



高壓氧氣在缺血性腦中風治療之初探

吳翠霞¹ 林燈賦^{1,3} 林惠卿⁴ 陳德治⁵ 萬芳榮^{2,3*}

¹ 三軍總醫院海底暨高壓氧醫學部 ² 精神醫學部

³ 國防醫學院海底醫學研究所 ⁴ 藥理學科 ⁵ 生命科學研究所

摘 要

腦中風為最常見之威脅性命的神經疾病，也是造成病人長期行動不良和殘障的主要因素。近年來由於醫藥科技的進步，腦中風的死亡率雖然逐漸下降，但此疾病的發生率卻因為人口結構的老化而快速地增加，其中缺血性腦中風發生的機率約佔所有類型腦中風的百分之七十。已知造成缺血性腦中風的病理生理機制有細胞組織的能量代謝缺損、離子衡定失常、細胞酸鹼度改變、興奮性神經細胞毒性及缺血再灌流損傷等。動物和臨床實驗發現，若能在中風後數小時內，儘速確立診斷並即時提供有效之醫療照護，對病人的預後有相當大的助益。針對治療急性缺血性腦中風有兩種基本方式，一是儘速恢復或促進血管阻塞腦區的血流供應，二是直接針對缺血區域腦組織之細胞或代謝問題加以治療。高壓氧氣治療因具有緩解組織缺氧狀況、促進微小血循及血管收縮之作用，可以減輕腦水腫程度、降低顱內壓、保存部分受損組織功能、預防已受損組織進一步損傷以及促進腦部新陳代謝，故在面對缺血性腦中風病患之治療時，具有其臨床應用的潛力。目前有關高壓氧氣在缺血性腦中風方面的研究報告，在動物實驗方面，多呈現正面的療效。在臨床實驗方面，有礙於個案研究的限制及差異，仍呈現不一致的研究結果。本篇論文茲就目前研究的結果和臨床應用的狀況加以整理，探討高壓氧氣對於缺血性腦中風治療可能之作用機制及未來臨床廣泛運用之可行性。

關鍵詞：腦血流，高壓氧氣治療，缺血性腦中風

前 言

在世界各國，腦中風已成為最常見之威脅性命的神經疾病，也是造成病人長期行動不良和殘障的主要因素。流行病學資料顯示，腦中風疾病造成的死亡率一直高居國內十大死亡因之前幾名。近十年來由於神經科學研究及醫療技術的進步，雖然腦中風的死亡率逐漸下降，但此疾病的發生率卻因為人口結構的老化而快

速地增加¹。根據1992年臨床研究的統計結果，台灣地區大於四十歲以上者罹患腦中風的比率約為千分之三，且依照腦中風發生的原因，可分為缺血性(ischemic stroke)與出血性(hemorrhagic stroke)二大類，其中缺血性腦中風發生的機率約佔所有類型腦中風的百分之七十²。研究報告也顯示，約六百名的腦中風患者於初次發作後一年內再復發的比例為24%，且再復發的原因與病人有無高血壓、糖尿病、動脈硬化和動靜脈血栓所造成的血管狹窄或病變等危險因子有密切相關³。

