcu.** Klinična slika, ki jo nevrologi pogosto označijo kot »posttraumatsko glavobolno motnjo«, je v hiperbarični literaturi povezana z izboljšanjem po seriji sej.

**Bolniki s post-koncutim sindromom, povezanim z ranko otroštva.** Profil iz najnovejše študije Shiflerja in Doenyas-Barakove (september 2025): odrasli, pri katerih se v sedanjem življenju kažejo posledice poškodb možganov, doživetih še v otroštvu — kar pomeni, da terapija po objavljenih izsledkih lahko deluje tudi pri zelo dolgih časovnih zamikih.

## Pretres možganov ni nujno trajna obsodba

Najpomembnejše sporočilo dosedanjih raziskav o hiperbarični kisikovi terapiji pri travmatskih poškodbah možganov je tudi najpomembnejše sporočilo za bolnice in bolnike same: **nevrolško okrevanje se ne ustavi po šestih mesecih**. V možganih po poškodbi obstaja širok pas »spečih« nevronov, ki so v stanju metabolne neaktivnosti, vendar so še vedno živi — in objavljena literatura kaže, da je z natančno doziranim hiperbaričnim kisikom mogoče dele teh predelov spet aktivirati.

Vodilne študije Sagol Centra v Izraelu pod vodstvom prof. dr. Šaja Efratija (Boussi-Gross 2013, Tal 2017, Hadanny 2022), sistematični pregled prof. dr. Paula G. Harcha (Frontiers in Neurology, 2022), pregledni članek vodilnih svetovnih strokovnjakov pod sopodpisom prof. dr. Josepha Maroona (2024) in najnovejša študija Shiflerja in Doenyas-Barakove (september 2025) podajajo skladno sliko: pri ustrezno izbranih bolnikih in bolnicah bi terapija s kisikom v komori lahko pripeljala do izboljšanja kognitivnih sposobnosti, znižanja števila kroničnih glavobolov, izboljšanja spanja in vrnitve dela funkcionalnega življenja, ki je med bolniki po pretresu pogosto leta in leta blokirano. Pomembno: pri možganskih poškodbah **nižji tlak (1,5 ATA) je v dosedanji literaturi izkazal boljše rezultate kot višji**, kar terapijo postavlja v območje strokovno občutljivih kliničnih odločitev.

V OxySphere Medical izvajamo Hiperbarično kisikovo terapijo v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga. Prav prisotnost specialista nevrokirurga z desetletji izkušenj na področju nevrolških stanj je pri obravnavi bolnikov po poškodbah možganov ključna — gre za stanja, kjer mora nastavitev protokola izhajati iz globokega razumevanja delovanja možganov, varnostnih meja in posameznikovih spremljevalnih bolezni.

## VIRI IN LITERATURA

### Primarne klinične študije

- 1 Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Friedman M, Hoofien D, Shlamkovitch N, Ben-Jacob E, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy can improve post concussion syndrome years after mild traumatic brain injury – randomized prospective trial. PLOS ONE. 2013;8(11):e79995. DOI: 10.1371/journal.pone.0079995. PMID: 24260334
- 2 Tal S, Hadanny A, Sasson E, Suzin G, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy can induce angiogenesis and regeneration of nerve fibers in traumatic brain injury patients. Front Hum Neurosci. 2017;11:508. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00508
- 3 Tal S, Hadanny A, Berkovitz N, Sasson E, Ben-Jacob E, Efrati S. Hyperbaric oxygen may induce angiogenesis in patients suffering from prolonged post-concussion syndrome due to traumatic brain injury. Restor Neurol Neurosci. 2015;33(6):943-951.
- 4 Hadanny A, Catalogna M, Yaniv S, Stolar O, Rothstein L, Shabi A, Suzin G, Sasson E, Lang E, Finci S, Polak N, Fishlev G, Tock Harpaz R, Adler M, Goldman RE, Zemel Y, Bechor Y, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy in children with post-concussion syndrome improves cognitive and behavioral function: a randomized controlled trial. Sci Rep. 2022;12(1):15233. DOI: 10.1038/s41598-022-19395-y. PMID: 36151105
- 5 Harch PG, Andrews SR, Rowe CJ, Lischka JR, Townsend MH, Yu Q, Mercante DE. Hyperbaric oxygen therapy for mild traumatic brain injury persistent postconcussion syndrome: a randomized controlled trial. Med Gas Res. 2020;10(1):8-20.
- 6 Ablin JN, Lang E, Catalogna M, Aloush V, Hadanny A, Doenyas-Barak K, et al. Hyperbaric oxygen therapy compared to pharmacological intervention in fibromyalgia patients following traumatic brain injury: a randomized, controlled trial. PLOS ONE. 2023;18(3):e0282406. DOI: 10.1371/journal.pone.0282406
- 7 Shifler AS, Suzin G, Shorer R, Lang E, Finci S, Elman-Shina K, Doenyas-Barak K, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy improves post-concussion symptoms in adults with childhood traumatic brain injury: a retrospective cohort study. Front Neurol. 2025;16:1641033.
- 8 Stoller KP. Hyperbaric oxygen therapy (1.5 ATA) in treating sports related TBI/CTE: two case reports. Med Gas Res. 2011;1:17. DOI: 10.1186/2045-9912-1-17
- 9 Mozayani BR, Duncan W, Zant E, Love TL, Beckman RL, Stoller KP. The National Brain Injury Rescue and Rehabilitation Study – a multicenter observational study of hyperbaric oxygen for mild traumatic brain injury with post-concussive symptoms. Med Gas Res. 2019;9(1):1-12.

### Sistematični pregledi, meta-analize in pregledni članki

- 1 Harch PG. Systematic review and dosage analysis: hyperbaric oxygen therapy efficacy in mild traumatic brain injury persistent postconcussion syndrome. Front Neurol. 2022;13:815056. DOI: 10.3389/fneur.2022.815056. PMID: 35370898
- 2 Hadanny A, Maroon J, Efrati S. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in traumatic brain injury patients: literature review and clinical guidelines. Medical Research Archives. 2023;11(7.2):4161. DOI: 10.18103/mra.v11i7.2.4161

- 3 Bin-Alamer O, Abou-Al-Shaar H, Efrati S, Hadanny A, Beckman RL, Elamir M, Sussman E, Maroon JC. Hyperbaric oxygen therapy as a neuromodulatory technique: a review of the recent evidence. *Front Neurol.* 2024;15:1450134. DOI: 10.3389/fneur.2024.1450134
- 4 Hadanny A, Efrati S. Persistent post-concussion syndrome: pathophysiology, diagnosis, current and evolving treatment strategies. *Treatment Strategies.* 2016.
- 5 Hadanny A, Efrati S. The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules.* 2020;10(6):958. DOI: 10.3390/biom10060958
- 6 Wang Z, Khairy S, Qureshi U, Ginzarly M, Zaitoun R, et al. Chronic traumatic encephalopathy, traumatic encephalopathy syndrome, post-concussion syndrome, and the therapeutic potential of hyperbaric oxygen therapy: a comprehensive case study and discussion. *Ann Case Report.* 2023;8:1550.

### Smernice in stališča stroke

- 1 UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society) – Indications for Hyperbaric Oxygen Therapy. *Investigational HBOT Indications: Traumatic Brain Injury.*
- 2 ECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine) – Recommendations on Hyperbaric Oxygen Therapy.
- 3 Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017;47(1):24-32.
- 4 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Traumatic Brain Injury & Concussion: Statistics.* 2024.
- 5 NCT06581003. Efficacy of Hyperbaric Oxygen Treatment in Veterans and Service Members with Traumatic Brain Injury (HBO-T4Veterans). University of South Florida. *ClinicalTrials.gov.*

### Strokovne monografije in dodatni viri

- 1 Neuman TS, Thom SR. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy.* Saunders/Elsevier; chapter on traumatic brain injury and central nervous system.
- 2 Whelan HT, Kindwall EP. *Hyperbaric Medicine Practice*, 4th edition. Best Publishing Company, 2017.
- 3 Mathieu D (ed.). *Handbook on Hyperbaric Medicine.* Springer, 2006.
- 4 Jain KK. *Textbook of Hyperbaric Medicine.* Hogrefe Publishing, 2017.
- 5 Harch PG, McCullough V. *The Oxygen Revolution: Hyperbaric Oxygen Therapy: The Definitive Treatment of Traumatic Brain Injury.* Hatherleigh Press, 2016.
- 6 Sonners J. *Oxygen Under Pressure: A Comprehensive Manual on Hyperbaric Oxygen Therapy.* 2025.
- 7 Dituri J, Sonners J. *The Art and Science of Hyperbaric Medicine.* Best Publishing Company.

# 05 Fibromialgija, možgani in bolečina

kaj raziskave kažejo o HBOT



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Slikanje možganov pred in po hiperbarični kisikovi terapiji je razkrilo nekaj, kar je medicina dolgo iskala: vidno, merljivo normalizacijo patoloških centrov za bolečino. Več kot dve desetletji raziskav nakazujeta, da fibromialgija ni nujno doživljenjska obsodba.

### 2–8 %

odraslih po svetu trpi za fibromialgijo

### 9:1

razmerje žensk in moških med obolelimi

### ~70 %

bolnic v študiji Sagol Centra po HBOT ni več izpolnjevalo meril za diagnozo

Razpršena bolečina po vsem telesu. Občutek, kot da bi vam nekdo s prsti tiščal v vse mišice hkrati. Nepredstavljiva utrujenost, ki je spanje ne odpravi. Možganska "megla", ki vam onemogoča sklepati misel do konca. Tisoče bolnic – kajti gre v veliki večini za ženske – v Sloveniji in milijone po svetu, ki živijo s fibromialgijo, pozna ta opis prepogosto. In s skoraj enako frustracijo poznajo tudi obrazek zdravnika, ki po vrsti negativnih izvidov reče: "*Verjetno je psihosomatsko.*"

Sodobna nevrologija ta stavek dokončno zavrača. Fibromialgija ni domišljija in ni "v glavi" v psihološkem smislu. Je **v možganih** – v dobesednem, anatomskem in funkcionalnem pomenu. In prav to spoznanje odpira vrata terapijskim pristopom, ki naslavljajo izvor, ne le simptome.

## Kaj se v resnici dogaja v možganih

Sindrom fibromialgije so v preteklosti razlagali kot motnjo mišic ali sklepov. Ker preiskave krvi niso pokazale nobenega vnetja na obrobju telesa in slikanje sklepov ni razkrilo poškodb, so zdravniki sklepali, da gre za psihogeno motnjo. To razumevanje pa je v zadnjih dveh desetletjih dokončno zastarelo.

Sodobna nevroznanost je s funkcionalnim slikanjem možganov (fMRI in SPECT) pokazala, da imajo bolnice s fibromialgijo merljivo, ponovljivo motnjo v možganskih centrih za procesiranje bolečine. Strokovno se ta motnja imenuje **centralna senzibilizacija**: živčni sistem postane pretirano občutljiv in iz nedolžnih dotikov ali blagih dražljajev ustvari signale, ki jih možgani prepoznajo kot hudo bolečino.

**Kaj to pomeni v praksi?** Bolnica začuti pekočo bolečino že ob lahнем dotiku oblačila ali objemu otroka. Strokovno temu rečemo *alodinija* – bolečina iz dražljaja, ki normalno ne bi smel boleti. Ne gre za pretiravanje. Bolečina je popolnoma resnična – le da je njen izvor v napačno nastavljenem "termostatu" v možganih, ne v poškodbi tkiva.

Avtorji raziskav pri tem pogosto opisujejo dvojni vzorec: določene zadnje dele možganov (zlasti talamus in obkrožajoče predele, ki sprejemajo bolečinske signale) so opazili kot **hiperaktivne** – ti predeli neprestano "kričijo" o bolečini. Hkrati so v čelnih predelih, ki bi morali bolečino zavirati in regulirati, beležili **premajhno aktivnost**. Ravnotežje med pošiljatelji in zaviralci bolečinskih signalov je porušeno.

K temu raziskovalci dodajajo še dva mehanizma: **nevroinflamacijo** – tiho, dolgotrajno vnetje v živčnem tkivu z aktivacijo glialnih celic – in **mitohondrijsko disfunkcijo**, ki povzroča kronično utrujenost ne glede na količino spanja. Vse troje – senzibilizacija, vnetje in pomanjkanje energije v celicah – tvori ozadje, na katerem so raziskovalci preučevali, ali bi hiperbarični kisik lahko sprožil regenerativne procese.

## Prelomna študija: ko se je možganska slika spremenila

Referenčna študija

**EFRATI S. IN SOD. (2015): HYPERBARIC OXYGEN THERAPY CAN DIMINISH FIBROMYALGIA SYNDROME – PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL**

**Objavljeno:** PLOS ONE, maj 2015 (DOI: 10.1371/journal.pone.0127012)

**Izvajalec:** Sagol Center za hiperbarično medicino in raziskave, Šamir (Asaf-Harofe) Medicinski Center, Izrael – pod vodstvom prof. dr. Šaja Efratija

**Vzorec:** 60 žensk, starih 21–67 let, z diagnozo fibromialgije najmanj 2 leti, prospektivna klinična študija s prečnim modelom (crossover) in aktivno kontrolo

**Protokol:** 40 hiperbaričnih sej, 5 dni v tednu, 90 minut, 100 % kisik pri tlaku 2,0 ATA

**Merila izida:** indeks bolečih točk in prag bolečine (algometrija), vprašalniki kakovosti življenja, slikanje možganov s SPECT

Avtorji so v študiji uporabili pristop, ki je naredil rezultate še posebej prepričljive: **prečni (crossover) model**. Polovica bolnic je terapijo prejela takoj, druga polovica pa po 2-mesečnem opazovanem obdobju brez terapije. Tako je bila vsaka skupina sama svoj kontrolni vzorec – kar pomeni, da so lahko izključili spontano izboljšanje, sezonske vplive ali placebo učinek.

V kontrolnem obdobju, ko bolnice niso prejemale ničesar, raziskovalci niso zabeležili nobenih izboljšav. Po 40 hiperbaričnih sejah pa so se pri obeh skupinah pokazale jasne spremembe – tako v simptomih kot v slikah možganov.

## Kaj je pokazalo slikanje možganov

Najpomembnejši del Efratijeve študije ni bila lestvica simptomov, ampak SPECT slika možganov. Avtorji so poročali, da je **hiperaktivnost zadnjih predelov možganov upadla, hkrati pa se je premajhna aktivnost v čelnih predelih dvignila**. Z drugimi besedami: nenormalni vzorec, ki je značilen za fibromialgijo, se je vidno približal vzorcu zdravih oseb.

#### Aktivnost upadla

Brodmannova območja 7L+R, 37L, 36L, 17L – območja, ki pri fibromialgiji "preglasno" pošiljajo bolečinske signale.

#### Aktivnost zrasla

Brodmannova območja 25, 10, 47R, 45R, 11R, 9R, 8R, 38L – območja, ki bolečino zavirajo in regulirajo čustveni odziv.

#### Pomembno višji

Bolnice so prenesle močnejši pritisk na občutljive točke, preden so zaznale bolečino.

#### Občutno boljša

Izboljšanje na vprašalnikih kakovosti življenja, utrujenosti, čustvene stiske in spanja.

Najbolj odmeven podatek, ki ga je študija prinesla, pa je bil klinični: po 40 sejah **velik del bolnic klinično ni več izpolnjeval diagnostičnih meril za fibromialgijo**. V medijskih in strokovnih predstavitvah Sagol Centra je avtor študije ta delež navedel okrog 70 odstotkov. To ne pomeni, da so simptomi dokončno izginili pri vseh – pomeni, da je njihova intenziteta in razširjenost padla pod prag, po katerem se diagnoza fibromialgije sploh postavi.

**~70 %**

bolnic v študiji Efrati 2015 je po 40 sejah HBOT klinično **upadlo pod diagnostični prag za fibromialgijo**. Pri kontrolnem obdobju brez terapije ni bilo nobenega izboljšanja.

## Drugi raziskovalni dokazi: ne samo Sagol Center

Eden pomembnih dejavnikov, ki povečuje verodostojnost izsledkov, je dejstvo, da Efratijeva študija ni osamljena. Že leta 2004 je Yildiz s sodelavci izvedel **randomizirano kontrolirano študijo** v Turčiji s 50 bolniki, kjer so po 15 hiperbaričnih sejah opazili pomembno znižanje bolečine, manj občutljivih točk in višji prag bolečine v primerjavi s kontrolno skupino. Bila je to prva čvrstejša randomizirana študija na tem področju.

Druga randomizirana študija

#### **IZQUIERDO-ALVENTOSA R. IN SOD. (2020): NIZKOTLAČNA HBOT V PRIMERJAVI S TELOVADBO PRI ŽENSKAH S FIBROMIALGIJO**

49 žensk, razdeljenih v tri skupine: nizkotlačni HBOT (1,45 ATA, 40 sej), telovadni program in kontrola brez intervencije. Avtorji so poročali, da se je **zaznana bolečina pomembno znižala le v skupini HBOT**, ne pa v skupini s telovadbo ali v kontroli. Izboljšali so se tudi izmerjeni pragovi bolečine.

Posttravmatska fibromialgija

#### **ABLIN J. IN EFRATI S. (2023): HBOT VS. ZDRAVILA PRI FIBROMIALGIJI PO LAŽJI MOŽGANSKI POŠKODBI (TBI)**

Randomizirana študija, objavljena v PLOS ONE leta 2023, je vključila bolnice s fibromialgijo, ki se je razvila po lažji možganski poškodbi. Polovica je prejela HBOT po protokolu 60 sej × 2 ATA × 90 min, druga polovica pa standardna zdravila (pregabalin ali duloksetin – Lyrica oziroma Cymbalta).

Po koncu terapije so avtorji poročali, da **37,9 % bolnic v skupini HBOT klinično ni več izpolnjevalo meril za fibromialgijo**, v skupini z zdravili pa nobena. Izboljšanje so spremljale tudi pozitivne spremembe na slikanju možganov (SPECT s Tc-99m-ECD).

Fibromialgija po travmi v otroštvu

#### **BOUSSI-GROSS R. IN SOD. (2024): HBOT VS. ZDRAVILA PRI FIBROMIALGIJI, POVEZANI S SPOLNO ZLORABO V OTROŠTVU**

Študija v Scientific Reports je vključila 48 odraslih bolnikov s fibromialgijo, povezano s travmo iz otroštva. HBOT skupina je prejela 60 sej  $\times$  2 ATA  $\times$  90 min, kontrolna skupina pa pregabalin ali duloksetin. Avtorji so poročali, da je HBOT pripeljal do **znatno boljšega izboljšanja na lestvici FIQ** (Fibromyalgia Impact Questionnaire) ter na pragih bolečine in modulaciji bolečine v primerjavi z zdravljenjem z zdravili.

## **Kar pravijo meta-analize**

Kadar govorimo o tehnosti znanstvenih dokazov, posamezne študije ne zadostujejo – potrebne so meta-analize, ki združujejo podatke več raziskav. V zadnjih treh letih so bile o HBOT pri fibromialgiji objavljene tri:

- **Chen X. in sod. (2023, BMJ Open):** sistematični pregled in meta-analiza, ki je potrdila pomembno znižanje bolečine in funkcionalnih oviranosti po HBOT.
- **Cao C. in sod. (2023, Clinics and Practice):** meta-analiza 4 randomiziranih kontroliranih študij s 163 udeleženkami. Avtorji so poročali o velikih učinkih za izboljšanje FIQ (SMD =  $-1,57$ ; 95 % IZ od  $-2,34$  do  $-0,80$ ) in za zmanjšanje občutljivih točk (SMD =  $-2,50$ ; 95 % IZ od  $-3,96$  do  $-1,05$ ).
- **Martín Pérez S. in sod. (2025, Muscles):** najnovejši sistematični pregled o HBOT pri sindromih mišično-skeletne bolečine, ki je zaključil, da pri fibromialgiji obstaja konsistentno znižanje bolečine in zmerna funkcionalna izboljšanja.

Pomembno opozorilo: avtorji vseh treh meta-analiz hkrati poudarjajo, da so dosedanje raziskave še vedno relativno majhne in metodološko raznolike. Pozivajo k večjim, metodološko strožjim študijam, da bi se učinkovitost HBOT pri fibromialgiji čvrsto utrdila tudi z vidika medicine, ki temelji na dokazih najvišje stopnje. **HBOT pri fibromialgiji uradno še ni del seznama indikacij UHMS ali ECHM** – uvršča se v območje obetavne raziskovalne uporabe ("off-label").

## **Kako bi HBOT lahko deloval na fibromialgijske možgane**

Da bi razumeli, zakaj se je možganska slika v Efratijevi študiji vidno spremenila, je treba razumeti, kaj hiperbarični kisik počne s tkivi pod tlakom. V komori bolnik diha 100-odstotni medicinski kisik pri tlaku 2,0 ATA – kar je dvakratnik atmosferskega tlaka na morski gladini. Po Henryjevem zakonu se pod tem tlakom bistveno več kisika raztopi neposredno v krvni plazmi – do dvajsetkrat več kot pri normalnem dihanju.

Ta hiperoksigeniran in hkrati hiperbarični pogoj sproži več mehanizmov hkrati, ki so bili v raziskovalni literaturi opisani v zvezi z možgani in s centralnim živčevjem:

1

### Umirjanje nevroinflamacije

Raziskave navajajo, da HBOT zniža raven pro-vnetnih citokinov (IL-6, TNF- $\alpha$ ) in modulira aktivacijo glialnih celic. Kronično tiho vnetje v živčnem tkivu se umiri.

2

### Nevroplastičnost in popravilo

Avtorji opisujejo, da hiperoksični šok spodbudi izražanje nevrotrofičnih dejavnikov (BDNF) in mobilizacijo matičnih celic – pogoje, v katerih se lahko sprožijo procesi popravila živčnih povezav.

3

### Ureditev mitohondrijske funkcije

Mitohondriji – "elektrarne" celic – so pri fibromialgiji disfunkcionalni. Hiperbarični kisik je gorivo za njihovo delovanje; raziskave kažejo, da HBOT izboljša celično respiracijo in proizvodnjo ATP.

4

### Modulacija bolečine v možganih

HBOT vpliva na sintezo dušikovega oksida v živčnih celicah in na delovanje serotonergičnih ter dopaminergičnih poti, ki uravnavajo zaznavo bolečine. To je verjetno eden od ključev za zmanjšano alodinijo.

5

### Spodbuda angiogeneze

HBOT spodbudi rast novih kapilar (preko VEGF) – tudi v predelih možganov, ki so bili pri kronični centralni senzibilizaciji slabše prekravljeni.

6

### Zakaj zdravlila tega ne morejo

Pregabalin in duloksetin omilita simptome dokler ju jemljete. Ne odpravljata pa nevroinflamacije, ne sprožata nevroplastičnih sprememb in ne obnavljata mikrocirkulacije v prizadetih predelih možganov.

## Kako izgleda protokol, ki je bil uporabljen v študijah

V študijah, ki so pokazale najbolj izrazite rezultate, je bil protokol natančno standardiziran. Spodaj povzemamo parametre, kakršne so v svojih študijah uporabljali raziskovalci Sagol Centra:

| Parameter          | Vrednost v študiji Efrati 2015                                        |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Tlak v komori      | 2,0 ATA                                                               |
| Čistost kisika     | 100 % medicinski kisik                                                |
| Trajanje seje      | 90 minut                                                              |
| Frekvenca          | 5× tedensko (pon–pet)                                                 |
| Skupno število sej | 40 sej (~8 tednov)                                                    |
| Spremljanje        | Algometrija, vprašalniki kakovosti življenja, SPECT slikanje možganov |

V študiji Ablin/Efrati 2023 (fibromialgija po možganski poškodbi) so avtorji uporabili intenzivnejši protokol s **60 sejami**, kar nakazuje, da pri bolnikih z izrazito travmatično komponento večje število sej lahko prinese boljši izid.

**Pomembno opozorilo:** hiperbarična kisikova terapija pri fibromialgiji še ni uradno priznana indikacija mednarodnih hiperbaričnih združenj (UHMS, ECHM). Uporaba je raziskovalna in se izvaja na podlagi rastoče, a še ne dokončne literature. Uradno priznane indikacije HBOT vključujejo druga stanja (kot so dekompresijska bolezen, kronična rana pri sladkorni bolezni, pozne radiacijske poškodbe). Pri fibromialgiji govorimo o **obetavnem off-label področju, ki je predmet aktivnega znanstvenega proučevanja**.

## Kaj raziskave o učinku HBOT pri fibromialgiji ne povedo

Pomembno je, da so meje znanstvenih dokazov predstavljene odkrito. Trenutna literatura pri vsem optimizmu ne odgovarja na nekaj ključnih vprašanj:

**Trajanje učinka:** raziskave pretežno spremljajo izide neposredno po terapiji ali nekaj mesecev pozneje. Dolgoročnih podatkov o tem, kako dolgo pri kateri bolnici rezultati zdržijo, je še malo. Klinične izkušnje Sagol Centra in drugih kažejo, da pri delu bolnikov koristi vztrajajo dolgoročno, pri delu pa se simptomi sčasoma vrnejo in se lahko ponovno odzovejo na "vzdrževalne" cikle terapije.

**Profil bolnikov, ki se ne odzove:** v vseh dosedanjih študijah obstaja delež bolnic, ki na HBOT ne reagira tako, kot pričakujemo. Mehanizem, zakaj se določeni možgani ne odzovejo na povečan tlak in kisik, ostaja nedorečen.

**Vloga psiholoških dejavnikov:** ker je fibromialgija pri velikem deležu bolnic povezana z zgodovino travme – fizične ali psihične – samo HBOT brez sočasne psihoterapevtske obravnave verjetno ne reši vsega. Skupina Boussi-Gross (2024) je opozorila prav na to: pri fibromialgiji, povezani s travmo iz otroštva, je integriran pristop ključ za trajne učinke.

**Še manjkajo zelo veliki RCT:** meta-analize iz 2023 in 2025 enotno ugotavljajo, da bi za nedvoumno priznanje fibromialgije kot uradne indikacije HBOT potrebovali še obsežnejše randomizirane kontrolirane študije z več sto udeleženkami.

## Katerim bolnikom bi lahko HBOT najbolj koristila?

Iz dosedanje literature izhajajo nekateri profili bolnikov, pri katerih je raziskovalna uporaba HBOT izkazala najbolj prepričljive rezultate in pri katerih je smiselno z lečečim zdravnikom razpravljati o možnosti hiperbarične terapije v sklopu kliničnih centrov, ki tako obravnavo izvajajo:

**Bolnice z dolgoletno fibromialgijo, ki na zdravila ne odgovarjajo več:** ravno te bolnice je vključevala Efratiyjeva študija leta 2015. Profil ustreza ženskam, starim 30–60 let, z razpršeno bolečino, hudo utrujenostjo in motnjami spanja, ki standardna zdravila (pregabalin, duloksetin, amitriptilin) prenašajo slabo ali jim ne pomagajo več.

**Bolniki s fibromialgijo po lažji možganski poškodbi (post-TBI):** Ablin in Efrati (2023) sta to populacijo posebej preučila in pri njej zaznala izrazito odzivnost na HBOT v primerjavi z zdravili. Gre za bolnike, ki so razvili kronično bolečino po pretresu možganov, prometnih nesrečah ali športnih udarcih.

**Bolnice s fibromialgijo, povezano s preteklo travmo:** Boussi-Gross in sod. (2024) so pokazali, da pri tej zelo specifični populaciji HBOT klinično deluje bolje kot zdravila, vendar so ti bolniki praviloma deležni tudi vzporedne psihoterapevtske obravnave.

**Bolniki s pridruženim sindromom kronične utrujenosti:** v hiperbaričnih monografijah (npr. The Art and Science of Hyperbaric Medicine) avtorji opisujejo skupne mehanizme med fibromialgijo in sindromom kronične utrujenosti (CFS) – centralna senzibilizacija in mitohondrijska disfunkcija – ter raziskovalno uporabo HBOT pri obeh.

## Bolečina je resnična. Možgani jo lahko ponovno "umerijo".

Najpomembnejše sporočilo dosedanjih raziskav o hiperbarični kisikovi terapiji pri fibromialgiji je tudi najpomembnejše sporočilo za bolnice same: vaša bolečina ni izmišljena. Ima fiziološko osnovo, ki jo je

sodobno slikanje možganov večkrat dokumentiralo. In več strok navaja, da fibromialgija ne pomeni nujno doživljenjske obsodbe na zdravlila in poslabševanje kakovosti življenja.

Študije Sagol Centra v Izraelu, randomizirane preskuse Yildiza, Izquierdo-Alventose in tri novejša meta-analize podajajo skladno sliko: HBOT bi pri ustrezno izbranem deležu bolnikov lahko pripeljal do umirjanja patoloških možganskih centrov, dviga praga bolečine, izboljšanja spanja in vrnitve funkcionalnega življenja. Pri delu raziskovanih bolnic so avtorji celo poročali, da klinično niso več izpolnjevali meril za diagnozo.

V OxySphere Medical izvajamo Hiperbarično kisikovo terapijo v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga.

## VIRI IN LITERATURA

### Primarne klinične študije

- 1 Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, Sekler G, et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome – prospective clinical trial. PLOS ONE. 2015;10(5):e0127012. DOI: 10.1371/journal.pone.0127012
- 2 Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, Keskin I, Ay H, Dursun H, Cimsit M. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. J Int Med Res. 2004;32(3):263–7. DOI: 10.1177/147323000403200305
- 3 Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, et al. Low-pressure hyperbaric oxygen therapy in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(8):2899.
- 4 Ablin JN, Lang E, Catalogna M, Aloush V, Hadanny A, Doenyas-Barak K, et al. Hyperbaric oxygen therapy compared to pharmacological intervention in fibromyalgia patients following traumatic brain injury: A randomized, controlled trial. PLOS ONE. 2023;18(3):e0282406. DOI: 10.1371/journal.pone.0282406
- 5 Boussi-Gross R, Catalogna M, Lang E, Shamai Z, Ablin JN, Aloush V, et al. Hyperbaric oxygen therapy vs. pharmacological intervention in adults with fibromyalgia related to childhood sexual abuse: prospective, randomized clinical trial. Sci Rep. 2024;14:11588. DOI: 10.1038/s41598-024-62161-5
- 6 Efrati S, Hadanny A, Daphna-Tekoah S, et al. Recovery of repressed memories in fibromyalgia patients treated with hyperbaric oxygen – case series. Front Psychol. 2018.

### Sistematični pregledi in meta-analize

- 1 Chen X, You J, Ma H, Zhou M, Huang C. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2023;13(1):e062322. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-062322
- 2 Cao C, Li Q, Zhang X, Varrassi G, Wang H. Effectiveness of Hyperbaric Oxygen for Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Pract. 2023;13(3):589–602. DOI: 10.3390/clinpract13030053
- 3 Kulshreshtha P, Neyaz O, Begum S, Yadav RK, Deepak K. Assessment of the efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy on pain in patients with fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. Journal of Medical Evidence. 2024;5:40–54.
- 4 Martín Pérez SE, et al. Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy for Musculoskeletal Pain Syndromes: A Systematic Review. Muscles. 2025;4(4):63.

### Strokovne monografije in viri

- 1 Neuman TS, Thom SR. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. Saunders/Elsevier; chapters on neurology and pain management.
- 2 Harch PG, et al. The Art and Science of Hyperbaric Medicine. Indication: Fibromyalgia Syndrome (FMS) and Chronic Fatigue Syndrome (CFS). Best Publishing.
- 3 Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(3):319–329.
- 4 Tel Aviv University. Hyperbaric Treatment More Effective than Medicines for Fibromyalgia Caused by Head Injury. Press release, March 2023.
- 5 UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society) – Indications for Hyperbaric Oxygen Therapy, najnovejša izdaja.
- 6 ECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine) – Recommendations on Hyperbaric Oxygen Therapy.

## 06 Nevropatska bolečina in avtofagija

kaj predklinične raziskave povedo o mehanizmi HBOT



### KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Kitajska raziskovalna skupina je leta 2017 razkrila molekularno pot, po kateri bi hiperbarični kisik lahko blažil eno najtežje obvladljivih oblik bolečine — tisto, ki ne izhaja iz poškodbe tkiva, ampak iz poškodovanih živcev. Ključ je presenetljivo preprost: prebudi notranji sistem celic za samočiščenje.

### 7–10 %

odraslega prebivalstva ima kronično nevropatsko bolečino

### 2,0 ATA

tlak v komori v referenčni študiji, 60 minut na sejo, 5 dni

### 14 RCT

randomiziranih kliničnih študij o HBOT pri diabetični nevropatiji v meta-analizi 2024

Nevropatska bolečina je posebna vrsta bolečine, pri kateri ne boli mišica, koža ali sklep — boli živec sam. Pojavi se po poškodbi živčnega tkiva: po sladkorni bolezni, po kemoterapiji, po prometni nesreči, po kirurškem posegu, po pasovcu, po pritisku diskus hernije na koreninico. Bolnik opisuje pekoč občutek, mravljinčenje, ostro zbadanje "kot električni sunek" ali težko opisljivo občutljivost, ob kateri že lahno dotikanje rjuhe povzroči bolečino.

To je oblika bolečine, ki je standardna analgetika praviloma ne dosežejo. Paracetamol in protivnetna zdravila pri njej skoraj ne delujejo. Bolnikom predpisujejo specifična zdravila, kot so pregabalin (Lyrica), gabapentin, duloksetin (Cymbalta) in amitriptilin, a tudi ta pri velikem deležu bolnikov ne ublažijo bolečine v zadostni meri ali povzročajo neželene učinke, ki bolniki težko prenašajo.

Prav zato je dragoceno vsako odkritje, ki nakazuje, kje se v živčevju nevropatska bolečina "ohranja" in s katerim biološkim stikalom bi jo lahko prekinili. Eno takih odkritij je leta 2017 v reviji *American Journal of Translational Research* objavila skupina raziskovalcev iz Šengjinške bolnišnice Kitajske medicinske univerze v Šenjangu (Liu in sodelavci). Pri laboratorijskih podganah z modelom poškodbe hrbteničnih živčnih korenin so pokazali, kako hiperbarični kisik z aktiviranjem celičnega "samočiščenja" zmanjša občutljivost na bolečino — in opisali točen molekularni mehanizem, ki je za tem učinkom.

### Kaj je sploh nevropatska bolečina

Klasična bolečina ima v telesu jasen namen: opozori nas, da se nekje dogaja škoda. Če nas piči osa, če si zlomimo kost, če nam vneta žleza pritiska na okolico, bolečinske celice na obrobju (nociceptorji) pošljejo signal po živčnih vlaknih do hrbtenjače in od tam v možgane. Brž ko je vir odpravljen, signal preneha, bolečina izgine.

Nevropatska bolečina deluje drugače. Pri njej sta poškodovana sama vlakna, ki bi morala signalizirati — zato signali nastajajo "naključno", brez sprožilca. Živec, ki je bil enkrat poškodovan, lahko mesece in leta po dogodku še naprej oddaja popačena sporočila. Hrbtenjača, ki bi morala te signale filtrirati, postane preobčutljiva. Stanje stroka imenuje **centralna senzibilizacija**: živčni sistem se "nauči" boleti tudi, ko ni več česa popraviti.

**V praksi to izgleda takole:** bolnik s sladkorno boleznijo opisuje pekoče stopalo zvečer, kot da bi stal na žerjavici. Bolnik po kemoterapiji čuti mravljinčenje v prstih, ki ne mine niti leta po koncu zdravljenja. Bolnik z diskus hernijo poroča o ostri bolečini, ki seva v nogo, čeprav je MRI po operaciji čist. Vsi ti opisi imajo skupno biološko zaledje: živec še naprej "kriči", čeprav ni več tkivne škode, ki bi bila razlog za krik.

## Notranji sistem celic za samočiščenje

Da bi razumeli, kako bi hiperbarični kisik lahko prekinil ta krog, je potrebno za trenutek vstopiti v notranjost živčne celice. Vsaka celica v telesu ves čas obnavlja sama sebe. Stare in poškodovane beljakovine, dotrajane mitohondrije in nakopičene odpadke razgradi in razgrajeno gradivo ponovno uporabi za izdelavo novih komponent. Ta proces se imenuje **avtofagija** — dobesedno "samojedstvo" — in je eden najbolj osnovnih mehanizmov, s katerimi celice ohranjajo svoje delovanje. Japonski znanstvenik Yoshinori Ohsumi je za odkritje genov, ki ta proces uravnavajo, leta 2016 prejel Nobelovo nagrado za fiziologijo ali medicino.

Ko je avtofagija močna in učinkovita, je celica zdrava: hitro odstrani vse, kar ne deluje pravilno, in se prilagaja stresu. Ko avtofagija oslabi, se v celici začnejo nabirati poškodovane komponente, ki celico postopoma okvarjajo. Avtorji raziskav navajajo, da ima zmanjšana avtofagija — in s tem povezano kopičenje odpadkov — pomembno vlogo pri staranju, pri nevrodegenerativnih boleznih, kot je Alzheimerjeva, in — kot kaže prav obravnavana raziskava — tudi pri ohranjanju nevropatske bolečine v hrbtenjači.

## Stikalo mTOR: ko se samočiščenje izklopi

Celica se sama odloča, ali bo avtofagijo zagnala ali zaustavila. Glavno odločevalsko stikalo je signalna pot, ki jo stroka imenuje **mTOR**. Predstavljajte si jo kot upravljavca, ki nadzoruje porabo energije v celici. Kadar ima celica obilje hranil in razmere niso stresne, pot mTOR poganja rast in proizvodnjo novih beljakovin — in pri tem avtofagijo zavira. Ko je celica pod stresom ali stradanjem, se mTOR umiri, kar dvigne nivo avtofagije, da celica lahko "predela" že obstoječi material.

Težava nastopi, kadar je pot mTOR *kronično* preveč aktivna v razmerah, ko bi moralo telo aktivirati samočiščenje. Točno to so kitajski raziskovalci opazili pri poškodovanih živcih: poškodba hrbtenične korenine je v hrbtenjači močno aktivirala pot mTOR in s tem ugasnila avtofagijo. Živčne celice, ki bi morale poškodovani material razgraditi in se umiriti, so namesto tega ostale v stalno "vroči" fazi, kar je vzdrževalo bolečinske signale.

## Referenčna raziskava: Liu in sodelavci, 2017

Predklinična raziskava na živalskem modelu

**LIU YD, WANG ZB, HAN G, ZHAO P (2017): HYPERBARIC OXYGEN TREATMENT ATTENUATES NEUROPATHIC PAIN BY ELEVATING AUTOPHAGY FLUX VIA INHIBITING MTOR PATHWAY**

**Objavljeno:** American Journal of Translational Research, maj 2017 (PMID: 28560010; PMCID: PMC5446542)

**Izvajalec:** Oddelek za anesteziologijo in obvladovanje bolečine, Šengjinška bolnišnica Kitajske medicinske univerze, Šenjang, Kitajska

**Model:** odrasle samce podgan Sprague-Dawley so razdelili v skupine. Pri delu so kirurško podvezali peto ledveno (L5) hrbtenično živčno korenino, kar je standardni laboratorijski model nevropatske bolečine (SNL — *spinal nerve ligation*).

**Protokol HBOT:** 100-odstotni medicinski kisik pri tlaku 2,0 ATA, trajanje seje 60 minut, ena seja dnevno 5 zaporednih dni, prva seja prvi dan po posegu.

**Merila izida:** mehanski prag umika tačke (občutljivost na bolečino), izražanje označevalcev avtofagije (LC3-II, p62) v hrbtenjači in raven aktivnosti poti mTOR (zahodni odtis beljakovin).

Najpomembnejši del te raziskave ni samo dejstvo, da je hiperbarični kisik pri laboratorijskih živalih zmanjšal občutljivost na bolečino — to so druge raziskave že pokazale. Posebnost je v tem, da so avtorji vrsto dokazov združili v en sam logičen vzorec in razložili, **zakaj** se to zgodi.

### Kaj so v raziskavi pokazali

Avtorji so v podganah s podvezano hrbtenično živčno korenino izmerili, da se občutljivost na nežne dotike (mehanske dražljaje) drastično poveča — pojav, ki je značilen za nevropatsko bolečino in se ujema z opažanji pri ljudeh. Pri tem so v hrbtenjači zabeležili dve hkratni spremembi: **močno povečano aktivnost poti mTOR** in **oslABLJENO avtofagijo** (znižan delež LC3-II in nakopičen p62 — molekule, ki sta v stroki uveljavljena pokazatelja delovanja avtofagije).

Ko so živalim po posegu po protokolu izvajali hiperbarično kisikovo terapijo, se je zgodilo naslednje: prag bolečine se je dvignil (živali so bile manj občutljive na dotike, ki so jih prej zaznale kot boleče), aktivnost poti mTOR v hrbtenjači je upadla, avtofagija pa se je ponovno aktivirala.

#### Aktivnost upadla

Hiperbarični kisik je v hrbtenjači znižal aktivnost mTOR — odstranil je "stop" signal, ki je v celicah zaviral samočiščenje.

#### Aktivnost zrasla

Označevalci avtofagije so se po terapiji povrnili na nivo, primerljiv z zdravimi živalmi. Celice so znova lahko razgrajevale poškodovan material.

#### Pomembno višji

Živali so prenesle močnejši dražljaj, preden so reagirale z umikom tačke. To je objektivna meritev zmanjšanja občutljivosti na bolečino.

#### Nevroni hrbtenjače

Dodatne analize so pokazale, da je hiperbarični kisik avtofagijo aktiviral predvsem v živčnih celicah hrbtenjače, ne v okoliških podpornih celicah (astrocitih).

### Dva elegantna poskusa, ki sta razkrila mehanizem

Avtorji so svojo hipotezo dvakrat preverili — z dveh nasprotnih strani.

V prvi seriji so živalim hkrati s hiperbaričnim kisikom dali še **rapamicin**, zdravilo, ki samostojno zavira pot mTOR in s tem spodbuja avtofagijo. Protibolečinski učinek se je v tej kombinaciji še okrepil. V drugi seriji so naredili nasprotno: dodali so **klorokin**, ki avtofagijo zavira. Učinek hiperbarične terapije je izginil.

## 2 × 2

Dva poskusa, dva nasprotujoča si rezultata, en sam logičen sklep: **brez delujoče avtofagije protibolečinski učinek hiperbaričnega kisika izgine**. To je trden mehanistični dokaz, ki ga v predklinični literaturi ni veliko.

Veriga je torej naslednja: poškodba živca v hrbtenjači prekomerno aktivira pot mTOR, kar ugasne avtofagijo. Brez delujoče avtofagije se v živčnih celicah kopičijo poškodovane komponente, ki ohranjajo stanje preobčutljivosti — bolečino. Hiperbarični kisik prekine ta krog na njegovem zgornjem členu.

## Kako bi to dejansko delovalo v komori

Da bi razumeli, zakaj sploh kisik pod tlakom vpliva na neko molekularno stikalo globoko v hrbtenjači, je treba poznati nekaj fizike. V komori bolnik diha 100-odstotni medicinski kisik pri tlaku, ki je dvakrat do dvainpolkrat višji od zračnega tlaka na morsk gladini. Pod tem tlakom se po fizikalnem Henryjevem zakonu bistveno več kisika raztopi neposredno v krvni plazmi — do dvajsetkrat več kot pri normalnem dihanju zraka.

Ta hiperoksigeniran in hkrati hiperbarični pogoj sproži več mehanizmov, ki so bili v hiperbarični literaturi opisani v zvezi z živčnim tkivom:

1

### Vrnitev reciklažnega kroga v celico

Avtofagija je kot reciklaža v kuhinji: stare posode se ne zavržejo, ampak razstavijo in materiali ponovno uporabijo. Po poškodbi živca ta kuhinja obstoji — odpadki se nabirajo, prostora za novo delo zmanjka. Liu in sodelavci so prvi pokazali, da hiperbarični kisik kuhinjo ponovno zažene prek molekularne signalne poti mTOR.

2

### Plazma prenese kisik tja, kjer ga rdeče krvničke ne morejo

Po poškodbi živca je krvotok pogosto okrnjen. Plazma, prepojena z raztopljenim kisikom, doseže tudi tkivo, kjer rdeče krvničke težko prehajajo. To je fizikalna prednost, ki je z navadnim dihanjem ni mogoče doseči.

3

### Umirjanje vnetja v živčnem tkivu

Druge raziskave navajajo, da hiperbarični kisik znižuje raven vnetnih sporočilcev (TNF- $\alpha$ , IL-6) v hrbtenjači in modulira aktivnost glialnih celic (živčnih podpornih celic, ki delujejo kot imunski stražarji v živčnem tkivu) — te po poškodbi živca pogosto ostanejo "prebujene" in vzdržujejo tiho vnetje.

4

### Zaščita zaviralnih nevronov

Pri sorodnem modelu nevropatske bolečine (CCI) je raziskovalna skupina iz Univerze Šandong (Fu in sod., 2017) opisala, da hiperbarični kisik prepreči odmiranje t. i. GABAergičnih nevronov — celic, ki uporabljajo zaviralni signalni prenašalec GABA in v hrbtenjači naravno zavirajo bolečinske signale.

## Drugi raziskovalni dokazi: ne samo ena študija

Mehanistična razlaga Liu in sodelavcev ni osamljena. V predklinični literaturi se je nabralo več neodvisnih študij — iz različnih laboratorijev, na različnih modelih nevropatske bolečine. Vse kažejo isto smer.

Druga predklinična potrditev

#### **LIU YD IN SOD. (2019): HBO URAVNAVA POT AKT/TSC2/MTOR ZA SPROŽITEV AVTOFAGIJE PRI NEVROPATSKI BOLEČINI**

Ista raziskovalna skupina je dve leti pozneje v reviji *Journal of Pain Research* dopolnila prvotno študijo. Pokazali so, da je nadrejeno stikalo, ki v poškodovanih živcih sproži prekomerno aktivnost mTOR, pravzaprav molekula AKT — encim, ki je ključni dejavnik v številnih signalnih poteh. Hiperbarični kisik je v laboratoriju umiril celotno pot AKT → TSC2 → mTOR in s tem aktiviral avtofagijo. Mehanizem je torej širši, kot je sprva izgledalo.