由於腦中風居高不下的發生率和死亡率，研發更有效的治療方式為當務之急，尤其是針對一個月存活率較高的急性缺血性腦中風，希

受文日期：90年1月30日；修改日期：90年3月12日；接受日期：90年4月2日

*聯絡作者：萬芳榮，海底醫學中心，台北市114內湖區民權東路6段161號
電話：+886-2-87923100轉19061

望可提高治療效果，減緩疾病惡化的程度。根據臨床的個案報告發現，在腦中風疾病發作後前面數小時的急性期內，若能儘速確立診斷並即時提供急重症照護，對病人的預後有相當大的助益^{4,5}。目前臨床上的治療策略大多是採取保守的支持性療法，主要是要防止併發症的發生以及緩解腦栓塞後組織缺血所引起的病理反應。較常使用的治療藥物包括有血管擴張劑 (vasodilators)、抗凝血劑 (anticoagulants)、血栓溶解劑 (thrombolytics)、神經細胞保護藥物 (neuroprotectants) 及合併復健治療 (rehabilitation) 等^{6,7}。然而現行的治療藥物和方式仍有一些瓶頸，例如腦血管疾病病情的變化快速，治療黃金時機短暫，以及當抗凝血劑或血栓溶解劑等藥物使用不當時，有可能會製造新的出血病變區。此外，由於腦中風疾病之型態類型變化多端，且腦血管發生急性阻塞後會導致種種神經性病變，故較難掌握病情或以固定的治療流程來處理。隨著疾病診斷技術及治療藥物的進步，目前較積極的治療措施是於中風發作後，儘速恢復阻塞之血管血流，以救活周圍可逆性之受傷組織，並減少缺血區域腦組織進一步的損傷^{6,8}。因此，如何在重建血流供應前先給予缺血組織較充足的氧氣供應是相當重要的。

高壓氧氣治療 (hyperbaric oxygen therapy) 已被廣泛應用在潛水後腦空氣栓塞 (cerebral gas embolism) 及一氧化碳中毒後腦缺氧 (cerebral hypoxia) 的治療，主要是利用其增加的壓力來壓縮氣泡，同時增加血液中氧含量，來對抗腦組織因缺血和缺氧所造成的病變⁹⁻¹¹。由於腦栓塞所造成腦組織缺血和缺氧的情形，與上述疾病症狀有類似的病理生理變化，故專家學者們嘗試將高壓氧氣應用於缺血性腦中風的治療。雖然目前尚未正式列入國際海底暨高壓醫學會 (Undersea and Hyperbaric Medical Society, UHMS) 所認可之高壓氧氣治療的適應症之一，但在蘇聯、日本及中國大陸地區，已將腦血管氣栓塞、腦缺血、腦缺氧、腦水腫、神經毒素感染以及頭部或脊髓外傷等一些中樞神經系統的疾病，列為是高壓氧氣急性

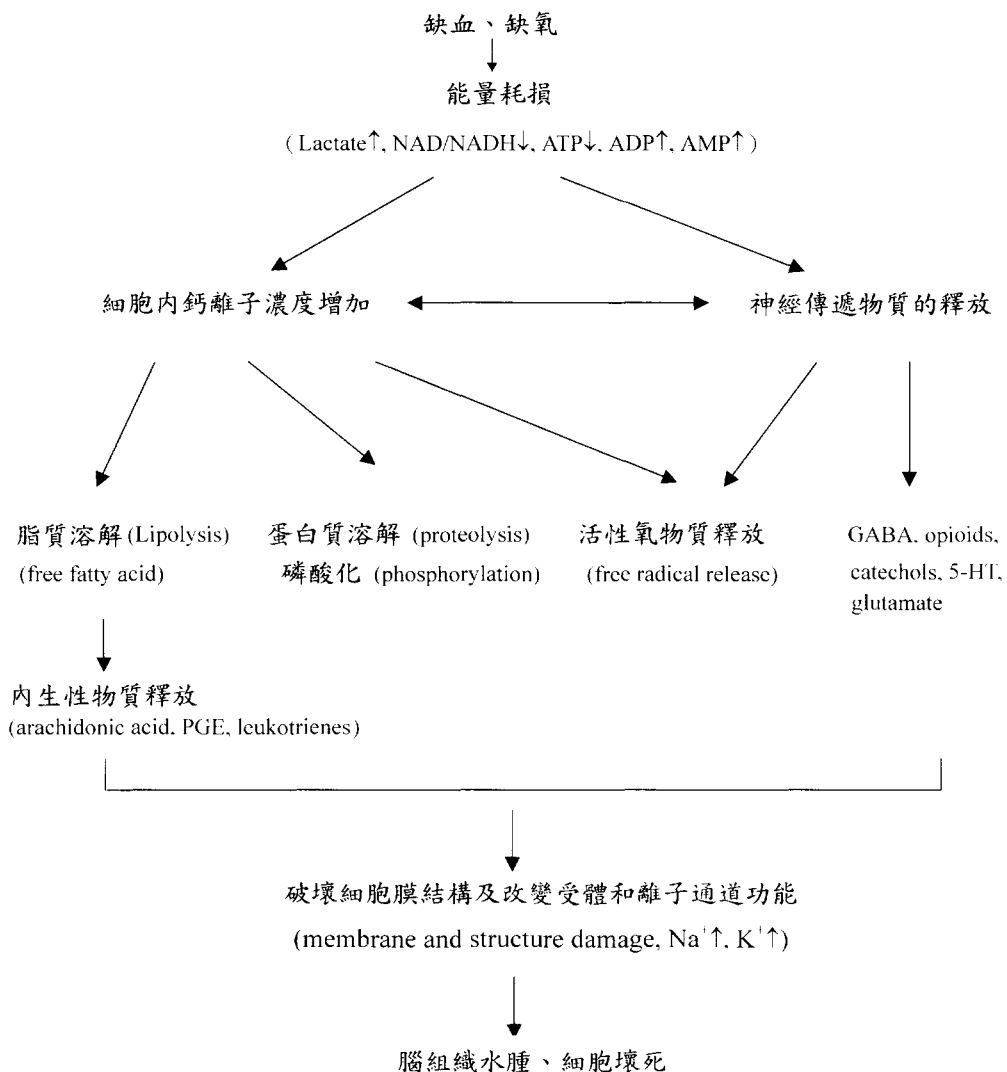
或輔助性治療措施之一¹²。根據高壓氧氣過去在缺血性腦中風動物及臨床實驗的研究結果可以發現，不同實驗間所得到的療效存在一些差異，到底應用在這類型疾病治療上的理論根據和可能的機制為何，目前也未有定論。本篇文章根據缺血性腦中風的病理機制，綜合相關的研究結果，以了解近來高壓氧對於這方面疾病研究的情形，並探討其未來更廣泛地運用在臨床腦中風疾病治療的可行性。