Sorodni model: kronična zožitev živca

#### **FU H. IN SOD. (2017): HIPERBARIČNI KISIK PREPREČI ODMIRANJE ZAVIRALNIH NEVRONOV V HRBTENJAČI**

Raziskovalna skupina, ki je objavila v reviji *Scandinavian Journal of Pain*, je uporabila drugačen model nevropatske bolečine: kronično zožitev sednice (CCI). Tudi tu so avtorji poročali, da hiperbarični kisik zniža občutljivost na bolečino, hkrati pa prepreči odmiranje GABAergičnih nevronov v hrbtenjači — celic, ki bi morale bolečinske signale dušiti.

Mitohondrijska razlaga

#### **HAN G. IN SOD. (2017): HBOT PRI NEVROPATSKI BOLEČINI DELUJE PREK MITOFAGIJE V MIKROGLIJI**

V reviji *Molecular Pain* so isti laboratorij in Sengjinška bolnišnica preverili še en sosednji mehanizem: mitofagijo, to je posebno obliko avtofagije, ki razgrajuje izrabljene mitohondrije. Pri zaviranju mitofagije se protibolečinski učinek hiperbaričnega kisika prav tako izgubi. Mehanizem "celičnega čiščenja" se torej ne nanaša samo na celico kot celoto, ampak tudi na njene energijske elektrarne.

## **Od podgan do bolnikov: kaj o tem pravijo klinične študije**

Raziskava Liu in sodelavcev je predklinična — torej narejena na živalih in v laboratorijskih razmerah. Pri ljudeh točen molekularni mehanizem ni neposredno potrjen, ker LC3-II in p62 v hrbtenjači živih bolnikov ni mogoče meriti. Vendar pa se klinična slika dokaj dobro ujema z napovedmi predkliničnega modela.

Pri eni najpogostejših vrst nevropatske bolečine — **diabetični periferni nevropatiji** — je bila leta 2024 v reviji *Medicine* objavljena sistematična ocena in meta-analiza, ki je vključila 14 randomiziranih kontroliranih študij in skupaj 1.323 bolnikov. Avtorji so poročali, da je skupina, ki je poleg standardnega zdravljenja prejela hiperbarično kisikovo terapijo, dosegla statistično pomembno višji uspeh zdravljenja kot kontrolna skupina ( $P < 0,001$ ), boljše prevodnost živcev in manjšo simptomatiko bolečine.

Pri **kemoterapevtski periferni nevropatiji** — pojavu, ki ga povzročajo zdravila, kot so paclitaxel, oksaliplatin in vinkristin — so bili objavljeni manjši predklinični in pilotni klinični prikazi, v katerih je hiperbarični kisik zmanjšal mravljinčenje in t. i. *alodinijo* (bolečino iz dražljajev, ki normalno ne bi smeli boleti — na primer iz lahnega dotika oblačila). Med drugim sta o tem poročala Brewer in sod. (2020) ter Zhang in sod. (2019), oboji pri laboratorijskih modelih paclitaxel-induciranih bolečinskih stanj.

Kakšen je torej trenutni status? **Nevropatska bolečina kot splošna indikacija ni vključena med uradne indikacije UHMS ali ECHM.** V mednarodnih smernicah hiperbarične medicine je uvrščena v območje aktivnih kliničnih in predkliničnih raziskav — torej v t. i. *off-label* uporabo, ki temelji na razvijajočih se dokazih in se izvaja v okviru specializiranih centrov ob predhodnem posvetu z lečečim zdravnikom.

## Protokol referenčne študije

| Parameter                | Vrednost v študiji Liu in sod. (2017)              |
|--------------------------|----------------------------------------------------|
| Vrsta kisika             | 100-odstotni medicinski kisik                      |
| Tlak v komori            | 2,0 ATA (dvakratnik atmosferskega tlaka)           |
| Trajanje seje            | 60 minut na ciljnem tlaku                          |
| Frekvenca                | 1 seja dnevno                                      |
| Skupno število sej       | 5 zaporednih dni po kirurškem posegu               |
| Začetek                  | 1. dan po nastanku poškodbe živca                  |
| Stopnja tlačnih sprememb | 0,1 ATA na minuto pri ustaljevanju in dekompresiji |

Pomembna ugotovitev za prenos v klinično prakso je, da so tudi druge študije pri nevropatski bolečini uporabljale tlake med **2,0 in 2,5 ATA**, sej pa od 10 do 40, odvisno od vrste nevropatije in raziskovalnega protokola. Pri diabetični periferni nevropatiji v meta-analizi 2024 so avtorji najpogosteje opisovali protokole z 20 do 30 sejami.

## Kaj raziskave še ne povedo do konca

Trenutna literatura pri vsem optimizmu ne odgovarja na nekaj ključnih vprašanj:

**Prenos iz živalskega modela na človeka:** raziskava Liu in sodelavcev je bila izvedena na podganah. Čeprav molekularne poti mTOR in avtofagije v živčnem tkivu sesalcev delujejo zelo podobno, neposrednih dokazov, da hiperbarični kisik pri ljudeh ravno tako modulira pot mTOR v hrbtenjači, zaenkrat ni — iz tehničnih razlogov, ker takih meritev pri živih bolnikih ni mogoče opraviti. Sklepanje temelji na klinično podobnih izidih in na biološki sorodnosti.

**Optimalen protokol za različne vrste nevropatske bolečine:** v predkliničnih študijah so uporabili kratke serije (5 dni). Pri ljudeh klinične študije najpogosteje uporabljajo daljše serije (20–40 sej). Točen protokol za diabetično, kemoterapevtsko, postherpetično ali poškodbeno nevropatsko bolečino še ni standardiziran in se v različnih raziskovalnih skupinah razlikuje. Klinična preskušanja na tem področju potekajo.

**Profil bolnikov, ki se najbolje odzove:** v vseh dosedanjih kliničnih študijah obstaja delež bolnikov, ki na hiperbarični kisik ne reagira. Mehanizem, zakaj se nekateri živčni sistemi po poškodbi bolje "ponastavijo" kot drugi, ostaja nedorečen. Verjetno gre za kombinacijo vrste in trajanja poškodbe, starosti, splošnega zdravstvenega stanja in spremljajočih bolezni.

**Trajanje učinka:** kratkoročno (tedne do nekaj mesecev) po seriji terapij so klinične študije poročale o znižanju bolečine, vendar dolgoročnih opazovanj — leto ali več po koncu serije — je še malo. Pri delu bolnikov se simptomi po prekinitvi terapije postopno vrnejo, kar nakazuje, da je pri nekaterih morda potrebno vzdrževanje (občasni dodatni cikli).

## Katerim bolnikom bi lahko HBOT najbolj koristila?

Iz dosedanje literature izhajajo nekateri profili bolnikov, pri katerih je raziskovalna uporaba hiperbarične kisikove terapije pri nevropatski bolečini izkazala najbolj prepričljive rezultate. Pri njih je smiselno z lečečim zdravnikom — nevrologom, anesteziologom v ambulantni za bolečino ali endokrinologom — razpravljati o možnosti hiperbarične terapije kot dopolnitvi standardne obravnave v okviru kliničnih centrov, ki tako obravnavo izvajajo.

**Bolniki z diabetično periferno nevropatijo, ki standardna zdravila slabo prenašajo:** meta-analiza 14 randomiziranih študij iz 2024 je poročala o pomembnem izboljšanju prevodnosti živcev in simptomatike pri skupini, ki je prejela

hiperbarični kisik dodatno k standardni terapiji. Profil ustreza bolnikom s pekočo bolečino v stopalih, mravljinčenjem ali otopelostjo, ki standardno zdravljenje (pregabalin, gabapentin, duloksetin) prenašajo težko ali jim ne pomaga več.

**Bolniki s kemoterapevtsko nevropatijo, ki po koncu zdravljenja vztraja:** predklinične študije in pilotni klinični prikazi navajajo, da hiperbarični kisik pri tej populaciji znižuje alodinijo in mravljinčenje. Mehanistično se to ujema z napovedmi modela Liu in sodelavcev — saj kemoterapija pogosto sproža celični stres, ki avtofagijo prav tako prizadevne.

**Bolniki s posttravmatsko nevropatsko bolečino:** pri bolnikih, pri katerih se je kronična bolečina razvila po poškodbi živca (zaradi nesreče, kirurškega posega, dolgotrajne kompresije diskus hernije), predklinični modeli najbolje povzemajo prav to klinično situacijo. Klinični dokazi so manj številčni, mehanistično pa je smiselno preučiti to možnost.

**Bolniki s postherpetično nevralgijo:** bolečina, ki ostaja po preboleli okužbi s pasovcem (Herpes zoster), pri delu bolnikov vztraja mesece ali leta. Klinična preskušanja hiperbaričnega kisika pri tej diagnozi potekajo. Vključujejo bolnike z bolečino, ki kljub standardnemu protibolečinskemu zdravljenju ne popušča.

## | Pogosta vprašanja

### Kaj kažejo raziskave o hiperbarični terapiji pri nevropatski bolečini?

Predklinična raziskava Liu in sodelavcev (2017) je na laboratorijskem modelu pokazala, da hiperbarični kisik aktivira "celično samočiščenje" (avtofagijo) v hrbtnjači prek zaviranja signalne poti mTOR, kar je povezano z zmanjšano občutljivostjo na bolečino. Pri diabetični periferni nevropatiji je meta-analiza 14 randomiziranih kliničnih študij iz 2024 (1.323 bolnikov) poročala o pomembno višji učinkovitosti, kadar je hiperbarični kisik dodan standardnemu zdravljenju.

### Ali je hiperbarična kisikova terapija uradno priznana za nevropatsko bolečino?

Nevropatska bolečina kot splošna indikacija trenutno ni vključena med uradne indikacije Združenja za podvodno in hiperbarično medicino (UHMS) ali Evropskega odbora za hiperbarično medicino (ECHM). Gre za aktivno raziskovalno področje, kjer se nabirajo predklinični mehanistični in klinični dokazi. Uporaba je tako uvrščena med t. i. *off-label* obravnave.

### Kateri protokol je bil uporabljen v referenčni študiji?

V študiji Liu in sodelavcev (2017) so podgane prejele 100-odstotni medicinski kisik pri tlaku 2,0 ATA, eno sejo dnevno po 60 minut, pet zaporednih dni. V kliničnih študijah pri diabetični periferni nevropatiji so avtorji najpogosteje opisovali protokole z 20–30 sejami pri tlakih 2,0–2,5 ATA. Standardiziranega protokola za vse vrste nevropatske bolečine zaenkrat ni.

### Kaj je avtofagija in zakaj je pomembna pri bolečini?

Avtofagija (dobesedno "samojedstvo") je naravni proces, v katerem celice razgrajujejo in reciklirajo poškodovane sestavne dele. Pri kronični bolečini in po poškodbah živcev se ta proces v hrbtnjači okrne — odpadki se kopičijo, celice slabše delujejo in bolečinski signali se ohranjajo. Spodbujanje avtofagije bi po napovedih predkliničnega modela lahko prekinilo ta krog.

## Kakšna je razlika med klasično bolečino in nevropatsko bolečino?

Klasična (nociceptivna) bolečina nastane, ko bolečinski receptorji na obrobju zaznajo poškodbo tkiva — zlom, vnetje, opekline — in pošljejo signal v možgane. Ko se tkivo zaceli, bolečina mine. Nevropatska bolečina pa izhaja iz poškodbe živčnega vlakna samega: živec še naprej pošilja popačene signale tudi, ko ni več tkivne škode. Praviloma jo bolnik opisuje kot pekočo, ostro, "električno" ali kot mravljinčenje.

## Bolečina, ki izvira iz živca, terja drugačen pristop

Predklinična raziskava Liu in sodelavcev je razkrila nekaj pomembnega: hiperbarični kisik morda ne ublaži nevropatske bolečine zgolj s splošnim "izboljšanjem prekrvavitve", ampak s povsem specifičnim biološkim mehanizmom — z zagonom celičnega samočiščenja v hrbtenjači prek zaviranja signalne poti mTOR. Prav to ujemanje med molekularno napovedjo in klinično opaženim učinkom uvršča področje med najbolj zanimive aktivne raziskovalne smeri sodobne hiperbarične medicine.

Pošteno je hkrati povedati, da hiperbarična kisikova terapija pri nevropatski bolečini ni univerzalno čudežno zdravljenje in zaenkrat ni vključena med uradne indikacije UHMS ali ECHM. Pri delu bolnikov klinične študije poročajo o pomembnem zmanjšanju bolečine, pri delu pa o manjšem učinku. Odločitev o smiselnosti obravnave je vedno individualna in jo je treba sprejeti skupaj z lečečim zdravnikom, ki pozna celotno klinično sliko.

V OxySphere Medical izvajamo HBOT v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga. Komora s prostorom za 11 oseb je še posebej prilagojena slabše pokretnim bolnikom — tudi tistim, ki s palico ali oporo težko vstopajo v običajne terapevtske prostore.

## VIRI IN LITERATURA

### Referenčna predklinična študija

- 1 Liu YD, Wang ZB, Han G, Zhao P. Hyperbaric oxygen treatment attenuates neuropathic pain by elevating autophagy flux via inhibiting mTOR pathway. *Am J Transl Res*. 2017;9(5):2629–2638. PMID: 28560010; PMCID: PMC5446542.

### Druge predklinične raziskave

- 1 Liu YD, Wang ZB, Han G, Jin L, Zhao P. Hyperbaric oxygen relieves neuropathic pain through AKT/TSC2/mTOR pathway activity to induce autophagy. *J Pain Res*. 2019;12:443–451. DOI: 10.2147/JPR.S189353
- 2 Fu H, Li F, Thomas S, Yang Z. Hyperbaric oxygenation alleviates chronic constriction injury (CCI)-induced neuropathic pain and inhibits GABAergic neuron apoptosis in the spinal cord. *Scand J Pain*. 2017;17:330–338. DOI: 10.1016/j.sjpain.2017.08.014
- 3 Han G, Liu K, Li L, Li X, Zhao P. Effects of hyperbaric oxygen therapy on neuropathic pain via mitophagy in microglia. *Mol Pain*. 2017;13:1744806917710862. DOI: 10.1177/1744806917710862
- 4 Brewer AL, Shirachi DY, Quock RM, Craft RM. Effect of hyperbaric oxygen on chemotherapy-induced neuropathy in male and female rats. *Behav Pharmacol*. 2020;31(1):61–72. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000497
- 5 Zhang Y, Brewer AL, Nelson JT, Smith PT, Shirachi DY, Quock RM. Hyperbaric oxygen produces a nitric oxide synthase-regulated anti-allodynic effect in rats with paclitaxel-induced neuropathic pain. *Brain Res*. 2019;1711:41–47. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.009
- 6 Gu N, Niu JY, Liu WT, et al. Hyperbaric oxygen therapy attenuates neuropathic hyperalgesia in rats and idiopathic trigeminal neuralgia in patients. *Eur J Pain*. 2012;16(8):1094–1105.

### Klinične študije in meta-analize

- 1 Weng J, Ren H, Guo Q, Huang K, Ding L. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy for diabetes peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(36):e39699. DOI: 10.1097/MD.00000000000039699
- 2 Tang X, Wang Y, Zhang Y, et al. The Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with Diabetes Mellitus Complicated by Peripheral Neuropathy. *PubMed* 2023. PMID: 38064614.

- 3** Mutluoglu M, Uzun G, Ipcioglu OM, et al. Hyperbaric oxygen treatment for chronic neuropathic pain: a case report. Undersea Hyperb Med. 2012;39(6):1075–1078.

### Strokovne monografije in viri

- 1** Neuman TS, Thom SR. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. Saunders/Elsevier; chapters on peripheral nerve injury and pain management.
- 2** Mathieu D, et al. Handbook on Hyperbaric Medicine. Springer; sections on neurologic indications and emerging research areas.
- 3** Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. 6th ed. Springer; chapters on chronic pain syndromes.
- 4** Balestra C, Kot J. Hyperbaric Medicine. Medicina 2021;57:864 — review of emerging neurological applications.
- 5** UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society) – Indications for Hyperbaric Oxygen Therapy, latest edition.
- 6** ECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine) – Recommendations on Hyperbaric Oxygen Therapy.

# 07 Long COVID, možganska megla in HBOT

kaj kaže randomizirana študija



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Več sto milijonov ljudi po svetu se sooča s simptomi, ki vztrajajo po preboleli okužbi s SARS-CoV-2. Najmočnejši dokazni odgovor doslej prihaja iz dvojno slepe randomizirane študije, ki je hkrati pokazala, da hiperbarična kisikova terapija ne le lajša simptome, ampak spreminja samo strukturo možganov.

### 73

randomiziranih bolnikov v dvojno slepi študiji

### 40

sej HBOT (oziroma navidezne kontrole)

### 7

področij merljivih izboljšav, vključno s spremembami na MR slikah možganov

Po preboleli okužbi z virusom SARS-CoV-2 se večina ljudi povsem pozdravi. Pri 10 do 30 odstotkih pa simptomi ne izzvenijo. Ostanjejo utrujenost, ki se ne umakne počitku, "možganska megla" (težave z zbranostjo, spominom in mišljenjem), motnje spanja, depresija, anksioznost in razpršena bolečina po telesu. Svetovna zdravstvena organizacija je to stanje uradno priznala in ga poimenovala **post-COVID-19 stanje** oziroma — kot ga pozna javnost — Long COVID.

Slovenija ni izjema. Bolniki opisujejo enak vzorec: po nekaj tednih ali mesecih po okužbi se ne morejo več zbrati pri delu, jutranja kava ne odpravi izčrpanosti, sodelavci opazijo, da se "niso vrnili na staro raven". Konvencionalna medicina za to stanje nima specifičnega zdravila. Priporočeni pristopi — protivnetne molekule, prilagojena prehrana, kognitivno-vedenjska terapija — v študijah niso pokazali dovolj jasnih učinkov.

Leta 2022 je vodilna izraelska raziskovalna skupina iz **Sagol Centra za hiperbarično medicino in raziskave** v reviji *Scientific Reports* (Nature) objavila randomizirano kontrolirano študijo, ki je za pošteno znanstveno mero raziskala, ali hiperbarična kisikova terapija (HBOT) deluje pri Long COVIDu. Rezultati so spremenili pogovor o tej diagnozi.

## Kaj sploh je Long COVID — in zakaj je tako težak za zdravljenje

Da bi razumeli, zakaj je hiperbarična kisikova terapija logična izbira, moramo najprej razumeti, kaj se dogaja v telesu, ki "ne pride več k sebi" po COVID-19.

Današnje znanje kaže, da je Long COVID posledica več prepletenih procesov: **nizkointenzivnega vnetja, ki dolgo ne izzveni; motenj v drobnih krvnih žilah**, ki ovirajo normalno preskrbo tkiv s kisikom; nepravilnega delovanja mitohondrijev (energijskih elektrarn celic); in v možganih — strukturnih sprememb v belini in sivini, ki jih lahko vidimo z magnetno resonanco.

**Zakaj klasična zdravila ne delujejo?** Vnetna zdravila in antidepresivi delujejo na eno tarčo. Long COVID pa ni ena bolezen, ampak *sklop motenj*, ki vključuje vaskularno okvaro, vnetje, mitohondrijsko disfunkcijo in možgansko nevroplastično motnjo hkrati. Potrebujemo posege, ki delujejo na več sistemih sočasno.

Tu se začne zgodba HBOT. Hiperbarična kisikova terapija — dihanje 100-odstotnega kisika pri tlaku 2,0 do 2,4 ATA v zaprti komori — sproži več bioloških procesov hkrati: izboljša prekrvavitev hipoksičnega tkiva, zniža vnetje, spodbudi rast novih krvnih žil, izboljša delovanje mitohondrijev in v možganih spodbuja proces, ki ga raziskovalci imenujejo **nevroplastičnost**: sposobnost možganov, da preuredijo svoje povezave in funkcionalno okrevajo.

## Študija Sagol Centra: kako je bila zasnovana

### GLAVNA ŠTUDIJA

#### Zilberman-Itskovich et al., Scientific Reports (Nature), 2022

Naslov študije: *"Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial"*.

V študijo je bilo vključenih **73 bolnikov**, pri katerih so simptomi vztrajali vsaj tri mesece po potrjeni okužbi z virusom SARS-CoV-2. Bolnike so naključno razdelili v dve skupini: 37 jih je prejelo dejansko HBOT, 36 pa **navidezno kontrolo** (sham) — sejo v komori brez učinkovite terapije, izvedeno tako, da niti bolnik niti raziskovalec, ki je opravljal teste, nista vedela, v kateri skupini je posameznik. To je tako imenovani **dvojno slepi protokol**, zlati standard kliničnih raziskav.

Vsak bolnik je opravil **40 dnevni sej** v komori. Učinke so merili pred prvo in 1–3 tedne po zadnji seji s sklopi nevropsiholoških testov, vprašalniki o kakovosti življenja in spanca, ocenami psihiatričnih simptomov ter — kar je raziskavo posebej dragoceno — z magnetno resonanco možganov, ki je vključevala tudi DTI (slikanje belih možganskih poti) in oceno možganske perfuzije (prekrvavitve).

Pomembna metodološka prednost te študije je bila **navidezna kontrola**. Pri terapijah s tlakom je tako rekoč nemogoče izvesti popolno slepoto, saj bolnik občuti spremembo tlaka v ušesih. Sagol Center je problem rešil tako, da je tudi v sham skupini izvajal seje v komori, vendar brez terapevtskega tlaka in z normalnim zrakom. Bolniki so občutili, da "nekaj se dogaja", a fiziološko niso prejeli zdravljenja. To je raziskavo dvignilo nad vse prejšnje, ki so temeljile predvsem na opazovanju brez kontrolne skupine.

## Rezultati: kaj se je izboljšalo in koliko

Po koncu serije 40 sej je skupina, ki je prejela dejansko HBOT, statistično pomembno presegla sham skupino na vseh ključnih področjih, ki opredeljujejo Long COVID.

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Številke v zgornjih karticah (oznaka *d*) so tako imenovane **velikosti učinka** (Cohenov *d*). Vrednosti okoli 0,5 v klinični raziskavi predstavljajo zmerno učinkovitost, vrednosti nad 0,7 pa že velik učinek. Pri vplivu bolečine na vsakdan (*d* = 0,737) gre torej za eno najmočnejših odzivnih področij raziskave.

# 0,737

velikost učinka pri vplivu bolečine na vsakdan ( $p = 0,001$ ) — eno najmočnejših nefarmakoloških zmanjšanj kronične bolečine, dokumentirano v randomizirani študiji za to populacijo.

## Najpomembnejše odkritje: spremembe v sami strukturi možganov

Klinična izboljšanja so pomembna, a sama po sebi še ne dokazujejo, da je HBOT spremenil *biologijo* bolezni. To so v Sagol Centru pokazali z magnetno resonanco. MR DTI in MR perfuzijska analiza sta razkrili merljive spremembe v možganih, ki so neposredno korelirale s kliničnim okrevanjem.

Spremembe so se pojavile v naslednjih območjih: **supramarginalnem girusu, levem suplementarnem motoričnem območju, desni inzuli, levem frontalnem precentralnem girusu, desnem srednjem frontalnem girusu in zgornji corona radiata**. Brez medicinskega ozadja se sliši zapleteno — v praksi pa gre za območja, ki upravljajo pozornost, izvršilno kontrolo, čustveno regulacijo in povezovanje senzoričnih informacij. Točno tista področja, ki pri Long COVIDu povzročajo "možgansko meglo" in psihične simptome.

**Zakaj je to tako pomembno?** Klinične spremembe (manj utrujenosti, boljši spomin) so lahko deloma posledica placebnega učinka. Spremembe na MR slikah pa so *biološki* dokaz, da se v možganih dejansko nekaj spreminja — ne le občutek bolnika. To je eden močnejših argumentov, da gre za pravo terapevtsko delovanje, ne za samosugestijo.

## Mehanizem delovanja: kako HBOT deluje na "post-covid možgane"

Avtorji študije ne ostanejo zgolj pri rezultatih, ampak razložijo tudi, *zakaj* HBOT deluje pri Long COVIDu. Razlaga temelji na konceptu **hiperoksično-hipoksičnega paradoksa**, ki ga je raziskovalna skupina iz Sagol Centra podrobno opisala v predhodnih študijah.

1

### Izboljšana možganska prekrvavitev

Pri Long COVIDu so območja možganov hipoperfundirana — slabše prekrvavljena. Kisik pod tlakom se raztaplja v krvni plazmi in dosega tkiva, ki jih rdeče krvničke ne morejo povsem oskrbeti. MR slike v študiji so pokazale izboljšanje perfuzije po HBOT.

2

### Angiogeneza — rast novih kapilar

Močan kontrast med visokim kisikom v komori in normalnim tlakom zunaj sproži izločanje rastnih dejavnikov (VEGF), ki spodbudijo nastanek novih drobnih krvnih žil v možganih. To je strukturna podlaga za dolgoročno okrevanje.

3

### Zmanjšanje nevrovnetja

Long COVID je povezan s kronično vnetno aktivacijo v možganih (mikroglije). HBOT zniža raven vnetnih markerjev in preusmeri imunski odziv v protivnetno smer.

4

### Obnova mitohondrijev

Mitohondriji so energijske elektrarne celic. Pri Long COVIDu njihovo delovanje pogosto pojema, kar pojasnjuje kronično utrujenost. HBOT po raziskavah delovanje mitohondrijev izboljša.

5

### Spodbujanje matičnih celic

HBOT poveča razmnoževanje in migracijo matičnih celic iz kostnega mozga, ki sodelujejo pri obnovi tkiv — vključno z živčnim.

6

### Skupni izid: nevroplastičnost

Vsi ti procesi skupaj omogočijo, da se možgani *preuredijo* — vzpostavijo nove povezave, ki nadomestijo poškodovane. Točno to so MR slike v študiji tudi pokazale.

## Drugi dokazi: kaj kažejo dodatne raziskave

Študija Sagol Centra je sicer najmočnejši samostojni dokaz, vendar ni edina. Področje hitro napreduje in v zadnjih letih je izšlo več komplementarnih raziskav, ki bodisi potrjujejo bodisi delno niansirajo glavne ugotovitve.

#### SLEDILNA ŠTUDIJA

### Hadanny et al., Scientific Reports, 2024 — enoletni izid

Ista raziskovalna skupina je v začetku leta 2024 objavila **longitudinalni follow-up** originalnih bolnikov. Pri 31 udeležencih, ki so dosegli višjo po več kot enem letu (povprečno  $486 \pm 73$  dni) po zadnji seji HBOT, so po vprašalniku SF-36 ocenili kakovost življenja in kakovost spanca.

Ugotovitev: učinki HBOT so **ostali**. Velikost izboljšanja pri kakovosti življenja je bila po enem letu primerljiva s tisto, ki so jo zabeležili tik po terapiji. Tudi izboljšanja spanja so se ohranila. To je pomemben podatek, saj nakazuje, da HBOT pri Long COVIDu ne deluje kot kratkotrajna lajševalna terapija, ampak sproži procese strukturne obnove, katerih učinek vztraja.

## SLIKOVNA PODŠTUDIJA

### Catalogna et al., *NeuroImage Clinical*, 2022 — kaj se je zgodilo v možganskih omrežjih

Iz iste kohorte 73 bolnikov je bila objavljena tudi specializirana slikovna analiza. Z mirovno funkcionalno MR (rs-fMRI) in DTI so raziskovalci ocenjevali, kako se po HBOT spreminja **povezljivost možganskih omrežij**.

Ugotovili so, da se je po HBOT spremenila povezljivost med specifičnimi omrežji (zlasti senzomotoričnim in salience network), in da so te spremembe statistično povezane z izboljšanjem pozornosti in izvršilnih funkcij. Strukturna izboljšava povezav v amigdalovem krogu pa je korelirala z nižjimi psihiatričnimi rezultati. Skupaj povedano: ne le da so se simptomi izboljšali, ampak so se izboljšali na način, ki je biološko skladen z opazovanimi spremembami v možganskih omrežjih.

## PILOTNA ŠTUDIJA

### Robbins et al., *Clinical Medicine*, 2021 — prvi signal iz Velike Britanije

Skupina iz *University Hospitals Coventry and Warwickshire* je v študiji z manjšim vzorcem (10 bolnikov, 10 sej HBOT pri 2,4 ATA) prva poročala o velikih izboljšanjih pri Long COVIDu. Velikosti učinkov so bile zelo velike: pri Chalderjevi lestvici utrujenosti  $d = 1,75$ , pri globalni kogniciji  $d = -1,07$ , pri pozornosti  $d = -1,2$ , pri hitrosti obdelave informacij  $d = -1,25$ .

**Pomemben pridržek:** Šlo je za majhno in nekontrolirano študijo (brez sham skupine), zato gre rezultate razumeti kot prvi signal — ne kot dokaz. Avtorji sami so pozvali k strožjim raziskavam, kar je nato izvedla skupina iz Sagol Centra.

## NEGATIVNA RCT

### Kjellberg et al., *BMJ Open*, 2025 — ko 10 sej ne zadostuje

Švedska skupina (Karolinska Institutet) je leta 2025 objavila zaključeno študijo HOT-LoCO: **80 bolnikov**, randomizirano in dvojno slepo, primerjava HBOT (2,4 bar, 100 % kisik, 90 minut) proti placebo (medicinski zrak, 1,2–1,34 bar). Primarna izida sta bila telesna funkcija in vloga telesnega zdravja po 13 tednih (lestvici RAND-36 PF in RP).

Rezultat: **obe skupini sta se izboljšali, vendar med njima ni bilo statistično pomembne razlike** v primarnih izidih. HBOT v tej zasnovi ni bil učinkovitejši od placeba.

Ključna razlika med to in Sagol-ovo študijo: HOT-LoCO je uporabil **samo 10 sej**, Sagol pa 40. To se sklada s celotno literaturo o HBOT pri nevroloških stanjih, kjer 30–40 sej velja za standard za klinično pomemben učinek na nevroplastične procese. Negativen rezultat krajših protokolov ne ovrže učinkovitosti HBOT pri Long COVIDu — usmerja pa pozornost na vprašanje *doze* (števila sej).

Sistematični pregled iz leta 2024 (*Life*, MDPI) je zajel deset študij med letoma 2021 in 2023 — eno študijo primera, pet pretest-posttest študij, eno varnostno poročilo iz RCT in tri zaključene RCT-je. Večina študij je ugotovila izboljšanje kakovosti življenja, utrujenosti, kognicije, nevropsihiatričnih simptomov in srčno-pljučne funkcije po HBOT pri Long COVIDu. Avtorji so vseeno opozorili, da je za določitev natančnih indikacij in protokolov potrebnih še več strogo zasnovanih, večjih RCT.

## Kako izgleda protokol, ki je v študijah deloval

Učinkovitost HBOT pri Long COVIDu ne pomeni, da deluje kakršen koli protokol. Sagol-ova raziskava — tista z najmočnejšim dokazom — je uporabila zelo natančno določene parametre.

### Parameter

### Vrednost v študiji Sagol Centra

|                              |                                                                         |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Tlak v komori                | 2,0 ATA                                                                 |
| Trajanje seje                | 90 minut s petminutnimi premori na zraku po vsakih 20 minutah kisika    |
| Frekvenca                    | 5× tedensko (od ponedeljka do petka)                                    |
| Skupno število sej           | 40                                                                      |
| Vključitveno merilo          | Simptomi vsaj tri mesece po potrjeni okužbi z virusom SARS-CoV-2        |
| Kdaj pričakujemo prve učinke | Postopno, opazno po nekaj tednih; končna ocena 1–3 tedne po zadnji seji |

**Pogosta napaka:** Bolniki pričakujejo "čudežno" izboljšanje že po nekaj sejah. HBOT pri Long COVIDu deluje preko nevroplastičnih procesov, ki potrebujejo čas za razvoj. Prezgodnja prekinitev terapije pomeni, da procesi obnove ne dosežejo praga, ki ga študije povezujejo s strukturnimi spremembami v možganih.

## Komu bi koristili rezultati te raziskave

Raziskava Sagol Centra se je osredotočila na **natančno opredeljen profil bolnikov** — in pri njih dosegla merljive izboljšave. To velja upoštevati, ko razmišljamo o tem, kdo bi lahko imel od HBOT korist:

**Bolniki z dolgotrajnim Long COVIDom z nevrokognitivnimi simptomi** — "možgansko meglo", težavami s pozornostjo, izvršilnimi funkcijami in spominom, ki vztrajajo več kot tri mesece po preboleli okužbi.

**Bolniki s kronično utrujenostjo po COVID-19**, ki je ne odpravi noben dolg počitek, in ki bistveno omejuje delovanje v vsakdanjem in poklicnem življenju.

**Bolniki z motnjami spanja, depresivnimi in anksioznimi simptomi**, ki so se prvič pojavili ali pomembno poslabšali po prebolelem COVID-19, in pri katerih klasične psihiatrične terapije niso dale zadovoljivega odziva.

**Bolniki z razpršeno bolečino po telesu**, ki se je pojavila po COVID-19 in ne ustreza klasičnim diagnozam (revmatске, ortopedske). Pri teh bolnikih je raziskava pokazala največji učinek.

**Pomembno:** Pred vključitvijo v HBOT je nujen pregled pri zdravniku. Določene bolezni in stanja predstavljajo kontraindikacijo — zlasti nezdravljen pnevmotoraks (zatesnjen zrak v prsnem košu, ki bi se pri tlaku nevarno razširil), določene oblike epilepsije, akutne okužbe zgornjih dihal in huda klavstrofobija, ki bi onemogočala mirno bivanje v komori. Naša ekipa pri OxySphere pred prvo sejo opravi medicinski pregled in oceni primernost za vsakega posameznika.

## Kaj raziskava ne pove

Pošteno znanstveno poročanje vključuje tudi to, kar raziskava **ne** dokazuje. Ne posplošujemo prek meja znanstvenih dokazov.

Prvič: študija Sagol Centra je raziskala bolnike, ki so imeli simptome **vsaj tri mesece** po okužbi. O zgodnji uporabi HBOT (npr. en mesec po okužbi) ta raziskava ne daje odgovora. Drugič: vključenih je bilo 73 bolnikov — to je solidna velikost vzorca za RCT na tem področju, vendar ne nadomesti večjih multicentričnih študij. Tretjič: študija ni primerjala različnih protokolov med seboj (npr. 20 v primerjavi s 40 sej, 1,5 v primerjavi z 2,0 ali 2,5 ATA), zato ne moremo sklepati, kateri natančni parametri so optimalni — vemo le, da je ta protokol deloval.

In končno: nekateri raziskovalci, ki so v študijo vpleteni, imajo komercialne interese, povezane z izvajanjem HBOT. To je v znanstveni literaturi pošteno deklarirano, ne razveljavlja pa kakovosti same metodologije, ki je dvojno slepa in

randomizirana. Prav tako rezultatov ne razveljavlja niti negativna švedska študija (Kjellberg 2025), ki je uporabila znatno krajši protokol.

"HBOT lahko sproži nevroplastične spremembe in izboljša kognitivne, psihiatrične, utrujenostne, spalne in bolečinske simptome pri bolnikih s post-COVID-19 stanjem."

— Sklep raziskave Zilberman-Itskovich et al., Scientific Reports, 2022 (povzeto in prevedeno)

## Long COVID ni "v glavi". In ni brezizhoden.

Ena največjih krivic, s katerimi se srečujejo bolniki z Long COVIDom, je občutek, da njihovi simptomi niso priznani. "Niste izgooreli," "le malo počivajte," "to je le anksioznost" — pogoste fraze, ki jih sliši nekdo, ki je po preboleli okužbi izgubil sposobnost delati in normalno živeti.

Randomizirana študija Sagol Centra je s slikami iz magnetne resonance pokazala, da gre za **biološko stanje z merljivim možganskim podpisom**. In je med prvimi pokazala, da na to stanje lahko vplivamo s ciljanim posegom — hiperbarično kisikovo terapijo. Učinki ostajajo tudi po enem letu (Hadanny 2024).

V OxySphere se zavedamo, kako težko je živeti s simptomi, ki jih konvencionalna medicina še ni naučila zdraviti. Naš pristop pri Long COVIDu temelji na protokolih, ki so se v študijah pokazali kot učinkoviti — ne na obljubah ali pavšalnih rešitvah. Vsak posameznik je deležen klinične ocene primernosti, individualno prilagojenega protokola in spremljanja napredka skozi celoten cikel terapije.

## VIRI IN LITERATURA

### Primarna in komplementarna znanstvena literatura

- 1 Zilberman-Itskovich, S., Catalogna, M., Sasson, E., Elman-Shina, K., Hadanny, A., Lang, E., Finci, S., Polak, N., Fishlev, G., Korin, C., Shorer, R., Parag, Y., Sova, M., & Efrati, S. (2022). Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 12(1), 11252. doi: 10.1038/s41598-022-15565-0. Dostopno na: [nature.com/articles/s41598-022-15565-0](https://www.nature.com/articles/s41598-022-15565-0)
- 2 Hadanny, A., Zilberman-Itskovich, S., Catalogna, M., Elman-Shina, K., Lang, E., Finci, S., Polak, N., Shorer, R., Parag, Y., & Efrati, S. (2024). Long term outcomes of hyperbaric oxygen therapy in post covid condition: longitudinal follow-up of a randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 14(1), 3604. doi: 10.1038/s41598-024-53091-3. Dostopno na: [nature.com/articles/s41598-024-53091-3](https://www.nature.com/articles/s41598-024-53091-3)
- 3 Catalogna, M., Sasson, E., Hadanny, A., Parag, Y., Zilberman-Itskovich, S., & Efrati, S. (2022). Effects of hyperbaric oxygen therapy on functional and structural connectivity in post-COVID-19 condition patients: A randomized, sham-controlled trial. *NeuroImage: Clinical*, 36, 103218. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103218. Dostopno na: [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9528018/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9528018/)
- 4 Robbins, T., Gonevski, M., Clark, C., Baitule, S., Sharma, K., Magar, A., Patel, K., Sankar, S., Kyrou, I., Ali, A., & Randeva, H. S. (2021). Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clinical Medicine*, 21(6), e629–e632. doi: 10.7861/clinmed.2021-0462. Dostopno na: [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34862223/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34862223/)
- 5 Kjellberg, A., Hassler, A., Boström, E., El Gharbi, S., Al-Ezerjawi, S., Schening, A., Fischer, K., Kowalski, J. H., Rodriguez-Wallberg, K. A., Bruchfeld, J., Ståhlberg, M., Nygren-Bonnier, M., Runold, M., & Lindholm, P. (2025). Ten sessions of hyperbaric oxygen versus sham treatment in patients with long covid (HOT-LoCO): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase II trial. *BMJ Open*, 15(4), e094386. doi: 10.1136/bmjopen-2024-094386. Dostopno na: [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40228859/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40228859/)
- 6 Kjellberg, A., Hassler, A., Boström, E., El Gharbi, S., Al-Ezerjawi, S., Kowalski, J., Rodriguez-Wallberg, K. A., Bruchfeld, J., Ståhlberg, M., Nygren-Bonnier, M., Runold, M., & Lindholm, P. (2023). Hyperbaric oxygen therapy for long COVID (HOT-LoCO), an interim safety report from a randomised controlled trial. *BMC Infectious Diseases*, 23(1), 33. doi: 10.1186/s12879-023-08002-8. Dostopno na: [link.springer.com/article/10.1186/s12879-023-08002-8](https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-023-08002-8)
- 7 Leitman, M., Fuchs, S., Tyomkin, V., Hadanny, A., Zilberman-Itskovich, S., & Efrati, S. (2023). The effect of hyperbaric oxygen therapy on myocardial function in post-COVID-19 syndrome patients: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 13, 9473. doi: 10.1038/s41598-023-36570-x. Dostopno na: [nature.com/articles/s41598-023-36570-x](https://www.nature.com/articles/s41598-023-36570-x)
- 8 Shen, T. C. C., & Liu, M. C. (2024). Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Long COVID: A Systematic Review. *Life*, 14(4), 438. doi: 10.3390/life14040438. Dostopno na: [mdpi.com/2075-1729/14/4/438](https://www.mdpi.com/2075-1729/14/4/438)
- 9 Katz, A. A., Wainwright, S., Kelly, M. P., Albert, P., & Byrne, R. (2024). Hyperbaric oxygen effectively addresses the pathophysiology of long COVID: clinical review. *Frontiers in Medicine*, 11, 1354088. doi: 10.3389/fmed.2024.1354088. Dostopno na: [frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1354088/full](https://frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1354088/full)

- 10** Hadanny, A., & Efrati, S. (2020). The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules*, *10*(6), 958. doi: 10.3390/biom10060958. Dostopno na: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32630465/
- 11** Mrakic-Sposta, S., Vezzoli, A., Garetto, G., Paganini, M., Campo-resi, E., Giacon, T. A., Dellanoce, C., Agrimi, J., & Bosco, G. (2023). Hyperbaric Oxygen Therapy Counters Oxidative Stress/Inflammation-Driven Symptoms in Long COVID-19 Patients: Preliminary Outcomes. *Metabolites*, *13*(10), 1032. doi: 10.3390/metabo13101032. Dostopno na: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37887357/
- 12** Lindenmann, J., Porubsky, C., Okresa, L., Klemen, H., Mykoliuk, I., Roj, K., Kapus, M., Smolle-Juettner, F. M., & Pichler, M. (2023). Immediate and Long-Term Effects of Hyperbaric Oxygenation in Patients with Long COVID-19 Syndrome Using SF-36 Survey and VAS Score: A Clinical Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(19), 6253. doi: 10.3390/jcm12196253. Dostopno na: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37834897/
- 13** Svetovna zdravstvena organizacija (WHO). (2021). Post COVID-19 Condition (Long COVID). Dostopno na: who.int
- 14** Hadanny, A., Abbott, S., Suzin, G., Bechor, Y., & Efrati, S. (2018). Effect of hyperbaric oxygen therapy on chronic neurocognitive deficits of post-traumatic brain injury patients: retrospective analysis. *BMJ Open*, *8*(9), e023387. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023387. Dostopno na: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185579/
- 15** Gottfried, I., Schottlender, N., & Ashery, U. (2021). Hyperbaric Oxygen Treatment — From Mechanisms to Cognitive Improvement. *Biomolecules*, *11*(10), 1520. doi: 10.3390/biom11101520. Dostopno na: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34680155/

## 08 Kognitivno zdravje po 65. letu

kaj kaže izraelska študija o HBOT in staranju možganov



### KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Več kot polovica ljudi po šestdesetem letu opaža, da jim spomin in pozornost počasi pojemata. Randomizirana klinična študija Sagol Center za hiperbarično medicino pokaže, da kognitivni upad ni nujno enosmerna ulica – tudi pri zdravih starejših odraslih.

**63**

zdravih udeležencev  
nad 64 let

**60**

sej HBOT v 3 mesecih (5× tedensko)

**0,85**

neto velikost učinka  
(Cohenova d)

Pogosto slišimo: "Ne tako hitro, kot včasih." "Včasih sem znal trideset števil na pamet." "Včasih sem prebral knjigo v dveh dneh." Po šestdesetem letu te male izjave postanejo del vsakdana. Niso simptom bolezni. Niso predznak demence. So normalen del staranja – in prav zato veljajo za nekaj, na kar ni pomoči.

Toda raziskava, ki jo je leta 2020 v reviji *Aging* objavil tim Sagol Center for Hyperbaric Medicine and Research v Izraelu, ta uveljavljen pogled postavlja pod vprašaj. Njen sklep je presenetljiv in obenem trdno znanstveno podprt: hiperbarična kisikova terapija lahko pri **zdravih** ljudeh, starejših od 64 let – brez demence, brez kapi, brez prejšnjih možganskih poškodb – izmerljivo izboljša pozornost, hitrost mišljenja in izvršilne funkcije. Ne za nekaj odstotkov, temveč za toliko, da statistični kazalniki govorijo o velikem klinično pomembnem učinku [1].

### Kaj sploh je "normalno" staranje možganov

Čeprav o demenci in Alzheimerjevi bolezni govorimo veliko, je pomembno razumeti, da večina starejših oseb *ni* dementna. Pri njih gre za tako imenovan **normalni kognitivni upad** – proces, pri katerem postopno upadajo predvsem hitrost procesiranja informacij, sposobnost reševanja problemov, delovni spomin in nekatere oblike pozornosti [2].

Eden najbolj raziskanih dejavnikov za ta upad je **znižana možganska prekrvavitev**. Z leti se delovanje endotelija (notranje sluznice žil) poslabša, regionalni možganski pretok krvi (CBF) v določenih korteksih upade, in s tem se zmanjša dostava kisika in hranil tja, kjer možgani izvajajo najzahtevnejše opravke [3, 4].

Tu se začne logično razmišljanje, ki ga je preverila izraelska skupina pod vodstvom prof. Shaija Efratija: **če lahko HBOT pri bolnikih po kapi ali poškodbi glave izboljša perfuzijo in s tem kognicijo, ali bi enaka načela lahko delovala tudi pri zdravih starejših, ki nimajo akutne poškodbe – le počasen, normalen upad?**

## Pred raziskavo: vsakdanja resnica brez rešitev

Pred to študijo so bile na voljo tri glavne strategije za omilitev kognitivnega upada pri starejših:

**Telesna vadba.** Aerobni trening dokazano izboljša izvršilne funkcije, vendar je velikost učinka relativno skromna. Pomembna meta-analiza Colcombe in Kramerja je pokazala povprečno velikost učinka  $d = 0,47$ , novejši randomiziran preskus Blumenthala in sodelavcev pa zgolj  $d = 0,36$  [8, 21].

**Kognitivni trening.** "Trenirajte možgane" aplikacije in možganski izzivi pokažejo izboljšavo pri specifičnih nalogah, vendar se ta učinek le redko prenese na vsakdanje funkcije.

**Farmakološke intervencije.** Sistematični pregled, ki je zajel vsa razpoložljiva zdravila za preventivo kognitivnega upada pri zdravih starejših, je leta 2018 zaključil, da **noben pristop ne kaže klinično pomembne učinkovitosti**, hkrati pa imajo številna zdravila pomembne stranske učinke [9].

**Realnost pred letom 2020:** ni obstajala intervencija z izrazito velikim učinkom (Cohenova  $d > 0,8$ ) za izboljšanje kognicije pri zdravih starejših odraslih. HBOT je bila prva.

## Zasnova raziskave: zakaj je rezultatom mogoče zaupati

### PREGLED RAZISKAVE

**Avtorji:** Hadanny A., Daniel-Kotovsky M., Suzin G., Boussi-Gross R., Catalogna M., Dagan K., Hachmo Y., Abu Hamed R., Sasson E., Fishlev G., Lang E., Polak N., Doenyas K., Friedman M., Tal S., Zemel Y., Bechor Y., Efrati S.

**Objava:** *Aging* (Albany NY), junij 2020, letnik 12, izdaja 13, strani 13740–13761 [1].

**Tip študije:** Randomizirana, prospektivna, kontrolirana klinična študija. Uporabljeni so bili trije neodvisni baterijski testi kognicije (NeuroTrax, CANTAB ter klasični nevropsihološki testi s svinčnikom in papirjem) v kombinaciji s perfuzijskim slikanjem MR (DSC sekvenca).

**Vzorec:** 63 zdravih odraslih nad 64 let, brez prejšnje možganske patologije, brez patoloških kognitivnih upadov in brez kontraindikacij za HBOT. Naključno razporejeni v skupino HBOT ( $n=33$ ) ali v kontrolno skupino brez intervencije ( $n=30$ ).

**Protokol:** 60 dnevni sej HBOT, pet sej tedensko, vsaka seja 90 minut dihanja 100-odstotnega kisika pri 2 ATA, s tremi petminutnimi premori (zrak) za zmanjšanje tveganja kisikove toksičnosti.

Tisto, kar to raziskavo postavlja v sam vrh klinične evidence o kognitivnih učinkih HBOT, je izbira metodologije. Raziskovalci niso merili samo subjektivnega počutja udeležencev. Poslužili so se **treh ločenih in neodvisnih baterij kognitivnih testov** ter rezultate povezali s konkretnimi spremembami v možganih, izmerjenimi z MR perfuzijsko sekvenco. Ko se rezultati v vseh treh baterijah ujemajo z izboljšano prekrvavitvijo prav v tistih predelih možganov, ki sodelujejo pri merjenih funkcijah, je biološka razlaga zelo težko nadomestljiva s placebo učinkom.

## Glavni izsledki: kaj se je izboljšalo

Po treh mesecih protokola HBOT so se v skupini, ki je prejela terapijo, pokazali statistično pomembni premiki na več kognitivnih področjih, medtem ko v kontrolni skupini ni bilo opaznih sprememb. Najmočnejši učinki so bili izmerjeni na področjih, ki s starostjo najbolj upadejo:

**Globalna kognitivna funkcija**

**Hitrost procesiranja informacij**

**Pozornost**

**Izvršilne funkcije (set shifting)**

Za primerjavo s telesno vadbo, ki velja za eno najbolj učinkovitih nefarmakoloških metod ohranjanja kognicije, je razlika presenetljiva.

Primerjava velikosti učinka različnih metod kognitivnega izboljšanja - HBOT vs aerobni trening vs farmakologija  
Slika 1. Primerjava velikosti učinka (Cohenova *d*) različnih metod kognitivnega izboljšanja pri zdravih starejših odraslih. Vrednosti za HBOT izhajajo iz raziskave Hadanny et al. (2020), za telesno vadbo iz dveh referenčnih del.

## | Kar so pokazali skenerji: vidne spremembe v možganih

Najmočnejši del raziskave se ne nahaja v tabelah kognitivnih ocen, ampak v MRI rezultatih. Z uporabo perfuzijskega slikanja (DSC – dynamic susceptibility contrast MR) so raziskovalci pri vsakem udeležencu izmerili, koliko krvi prejmejo različni predeli možganov, in ta posnetek primerjali pred terapijo in po njej.

Pri skupini HBOT so se pokazala **statistično pomembna povečanja možganskega pretoka krvi v šestih specifičnih kortikalnih območjih**, ki so vsa povezana z višjimi kognitivnimi funkcijami. Pri kontrolni skupini takšnih sprememb ni bilo.

Šest možganskih področij z izboljšano prekrvavitvijo po HBOT - shematski prikaz Brodmannovih področij  
Slika 2. Šest možganskih področij, kjer je MR perfuzijska analiza pokazala statistično pomembno izboljšanje pretoka krvi po protokolu 60 sej HBOT. Vsa področja sodelujejo pri pozornosti, izvršilnih funkcijah in delovnem spominu – točno tam, kjer s starostjo najbolj upade učinkovitost.

Ključno spoznanje je, da se izboljšave niso pojavile naključno po možganih – pojavile so se prav **v tistih kortikalnih predelih, ki s starostjo najbolj sistematično izgubljajo prekrvavitev** [4, 35]. To je močan biološki signal, da HBOT ne deluje s splošnim "dvigom" možganske aktivnosti, temveč kompenzira selektivno izgubo, povezano s staranjem.

Kakor da to ne bi bilo dovolj, so raziskovalci pokazali tudi **statistično pomembne korelacije** med izboljšanjem prekrvavitve določenega področja in izboljšanjem na ustrezni kognitivni nalogi. Boljša prekrvavitev srednjega frontalnega girusa je ustrezala boljši pozornosti; boljša prekrvavitev parietalnega režnja je ustrezala boljšemu delovnemu spominu. Spremembe v možganih in spremembe v kognitivnem delovanju so bile povezane.

## | Zakaj sploh deluje: paradoks visokega kisika

Mehanizem, ki stoji za temi izboljšavami, sloni na konceptu, ki se imenuje **hiperoksično-hipoksični paradoks**. Ime je morda zavajajoče, načelo pa je elegantno [10].

Med terapijo v hiperbarični komori je tkivo izpostavljeno izjemno visoki koncentraciji kisika – tako visoki, da se nivo kisika v plazmi poveča dvajsetkrat. Ko se po 90 minutah seja konča in se bolnik vrne v običajno atmosfero, možgansko tkivo doživi relativni padec ravni kisika. Telo to spremembo zazna kot signal stresa – konkretno, kot signal, ki je presenetljivo podoben blagi hipoksiji (pomanjkanju kisika).

Ta zaznani "stres" sproži kaskado biokemičnih reakcij:

- Stabilizacijo transkripcijskih faktorjev **HIF-1 $\alpha$**  in **HIF-2 $\alpha$**  (hypoxia-inducible factors), ki sicer normalno razpadejo v dobro oksigeniranem okolju [11].
- Sprostitev **VEGF** (žilni endotelijski rastni faktor) – glavnega regulatorja angiogeneze [29].

- Mobilizacijo **angiogenih matičnih celic** iz kostnega mozga in njihovo migracijo v predele tkiva, ki signalizirajo metabolno potrebo [32].
- Postopno **rast novih kapilar (neovaskularizacija)** prav v tistih kortikalnih predelih, kjer je obstajala metabolna disfunkcija.

Posledica je dolgoročna: nove kapilare po končani terapiji ostanejo. Možgani imajo več krvnega obtoka tudi en teden, en mesec ali šest mesecev po zadnji seji. Prav zato so raziskovalci kognitivne ocene namerno izvedli šele en teden po koncu protokola – da bi izključili kakršenkoli prehodni "okrepljujoč" učinek samega kisika in izmerili le strukturne spremembe.

**20×**

več kisika, raztopljenega v plazmi med hiperbarično terapijo. Po Henryjevem zakonu pod tlakom 2 ATA kisik prehaja v krvno plazmo neposredno – ne potrebuje rdečih krvničk za transport in lahko prodre tudi v predele, ki imajo ovirano mikrocirkulacijo.

## Protokol, ki je dosegel rezultate

Pomembno je razumeti, da iz raziskave izhajajočih učinkov ni mogoče doseči s parimi sejami HBOT. Protokol, ki je bil uporabljen v študiji Sagol Center, je natančno določen in dosleden.

| Parameter             | Vrednost v študiji                   |
|-----------------------|--------------------------------------|
| Tlak v komori         | 2,0 ATA                              |
| Trajanje seje         | 90 minut čistega kisika              |
| Vmesni premori (zrak) | 3× po 5 minut na sejo                |
| Frekvenca sej         | 5 sej tedensko (delovni dnevi)       |
| Skupno število sej    | 60 sej v približno treh mesecih      |
| Tip komore            | Multiplace (večsedežna) Starmed-2700 |

**Zakaj toliko sej?** Spremembe, ki jih HBOT povzroči – rast novih krvnih žil, mobilizacija matičnih celic, izboljšanje delovanja mitohondrijev – zahtevajo čas. Posamezna seja sproži signal; kumulativni učinek se gradi sčasoma. Zato klinično pomembni nevroregenerativni učinki tipično zahtevajo med 40 in 60 sejami, odvisno od indikacije.

## Varnostni profil: kaj sploh je možno tvegati

Pri 60 sejah HBOT po izraelskem protokolu so raziskovalci natančno spremljali stranske učinke. Štirje udeleženci (13 odstotkov) so doživeli blago barotravmo srednjega ušesa stopnje TEED 1–2, ki se je razrešila konzervativno – nihče ni prekinil protokola. Pomembno za starejšo populacijo: **v skupini HBOT je bila pojavnost napredovanja sive mrene celo nižja kot v kontrolni skupini** (16,7 odstotka v primerjavi s 33,3 odstotka), kar je v nasprotju z nekaterimi prejšnjimi domnevmami o vplivu HBOT na lečo. Med posameznimi udeleženci so bila opažena nihanja vidne ostrine, ki pa so bila prehodna in v celoti reverzibilna.

V dveh posebnih retrospektivnih analizah Sagol Center (na 2.334 bolnikih in na 62.614 sejah HBOT) je bila skupna pojavnost epileptičnih napadov med terapijo izjemno nizka – pod 0,011 odstotka sej [x, y]. HBOT velja za eno najvarnejših nefarmakoloških intervencij v sodobni medicini, kadar se izvaja v profesionalnem, certificiranem okolju z medicinskim nadzorom.

## Kaj raziskava ne pove

Resna interpretacija znanstvene študije zahteva tudi pošten pogled na njene meje. Avtorji so jih sami izpostavili:

**Vzorec.** 63 udeležencev je dovolj za ugotavljanje močnega učinka, vendar premalo za zanesljive sklepe o redkejših kognitivnih domenah. V večjem vzorcu bi morda postale statistično pomembne tudi izboljšave v spominu, ki so v tej študiji ostale na meji.

**Kontrolna skupina brez navideznega zdravljenja.** Kontrolna skupina je dobila "ničesar" namesto navideznega "sham" protokola. Ocenjevalci so bili sicer slepi za razporeditev, vendar udeleženci niso bili. Možen prispevek pričakovanj k učinku ni mogoče v celoti izključiti – čeprav je objektivnost izboljšav v MR perfuziji pomemben kontraargument.

**Dolgoročnost.** Študija je merila učinke en do dva tedna po koncu protokola. Koliko časa učinki trajajo brez ponovnih sej, je predmet še potekajočih raziskav. Hipoteza, ki temelji na biologiji angiogeneze, predvideva, da nove žile po vzpostavitvi ostanejo, vendar to še zahteva dodatno klinično potrditev.

## Komu bi izsledki te raziskave lahko koristili

Kljub omejitvam je študija pomembna za ljudi, ki spadajo v **specifičen profil** – in pomembno je, da ne presegamo tistega, kar dokazi pokažejo. HBOT v kontekstu te raziskave je smiselna izbira za:

Zdrave odrasle nad 60 letom, ki opažajo postopen upad kognitivne ostrine, vendar nimajo demence ali druge možganske bolezni; nimajo akutnih kardiovaskularnih ali pljučnih kontraindikacij; so motivirani za daljši protokol (več tednov dosledne dnevne terapije); razumejo, da gre za podporno, regenerativno terapijo in ne za zdravilo ali nadomestilo zdravega življenjskega sloga.

HBOT pri tej indikaciji **ne nadomešča** – temveč dopolnjuje – telesne aktivnosti, kognitivnega treninga, kakovostnega spanca, mediteranske prehrane in družbene angažiranosti. Vsi ti dejavniki samostojno prispevajo k zdravemu staranju in skupaj z HBOT delujejo močnejše kot vsak posebej.

**Pomembno:** Pred odločitvijo za daljši protokol HBOT je vedno potreben strokoven pregled, ki upošteva splošno zdravstveno stanje, kontraindikacije (predvsem srčne, pljučne in nekatera redka stanja, kot je netretirani pnevmotoraks) ter realistična pričakovanja glede rezultata.

## Kaj sporoča ta raziskava

Pet desetletij smo verjeli, da je kognitivni upad neizbežen del staranja in da na biološki ravni nanj ni mogoče bistveno vplivati. Izsledki Sagol Center kažejo, da je ta domneva premalo natančna. Možgani, tudi po šestdesetem letu, ohranjajo izjemno sposobnost obnove, kadar dobijo prave razmere – več kisika, ponovno vzpostavljeno mikrocirkulacijo in čas, da nove kapilare zrastejo.

To ne pomeni, da je HBOT zdravilo proti staranju ali da se jo splača pričakovati kot "čudežno" rešitev. Pomeni pa, da imamo prvič na voljo intervencijo z velikim, biološko utemeljenim učinkom na kognicijo zdravih starejših – in da kognicija po šestdesetem letu zasluži resen pristop, ne le sprejemanje.

V **OxySphere Medical** izvajamo HBOT v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga. Vsak protokol je individualno prilagojen in pred začetkom obravnave se opravi temeljit zdravniški pregled.

## VIRI IN LITERATURA

- 1** Hadanny A, Daniel-Kotovsky M, Suzin G, Boussi-Gross R, Catalogna M, Dagan K, et al. Cognitive enhancement of healthy older adults using hyperbaric oxygen: a randomized controlled trial. *Aging* (Albany NY). 2020;12(13):13740–13761. doi:10.18632/aging.103571
- 2** Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):737–752.
- 3** Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723–738.
- 4** Martin AJ, Friston KJ, Colebatch JG, Frackowiak RS. Decreases in regional cerebral blood flow with normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11(4):684–689.
- 5** Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, Hinderliter A, et al. Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(3):e212–e223.
- 6** Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, Hemmy LS, et al. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):39–51.
- 7** Hadanny A, Efrati S. The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules*. 2020;10(6):958.
- 8** Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, et al. Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen*. 2015;23(1):98–103.
- 9** Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003;14(2):125–130.
- 10** Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol*. 1996;16(9):4604–4613.
- 11** Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J*. 1999;18(14):3964–3972.
- 12** Chen JJ, Rosas HD, Salat DH. Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *Neuroimage*. 2011;55(2):468–478.
- 13** Hadanny A, Meir O, Bechor Y, Fishlev G, Bergan J, Efrati S. The safety of hyperbaric oxygen treatment – retrospective analysis in 2,334 patients. *Undersea Hyperb Med*. 2016;43(2):113–122.
- 14** Hadanny A, Meir O, Bechor Y, Fishlev G, Bergan J, Efrati S. Seizures during hyperbaric oxygen therapy: retrospective analysis of 62,614 treatment sessions. *Undersea Hyperb Med*. 2016;43(1):21–28.

SKLOP

# 03

## Vnetje in prebavila

Kisik, črevesna sluznica in vnetni procesi: kaj raziskave kažejo o HBOT pri kroničnih vnetnih boleznih prebavil.

# 09 Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

kisik, vnetje in celjenje črevesne sluznice



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Kako je mogoče, da tkivo sredi tako močno prekrvavljenega organa dobesedno »strada« kisika? Pri ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni se dogaja natanko to. Ker klasični pristopi včasih ne zadostujejo, raziskovalci iščejo nove rešitve pri hiperbarični kisikovi terapiji. Pripravili smo pregled najnovejših randomiziranih študij in ugotovitev, ki jih o tem področju trenutno ponuja sodobna znanost.

### 50%

remisija pri 5 dneh HBOT v Dulai 2018, vs. 0 % v navidezni kontroli (sham)

### 87%

klinični odziv pri Crohnovih perianalnih fistulah v meta-analizi 164 bolnikov

### 10%

napredovanje k drugorednim terapijam ali kolektomiji v HBOT skupini (vs. 63 %)

Bolnik s hudim zagonom ulceroznega kolitisa je v stiski, ki jo težko opišemo. Petnajst do dvajset krvavih iztrebljanj na dan. Bolečine v trebuhu, ki ne ponehajo. Visoki odmerki kortikosteroidov, ki povzročajo nespečnost, anksioznost in dolgoročno krhke kosti. Biološka zdravila, ki pri približno tretjini bolnikov ne dosežejo zadostnega odziva. In na koncu hospitalizacija, kjer kirurg že ocenjuje možnost **kolektomije** — odstranitve celotnega debelega črevesa.

Za bolnike s Crohnovo boleznijo je slika podobna, le da je dodano še nekaj: **perianalne fistule**. Boleči, gnojni kanali, ki se odpirajo na koži ob zadnjiku, se ne celijo, izčrpavajo bolnika fizično in psihično. Številni se skozi leta naučijo živeti z drenažo gnoja in stalnimi bolečinami, ker zdravljenja preprosto ne najdejo.

V zadnjem desetletju se v gastroenterološki literaturi pojavljajo zanimivi izsledki. Klinične študije, vključno z dvojno slepimi randomiziranimi preskušnji, preučujejo, ali bi **hiperbarična kisikova terapija (HBOT)** — komora, kjer bolnik diha 100-odstotni kisik pod povišanim tlakom — lahko pomagala prav tej skupini bolnikov, kjer klasično zdravljenje trči ob steno. V tem članku predstavljamo, kaj objavljene raziskave o tem dejansko ugotavljajo.

**Status indikacije:** Vnetna črevesna bolezen *ni* del uradnega seznama indikacij UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society) niti ECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine). Uporaba HBOT pri Crohnovi bolezni in ulceroznem kolitisu sodi v kategorijo **aktivnega znanstvenega proučevanja** oz. t. i. off-label uporabe — pristop, ki se v številnih univerzitetnih centrih po svetu raziskuje v okviru kliničnih preskušanj.

## Kaj se po patofizioloških opisih dogaja v vneti steni črevesja

Da bi razumeli, zakaj raziskovalci sploh proučujejo kisik pri teh boleznih, je potreben kratek izlet v fiziologijo črevesja. Stena debelega črevesa živi nenavadno življenje. Med krvno najbolj bogatimi tkivi v telesu je, hkrati pa je njena

površinska sluznica — plast, ki je v neposrednem stiku z vsebino črevesja — fiziološko skoraj brez kisika. To ni napaka; je **fiziološka hipoksija**, ki črevesnim celicam pomaga, da se prilagodijo svoji nenavadni vlogi v telesu.

Pri ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni se po opisih v literaturi to ravnotežje sesuje. Med vnetnim zagonom se v steno črevesa zgrnejo milijoni nevtrofilcev in drugih vnetnih celic, ki za delovanje porabijo ogromno kisika. Hkrati otekanje pritisne na drobne kapilare — mikrocirkulacija se zruši. Rezultat je **patološka, kronična ishemija** sluznice.

**Začarani krog hipoksije, kot ga opisujejo raziskovalci.** Vnetje porabi kisik. Pomanjkanje kisika podaljša vnetje. Sluznica brez kisika težje obnovi svoje celice. Razjede se širijo. Bolnik krvavi. Klasična zdravila, ki potujejo s krvjo, težje dosežejo poškodovano tkivo, kjer kapilare ne delujejo več. Krog se zatesni.

Točno na to mesto raziskovalci umeščajo hipotetično vlogo hiperbarične terapije. V komori bolnik diha 100-odstotni medicinski kisik pod tlakom 2,0 do 2,5 ATA (kar ustreza globini približno 10–15 metrov pod morsko gladino). Po **Henryjevem zakonu** se pod takšnim tlakom v krvni plazmi raztopi do dvajsetkrat več kisika kot ob normalnem dihanju. Ta plazma s kisikom prodre tudi tja, kamor rdeče krvničke zaradi otekline ali zoženih žil ne morejo več — globoko v ishemično črevesno steno.

**20×**

več kisika, raztopljenega v plazmi med hiperbaričnim zdravljenjem. Plazma sama, brez rdečih krvničk, postane prenašalec kisika do tkiv, ki so jih zdravila težje dosegajo — princip, na katerem temeljijo hipoteze raziskovalcev.

## **Pet bioloških mehanizmov, ki jih opisujejo raziskovalci**

V mehanističnih študijah avtorji navajajo, da hiperbarična terapija pri vnetni črevesni bolezni ne deluje na eno samo tarčo, temveč naj bi sočasno sprožila več procesov. Spodnji pregled povzema, kaj v literaturi navajajo kot domnevne mehanizme delovanja:

1

### Stabilizacija HIF-1 $\alpha$

Po fazi visokega kisika med zdravljenjem se v tkivu po podatkih raziskovalcev sproži stabilizacija faktorja HIF-1 $\alpha$  — glavnega regulatorja celičnih odzivov na hipoksijo, ki naj bi pri kolitisu deloval protivnetno.

2

### Vpliv na vnetne citokine

V študijah Rossignol (2012) avtorji poročajo o znižanju TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  in IL-6 ob HBOT — istih tarčah, ki jih napadajo biološka zdravila, le da naj bi HBOT do njih prišla po drugi poti.

3

### Modulacija nevtrofilcev

Mehanistične študije Gonzalez in sod. (2022) opisujejo zaviranje prekomernega delovanja nevtrofilcev (STAT3, azurofilne granule) — celic, ki naj bi pri kolitisu povzročale večino dejanske škode na sluznici.

4

### Sprememba mikrobioma

Lu in sod. (2024) so v študiji 20 bolnikov s Crohnovo boleznijo poročali o spremembi sestave črevesnih bakterij po HBOT — manj patogenih rodov (npr. *Escherichia*) in več protivnetnih (*Bifidobacterium*, *Clostridium XIVA*).

5

### Angiogeneza

Po opisih v hiperbarični literaturi naj bi strmi gradient kisika sprožil izločanje VEGF in spodbudil rast novih kapilar. Pri perianalnih fistulah avtorji povezujejo to z izboljšanim dolgoročnim celjenjem.

6

### Hipoteza večtirnega delovanja

Vsako zdravilo cilja eno tarčo. HBOT po hipotezah raziskovalcev vpliva na več hkrati — kar bi pri zagonu, ko vse poti vnetja delujejo sočasno, lahko bilo terapevtsko relevantno. Klinično dokazovanje teh mehanizmov je še v teku.

## Kaj poročajo raziskave: ulcerozni kolitis

Ko v gastroenterologiji govorimo o najbolj prepričljivem znanstvenem dokazu, gre za **randomizirano kontrolirano preskušanje z navidezno kontrolo (sham)** — pri čemer bolnik in ocenjevalec ne vesta, kdo je dobil pravo terapijo. Ravno ta vrsta študij je dolgo bila razlog za zadržanost glede HBOT pri kolitisu. V zadnjih letih se je situacija premaknila.

Randomizirana študija — Faza 2A

**DULAI IN SODELAVCI, 2018 (AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY)**

Multicentrično, dvojno slepo, sham-kontrolirano preskušanje. 18 hospitaliziranih bolnikov z zmerno do hudim zagonom UK (Mayo  $\geq 6$ ).

Bolniki so bili randomizirani na **kortikosteroide + HBOT** (10 oseb, 2,4 ATA, 90 minut, dnevno 5 dni) ali **kortikosteroide + sham komoro** (8 oseb). Primarni izid je bila klinična remisija (parcialni Mayo  $\leq 2$ ) na 5. dan zdravljenja.

**Avtorji so poročali:** klinično remisijo je doseglo 50 % bolnikov v HBOT skupini in 0 % v sham skupini ( $p = 0,04$ ). K drugorednim zdravilom (biološka terapija ali kolektomija) je med hospitalizacijo napredovalo 10 % HBOT bolnikov in 63 % sham bolnikov ( $p = 0,04$ ). Avtorji so zaključili, da je HBOT v tej populaciji dobro tolerirana in da rezultati upravičujejo nadaljnje preučevanje v večjih študijah.

Randomizirana študija — Faza 2B

#### **DULAI IN SODELAVCI, 2020 (ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS)**

Multicentrično randomizirano preskušanje za optimizacijo odmerjanja. 20 bolnikov s hudim zagonom UK (Mayo 6–12), 75 % med njimi je predhodno odpovedalo na biološka zdravila.

Vsi bolniki so prejeli 3 dni HBOT pri 2,4 ATA, nato so bile osebe, ki so se odzvale, randomizirane na **5 dni HBOT** ali zaključitev po 3 dneh.

**Raziskovalci so poročali:** klinični odziv na 3. dan v 55 % primerov (11/20) s pomembnim znižanjem pogostosti iztrebljanj, krvavitvev in CRP ( $p < 0,01$ ). Skupina, ki je prejela 5 dni HBOT, je dosegla pomembno boljši odziv kot skupina s 3 dnevi ( $p = 0,03$ ). Avtorji so zaključili, da je 5-dnevni protokol v tej populaciji optimalen in da so potrebne večje študije za potrditev.

Skupna značilnost obeh študij: bolniki, ki so jih avtorji obravnavali, so bili točno tisti, kjer klasična medicina najpogosteje trči ob steno — hospitalizirani z zagonom, ki ni odgovoril na intravenske kortikosteroide, mnogi z zgodovino propadle biološke terapije, naslednji korak v algoritmu je bila operacija.

Sistematični pregled in meta-analiza

#### **MCCURDY IN SODELAVCI, 2022 (INFLAMMATORY BOWEL DISEASES)**

Sistematični pregled z meta-analizo različnih fenotipov vnetne črevesne bolezni.

Avtorji so analizirali študije pri **luminalnem ulceroznem kolitisu, luminalni Crohnovi bolezni in perianalnih fistulizirajočih oblikah**. Pri perianalnih Crohnovih fistulah, ki so na zdravila pogosto refraktorne, so poročali o **kliničnem odzivu v 75 % primerov in popolni klinični remisiji v 55 %**. Resni neželeni dogodki so bili po podatkih avtorjev izjemno redki. Avtorji opozarjajo, da je kakovost vključenih dokazov omejena in da so potrebne dobro načrtovane RCT za potrditev koristi.

Sistematični pregled in meta-analiza

#### **SINGH IN SODELAVCI, 2021 (EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY)**

18 študij, ki so vključile bolnike z UK ali Crohnovo boleznijo.

Po združitvi podatkov so avtorji poročali o skupni stopnji odziva na HBOT **83,2 % pri ulceroznem kolitisu in 81,9 % pri Crohnovi bolezni**. Avtorji opozarjajo, da večina vključenih študij obravnava bolnike, ki niso več reagirali na standardno zdravljenje — kar pomeni, da gre za posebno težko kategorijo bolnikov, in da splošen prenos teh stopenj odziva na vse bolnike ni mogoč.

## **Kaj poročajo raziskave: Crohnova bolezen in fistule**

Pri Crohnovi bolezni je posebno breme bolnikov v **perianalnih fistulah**. Po objavljenih podatkih jih po petih letih bolezni razvije približno 25–30 % oseb s Crohnovo boleznijo. Standardno zdravljenje (anti-TNF biološka zdravila + kirurški setoni) pri četrtini do tretjini bolnikov ne doseže celjenja. To so bolniki, ki desetletja živijo z bolečim, vlažnim drenažem in s tveganjem nadaljnjih kirurških posegov, vključno s trajno stomo.

Sistematični pregled in meta-analiza

#### **DOKMAK IN SODELAVCI, 2023 (INFLAMMATORY BOWEL DISEASES)**

16 študij, 164 bolnikov s fistulizirajočo Crohnovo boleznijo, refraktorno na standardno zdravljenje.

Avtorji so v meta-analizi poročali o skupnem kliničnem odzivu v **87 % primerov** (95 % IZ: 70–95 %) in skupni klinični remisiji (popolna zaprtost fistule, prenehanje drenaže) v **59 % primerov** (95 % IZ: 35–80 %). Stopnja resnih neželenih dogodkov je bila po njihovih izračunih 51,7 na 10.000 zdravljenj. Avtorji opozarjajo, da gre večinoma za nekontrolirane študije in da so potrebna randomizirana preskušanja za potrditev učinka.

Klinična intervencijska študija

## LU IN SODELAVCI, 2024 (BMC MEDICINE) — CROHNOVA BOLEZEN IN MIKROBIOM

Prospektivna intervencijska študija pri 20 bolnikih s Crohnovo boleznijo: 10 v skupini HBOT, 10 v kontrolni skupini.

Raziskovalci so poročali o znižanju CRP s povprečnih 80,8 mg/L na 33,3 mg/L ( $p = 0,004$ ) v HBOT skupini. Indeks aktivnosti Crohnove bolezni (CDAI) se je znižal s 274,9 na 221,5 ( $p = 0,044$ ). Sekvenciranje črevesnih bakterij je razkrilo manj patogenih in več protivnetnih sevov po HBOT. Avtorji so v podskupini, ki je HBOT prejela v kombinaciji z biološkim zdravilom ustekinumab, opazili, da je **klinični odziv pri 4 tednih dosegel 70 % v HBOT skupini, v primerjavi s 30 % v kontrolni skupini**.

## Endoskopija in laboratorijski označevalci

Klinična slika je en del zgodbe. Drugi del so meritve, ki ne lažejo: **endoskopska slika sluznice** in **vnetni označevalci** v krvi in iztrebkih. Številke iz objavljenih študij kažejo dosledno smer:

**Avtorji obeh Dulaijevih študij so poročali o statistično pomembnem znižanju C-reaktivnega proteina — krovnega označevalca sistemskega vnetja — v HBOT skupinah ( $p < 0,01$ ).**

**V študijah, kjer so ga merili, je padel fekalni kalprotektin — specifični označevalec črevesnega vnetja. To bi po razlagi avtorjev lahko pomenilo manj nevtrofilcev v sluznici.**

**Raziskovalci so poročali o znižanju skupnega Mayo skora, vključno z endoskopsko podštevilko. Endoskopist je na ponovni preiskavi opazoval manj razjed in znake celjenja.**

**V študijah z meritvami sedimentacije in drugih splošnih označevalcev vnetja so avtorji opazili znižanje, ki je po njihovih ugotovitvah koreliralo z izboljšanjem počutja.**

Pomembno: ti učinki niso teoretični — v randomiziranih študijah so jih izmerili neodvisni laboratoriji in zaslepeni endoskopisti. To je razlog, zakaj univerzitetni centri (Northwestern, UCLA, Dartmouth, UCSD, Mayo Clinic) trenutno proučujejo HBOT pri kolitisu v večji randomizirani študiji **HBOT-UC** z načrtovanimi 126 bolniki, katere protokol je objavljen leta 2025 v reviji *Trials*. Rezultati te študije bodo v prihodnjih letih pomembno doprinesli k razumevanju resnične mesta HBOT v zdravljenju te skupine bolnikov.

## Kakšne protokole opisujejo objavljene študije

Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo se protokoli, opisani v študijah, razlikujejo glede na klinični kontekst. Akutni hospitalizirani zagon zahteva drugačno shemo kot kronična perianalna fistula. Spodaj povzemamo parametre, ki jih najdemo v objavljeni literaturi in v referenčnih hiperbaričnih priročnikih:

| Parameter                       | Območje vrednosti v študijah      |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Tlak v komori                   | 2,0 – 2,5 ATA                     |
| Trajanje seje                   | 90 – 120 minut                    |
| Frekvenca                       | 5× tedensko (delovni dnevi)       |
| Hospitalizirani akutni zagon UK | 5 zaporednih sej (Dulai protokol) |

|                                             |                                            |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Perianalna fistula pri Crohnu               | 20 – 40 sej                                |
| Refraktorni primeri (referenčni priročniki) | do 60 sej                                  |
| Kdaj so avtorji opazili prve odzive         | znižanje CRP in iztrebljanj že po 3–5 dneh |
| Kdaj so opisana endoskopska izboljšanja     | opazna po 20+ sejah                        |

**Pomembno:** V vseh objavljenih študijah HBOT pri vnetni črevesni bolezni nastopa kot *dopolnilna* terapija. Avtorji ne navajajo, da bi nadomestila kortikosteroide, biološka zdravila ali imunomodulatorje. Cilj raziskovanja je preučiti, ali bi HBOT lahko prekinila akutni krog vnetja in pospešila celjenje sluznice, medtem ko osnovno zdravljenje pod nadzorom gastroenterologa še naprej teče.

## Kaj raziskave (še) ne povedo

Pošten pregled dokazov mora vključiti tudi to, kaj v literaturi *ni* dokazano — ker je v medicini poznavanje meja terapije enako pomembno kot poznavanje njenih obetajočih izsledkov.

**HBOT po podatkih raziskav ne odpravi vzroka bolezni.** Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis sta avtoimunski bolezni z genetsko komponento. Avtorji opisujejo, da naj bi HBOT vplivala na to, kako se vnetje izrazi v tkivu, ne pa na temeljno disregulacijo imunskega sistema. To pomeni, da po objavljenih protokolih bolnik tudi po uspešnem ciklu zdravljenja običajno nadaljuje z osnovno imunološko terapijo.

**Optimalni protokol še ni dokončno določen.** Število sej, idealni tlak, dolžina ene seje — vse to se v študijah med seboj razlikuje. Nekje 90 minut pri 2,0 ATA, drugje 120 minut pri 2,4 ATA. To ni dvom o učinku, je pa razlog za previdnost pri pričakovanjih za posameznega bolnika.

**Velika večina študij je manjšega obsega.** Najprepričljivejše so randomizirane Dulajjeve študije, vendar imata obe relativno majhno število udeležencev (18 in 20 bolnikov). Velika multicentrična študija HBOT-UC, ki bo vključila 126 bolnikov, je še v teku in dokončnih rezultatov nimamo. Trenutni dokazi po mnenju avtorjev sistematičnih pregledov upravičujejo nadaljnje proučevanje, ne pa še umestitve v vse mednarodne smernice.

**Bolniki s perianalnimi fistulami še niso bili vključeni v randomizirano sham-kontrolirano preskušanje.** Meta-analiza Dokmak (2023) s 87-odstotnim odzivom temelji na enojnih in opazovalnih študijah brez slepe primerjave. Učinek je tu po mnenju avtorjev verjetno realen — fistule so namreč objektivno merljive — a metodološko zlato standardno preskušanje šele čaka.

**Dolgoročni izidi so slabo dokumentirani.** Večina objavljenih študij spremlja bolnike nekaj tednov do nekaj mesecev. Vprašanje, kako dolgo traja morebitni terapevtski učinek brez ponovitve, ostaja neodgovorjeno in predmet aktivnega proučevanja.

## Katerim bolnikom bi lahko HBOT najbolj koristila?

Iz objavljenih dokazov in mednarodnih kliničnih izkušenj se izrisuje profil bolnikov, pri katerih bi se po obstoječi literaturi o HBOT veljalo posvetovati z lečečim gastroenterologom kot možnim dopolnilom k osnovnemu zdravljenju:

**Bolniki s hudim zagonom ulceroznega kolitisa, hospitalizirani.** Posebno tisti z zmerno do hudo aktivnostjo (Mayo  $\geq 6$ ), ki kljub intravenskim kortikosteroidom ne kažejo zadostnega odziva v prvih 48–72 urah. V Dulajjevih objavljenih študijah je 5 sej HBOT v polovici primerov ujelo bolnika pred napredovanjem k drugorednim biološkim zdravilom ali h kolektomiji.

**Bolniki s perianalnimi Crohnovimi fistulami, refraktornimi na zdravljenje.** Ko anti-TNF biološka zdravila ne dosežejo zaprtja in je naslednja možnost obsežna kirurgija, je HBOT po objavljenih meta-analizah ena redkih neoperativnih opcij z opisanim 75-odstotnim kliničnim odzivom.

**Bolniki s steroidno odvisnostjo.** Tisti, ki ob vsakem poskusu znižanja kortikosteroidov doživijo nov zagon. V objavljenem kliničnem primeru (Harlan in sod., 2022) so avtorji opisali uspešen prehod iz IV na peroralne steroide po seriji HBOT.

**Bolniki z neuspešnim odzivom na biološko terapijo.** 75 % udeležencev Dulaijeve faze 2B je predhodno odpovedalo na vsaj eno biološko zdravilo. Po objavljenih podatkih je bil pri tej skupini odziv na HBOT najjasneje opazen.

**Bolniki s kroničnim pouchitisom po kolektomiji z ileoanalno anastomozo.** V primerih z znaki ishemičnega pouchitisa, refraktornega na antibiotike, so v študiji Hasan in sod. (2020) objavljena poročila o odzivih na HBOT.

**Bolniki, ki ne morejo ali ne želijo prejemati naslednje biološke linije.** Bodisi zaradi prejšnjih reakcij, povečanega tveganja okužb ali drugih kontraindikacij. V tej populaciji raziskovalci HBOT proučujejo kot možno premostitev najtežje faze brez sistemske imunosupresije.

**Pomembno:** Odločitev o uvedbi HBOT pri vnetni črevesni bolezni je vedno individualna in jo mora sprejeti lečeči gastroenterolog skupaj s specialistom hiperbarične medicine. Zgornji opis ni priporočilo za zdravljenje, temveč zgolj povzetek profila bolnikov, ki so prejemali HBOT terapijo v objavljenih študijah.

## Pogled na celoten kontekst

Hiperbarična kisikova terapija pri vnetni črevesni bolezni je predmet aktivnega znanstvenega proučevanja. Ni del uradnega seznama indikacij UHMS niti ECHM, vendar v zadnjem desetletju kopičenje izsledkov randomiziranih študij upravičuje, da se o njej v določenih situacijah informirano pogovori tudi s slovenskimi bolniki in njihovimi lečečimi gastroenterologi.

V objavljenih študijah avtorji najmočnejše izsledke opisujejo prav tam, kjer klasična medicina najpogosteje zaide v slepo ulico: hospitalizirani zagon ulceroznega kolitisa, refraktorne perianalne Crohnove fistule, neuspešni odziv na biološka zdravila. Pri teh skupinah so v randomiziranih študijah HBOT v polovici primerov opisali preprečevanje napredovanja k operaciji ali dragim biološkim zdravilom.

V OxySphere Medical izvajamo Hiperbarično kisikovo terapijo v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga.

## VIRI IN LITERATURA

### Primarne klinične študije

- 1 Dulai PS, Buckley JC Jr, Raffals LE, et al. Hyperbaric oxygen therapy is well tolerated and effective for ulcerative colitis patients hospitalized for moderate-severe flares: a phase 2A pilot multi-center, randomized, double-blind, sham-controlled trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(10):1516-1523.
- 2 Dulai PS, Raffals LE, Hudesman D, et al. A phase 2B randomised trial of hyperbaric oxygen therapy for ulcerative colitis patients hospitalised for moderate to severe flares. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020;52(6):955-963.
- 3 Bonner LB, Sadler C, Lindholm P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for ulcerative colitis patients hospitalized for moderate to severe flares (HBOT-UC): study protocol for a multi-center, randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Trials*. 2025;26(1).
- 4 Pagoldh M, Hultgren E, Arnell P, Eriksson A. Hyperbaric oxygen therapy does not improve the effects of standardized treatment in a severe attack of ulcerative colitis: a prospective randomized study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013;48(9):1033-1040.
- 5 Lu Y, Wang Y, Wang J, et al. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates intestinal and systematic inflammation by modulating dysbiosis of the gut microbiota in Crohn's disease. *BMC Medicine*. 2024.
- 6 Harlan NP, Roberts J, Siegel C, Buckley JC. Hyperbaric oxygen as successful monotherapy for a severe ulcerative colitis flare. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022;28(9):1474-1476.

## Sistematični pregledi in meta-analize

- 1 McCurdy J, Siw KCK, Kandel R, Larrigan S, Rosenfeld G, Boet S. The effectiveness and safety of hyperbaric oxygen therapy in various phenotypes of inflammatory bowel disease: systematic review with meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022;28(4):611-621.
- 2 Dokmak A, Sweigart B, Orekondy N, et al. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy in fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2023.
- 3 Singh AK, Jha DK, Jena A, Kumar-M P, Sebastian S, Sharma V. Hyperbaric oxygen therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2021;33(1S):e564-e573.
- 4 Dulai PS, Gleeson MW, Taylor D, Holubar SD, Buckley JC, Siegel CA. Systematic review: the safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;39(11):1266-1275.
- 5 Rossignol DA. Hyperbaric oxygen treatment for inflammatory bowel disease: a systematic review and analysis. *Medical Gas Research*. 2012;2:6.
- 6 Hasan B, Yim Y, Ur Rashid M, et al. Hyperbaric oxygen therapy in chronic inflammatory conditions of the pouch. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;27(7):965-970.

## Mehanizmi delovanja in patofiziologija

- 1 Gonzalez CG, Mills RH, Kordahi MC, et al. The host-microbiome response to hyperbaric oxygen therapy in ulcerative colitis patients. *medRxiv preprint*. 2022. (Multi-omic mehanistična študija.)
- 2 Dulai PS, Jairath V. A microsimulation model to project the 5-year impact of using hyperbaric oxygen therapy for ulcerative colitis patients hospitalized for acute flares. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;66:3740-3752.
- 3 Mukai Y, Ito H, Hiruma S, et al. Evaluation of oxidative stress in an experimental model of Crohn's disease treated with hyperbaric oxygen therapy. *Heliyon*. 2023.

## Strokovna referenčna literatura in registri

- 1 Neuman TS, Thom SR, eds. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy*. Saunders/Elsevier.
- 2 Visionary Global Media Council. *The Art and Science of Hyperbaric Medicine*. CEO Book Publishing; 2024. (Poglavje 21: Indication: Inflammatory Bowel Disease.)
- 3 ClinicalTrials.gov. NCT05987852: Hyperbaric Oxygen Therapy for Ulcerative Colitis (HBOT-UC). Sponzor: Northwestern University.
- 4 UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society). Hyperbaric Oxygen Therapy Indications, 14th Edition. (Vnetna črevesna bolezen ni vključena v uradni seznam indikacij.)

# 10 Kronični gastritis in prebavne težave

kisik, sluznica in raziskave HBOT



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Sluznica prebavnega trakta se obnavlja hitreje kot katero koli drugo tkivo v telesu — a ravno zato jo kronično vnetje, ishemija in rezistentne okužbe tako uničujoče prizadenejo. Pregled, kako hiperbarična kisikova terapija po podatkih sodobnih raziskav posega v ta začaran krog.

~4,4 mrd  
ljudi po svetu okuženih s *H. pylori*<sup>3</sup>

~80 %  
povprečna uspešnost prve linije  
eradikacije v sodobni klinični  
praksi<sup>18</sup>

10–30 %  
delež bolnikov z ulceroznim ko-  
litisom, ki potrebujejo kolekto-  
mijo<sup>31</sup>

Gastrointestinalni trakt je presnovno eden najbolj zahtevnih sistemov v telesu. Sluznica želodca in črevesja se zaradi stalne kemične, mehanske in mikrobiološke obremenitve obnavlja v dneh — kar pomeni, da je njen normalni obstoj odvisen od izjemno bogate mikrocirkulacije in stalne dostave kisika.<sup>1</sup> Pri kroničnem gastritisu, peptični razjedi in vnetnih črevesnih boleznih (KVČB) se ta sistem poruši: kronično vnetje povzroči edem stene, mikrovaskularno okluzijo in tkivno hipoksijo, kar prepreči normalno celjenje in vodi v kroničnost.<sup>1</sup>

Hiperbarična kisikova terapija (HBOT) poseže ravno v to točko. V komori pri tlaku 2,0–2,5 ATA bolnik vdihava 100 % medicinski kisik, kar po Henryjevem zakonu povzroči, da se velike količine kisika fizično raztopijo v plazmi in dosežejo tudi tkiva, ki so jim eritrociti zaradi mikrovaskularne okluzije nedostopni.<sup>1,4</sup> Sodobne raziskave proučujejo, kako ta mehanizem vpliva na tri ključna področja gastroenterologije: rezistentne okužbe s *Helicobacter pylori*, refraktarne peptične razjede in vnetne črevesne bolezni. Ta članek povzema, kaj raziskovalci poročajo na vsakem od teh področij — vse z eksplicitno omejitvijo, da ti pristopi ostajajo v aktivnem znanstvenem proučevanju in niso del uradnih indikacij UHMS ali ECHM.

**Kontekst raziskav.** HBOT pri zapletih po radioterapiji organov v trebušni votlini (radiacijski cistitis, proktitis) je *etabliрана* indikacija po smernicah UHMS in ECHM. Vsa druga gastrointestinalna področja, ki jih obravnava ta članek — eradikacija *H. pylori*, refraktarne peptične razjede in vnetne črevesne bolezni — so v *aktivnem znanstvenem proučevanju* in jih raziskovalci preverjajo v kliničnih študijah faze 2 in faze 3.

## | Zakaj kronično vnetje sluznice ne zaceli: hipoksija kot ključ

Pri zdravem človeku je sluznica prebavil oksigenirana skozi gosto mrežo kapilar, ki bogato prekrva vsak del epitelijskega tkiva. Pri kroničnem vnetju ta sistem razpade po predvidljivem zaporedju: vazoaktivni mediatorji povečajo prepustnost kapilar, nastane edem stene, mikrocirkulacija se zamaši, razdalja za difuzijo kisika iz eritrocitov do epitelijskih celic se drastično poveča in nastopi huda lokalna hipoksija.<sup>1,4</sup> Kisika, ki bi lahko pogнал popravilo tkiva, preprosto ni.

Hipoksija na celični ravni aktivira transkripcijski faktor HIF-1 $\alpha$ , kar povzroči patološko presnovno preusmeritev: tkivo preide na anaerobno glikolizo, sproščajo se velike količine pro-vnetnih citokinov (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), imunske celice pa postanejo disfunkcionalne — saj je njihov glavni »oksidativni izbruh« za uničenje patogenov absolutno odvisen od razpoložljivosti kisika.<sup>1,4,11</sup> Nastane začaran krog: hipoksija vzdržuje vnetje, vnetje vzdržuje hipoksijo.