缺血性腦中風的病理生理變化

所謂缺血性腦中風是指任何不正常的因素影響到大腦正常的血液循環者，例如血管壁本身的病變、狹窄或是血管管腔因血栓、氣栓所阻塞及血液粘稠度的改變所致。大腦和神經細胞對於氧氣濃度非常敏感，成人大腦的血量約佔全身血循的五分之一（即每分鐘 1 公升的血量），腦組織的需氧量約為身體全部的四分之一（即每分鐘 500 到 600 毫升的氧氣）。腦組織在缺血期所受的傷害，視每個病患其腦血流受阻礙的程度及缺血時間長短之不同而有差異¹³。一般若在局部且不完全缺血 (focal or incomplete ischemia) 的情況下，症狀發生後超過六小時，便會對組織造成不可逆的傷害。若是全部且完全性 (global or complete ischemia) 的腦缺血，如心臟暫停跳動所引起腦血流灌注缺乏時，只需短短幾分鐘的時間，便會對大腦造成嚴重的損傷，故缺血性腦中風的有效治療時機相當短暫^{5,14}。在這段時期，由於大腦正常血流供應受阻，細胞能量代謝和離子衡定失常，故產生一連串病理生理反應，稱之為缺血連鎖反應 (ischemic cascade)。主要對腦組織造成的傷害可分為是在缺血期 (ischemic stage) 和恢復灌流期 (reperfusion stage)。在缺血期，細胞內葡萄糖會進行無氧代謝，使得乳酸堆積產生酸中毒的現象，因而造成神經突觸訊息傳遞的喪失，細胞能量系統的瓦解而產生細胞去極化 (depolarization) 反應。此時細胞內鈣離子、鈉離子、鉀離子濃度增加，蛋白質成分物溶解 (proteolysis) 及磷酸

化反應 (protein phosphorylation) 等，造成細胞膜結構功能和通透性的改變。另一方面，當神經細胞突觸上興奮性神經傳遞物質麩氨酸 (glutamate) 受體過度的活化，也會促使 glutamate 的釋放而造成興奮性神經損傷 (excitotoxic damage)。此外，受傷或壞死的細胞，會促使發炎反應物質 (inflammatory mediators) 及內生性物質 (endogenous substrate) 過度的釋放，更加重對組織的損傷。一旦大腦

恢復灌流後，會產生過多的活性氧化物 (reactive oxygen species)，造成缺血再灌流 (ischemia reperfusion injury) 之二次損傷 (見圖一)¹⁵⁻¹⁷。近來也有許多報告針對神經細胞缺血缺氧後所引起之基因改變及細胞凋亡 (neuronal apoptosis) 的分子生物機制進行研究^{17,18}。根據上述大腦神經組織缺血時的病理特徵，可知影響神經功能恢復的主要因素為：