HBOT poseže v ta krog na izrazito mehanističen način. Z vdihavanjem 100 % kisika pri 2,0–2,5 ATA naraste parcialni tlak kisika v arterijski krvi nad 2000 mm Hg, kisik pa se v ogromnih količinah raztopi neposredno v plazmi.<sup>4,7</sup> Ta ekstremni difuzijski gradient omogoči, da kisik prodre globoko v tkiva tudi tam, kjer mikrocirkulacije skorajda ni — in raziskovalci poročajo, da to neposredno reoksigenira hipoksično vneto sluznico, prekine HIF-1 $\alpha$  aktivacijo in sproži regenerativne ter imunomodulatorne procese.<sup>4</sup>

### Kaj se po podatkih raziskav zgodi v tkivu

1

#### Reoksigenacija hipoksičnega tkiva

Raztopljeni kisik prodre tudi v področja, kjer so kapilare zamašene zaradi edema in tromboze. Difuzija po Henryjevem zakonu omogoči obnovo aerobne presnove v mitohondrijih.<sup>1,4</sup>

2

#### Modulacija vnetnih signalnih poti

Raziskovalci poročajo o znižanju aktivacije NF- $\kappa$ B, zmanjšanju TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 in zvišanju protivnetnega IL-10. Mieloperoksidazna aktivnost (MPO) se zniža.<sup>4</sup>

3

#### Stimulacija angiogeneze

HBOT po podatkih študij zviša izražanje VEGF, bFGF in PDGF v subepitelijskem sloju, kar sproži proliferacijo endotelijskih celic in obnovo mikrocirkulacije.<sup>2,4</sup>

4

#### Mobilizacija matičnih celic

Aktivacija sintaze dušikovega oksida (NOS) v trombocitih mobilizira matične celice iz kostnega mozga, kar po podatkih raziskav usmerja popravilo na mesto poškodbe.<sup>4</sup>

5

#### Polarizacija makrofagov M1 → M2

V hiperoksičnem okolju se po podatkih študij makrofagi v sluznici premaknejo iz pro-vnetnega M1 fenotipa v popravilni M2 fenotip, ki proizvaja protivnetne beljakovine.<sup>4</sup>

6

#### Ravnovesje Th17/Treg

Raziskovalci opisujejo pretvorbo agresivnih limfocitov Th17 v regulatorne limfocite T (Treg), kar po njihovih ugotovitvah pomaga vzpostaviti imunsko toleranco do črevesnega epitela.<sup>4</sup>

## | *Helicobacter pylori*: rezistenca antibiotikov in obetajoča smer raziskav

*Helicobacter pylori* je gramnegativna spiralna bakterija, ki naseljuje želodčno sluznico pri približno polovici svetovne populacije.<sup>3,10</sup> Pri 1–10 % okuženih okužba sčasoma povzroči resne zaplete: kronični atrofični gastritis, peptično razjedo želodca ali dvanajstnika ter v skrajnih primerih MALT limfom in adenokarcinom želodca.<sup>3,9</sup> Trenutni standard

zdravljenja temelji na 10–14-dnevni kombinaciji zaviralcev protonске črpalke (PPI) z dvema ali več antibiotiki — toda ta pristop se zaradi naraščajoče antibiotične rezistence vse pogosteje izkazuje za neustreznega.

Desetletna multicentrična študija Hp-EuReg na Irskem (2013–2022) je pri več kot 1000 bolnikih pokazala, da skupna stopnja eradikacije v klinični praksi dosega le okoli 80 %, kar je pod kliničnim pragom 90 %, ki ga zahtevajo smernice.

<sup>18</sup> Pri bolnikih, pri katerih prva linija zdravljenja odpove, je situacija še slabša: trojna terapija s klaritromicinom v reševalnih režimih dosega zgolj 51,9 %, trojna terapija z levofloksacinom pa 40 % uspeha.<sup>19</sup> Glavni vzrok je odpornost na makrolide zaradi točkovnih mutacij A2142G in A2143G v bakterijski 23S rRNA, ki preprečujejo vezavo antibiotika na ribosom.<sup>15</sup>

**Zakaj je to pomembno za HBOT.** Ker rezistenca *H. pylori* raste in razvoj novih molekul (vonoprazan, kombinirane terapije) ne dohaja klinične potrebe, je svetovna raziskovalna skupnost začela sistematično preučevati nefarmakološke strategije.<sup>3,12</sup> Mednje sodijo probiotiki, fotodinamična terapija, fagi — in alteracija kisikovega okolja, kar vključuje hiperbarično oksigenacijo.

## Mikroaerofilna ranljivost: zakaj raziskovalci proučujejo ravno HBOT

Bakterija *H. pylori* je striktno mikroaerofilna — preživi le v okolju s 5–10 % kisika.<sup>11</sup> Pri 15 % kisika v zraku ali pri koncentraciji 5,0 µg/ml v vodni raztopini bakterije ne morejo več preživeti.<sup>16</sup> Želodčna sluz in epiteljski žepki bolnikov z gastritisom ustvarjajo idealno hipoksično zavetje za njeno replikacijo. HBOT bi to mikrobiološko nišo lahko grobo in hitro spremenila: raztopljen kisik v plazmi se po kapilarah razprši v želodčno steno in tkivna tekočina, ki obliva bakterije, postane izrazito hiperoksična.<sup>11</sup>

### PREDKLINIČNA RAZISKAVA

#### Jia in sod. 2020: oksigenacija kot baktericidno orodje

V eksperimentu, objavljenem v reviji *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, so raziskovalci ustvarili s kisikom obogateno okolje (z dodajanjem vodikovega peroksida) in opazovali učinek na štiri seve *H. pylori*, tudi rezistentne. *In vitro* in *in vivo* v zajčjem želodčnem soku so poročali o uničenju bakterijske celične membrane in eradikaciji bakterije.<sup>16</sup>

Mehanizem, ki ga avtorji opisujejo: hiperoksično okolje povzroči pospešeno generiranje reaktivnih kisikovih spojin (ROS) v mikrookolju bakterije, kar oksidira lipide v celični membrani, ustvari pore in povzroči lizo bakterijske celice. ROS prodrejo tudi v bakterijo in poškodujejo DNK, RNK in encimske beljakovine.<sup>11,16</sup>

Za razliko od antibiotikov, kjer rezistenca temelji na specifičnih genskih mutacijah, je delovanje hiperoksičnega okolja po podatkih raziskovalcev fizikalno-biokemično in mutacijsko neodvisno.<sup>11,16</sup>

## Sinergistični učinek z antibiotiki

Druga obetajoča smer raziskav je sinergistični učinek HBOT s standardnimi antibiotiki. Bakterijski biofilmi, ki *H. pylori* ščitijo pred zdravili, so glavna ovira pri eradikaciji rezistentnih sevov. Raziskovalci poročajo, da izboljšana oksigenacija destabilizira mikrobne biofilme in poveča prepustnost bakterij za zdravila.<sup>11</sup> Hkrati hiperoksija povrne fagocitno sposobnost makrofagov in nevtrofilcev, katerih oksidativni izbruh je v hipoksiji okvarjen.<sup>11</sup> Avtorji preglednih del zato zagovarjajo sistematične klinične študije o vključitvi HBOT kot adjuvantne terapije pri bolnikih z odpornimi sevi *H. pylori*.<sup>11,12,22</sup>

## Refraktarne peptične razjede: kaj poročajo kohortne študije

Refraktarna peptična razjeda (RPUD) je opredeljena kot razjeda na sluznici želodca ali dvanajstnika, ki ostane nezaceljena tudi po 8–12 tednih intenzivnega zdravljenja s PPI ali pa povzroča zaplete (krvavitev, perforacija) kljub

optimalni terapiji.<sup>23</sup> Etiologija refraktarnosti je večplastna: na zdravila odporen *H. pylori*, sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR, vključno z aspirinom) in s tem povezana ishemija sluznice ter slabo odzivanje na PPI.<sup>2,23</sup>

NSAR s sistemskim zaviranjem encima COX-1 prekinajo sintezo zaščitnih prostaglandinov tipa E, kar zmanjša pretok krvi skozi želodčno sluznico in povzroči ishemijo tkiva.<sup>2</sup> V ishemičnem okolju razjeda preprosto nima na voljo gradnikov za popravilo. Raziskovalci, ki so zbrali kohortne študije iz Kitajske od leta 1982 dalje, poročajo o pomembnem učinku HBOT pri RPUD prek treh povezanih mehanizmov.<sup>23</sup>

**Stimulacija angiogeneze**

**Obnova epiteljske bariere**

**Nevromodulacija**

**Hemostatski učinek**

#### KLINIČNI PRIMER

#### Hude raztrganine želodčnega fundusa: opis primera

V *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* je opisan primer 52-letnega bolnika z orjaško raztrganino fundusa želodca (4×5 cm), katastrofalnim padcem hemoglobina in melono, pri katerem je endoskopist ocenil, da poseg ni izvedljiv.<sup>28,30</sup> Avtorji poročajo, da je bil po uvedbi HBOT dosežen takojšen hemostatski učinek in pospešena epitelizacija defekta, kar je bolnika obvarovalo pred odprto operacijo ali angiografsko embolizacijo.<sup>28</sup>

#### Radiacijsko inducirani hemoragični gastritis

Pomembno je razlikovati med raziskovalnimi področji in *etablirano* indikacijo: HBOT je pri zapletih po radioterapiji organov v trebušni votlini priznana terapija po smernicah UHMS in ECHM. Patofiziologija obsevalnih poškodb temelji na obliterativnem endarteritisu in trombozi mikrokapilar, kar povzroči ishemijo sluznice in nekrotične razjede.<sup>7</sup> Konvencionalna zdravila — kortikosteroidi, sukralfat, aminokaprojska kislina — ne morejo obnoviti uničenih krvnih žil, zato pogosto odpovedo.<sup>7</sup>

Iz literature izhaja, da po podatkih kliničnih primerov pri bolnikih z radiacijskim gastritisom maksimalna gostota novih žil pod vplivom HBOT običajno doseže učinek platoja po 20–25 terapijah.<sup>7</sup> V opisanem primeru dveletne deklice z retroperitonealnim rabdomiosarkomom, ki je po visoki dozi protonske obsevalne terapije (5040 cGy) razvila spontano krvavečo razjedo v pilorusu, je serija HBOT po podatkih avtorjev privedla do popolne klinične ustavitve gastrointestinalnih krvavitev.<sup>7</sup> Drugi opisani primer odraslega bolnika je opisal popolno ustavitev krvavitve po 30 sejah.<sup>7</sup>

#### Vnetne črevesne bolezni: ključni klinični dokazi

Področje vnetnih črevesnih bolezni (KVČB) — ulceroznega kolitisa (UC) in Crohnove bolezni (CD) — je v zadnjem desetletju prineslo enega najbolj sistematičnih serij kliničnih raziskav o HBOT v gastroenterologiji. Pri ulceroznem kolitisu od 10 % do 30 % bolnikov med življenjem doživi tako hudo poslabšanje, da potrebujejo kolektomijo.<sup>31</sup> Kljub napredku z biološkimi zdravili ostaja ishemija sluznice tisti dejavnik, ki preprečuje popolno celjenje.<sup>1</sup>

## Dulai in sod. 2018: pilotska študija pri ulceroznem kolitisu

Multicentrična, dvojno slepa, z navidezno kontrolo (sham) nadzorovana študija faze 2A, objavljena v *American Journal of Gastroenterology*, je obravnavala bolnike, hospitalizirane zaradi zmerne do hudega zagona ulceroznega kolitisa. Avtorji so poročali, da je dodatek HBOT k standardnim kortikosteroidom v prvih dneh zdravljenja izzval hitrejšo kratkoročno remisijo in zmanjšal potrebo po prehodu na drugotirno reševalno medicinsko terapijo (biološka zdravila ali ciklosporin).<sup>1</sup>

Na podlagi te pilotske študije teče trenutno multicentrična randomizirana študija HBOT-UC (NCT05987852) z načrtovanim vključenjem 126 bolnikov pod vodstvom Northwestern University, ki preverja dolgoročno trajanje učinka.<sup>1</sup>

# 83,24 % / 81,89 %

Zbrane stopnje kliničnega odziva po podatkih meta-analize Singh in sod. 2021 (18 študij, 16 v končni analizi): pri ulceroznem kolitisu 83,24 % (95 % CI: 61,90–93,82), pri Crohnovi bolezni 81,89 % (95 % CI: 76,72–86,11). Avtorji poudarjajo, da gre za bolnike, pri katerih predhodne terapije niso bile uspešne.<sup>36</sup>

## Modulacija imunološkega profila pri KVČB

Vnetje črevesja je hiperaktiven proces. HBOT po podatkih raziskav tu deluje kot selektiven imunoregulator. Raziskovalci poročajo o:

Provnetni citokini ↓

Protivnetni citokini ↑

Antioksidantni encimi ↑

Polarizacija M1 → M2

## Crohnova bolezen z analno fistulizacijo

Posebno mesto v raziskavah HBOT pri KVČB ima fistulizirajoča Crohnova bolezen — še posebej perianalne fistule, ki so med najtežje zdravljivimi zapleti CD. Sistematični pregled in meta-analiza Dokmak in sod. 2023 (16 študij, 164 bolnikov) je pri vseh podtipih fistul pri Crohnovi bolezni poročala o združeni stopnji kliničnega odziva 87 % (95 % CI: 0,70–0,95) in stopnji klinične remisije 59 % (95 % CI: 0,35–0,80).<sup>22</sup> Stopnja neželenih dogodkov je bila 51,7 na 10 000 sej HBOT.<sup>22</sup>

McCurdy in sod. so v meta-analizi 2021 v reviji *Inflammatory Bowel Diseases* ovrednotili HBOT v različnih fenotipih KVČB in zaključili, da omejeni dokazi visoke kakovosti kažejo, da je HBOT varna in povezana z znatnimi stopnjami klinične remisije pri več KVČB fenotipih, ter da so potrebne dobro načrtovane randomizirane kontrolirane študije.<sup>21</sup>

## Pouchitis in pioderma gangrenosum: opazovalne študije

Pri kroničnem pouchitisu po anastomozi ilealnega žepa, ki je odporen na agresivno antibiotično zdravljenje, raziskovalci v retrospektivnih študijah poročajo o izboljšanju vseh primerov, pri čemer se Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) zniža iz povprečno 9,77 na 5,44 točke.<sup>4</sup> Podoben odziv opažajo pri zdravljenju ekstraintestinalne kožne komplikacije Crohnove bolezni in UC — pioderma gangrenosum.<sup>4</sup>

## Vpliv na črevesni mikrobiom

Posebno fascinantno raziskovalno področje je ekološki vpliv HBOT na črevesno floro. Nekateri dokazi predlagajo, da povišane vrednosti kisika lahko preženejo določene anaerobne patogene (med njimi *Clostridium difficile*) in modulirajo rast zaščitnih sevov, kot je *Akkermansia muciniphila*, ki je pomembna za imunoregulacijo in vzdrževanje mucinske bariere.<sup>38</sup> Avtorji poudarjajo, da gre za še ne v celoti raziskano področje, kjer so ugotovitve mestoma nasprotujoče in zahtevajo strožje preverjanje.<sup>38</sup>

## Klinični protokoli iz raziskav

Klinične študije, ki so v navedenih meta-analizah obdelane, so uporabile različne protokole, ki si jih je vredno pogledati zaradi razumevanja tistega, kar je zdaj v aktivnem proučevanju. Spodnja tabela povzema parametre, kot jih navajajo objavljene raziskave (ne predstavlja protokola, ki ga uporablja katera koli ambulanta — gre za parametre iz literature):

| Stanje                                      | Tlak (ATA) | Trajanje seje                     | Število sej           | Vir                                             |
|---------------------------------------------|------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| Ulcerozni kolitis (zagoni, hospitalizacija) | 2,4        | 90 minut + 2× »air break«         | 5–14 sej (dnevno)     | Dulai 2018 <sup>1</sup> ; HBOT-UC <sup>35</sup> |
| Crohnova fistulizirajoča bolezen            | 2,4        | 110–120 minut + 5-min »air break« | 10–86 (povprečno ~40) | Dokmak 2023 <sup>22</sup>                       |
| Refraktarna peptična razjeda (kohorte)      | 2,0–2,5    | 60–90 minut                       | 20–40                 | Pregled RPUD <sup>23</sup>                      |
| Radiacijski gastritis (etabl. indik.)       | 2,0–2,4    | 60–90 minut                       | 20–30                 | Banerjee; ped. primer <sup>7</sup>              |

## Profil varnosti

Sistematični pregled Feldman-Idov in sod. ter analiza skupno skoraj 9000 sej HBOT pri bolnikih s KVČB sta pokazala, da gre za posege z minimalnim profilom neželenih učinkov in dobro toleranco.<sup>37</sup> Najpogostejši zaplet je barotravma srednjega ušesa — fizikalna nezmožnost izenačevanja tlaka, ki jo bolniki občutijo kot pritisk in bolečino, podobno kot na letalu ali pri potapljanju. Obvladuje se s preprostimi tehnikami izenačevanja ali, v primeru ponavljajočih se težav, z vstavitvijo ventilacijskih cevok.<sup>7</sup>

Drugi opisani prehodni neželeni dogodki vključujejo začasno miopijo zaradi vpliva kisika na presnovo leče, prehodno utrujenost po terapiji ter možnost klavstrofobije v komori, ki se naslavlja s pred-terapevtsko pripravo bolnikov in stalnim nadzorom medicinskega osebja.<sup>4</sup> Hudi zapleti — toksičnost kisika za centralni živčni sistem, pljučna toksičnost, ruptura bobniča — so pri striktnem upoštevanju protokolov in globinskih omejitev po podatkih študij zelo redki.<sup>7</sup>

## Kaj raziskave ne povedo

Pošteno je izpostaviti tudi omejitve, ki jih raziskovalci sami priznavajo. **Prvič**, večina obstoječih dokazov pri HBOT za KVČB izhaja iz manjših kohortnih in opazovalnih študij. Pilotska študija Dulai in sod. 2018 je bila predčasno končana zaradi počasnega vključevanja (vključenih je bilo 18 od načrtovanih 70 bolnikov), zato je njen statistični doseg omejen, čeprav so opisani trendi obetavni.<sup>1</sup> Zaradi tega trenutno teče naslednja študija HBOT-UC pod sponzorstvom Northwestern University (NCT05987852), ki naj bi rezultate potrdila ali ovrgla na večjem vzorcu.<sup>1</sup>

**Drugič**, dokazi za uporabo HBOT pri eradikaciji *H. pylori* so trenutno pretežno predklinični (*in vitro* in živalski modeli) — randomiziranih kontroliranih kliničnih študij na ljudeh, ki bi neposredno primerjale standardno trojno terapijo z dodatkom HBOT, je še zelo malo.<sup>11,12</sup> **Tretjič**, optimalni protokoli (tlak, trajanje, število sej) za posamezna gastrointestinalna stanja še niso poenoteni in se med študijami pomembno razlikujejo.<sup>22,36</sup> **Četrtič**, nobena trenutna raziskava ne zagovarja HBOT kot nadomestila za standardne terapije — vse jo proučujejo kot dopolnilno (adjuvantno) terapijo, ki naj bi izboljšala učinkovitost obstoječih farmakoloških pristopov.

## Katerim bolnikom bi lahko HBOT po obstoječi literaturi koristila?

Iz objavljenih raziskav je mogoče razbrati profil bolnikov, pri katerih so raziskovalci poročali o najbolj izrazitih učinkih dopolnilne HBOT pri prebavnih stanjih:

- **Bolniki z ulceroznim kolitisom v zmernem do hudem zagonu**, ki so hospitalizirani in se ne odzivajo dovolj na visoke odmerke kortikosteroidov, kjer je naslednji korak biološka terapija ali kolektomija.<sup>1,31</sup>
- **Bolniki s Crohnovo boleznijo z analnimi ali enterokutanimi fistulami**, ki so refraktarne na imunosupresivno in biološko zdravljenje.<sup>22,26</sup>
- **Bolniki s kroničnim pouchitisom** po ileoanalni anastomozi, kjer antibiotična terapija odpoveduje.<sup>4</sup>
- **Bolniki z radiacijskim gastritisom ali proktitisom** po obsevanju trebušnih ali medeničnih tumorjev — to je etabli-rana indikacija po smernicah UHMS in ECHM.<sup>7,40</sup>
- **Bolniki s peptično razjedo, ki je refraktarna na PPI** in dolgotrajno NSAR terapijo, kjer je ishemija sluznice pomemben dejavnik.<sup>23,2</sup>
- **Bolniki z odpornimi sevi *H. pylori***, kjer so prva in druga linija eradikacije že odpovedale — v okviru raziskav, ki proučujejo HBOT kot dopolnilo antibiotikom.<sup>11,12</sup>

O smiselosti vključitve HBOT v obravnavo se mora bolnik posvetovati s svojim gastroenterologom in specialistom hiperbarične medicine, ki upoštevat individualno klinično sliko, sočasno terapijo, kontraindikacije in dosegljivost obravnave.

### Sklep

Hiperbarična kisikova terapija se v sodobni gastroenterološki literaturi vse pogosteje proučuje kot mehanistično utemeljen dopolnilni pristop, ki posega v skupno patofiziološko točko številnih prebavnih bolezni — tkivno hipoksijo, mikrovaskularno okluzijo in disregulirano vnetje. Pri uradno priznanih indikacijah — radiacijskih poškodbah po obsevanju trebušnih organov — je njena vloga utemeljena s smernicami UHMS in ECHM. Pri preostalih področjih (rezistentni *H. pylori*, refraktarne peptične razjede, vnetne črevesne bolezni z ali brez fistulizacije, pouchitis) pa raziskovalci poročajo o obetavnih rezultatih, ki zahtevajo potrditev v večjih randomiziranih študijah, kakršna je trenutno potekajoča HBOT-UC (NCT05987852).

V OxySphere Medical izvajamo Hiperbarično kisikovo terapijo v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga.

- 1 Bonner LB, Sadler C, Lindholm P, et al. *Hyperbaric oxygen therapy for ulcerative colitis patients hospitalized for moderate to severe flares (HBOT-UC): study protocol for a multi-center, randomized, double-blind, sham-controlled trial*. *Trials*. 2025. [link.springer.com/article/10.1186/s13063-025-08932-5](https://link.springer.com/article/10.1186/s13063-025-08932-5)
- 2 *Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Expression of FGF, MMP-9 and Occludin in the Repair of Gastric Mucosal Erosion*. *Pharmacognosy Journal*. phcogj.com
- 3 *A review on the research progress on non-pharmacological therapy of Helicobacter pylori*. *Frontiers in Microbiology*. 2023. [frontiersin.org](https://frontiersin.org)
- 4 *New insights of hyperbaric oxygen therapy: focus on inflammatory bowel disease*. *Precision Clinical Medicine*. 2024. [academic.oup.com/pcm](https://academic.oup.com/pcm)
- 5 ClinicalTrials.gov NCT07240649. *Outcomes From Hyperbaric Oxygen Treatment for Emerging Indications*. [clinicaltrials.gov/study/NCT07240649](https://clinicaltrials.gov/study/NCT07240649)
- 6 *The Use of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Management of Severe Radiation-Induced Hemorrhagic Gastritis in a Pediatric Patient*. PMC. [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10158405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10158405)
- 7 *Pharmacological Treatment of Gastritis: A Narrative Review*. PMC. [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12616137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12616137)
- 8 *Chronic gastritis*. PubMed PMID 25901896. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25901896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25901896)
- 9 *Helicobacter pylori and gastric disease*. PubMed PMID 40409232. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40409232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40409232)
- 10 *A review on the research progress on non-pharmacological therapy of Helicobacter pylori*. PMC. [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10063898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10063898)
- 11 *Novel therapeutic regimens against Helicobacter pylori: an updated systematic review*. *Frontiers in Microbiology*. 2024. [frontiersin.org](https://frontiersin.org)
- 12 *Hydrogen Peroxide-Mediated Oxygen Enrichment Eradicates Helicobacter pylori In Vitro and In Vivo*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. PMC PMC7179623. [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7179623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7179623)
- 13 *First-Line Prescriptions and Effectiveness of Helicobacter pylori Eradication Treatment in Ireland over a 10-Year Period*. PMC PMC12291691. [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12291691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12291691)
- 14 *Eradication Rates of Empiric Helicobacter pylori Treatment Regimens*. PMC PMC12686601. [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12686601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12686601)
- 15 Singh AK, Jha DK, Jena A, et al. *Hyperbaric oxygen therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1S):e564–e573. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905214)
- 16 McCurdy J, Siw KCK, Kandel R, et al. *The Effectiveness and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy in Various Phenotypes of Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review With Meta-analysis*. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(4):611–621. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003289)
- 17 Dokmak A, Sweigart B, Orekondy N, et al. *Efficacy and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy in Fistulizing Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Inflamm Bowel Dis*. 2024. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37682003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37682003)
- 18 Dulai PS, Buckey JC Jr, Raffals LE, et al. *Hyperbaric oxygen therapy is well tolerated and effective for ulcerative colitis patients hospitalized for moderate-severe flares: a phase 2A pilot multi-center, randomized, double-blind, sham-controlled trial*. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1516–1523. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29453383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29453383)
- 19 *Research progress on hyperbaric oxygen therapy for refractory peptic ulcer disease*. PMC PMC12678276. [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12678276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12678276)
- 20 *Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of severe gastric laceration with active bleeding: A case report*. PubMed PMID 39850909. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39850909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39850909)
- 21 ClinicalTrials.gov NCT05987852. *Hyperbaric Oxygen Therapy for Ulcerative Colitis (HBOT-UC)*. [clinicaltrials.gov/study/NCT05987852](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05987852)
- 22 *Gut microbiota and hyperbaric oxygen therapy*. PMC PMC12124697. [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12124697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12124697)
- 23 *Systematic review: The safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease*. PubMed PMID 24738651. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24738651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24738651)

OXYSHERE MEDICAL

SKLOP

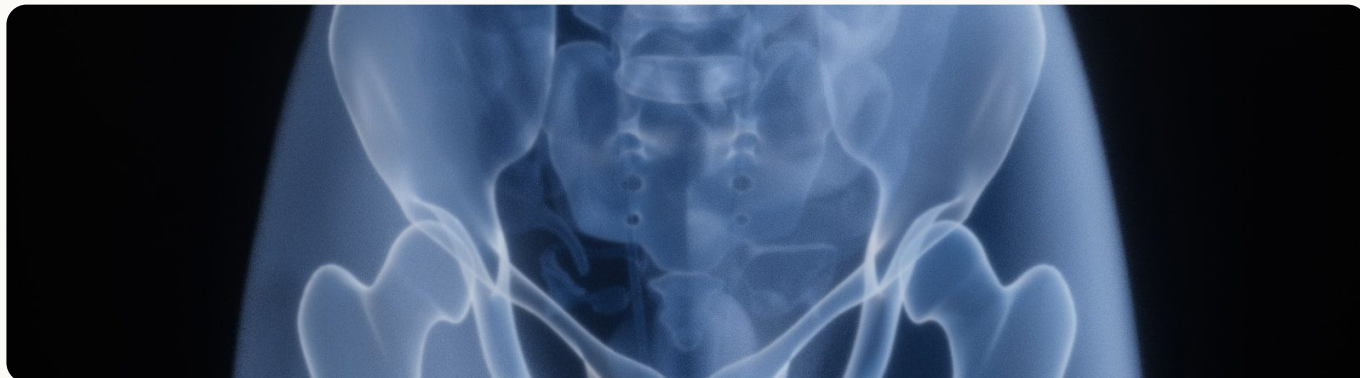
04

## Tkiva, kosti in okrevanje po posegih

Celjenje tkiv, ohranjanje sklepov in podpora regeneraciji po operativnih ter estetskih posegih.

# 11 Avaskularna nekroza glave stegenice

kdaj lahko HBOT podpira ohranitev sklepa



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Več desetletij raziskav kaže, da bi pri zgodnjih fazah avaskularne nekroze glave stegenice hiperbarična kisikova terapija lahko ponudila pomembno možnost ohranitve naravnega sklepa — vendar le, dokler kost še ni kolapsirala.

**~85%**

nezdavljenih nekroz napreduje do kolapsa kosti

**3,84×**

večji klinični učinek HBOT v meta-analizi (Paderno, 2021)

**7 let**

brez potrebe po endoprotezi v RKT (Camporesi, 2010)

Bolečina v dimljah, ki se prebudi noč pred dežjem. Kratek korak, ki postaja vse krajši. Strah, da bo kirurg nekega dne predlagal umetno endoprotezo. Tako se pogosto začne zgodba bolnika z avaskularno nekrozo glave stegenice — boleznijo, pri kateri kostno tkivo počasi odmira, ker do njega ne pride več dovolj krvi.

Po podatkih, ki jih navajajo evropske in ameriške raziskovalne skupine, ta bolezen prizadene **med 300.000 in 600.000 ljudi vsako leto**, pri čemer je glava stegenice najpogostejše mesto. Klasična pot konvencionalne medicine je v poznih fazah znana — totalna endoproteza kolka. A vse več objavljenih raziskav postavlja vprašanje, ali bi lahko nekateri bolniki to operacijo odložili ali se ji popolnoma izognili, če bi pravočasno posegli po hiperbarični kisikovi terapiji (HBOT).

## Kako nastane avaskularna nekroza glave stegenice

Glava stegenice je tisti del kosti, ki sedi v jami medenice in tvori kolčni sklep. Da preživi, potrebuje stalno oskrbo s kisikom in hranili, ki jih dobi po drobnih krvnih žilah. Ko se ta pretok prekine — bodisi zaradi poškodbe, mehanske kompresije znotraj kosti ali biokemičnih sprememb po jemanju zdravil — kostne celice začnejo odmirati. Brez podpore žive kosti pod njo subhondralna plast (tanka plast pod sklepnim hrustancem) izgubi mehansko trdnost. Pod težo telesa se sčasoma sesede.

Najpogostejši sprožilci, opisani v ortopedski literaturi, so:

**Visoki odmerki kortikosteroidov** — pri bolnikih z avtoimunimi obolenji, kroničnimi vnetnimi pljučnimi boleznimi, po presaditvah organov ali pri nekaterih onkoloških zdravljenjih. Kortikosteroidi vplivajo na presnovo maščob in lahko privedejo do mikroembolizmov v drobnih kostnih žilah.

**Poškodbe kolka** — predvsem zlomi vratu stegenice ali izpah kolka, kjer se pretrgajo žile, ki napajajo glavo.

**Drugi dejavniki** — pretirana raba alkohola, srpastocelična anemija, dekompresijska bolezen pri potapljačih, kemoterapija, obsevanje in nekatere koagulopatije.

**Ključno za prognozo:** bolezen poteka v prepoznavnih fazah. V *predkolapsnih fazah* (Ficat-Arlet I in II oziroma Steinberg I in II) je glava stegenice na rentgenu še skoraj normalno oblikovana, na MRI pa se že vidi obsežen kostni edem in območja odmrlega tkiva. To je trenutek, ki je za HBOT najbolj zanimiv — kost še ni mehansko zrušena, zato bi se po reoksigenaciji teoretično lahko obnovila.

## **Zakaj se raziskovalci ukvarjajo s hiperbaričnim kisikom**

Avaskularna nekroza je po definiciji bolezen pomanjkanja kisika v kosti. Logičen raziskovalni pristop je torej vprašanje: *kaj če bi kosti ponudili veliko več kisika, kot ga prejme pri normalnem dihanju?*

Med zdravljenjem v hiperbarični komori bolnik diha 100-odstotni medicinski kisik pri tlaku okoli 2,0 do 2,5 ATA (kar ustreza globini 10–15 metrov pod morsko gladino). Pod tem tlakom se v krvni plazmi raztopijo bistveno večje količine kisika kot pri normalnem dihanju. Plazma, nasičena s kisikom, lahko prodre tudi po zoženih ali delno zaprtih kapilarah, kjer rdeče krvničke že ne morejo več nemoteno potovati. Tkivo, ki je dolgo stradalo kisika, znova zadiha.

To je fizikalna osnova. Raziskovalci pa so v zadnjih dveh desetletjih opisali tudi vrsto bioloških mehanizmov, prek katerih bi HBOT lahko vplivala posebej na kostno tkivo:

1

### **Spodbujanje rasti novih žil**

Po podatkih iz raziskav HBOT poveča izločanje rastnega faktorja VEGF, kar naj bi v hipoksičnem kostnem tkivu spodbudilo rast novih kapilar in povrnitev mikrocirkulacije.

2

### **Zmanjšanje kostnega edema**

Bosco in sodelavci so v raziskavi opisali, da naj bi HBOT znižala povišan intramedularni tlak v glavi stegenice in s tem prekinila začarani krog edema, ishemije in nadaljnega odmiranja celic.

3

### **Modulacija kostne presnove**

V raziskavi serumskih označevalcev so avtorji poročali, da HBOT zviša ravni osteoprotegerina (OPG) — beljakovine, ki ščiti kost pred razgradnjo, hkrati pa naj bi zmanjšala aktivnost osteoklastov.

4

### **Zmanjšanje vnetja**

V raziskavah so avtorji opisali znižanje vnetnih markerjev in zmanjšanje oksidativnega stresa, kar naj bi omogočilo mirnejše okolje za regeneracijo kosti.

5

### **Aktivacija matičnih celic**

Več avtorjev poroča, da naj bi hiperbarični kisik mobiliziral kostne matične celice (CD34+) iz kostnega mozga in pospešil njihovo migracijo v območje, ki potrebuje obnovo.

6

### **Zakaj zdravila tega ne dosežejo**

Pri kompromitirani mikrocirkulaciji ima vsako sistemsko zdravilo težavo, da pride do mesta nekroze. Plazma, nasičena s kisikom, premaga to vaskularno bariero, ker za prenos kisika ne potrebuje rdečih krvničk.

Kombinacija teh učinkov je razlog, zakaj je Evropski odbor za hiperbarično medicino (ECHM) leta 2016 na konsenzni konferenci v Lillu nekrozo glave stegenice **uvrstil med priznane indikacije** za HBOT (priporočilo Tip 2, raven dokazov B). To uvrstitev je nato podprla obsežna meta-analiza iz leta 2021.

## Kaj kaže najbolj robustna meta-analiza

### META-ANALIZA

#### PADERNO ET AL., 2021 (IJERPH) — SISTEMATIČNI PREGLED IN META-ANALIZA

Italijanska skupina raziskovalcev z Univerze v Padovi je v *International Journal of Environmental Research and Public Health* objavila sistematični pregled in meta-analizo. Vključili so **10 študij s skupno 721 sklepi** (368 zdravljenih s HBOT, 353 v kontrolnih skupinah).

Klinični učinek v skupini, zdravljeni s HBOT, je bil **3,84-krat večji** kot v kontrolni skupini (OR = 3,84; 95 % IZ: 2,10–7,02;  $p < 0,00001$ ). Avtorji so zaključili, da pri bolnikih s FHN, zdravljenih s HBOT, lahko pričakujemo statistično pomembno klinično izboljšanje.

Pomembna omejitev: večina vključenih študij je bila opravljena na azijski populaciji, kjer je bila numerična moč dovolj velika za zanesljiv rezultat. V neazijskih podskupinah je smer učinka enaka, vendar je premajhno število bolnikov pomenilo, da statistična pomembnost ni bila dosežena.

## Najpomembnejše posamezne raziskave

Pod skupnim učinkom meta-analize stoji vrsta posameznih raziskav, ki so v zadnjih dveh desetletjih spremljale konkretne kohorte bolnikov.

### RANDOMIZIRANA ŠTUDIJA

#### CAMPORESI ET AL., 2010 (J ARTHROPLASTY) — DVOJNO SLEPA KONTROLIRANA ŠTUDIJA

20 bolnikov z enostransko nekrozo glave stegenice v fazi Ficat II je bilo randomiziranih: ena skupina je dihala 100-odstotni kisik pri 2,5 ATA, druga pa stisnjen zrak (navidezna kontrola — sham). Vsak bolnik je prejel 30 obravnav v šestih tednih. Po koncu šestih tednov so razkrili kodo in tudi bolniki iz kontrolne skupine so dobili priložnost za HBOT.

Avtorji so poročali o pomembnem zmanjšanju bolečine v skupini HBOT po 20 obravnavah. Po 7 letih spremljanja so vsi bolniki ostali pretežno brez bolečin in **nobeden ni potreboval umetne endoproteze kolka**. Pomembno radiografsko izboljšanje so zabeležili pri 7 od 9 sklepov.

### KLINIČNA SERIJA

#### REIS ET AL., 2003 (J BONE JOINT SURG BR) — STEINBERG STADIJ I, INTENZIVEN PROTOKOL

Pri 12 bolnikih (16 sklepov) z idiopatsko avaskularno nekrozo glave stegenice v Steinbergovi fazi I so avtorji izvedli intenziven protokol — **100 dni dnevne HBOT** pri tlaku 2,0–2,4 ATA, 90 minut na sejo. Po koncu zdravljenja so na MRI opazili regresijo sprememb pri 13 od 16 sklepov, kar predstavlja približno 81 % normalizacijo slike.

### NAJVEČJA KOHORTA

#### KOREN ET AL., 2015 (ORTHOPEDICS) — NAJVEČJA OBJAVLJENA SERIJA

Izraelski raziskovalci s Tehniona iz Haife so objavili pregled 68 bolnikov z 78 simptomatskimi sklepi v Steinbergovih fazah I in II. To je največja serija HBOT pri tej diagnozi v literaturi. Bolniki so prejeli okoli 80 obravnav po protokolu 2–2,4 ATA, 90 minut. Pri primerjavi MRI pred in po zdravljenju so avtorji poročali o pozitivnih izidih, ki podpirajo uporabo HBOT pri zgodnjih fazah te bolezni.

Najnovejša objava iz centra Fiona Stanley Hospital v Perthu zajema 30 let kliničnih izkušenj. Pri glavi stegenice je bilo zdravljenih 14 sklepov: pri **9 (64 %)** so MRI po terapiji pokazali stabilno ali izboljšano sliko, pri **10 (71 %)** sklepov so poročali o subjektivnem izboljšanju, le 3 sklepe je bilo treba kirurško sanirati. Pri femoralnih kondilih (koleno) je bil rezultat še boljši — vseh 5 sklepov je imelo stabilno ali izboljšano sliko na MRI, brez potrebe po operaciji.

## Kaj pravzaprav pokaže magnetna resonanca

Eden najmočnejših argumentov v prid HBOT pri tej diagnozi je dejstvo, da rezultati niso odvisni samo od subjektivnega občutka bolnika. Magnetna resonanca je metoda z zelo visoko občutljivostjo (90–100 %) in specifičnostjo (100 %) za zaznavanje avaskularne nekroze glave stegenice, in **enaka metoda kasneje pokaže obnovo tkiva**.

V raziskavah, ki so spremljale bolnike s ponovljenimi MRI-ji, so avtorji opisovali konkretne radiološke spremembe:

### Pred zdravljenjem

#### Obsežen kostni edem

Hiperintenziven signal na T2-utežnih posnetkih, ki zajema večji del glave stegenice in pogosto sega tudi v vrat.

### Po protokolu HBOT

#### Skorajšnja regresija edema

Po 30–90 obravnavah avtorji opisujejo izrazito zmanjšanje signala edema in oživitev subhondralne kosti.

### Klinična slika

#### Zmanjšanje bolečine

V Camporesijevi RKT so prvi učinki na bolečino opaženi že po približno 20 obravnavah, kar omogoča normalno hojo.

### Dolgoročni izid

#### Ohranitev lastnega sklepa

V dolgoročnih spremljanjih (7–11 let) velika večina bolnikov v predkolapsnih fazah ne potrebuje umetne endoproteze.

Aljinović in sodelavci so leta 2016 v reviji *International Journal of Physiatry* opisali poseben primer mlade bolnice z idio-patsko avaskularno nekrozo glave stegenice, pri kateri je MRI pokazal obsežen edem celotne glave stegenice in dela vratu z manjšim subhondralnim zlomom. Po HBOT so avtorji opazili popolno, dolgotrajno regresijo tako kliničnih simptomov kot najdb na MRI.

## Kako izgleda protokol zdravljenja

Vsi viri se strinjajo, da uspeh ni odvisen le od dejstva, da bolnik vstopi v komoro. Ključni so natančni parametri, kontinuiteta in pravočasen začetek. ECHM smernice in objavljeni protokoli navajajo naslednje vrednosti:

| Parameter               | Tipično območje v objavljenih protokolih         |
|-------------------------|--------------------------------------------------|
| Tlak v komori           | 2,0 – 2,5 ATA                                    |
| Trajanje seje           | 60 – 120 minut, najpogosteje 90 minut            |
| Frekvenca               | 5 – 6× tedensko                                  |
| Skupno število obravnav | 30 – 90 (v intenzivnih protokolih do 100)        |
| Prvi učinki na bolečino | Po približno 20 obravnavah (po Camporesi et al.) |
| Kontrolni MRI           | 3–4 tedne po koncu in nato pri 12 mesecih        |

**Pogosta past:** bolniki radi prekinijo terapijo, ko se bolečina umiri. A v raziskavah avtorji opozarjajo, da je pomembna razlika med *ublažitvijo simptomov* in *biološko obnovo kostnega tkiva*. Slednja zahteva dovolj dolg, neprekinjen protokol — sicer se simptomi sčasoma vrnejo.

## Kaj raziskava ne pove (ali pove omejeno)

Pošteno pregledovanje literature zahteva, da na to vprašanje odgovorimo neposredno. HBOT pri avaskularni nekrozi glave stegenice **ni univerzalna rešitev** in obstaja nekaj jasnih omejitev, ki jih raziskovalci sami opozarjajo.

**Omejitve na zgodnje faze.** Praktično vsi pozitivni rezultati so omejeni na predkolapsne faze (Ficat I–II oziroma Steinberg I–II). Ko je glava stegenice strukturno že zrušena (faze III in IV) in je sklepni hrustanec uničen, hiperbarični kisik mehanske deformacije ne more poravnati. V takih primerih lahko terapija morebiti ublaži vnetje, zmanjša bolečino in pripomore k pripravi okoliških tkiv pred operacijo, vendar potrebe po umetni endoprotezi praviloma ne odpravi.

**Heterogenost protokolov.** Pregledane študije uporabljajo različne klasifikacije (Ficat, Steinberg, ARCO), različne tlake (2,0–2,5 ATA) in različno število obravnav (od 30 do 100). To otežuje neposredne primerjave in je ena od razlogov, zakaj je v Paderno meta-analizi prišlo do statistično opazne heterogenosti.

**Geografska neuravnoteženost dokazov.** Velik del kakovostnih kohort prihaja iz Italije, Izraela, Avstralije in Azije. V meta-analizi je bila statistična pomembnost dosežena predvsem v azijski podskupini; v drugih je bila smer učinka enaka, a številčna baza premajhna za zanesljive zaključke.

**Manjkajo velike randomizirane multicentrične študije.** Doslej je bila objavljena le ena prava randomizirana, dvojno slepa študija s sham kontrolo (Camporesi 2010), ki je vključevala 20 bolnikov. Ostale so bodisi prospektivne kohorte bodisi retrospektivne analize. Trenutno potekajo dodatne klinične študije (npr. NCT06931301 na univerzi Yale), ki naj bi v prihodnje dopolnile sliko.

## Katerim bolnikom bi lahko HBOT najbolj koristila?

Iz objavljenih kohort se izrisuje precej dosledno sliko o tem, kateri bolniki v raziskavah najbolj odgovorijo na zdravljenje. Po podatkih iz literature so to:

**Bolniki s pravočasno postavljenim diagnozo.** MRI je metoda izbire — če je bolezen prepoznana v fazi Ficat-Arlet I ali II oziroma Steinberg I ali II, ko je glava stegenice še okroglo oblikovana in ni kolapsirala, so v raziskavah opisani izidi občutno boljši kot pri kasnejših fazah.

**Bolniki s simptomatskim, a še ne strukturno porušenim sklepom.** Bolečina v dimljah, omejen razpon gibov in MRI z izrazitim kostnim edemom — to je tipičen profil bolnika v Camporesijevi RKT in Korenovi seriji. Ti bolniki so v raziskavah najbolj zanesljivo pokazali izboljšanje.

**Bolniki, pri katerih je HBOT smiselno združiti z drugimi pristopi.** V nekaterih kohortah so HBOT kombinirali z dekompresijo kostnega jedra (core decompression) in poročali o dodatnem izboljšanju izidov v primerjavi z eno samo metodo.

**mlajši bolniki, ki želijo odložiti endoprotezo.** Avaskularna nekroza pogosto prizadene ljudi v 30. in 40. letih starosti. Pri njih je odločitev za umetno endoprotezo posebej težavna, ker je življenjska doba implantata omejena. V raziskavah so HBOT predstavili kot možnost, ki bi morda lahko trenutek operacije odložila ali se ji v predkolapsnih fazah popolnoma izognila.

**Bolniki s sekundarno nekrozo (npr. po kortikosteroidih ali srpastoceličnih anemijah).** Tudi za to skupino so v literaturi opisi posameznih primerov, kjer je HBOT prinesla regresijo simptomov in MRI najdb.

## Med ortopedsko kirurgijo in raziskovalnim oknom

Avaskularna nekroza glave stegenice je bolezen, ki ima tradicionalno samo eno končno postajo: umetno endoprotezo kolka. Vsa sodobna ortopedska medicina pa se vse glasneje sprašuje, ali bi se v zgodnjih fazah dalo s pravočasno reoksigenacijo ujeti tisto okno, ko je kost še živa, glava pa še ni kolapsirala. Več desetletij raziskav, vključno s sistematičnim pregledom Padernoja in sodelavcev iz leta 2021 in 30-letnimi izkušnjami avstralskega centra, kažejo, da bi HBOT v predkolapsnih fazah lahko pomenila pomembno možnost za ohranitev naravnega sklepa.