圖一 缺血性腦中風可能之病理機轉圖
(譯自 Siesjo, 1988 及 Jain, 1996)

(一)腦血流量 (cerebral blood flow) 多寡

局部血流量若每分鐘每百公克腦組織少於 12 毫升 (12 ml/100g/min)，會導致神經細胞的壞死；若能維持在每分鐘每百公克 22 毫升之上 (22 ml/100g/min)，則會造成暫時性的神經功能缺損；而通常所謂的缺血周圍區域 (ischemic penumbra) 的組織血流量，約為每分鐘每百公克 12 到 22 毫升 (12 to 22 ml/100g/min) 之間。過去動物實驗發現，腦血流量多寡會直接影響到神經細胞的功能，且儘早供應缺血周圍區域之組織灌流，其恢復神經功能的機率較高^{6,13,19}。

(二)細胞缺血時間的長短

實驗指出，缺血時間愈長造成代謝和離子平衡紊亂的情形愈嚴重。若在缺血時間 4 到 6 小時內恢復灌流，則挽救神經組織功能的機率較大^{4,5,20}。

上述兩個因素都與組織所獲得之氧氣濃度多寡有密切相關。由此可知，氧氣對於神經細胞功能的恢復影響甚鉅。此外，是否有足夠的側枝循環來提供缺血區域血液的來源¹⁹，或是體溫及局部腦溫的高低所造成新陳代謝速率的改變^{21,22}或是腦水腫的程度等，都會影響腦組織梗塞區域的大小及神經功能的恢復。

高壓氧氣治療的基本原理

高壓氧氣治療 (hyperbaric oxygen therapy) 在十九世紀中期就被應用在臨床上有關心肺疾病、一氧化碳中毒及潛水夫病等方面的治療，它是將病人置於一密閉且壓力大於一大氣壓的艙室，並給予吸入百分之百純氧的一種治療方式¹¹。根據高壓氧醫學會的定義，高壓氧氣治療所使用的壓力必須大於 1.4 大氣壓²³。經過許多研究與臨床實驗，高壓氧氣治療已成為一門特殊的醫學知識與醫療專業。目前國際海底暨高壓氧醫學會所認可之高壓氧氣治療臨床的適應症共有十三種，除了較常應用在一氧化碳中毒、氣體栓塞及減壓症以外，還包括氣壞疽、問題傷口、壞死性軟組織感染、慢性骨髓炎、異常出血性貧血、燒燙傷以及腦膿瘍等

疾病的治療。

高壓氧氣治療的依據是因其具有增加壓力的機械性作用以及可以提高血液中氧氣濃度的特性。增加壓力可以壓迫血管中的氣泡，使氣泡縮小或消失，以改善或恢復血流供應，減輕組織缺氧、二氧化碳堆積及酸中毒等症狀，故對於減壓症及氣體栓塞症可以迅速達到治療的效果。此外，當血管之血流因故被阻斷，如血栓、皮瓣和器官移植以及腫脹的傷口，組織的氧氣供應必須依賴擴散作用，呼吸高壓氧氣可提升動脈血中之氧分壓及氧含量，以促進氧氣擴散速率和距離，增加溶於血漿及組織內的氧氣含量^{10,11}。近來一些臨床及動物實驗發現，對於部分因“組織缺血再灌流損傷” (ischemia/reperfusion injury) 所造成的疾病，例如心肌缺血、皮瓣移植等，高壓氧氣可以抑制嗜中性球附著及一些發炎反應物質的作用，並且能抑制缺血後血管收縮的現象及促進微小血循的重建，因此可以改善上述疾病的預後^{24,25}。基於以上的治療理論根據，學者們認為高壓氧氣治療應可應用於腦血管阻塞所造成之缺血性腦中風的治療。

高壓氧氣在缺血性腦中風方面的研究

高壓氧氣具備上述的作用原理，故被認為可以挽救缺血周圍區域尚存活的神經細胞並促進神經功能的恢復。於 1960 年代，許多專家學者已嘗試將高壓氧氣應用在有關缺血性腦中風之動物實驗或臨床的治療。由於實驗動物物種間的差異、不同的缺血模式、高壓氧氣治療流程以及不同的預後評估方式，故較難去比較各實驗結果間差異存在的原因。大部分動物實驗的結果顯示，無論在全部 (global)、完全性 (complete) 或局部 (focal)、不完全性 (incomplete) 的缺血情況下，以及在缺血期間即同時給予保護性 (protection) 或於缺血後才給予治療性 (treatment) 的高壓氧氣治療，多呈現正面的療效²⁶⁻³⁰。然而部分人體臨床實驗發現，給予高壓氧氣治療雖可以降低腦損傷病人之死亡率³¹和改善腦中風病患腦水腫³²和大

腦組織灌注³³的情形，但就整體神經功能的恢復看來，似乎沒有明顯差異^{31,34}，且對於不同的實驗設計有明顯的結果差異³⁵。

關於腦缺血的動物實驗模式，一般是以結紮或阻塞不同部位和血管數目的方式，來誘發不同類型和程度的腦缺血模式，常見的有阻斷單側之中腦動脈 (middle cerebral artery, MCA) 或頸總動脈 (common carotid artery, CCA) 來製造局部性缺血，或阻斷升主動脈 (ascending aorta) 及靜脈腔血管 (caval vein) 來製造完全性缺血狀況。除了以觀察缺血性腦中風動物之存活率 (survival rate)、存活時間 (survival time)、腦電波變化 (electroencephalogram)、腦組織梗塞程度 (cerebral infarction) 和神經功能 (neurological function) 恢復的情形來評估高壓氧氣的療效外，也有研究是進一步地探討高壓氧對於腦血流動力學和細胞代謝功能方面的影響，分項敘述如下。

(一) 高壓氧氣對於腦血流 (cerebral blood flow) 的影響

儘早恢復受傷腦組織的血流供應對神經組織功能的恢復是相當重要的。就正常生理代償反應而言，當大腦局部血流受阻時，上游的血管會發生血液逆流的現象，並藉著血管收縮作用將血液分散到其他區域大腦組織之所需，稱為盜血現象 (inverse steal phenomenon)³⁶。然而對於受損區域的腦組織而言，血管已失去自動調控的功能，這些增加的組織灌流反而易造成腦組織水腫和腦壓增加等過度灌注 (luxury perfusion syndrome) 的情形。此暫時性過度灌注的現象，通常出現在腦血管阻塞發生的初期，是造成許多腦血管疾病後續病理變化的重要因素^{36,37}。故探討高壓氧氣對於受傷後腦血流變化的影響，有助於了解其治病機制。

在動物及臨床實驗發現，二到四絕對大氣壓力 (atmospheres absolute, ATA) 的高壓氧氣，可以降低腦組織血流量約百分之二十到三十^{20,26,38-42}，此血管收縮、血流減少的作用可能與高壓氧可以使血中二氧化碳的濃度降低 (hypocapnia) 有關^{26,39,41-43}。Demchenko

等人發現，若在執行高壓氧氣暴露的同時增加艙內吸入的二氧化碳濃度，可以逆轉腦血流量減少的情形³⁹；Sunami 等人將局部腦缺血動物血中的二氧化碳濃度控制穩定時，發現缺血周圍組織腦血流的變化不明顯²⁶。除了二氧化碳之影響因素，Tomiyama 等學者在實驗中分別控制血中氧氣濃度和血液粘稠度 (blood viscosity)，發現此二者可獨立影響腦血流的多寡，且當給予 5ATA 壓力的同時仍維持正常氧分壓，則對腦血流的影響不大，表示壓力因素並不會造成影響⁴⁰。Visser 等人則發現血中氧氣及二氧化碳濃度均可影響腦血流，且氧氣的影響較明顯快速⁴¹。此外，有學者發現當大腦完全缺血且無其他側枝循環來源時，由於血管已嚴重受損，對高氧失去反應性，此時給予高壓氧氣對腦血流並沒有明顯的影響。故認為高壓氧在完全性腦缺血的情況下，可能是經由“高氧促使血管收縮”以外的機制，如減少細胞脂質過氧化損傷、降低細胞膜通透性等，使其仍具有降低腦壓、改善腦損傷的作用⁴⁴。