Pošteno je tudi povedati, da HBOT ni univerzalno čudežno zdravljenje. Ko je glava stegenice strukturno zrušena, terapija deformacije ne more več poravnati. Zato je ključen čas — diagnoza z MRI in posvet z ortopedom v fazi, ko je sklep še mogoče rešiti.

V OxySphere Medical izvajamo Hiperbarično kisikovo terapijo v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga. Komora s prostorom za 11 oseb je še posebej prilagojena slabše pokretnim bolnikom — tudi tistim, ki s palico ali oporo težko vstopajo v običajne terapevtske prostore.

## VIRI IN LITERATURA

### Znanstvena in medicinska literatura

- 1 Paderno E, Zanon V, Vezzani G, Giacon TA, Bernasek TL, Camporesi EM, Bosco G. Evidence-Supported HBO Therapy in Femoral Head Necrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):2888. doi:10.3390/ijerph18062888
- 2 Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. *J Arthroplasty*. 2010;25(6 Suppl):118–123. doi:10.1016/j.arth.2010.05.005
- 3 Reis ND, Schwartz O, Militianu D, et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85(3):371–375.
- 4 Koren L, Ginesin E, Melamed Y, Norman D, Levin D, Peled E. Hyperbaric oxygen for stage I and II femoral head osteonecrosis. *Orthopedics*. 2015;38(3):e200–e205. doi:10.3928/01477447-20150305-57
- 5 Salameh M, Moghamis IS, Kokash O, Ahmed GO. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of Steinberg I and II avascular necrosis of the femoral head: a report of fifteen cases and literature review. *Int Orthop*. 2021;45(10):2519–2523. doi:10.1007/s00264-021-05120-3
- 6 Currie JRB, Gawthorpe IC, Banham ND. The use of hyperbaric oxygen for avascular necrosis of the femoral head and femoral condyle: a single centre's experience over 30 years. *Diving Hyperb Med*. 2024;54(2):92–96. doi:10.28920/dhm54.2.92-96
- 7 Bosco G, Vezzani G, Mrakic Sposta S, et al. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2018;33(1):1501–1505.
- 8 Vezzani G, Quartesan S, Cancellara P, et al. Hyperbaric oxygen therapy modulates serum OPG/RANKL in femoral head necrosis patients. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017;32(1):707–711.
- 9 Aljinović J, Pivalica D, Marinović I, Poljičanin A, Vlák T, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy as a Therapy Option in the Early Phase of Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Int J Physiatry*. 2016;2:010. doi:10.23937/2572-4215.1510010
- 10 Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Manelli D. Review on hyperbaric oxygen treatment in femoral head necrosis. *Undersea Hyperb Med*. 2017;44(6):497–508.
- 11 Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017;47(1):24–32. doi:10.28920/dhm47.1.24-32
- 12 Moghamis I, Alhammoud AA, Kokash O, Alhaneedi GA. The outcome of hyperbaric oxygen therapy versus core decompression in the non-traumatic avascular necrosis of the femoral head: Retrospective Cohort Study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;62:450–454. doi:10.1016/j.amsu.2021.01.084
- 13 Bosco G, Vezzani G, Enten G, Manelli D, Rao N, Camporesi EM. Femoral condylar necrosis: treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Arthroplast Today*. 2018;4(4):510–515. doi:10.1016/j.artd.2018.02.010
- 14 ClinicalTrials.gov. Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Osteonecrosis of the Femoral Head When Combined With 3D Navigated Core Decompression With Bone Marrow Aspirate Concentrate. NCT06931301.

# 12 Okrevanje po estetskih posegih

kako lahko HBOT podpira celjenje tkiv



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Sistematični pregledi in klinične študije dokazujejo, da HBOT krajša čas celjenja po estetskih posegih za več kot dvakrat, zmanjšuje modrice, otekline in tveganje za nekrozo tkiva – ter dolgoročno pomaga obnovljati strukturo kože od znotraj.

**3×**

hitrejše celjenje po liftingu obraza s HBOT v primerjavi s kontrolno skupino

**-35%**

zmanjšanje podplutb 7 dni po liftingu obraza

**0%**

nekroz tkiva pri abdominoplastiki s predoperativno HBOT

Estetska kirurgija je v zadnjem desetletju postala ena najhitreje rastočih vej medicine. S tem pa naraščajo tudi pričakovanja bolnikov: ne le lep rezultat, ampak hiter, varen in čim manj boleč potek okrevanja. Podaljšana oteklina, obsežne podplutbe, počasno celjenje ran in neestetske brazgotine niso le medicinski zapleti – so razlog, da se bolnik po posegu tedne izogiba javnosti in ne doživi rezultata, ki si ga je zamislil.

Vprašanje, ki ga vse pogosteje postavljajo tako kirurgi kot bolniki, se zato glasi: ali obstaja varen, neinvaziven način, da telo po estetskem posegu okreva hitreje in bolje? Odgovor iz rastočega nabora kliničnih dokazov je jasen – in to je hiperbarična kisikova terapija (HBOT).

## | Zakaj estetska kirurgija potrebuje podporo na celični ravni

Vsak estetski poseg – bodisi lifting obraza, abdominoplastika, rinoplastika, blefaroplastika ali liposukcija – predstavlja nadzorovano kirurško travmo. Kirurg reže, premešča in zatezne tkiva. Pri tem se neizogibno prekinajo krvne žile, nastanejo otekline in podplutbe, tkivo pa začasno trpi za pomanjkanjem kisika (lokalno hipoksijo).

Normalno celjenje poteka v treh fazah: vnetni odziv (prvih nekaj dni), proliferativna faza (tvorba novega kolagena in žil, 1–3 tedne) in faza preoblikovanja (zorenje brazgotine, mesece). Kakovost končnega estetskega rezultata je neposredno odvisna od tega, kako učinkovito in hitro telo opravi vsako od teh faz.

Problem nastane, kadar je tkivo po posegu premalo prekravljeno. Brez zadostnega dotoka kisika celice ne morejo tvoriti kolagena, fibroblasti ne proliferirajo, angiogeneza (rast novih žil) stagnira, imunski odziv pa je oslavljen. V najhujšem primeru to vodi v nekrozo – nepovratno odmiranje tkiva, ki zahteva ponovni kirurški poseg in pusti trajne brazgotine.

## Kako HBOT deluje na operirana tkiva

Hiperbarična kisikova terapija naslovi natanko tisto, kar konvencionalna pooperativna nega ne more: globinsko in sistemsko poveča raven kisika v vseh tkivih – tudi tistih, ki jih kirurški poseg začasno odreže od normalne prekrvavitve.

Med sejo bolnik v hiperbarični komori diha 100-odstotni kisik pri tlaku 2,0–2,5 ATA. To poveča delni tlak kisika v krvi za 10- do 15-krat in omogoči, da se kisik raztopi neposredno v krvni plazmi ter doseže tudi predele, kamor rdeče krvničke zaradi prekinjenega ožilja ne pridejo. Na celični ravni ta masivni presežek kisika sproži vrsto regenerativnih mehanizmov [1, 2, 3].

1

### Angiogeneza – rast novih žil

Ciklično nihanje med hiperoksijo (v komori) in normoksijo (po seji) sproži t. i. hiperoksično-hipoksični paradoks: telo zazna relativni padec kisika in aktivira transkripcijski faktor HIF-1 $\alpha$ , ki upregulira VEGF – najmočnejši signal za rast novih kapilar. Nova mikrovaskulatura trajno izboljša prekrvavitev operiranega predela [1, 2].

2

### Sinteza kolagena

Fibroblasti za tvorbo kolagena nujno potrebujejo kisik. Encim prolil hidroksilaza, ki stabilizira kolagenske verige, je neposredno odvisen od parcialnega tlaka kisika v tkivu. HBOT zato pospeši nastajanje strukturno trdnega kolagena v celječi se rani in zmanjša tveganje za hipertrofične brazgotine [2, 3].

3

### Zmanjšanje otekline in vnetja

Hiperbarični kisik povzroči vazokonstrikcijo, ki zmanjša edem, hkrati pa poveča limfatično drenirano. Znižuje raven provnetnih citokinov (TNF- $\alpha$ , IL-6) in zavira prekomerno infiltracijo nevtrofilcev, kar ublaži pooperativno otekline in bolečino [1, 3].

4

### Zaščita pred ishemijsko-reperfuzijsko poškodbo

Ko se po posegu prekrvavitve v tkivu ponovno vzpostavi, nenadni naval kisikovih radikalov lahko poškoduje celice. Predoperativna HBOT (preconditioning) poveča raven endogenih antioksidantov – zlasti hem oksigenaze-1, katalaze in glutationa –, s čimer pripravi tkivo na ta oksidativni šok in prepreči nastanek nekroze [4].

5

### Protibakterijsko delovanje

Visoka tkivna koncentracija kisika je neposredno toksična za anaerobne bakterije, hkrati pa okrepi baktericidno sposobnost belih krvničk (fagocitozo). To znatno zmanjša tveganje za pooperativne okužbe, ki so pri estetskih posegih ena najpogostejših indikacij za revizijsko kirurgijo [3, 4].

6

### Zakaj je HBOT edinstvena?

Nobena posamezna farmakološka učinkovina ne more hkrati spodbuditi angiogeneze, pospešiti sinteze kolagena, zmanjšati otekline, okrepiti imunskega sistema in zaščititi pred ishemijsko poškodbo. HBOT vse to počne sistemsko – in brez stranskih učinkov zdravil.

## Kaj govori znanost: pregled ključnih raziskav

### Meta-analiza 2025: 734 bolnikov, 11 študij

Doslej najobsežnejši sistematični pregled in meta-analiza na temo HBOT v estetski kirurgiji je bil objavljen februarja 2025 v reviji *Aesthetic Plastic Surgery* (avtorji Mortada, González, Hussein in sodelavci) [5]. Analiza je zajela 11 kliničnih študij z **734 bolniki**, od katerih jih je 416 prejelo HBOT kot del pooperativne obravnave. Študije so vključevale lifting obraza, abdominoplastiko, rinoplastiko, blefaroplastiko in liposukcijo.

~11

dni je v povprečju trajalo celjenje pri bolnikih, ki so prejeli HBOT – v primerjavi z bistveno daljšim okrevanjem v kontrolnih skupinah. Pri liftingu obraza je bila razlika še večja: skoraj trikrat krajši čas celjenja [5, 6].

Bolniki, zdravljeni s HBOT, so imeli nižje stopnje pooperativnih zapletov, vključno z okužbami, odpiranjem šivov, ishemijo tkiva in hipertrofičnimi brazgotinami. Pri abdominoplastiki se je celotna stopnja zapletov znižala s približno 33 % na manj kot 9 % [4, 5].

#### ŠTUDIJA – LIFTING OBRAZA

**Fouda Neel in sodelavci (2023)** so v kontrolirani študiji primerjali 9 bolnic po liftingu obraza, ki so prejele HBOT (povprečno 7 sej), z 11 bolnicami brez terapije. Povprečni čas celjenja v HBOT skupini je znašal **13,3 dni**, v kontrolni skupini pa **36,9 dni** ( $p < 0,001$ ). Zadovoljstvo bolnic z estetskim izidom je bilo v HBOT skupini statistično značilno višje [6].

#### ŠTUDIJA – PODPLUTBE PO LIFTINGU

**Stong in Jacono (2010)** sta v študiji, objavljeni v *Archives of Facial Plastic Surgery*, dokazala, da perioperativna HBOT (ena seja pred in ena po posegu pri 2,5 ATA) **zmanjša obseg podplutb za 35 %** sedem dni po liftingu obraza ter pospeši razrešitev otekline za približno 50 %. Avtorja HBOT priporočata zlasti bolnikom, ki si želijo čim krajše okrevanje [7].

#### ŠTUDIJA – ABDOMINOPLASTIKA

**Menashe, Efrati, Heller in sodelavci (2019)** so v obsežni retrospektivni kohortni analizi 356 bolnic po abdominoplastiki ugotovili, da predoperativna HBOT (1–3 seje pri 2 ATA) **zmanjša celotno stopnjo zapletov z 32,6 % na 8,4 %** ( $p < 0,001$ ). Nekroza tkiva – najhujši zaplet v plastični kirurgiji – se je v kontrolni skupini pojavila pri 6,2 % bolnic, v HBOT skupini pa **pri nobeni** (0,0 %;  $p = 0,016$ ). Multivariantna analiza je potrdila, da HBOT zmanjša tveganje za zaplete za več kot 80 % (OR 0,188) [4].

## Pred ali po posegu – kdaj je HBOT najučinkovitejša?

Raziskave kažejo, da je HBOT uporabna tako pred posegom (predoperativna predpriprava oziroma preconditioning) kot po njem (pooperativno okrevanje). Vsak pristop cilja na drugačen mehanizem, idealno pa je kombinirati oba [4, 5, 8].

| Čas uporabe             | Mehanizem in namen                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pred posegom (1–3 seje) | Predpriprava tkiva: povišanje endogenih antioksidantov (HO-1, glutation, katalaza), indukcija tolerance na ishemijo, zaščita pred ishemijsko-reperfuzijsko poškodbo med samim posegom. Dokazano učinkovito pri abdominoplastiki [4]. |
| Po posegu (5–10 sej)    | Pospeševanje celjenja: zmanjšanje otekline in podplutb, spodbujanje angiogeneze in sinteze kolagena, zmanjšanje tveganja za okužbe. Dokazano učinkovito pri liftingu obraza, rinoplastiki, blefaroplastiki [5, 6, 7].                |
| Kombinacija pred + po   | Največji potencialni učinek: tkivo vstopi v poseg pripravljeno, po posegu pa se celjenje pospeši na vseh ravneh. Ta pristop je najbližji idealu celovite perioperativne podpore [5, 8].                                              |

**Praktični nasvet:** Predoperativno sejo je priporočljivo opraviti 1–2 dni pred načrtovanim posegom. Pooperativne seje pa je idealno začeti čim prej po posegu – običajno naslednji dan ali v roku 48 ur –, ko so mehanizmi celjenja še v zgodnji, aktivni fazi.

## | Dolgoročni učinki: pomlajevanje kože od znotraj

HBOT v estetski kirurgiji ni le orodje za hitrejše okrevanje. Rastočo pozornost zbuja dejstvo, da lahko daljši cikli HBOT strukturno pomladijo kožo na histološki ravni – kar je posebej zanimivo za bolnike, ki se odločajo za estetske posege z namenom pomlajevanja.

### Kolagen, elastin in vaskularizacija: študija Hachmo in sodelavci (2021)

V prelomni prospektivni klinični študiji, objavljeni v reviji *Aging*, so raziskovalci iz Sagol Centra za hiperbarično medicino (Medicinski center Shamir, Izrael) pri 13 zdravih moških (povprečna starost 68 let), ki so prejeli 60 sej HBOT pri 2 ATA, s kožnimi biopsijami neposredno dokazali strukturne spremembe v dermisu [9].

**Gostota kolagena**

**Elastična vlakna**

**Vaskularizacija dermisa**

**Senescentne celice**

Za estetsko kirurgijo so ti izsledki izjemno pomembni: bolnik, ki pred posegom ali po njem opravi serijo HBOT, ne le hitreje okreva, ampak telo hkrati gradi novo kolagensko in elastinsko ogrodje v koži – torej natanko tisto, kar estetski poseg želi doseči od zunaj, HBOT spodbuja od znotraj.

### Telomeri in imunosenescenca: sistemski učinek

Ista raziskovalna skupina iz Sagol Centra je v študiji, objavljeni leta 2020 v reviji *Aging*, pri zdravih starejših posameznikih po 60 sejah HBOT dokazala sistemsko podaljšanje telomerov (zaščitnih končnih struktur kromosomov) za več kot 20 % ter zmanjšanje deleža senescentnih T-celic pomagalk za 37 % ( $p < 0,0001$ ) [10]. Telomeri so eden najpomembnejših bioloških označevalcev staranja: njihovo podaljšanje pomeni upočasnitev ali obrat celičnega staranja na genetski ravni. Za estetsko medicino to predstavlja mehanistično razlago, zakaj se strukturne izboljšave v koži po HBOT ohranjajo dolgoročno – in ne izginejo, ko se cikel sej zaključí.

## | Za katere estetske posege je HBOT primerna?

Dosedanje raziskave in klinične izkušnje kažejo, da HBOT ponuja korist pri širokem naboru estetskih posegov. Pri nekaterih je dokazna baza močna (kontrolirane študije), pri drugih pa temelji na opisih primerov in mehanistični logiki, ki pa je konsistentna in dobro razumljena [5, 8].

**Lifting obraza (ritidektomija)**

**Abdominoplastika**

**Rinoplastika**

**Blefaroplastika (kirurgija vek)**

**Liposukcija in konturiranje telesa**

**Kožni presadki in režnji**

## Tipičen protokol za estetske bolnike

| Parameter         | Priporočena vrednost                  |
|-------------------|---------------------------------------|
| Tlak v komori     | 2,0–2,5 ATA                           |
| Trajanje seje     | 60–90 minut                           |
| Predoperativno    | 1–3 seje (zadnja dan pred posegom)    |
| Pooperativno      | 5–10 sej (prilagojeno posegu)         |
| Frekvenca         | 1× dnevno, zaporedni dnevi            |
| Začetek po posegu | Čim prej – idealno v prvih 24–48 urah |

**Pomembno:** Protokol se prilagodi vrsti posega, obsežnosti kirurške travme in individualnemu zdravstvenemu stanju bolnika. Pri obsežnejših posegih (abdominoplastika, obsežen lifting) je smiselno več sej, pri manjših (blefaroplastika) pa zadostuje krajši cikel. Končni protokol vedno določi zdravnik v posvetu s kirurgom.

## Kaj raziskave ne povedo

Kljub dosledno spodbudnim rezultatom je treba razumeti omejitve obstoječe dokazne baze. Večina študij na področju estetske kirurgije in HBOT temelji na manjših kohortah, retrospektivnih analizah ali kontroliranih študijah brez zaslepitve – slednja je pri HBOT metodološko zahtevna, saj navideznega placeba (sham) ni mogoče povsem prikriti. Meta-analiza iz leta 2025 izrecno poudarja, da so potrebne večje, randomizirane kontrolirane študije z enotnimi protokoli, preden bo mogoče oblikovati dokončne klinične smernice [5].

Prav tako ni še jasno, kolikšno je optimalno število sej za posamezno vrsto posega, ali je bolj učinkovit predoperativni ali pooperativni pristop (ali kombinacija obeh), in kako se rezultati razlikujejo glede na starost, kadilski status ali prisotnost kroničnih bolezni.

Pomembno je tudi ločiti med medicinski certificiranimi hiperbaričnimi komorami, ki delujejo pri tlakih 2,0–2,5 ATA (kakršne se uporabljajo v raziskavah in v kliniki OxySphere), in tako imenovanimi "mehkimi komorami" ali wellness napravami pri tlakih pod 1,5 ATA, za katere ni verodostojnih kliničnih dokazov o učinkovitosti pri kirurških aplikacijah [1, 5].

## Komu bi koristilo

HBOT kot perioperativna podpora v estetski kirurgiji je primerna za širok nabor bolnikov, zlasti pa za tiste, pri katerih je tveganje za zaplete povišano ali pri katerih je hitro okrevanje še posebej pomembno:

**Bolniki pred obsežnimi estetskimi posegi** (abdominoplastika, obsežen lifting obraza, konturiranje telesa) – predoperativna predpriprava tkiva dokazano zmanjša tveganje za nekrozo, okužbe in odpiranje ran.

**Kadilci in bivši kadilci** – kajenje kronično zmanjšuje tkivno oksigenacijo in upočasnjuje celjenje. HBOT lahko delno kompenzira ta primanjkljaj, čeprav opustitev kajenja ostaja najpomembnejši ukrep.

**Starejši bolniki** – z leti se zmanjšata kapilarno omrežje in regenerativna sposobnost tkiva. HBOT spodbuja angiogenezo in sintezo kolagena, kar podpre celjenje tudi v starajoči se koži.

**Bolniki z diabetesom ali periferno žilno boleznijo** – pri katerih je celjenje ran pogosto počasnejše in tveganje za zaplete večje.

**Bolniki, ki si želijo čim krajše okrevanje** – profesionalci, javne osebnosti ali kdorkoli, ki si ne more privoščiti dolgega obdobja podplutb in otekline.

**Bolniki po revizijskih posegih** – ko je tkivo že enkrat operirano, je prekrvavitev pogosto slabša, celjenje pa počasnejše. HBOT lahko bistveno pripomore k boljšemu izidu ponovne operacije.

**Bolniki z zapletenim celjenjem** – počasno celjenje, dehiscenca šivov, nastajajoče nekroze, ogroženi kožni presadki ali režnji – vse to so situacije, kjer je HBOT medicinsko utemeljena in pri nekaterih uradno odobrena (UHMS).

## Sklepna ocena

Hiperbarična kisikova terapija v estetski kirurgiji ni alternativna ali eksperimentalna metoda – je na dokazih temelječ, mehanistično razumljen in klinično preverjen pristop k perioperativni podpori. Sistematični pregled iz leta 2025 z 734 bolniki, kontrolirane študije pri liftingu obraza in obsežna retrospektivna analiza pri abdominoplastiki dosledno kažejo isti vzorec: hitrejše celjenje, manj zapletov, boljši estetski rezultati.

Dodana vrednost HBOT pa presega samo okrevanje. Študije iz Sagol Centra dokazujejo, da HBOT na histološki ravni obnavlja kolagen, elastin in kapilarno mrežo v koži – natanko tiste strukture, katerih upad je razlog, da se bolniki sploh odločijo za estetski poseg. HBOT tako ne le podpre kirurški rezultat, ampak ga dopolni z biologijo od znotraj.

V OxySphere verjamemo, da si vsak bolnik pred estetskim posegom ali po njem zasluži najboljše pogoje za celjenje. Z medicinsko certificirano komoro, ki deluje pri tlakih do 2,5 ATA – enakih, kot so jih uporabili v citiranih raziskavah –, lahko to podpora zagotovimo tudi v Sloveniji.

## VIRI IN LITERATURA

- 1 Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP et al. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen*. 2005;13(6):558–564.
- 2 Hachmo Y, Hadanny A, Hachmo R et al. The development of hyperbaric oxygen therapy for skin rejuvenation and treatment of photoaging. *Loma Linda University Publications*. Dostopno na: experts.llu.edu
- 3 Francis A, Baynosa RC. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Compromised Graft or Flap. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017;6(1):23–32.
- 4 Menashe S, Shaked G, Efrati S, Heller L et al. Hyperbaric Oxygen Preconditioning Can Reduce Postabdominoplasty Complications: A Retrospective Cohort Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(11):e2519. Dostopno na: pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6846320/
- 5 Mortada H, González JE, Hussein YM et al. Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy as an Adjunct in Aesthetic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Postoperative Outcomes and Complications. *Aesthet Plast Surg*. 2025;49(9):2498–2512.
- 6 Fouda Neel O, Mousa AH, Al-Terkawi RA, Bakr MM, Mortada H. Assessing the Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy on Facelift Outcomes: A Case–Control Study. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2023;5:ojad065. Dostopno na: pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10387739/
- 7 Stong BC, Jacono AA. Effect of Perioperative Hyperbaric Oxygen on Bruising in Face-lifts. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12(5):356–358.
- 8 IntechOpen. Enhancing Postoperative Healing with Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications in Plastic Surgery Procedures. 2024. Dostopno na: intechopen.com/chapters/1197117
- 9 Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on the pathophysiology of skin aging: a prospective clinical trial. *Aging*. 2021;13(22):24500–24510. Dostopno na: pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8660605/
- 10 Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R et al. Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells: a prospective trial. *Aging*. 2020;12(22):22445–22456. Dostopno na: aging-us.com/article/202188/text
- 11 Rossi Meyer MK, Kandathil CK, Saltychev M, Wei EX, Most SP. Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Treatment in Facial Plastic and Reconstructive Surgery: A Systematic Review. *Facial Plast Surg Aesthet Med*. 2025.
- 12 Rojas-Vaca V, Díaz-Arriaga JA et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in Plastic, Aesthetic, and Reconstructive Surgery: Systematic Review. *Surg Innov*. 2023;12(1):3. Dostopno na: mdpi.com/2038-9582/12/1/3

SKLOP

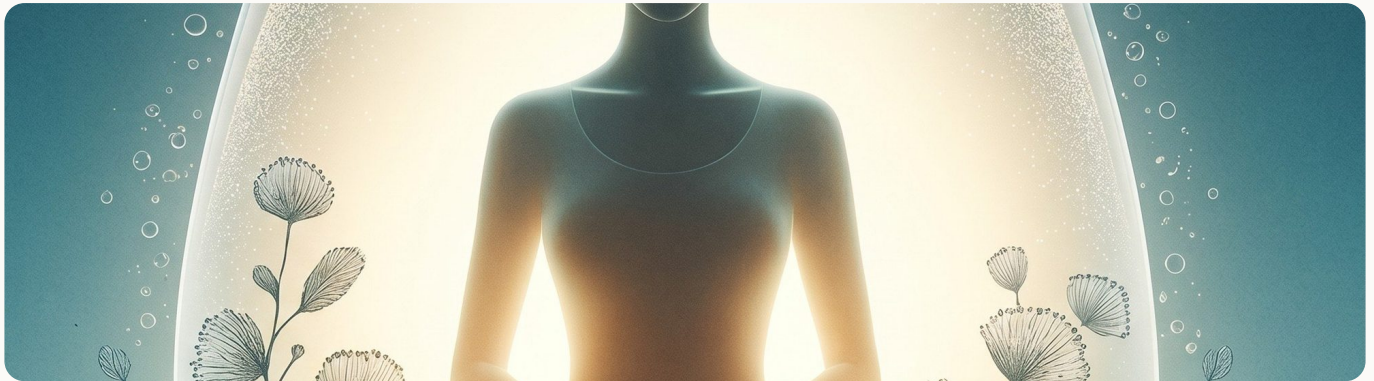
# 05

## Reproduktivna in hormonska medicina

Prekrvavitev, celična hipoksija in raziskovalna vloga HBOT v reproduktivni in endokrini medicini.

# 13 HBOT kot raziskovalna podpora pri pripravi na IVF

kisik, prekrvavitev in reproduktivno tkivo



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Vse tri pomembne sestavine zanositve — kakovost jajčec, kakovost semenčic in stanje maternične sluznice — so po sodobni reproduktivni literaturi neposredno odvisne od dobre prekrvavljenosti in oskrbe s kisikom. Najnovejše raziskave, vključno s prelomno kitajsko kohorto Meng iz novembra 2025 in meta-analizo moške plodnosti iz 2025, kažejo obetavne rezultate hiperbarične kisikove terapije (HBOT) pri pripravi obeh partnerjev na postopek zunajtelesne oploditve.

### 7–8 mm

debelina maternične sluznice, ki jo klinične smernice štejejo za pogoj uspešnega ugnezdjenja zarodka

### 4–7 sej

število terapij s kisikom, ki je v študiji iz 2025 pri jajčnikih dalo največje učinke

### 63 % vs. 37 %

delež zanositev partnerk po pripravi moškega s HBOT v primerjavi s skupino brez nje

Par, ki je za sabo že imel tri neuspešne cikle umetne oploditve. Ženska po več posegih izpraskanja maternice, pri kateri ultrazvok ob vsakem ciklu pokaže, da maternična sluznica preprosto ne raste dovolj, kljub estrogenom in drugim zdravilom. Mlajši moški, pri katerem so v analizi semena ugotovili veliko poškodb dednega materiala v semenčicah, vzroka pa zdravniki ne najdejo. To so vsakdanji portreti bolnic in bolnikov reproduktivnih centrov po Evropi — in prav za njih raziskovalci že dve desetletji preučujejo, ali bi terapija s čistim kisikom v hiperbarični komori lahko pripravila boljše okolje za uspešno zanositev in zdravo nosečnost.

Postopek zunajtelesne oploditve, v stroki znan kot IVF (*in vitro* fertilizacija), v poenostavljenem pogledu temelji na treh stebrih: **kakovostna jajčeca**, ki jih jajčniki dajo med stimulacijo, **kakovostne semenčice**, ki bodo jajčece oplodile, in **dovolj debela ter dobro prekrvavljena maternična sluznica**, v katero se bo zarodek po prenosu lahko ugnezdil. Vsi trije stebri so po objavljeni literaturi izjemno občutljivi na to, kako dobro je tkivo oskrbljeno s kisikom in kako močno je obremenjeno z notranjim »rjavenjem« celic — tako imenovanim oksidativnim stresom. Prav na ti dve področji pa hiperbarični kisik posega najgloblje.

## | Zakaj kisik tako neposredno vpliva na uspeh umetne oploditve

Reproduktivni sistem ženske je izjemno občutljiv na to, koliko kisika dobivajo posamezna tkiva. Proces, kot so zorenje jajčec v jajčniku, rast maternične sluznice in ugnezdjenje zarodka, potrebujejo dobro delujočo mrežo majhnih krvnih žilic. Kadar ta mreža odpove — bodisi zaradi staranja, brazgotin po posegih, kroničnega vnetja v mali medenici ali

endometrioze — tkivu zmanjka kisika. To stanje stroka imenuje **tkivna hipoksija**, in je v reproduktivni literaturi neposredno povezano z upadom plodnosti.

Pri ženskah z **odpornim tankim endometrijem** (sluznico maternice, ki kljub vsem zdravilom ne zraste do potrebne debeline) je v ozadju pogosto eden od naslednjih dejavnikov, ki jih opisuje literatura. Pogosto gre za **brazgotinasto tkivo** po posegih izpraskanja maternice ali po krvavitvah po porodu — to stanje stroka imenuje Ashermanov sindrom oziroma intrauterine adhezije, kar pomeni, da so se v maternici zaceljene zarastline. Drugi pogost vzrok je **visoka upornost krvnih žil** v maternici, ki jo zdravnik vidi na posebnem ultrazvoku z merjenjem pretoka (Dopplerjev pregled). Tretji dejavnik je trajna lokalna pomanjkanje kisika v sluznici, četrti pa **slab odziv jajčnikov na hormonsko stimulacijo** — stanje, ki ga reproduktivni zdravniki označujejo s kratico POR (*poor ovarian response*) in pri katerem ženska kljub stimulaciji pridobi le malo jajčec.

Pri moških je glavni vzrok težav drugačen, vendar ravno tako povezan s kisikom. V semenu se zaradi različnih razlogov nakopičijo zelo agresivne molekule, ki jim stroka pravi **reaktivne kisikove spojine** (kratica ROS — angl. *reactive oxygen species*). Te molekule poškodujejo membrane semenčic in razdrobijo dedni material v njihovih jedrih. To zadnje stanje se imenuje **fragmentacija DNK semenčic**, in je po objavljeni literaturi neposredno povezano s ponavljajočimi se splavi ter s tem, da se razvoj zarodka ustavi po tretjem dnevu — kar v IVF postopku pomeni neuspeh kljub na videz uspešni oploditvi.

**Kaj to pomeni v praksi?** Pri vsakem ciklu IVF mora reproduktivni center oceniti, ali je sluznica maternice na dan pred prenosom zarodka dovolj debela in ali so zarodki, pridobljeni iz oplojenih jajčec, ustrezne kakovosti. Kadar ni nobenega od tega, se cikel pogosto prekliče ali pa se prenos zarodka kasneje ne konča z nosečnostjo — kar za par pomeni izgubljen čas, dodatne stroške in veliko čustveno breme. Prav za to skupino bolnikov so raziskovalci sistematično preučevali, ali bi terapija s čistim kisikom v komori lahko izboljšala končni izid.

## **Mehanizmi: zakaj raziskovalci verjamejo v zdravljenje s kisikom pod tlakom**

V hiperbarični komori bolnica ali bolnik diha 100-odstotni medicinski kisik pri tlaku, ki je dva do dva in polkrat višji od običajnega zračnega tlaka na morski gladini. V stroki se ta tlak označuje s kratico ATA (atmosfera absolutna), tako da je 2,0 ATA enako dvojnemu tlaku ob morju. Pri tem zvišanem tlaku po fizikalnih zakonih (Henryjev zakon o topnosti plinov) v krvni plazmi raztopi **do desetkrat več kisika kot pri običajnem dihanju**. To je ključna razlika: takšna plazma, prepojena s kisikom, lahko prodre tudi po brazgotinastih ali zoženih kapilarah, kjer rdeče krvne celice — običajni prenašalci kisika — ne morejo več nemoteno potovati. Z drugimi besedami: kisik dospe natanko tja, kjer ga primanjkuje — v stanjšano sluznico, ishemični jajčnik, slabo prekrvavljeno testikularno tkivo.

To je fizikalna osnova. Avtorji raziskav pa so opisali tudi vrsto specifičnih bioloških mehanizmov, prek katerih bi terapija s kisikom v komori lahko vplivala na pripravo telesa na umetno oploditev:

1

### Spodbujanje rasti novih krvnih žil

Avtorji navajajo, da kisik v komori v slabo prekrvavljenih tkivih sproži dvig posebnega ravnega faktorja (v stroki znanega kot VEGF), ki je glavni naravni signal za nastanek novih kapilar — najmanjših krvnih žilic, ki tkivu dovajajo hranila in kisik. Srbski raziskovalci pod vodstvom Mitrovića so na ultrazvoku zares dokumentirali nastanek goste mreže novih žilic pod maternično sluznico po seriji terapij.

2

### Pametna prevara celic

Med samo terapijo telo plava v izobilju kisika, takoj po izstopu iz komore pa raven hitro upade nazaj na običajno. Celice ta nenaden padec zmotno razumejo kot pomanjkanje kisika in sprožijo zaščitne procese: aktivacijo signalnih beljakovin (HIF-1 $\alpha$ ) in posebnih encimov sirtuinov, predvsem SIRT1 — beljakovine, ki obnavlja mitohondrije, torej male »elektrarne« znotraj celic. To je v stroki znano kot paradoks hiperoksije-hipoksije in je eno najbolj zanimivih sodobnih odkritij na tem področju.

3

### Obnova energijskih elektrarn v jajčcih

Pri ženskah po 35. letu se v jajčcih kopičijo agresivne molekule, ki poškodujejo mitohondrije — male energijske elektrarne v vsaki celici. Ker je zorenje jajčeca in pravilna delitev kromosomov energetsko najzahtevnejši proces v človeškem telesu, oslabljeni mitohondriji vodijo v napake delitve (znane kot aneuploidije) in posledično v spontane splave. Avtorji navajajo, da terapija s kisikom prek aktivacije SIRT1 te elektrarne »prebudi« in jim povrne zmogljivost.

4

### Pomiritev vnetnih procesov v mali medenici

Po raziskavah terapija s kisikom znižuje raven vnetnih sporočilcev (najpomembnejši med njimi sta TNF- $\alpha$  in IL-6) ter zvišuje raven protivnetnih (kot je IL-10). Pri bolnicah z endometrioza ali kroničnim vnetjem v mali medenici to pomeni, da maternica postane manj sovražno okolje za zarodek. Hkrati to pomaga vzpostaviti tako imenovano imunsko toleranco — sposobnost ženskega telesa, da sprejme zarodek, ki nosi tudi očetove gene, in ga ne »napade« kot tujek.

5

### Zaščita semenčic pred poškodbami

Pri moških je glavni krivec težav s plodnostjo previsoka raven agresivnih kisikovih molekul v semenu (omenjenih ROS), ki razdrobijo dedni material v semenčicah. V metaanalizi osmih kliničnih študij iz leta 2025 (objavljeni v reviji *Medical Gas Research*) avtorji navajajo, da terapija s kisikom v komori paradoksalno spodbudi naravne antioksidativne obrambe telesa, znižuje raven škodljivih molekul in izboljša obliko ter gibljivost semenčic.

6

### Kisik prodre tja, kamor kri ne more

Pri brazgotinasti maternici ali ishemičnih (slabo prekrvavljenih) predelih jajčnika rdeče krvne celice — naši običajni prenašalci kisika — težko dosežejo predele pomanjkanja. Plazma, prepojena s kisikom v komori, pa rdečih krvničk za prenos sploh ne potrebuje. To pomeni, da lahko obide ta vaskularni zid in kisik dostavi prav tja, kjer ga klasično dihanje nikoli ne bi moglo pripeljati. To je morda najpomembnejša fizikalna prednost hiperbarične terapije pri pripravi na umetno oploditev.

## Endometriji: ko sluznica preprosto ne raste

Maternična sluznica — endometriji — je tisti del maternice, ki se vsak menstrualni cikel obnovi in pripravi za morebitno noseč-

nost. Klinične smernice navajajo, da je za uspešno ugnezdenje zarodka po prenosu praviloma potrebna debelina **vsaj 7 do 8 milimetrov**, sluznica pa mora biti dobro prekrvavljena. Pri delu bolnic pa estrogeni, sildenafil (zdravilo, ki razširi žile, znano tudi pod imenom Viagra), aspirin in druga dopolnila ne dosežejo zadostnega učinka — njihov endometriji preprosto ostane pretanek. V stroki temu pravijo *odporen tanek endometriji*. Prav za to skupino bolnic so raziskovalci sistematično preučevali, ali bi terapija s kisikom v komori lahko spremenila izid.

#### PIONIRSKA ŠTUDIJA

### MITROVIĆ IN SODELAVCI, 2006 — RANDOMIZIRANA ŠTUDIJA S PRIKAZOM PREKRVAVLJENOSTI MATERNICE NA ULTRAZVOKU

Raziskovalci z Inštituta za hiperbarično medicino in Klinične univerze za ginekologijo »Narodni front« v Beogradu so v triletni randomizirani študiji vključili **32 žensk z neopredeljeno neplodnostjo**. Vsakodnevna terapija pri 2,3 ATA (torej tlak 2,3-krat višji od zračnega), 70 minut na sejo, 7 zaporednih dni od 5. dneva menstrualnega cikla. Učinek so spremljali s posebnim ultrazvočnim pregledom, ki natančno meri pretok krvi v žilah maternice (Dopplerjev ultrazvok).

Avtorji so poročali o izstopajočih izsledkih: debelina sluznice ob ovulaciji je dosegla **11,0 ± 2,6 mm** — torej krepko nad pragom potrebnih 7 do 8 mm. Statistično pomembno se je izboljšala tudi morfološka kakovost sluznice ( $p < 0,001$ ), ultrazvočno mapiranje žil pod sluznico pa je razkrilo **intenzivno mrežo novih kapilar z izjemno nizkim pretočnim uporom** ( $R_i < 0,45$ ). Nizek upor pomeni, da kri prosto teče in da v sluznici ni krčev žil. Pomemben podatek: učinek se je prenesel tudi v naslednji menstrualni cikel po koncu terapije.

#### DOSLEJ NAJVEČJA ŠTUDIJA NA TO TEMO

### CHEN IN SODELAVCI, 2023 — BOLNICE, PRI KATERIH NI NIČ DRUGEGA DELOVALO

Raziskovalci z univerzitetne bolnišnice Xiangya v Changshi (Centralna južna univerza, Kitajska) so pri kar **146 bolnicah s tako imenovanim odpornim tankim endometrijem** preučevali učinek terapije s kisikom pred prenosom zamrznjenega zarodka. To je najtežja klinična podskupina, kakršno si je mogoče predstavljati: vse bolnice so že prejele standardna in dopolnilna zdravila — estrogen v visokih odmerkih, vaginalni sildenafil, aspirin, kitajska zelišča — pa sluznica vseeno ni dosegla potrebne debeline. Velika večina je imela tudi zarastline v maternični votlini (intrauterine adhezije).

Protokol terapije: tlak 2,5 ATA, vsaka seja 100 minut (od tega 70 minut čistega kisika), najmanj 10 zaporednih dni v prvi polovici menstrualnega cikla pred dnem, ko se sluznica spremeni v stanje primerno za prenos zarodka.

Avtorji so poročali o pomembnem povečanju debeline sluznice na dan njene priprave na prenos zarodka — iz povprečnih **5,76 milimetra na 6,57 milimetra** (statistična značilnost  $P = 0,002$ ), ob hkratnem zniževanju števila preklicanih ciklov. Sklep raziskave je optimističen: terapija s kisikom pred pripravo endometrija prispeva k pomembnemu povečanju debeline in olajša ugnezdenje zarodka pri tej najtežji skupini bolnic.

## Jajčniki: ko hormonska stimulacija ne prinese dovolj jajčec

Eden najtrših klinično-reproduktivnih izzivov je tako imenovani **slab odziv jajčnikov na hormonsko stimulacijo**. V stroki se uporablja kratica POR (*poor ovarian response*) — ki preprosto pomeni, da ženska kljub hormonskim spodbudam pridobi le malo jajčec, in da je njihova kakovost slabša. Glede na različne dejavnike tveganja se to stanje pojavlja pri pet do trideset odstotkih vseh stimulacijskih ciklov. Obstoječa dopolnilna zdravila in dodatki — kot so rastni hormon, koencim Q10, dehidroepiandrosteron (DHEA) — po objavljenih meta-analizah dajejo nekonsistentne rezultate.

In prav v to sliko v letu 2025 vstopi raziskava, ki je v stroki naletela na velik odmev.

**MENG IN SODELAVCI, 2025 — NATANČNO »DOZIRANJE« KISIKOVE TERAPIJE PRI BOLNICAH S SLABIM OVARIJSKIM ODZIVOM**

Raziskovalci s pekinške bolnišnice Chao-Yang (Capital Medical University) so v študiji vključili **41 bolnic, starih od 20 do 45 let, s slabim odzivom jajčnikov**. Cilj: oceniti, ali terapija s kisikom v komori izboljša izplen jajčec in kakovost zarodkov, in — kar je še posebej dragoceno — ugotoviti, koliko sej je v resnici potrebno za maksimalen učinek.

Po uvedbi terapije s kisikom se je statistično pomembno povečalo število pridobljenih jajčec, delež pravilno oplojenih jajčec (kar v stroki imenujejo 2PN zigote — gre za jajčeca z dvema pravilno vidnima jedroma na 1. dan po oploditvi), in skupno število zarodkov, primernih za prenos. Avtorji so podatke obdelali z najstrožjimi statističnimi modeli, ki upoštevajo vplive starosti, telesne mase, nivoja anti-Müllerjevega hormona (AMH — laboratorijski kazalnik ovarijske rezerve) in vrste hormonske terapije. Tudi po tem rezultatu strogi obdelavi je učinek kisika ostal statistično pomemben in **od drugih dejavnikov neodvisen**.

Najbolj praktičen zaključek pa je tale: avtorji so z naprednimi statističnimi metodami pokazali, da izplen jajčec naraste že po prvih dveh sejah, krivulja pa doseže **plato pri štirih do sedmih sejah**. Več sej dodatnih ugodnih učinkov ne prinaša. To je za reproduktivne klinike pomembna informacija — pomeni, da terapevtski učinek dosežemo z zelo natančno »dozo« in da bolnice ni treba po nepotrebnem obremenjevati z desetimi sej.

**4–7**

sej terapije s kisikom v komori je po raziskavi Meng (2025) **optimalno število** pri ženskah s slabim odzivom jajčnikov. Po sedmi seji se krivulja izboljšanja izravna — kar pomeni, da terapija ne zahteva pretiranih obremenitev bolnice in stroškov dodatnih obiskov.

**Moški dejavnik: kako HBOT vpliva na kakovost semenčic**

Predstava, da je neuspeh umetne oploditve »ženska težava«, je v sodobni reproduktivni medicini popolnoma preživeta. Statistični podatki kažejo, da so dejavniki na strani moškega bodisi **primarni bodisi sodelujoči vzrok v več kot polovici vseh primerov neplodnosti parov**. Visoka stopnja poškodb dednega materiala v semenčicah (strokovno: fragmentacija DNK semenčic) je po objavljeni literaturi neposredno povezana s ponavljajočimi se splavi, z zaustavitvijo razvoja zarodka po tretjem dnevu in s slabšo uspešnostjo postopkov IVF in ICSI (postopek, pri katerem embriolog z mikropipeto eno samo izbrano semenčico vbrizga neposredno v jajčece).

Prav zato je poseben prostor v sodobnih reproduktivnih protokolih namenjen tudi pripravi moškega — in tu so raziskave o terapiji s kisikom v zadnjih letih prinesle obetavne podatke.

**NAJNOVEJŠA META-ANALIZA, 2025****META-ANALIZA MOŠKE PLODNOSTI — SISTEMATIČNI PREGLED OSMIH KLINIČNIH ŠTUDIJ**

Sistematični pregled in meta-analiza, objavljena leta 2025 v reviji *Medical Gas Research*, je strnila izsledke **osmih kliničnih študij** o učinku terapije s kisikom v komori na moško idiopatsko neplodnost (neplodnost, kjer zdravniki kljub vsem preiskavam jasnega vzroka ne najdejo). Avtorji zaključujejo, da terapija dosledno znižuje delež semenčic z okvarjeno obliko in povečuje delež živih in gibljivih semenčic.

Mehanizmi, ki jih avtorji navajajo, so trije: spodbujanje rasti novih krvnih žil v testikularnem tkivu, znižanje fruktoze v semenski plazmi (kar optimizira encimsko delovanje semenčic) in učinkovita zaustavitev škodljivih kisikovih molekul (ROS), ki sicer poškodujejo dedni material.

**METELEV IN SODELAVCI, 2015 — DRASTIČEN PADEC POŠKODB DNK IN SKORAJ PODVOJENA ZANOSITEV PARTNERK**

Pri 60 moških z idiopatsko neplodnostjo, ki so bili pred postopkom umetne oploditve deležni serije terapij s kisikom, so avtorji uporabili napredni laboratorijski test (TUNEL test) za oceno poškodb dednega materiala v semenčicah. Rezultati so bili izstopajoči: delež semenčic s poškodbami DNK se je v skupini s terapijo znižal iz **33,2 % na 11,9 %** — torej skoraj na tretjino izhodiščne vrednosti. Hkrati se je raven škodljivih kisikovih molekul v semenu zmanjšala za več kot polovico (iz 0,89 na 0,39 mV/s). Pri tridesetih bolnikih v kontrolni skupini brez terapije nobena od teh sprememb ni bila zabeležena.