由以上實驗結果可知，高壓氧氣可使血管收縮、腦血流量降低，且藉由提高組織的氧含量及促進細胞功能的完整性，因此可以對抗腦缺血後初期的盜血現象及降低腦血管的通透性和顱內壓，進而改善腦水腫的程度，促進缺血後腦組織之血液灌注^{20,27,45}，此有可能是對於腦缺血疾病重要的保護機轉之一。

(二) 高壓氧對於顱內壓力變化的影響

當局部腦血管阻塞時，在缺血周圍組織由於上述之盜血現象以及血管調控機制的障礙，會出現“過度灌注” (luxury perfusion) 的充血情形，此種現象在大腦組織缺血後數分鐘便已開始進行。在缺血缺氧 48 小時後，由於細胞離子通道功能失常，會出現細胞毒性水腫 (cytotoxic edema) 的現象，破壞血腦屏障，使毛細血管內皮細胞及周圍膠質細胞腫脹、壓迫，因而形成血管源性腦水腫 (vasogenic edema)。這些增加的顱內壓力會阻礙腦組織血流灌注的重建並且破壞大腦的結構及功能³⁶。

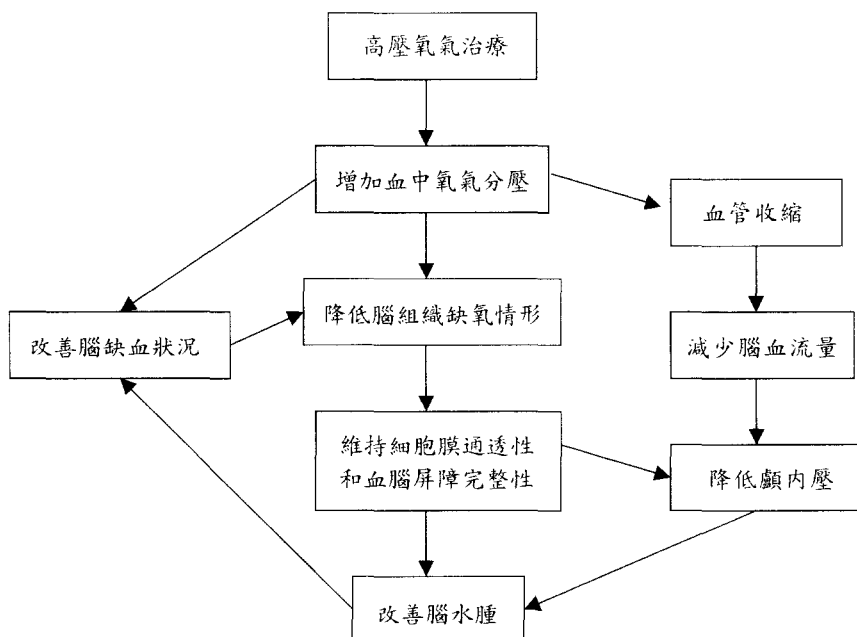
1970 年 Miller 等人將氣球放置右側大腦額葉硬腦膜外的區域來製造腦壓升高的情形，

並記錄顱內壓力 (intracranial pressure, ICP) 的變化。發現將血氧濃度提高至 585 mmHg (1 ATA, 100% O₂) 時，可以降低 ICP 23%；提高至 1100 mmHg (2 ATA, 100% O₂) 時，可以降低 ICP 37%。此外，他們發現 ICP 變化的情形與血中二氧化碳濃度的高低有相關，認為高壓氧乃是透過降低血中的 PaCO₂，使血管收縮、血流減少、水腫情況改善而降低顱內壓⁴⁶。Kawamura 等人在急性局部腦缺血的動物實驗中也發現，高壓氧具有改善腦水腫並降低腦組織梗塞的作用²⁷。因此，在腦栓塞發作的初期便給予高壓氧氣治療，可利用其所產生的血管收縮作用來降低顱內壓、改善腦組織水腫，而有利於延緩對神經組織的傷害及後期血流之重建（見圖二）。