Še bolj poveden pa je končni klinični izid — ali so partnerke teh moških po umetni oploditvi dejansko zanosile. V skupini s terapijo s kisikom je do zanositve prišlo v **kar 63,3 % primerov** (38 od 60 parov), v primerjalni skupini brez terapije pa le v 36,7 % (11 od 30). Avtorji zaključujejo, da izboljšana celovitost dednega materiala na strani moškega **neposredno vpliva na preživetje zarodka in s tem na uspeh celotnega postopka**.

Pri težkih oblikah neplodnosti, kot je **azoospermija** (popolno pomanjkanje semenčic v izlivu), kjer se zdravniki zatekajo h kirurški pridobitvi semenčic neposredno iz mod (postopek se imenuje TESE), se je terapija s kisikom izkazala za koristno predpripravo. Pri kar 80 % bolnikov so avtorji opisali pozitivne mikroskopske spremembe testikularnega tkiva, povprečno število semenčic, najdenih v modih, pa se je **več kot podvojilo** — z 8,4 milijona na 15,7 milijona na mililiter. Pri kombinaciji takšne kirurške ekstrakcije s terapijo s kisikom in poznejšim postopkom oploditve so avtorji pri tej najtežji populaciji parov poročali o približno 30-odstotni stopnji živorojenih nosečnosti.

## Kako stroka gleda na to: stališča ESHRE in ASRM

Pri uvajanju katerekoli nove dopolnilne metode v reproduktivno medicino se stroka naslanja na stališča dveh najbolj referenčnih strokovnih združenj na svetu: **ESHRE** (Evropsko združenje za človeško reprodukcijo in embriologijo) in **ASRM** (Ameriško združenje za reproduktivno medicino). Obe združenji svoje smernice oblikujeta zelo previdno, saj sta zavezani temu, da bolnike zaščitita pred neetičnimi finančnimi obremenitvami z nedokazanimi terapijami.

V letih 2024 in 2025 je ESHRE izdal obsežen osnutek smernic za dobre klinične prakse pri uporabi dopolnil k umetni oploditvi (v stroki imenovanih *IVF add-ons*). V tem dokumentu je strokovno združenje pregledalo kar **27 različnih dopolnilnih terapij** — vključno z infuzijami plazme bogate s trombociti (PRP), vbrizganjem majhnih ranic v sluznico (postopek imenovan »scratching« endometrija), kortikosteroidi in različnimi imunološkimi testiranj.

Pomembna ugotovitev za naše bralce: **terapija s kisikom v komori v tem strogem strokovnem pregledu ni bila specifično in poimensko zavrnjena** kot škodljiva ali izrecno odsvetovana — kot so bile nekatere druge metode. ESHRE jo uvršča v širši okvir terapij za uravnavanje oksidativnega stresa, kjer velja temeljno strokovno vodilo: dokazi so obetavni, vendar so randomizirane kontrolirane študije (RCT — najbolj zahteven tip raziskav, kjer bolnice naključno razdelijo v skupini in primerjajo izide) še nezadostne, da bi terapija postala prvi klinični standard.

V krovnih združenjih same baromedicine (UHMS — ameriško hiperbarično društvo, in EUBS — evropsko združenje za podvodno in baromedicino) je terapija pri reproduktivnih indikacijah uvrščena med **obetavne, »raziskovalne« indikacije** (angl. *investigational HBOT indications*). Po objavljeni literaturi torej obetavna, vendar (še) ne uradno priznana s strani UHMS in evropskega odbora za hiperbarično medicino ECHM.

## Kakšni protokoli so v reproduktivnih študijah najbolj uporabljeni

Različne reproduktivne študije se v izbiri parametrov terapije zelo približujejo skupnemu razponu, ki ga UHMS in EUBS smernice opredeljujeta kot prag učinkovitosti. **Pomemben varnostni in učinkovitostni poudarek**, ki ga moramo pri tem omeniti: na trgu se zadnja leta širijo tako imenovane »mehke« prenosne komore, ki delujejo pri tlakih do 1,3 ATA. Po smernicah krovnih združenj te komore **ne dosegajo praga, pri katerem bi se aktivirali biološki procesi obnove** — torej spodbujanje matičnih celic in nastanek novih kapilar. Klinično relevantni reproduktivni učinki, ki so opisani v citirani literaturi, zahtevajo trdne, medicinsko atestirane komore, ki delujejo pri tlakih nad 1,4 ATA — najpogosteje med 2,0 in 2,5 ATA.

| Parameter terapije                        | Tipičen razpon v reproduktivnih študijah                                                                      |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tlak v komori                             | 2,0 do 2,5 ATA (»mehke« komore pod 1,4 ATA niso dovolj)                                                       |
| Trajanje seje                             | 60 do 100 minut, najpogosteje 70–90 minut čistega kisika                                                      |
| Pogostost                                 | 1× dnevno, najpogosteje 5× tedensko                                                                           |
| Časovni okvir pri slabem odzivu jajčnikov | 4 do 7 sej med hormonsko stimulacijo, zaključek 24 do 48 ur pred odvzemom jajčec (po Meng, 2025)              |
| Časovni okvir pri tankem endometriju      | Vsaj 10 dni v prvi polovici menstrualnega cikla pred dnem priprave sluznice za prenos zarodka (po Chen, 2023) |
| Časovni okvir za pripravo moškega         | Serijske sej pred postopkom umetne oploditve, najpogosteje 10 do 20 sej (po Metelev, 2015)                    |

**Dober varnostni temelj:** Avtorji raziskav navajajo, da so kontraindikacije za terapijo s kisikom pri reproduktivnih indikacijah minimalne — pred prvo terapijo jih zdravnik vedno preveri. Ravno reproduktivni protokoli s sejami trajanja 60 do 90 minut sodijo med **najbolj varne** v hiperbarični medicini, saj se uporabljajo nizki do srednji tlaki (2,0 do 2,5 ATA) v krajših sejah, kar minimizira tveganje za kakršnekoli neželene učinke.

## Kje v Evropi se HBOT že uveljavlja v okviru postopkov umetne oploditve

Uvajanje terapije s kisikom v reproduktivno medicino je odvisno od regulativnega in inovacijskega okolja vsake države. Znotraj Evrope sta se kot vodilna integratorja izoblikovali **Poljska in Češka** — državi, kjer je trg čezmejne reproduktivne oskrbe (parov, ki za umetno oploditev potujejo v drugo državo) zelo razvit in privablja bolnice iz Nemčije, Velike Britanije, ZDA in tudi iz sosednjih držav. To dvojje pomeni, da gledamo trga, kjer so kliniki v stalni mednarodni konkurenci in zato hitro vključujejo nove, znanstveno utemeljene metode.

Na **Poljskem** je vodilna mreža INVICTA, predvsem njen specializirani center NAMI Medical Resort & Clinic v Sopotu, razvila petdnevni rezidenčni program imenovan **NAMI OOCYTE** — namenjen prav ženskam z nizko ovarijsko rezervo, torej tistim, ki so imele za sabo več neuspešnih stimulacij. V tem programu se klasična reproduktivna medicina prepleta z ovarijsko mezoterapijo (vbrizgavanjem plazme in matičnih celic neposredno v jajčnike), **vsakodnevno terapijo s kisikom v eni največjih poljskih trdnih komor** ter dietno in nevrološko podporo. Terapija s kisikom torej ni stranski dodatek, temveč jedrni del protokola.

Na **Češkem** — z več kot 50 vrhunskimi reproduktivnimi klinikami in dolgo tradicijo (prvi »otrok iz epruvete« iz tega dela Evrope se je rodil leta 1982) — je model nekoliko drugačen. Integracija temelji na partnerskih povezavah med vodilnimi reproduktivnimi centri (Reprofit International v Brnu, IVF CUBE, GENNET, FertilityPort) in specializiranimi baromedicinskimi centri (Centrum Barokomor in OxyTherapy v Pragi). Bolnice pogosto med samim zdravljenjem obiščejo te centre po priporočilu klinike. Na uporabniških forumih, kot je češki **Modrý koník**, se odkrito delijo izkušnje: ženske govorijo o tem, kako jim je »kisikova komora« po več neuspešnih ciklih pomagala spraviti sluznico iz štirih milimetrov na osem in več, kar je omogočilo prvi uspešen prenos zarodka.

Slovenija je v geografskem in funkcionalnem pogledu med tema dvema modeloma: dovolj blizu evropskim reproduktivnim centrom in z dovolj razvitimi domačimi baromedicinskimi kapacitetami, da je integracija pristopa po vzoru Poljske in Češke smiselna možnost — seveda v dogovoru z lečečim ginekologom in v okviru reproduktivnega centra, ki vodi vaš postopek.

## | Kaj raziskave še ne povedo (in kje je potrebna previdnost)

Pošten pregled literature zahteva, da na to vprašanje odgovorimo neposredno. Terapija s kisikom v komori pri pripravi na umetno oploditev **ni univerzalna rešitev** in dosedanja literatura nakazuje nekaj omejitev, ki jih je smiselno pošteno postaviti na mizo.

**Neplodnost je multifaktorialna.** Če je razlog za neuspešen postopek umetne oploditve genetska napaka v zarodku samem (kar je dokaj pogost dejavnik pri ženskah po 38. letu) ali kromosomska napaka, terapija s kisikom embriološkega problema ne more nadomestiti. Terapija namreč deluje na *okolje* — maternico, jajčnik, semenčice — ne na zarodek samega.

**Protokoli niso popolnoma poenoteni.** Med različnimi študijami se uporabljajo različni tlaki (od 2,0 do 2,5 ATA), različna trajanja sej (od 70 do 100 minut), različno število sej (od 7 do več kot 20) in različni časovni okviri v menstrualnem ciklu. Meng (2025) sicer postavlja jasen okvir za pripravo jajčnikov (4 do 7 sej med stimulacijo), Chen (2023) pa za pripravo endometrija (vsaj 10 dni v prvi polovici cikla). Smernice UHMS in EUBS pa še ne podajajo enotnega ginekološkega standarda.

**Še ni uradna UHMS ali ECHM indikacija.** Priprava na umetno oploditev in zdravljenje tankega endometrija sta v aktivnem znanstvenem proučevanju, vendar nista uvrščena med uradno priznane indikacije UHMS (ameriškega hiperbaričnega društva) niti ECHM (evropskega odbora za hiperbarično medicino). Gre za *off-label*, raziskovalno področje uporabe — kar pomeni, da terapija ima znanstveno utemeljitev in kliničnih izsledkov, vendar (še) ni del uradnih obveznih protokolov.

**Manjkajo veliki multicentrični RCT-ji.** Tako kohorta Chen (2023) s 146 bolnicami kot nedavna kitajska študija Meng (2025) sta metodološko zahtevni in dragoceni, vendar ne nadomestita potrebe po obsežnejših randomiziranih kontroliranih študijah, ki bi vključevale večjo populacijo iz različnih centrov. Smernice ESHRE 2024/2025 izrecno pozivajo k dodatni izgradnji RCT baze, preden bi terapija postala uradni klinični standard prve izbire.

**Pri ženskah z normalno debelim endometrijem in dobrim ovarijskim odzivom dodatna korist v obstoječi literaturi ni dokazana.** Pozitivni signali se v raziskavah pojavljajo predvsem pri jasno definiranih kliničnih podskupinah — pri tankem endometriju, slabem odzivu jajčnikov, brazgotinastih maternicah in pri moških z visokim deležem poškodb DNK semenčic. Pri ženskah brez teh težav koristi raziskave (zaenkrat) ne potrjujejo.

## | katerim bolnikom bi lahko HBOT najbolj koristila?

Iz objavljenih študij se izriše precej dosledna slika o tem, kateri bolniki v raziskavah najbolj prepričljivo odgovorijo na terapijo s kisikom v sklopu priprave na umetno oploditev. Po podatkih iz literature so to predvsem naslednji profili:

**Ženske z odpornim tankim endometrijem (debelina manj kot 7 milimetrov), pri katerih standardna zdravila niso dosegla zadostnega odziva.** To je profil bolnic iz študije Chen (2023) — tiste, ki so že prejele estrogen, vaginalni sildenafil, aspirin ali kitajska zelišča, sluznica pa kljub vsemu ni dosegla potrebne debeline. Pri tej skupini je terapija s kisikom pred pripravo endometrija povečala debelino sluznice in zmanjšala stopnjo preklicanih ciklov.

**Ženske z brazgotinami v maternični votlini (Ashermanov sindrom in intrauterine zarastline).** Pri bolnicah z anatomsko poškodbo sluznice po posegih izpraskanja, po krvavitvah po porodu ali po operacijah na maternici je oksigenacija sluznice naravno omejena — saj brazgotinasto tkivo nima ustrezne mreže krvnih žilic. Mehanistični podatki o spodbujanju rasti novih kapilar so pri tej podskupini še posebej smiselni.

**Ženske s slabim odzivom jajčnikov (POR), ki se pripravljajo na hormonsko stimulacijo.** Profil iz najnovejše študije Meng (2025): štiri do sedem sej med stimulacijskim ciklom je v raziskavi izboljšalo število pridobljenih jajčec in kakovost zarodkov pri bolnicah, ki sicer pridobivajo malo jajčec na cikel. Pomembno je, da so te ugotovitve relativno sveže — iz novembra 2025 — kar pomeni, da gre za enega najnovejših razvojnih korakov v reproduktivni medicini.

**Bolnice z neuspešnimi cikli umetne oploditve in dokazano slabo prekrvavljenostjo na Dopplerjevem ultrazvoku.** Profil iz študije Mitrović (2006) — bolnice z nepojasnjeno neplodnostjo, kjer Dopplerjev pregled pokaže visok upor v žilah pod sluznico. Slaba prekrvavljenost je objektivni biomarker, ki ga je mogoče pred in po terapiji slediti s preprostim ultrazvočnim pregledom — kar je dragoceno, saj omogoča merljivo preverjanje učinka terapije.

**Moški z idiopatsko (nepojasnjeno) neplodnostjo in visokim deležem poškodb DNK v semenčicah.** Profil iz raziskave Metelev (2015) in meta-analize 2025. Kadar napredna laboratorijska analiza semena pokaže visok delež poškodb DNK ali povišano raven škodljivih kisikovih molekul, avtorji opisujejo izrazito izboljšanje teh parametrov pred postopkom umetne oploditve — in v primeru Meteleva kohorte tudi **skoraj podvojeno stopnjo zanositve partnerk**.

**Pari, ki so doživeli več neuspešnih ciklov umetne oploditve kljub na videz dobri kakovosti zarodkov.** V tem profilu je smiselno z reproduktivnim ginekologom razpravljati o sistematični reviziji vseh treh dejavnikov — endometrijskega okolja, ovarijskega odziva in moške kakovosti semenčic — in oceniti, ali bi terapija s kisikom v tem konkretnem primeru lahko prinesla dodatno korist.

## Kisik kot del širše priprave na zanositev

Terapija s kisikom v hiperbarični komori pri pripravi na umetno oploditev ni čudežno zdravilo — vendar je po objavljeni literaturi **ena najbolj logičnih, fizikalno in molekularno utemeljenih dopolnilnih intervencij**, kjer so trije dejavniki — oksidativni stres, slaba prekrvavljenost tkiv in oslavljeni mitohondriji — neposredno prepleteni s plodnostjo. Raziskave od pionirske srbske študije iz leta 2006, prek velike kitajske kohorte Chen iz leta 2023 s 146 bolnicami, do prelomne študije Meng iz novembra 2025 in najnovejše meta-analize moške plodnosti iz revije *Medical Gas Research* (2025) podajajo skladno sliko: pri ustrezno izbranih bolnicah in bolnikih bi terapija s kisikom lahko prispevala k debelejšemu in bolje prekravljenemu endometriju, k večjemu izplenu kakovostnih jajčec in k semenčicam z bistveno manj poškodovanim dednim materialom.

Pošteno je tudi povedati, da gre za *off-label*, raziskovalno področje, ki ga ESHRE in ASRM v svojih smernicah obravnavata s prevladujočo ostrostjo do dopolnil k umetni oploditvi — vendar ga, kar je pomembno, **ne odsvetujeta**. UHMS in EUBS terapijo pri ženski in moški neplodnosti uvrščata med obetavne raziskovalne indikacije. Vodilni reproduktivni programi v sosednji Poljski (INVICTA NAMI Resort) in Češki (Reprofit, OxyTherapy, Centrum Barokomor) jo že zdaj integrirajo kot del širšega protokola priprave parov na umetno oploditev — kar pomeni, da gledamo metodo, ki ni eksperimentalna, temveč v evropskem prostoru praktično uveljavljena.

V OxySphere Medical izvajamo Hiperbarično kisikovo terapijo v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga.

## VIRI IN LITERATURA

### Primarne klinične študije

- 1 Chen J, Huang F, Fu J, Zhao J, Li J, Peng Z, Zhao J, Xu B, Li S, Zhang Q, Liang S, Li Y. Hyperbaric oxygen therapy: a possible choice for patients with resistant thin endometrium during frozen embryo transfer treatments. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023 Sep 1;21(1):80. doi:10.1186/s12958-023-01123-4. PMID: 37658414
- 2 Meng W, Zhu W, Song Z, Pan Y, Xing X, Guo J, Pang L, Meng F, Zhang Z, Li J, Yang J, Lu Q. Hyperbaric oxygen therapy improves oocyte yield and embryo quality in poor ovarian responders: a pre-post cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2025 Nov 17;23:142. doi:10.1186/s12958-025-01475-z. PMID: 41250167
- 3 Mitrović A, Brkić P, Nikolić B, Dragojević S, Ljubić A, Jovanović T. Hyperbaric oxygenation as a possible therapy of choice for infertility treatment. *Bosn J Basic Med Sci*. 2006 May;6(2):21-24. PMID: 16879108
- 4 Mitrović A, Brkić P, Nikolić B, et al. Hyperbaric oxygen and in vitro fertilisation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46(5):456-457.
- 5 Van Voorhis BJ, Greensmith JE, Dokras A, Sparks AE, Simmons ST, Syrop CH. Hyperbaric oxygen and ovarian follicular stimulation for in vitro fertilization: a pilot study. *Fertil Steril*. 2005 Jan; 83(1):226-228. PMID: 15652917
- 6 Leverment J, Turner R, Bowman M, et al. Report of the use of hyperbaric oxygen therapy (HBO2) in an unusual case of secondary infertility. *Undersea Hyperb Med*. 2004;31(2):245-250.
- 7 Metelev AY, Bogdanov AB, Ivkin EV, Mitrokhin AA, Vodneva MM, Veliev EI. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of male infertility associated with increased sperm DNA fragmentation and reactive oxygen species in semen. *Urologija*. 2015;5:74-76.
- 8 Ma Y, Zhong Y, Chen X, Liu H, Shi Y, Zhang X, Sun H. Hyperbaric Oxygen Treatment Ameliorates the Decline in Oocyte Quality and Improves the Fertility of Aged Female Mice. *Reprod Sci*. 2023 Jun;30(6):1834-1840. doi:10.1007/s43032-022-01082-y. PMID: 36520404

- 9 Çağlı F, Baktır MA, Dolanbay M, Balcıoğlu E, Cumaoğlu A, Ermiş M, et al. An evaluation of the effects on the ovaries of hyperbaric oxygen therapy in a rat model of premature ovarian failure created with cyclophosphamide. *Turk J Obstet Gynecol*. 2023 Mar 10;20(1):46-52. PMID: 36908093

### Sistematični pregledi in meta-analize

- 1 Hyperbaric oxygen therapy for male infertility: a systematic review and meta-analysis on improving sperm quality and fertility outcomes. *Med Gas Res*. 2025. PMC12124701.
- 2 Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) and Its Correlation with Female Infertility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Preprints.org*. 2025.
- 3 Mago V. Hyperbaric Medicine in Infertility. In: *Hyperbaric Medicine*. Springer, Singapore; 2025. doi:10.1007/978-981-95-2644-4\_8
- 4 Özgök Kangal K, Özgök Y. Assisted reproductive treatments with hyperbaric oxygen therapy in male infertility. *Turk J Urol*. 2021;47(2):98-105.

### Smernice in stališča stroke

- 1 ESHRE Add-ons Working Group. Good practice recommendations for add-ons in reproductive medicine — Draft for review. European Society of Human Reproduction and Embryology, 2024/2025.
- 2 ASRM Ethics Committee. Assisted reproduction with advancing paternal and maternal age: an Ethics Committee opinion (2025). American Society for Reproductive Medicine.
- 3 UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society) — Indications for Hyperbaric Oxygen Therapy. *Investigational HBOT Indications: Infertility*.
- 4 EUBS (European Underwater and Baromedical Society) — *Diving and Hyperbaric Medicine*, Vol. 50.
- 5 Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017;47(1):24-32.

### Strokovne monografije in viri

- 1 Neuman TS, Thom SR. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy*. Saunders/Elsevier; chapter on dysfertility (str. 498–501).
- 2 Whelan HT, Kindwall EP. *Hyperbaric Medicine Practice*, 4th edition. Best Publishing Company, 2017.
- 3 Mathieu D (ed). *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Springer, 2006.
- 4 Jain KK. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Hogrefe Publishing, 2017.
- 5 Harch PG, Sonners J. *The Art and Science of Hyperbaric Medicine*. Best Publishing Company.
- 6 EIM Consortium ESHRE. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE. PMC10694409.

# 14 Miksedemska koma in celična hipoksija

raziskovalni pogled na HBOT kot podporni ukrep



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Pregledni članek o redki, a izjemno težki endokrini krizi, ki ima še danes umrljivost med 20 in 60 odstotki. Najnovejši mednarodni pregled iz oktobra 2025, ki je zajel 698 dokumentiranih primerov, kaže, da kljub pravočasnemu vstavljanju ščitničnega hormona in kortikosteroida velik del bolnikov ne preživi. Globlji pogled v fiziologijo razkrije razlog: zaradi pomanjkanja kisika in odpovedi celičnih elektrarn v tkivih telo dodanega ščitničnega hormona ne zna več aktivirati. Adjuvantna hiperbarična kisikova terapija (HBOT) — kisik pri povečanem tlaku — je v tej praznini smiselna možnost, ker neposredno obnavlja celično dihanje in tako omogoči, da hormon, ki ga zdravnik pravilno predpiše, telo dejansko uporabi.

### 38,8 %

smrtnost miksedemske kome v doslej največjem mednarodnem pregledu (698 primerov, oktober 2025, *Thyroid Research*)

### 10–15×

več kisika, raztopljenega v krvni plazmi pri tlaku 2,0–2,4 ATA — fizikalna osnova, zaradi katere kisik doseže tkiva tudi tam, kjer rdeče krvničke ne pridejo več

### 88,9 %

delež bolnikov z miksedemsko komo, pri katerih so bile po pregledu iz leta 2025 prisotne motnje zavesti — tj. področje, kjer je teoretično utemeljitev za HBOT najmočnejša

Predstavljajte si tipičen scenarij, kakršnega zdravniki v urgentnih centrih vidijo predvsem v hladnejših mesecih. V urgenco pripeljejo starejšo žensko, navadno v sedmem ali osmem desetletju življenja. Govori počasi, je zmedena, ne odgovarja na enostavna vprašanja, deluje globoko upočasnjena. Telesna temperatura ji pade pod 34 stopinj Celzija. Srce bije izjemno počasi, manj kot 50 utripov na minuto. Obraz, veke in roke so otečeni, koža je suha in hladna. Krvne preiskave razkrijejo izjemno nizko raven natrija (pod 125 mmol/l), kar pomeni, da v krvi dejansko primanjkuje soli.

Ko zdravniki potegnejo anamnezo, se navadno izkaže ena od treh zgodb: ženska je dolga leta jemala tablete za premalo aktivno ščitnico (levotiroksin), a jih je v zadnjih tednih opustila ali pozabila; ima neugotovljeno bolezen ščitnice, ki je nikoli ni preverila; ali pa ji je bila ščitnica pred leti operativno odstranjena. Vsem tem bolnicam je skupno troje: huda hipotiroza, ki se je sčasoma poglobljala, sprožilni dogodek (najpogostejše okužba — pljučnica, sepsa — ali izpostavljenost mrazu, srčni infarkt, novo zdravlilo) in stanje, ki se medicinsko imenuje **miksedemska koma**: najtežja oblika hipotiroze, pri kateri organizem dobesedno odpoveduje na vseh ravneh.

V mednarodnem pregledu 698 dokumentiranih primerov, ki so ga oktobra 2025 v reviji *Thyroid Research* objavili kitajski avtorji Zhang, Chu in Han, je smrtnost v tej skupini bolnikov dosegla 38,8 odstotka. Najpogostejša vzroka smrti sta bila šok (kritičen padec krvnega tlaka in oskrbe organov s krvjo) ter odpoved več organov hkrati.

## | Klinični paradoks: zdravilo je v telesu, a ne deluje

Zdravnik takšno bolnico po smernicah obravnava zelo agresivno: v žilo prejme veliko polnitveno dozo ščitničnega hormona levotiroksina (200–500 mikrogramov), v določenih primerih še hitreje delujočo obliko hormona liotironin, hidrokortizon (kortikosteroid, ki nadomesti morebitno sočasno odpoved nadledvičnih žlez), ogrevanje, podporo dihanju in zdravljenje sprožilne okužbe. Vse to so postopki, ki rešujejo življenje in morajo biti izvedeni hitro.

Pri pomembnem deležu bolnikov se zgodi nekaj, česar bi po teoriji ne smelo biti: **kljub brezhibno izvedeni standardni terapiji se klinična slika ne izboljša**. Bolnica ostaja v komi, srce ostaja odvisno od zdravil, ki ga ženejo (vazopresorjev), motnja zavesti ne popušča. Hormon je v žilah, dozo dobimo, in vendar se telo ne odzove.

Razlog za to terapevtsko stagnacijo se skriva globoko — na ravni posameznih celic. **Ščitnični hormon, ki ga zdravnik vbrizga, je namreč prohormon — neke vrste skladiščna oblika**. Hormon T4 (tiroksin) sam po sebi ni biološko najbolj aktiven; dejavna oblika, ki dejansko uravnava presnovo, je trijodtironin (T3). Pretvorbo iz T4 v T3 v tkivih opravljajo posebni encimi, imenovani *5'-dejdinaze*. Ti encimi so kot mojstri, ki morajo iz polizdelka narediti uporabno orodje. Za svoje delo pa potrebujejo dvoje: dovolj kisika in dovolj energije v obliki ATP (molekula, ki je za celico tisto, kar je elektrika za napravo).

Pri miksedemski komi sta oba pogoja porušena. Tkiva so v hudi kisikovi stiski (hipoksija), celične elektrarne — mitohondriji — pa so zaradi sistemskega zloma metabolizma praktično zaustavljene. V takšnem okolju encimi ne zmorejo delati. Telo eksogeno dodani T4 paradoksalno preusmeri v neaktivno obliko, imenovano *reverzni T3* (rT3), namesto v dejavni T3. Stanje, ki spremlja tako stanje, stroka imenuje *sindrom evtiroidnega bolnika* oziroma *non-thyroidal illness syndrome*: hormon je v telesu, izvidi celo lahko izgledajo razmeroma urejeni, a celice ostajajo brez dejavnega ščitničnega signala.

Z drugimi besedami: zdravnik dobavi pravo zdravilo v pravi dozi, telo pa ga preprosto ne zmore aktivirati. Konvencionalna terapija to celično blokado težko sama prebije — in prav v tej praznini se kot mehanistično utemeljena dopolnilna možnost pojavi hiperbarična kisikova terapija.

## | Kaj se v telesu sploh dogaja: pogled po sistemih

Da bi razumeli, kje natančno HBOT ponuja koristno nadgradnjo, je treba na kratko orisati, kako miksedemska koma prizadene posamezne organske sisteme. Bistvo je, da **ne gre za pomanjkanje enega samega hormona, ampak za sistemski metabolični zlom** — vsak organ deluje pri pomembno znižani porabi energije in vsak organ trpi zaradi pomanjkanja kisika v tkivih.

### Dihanje: telo se preneha boriti za kisik

Pri zdravem človeku padec ravni kisika ali porast ogljikovega dioksida v krvi takoj sproži povečano dihanje — možgansko deblo nas dobesedno prisili globlje in pogostejše vdihniti. Pri bolniku z miksedemsko komo je ta refleks otopel. Telo se preneha boriti za zrak, kar vodi v začaran krog: kisika je vse manj, ogljikovega dioksida vse več. Dodatno težavo ustvarja oteklina mehkih tkiv (zaradi nalaganja posebnih molekul, imenovanih glikozaminoglikani): jezik je velik, glasilke otečene, žrelo zoženo. Mišice za dihanje, vključno s prepono, so oslabiljene zaradi zmanjšane sinteze beljakovin. Pogosto se ob tem nabira tekočina v plevralnih votlinah (okoli pljuč) in v trebušni votlini, kar prsni koš mehansko ovira pri širjenju.

### Srce in žilje: počasen utrip, šibek pretok, prepustno žilje

Ščitnični hormon je za srce nepogrešljiv: skrbi, da se srčna mišica ustrezno krči in da utrip ostaja v zdravem območju. Ko ga primanjkuje, srce bije počasi (pod 50, včasih celo pod 40 utripov na minuto), iztisne pa premajhno količino krvi. Na elektrokardiogramu (EKG) so pogosti znaki, ki opozarjajo na povišano tveganje za nevarne motnje srčnega ritma.

Sprva telo ohranja krvni tlak tako, da stisne periferne žile, vendar se ta obrambni mehanizem ob napredovanju bolezni izčrpa in bolnik zdrsne v **šok** — stanje, ko organi ne dobijo dovolj krvi. V urgentni medicini se to klinično pogosto kaže kot *BRASH sindrom*: kratica za počasen srčni utrip (bradikardija), ledvično odpoved, motnje srčnega prevajanja, šok in povišan kalij. Vzporedno se v telesu razvije manj znano, a izjemno pomembno dogajanje: stene drobnih žil postanejo

prepustne, tekočina iz krvnega obtoka pronica v tkiva, in bolnik otekne po vsem telesu (anasarka). Tekočina, ki bi morala biti v žilah, je zdaj v tkivih — kar dodatno obremeni že tako šibek krvni obtok.

## Možgani: motena zavest in oteklina

Možgani porabijo nesorazmerno velik delež telesne energije. Pri pomanjkanju kisika in ščitničnega hormona zato trpijo prvi. V mednarodnem pregledu iz leta 2025 so motnje zavesti opazili pri skoraj devetih od desetih bolnikov z miksedemsko komo. Vzrokov je več: neposredno pomanjkanje aktivnega T3 v živčnih celicah, pomanjkanje kisika, povišan ogljikov dioksid, podhladitev in huda hiponatremija (premalo natrija v krvi, kar v možganske celice »posrka« vodo in povzroči otekanje). Pri nekaterih bolnikih se razvije stanje, ki ga literatura imenuje *myxedema madness* — vznemirjenost, prividi, blodnje, ki preidejo v globoko otopelost in komo. V redkih, a hudih primerih je prva manifestacija celo neprekinjen epileptični napad (status epilepticus).

## Ledvice, telesna temperatura in krvni sladkor

Ker srce iztiska premalo krvi, ledvice dobijo premalo pretoka, izločanje vode in soli pa je moteno. Sočasno je v krvi neustrezno povišan hormon, ki zadržuje vodo (antidiuretični hormon), zato se v telesu nakopiči odvečna voda, koncentracija natrija pa se razredči. Pojavi se huda **razredčilna hiponatremija**. Telesna temperatura pade pod 34 stopinj, kar dodatno upočasni vse encimske procese in oteži oddajanje kisika v tkiva. Krvni sladkor lahko nevarno pade — zaradi izčrpanih zalog glikogena v jetrih in pogosto sočasne odpovedi nadledvičnih žlez.

## Kaj je HBOT in zakaj je pri tem stanju smiselna

Hiperbarična kisikova terapija je medicinski postopek, pri katerem bolnik v posebni komori diha 100-odstotni medicinski kisik pri tlaku, ki je 2- do 2,4-krat višji od običajnega zračnega tlaka na morski gladini. Pri običajnih razmerah je v plazmi (tekočem delu krvi) raztopljen le majhna količina kisika — telo se za prenos kisika skoraj v celoti zanaša na rdeče krvničke (eritrocite). Pri tlaku 2,0–2,4 ATA pa se v plazmi raztopi 10- do 15-krat več kisika kot običajno.

Praktična posledica: kisik ne potrebuje več rdečih krvničk, da bi prišel do tkiva. Plazma sama postane prenašalec kisika. **To je ključna fizikalna lastnost, ki jo izkoriščamo prav pri stanjih, kakršno je miksedemska koma:** v tkivih, kjer je mikrocirkulacija porušena ali kjer rdeče krvničke zaradi otekanja ne dosežajo več vseh celic, raztopljen kisik v plazmi vendarle pride do njih. Tudi **difuzijska razdalja kisika v tkivih se pri 3 ATA poveča iz 64 na 250 mikrometrov** — kisik prodre skoraj štirikrat globlje od najbližje žile.

Poleg tega temeljnega fizikalnega učinka HBOT v telesu sproži vrsto bioloških odzivov, ki so pri miksedemski komi posebej dobrodošli. Predstavljajo jih spodnje kartice.

1

### Plazma kot rezervni prenašalec kisika

Pri 2,0–2,4 ATA je v plazmi 10- do 15-krat več kisika kot pri običajnem tlaku. Tako kisik doseže tudi predele, ki so zaradi otekanja in porušene mikrocirkulacije postali težko dostopni eritrocitom. To je za bolnika s sistemsko prepustnimi žilami in tkivnim edemom ključno.

2

### Krepitev lastne antioksidativne obrambe

Krajši, nadzorovani impulzi visokega kisika sprožijo odziv, pri katerem se v telesu poveča aktivnost zaščitnih encimov (glutation peroksidaza, katalaza, SOD). Paradoksalno: kratkoročna izpostavitve visokemu kisiku dolgoročno krepi obrambo telesa pred oksidativnim stresom.

3

### Obnova celičnih elektrarn (mitohondrijev)

HBOT po raziskavah spodbudi nastajanje novih mitohondrijev in obnovi njihovo dihalno verigo. Tako se ponovno vzpostavi tvorba ATP — energije, ki jo encimi za pretvorbo T4 v T3 nujno potrebujejo. Brez ATP encimi preprosto ne morejo delati.

4

### Spodbuda za rast novih žilic

Nihanje koncentracije kisika med terapijami in po njih sproži signale, ki spodbudijo nastanek novih drobnih žil v predhodno slabo prekravljenih predelih. Tkivo se v tednih po terapiji strukturno obnavlja.

5

### Manj sistemskega vnetja, stabilnejše žilje

Raziskave kažejo, da HBOT zmanjša izražanje vnetnih signalov (TNF- $\alpha$ , IL-6, ICAM-1), stabilizira notranjo oblogo žil (glikokaliks) in zmanjša prepustnost kapilar. Pri bolniku z otekanjem po vsem telesu in razvijajočo odpovedjo več organov je to izjemno pomembno.

6

### Ponovni zagon pretvorbe T4 v T3

Najpomembnejši endokrinološki mehanizem. Encimi 5'-dehidrogenaze, ki ščitnični hormon T4 pretvorijo v dejavni T3, za delovanje potrebujejo kisik in ATP. Z obnovo celičnega dihanja HBOT po obstoječi literaturi vzpostavi pogoje, da ti encimi spet zaženejo svoje delo — in tako prebije sindrom evtiroidnega bolnika, ki ga sama farmakološka substitucija ne reši.

## | Endokrinološki preboj: kako HBOT odpravi celično paralizo

Tu se vrnemo k osrednji ideji članka. Pri standardnem zdravljenju miksedemske kome zdravnik vbrižga visoke odmerke sintetičnega T4. Pri pomembnem deležu bolnikov klinična slika kljub temu ne napreduje. Razlog ni v farmakokinetiki samega zdravila — to delo opravi pravilno — temveč v tem, da je celična mašinerija, ki bi morala hormon aktivirati, zaradi pomanjkanja kisika in energije zaustavljena.

HBOT po objavljeni literaturi ta zaplet odpravi v dveh korakih. Najprej z dramatično povečano dostavo raztopljenega kisika obnovi proizvodnjo ATP v mitohondrijih: vzpostavi se biokemijsko mikrookolje, v katerem encimi 5'-dehidrogenaze spet lahko delujejo. Sočasno se izboljša odzivnost ščitničnih receptorjev v celičnih jedrih, kar pomeni, da hormon, ki ga celica zdaj uspe aktivirati, lahko tudi pravilno »prebere« in sproži ustrezne genetske odzive (presnova, sinteza beljakovin, obnova energetskega ravnotežja).

Hkrati deluje še tretji izjemno pomemben mehanizem — modulacija vnetja in zaščita drobnih žil. Pri miksedemski komi so v telesu močno povišane vrednosti vnetnih molekul TNF- $\alpha$  in IL-6, ki dodatno obremenijo ščitnično in nadledvično funkcijo. HBOT po literaturi te ravni zniža, hkrati pa zmanjša prehajanje belih krvničk skozi žilno steno in stabilizira notranjo oblogo žil. Tako se zmanjša izhajanje tekočine v tkiva (anasarka) in posledično tudi cerebralni edem (oteklina v možganih).

**Zakaj je to ključno:** če je v hipoksičnih tkivih pretvorba T4 v aktivni T3 sistemsko blokirana, lahko tudi 500 mikrogramov vbrizganega levotiroksina zaide v slepo ulico (T4 → reverzni T3) namesto v dejavno smer (T4 → T3). HBOT pa hormona ne nadomešča — **obnovi sposobnost telesa, da hormon, ki ga zdravnik pravilno predpiše, na celični ravni dejansko uporabi**. To je biokemijsko utemeljena dopolnitev, ki ne tekmuje s standardno terapijo, temveč ji omogoča, da deluje.

## Kaj kažejo objavljene raziskave

### Najnovejši mednarodni pregled 698 primerov (Zhang in sod., 2025)

SISTEMATSKI PREGLED — OKTOBER 2025

#### ZHANG Y, CHU L, HAN H — MYXEDEMA COMA: CHALLENGES AND FUTURE DIRECTIONS

**Objavljeno:** *Thyroid Research*, 7. oktober 2025 (DOI: 10.1186/s13044-025-00268-1)

**Vzorec:** 584 objavljenih in 114 neobjavljenih primerov miksedemske kome iz obdobja 2004–2024 — največja tovrstna analiza doslej.

Avtorji navajajo, da se sindrom pojavi pri približno 0,12 primera na milijon prebivalcev letno. Skupna smrtnost je dosegla 38,8 odstotka, najpogostejša vzroka smrti pa sta bila šok in odpoved več organov hkrati. Sprožilni dejavnik (okužba, mraz, opustitev terapije, novo zdravilo, srčna bolezen) so prepoznali pri skoraj štirih od petih bolnikov. Motnja zavesti je bila prisotna pri 88,9 odstotka, podhladitev pri 71,9 odstotka in počasen utrip pod 60 utripov na minuto pri 66,2 odstotka.

V zaključku avtorji izrecno pozivajo k iskanju novih, dopolnilnih pristopov, ki bi omogočili premagati obstoječi terapevtski plato — saj se v zadnjih dveh desetletjih smrtnost kljub razvoju intenzivne medicine in dostopnosti sintetičnih hormonov ni pomembno znižala.

### Klinični primer 1: 56-letna bolnica po odstranitvi ščitnice

KLINIČNI PRIMER — KONGRES URGENTNE MEDICINE, ANTALYA 2022

#### GLOBOKA MIKSEDEMSKA KOMA Z ODPORNO HIPONATREMIJO

Na 18. nacionalnem kongresu urgentne medicine v Antalyi (oktober 2022) so turški kolegi predstavili primer 56-letne bolnice z anamnezo papilarnega karcinoma ščitnice in stanja po totalni odstranitvi ščitnice (tireoidektomiji). Pripeljana je bila s počasi se slabšajočo motnjo zavesti, ki je v 24 urah napredovala v globok stupor. Diagnostika je razkrila hudo miksedemsko komo, zapleteno z izrazito odporno hiponatremijo (Na 115 mmol/l). Avtorji so v razpravi izpostavili, da bi v takih primerih bilo smiselno razmisliti tudi o adjuvantni HBOT kot možnosti za odpravo globoke celične hipoksije, in da imajo ustanove s hitrim dostopom do kliničnih hiperbaričnih komor pri obravnavi takih bolnikov pomembno prednost.

## Klinični primer 2: starejši moški z miksedemsko komo, pankreatitisom in abscesi

POLIMORBIDNI PRIMER — JAPONSKA LITERATURA, 2018

### 83-LETNI BOLNIK S SOČASNO MIKSEDEMSKO KOMO, AKUTNIM PANKREATITISOM IN RETROPERITONEALNIMI ABSCESI

Primer, dokumentiran v reviji *Internal Medicine* (2018), opisuje 83-letnega moškega na dolgotrajnem zdravljenju z agonisti GnRH zaradi razširjenega karcinoma prostate. Razvil je miksedemsko komo, sočasno z vnetjem trebušne slinavke (pankreatitisom) in obsežnimi tvorbami gnoja v zatrebušnem prostoru (retroperitonealnimi abscesi). Primer ponazarja, da miksedemska koma redko prizadene bolnika osamljeno — sproži odpoved več organov in oslabi obrambo pred resnimi okužbami. Avtorji navajajo, da bi HBOT v takih scenarijih lahko delovala dvojno: sistemsko (z modulacijo imunskega odziva) in lokalno (zaviranje rasti anaerobnih bakterij ter podpora zdravljenju abscesov, kar je sicer formalno priznana indikacija HBOT po smernicah UHMS).

## Posredna evidenca: kaj kažejo raziskave pri sorodnih stanjih

Ker velikih randomiziranih raziskav specifično za miksedemsko komo še ni — in jih ob tako redki bolezni (0,12 primera na milijon prebivalcev letno) realno težko pričakujemo — raziskovalci znanstveno utemeljitev gradijo z dokazi iz sorodnih stanj. Najmočnejša evidenca prihaja iz področij, kjer je v ozadju bolezni podoben mehanizem: pomanjkanje kisika v možganih in odpoved celične energije.

RETROSPEKTIVNA KOHORTA — 54 BOLNIKOV

### HBOT PRI HUDI HIPOKSIČNO-ISHEMIČNI ENCEFALOPATiji S PODALJŠANIMI MOTNJAMI ZAVESTI

V veliki retrospektivni študiji 54 bolnikov z motnjami zavesti — vključno z dolgotrajnimi komatoznimi stanji — ki so jih utrpeli po srčnem zastoj ali sorodnih dogodkih, so raziskovalci poročali o statistično pomembnem izboljšanju ravni zavesti po seriji HBOT, izmerjeno z mednarodno priznano lestvico Coma Recovery Scale-Revised. Mehanistično gre za neposredno prenosljivo paralelo z ishemično-hipoksičnim delom miksedemske kome.

## Travmatska poškodba možganov: pomen števila terapij

Iz raziskav travmatskih poškodb možganov prihaja zanimiv uvid: avtorji so primerjali izide pri bolnikih, ki so prejeli 10, 20 ali 30 sej HBOT. Izboljšanje, merjeno z lestvicama Glasgow Coma Scale in Glasgow Outcome Scale, je bilo občutno izrazitejše šele pri tistih, ki so opravili polnih 30 terapij. Avtorji so to razlagali kot obstoj *kritičnega praga* — najnižjega števila ponovitev, potrebnih za dolgoročno obnovo živčevja. Pri teh bolnikih so v krvi opazili tudi izrazito znižanje vrednosti molekul, ki kažejo na poškodbo živčnega tkiva (S100β, NSE, GFAP).

## Difuzni možganski edem: literatura o hitri reabsorpciji

Pri difuznem možganskem edemu, ki se na klasično zdravljenje (manitol, druge oblike dehidracije) ne odziva, je literatura dokumentirala hitro reabsorpcijo otekline po HBOT — pri nekaterih bolnikih klinično prebujanje že po prvem do tretjem ciklusu, po več kot 72 urah neuspešnega običajnega zdravljenja. Mehanistično ta učinek temelji na nadzorovanem zožanju majhnih arterij v možganih, ki — za razliko od hiperventilacije — ne povzroča dodatnega pomanjkanja kisika, saj je kisik pri povečanem tlaku v plazmi izrazito dostopen.

## Klinični protokol: kako naj bi adjuvantna HBOT potekala

Glede na občutljivost teh bolnikov je nujno, da urgentni centri in enote intenzivne terapije, kjer bi se za adjuvantno HBOT odločili, vzpostavijo strogo strukturiran in stopenjski pristop. Neusklajeno ali prehitro ukrepanje lahko vodi v zaplete.