(三)高壓氧對其他血流動力學方面的影響

除了氧氣及二氧化碳濃度的高低會影響腦血流外，Tomiyama 和部分學者認為血液中血球濃度的比例－血比容 (hematocrit) 及血漿粘

稠度的情形，也會影響血液的流速和順暢^{40,47,48}。動物實驗發現，使用 2.8 ATA 的高壓氧氣暴露六小時，可以改變血液的粘稠度，增加全血中血比容、血小板和凝血酶原的數目及血漿膠體滲透壓 (plasma colloid oncotic pressure)，且對於血流較快速的血管，此作用較明顯⁴⁹。然而也有研究報告並未發現高壓氧對於血比容的影響²⁸。此外，研究發現，血小板的凝集反應與氧游離基的濃度高低有相關性⁵⁰。在 Ersoz 等人的實驗中以單次暴露 2.4 ATA、九十分鐘的高壓氧氣，發現可以暫時性地抑制血小板的凝集，但若提高氧氣濃度則會增加血小板的凝集反應。長期暴露（執行二十次）後，由於生理代償作用，便沒有產生特別的影響⁵¹。故究竟腦血流量與血液成分物之間到底是透過何種機制來相互影響，以及高壓氧氣在血流動力方面的作用和整體的效應，也是學者們積極探討的主題。



圖二 高壓氧氣改善腦水腫可能之機制
(譯自 Jein, 1996)

四、高壓氧對於腦內葡萄糖代謝的作用

當組織受傷或缺血、缺氧時，會產生葡萄糖代謝速率降低的情形。研究發現，吸入不同的氧氣分壓會影響腦部葡萄糖的代謝和利用率^{52,53}。此外，實驗發現當使用 3 ATA 和 5 ATA 之較高氧氣濃度時，正常老鼠血糖濃度的變化與腦電波的改變有明顯相關，可能與中樞氧氣毒性的發生有關⁵⁴。由於在腦損傷的情況下會加速糖類分解 (glycolysis)，學者認為大約 1.5 到 2 ATA、100% O₂，便已足夠改善腦部的氧合狀態和供應組織能量所需，因此並不建議使用太高的氧氣濃度來治療這類的疾病，以免造成氧氣毒性副作用的發生^{8,55}。

(五) 高壓氧與氧游離基損傷

當組織缺血後再恢復灌流時，細胞內的黃嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase)、嗜中性球細胞膜上被活化的 NAD(P)H 氧化酶以及其他的發炎反應物質，在代謝過程中會產生過量的氧游離基，造成細胞或組織脂質過氧化損傷 (lipid peroxidation injury)，並且破壞細胞蛋白質和細胞核 DNA 的結構，這些過量的氧游離基在大腦缺血損傷中扮演重要的角色^{25,56,57}。研究報告指出，給予過高濃度氧氣 (通常超過 3ATA、100% O₂) 或太長時間 (大於九十分鐘) 的高壓氧氣暴露，會增加腦組織⁵⁸⁻⁶¹、血液⁶² 或肺組織^{63,64} 脂質過氧化的代謝產物。因此部分學者認為，腦缺血後給予高壓氧氣治療，可能會增加氧游離基對神經造成損傷的機會，這也是高壓氧氣治療目前在臨床應用上所需考量的負面效果。然而在 Mink、Dirks 與 Sunami 等人的實驗發現，使用小於 3 ATA 的高壓氧氣，腦組織內氧游離基的濃度雖有增加，但脂質過氧化的程度或神經功能的恢復並沒有明顯的受到影響。他們認為體內所活化的抗氧化系統，可以對抗給予高壓氧氣治療時所增加的氧游離基^{26,65,66}。1990 年 Harabin 等學者發現，間歇給予 2.8 ATA 的高壓氧氣，可以增加肺組織超氧游離基歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)，並降低大腦和肺組織內抗氧化酶麩胺酸基硫 (glutathione, GSH) 和過氧化氫水解酶 (catalase, CAT) 的

活性，來增強對氧氣的耐受程度，進而對抗氧氣毒性的發生⁶⁷。此外，使用較低壓力的氧氣，可以增加血漿中紅血球細胞內超氧游離基歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性，降低細胞膜脂質過氧化的程度⁶⁸。在蘇聯針對腦中風病患給予 1.2 到 1.3 ATA 短期的高壓氧治療，顯示有良好的成效，除了可以改善病患之腦電波、血液酸鹼值外，也可以活化超氧游離基歧化酶的活性、降低脂質過氧化的程度⁶⁹。