## Faza 1: Akutna stabilizacija (prvih 24 ur)

Pred kakršnim koli vstopom v hiperbarično komoro je treba bolnika hemodinamsko stabilizirati in vzpostaviti dihalno podporo. **HBOT je relativno kontraindicirana pri bolnikih, ki so v aktivnem, farmakološko neobvladljivem šoku:** sam transport, utesnjeni prostor komore in spremembe tlaka otežujejo izvajanje reanimacijskih postopkov.

| Ukrep                   | Specifikacija (faza 1: stabilizacija)                                                                                             |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hidrokortizon           | 100 mg v žilo, nato 50–100 mg vsakih 8 ur (preprečitev sočasne odpovedi nadledvičnih žlez; nujno PRED uvedbo ščitničnega hormona) |
| Levotiroksin (T4)       | 200–500 mikrogramov v žilo (polnitvena doza), nato 50–100 mikrogramov dnevno                                                      |
| Liotironin (T3)         | 5–20 mikrogramov v žilo (individualizirano; pri starejših in srčnih bolnikih se zaradi tveganja motenj ritma pogosto opušča)      |
| Ogrevanje               | Pasivno (aktivno samo previdno, da ne pride do nenadnega razširjenja perifernih žil in padca krvnega tlaka)                       |
| Mehanska ventilacija    | Po potrebi; pri vstopu v komoro se mešiček endotrahealnega tubusa napolni s fiziološko raztopino namesto z zrakom                 |
| Korekcija hiponatremije | Omejen vnos proste vode, počasna korekcija (ne hitreje kot 8 mmol/l v 24 urah)                                                    |
| Antibiotik              | Empirično ob sumu na sprožilno okužbo (sepsa, pljučnica)                                                                          |

## Faza 2: Adjuvantna HBOT (od drugega dne dalje)

Šele ko je bolnik hemodinamsko stabilen, ustrezno ventiliran in pod farmakološkim nadzorom, se lahko uvede adjuvantna HBOT. Glavni cilji v tej fazi so: zmanjšanje cerebralnega edema, izboljšanje oksigenacije tkiv, zagon pretvorbe T4 v T3 in postopno prebujanje bolnika iz dolgotrajne motnje zavesti.

| Parameter HBOT      | Priporočen razpon                                                                                                       |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tlak v komori       | 2,0–2,4 ATA (nad 2,4 ATA se pri bolniku na visokih dozah hormonov poveča tveganje za neželene učinke kisika na možgane) |
| Trajanje seje       | 60–90 minut čistega kisika z obveznimi 5-minutnimi premori, ko bolnik diha običajen zrak                                |
| Frekvenca           | 1× dnevno, 5–7× tedensko                                                                                                |
| Skupno število sej  | 20–30 (občasno do 40–60 ob trdovratnih nevroloških posledicah)                                                          |
| Vrsta komore        | Multiplace (večosebna) medicinsko atestirana komora z možnostjo mehanske ventilacije in nadzora vitalnih funkcij        |
| Specialist v komori | Anesteziolog ali intenzivist; obvezno pri ventiliranih bolnikih in pri sočasnem jemanju več zdravil                     |

## | Specifična tveganja, ki jih je treba upoštevati pri tem stanju

Adjuvantna HBOT pri tako prizadetem bolniku ni brez specifičnih tveganj. Spodaj povzemamo tista, ki so v tem kontekstu posebej pomembna in se neposredno tičejo dejstva, da bolnik sočasno prejema visoke odmerke ščitničnih hormonov in kortikosteroidov.

### Tveganje za napad ob hkratni hormonski terapiji

Visoki odmerki ščitničnih hormonov močno povečajo porabo kisika v možganskih celicah in dvignejo bazalni metabolizem. V kombinaciji z visokim parcialnim tlakom kisika v komori se zniža prag za epileptični napad — tako imenovani *Paul Bertov učinek*. Pri bolniku z dekompenzirano hipertirozo (čezmernim delovanjem ščitnice) je HBOT zato strogo prepovedana. Pri bolniku z miksedemsko komo, ki se prebuja in prejema reanimacijske doze hormonov ter steroidov, je smiselno: izogibati se tlakom nad 2,4 ATA, dosledno upoštevati premore v dihanju zraka in pri tveganih primerih razmisliti o nevrofiziološkem nadzoru.

### Padec krvnega sladkorja med terapijo in po njej

HBOT po raziskavah izboljša občutljivost tkiv na inzulin, učinek pa traja še najmanj pol ure po izhodu iz komore. Bolniki z miksedemsko komo so že brez tega nagnjeni k hipoglikemiji (zmanjšane zaloge sladkorja v jetrih, pogosta sočasna odpoved nadledvičnih žlez). HBOT ta pojav lahko stopnjuje. Neprepoznana hipoglikemija med terapijo lahko klinično posnema obstoječo motnjo zavesti ali pa sproži celo krčevit napad. **Neprekinjen nadzor krvnega sladkorja pred vstopom v komoro, med terapijo in po izstopu je pri tej skupini bolnikov nujen.**

### Barotravma in prilagoditve pri intubiranih bolnikih

Spreminjajoč tlak v komori lahko povzroči poškodbo srednjega ušesa ali obnosnih votlin (barotravmo). Pri bolnikih, ki so v komi ali sedirani, izenačevanje tlaka ni mogoče izvesti aktivno. Pri intubiranih bolnikih je obvezna zamenjava zraka v mešičku endotrahealnega tubusa s sterilno fiziološko raztopino, da med spreminjanjem tlaka ne pride do nevarnega stiskanja ali širjenja mešička.

## | Kaj raziskava ne pove

Pošten prikaz dokazov zahteva, da na to vprašanje odgovorimo neposredno.

**Velikih, randomiziranih kliničnih raziskav za miksedemsko komo še ni.** Razlog je predvsem v izjemni redkosti bolezni (približno 0,12 primera na milijon prebivalcev letno) in v tem, da so prizadeti bolniki praviloma starejši, večkrat bolni in zelo različno klinično prizadeti. Mednarodna stroka (Zhang in sod., 2025) izrecno poziva k zbiranju podatkov iz registrov in kohort. **Trenutno je adjuvantna HBOT pri miksedemski komi *off-label*** — torej zdravljenje izven uradno priznanih indikacij, ki ga je mogoče izvesti le v okviru posamične strokovne presoje multidisciplinarnega tima.

**Niti UHMS niti ECHM trenutno ne uvrščata miksedemske kome med uradne indikacije HBOT.** Vendar so na seznamu uradno priznanih indikacij obeh organizacij številne sorodne in pogosto sočasne komplikacije: nekrotizirajoče okužbe, intrakranialni abscesi, težke ishemične rane, sindrom utesnitve. To formalno utemeljuje uporabo HBOT pri zapletih, ki spremljajo miksedemsko komo.

**Učinkovitost ni univerzalna.** Po objavljenih primerih in mehanistični logiki je odvisna od časa do uvedbe terapije, sočasne hipoksije in hiponatremije, predhodne hemodinamske stabilizacije in sposobnosti bolnikovega telesa, da se sploh odzove na hormonsko substitucijo. HBOT standardne reanimacije ne nadomešča — jo dopolnjuje.

**Sočasna druga zdravila lahko vplivajo na varnost izvedbe.** Amiodaron, litij, simpatikomimetiki, visoki odmerki kortikosteroidov in nekateri antidepresivi zahtevajo individualno presojo pred uvedbo terapije.

## | katerim bolnikom bi adjuvantna HBOT lahko najbolj koristila?

Iz analizirane literature se izrisuje precej dosleden klinični profil. Spodaj povzemamo skupine bolnikov, pri katerih bi adjuvantna HBOT — v okviru ustrezno opremljene enote intenzivne terapije in multidisciplinarnega tima — po obstoječih raziskavah lahko prinesla največjo dodano vrednost.

**Bolniki, ki kljub ustrezno odmerjenim ščitničnim hormonom in hidrokortizonu ostajajo v motnji zavesti.** Klasičen klinični paradoks miksedemske kome: hormon je v telesu, vendar se klinična slika ne izboljša. Mehanistično je to prav scenarij, kjer naj bi HBOT po literaturi največ ponudila — z obnovo lokalne oksigenacije in mitohondrijske funkcije omogoči, da telo dodanega hormona dejansko aktivira.

**Bolniki z dokumentiranim cerebralnim edemom, odpornim na klasično dehidracijsko terapijo.** Profil iz turškega kongresnega primera (Antalya, 2022): huda hiponatremija, oteklina v možganih in motnja zavesti, ki ne popušča kljub osmotskim diuretikom. Mehanistično se tu HBOT opira na nadzorovano zožanje majhnih možganskih arterij, kar zniža intrakranialni tlak, ne da bi pri tem ogrozila oksigenacijo tkiva.

**Bolniki z miksedemsko komo, ki jo je sprožila huda okužba ali nekrotizirajoča infekcija.** Profil iz japonskega primera 83-letnika z akutnim pankreatitisom in retroperitonealnimi abscesi. Tu HBOT po literaturi deluje na dveh ravneh — sistemsko (modulacija imunskega odziva) in lokalno (zaviranje rasti anaerobnih bakterij v hipoksičnem okolju, kar je sicer formalno priznana indikacija HBOT).

**Bolniki z izrazitim otekanjem po vsem telesu (anasarko) in puščanjem tekočine iz žil.** Generalizirana okvara drobnih žil je pri miksedemski komi pogosto spregledana, vendar je biokemijska osnova za šok in odpoved več organov. HBOT po raziskavah z modulacijo vnetnih signalov in stabilizacijo žilne stene zmanjša puščanje tekočine in pomaga pri obvladovanju otekanja.

**Bolniki s sočasno hudo prizadetostjo mišic in razpadom mišičnih vlaken (rabdomiolizo).** Pri tej redki, a resni mišični komplikaciji miksedemske kome — z otrdelim otekanjem mečnih mišic in povišanimi vrednostmi kreatin-kinaze — HBOT po raziskavah izboljša mikrocirkulacijo v mišicah in zmanjša pritisk znotraj mišičnih ovojnic.

**Bolniki, ki se prebujajo iz kome, a imajo trajne kognitivne in nevrološke posledice.** Literatura iz področja travmatških poškodb možganov nakazuje, da je za obnovo živčevja treba opraviti vsaj 30 sej, pri katerih se izrazito znižajo vrednosti molekul, ki kažejo na poškodbo živčnega tkiva (S100β, NSE, GFAP).

## Adjuvantna HBOT kot intervencija na pravem patofiziološkem mestu

Miksedemska koma kljub desetletjem napredka v urgentni in intenzivni medicini ostaja eno najsmrtonosnejših endokrinoloških stanj. Najnovejši mednarodni pregled 698 dokumentiranih primerov, ki je oktobra 2025 izšel v reviji *Thyroid Research*, kaže, da se smrtnost v zadnjih dveh desetletjih ni pomembno znižala in da konvencionalni pristop — čeprav nujen in nepogrešljiv — pri kritičnem deležu bolnikov ne zadošča. Razlog je biokemijski: **vbrizgani T4 brez delujočega celičnega dihanja in delujočih encimov 5'-dejodinaze ne more biti pretvorjen v aktivni T3.** Hormon doseže telo, vendar celica, ki bi ga morala aktivirati, ostaja v stanju ishemično-mitohondrijske paralize.

Adjuvantna hiperbarična kisikova terapija po obstoječi literaturi ponuja patofiziološko utemeljen način, kako to dvojno blokado prebiti. Z izrazitim povečanjem koncentracije kisika v plazmi in tkivih, spodbudo k obnovi mitohondrijev in krepitvijo lastne antioksidativne obrambe HBOT po raziskavah omogoči, da se pretvorba T4 v T3 ponovno zažene. Hkrati zmanjša otekanje v možganih in tkivih, modulira sistemsko vnetje in stabilizira drobne žile — kar so po obstoječi literaturi vse ključni mehanizmi pri obvladovanju odpovedi več organov. Pomembno: HBOT ne tekmuje s standardno terapijo, ampak **obnovi sposobnost telesa, da hormon, ki ga zdravnik pravilno predpiše, na celični ravni dejansko uporabi.**

Za zdravstvenega delavca — urgentnega zdravnika, intenzivista, anesteziologa, endokrinologa ali infektologa — to razumevanje odpira novo poglavje obravnave ishemično-vnetnih endokrinih kriz. Uporaba HBOT v tej specifični indikaciji je po stališču obeh osrednjih strokovnih organizacij (UHMS in ECHM) zaenkrat še strogo *off-label* in v aktivnem znanstvenem proučevanju, ne del uradnih indikacij. Patofiziološka utemeljitev pa po obstoječih objavljenih primerih in mehanistični logiki podpira uporabo v izbranih, refraktarnih primerih, kjer konvencionalni pristop ne zadošča — ob doslednem upoštevanju varnostnih protokolov in v okviru multidisciplinarnе klinične presoje.

V OxySphere Medical izvajamo Hiperbarično kisikovo terapijo v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga.

## VIRI IN LITERATURA

### Sistematski pregledi in epidemiološke študije

- 1 Zhang Y, Chu L, Han H. Myxedema coma: challenges and future directions, a systematic survey and review. *Thyroid Res*. 2025 Oct 7;18(1):48. DOI: 10.1186/s13044-025-00268-1. PMID: 41053871
- 2 Chen DH, Hurtado CR, Chang P, Zakher M, Angell TE. Clinical features and outcomes of myxedema coma in patients hospitalized for hypothyroidism: analysis of the United States National Inpatient Sample. *Thyroid*. 2024 Apr;34(4):419-428. PMID: 38279788
- 3 Kruihoff ML, Gigliotti BJ. Thyroid emergencies: a narrative review. *Endocr Pract*. 2025 Oct;31(10):1310-1318. DOI: 10.1016/j.eprac.2025.06.010. PMID: 40553957
- 4 From the Popoveniuc Score to Therapeutic Protocols: A Comprehensive Review of Myxedema Coma. PMC12880790, 2024.
- 5 Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid*. 1999 Dec;9(12):1167-74. PMID: 10646654
- 6 Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution.
- 7 Wall CR. Myxedema coma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2000 Dec 1;62(11):2485-90. PMID: 11130234

### Klinični primeri z neposredno relevantnostjo

- 1 18. Ulusal Acil Tip Kongresi. 56-letna bolnica s totalno tiroidektomijo, miksedemska koma in odporna hiponatremija. Antalya, Turčija, oktober 2022.
- 2 Myxedema coma following the administration of gonadotropin-releasing hormone agonist complicated by acute pancreatitis. *Internal Medicine*. 2018. PMC6262710
- 3 Status epilepticus caused by a myxoedema coma. *Netherlands J Med*. NJM clinical case report.
- 4 Amiodarone induced myxedema coma in a patient with thyroid disorder. *Journal of Investigative Medicine*. PMC4076793
- 5 Salomo LH et al. Myxoedema coma: an almost forgotten, yet still existing cause of multiorgan failure. *BMJ Case Rep*. 2014. DOI: 10.1136/bcr-2013-203223

### Mehanizmi delovanja HBOT — molekularna in celična literatura

- 1 A general overview on the hyperbaric oxygen therapy: applications, mechanisms and translational opportunities. PMC8465921
- 2 A review on the neuroprotective effects of hyperbaric oxygen therapy. PMC8130666
- 3 Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: hyperbaric oxygen therapy as an emerging therapeutic modality? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(12):408. PMC11677558
- 4 Hadanny A, Efrati S. The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules*. 2020;10(6):958. DOI: 10.3390/biom10060958
- 5 Bin-Alamer O, Abou-Al-Shaar H, Efrati S, Hadanny A, Beckman RL, Elamir M, Sussman E, Maroon JC. Hyperbaric oxygen therapy as a neuromodulatory technique: a review of the recent evidence. *Front Neurol*. 2024;15:1450134. DOI: 10.3389/fneur.2024.1450134
- 6 Effects of high oxygen tension on healthy volunteer microcirculation. PMC10017198

### HBOT pri sorodnih ishemično-encefalopatskih scenarijih

- 1 Hyperbaric oxygen therapy for neurocognitive deficits following traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. PMC12578105
- 2 Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, et al. Hyperbaric oxygen therapy can improve post concussion syndrome years after mild traumatic brain injury — randomized prospective trial. *PLOS ONE*. 2013;8(11):e79995. DOI: 10.1371/journal.pone.0079995
- 3 Successful treatment with hyperbaric oxygen therapy for severe brain edema characterized by radiological appearance of pseudo-subarachnoid hemorrhage in a child. PMC4998121
- 4 HBOT has a better cognitive outcome than NBH for patients with mild traumatic brain injury: a randomized controlled clinical trial. PMC10508512
- 5 Hyperbaric oxygen effectively addresses the pathophysiology of long COVID: clinical review. PMC10916685

### Smernice, indikacije in stališča stroke

- 1 UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society). Hyperbaric Oxygen Therapy Indications, 13th Edition. Best Publishing Company.
- 2 Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017;47(1):24-32.
- 3 Indications for oxygen therapy and the Undersea and Hyperbaric Medical Society. PMC10226694
- 4 Information Paper on Hyperbaric Oxygen Therapy and Traumatic Brain Injury. Department of Defense, Health.mil. Julij 2025.
- 5 Trust Guideline for the Management of Suspected Thyroid Emergencies. NNUH NHS Trust.

- 6 Endocrine Emergencies: Adrenal Crisis, Thyroid Storm, Myxedema Coma. PACCM, University of Pittsburgh Fellows Education.

- 7 Decompensated Hypothyroidism (aka Myxedema Coma). EMCrit IBCC, 2025.

### Strokovne monografije in dodatni viri

- 1 Neuman TS, Thom SR. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. Saunders/Elsevier.
- 2 Whelan HT, Kindwall EP. Hyperbaric Medicine Practice, 4th edition. Best Publishing Company, 2017.
- 3 Mathieu D (ed.). Handbook on Hyperbaric Medicine. Springer, 2006.
- 4 Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. Hogrefe Publishing, 2017.
- 5 Sonners J. Oxygen Under Pressure: A Comprehensive Manual on Hyperbaric Oxygen Therapy. 2025.
- 6 Dituri J, Sonners J. The Art and Science of Hyperbaric Medicine. Best Publishing Company.
- 7 Clinical Concepts on Thyroid Emergencies. *Front Endocrinol.* 2014;5:102.

OXYSHERE MEDICAL

SKLOP

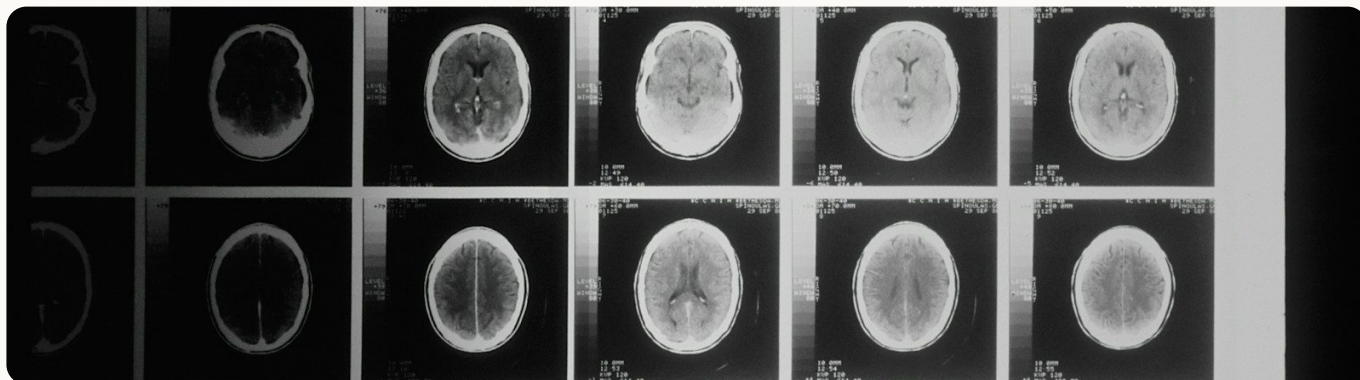
06

## Onkologija in podporna obravnava

Varnost, miti in podporna uporaba kisika pod tlakom v sodobni onkološki obravnavi.

# 15 HBOT in rak: varnost, miti in podporna uporaba

kaj vemo o varnosti, mitih in podporni uporabi



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

V meta-analizi, objavljeni leta 2024 v reviji *Medicina*, so avtorji sledili 45 bolnikom z različnimi solidnimi tumorji – med njimi skoraj petini z aktivno, tekočo boleznijo. Po povprečno 783 dneh opazovanja niso ugotovili nobene statistično značilne korelacije med hiperbarično kisikovo terapijo (HBOT) in pojavom metastaz, niti z umrljivostjo. Mednarodni strokovni združenji UHMS in ECHM danes uradno navajata: prisotnost rakave bolezni ni kontraindikacija za hiperbarično terapijo.

### 80 %

bolnikov z radiacijskim cistitisom je po hiperbarični terapiji v dolgoročnem opazovanju doseglo popolno resolucijo vseh znakov bolezni

### 2,8×

povečana absorpcija kemoterapevtika v odpornih rakavih matičnih celicah po hiperbarični terapiji (Cell Stem Cell, 2024)

### 28 %

delež preživelih pri glioblastomu pri 18 mesecih s kombinacijo hiperbarične terapije in obsevanja, v primerjavi z 10 % z obsevanjem samim

Onkološki bolniki, ki so po zaključenem ali tekočem zdravljenju iskali lajšanje stranskih učinkov, so se pogosto srečevali z isto oviro: zdravnik je ob omembi hiperbarične kisikove terapije negotovo odkimal. »Ne vemo, ali kisik ne bo spodbudil raka.« Ta zadržanost ni bila brez razloga – bila pa je zasnovana na temelju, ki ga je sodobna medicinska stroka z obsežnimi kliničnimi pregledi in molekularnimi dokazi že pred leti razgradila.

Prepričanje, da kisikova terapija pospešuje rast tumorjev ali razširjanje rakavih celic, izhaja iz ene same, metodološko globoko pomanjkljive klinične opazke iz leta 1966 – poročila o 25 bolnicah brez kontrolne skupine v napredovalnem stadiju bolezni, ki bi se pri večini pač razširila ne glede na prejeta terapijo. Kar je sledilo, je klasičen primer iz medicinsko-sociološke literature: napačna interpretacija se je zasedrila v klinično prakso, zavarovalniške smernice in strah zdravnikov pred tožbami, medtem ko so resne revije v naslednjih desetletjih objavljale dokaze, ki so jo eno za drugo zavračali. V tem prispevku analiziramo, do kod je prišla stroka danes – in katere onkološke bolnike bi hiperbarična kisikova terapija, po veljavnih dokazih, dejansko utegnila zanimati.

## Izvor mita: 25 bolnic in pol stoletja klinične zadržanosti

Leta 1966 sta raziskovalca R. Johnson in S. C. Lauchlan objavila klinično opazovanje majhne kohorte 25 bolnic z rakom materničnega vratu v napredovalih stadijih III in IV po klasifikacijski lestvici FIGO. Bolnice so prejemale kombinacijo obsevanja z izotopom kobalt-60 in hiperbarični kisik z namenom povečanja radiosenzitivnosti (to je odzivnosti tumorja na obsevanje). Avtorja sta v poročilu zapisala, da sta opazila nenavaden vzorec oddaljenih metastaz, ki naj bi bil pogostejši od pričakovanega.

Sodobna kritična analiza te poročilne serije razkriva tri temeljne napake. Prvič, vzorec 25 bolnic je statistično povsem nereprezentativen. Drugič, študija ni imela kontrolne skupine – torej ni bila možna primerjava z bolnicami v istem stadiju, ki bi prejemale zgolj konvencionalno zdravljenje. Tretjič, rak materničnega vratu v stadiju III in IV je sam po sebi bolezen z izrazito visokim tveganjem za sistemsko razširjanje; brez ustrezne statistične analize je bilo povsem nemogoče dokazati kakršno koli vzročno-posledično zvezo med kisikovo terapijo in napredovanjem bolezni. Kljub temu se je opazka zasedla v onkološko literaturo kot dejstvo.

Strah je bil navidezno logičen: ker je hiperbarična kisikova terapija dokazano spodbujala tvorbo novih krvnih žil (angiogenezo) pri celjenju kroničnih ran, se je zdelo smiselno, da bi enak proces poganjal tudi tumorske žile in s tem hranjenje raka. Ta analogija pa je zamenjala dve biološko povsem različni vrsti angiogeneze. Fiziološka angiogeneza pri celjenju ran je strogo nadzorovana – ko se vzpostavi normalna tkivna prepojitve s kisikom, se angiogeni signali samodejno ugasnejo. Tumorska angiogeneza pa je patološka in jo gonijo specifični dejavniki rasti, ki so aktivni prav takrat, ko je tumor hipoksičen – ko mu kisika primanjkuje. Ko kisikova terapija tumor preplavi s kisikom in odpravi hipoksijo, se ti signali za novo žilje dejansko zmanjšajo, namesto da bi se okrepili.

Sistematična ovržba mita – Moen & Stuhr, 2012

#### **HIPERBARIČNI KISIK PRI AGRESIVNEM RAKU DOJKE: TUMOR SE JE SKRČIL, NE RASEL**

Ingrid Moen in Linda Stuhr sta izvedli poskus na mišjih modelih z dvema vrstama humanega raka dojke – agresivno trojno negativno celično linijo MDA-MB-231 in trojno pozitivno linijo BT-474. Po 53 dneh je bila povprečna velikost tumorja MDA-MB-231 v skupini brez terapije  $692 \pm 106$  kvadratnih milimetrov, v skupini s hiperbarično terapijo pa  $461 \pm 55$  kvadratnih milimetrov ( $p < 0,001$ ). Poleg zmanjšanja volumna so avtorji poročali o znižani proliferaciji (celični delitvi) in manjšem številu metastatskih lezij. Zaključek: hiperbarična kisikova terapija ni spodbudila rasti nobenega od preučevanih tumorjev; pri obeh je delovala zaviralno.

*Moen I, Stuhr LE. Hyperbaric oxygen therapy and cancer: a review. Target Oncol. 2012.*

## **Kaj stroka govori danes: uradne smernice in varnostna meta-analiza 2024**

Obe krovni mednarodni strokovni organizaciji za hiperbarično medicino – Združenje za podvodno in hiperbarično medicino (UHMS) in Evropski komite za hiperbarično medicino (ECHM) – sta po podrobni analizi vseh dokazov sprejeli jasno uradno stališče: **aktivni rak ali anamnezo maligne bolezni se ne uvršča med kontraindikacije za hiperbarično kisikovo terapijo**. Edina absolutna in nepremagljiva kontraindikacija ostaja nezdravljeni pnevmotoraks (zaprta vreča zraka v prsni votlini).

Anketa med zdravniki iz 179 hiperbaričnih centrov, ki je bila del obsežnejše analize iz leta 2024, je razkrila, da 7 odstotkov klinikov še vedno verjame v zastareli mit, 42 odstotkov pa jih je izrazilo strah pred morebitnimi pravnimi tožbami v primeru, da bi bolnik po terapiji doživel ponovitev bolezni. Avtorji so zato izvedli natančno retrospektivno varnostno analizo.

Varnostna meta-analiza – Medicina, 2024

#### **45 BOLNIKOV Z AKTIVNIMI TUMORJI IN HIPERBARIČNO TERAPIJO: NOBENA KORELACIJA Z NAPREDOVANJEM BOLEZNI**

V retrospektivni analizi so avtorji sledili kohorti 45 bolnikov z različnimi solidnimi tumorji (mediana starosti 64 let), ki so bili napoteni na hiperbarično kisikovo terapijo zaradi sočasnih zapletov, kot so radiacijske poškodbe in motnje celjenja. Onkološki status ob začetku terapije: 27,9 % ozdravljenih, 53,5 % v remisiji, **18,6 % z aktivno, napredujočo rakavo boleznijo**.

Bolniki so prejeli mediano 27 seans. Sledili so jim povprečno 783 dni (do največ 3510 dni). Statistična analiza je pokazala: nobene korelacije med številom prejetih seans in pojavom metastaz ( $p = 0,213$ ), nobene korelacije z umrljivostjo ( $p = 0,881$ ). V celotnem obdobju zdravljenja niso zabeležili nobenega zapleta, ki bi ga pripisali tej terapiji.

*Hyperbaric Oxygen Therapy for Managing Cancer Treatment Complications: A Safety Evaluation. Medicina. 2024;61(3):385. PMC11943617.*

## Zakaj kisik ne poganja raka – molekularni mehanizmi

Poleg odsotnosti škodljivih učinkov so molekularne in celične raziskave zadnjega desetletja razkrile, da ima kisik pod povišanim tlakom specifične zaviralne učinke na biologijo tumorja. Ti mehanizmi pojasnjujejo, zakaj hiperbarična kisikova terapija pri določenih modelih celo upočasnjuje rast rakavih celic.

1

### Razgradnja HIF-1α

HIF-1α (hipoksija-inducibilni dejavnik 1-alfa) je beljakovina, ki tumorskim celicam omogoča preživetje v kisikovo revnem okolju. Preplava kisika pri hiperbarični terapiji sproži njeno razgradnjo – »izklopi«  
obrambno stikalo tumorja. Novejše raziskave (Nature Medicine, 2024) so odkrile, da terapija hkrati aktivira molekulo miR-210-3p, ki fizično prepreči nastajanje novega HIF-1α.

2

### Ustavitev Warburgovega učinka

Rakave celice v kisikovo revnih tumorjih preidejo na anaerobno presnovo glukoze (t.i. Warburgov učinek), ki jim zagotavlja hitro energijo za rast. Študije pri raku pljuč (NSCLC) in jeter (HCC) so pokazale, da hiperbarični kisik zmoti ta presnovni tok prek osi HIF-1α/PFKP in aktivira naravne zaviralce rasti, kar upočasni proliferacijo tumorskih celic.

3

### Oslabitev rakavih matičnih celic

Rakave matične celice (CSC) so majhna podpopulacija v tumorju, odporna na kemoterapijo in zmožna mirovanja ter kasnejšega proženja recidiva. Analiza, objavljena v reviji Cell Stem Cell (2024), je poročala, da kisikova terapija zmanjša izražanje površinskega markerja CD44v6 na teh celicah, s čimer se njihova absorpcija kemoterapevtika poveča za 2,8-krat, sposobnost samoobnavljanja pa upade.

4

### Zaustavitev gibljivosti tumorja

Da bi se rakave celice razširile, morajo spremeniti obliko in postati mobilne – temu pravimo epitelijsko-mezenhimski prehod (EMT). Poskusi pri raku dojke in pljuč so pokazali, da hiperbarična terapija sproži nasprotni proces: rakave celice izgubijo gibljivost, se »prilepijo«  
nazaj na mesto in postanejo bolj dostopne za zdravila in imunski sistem.

**Bistven uvid:** kisik pod tlakom ne deluje kot »hrana«  
za tumor – deluje kot biološka ovira. Tumor je hipoksijo izkoristil kot varovalni ščit; hiperbarična kisikova terapija ta ščit zmanjšuje.

## Hiperbarična kisikova terapija in imunoterapija: kisik prebudi bolnikov lastni imunski sistem

Sodobna onkologija se v zadnjem desetletju vse bolj usmerja k imunoterapiji – zdravljenju, pri katerem bolnikov lastni imunski sistem naučimo prepoznati in uničevati rakave celice. Zdravila, kot so zaviralci PD-1 in PD-L1 (npr. pembrolizumab, nivolumab), danes tvorijo standardno onkološko zdravljenje pri številnih vrstah raka. V tem okviru je hiperbarična kisikova terapija pokazala presenetljivo vlogo: kisik pod tlakom posega v tri kritične točke imunske supresije, ki jo vzdržuje tumorsko mikrookolje.

**Čiščenje senescentnih celic.** Po kemoterapiji in obsevanju se v tkivih in tumorju kopičijo t.i. senescentne celice – celice v stanju celične »starosti«, ki se ne delijo več, a ostajajo presnovno aktivne in v okolico nenehno izločajo mešanico provnetnih snovi. Ta izloček (SASP – sekretorni fenotip staranja) aktivno zavira delovanje zdravih imunskih celic in vzdržuje kronično vnetno stanje, ki rakavim celicam ustreza. Eksperimentalna analiza, objavljena leta 2024 v reviji *Cell*, je poročala, da hiperbarična kisikova terapija učinkovito spodbudi programirano odmiranje teh imunsko-zaviralnih celic in njihovo čiščenje iz tkiv, s čimer odpre prostor normalnemu imunskemu odzivu.

**Obnova izčrpanih T limfocitov.** Kronična izpostavljenost tumorju vodi do pojava »izčrpanih«  
ubijalnih T limfocitov – CD8+ celic, ki so specializirane za uničevanje rakavih celic, a v kisikovo revnem tumorskem okolju dobesedno izgubijo to sposobnost. V preskušanjih, kjer so bolnike pred terapijo z limfociti, ki prodirajo v tumor (TIL terapija – tumorsko-

infiltrirajoči limfociti), najprej izpostavili kisiku pod tlakom, so avtorji poročali, da se je zmožnost razmnoževanja teh ključnih ubijalnih celic povečala za faktor **2,5**.

**4,2×**

Za toliko se je po podatkih eksperimentalne analize (*Cell*, 2024) izboljšala sposobnost **aktivacije ubijalnih CD8+ T limfocitov** po predhodni izpostavljenosti hiperbarični terapiji. Mehanizem: kisik pod tlakom v celoti obnovi presnovo dendritičnih celic (»obveščevalcev« imunskega sistema), ki nato z 4,2-kratno večjo učinkovitostjo prenašajo signal za napad na rakave celice.

**Aktivacija dendritičnih celic.** Dendritične celice so »obveščevalci« imunskega sistema: prepoznajo karakteristične oznake tumorskih celic in o tem obveščajo T limfocite, da sprožijo napad. V hipoksičnem tumorskem okolju so te celice pogosto funkcionalno »ugasnjene«. Avtorji so ugotovili, da preplava kisika v hiperbarični komori v celoti obnovi presnovo dendritičnih celic prek stimulacije celičnega dihanja (oksidativne fosforilacije), s čimer se učinkovitost aktivacije ubijalnih T limfocitov poveča za 4,2-krat. To je mehanizem, ki bi teoretično lahko povečal odzivnost tumorjev na imunoterapevtska zdravila – kar je predmet tekočih kliničnih preskušanj.

**Pomen za bolnike na imunoterapiji:** Osnovna hipoteza, ki jo preučujejo klinične skupine po svetu, je, da bi hiperbarična terapija pred ali med imunoterapijo z zaviralci PD-1/PD-L1 povečala odzivnost tumorja na ta zdravila – prav ker odpravlja hipoksijo, ki je poglaviti razlog, da imunoterapija pri delu bolnikov ne deluje. Gre za **aktivno področje kliničnih preskušanj**, ne za potrjeno standardno kombinacijo.

## Kisikova terapija kot sinergist obsevanja in kemoterapije – aktivno raziskovalno področje

Ena od temeljnih slabosti obsevanja pri zdravljenju raka je, da se uničujoč učinek sevanja v veliki meri doseže prek kisika, ki je prisoten v tkivu: ob stiku ionizirajočega sevanja in kisika nastanejo reaktivne kisikove spojine (prosti radikali), ki povzročijo nepopravljive poškodbe tumorske dedne snovi. Sredica tumorja pa je pogosto globoko hipoksična – tam se radiacijska škoda zmanjša, potrebne so do trikrat višje doze sevanja za enak učinek na anoksične celice.

Dovajanje hiperbaričnega kisika neposredno pred obsevanjem ali tik po njem fizikalno preplavi tumor s kisikom in povzroči, da se parcialni tlak kisika v tumorskem tkivu poveča za 100 do 115 odstotkov. Ko temu sledi izpostavljenost ionizirajočemu sevanju v ključnem oknu – avtorji navajajo prvih 15 minut po dekompresiji bolnika iz komore – je učinkovitost obsevanja na hipoksičnih celicah bistveno večja. Ta princip imenujemo radiosenzitizacija, torej povečanje odzivnosti tumorja na sevanje.

**Pomembno:** Kombinacija hiperbarične terapije z obsevanjem in kemoterapijo je aktivno znanstveno proučevanje in ni del standardnih onkoloških protokolov. Rezultati, opisani v tem razdelku, izhajajo iz kliničnih preskušanj in ne smejo nadomestiti individualne onkološke presoje. Odločitev o vključitvi hiperbarične terapije v onkološko zdravljenje zahteva tesno sodelovanje med onkologom in specialistom hiperbarične medicine.

**73 %**

V japonski klinični seriji (Kohshi et al.) se je pri **73 % bolnikov z glioblastomom**, ki so pred vsakim obsevanjem prejeli seanso hiperbaričnega kisika, tumorski masiv zmanjšal za več kot 50 %. V primerjalni skupini brez te terapije je bil ta delež 29 %.

### KONKRETEN KLINIČNI PRIMER – GBM

Columbia-Preston Medical Center: Klinično preskušanje pri bolnikih z glioblastomom (GBM) – najtežjo obliko možganskega tumorja s povprečnim preživetjem 12–24 mesecev ob standardnem zdravljenju. Skupina s kombinacijo obsevanja in hiperbarične terapije je pri mejniku 18 mesecev dosegla **28-odstotno preživetje** v primerjavi z **10-odstotnim** v skupini, ki je prejela zgolj obsevanje. Mediano preživetje se je s pomočjo hiperbarične terapije podaljšalo z 31

na 38 tednov. Posebej zgovorno je, da so bili pri mejniku 36 mesecev edini preživeli bolniki iz skupine s hiperbarično terapijo.

Avtorji so pri kombinaciji hiperbarične terapije in kemoterapevtika temozolomida (standardno zdravilo za GBM) poročali o pospešeni razgradnji tumorskih celic in bistvenem znižanju nivojev zaščitnih beljakovin HIF-1 $\alpha$  in HIF-2 $\alpha$  v tumorskem tkivu.

## Kje hiperbarična kisikova terapija danes resnično pomaga: uradne indikacije po obsevanju

Kljub obetavnim eksperimentalnim podatkom o sinergistični vlogi ostaja najtrše podprto in uradno priznано področje onkološke uporabe hiperbaričnega kisika obravnava poznih radiacijskih poškodb tkiva (angl. *late radiation tissue injury*, LRTI). Te poškodbe so resen in pogosto spregledan dolgoročni zaplet onkološke terapije.

Ko obsevanje zdravi tumor, neizogibno prizadene tudi mikrožilje zdravega tkiva v okolici. To povzroči postopno propadanje drobnih žil, ki vodi v slabšo prekrvavenost, kronično kisikovo pomanjkanje in sčasoma odmiranje tkiva. Bolezenska slika se lahko pojavi mesece ali leta po sicer uspešno zaključenem zdravljenju in je pogosto progresivna – brez intervencije ne mine sama. Prav tukaj hiperbarična kisikova terapija deluje na vzrok: s prisilno prepojenitvijo tkiva s kisikom spodbuja nastanek novih žil (angiogenezo) in obnovo poškodovanih struktur.

### 80 % popolnih remisij

Preživeli za rakom prostate in ginekološkimi karcinomi pogosto trpijo za kroničnim vnetjem mehurja ali danke s hudimi krvavitvami, ki se razvijejo mesece ali leta po obsevanju. V klinični seriji so avtorji pri skupini s cistitisom po povprečno 40 sejah hiperbarične terapije (pri 2,0–2,5 ATA) poročali, da je 80 % bolnikov v dolgoročnem opazovanju (68 mesecev) doseglo popolno izginotje vseh znakov bolezni.

### Cochrane dokazi

Zdravljenje rakov glave in vratu skoraj vedno prizadene žleze slinavke in kost, kar drastično poveča tveganje za odmiranje dela čeljusti (osteoradionekroza – ORN) po zobozdravstvenem posegu. Pregledi baze Cochrane so potrdili, da hiperbarična terapija izboljšuje rezultate zdravljenja ORN in opazno zmanjšuje neuspeh pri vsadkih, postavljenih v predhodno obsevano kost. Priporočena je tudi preventivna uporaba pred posegi v tvegano področje.

### Subjektivna olajšava

Bolnice z rakom dojke še desetletja po zdravljenju pogosto nosijo boleč limfedem roke in napetost v prsnem predelu. Klinična preskušanja so poročala o znatnem olajšanju simptomov nespečnosti, napetosti in teže, ter o izboljšani splošni telesni zmogljivosti, čeprav merljivo zmanjšanje volumna uda ni bilo v vseh primerih statistično opazno.

### Znižanje vnetnih označevalcev

Kronična onkološka utrujenost (*cancer-related fatigue*) ni navadna zaspanost – je posledica nenehnega vnetnega stanja, ki ga vzdržuje tumor in posledice zdravljenja. Raziskave so pokazale, da hiperbarična terapija opazno znižuje vnetne označevalce, med njimi interleukin-6 (IL-6), C-reaktivni protein (CRP) in dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), kar prispeva k zmanjšanju sistemskega neugodja in bolečine.

### Olajšanje dihanja

Napredovala rakava bolezen pogosto prinaša mučno dihalno stisko (dispnejo) – občutek stalnega dušenja, ki bolniku odvzame mirno bivanje in pogovor z bližnjimi. Strokovna opazovanja in paliativni protokoli poročajo, da izpostavljenost 100-odstotnemu kisiku v hiperbarični komori hitro zmanjša intenzivnost dihalne obremenitve in odpravi paničen vzorec plitvega dihanja, ki ga pogosto spremlja tesnoba. Učinek izhaja iz neposredne prepojitve krvi s kisikom, neodvisno od stanja pljuč.

### Normalizacija talamusa

Težave s koncentracijo, spominske vrzeli in miselna počasnost – skupaj imenovane »možganska megla« – so pogosta pritožba onkoloških bolnikov med zdravljenjem in po njem. Nevroslikanja pri bolnikih, zdravljenih s hiperbaričnim kisikom, so pokazala normalizacijo patološke hiperaktivnosti talamusa, ki je eden od virov tega simptoma. Prospektivna pilotna preskušanja pri bolnikih s hudimi poznimi radiacijskimi poškodbami so poročala o merljivem izboljšanju na vprašalnikih kakovosti življenja SF-36 in pri preskusih kognitivnih funkcij.

| Indikacija                                          | Tlak        | Trajanje seje | Frekvenca              | Skupaj sej                        |
|-----------------------------------------------------|-------------|---------------|------------------------|-----------------------------------|
| Pozna radiacijska poškodba tkiva (LRTI)             | 2,0–2,4 ATA | 90 min        | 5× tedensko            | 30–40                             |
| Radiacijski cistitis / proktitis                    | 2,0–2,5 ATA | 90 min        | 5× tedensko            | 40                                |
| Osteoradionekroza čeljusti                          | 2,0–2,4 ATA | 90 min        | 5× tedensko            | 20–30 pred posegom + 10 po posegu |
| Adjuvantna radiosenzitizacija (aktiv. raziskave)    | 2,0–2,5 ATA | 90 min        | pred vsakim obsevanjem | skladno s potekom obsevanja       |
| Glioblastom – adjuvantna podpora (aktiv. raziskave) | 2,0–2,5 ATA | 90 min        | 5× tedensko            | 30–60                             |

**Posebne previdnosti pri citostaticih:** Bleomicin (zdravilo za rak) je absolutna kontraindikacija za hiperbarično terapijo, saj kisik pod tlakom skupaj z njim povzroča hudo pljučno toksičnost. Doksorubicin je prav tako absolutna kontraindikacija, z izjemo liposomalne oblike. Cisplatin zahteva posvet in skrbno presojo (relativna kontraindikacija). O vseh zdravilih, ki jih bolnik prejema, mora biti obveščen zdravnik pred vsakim odločanjem o hiperbarični terapiji.

## Kaj raziskave o hiperbarični kisikovi terapiji v onkologiji še ne povedo do konca

Poštena predstavitev dokazov zahteva, da ob vseh obetavnih ugotovitvah navedemo tudi meje, ki jih literatura zaenkrat ne razrešuje.

**Kjer hiperbarična kisikova terapija v onkologiji ni primarna pot:** sama po sebi ne zdravi raka. Noben resni klinični vir je ne predlaga kot zamenjavo za kirurgijo, obsevanje ali kemoterapijo. Vloga, ki jo kaže literatura, je vloga pomočnika in podpornika – pri izboljšanju učinkovitosti obsevanja, odpravljanju poznih posledic zdravljenja in dviganju kakovosti življenja. Klinike, ki obetajo hiperbarično kisikovo terapijo kot samostojno zdravilo za raka, ne govorijo na podlagi dokazov. To je področje, pred katerim opozarjata tako UHMS kot ECHM.

**Individualni odziv ni predvidljiv:** Kateri posamezni bolnik bo imel klinično koristen odziv na hiperbarično terapijo pri poznih radiacijskih poškodbah, ni mogoče vnaprej napovedati z gotovostjo. Starost tkiva ob poškodbi, skupna prejeta doza obsevanja, sočasne bolezni in jemanje zdravil – vse to vpliva na odziv. Natančna individualna ocena je nujna pred vsako odločitvijo.

**Dolgoročni podatki pri sinergistični uporabi:** Klinična preskušanja, ki kažejo obetavne rezultate pri glioblastomu in radiosenzitizaciji, so večinoma manjše serije ali retrospektivne analize. Večje, s randomizacijo zasnovane kontrolirane študije so v teku, a zaključnih podatkov za standardizacijo protokolov še ni dovolj.

**Biokemični profil bolnika šteje:** Nekatera zdravila, ki so del onkološke terapije, v kombinaciji s hiperbaričnim kisikom ustvarijo tveganje, ki ga ni mogoče spregledati. Preden hiperbarična kisikova terapija sploh pride v poštev, je nujen podroben pregled celotne farmakološke anamneze, ki ga opravi zdravnik s specialnim znanjem s tega področja.

## Katerim bolnikom bi lahko hiperbarična kisikova terapija najbolj koristila?

Iz veljavne klinične literature in uradnih smernic izhajajo naslednji profili onkoloških bolnikov, pri katerih se hiperbarična kisikova terapija, po obstoječih podatkih, kaže kot smiselna dopolnilna možnost za pogovor s specialistom:

**Preživeli za rakom prostate, ginekološkimi ali črevesnimi karcinomi z radijskim cistitisom ali proktitisom:** To so bolniki, ki so bili uspešno zdravljeni z obsevanjem medenice, a mesece ali leta zatem trpijo za kroničnimi krvavitvami, bolečinami in vnetji mehurja ali danke. Prav ta skupina je v klinični literaturi dosegala najrobustnejše rezultate – 80-odstotna stopnja popolne resolucije v dolgoročnem opazovanju spada med statistično najizrazitejše podatke v celotni literaturi o hiperbarični kisikovi terapiji v onkologiji.

**Bolniki po obsevanju glave in vratu z osteoradionekrozo ali tveganjem za njo:** Tisti, ki so bili zdravljeni zaradi rakov grla, ustne votline ali obušesnih žlez in ki potrebujejo zobozdravstveni poseg v obsevano področje ali že kažejo znake odmiranja kosti čeljusti. Preventivna ali kurativna uporaba hiperbarične terapije je v tem primeru del priporočil mednarodnih strokovnih združenj.

**Bolniki z glioblastomom in drugimi primarnimi možganskimi tumorji:** Na podlagi izsledkov kliničnih preskušanj, ki so poročali o podaljšanem preživetju ob kombinaciji z obsevanjem, nekateri nevro-onkološki centri proučujejo hiperbarično terapijo kot del multimodalnega zdravljenja. Gre za aktivno področje kliničnih preskušanj z obetavnimi, a ne dokončnimi rezultati.

**Bolniki na imunoterapiji z zaviralci PD-1 ali PD-L1:** Bolniki, ki prejemajo zdravila kot so pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab ali podobne, pri katerih tumor kaže delno odzivnost ali odpornost. Klinične skupine po svetu trenutno preučujejo, ali hiperbarična kisikova terapija z odpravljanjem tumorske hipoksije in obnovo izčrpanih ubijalnih T limfocitov poveča učinkovitost teh zdravil. Pogovor s specialistom je smiseln predvsem v okviru kliničnih preskušanj.

**Bolniki v paliativni oskrbi z neobvladljivo utrujenostjo in bolečino po obsevanju:** Tisti, katerih obsevanje je že zaključeno, a jih vztrajne posledice – sistemska utrujenost, bolečina, oslabelost – ovirajo pri vsakdanjem življenju. Zmanjšanje vnetnih označevalcev in subjektivno izboljšanje kakovosti življenja, ki ga opisuje literatura, sta arguma za pogovor z lečečim onkologom o hiperbarični kisikovi terapiji kot delu paliativnih ukrepov.

## Strah pred kisikom je presežen. Klinična slika je danes jasna.

Najtrdnjše sporočilo dosedanje literature je preprosto: strah, da bi kisik pod tlakom »poganjal rak«, temelji na enem samem, metodološko pomanjkljivem poročilu iz šestdesetih let, ki ga je stroka sistematično in v celoti ovrgla. Mednarodni standardi, varnostni podatki tisočev bolnikov in molekularna biologija govorijo enoglasno v nasprotno smer.

Če prepoznavate sebe ali bližnjega v enem od opisanih kliničnih okvirov – bodisi pozna radiacijska poškodba tkiva, osteoradionekroza, radiacijski cistitis ali proktitis, ali pa vas mučita kronična onkološka utrujenost in bolečina – je pogovor s specialistom hiperbarične medicine smiseln naslednji korak. Mednarodna onkološka združenja NCCN in ASCO to področje podporne onkologije danes vključujeta v svoje smernice.

V OxySphere Medical izvajamo Hiperbarično kisikovo terapijo v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga.

## VIRI IN LITERATURA

### Zgodovinska analiza in sistemski pregledi

- 1 Johnson R, Lauchlan SC. Epidermoid carcinoma of the cervix: a clinical study comparing the results of treatment with radiation and with radiation plus oxygen under pressure. Am J Obstet Gynecol. 1966;105(5):691–8.
- 2 Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. Undersea Hyperb Med. 2002;29(1):4–30.
- 3 Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? Undersea Hyperb Med. 2003;30(1):1–18. PMC3510426.

## Varnost hiperbarične kisikove terapije pri onkoloških bolnikih

- 1 Hyperbaric Oxygen Therapy for Managing Cancer Treatment Complications: A Safety Evaluation. *Medicina*. 2024;61(3):385. DOI: 10.3390/medicina61030385. PMC11943617.
- 2 Moen I, Stuhr LE. Hyperbaric oxygen therapy and cancer: a review. *Target Oncol*. 2012;7(4):233–42. DOI: 10.1007/s11523-012-0233-x. PMC5568407.

## Molekularni mehanizmi

- 1 Exploring a new direction in targeted cancer therapy through hyperbaric oxygen therapy combined with biomedical engineering techniques. *Front Oncol*. 2025. PMC12183197.
- 2 Hyperbaric Oxygen Therapy Represses the Warburg Effect and Epithelial-Mesenchymal Transition in Hypoxic NSCLC Cells via the HIF-1 $\alpha$ /PFKP Axis. *Int J Mol Sci*. 2021. PMC8335162.
- 3 HBO regulates the Warburg effect of hypoxic hepatocellular carcinoma cells through miR-103a-3p/TRIM35. *Oncol Rep*. 2024. PMC11032302.
- 4 Oxygen-dependent regulation of tumor growth and metastasis in human breast cancer xenografts (Moen & Stuhr, dopolnilna analiza in vivo). PMC5568407.

## Imunomodulacija in imunoterapija

- 1 Exploring a new direction in targeted cancer therapy through hyperbaric oxygen therapy combined with biomedical engineering techniques. *Front Oncol*. 2025. PMC12183197 – senescentne celice, T-celična izčrpanost, dendritične celice.
- 2 Liu X, et al. Hyperbaric oxygen treatment improves the efficacy of anti-PD-1 antibody therapy by alleviating tumor hypoxia. 2021 – sinergija hiperbarične terapije in zaviralcev PD-1.

## Glioblastom in radiosenzitizacija

- 1 Hyperbaric oxygen therapy as an adjunct treatment for glioma and other brain tumors. *Front Oncol*. 2025. PMC12054668.
- 2 Hyperbaric Oxygen Therapy as a Complementary Treatment in Glioblastoma: A Scoping Review. *Int J Mol Sci*. 2022. PMC9283648.
- 3 HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$ : synergistic regulation of glioblastoma malignant progression during hypoxia and apparent chemosensitization in response to hyperbaric oxygen. *Neuro Oncol*. 2025. PMC12232062.

## Pozne radiacijske poškodbe – uradne indikacije UHMS/ECHM

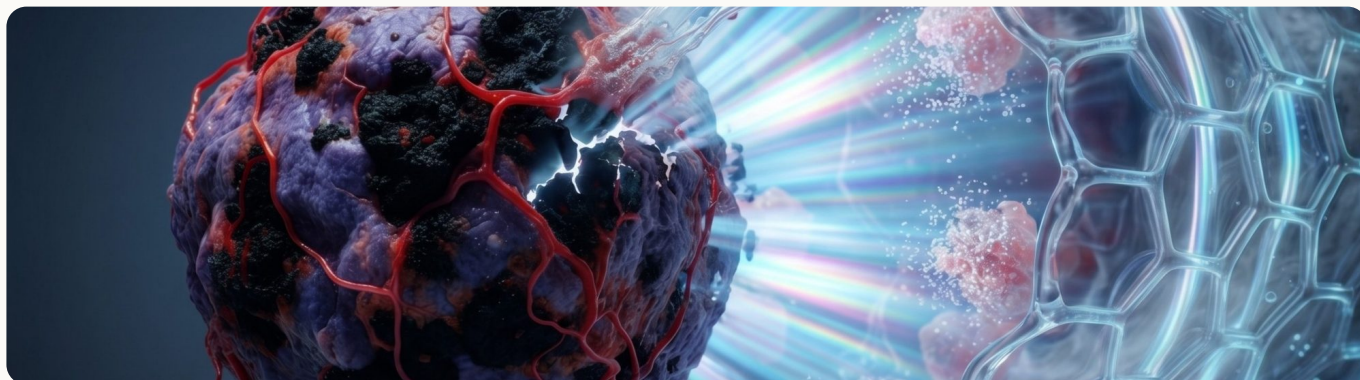
- 1 Hyperbaric oxygen therapy for chronic radiotherapy-related adverse effects: A clinically focused review. PMC12700310. 2025.
- 2 HBOT for Late Radiation Therapy Tissue Injury. Clinical Practice Guideline, Alberta Health Services / UHMS.
- 3 Evaluating quality of life improvements in radiation cystitis and head and neck cancer patients following hyperbaric oxygen therapy. ASCO Publications. *J Clin Oncol*. 2025;43(16 suppl):e24043.
- 4 Effects of an early intervention with Hyperbaric Oxygen Treatment on arm lymphedema and quality of life after breast cancer: an explorative clinical trial. PubMed PMID 37126076. 2023.
- 5 Prospective Pilot study of Quality of Life in patients with severe late-radiation-toxicity treated by Low hyperbaric-oxygen-therapy. PMC10102210. 2023 – kognitivni izidi in SF-36 pri hudih radiacijskih posledicah.
- 6 Hyperbaric oxygen therapy improves clinical symptoms and functional capacity and restores thalamic connectivity in ME/CFS. medRxiv 2025.10.29.25339096 – normalizacija talamusa pri kronični utrujenosti.
- 7 Hyperbaric oxygen therapy for radiation enteritis and clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. PMC12549627. 2025.

## Uradni standardi

- 1 UHMS – Hyperbaric Oxygen Indications, 14th Edition. Undersea and Hyperbaric Medical Society.
- 2 ECHM – European Committee for Hyperbaric Medicine: Recommendations on Hyperbaric Oxygen Therapy.
- 3 Hyperbaric Oxygen Therapy Contraindications. StatPearls – NCBI Bookshelf / NIH. NBK557661.

# 16 HBOT kot podporna terapija v onkologiji

hipoksija, zdravljenje in neželeni učinki



## KAJ BOSTE IZVEDELI V ČLANKU

Hipoksija (pomanjkanje kisika) v solidnih tumorjih je eden glavnih razlogov, zakaj kemoterapija, obsevanje in imunoterapija pri nekaterih bolnikih ne dosežejo pričakovanih rezultatov. Hiperbarična kisikova terapija je v zadnjih letih postala predmet obsežnih raziskav prav zato, ker lahko to oviro neposredno naslovi – ne kot samostojno zdravljenje raka, temveč kot dopolnilno terapijo, ki povečuje učinkovitost konvencionalnih onkoloških metod.

**2,87×**

globlja prodornost nanozdravil v tumor po HBOT

**2,5×**

večja proliferacija CD8+ T-celic v TIL terapiji

**3×**

manjši učinek obsevanja v hipoksičnih območjih

Solidni tumor v človeškem telesu ni le skupek nenadzorovano deljenih celic. Je celovit ekosistem z lastno krvožilno mrežo, vmesnimi tekočinami, okolnimi celicami in – kar je za to razpravo najpomembneje – z lastnim profilom razporeditve kisika. V notranjosti večine solidnih tumorjev so deli tkiva, kjer raven kisika dramatično pada pod normalno vrednost. To stanje, imenovano **tumorska hipoksija**, ne pomeni le, da te celice rastejo počasneje. Pomeni nekaj precej bolj problematičnega: te celice postanejo **odporne na večino sodobnih onkoloških zdravil** [2, 14].

Zakaj? Konvencionalna kemoterapija deluje predvsem na hitro deljive celice. Hipoksični tumorji se delijo počasneje in v veliki meri uidejo iz dosega zdravil. Obsevanje za uničenje tumorskih celic potrebuje kisik, ki tvori reaktivne kisikove zvrsti (ROS) – brez njega je njegov učinek do trikrat manjši. Imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk (npr. anti-PD-1) zahteva delujoč imunski odziv – T-celice v hipoksičnem okolju izčrpajo in postanejo neaktivne [14, 15].

Hiperbarična kisikova terapija (HBOT) v tem kontekstu ni novo zdravilo proti raku. Je **biološki dejavnik**, ki spreminja mikrookolje tumorja in s tem vpliva na to, kako se konvencionalne terapije obnašajo. To je pomembna razlika, ki je v javni razpravi pogosto zamegljena, in je pravzaprav glavna tema tega članka.

## | Tumorska hipoksija: glavna ovira sodobne onkologije

Glavni razlog, zakaj solidni tumorji uidejo zdravljenju, je v njihovi nenavadni krvožilni mreži. Med rastjo tumor uporabi obstoječe žile in ustvari nove, vendar to ne poteka po načrtu zdravega tkiva. Nove tumorske žile so neenakomerne, pogosto deformirane, z luknjami v steni in motenim pretokom. Posledica je značilen vzorec: **na obrobju tumorja je oksigenacija razmeroma normalna, v notranjosti pa raven kisika dramatično pada** [2].

Ta hipoksija ima več škodljivih posledic. Prvič, sproži stabilizacijo transkripcijskih faktorjev HIF-1 $\alpha$  in HIF-2 $\alpha$ , ki vklopijo kaskado genov, povezanih z odpornostjo na zdravljenje, povečano proizvodnjo reaktivnih kisikovih zvrsti, anaerobno glikolizo in spremembami v izražanju membranskih proteinov [10, 14]. Drugič, hipoksija aktivno selekcionira tumorske celice s sposobnostjo preživetja v ekstremnih razmerah – te so klinično najbolj nevarne, saj imajo večjo verjetnost metastaziranja in odpornost na zdravljenje. Tretjič, hipoksično mikrookolje deluje **imunosupresivno**: privabi regulatorne T-celice in mieloidne supresorske celice, ki dušijo imunski odziv, hkrati pa izčrpa citotoksične CD8+ T-celice, ki bi sicer napadle tumor [15].

Vse to skupaj pomeni, da tumorska hipoksija deluje kot trojna obramba – fizična (gosti kolagenski oklep okoli tumorja), kemična (zmanjšan vstop zdravil) in imunska (uspavane T-celice). HBOT lahko po raziskavah zadnjih let posega v vse tri ravni.

**Pomembna uvodna jasnost:** HBOT v onkologiji NI samostojna terapija proti raku. Govorimo o vlogi *dopolnilne* terapije, ki se uporablja sočasno s standardnimi onkološkimi protokoli (kemoterapija, obsevanje, imunoterapija) ali za zdravljenje njihovih neželenih posledic. Vsako zdravljenje raka mora voditi onkolog, in HBOT se nikoli ne uporablja kot zamenjava za dokazane terapije.

## **Mehanizmi delovanja: kako HBOT spreminja tumorsko mikrookolje**

Da bi razumeli, zakaj HBOT lahko poveča učinkovitost onkoloških zdravil, je treba pogledati štiri ključne biološke mehanizme, ki jih sproži ponavljajoča izpostavljenost kisiku pod tlakom.

**1. Neposredno povišanje kisika v hipoksičnih predelih tumorja.** Med 90-minutno sejo HBOT pri tlaku 2 ATA se po Henryjevem zakonu v plazmi raztopi do dvajsetkrat več kisika kot pri normalnem dihanju. Ta s kisikom nasičena plazma prenaša kisik tudi v predele, kjer običajno ne dosežejo rdeče krvne celice. V tumorju, kjer so kapilare poškodovane in deformirane, je to ključno – kisik prodre tja, kamor zdravila sicer ne morejo, in sproži kaskado bioloških sprememb [3, 4].

**2. Razgradnja zaščitnega ovoja okoli tumorja.** Solidni tumorji so obdani z gostim kolagenskim "oklepom" – tako imenovanim ekstracelularnim matriksom (ECM), ki povečuje tlak intersticijske tekočine in mehansko ovira prodor zdravil. Sodobne raziskave kažejo, da HBOT uravnava izražanje matričnih metaloproteinaz (MMP), encimov, ki razgrajujejo kolagen in fibronektin v ECM [4]. To zmanjša togost tumorskega tkiva, zniža intersticijski tlak in po podatkih raziskav iz leta 2024 **poveča prodor nanozdravil za do 1,8-krat in infiltracijo imunskih celic za do 2,5-krat** [4].

**3. Senzibilizacija rakavih matičnih celic.** Med najnevarnejšimi celicami v tumorju so tako imenovane **rakave matične celice (CSC – cancer stem cells)**. To je majhen delež tumorskih celic, ki imajo sposobnost samoobnove, odpornost na kemoterapijo in pomembno vlogo pri ponovitvi bolezni in metastaziranju. CSC se pretežno skrivajo v hipoksičnih nišah tumorja, kjer ostajajo v stanju mirovanja (G0 faza celičnega cikla) – in v tem stanju so kemoterapevtska zdravila praktično neučinkovita. Raziskava, objavljena v reviji *Cell Stem Cell* leta 2024, je pokazala, da HBOT zmanjša izraženost CD44v6 na površini rakavih matičnih celic, kar **poveča njihovo absorpcijo kemoterapevtskih zdravil za 2,8-krat** in zmanjša njihovo sposobnost za metastaziranje [4]. Ločena študija iz revije *Current Issues in Molecular Biology* je v modelu glioblastoma pokazala, da HBOT zmanjša izražanje stemness-markerjev (CD133, OCT4, SOX2) in poveča občutljivost tumorja na temozolomid (TMZ) ter obsevanje, brez stimulacije rasti tumorja [5].

**4. Reverzija imunosupresivnega okolja.** Imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk (anti-PD-1, anti-PD-L1) je zadnje desetletje revolucionirala onkologijo, vendar je odzivnost še vedno omejena – pri marsikaterem tipu tumorja se pozitivno odzove le 20–40 odstotkov bolnikov. Glavni razlog odpovedi je hipoksija, ki izčrpa T-celice in jih spremeni v neaktivne, "izčrpane" oblike. HBOT to stanje preobrača: izboljša funkcijo izčrpanih T-celic, poveča proliferacijo CD8+ T-celic v tumor-infiltrirajočih limfocitih (TIL) za do 2,5-krat in aktivira oksidativno fosforilacijo dendritičnih celic, kar poveča učinkovitost predstavljanja antigenov in aktivacije CD8+ T-celic za do 4,2-krat [4].

**20×**

več kisika, raztopljenega v plazmi med terapijo pri 2 ATA. Po Henryjevem zakonu se kisik pri povišanem tlaku raztaplja neposredno v plazmi, ne potrebuje rdečih krvnih celic za transport in lahko prodre tudi v predele tumorja s poškodovano mikrocirkulacijo.

## Predklinični dokazi: kaj kažejo živalski modeli

Sinergijski učinek HBOT s kemoterapijo je bil dokumentiran v številnih predkliničnih raziskavah, ki tvorijo biološko podlago za današnje klinične preizkuse.

**Osteosarkom in pljučne metastaze.** Raziskava Kawasoe in sodelavcev (2009) je na mišjem modelu C3H pokazala, da samo zdravljenje s karboplatinom ni moglo zajezi rasti osteosarkoma in nastajanja pljučnih metastaz. Ko so kemoterapiji dodali HBOT, so opazili pomembno zaviranje volumna primarnega tumorja, izrazito zmanjšanje pljučnih metastaz in višje preživetje živali v kombinirani skupini [6].

**Pljučne metastaze in doksorubicin.** Petre in sodelavci (2003) so v modelu MCA-2 podgan dokazali, da kombinacija HBOT in doksorubicina povzroči statistično pomembno večjo citolizo tumorskih celic kot doksorubicin sam ( $p < 0,01$ ) in pomembno zmanjšanje števila pljučnih metastaz ter teže pljuč v primerjavi s samostojno kemoterapijo ( $p < 0,01$ ) [7].

**Jetrne metastaze raka debelega črevesa.** Moen in sodelavci so ugotovili, da HBOT sama po sebi ne zmanjša rasti jetrnih metastaz – kar je pomemben zaključek, ki demistificira prepričanje, da "kisik sam po sebi ubija raka". Vendar pa je HBOT v kombinaciji z makromolekularnim zdravilom (micelami SMA-pirarubicina) povzročila izjemno povečano akumulacijo zdravila v tumorskem tkivu jeter in masivno nekrozo rakavih celic [8].

**Glioblastom.** V študiji iz leta 2023 je tim raziskovalcev na celičnih linijah GBM8401 in T98G ter na in vivo modelih pokazal, da HBOT sama po sebi ne vpliva na preživetje GBM celic – torej ne stimulira rasti tumorja. Hkrati pa je **znatno povečala občutljivost glioblastoma na temozolomid in obsevanje** ter zmanjšala sposobnost tumorja za tvorbo rakavih matičnih celic [5].

Zelo pomemben skupni zaključek pregledne raziskave Moen in Stuhr iz leta 2012, ki je analizirala 28 publikacij o HBOT pri raku v desetletju 2004–2012, je naslednji: **obstoječi dokazi ne kažejo, da HBOT sama spodbuja rast tumorja ali povečuje verjetnost ponovitve. Nasprotno, v določenih podtipih raka kažejo na možen tumorsko zaviralni učinek** [9].

## Klinični dokazi: konkretni primeri pri ljudeh

Predklinične raziskave so pomembne, vendar je za bolnike in klinike ključen prenos teh ugotovitev v klinično prakso. Tu je dokazna baza šibkejša, vendar v zadnjih letih hitro raste.

### KLINIČNI PRIMER 2025

**Naslov:** Hyperbaric oxygen therapy as an immunosensitizing strategy in advanced gastric hepatoid adenocarcinoma: a case report.

**Avtorji:** Wenke Li, Jing Wei, Pengfei Zhang, Mo Cheng, Menghui Xu, Lin Zhu, Ming Liu (West China Hospital, Sichuan University). Objava: *Frontiers in Immunology*, junij 2025.

**Bolnik:** 62-letni moški z napredovalim hepatoidnim adenokarcinomom želodca (HAS) v stadiju IVB s peritonealnimi metastazami – izjemno agresivnim in običajno slabo odzivnim podtipom.

**Potek:** Po štirih ciklih prve linije imunokemoterapije (CAPOX + sintilimab) je bila bolezen le stabilna (RECIST 1.1 SD), brez kliničnega odziva. Po petem ciklu so dodali HBOT kot senzibilizator imunoterapije.

**Izid:** Po HBOT in šestem ciklu so slikovne preiskave (CT, FAPI PET/CT, endoskopija) pokazale **popoln klinični odziv (cCR)** – izginotje primarnega tumorja in peritonealnih metastaz. Bolnik ni poročal o povečanih neželenih učinkih.

Avtorji to objavljajo kot **prvi opisani primer napredovalega HAS s peritonealnimi metastazami, ki je s to kombinacijo dosegel popolni klinični odziv** [1]. Pomembno je razumeti, da gre za posamezen klinični primer (case report), ki ne more služiti kot dokaz za splošno uporabo, vendar je biološko izjemno zanimiv: hipoksija peritonealnih metastaz je znano težavna za imunoterapijo, in mehanizem HBOT (preobrnitev imunosupresivnega okolja) ponuja teoretično razlago, zakaj je kombinacija delovala.

Na podlagi tega in podobnih primerov je trenutno v teku **prospektivna klinična študija faze Ib/II** (XELOX + sintilimab + HBOT) za napredovalega ali metastatskega želodčnega/gastroezofagealnega raka [13]. Rezultati bodo na voljo v naslednjih letih in bodo ključni za potrditev ali ovrženje koncepta v širši populaciji.

## **| Glavne klinične indikacije: kjer so dokazi najmočnejši**

HBOT v onkologiji ima dva ločena profila uporabe, ki ju je pomembno razumeti ločeno.

### **A) Zdravljenje pozne radiacijske poškodbe – uradna indikacija**

Najmočnejši in najbolj nedvoumno dokazani scenarij uporabe HBOT v onkologiji je **zdravljenje pozne radiacijske poškodbe tkiva**. Tako Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) v ZDA kot Evropski odbor za hiperbarično medicino (ECHM) sta to indikacijo uradno priznala kot eno glavnih dokazanih kliničnih uporab HBOT [16, 17].

Pozna radiacijska poškodba se pojavi pri 2 do 17 odstotkih bolnikov, ki so bili obsevani zaradi raka, in se lahko razvije tedne, mesece ali celo leta po zdravljenju [17]. Manifestira se kot:

- **Osteoradionevroza čeljusti** (po obsevanju glave in vratu) – najbolj dokumentirana indikacija, kjer HBOT po podatkih sistematičnih pregledov dosega pozitiven izid pri približno 94 odstotkih bolnikov [18].
- **Radiacijski cistitis** (krvavitev sečnega mehurja) – pozitiven izid pri približno 89 odstotkih bolnikov [18].
- **Radiacijski proktitis in enteritis** – HOT2 randomizirana študija, objavljena v *Lancet Oncology* leta 2016, je pokazala statistično pomembno izboljšanje bolečine in kakovosti življenja [19].
- **Mehkotkivna radionevroza** – pozitiven izid pri približno 76 odstotkih bolnikov [18].
- **Laringealna radionevroza** – pozitiven izid pri približno 82 odstotkih bolnikov [18].

Mehanizem v teh primerih je dobro razumljen: obsevanje povzroči mikrovaskularno poškodbo, hipoksijo in fibrozo tkiva. HBOT spodbuja angiogenezo (rast novih krvnih žil), mobilizira matične celice, zmanjšuje fibrozo in obnovi prekrvavitev poškodovanega tkiva [20]. Za to indikacijo HBOT plačujejo zdravstveni sistemi v večini razvitih držav, in protokoli so klinično utrjeni (običajno 30–40 sej pri 2,0–2,4 ATA).

### **B) HBOT kot dopolnilo aktivni onkološki terapiji – področje aktivnih raziskav**

Drugi profil uporabe – HBOT kot dopolnilo aktivni kemoterapiji ali imunoterapiji za povečanje učinkovitosti – je **področje aktivnih raziskav** in **še ni uradno sprejet kot standardna indikacija** v klinični onkologiji. Obstoječi dokazi izhajajo predvsem iz predkliničnih študij, kliničnih primerov in pilotnih študij; randomiziranih kontroliranih študij faze III, ki bi to indikacijo etablrirale, še ni na voljo. To je pomembna razlika, ki jo bomo izpostavili v razdelku "Kaj raziskave še ne povedo".

## **| Obvladovanje stranskih učinkov onkološkega zdravljenja**

Ena od najbolj koristnih praktičnih vlog HBOT pri bolnikih z rakom je **obvladovanje stranskih učinkov**, ki niso vezani na rast tumorja, ampak na škodljive posledice samega zdravljenja.

Pri kemoterapiji so dokumentirani pozitivni vplivi HBOT na zmanjšanje neželenih učinkov, kot so utrujenost (chemotherapy-related fatigue), poškodbe sluznic (mukozitis), oslabela imunska odpornost in v nekaterih primerih kemoterapevtsko inducirano kognitivno motnjo (znano tudi kot "chemo brain"). Pri obsevanju, kot smo že omenili, je obvladovanje pozne radiacijske poškodbe etablrirana indikacija [17, 18]. Pri kirurških posegih lahko predoperativna ali pooperativna HBOT pospeši celjenje rana, zmanjša tveganje za infekcije in okrepi rezistenco predhodno obsevanega tkiva.

V retrospektivni raziskavi iz leta 2025, ki je analizirala varnost HBOT pri bolnikih z aktivnimi ali predhodno obravnavanimi solidnimi tumorji, ni bilo zaznanega povečanega tveganja za napredovanje tumorja ali ponovitev bolezni [21]. To je pomemben varnostni signal, čeprav za dokončne sklepe potrebujemo prospektivne študije.

## Časovno usklajevanje in protokol: kaj vemo iz prakse

Kljub temu da univerzalnega protokola za uporabo HBOT pri aktivnem onkološkem zdravljenju še ni, obstajajo nekateri splošni principi, ki izhajajo iz objavljenih raziskav in kliničnih izkušenj.

| Parameter                            | Tipična vrednost v raziskavah                                                                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tlak v komori                        | 2,0–2,4 ATA                                                                                                      |
| Trajanje seje                        | 60–90 minut čistega kisika                                                                                       |
| Frekvenca sej                        | 5 sej tedensko                                                                                                   |
| Skupno število sej                   | 20–40 sej (dopolnilo aktivni terapiji); 30–40 sej (radiacijska poškodba)                                         |
| Časovno usklajevanje (kemoterapija)  | Običajno HBOT v dneh okrog ali po infuziji, odvisno od specifične farmakokinetike zdravila in odločitve onkologa |
| Časovno usklajevanje (obsevanje)     | Pri radiosenzibilizaciji običajno HBOT neposredno pred obsevanjem (znotraj nekaj ur)                             |
| Časovno usklajevanje (imunoterapija) | HBOT pred ali okrog ciklov imunoterapije za izboljšanje imunskega odziva                                         |

Ključno je, da je **protokol vedno individualno določen v sodelovanju z lečečim onkologom**. Ne obstaja en sam pristop, ki bi se uporabljal pri vseh tipih raka in vseh kombinacijah zdravil. Zdravljenje raka je danes izjemno specifično glede na tip tumorja, molekularno karakterizacijo, stadij bolezni in predhodno terapijo, in HBOT mora biti vključen v ta proces in ne kot ločena pot.

## Varnostni profil in kontraindikacije: kaj je nujno pred kombiniranjem

Pri uporabi HBOT v onkološkem kontekstu je nekaj kontraindikacij in opozoril, ki jih je nujno treba poznati. Niso vsa kemoterapevtska zdravila združljiva s sočasno HBOT.

**Bleomicin.** Po dosedanjih dokazih je bleomicin **absolutna kontraindikacija za sočasno HBOT** zaradi nevarnosti hude pljučne toksičnosti, vključno z intersticijskim pnevmonitisom in pljučno fibrozo. Nekateri primeri so bili usodni. Glede na medicinske smernice naj bi minilo vsaj 3 do 4 mesece od zadnjega odmerka bleomicina, preden se lahko začne HBOT, in pred začetkom je obvezna temeljita pljučna ocena [22, 23].

**Doksorubicin (klasični).** Klasični (prosti) doksorubicin je kontraindiciran za sočasno HBOT zaradi povečane kardiotoksičnosti. Po klinični praksi je potrebnih vsaj 3 dni (72 ur) od zadnjega odmerka pred začetkom HBOT [22, 23]. **Pomembna izjema:** liposomske različice doksorubicina (npr. liposomski doksorubicin – Doxil) v predkliničnih raziskavah kažejo izjemno in varno sinergijo s HBOT, saj liposomske formulacije bistveno spremenijo farmakokinetiko in tkivno distribucijo zdravila [4].

**Cisplatin.** Cisplatin je **relativna kontraindikacija** zaradi okrnjenega celjenja ran. V nujnih situacijah HBOT lahko nadaljuje, sicer pa naj bi bil med zadnjim odmerkom in začetkom HBOT primeren čas [22, 23].

**Disulfiram.** Disulfiram zavira encim superoksidno dismutazo, kar poveča tveganje za kisikovo toksičnost (epileptične napade, pljučne zaplete). Pri bolnikih, ki to zdravilo prejemajo, je sočasna HBOT kontraindicirana [23].

**Splošne kontraindikacije za HBOT** ostajajo enake kot pri vseh drugih indikacijah – najpomembnejše so nezdravljen pnevmotoraks, hude oblike pljučne bolezni z zadrževanjem ogljikovega dioksida, nedavni srčni infarkt, huda srčna popuščanja in huda klavstrofobija, ki bi onemogočala mirno bivanje v komori. Pri bolnikih z znano epilepsijo ali specifičnimi nevrološkimi stanji je potrebna posebna previdnost.

**Ključno za bolnike:** pred kakršnimkoli začetkom HBOT v onkološkem kontekstu se mora zdravstveno osebje seznaniti z natančnim seznamom vseh prejemanih zdravil – ne samo onkoloških, ampak tudi vsakdanjih. Nekatere kombinacije so absolutne kontraindikacije, druge zahtevajo časovni razmak. Brez te ocene HBOT ni varna.

## Kaj raziskave še ne povedo

Resna interpretacija znanstvenih dokazov zahteva tudi pošten pregled njihovih meja. To je še posebej pomembno na področju onkologije, kjer lahko pretirano optimistične trditve vodijo bolnike v napačne odločitve.

**Pomanjkanje randomiziranih kontroliranih študij faze III.** Večina trenutnih kliničnih dokazov za HBOT kot dopolnilno terapijo k aktivni kemoterapiji ali imunoterapiji izhaja iz predkliničnih študij na živalskih modelih, kliničnih primerov (case reports) in pilotnih študij majhnega obsega. Velikih randomiziranih kontroliranih študij, ki bi koncept dokončno potrdile in določile, kateri tipi raka in v katerih scenarijih najbolj odgovarjajo, še ni na voljo. Trenutno potekajo pomembne študije, kot je faza Ib/II XELOX + sintilimab + HBOT za napredovali želodčni rak [13], ki bodo prinesle zanesljive odgovore v naslednjih letih.

**Heterogenost tumorjev.** Različni tipi raka (in celo različni podtipi istega raka) imajo zelo različne profile hipoksije, mikrookolja in odzivnosti na HBOT. Mehanizmi, ki delujejo pri glioblastomu, niso nujno enaki tistim pri želodčnem raku ali raku dojke. Zato je posploševanje med tipi raka neutemeljeno in vsako uporabo je treba presoditi v specifičnem onkološkem kontekstu.

**Optimalen protokol še ni določen.** Optimalno število sej, najboljši čas usklajevanja s kemoterapijo ali imunoterapijo, ter najboljši tlak in trajanje sej za onkološke indikacije so še predmet raziskav. Podatki, ki jih imamo, so večinoma priložnostni in temeljijo na izkušnjah posameznih centrov.

**Bojazen pred stimulacijo rasti tumorja.** Zgodovinsko je obstajala hipoteza, da bi povišan kisik lahko spodbujal rast tumorja, saj rast tkiva potrebuje kisik. Sodobni dokazi tega ne potrjujejo – pregledne raziskave izrecno navajajo, da **HBOT ne spodbuja rasti tumorja niti ne povečuje verjetnosti ponovitve bolezni** [9, 21]. Vendar pa pri specifičnih tipih raka (kot je glioblastom) je biologija kompleksnejša – nekatere študije kažejo, da lahko HBOT pri tem tumorju sočasno poveča proliferacijo tumorskih celic IN njihovo občutljivost na kemoterapijo prek inhibicije osi HIF1 $\alpha$ /HIF2 $\alpha$ -ABCG2 [24]. To kaže na potrebo po individualnem pristopu.

**Trajnost učinkov.** Koliko časa po koncu protokola HBOT trajajo spremembe v tumorskem mikrookolju, ali bo treba terapijo ponavljati v cikli in kako se učinki ohranijo med različnimi cikli kemoterapije, so vprašanja, ki še zahtevajo dolgoročne študije.

## Komu bi izsledki te raziskave lahko koristili

Kljub omejitvam je trenutno znanje o HBOT v onkologiji pomembno za nekatere specifične scenarije, vendar je ključno, da izsledkov ne posplošujemo prek meja znanstvenih dokazov.

HBOT v onkološkem kontekstu je smiselna možnost za naslednje skupine bolnikov: za bolnike s **pozno radiacijsko poškodbo tkiv** (osteoradionekroza, radiacijski cistitis, proktitis, mehkotkivna radionekroza), kjer je HBOT etablirana in dokazana terapija; za bolnike, ki so prejeli obsevanje glave in vratu in pri katerih je predviden zobozdravstveni poseg v predhodno obsevano čeljust (preventivna uporaba HBOT za zmanjšanje tveganja za osteoradionekrozo); za bolnike v aktivnem onkološkem zdravljenju, ki imajo izrazite stranske učinke kemoterapije ali obsevanja, vključno s utrujenostjo, poškodbami sluznic in težavami pri celjenju; za izbranega bolnika z napredovalo boleznijo, kjer standardna terapija ne dosega zadovoljivega odziva in onkolog v sodelovanju s strokovnjakom za hiperbarično medicino oceni, da bi sinergijska kombinacija lahko doprinesla – z jasnim razumevanjem, da gre za eksperimentalno smer brez randomiziranih

dokazov; za bolnike po zaključku onkološkega zdravljenja, ki si želijo podpore pri okrevanju (rast novih kapilar, regeneracija tkiv, krepitev imunskega odziva).

HBOT v onkologiji **ni primerna kot samostojna terapija proti raku** in **nikakor ne nadomešča standardne onkološke obravnave**. Vsako odločitev o vključitvi HBOT v zdravljenje raka mora voditi tim, ki vključuje onkologa, strokovnjaka za hiperbarično medicino in po potrebi druge specialiste. Brez te koordinacije je tveganje za neželene interakcije in slabše izide večje od potencialnih koristi.

Pomembno je tudi razumeti, da je HBOT v Sloveniji javno (zdravstveno) financirana le za omejen seznam indikacij. Za uporabo v onkološkem kontekstu, predvsem za pozno radiacijsko poškodbo, je terapija krita ali sokrita pri specifičnih indikacijah, medtem ko je za eksperimentalno uporabo v kombinaciji z aktivno onkološko terapijo trenutno predvidena samoplačniška obravnava ob koordinaciji z onkologom.

**Pomembno:** Pred kakršnokoli odločitvijo o vključitvi HBOT v onkološko zdravljenje je nujno posvetovanje z lečečim onkologom in strokovnjakom za hiperbarično medicino. Realistična pričakovanja so ključna: HBOT je dopolnilna terapija, ne čudežna rešitev. Najboljši izidi se dosežejo, kadar je vključena v koordiniran multidisciplinarni načrt zdravljenja.

## Kaj sporočajo dokazi

Tumorska hipoksija je danes prepoznana kot ena glavnih ovir učinkovitosti standardnih onkoloških terapij. Hiperbarična kisikova terapija je v zadnjem desetletju postala predmet pomembnih predkliničnih in zgodnjih kliničnih raziskav prav zato, ker lahko to oviro neposredno naslovi: izboljša prodornost zdravil v tumor, senzibilizira rakave matične celice za kemoterapijo, izboljša odzivnost obsevanja in preobrne imunosupresivno mikrokoolje, ki duši imunoterapijo.

Hkrati je HBOT etabrirana in priznana terapija za zdravljenje pozne radiacijske poškodbe tkiv pri bolnikih po obsevanju – področje, kjer dokazi niso več eksperimentalni, ampak utrjeni in mednarodno sprejeti.

Področje HBOT kot dopolnila aktivne kemoterapije in imunoterapije ostaja v fazi aktivnega raziskovanja. Trenutni klinični primeri so spodbudni in mehanistični dokazi prepričljivi, vendar dokončne odgovore prinesejo šele potekajoče randomizirane študije faze III. Do tedaj naj uporaba ostaja del personaliziranega, multidisciplinarnega pristopa pod jasno koordinacijo onkologa in strokovnjaka za hiperbarično medicino.

V **OxySphere Medical** izvajamo HBOT v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, v multiplace medicinsko certificirani komori, pod nadzorom strokovnega vodje ambulate prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga. Pri onkoloških indikacijah vedno koordiniramo obravnavo z lečečim onkologom in vsak protokol prilagodimo individualno glede na specifičen tip raka, zdravljenje in zdravstveno stanje bolnika.

## VIRI IN LITERATURA

- 1 Li WK, Wei J, Zhang PF, Cheng M, Xu MH, Zhu L, Liu M. Hyperbaric oxygen therapy as an immunosensitizing strategy in advanced gastric hepatoid adenocarcinoma: a case report. *Front Immunol*. 2025;16:1625273. doi:10.3389/fimmu.2025.1625273
- 2 Graham K, Unger E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6049–6058.
- 3 Li ZH, Zhang X, Wu FG. Hyperbaric oxygen-facilitated cancer treatment: a minireview. *Adv NanoBiomed Res*. 2024;4(3): 2300162. doi:10.1002/anbr.202300162
- 4 Exploring a new direction in targeted cancer therapy through hyperbaric oxygen therapy combined with biomedical engineering techniques. *Front Oncol*. 2025. PMC12183197.
- 5 Lu CC, Chu PY, Hsia SM, Wu CH, Tung YT, Yen GC. Hyperbaric oxygen therapy adjuvant chemotherapy and radiotherapy through inhibiting stemness in glioblastoma. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(10):8309–8320. doi:10.3390/cimb45100524
- 6 Kawasoe Y, Yokouchi M, Ueno Y, Iwaya H, Yoshida H, Komiya S. Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of osteosarcoma. *Oncol Rep*. 2009;22(5):1045–1050. doi: 10.3892/or\_00000534

- 7 Petre PM, Baciewicz FA Jr, Tigan S, Spears JR. Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of metastatic lung tumors in a rat model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(1):85–95.
- 8 Moen I, Tronstad KJ, Kolmannskog O, Salvesen GS, Reed RK, Stuhr LE. Hyperoxia increases the uptake of 5-fluorouracil in mammary tumors independently of changes in interstitial fluid pressure and tumor stroma. *BMC Cancer.* 2009;9:446.
- 9 Moen I, Stuhr LE. Hyperbaric oxygen therapy and cancer – a review. *Target Oncol.* 2012;7(4):233–242. doi:10.1007/s11523-012-0233-x
- 10 Hadanny A, Efrati S. The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules.* 2020;10(6):958.
- 11 XELOX combined with sintilimab and hyperbaric oxygen therapy for advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: study protocol for a prospective, single-arm, phase Ib/II clinical trial. *Front Immunol.* 2025;16:1672725.
- 12 Wang P, Wang XY, Man CF, Gong DD, Fan Y. Advances in hyperbaric oxygen to promote immunotherapy through modulation of the tumor microenvironment. *Front Oncol.* 2023;13:1200619. doi:10.3389/fonc.2023.1200619
- 13 Deng Q, Yang X, Li Z. Hyperbaric oxygen: a multifaceted approach in cancer therapy. *Med Gas Res.* 2024;14(3):130–132. doi:10.4103/mgr.MEDGASRES-D-23-00028
- 14 Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017;47(1):24–32.
- 15 Undersea and Hyperbaric Medical Society. Delayed radiation injury (soft tissue and bony necrosis). HBO Indications, 14th edition, 2019/2023.
- 16 Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD005005. doi:10.1002/14651858.CD005005.pub4
- 17 Clarke RE, Tenorio LMC, Hussey JR, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(1):134–143.
- 18 Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg.* 1990;160(5):519–524.
- 19 Hyperbaric oxygen therapy for managing cancer treatment complications: a safety evaluation. *Medicina.* 2025; published by MDPI.
- 20 Baude J, Cooper JS. Hyperbaric contraindicated chemotherapeutic agents. *StatPearls.* NBK560873. Updated 2023.
- 21 Cooper JS, Hanley ME, Hendriksen S, Robins M. Hyperbaric oxygen therapy contraindications. *StatPearls.* NBK557661. Updated 2025.
- 22 Gong S, Wang P, Liao B, Zhao L, Wu N. Hyperbaric oxygen promotes both the proliferation and chemosensitization of glioblastoma cells by inhibiting HIF1 $\alpha$ /HIF2 $\alpha$ -ABCG2. *Front Mol Neurosci.* 2022.

# Pojmovnik

Kratek razlagalnik izrazov, ki se pojavljajo v člankih — da branje teče gladko, brez ustavljanja ob strokovnih besedah.

## HBOT

Hiperbarična kisikova terapija — vdihavanje 100-odstotnega medicinskega kisika v komori s povišanim zračnim tlakom.

## Hipoksija

Pomanjkanje kisika v tkivu. Pri povišanem tlaku se v krvni plazmi raztopi bistveno več kisika, ki doseže tudi slabše prekrvavljena področja.

## Angiogeneza

Nastajanje novih krvnih žil — eden ključnih regenerativnih učinkov, ki ga raziskave pripisujejo HBOT.

## Mitohondriji

»Energetske elektrarne« celic; njihova boljša funkcija je povezana z manj utrujenosti in boljšo regeneracijo.

## RCT

Randomizirana kontrolirana študija — najzanesljivejša oblika kliničnega dokaza.

## Telomeri

Zaščitni konci kromosomov, ki se s starostjo krajšajo; nekatere študije HBOT povezujejo z njihovim podaljšanjem.

## ATA

Absolutna atmosfera — enota za tlak v komori. Terapije najpogosteje potekajo pri 1,5–3,0 ATA.

## Oksigenacija

Oskrba tkiv s kisikom; HBOT jo začasno in močno poveča.

## Nevroplastičnost

Sposobnost možganov, da preoblikujejo povezave in si opomorejo tudi mesece ali leta po poškodbah.

## Citokini

Signalne molekule imunskega sistema, ki uravnavajo vnetje.

## Off-label / raziskovalna uporaba

Uporaba zunaj uradno potrjenih indikacij, podprta z raziskavami, a še ne povsod rutinsko sprejeta.

## Reoksigenacija

Ponovna vzpostavitev oskrbe s kisikom v predhodno hipoksičnem tkivu.

# Pogosta vprašanja

Nekaj najpogostejših vprašanj pred prvo terapijo. Za vse, kar je specifično za vaše stanje, velja pogovor z zdravnikom.

## ? Kako poteka terapija?

V udobni komori vdihavate medicinski kisik pri povišanem tlaku. Seja običajno traja okrog 90 minut. Med terapijo lahko počivate, berete ali poslušate glasbo.

## ? Ali je terapija boleča?

Ne. Občutek je podoben spuščanju z letalom — med spreminjanjem tlaka lahko začutite pritisk v ušesih, ki ga zlahka izravnate s požiranjem ali zehanjem. Osebje vas vodi skozi celoten postopek.

## ? Koliko sej je potrebnih?

To je zelo individualno in odvisno od stanja ter ciljev. Število in protokol sej določi zdravnik po pregledu; v raziskavah se pojavljajo različni protokoli.

## ? Kako se pripravim?

Pred terapijo se izognite kajenju in večjim obrokom tik pred sejo. Natančna navodila prejmete ob zdravniškem pregledu in pred prvo terapijo.

## ? Je HBOT varna?

HBOT velja za varno terapijo, kadar poteka po mednarodno priznanih protokolih in pod strokovnim nadzorom. Obstajajo kontraindikacije, zato je pred začetkom obvezen zdravniški pregled.

## ? Kdo presodi, ali je terapija primerna zame?

Oceno o smiselnosti in varnosti poda strokovni vodja ambulate po opravljenem zdravniškem pregledu, individualno za vsak primer.

# Sklepna opomba

E-knjiga je namenjena mirnemu, informiranemu branju. Največjo vrednost ima takrat, ko bralcu pomaga bolje razumeti vprašanja, ki jih lahko zastavi zdravniku ali specialistu.

Področja, ki jih opisujejo članki, segajo od uveljavljenih indikacij do raziskovalnih in eksperimentalnih pristopov. Pri vsakem zdravstvenem stanju so odločilni diagnoza, faza bolezni, standardna obravnava in varnostni profil posameznika.

V OxySphere Medical izvajamo HBOT v medicinsko certificirani multiplace komori in v skladu z mednarodno priznanimi protokoli, pod strokovnim nadzorom prim. prof. dr. Marjana Koršiča, dr. med., spec. nevrokirurga. Pri zahtevnejših in onkoloških indikacijah obravnavo vedno koordiniramo z lečečim specialistom in vsak protokol prilagodimo individualno.

## POVZETEK V ENEM STAVKU

Kisik pod pritiskom je obetavno raziskovalno področje — a o tem, ali in kako vam lahko koristi, vedno odloča zdravniška ocena, ne članek.