高壓氧氣雖然提供增加了氧游離基的機會，但同時活化了身體抗氧化系統，以及降低嗜中性球表面 β_2 -intergrin 的活性⁷⁰ 和內皮細胞表面吸附分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的作用⁷¹，故相對地降低了細胞發生氧化損傷的機率，改善了細胞蛋白質離子通道功能和粒腺體能量缺損的情形，因此對於受損細胞的復原是有幫助的。此外，不同個體或組織對於氧氣的敏感性或對抗能力亦有差異，也使得治療結果產生不一致性，且一旦暴露的氧氣濃度超過身體防衛系統的保護能力時，則易造成中樞神經或呼吸系統氧氣毒性副作用的發生，而降低高壓氧治療的療效，故在劑量的選擇上應特別謹慎。

(六) 高壓氧氣對於缺血性腦中風運動功能及長期復健方面的影響

腦缺血損傷後影響後續神經功能恢復的主要因素有組織恢復灌流的情形及恢復灌流後氧游離基所造成傷害的程度。對於臨床個案而言，其本身年齡和各項生理功能參數控制的情形，如體溫、血糖、血流動力變化，以及初次發作後有無作適當完善的處理等，都會影響日後的復健⁷²。通常是以 "神經功能恢復評分表" (neurologic recovery score) 來評估意識或運動功能恢復的情形。在意識方面，個案是呈現昏迷 (comatose)、僵呆 (stupor) 或是清醒 (awake) 等狀態；在運動能力方面，則是評估個案是否可以執行站立、自我餵食、行走等日常生活的活動。此外，觀察實驗動物可否執行自發性 (spontaneous)、對稱性 (symmetry)、前腳伸展 (outstretch)、爬行 (climbing) 的活

動以及對於肢體刺激的反應度，來評估其神經功能。有關高壓氧對於神經功能恢復方面的影響，部分動物實驗指出，腦缺血當時或缺血後儘速給予高壓氧氣治療，可以促進神經運動功能的恢復，可能與其可以降低腦組織梗塞壞死的程度有關^{28,29}。也有學者發現，雖然高壓氧可以降低腦缺血動物的死亡率，但在神經功能方面改善的效果有限^{73,74}。上述的實驗大多是於腦缺血發作後三十分鐘到七十五分鐘之急性期內，便開始執行連續五到十四天，每次2到3 ATA、三十分鐘到四小時不等的高壓氧氣暴露。臨床研究方面，1980年Neubauer和End兩人針對122位因血栓造成腦梗塞急性期（發作四周以內）和慢性期（發作一個月以上到十年之間）的病人，執行平均10到16次、1.5到2 ATA的高壓氧氣治療，發現可以改善病人視覺、聽覺、語言和一般日常生活作息等方面的功能³⁵。此外，Nighoghossian等人針對中大腦動脈（middle cerebral artery, MCA）阻塞24小時後的病人，給予每次四十分鐘、1.5 ATA、連續十天的高壓氧氣治療，之後再評估病患半年及一年預後的情形，結果發現高壓氧氣治療組於一年後日常生活的動作行為較控制組良好，且並無明顯副作用發生⁷⁵。然而Anderson等人將臨床上診斷為“缺血性腦梗塞”且於發作二週後的病患，以每天1小時、1.5 ATA的高壓氧氣治療連續十五天，並於治療後五天、六週、四個月及一年後評估病患神經功能恢復的情形，卻發現高壓氧氣治療並無明顯療效³⁴。由上述實驗可知，由於個案疾病發作類型之不同，或是高壓氧氣治療流程的多樣性以及動物製造腦缺血模式（如動物物種及結紮血管部位和數目）的不同，故可能因此導致各實驗結果間的差異。除了探討對於中樞神經功能的影響外，Kihara等人對於因週邊動脈栓塞所引起缺血性神經病變的大白鼠，間歇性給予2.5 ATA的高壓氧氣治療，發現可以改善坐骨-脛骨神經的動作電位（sciatic-tibial nerve action potential）及組織病理變化（histology）的情形，並且可以促進動物的動作和行為功能⁷⁶。

目前對於高壓氧氣在腦缺血後運動功能恢復的作用尚無定論，一般認為神經在受損七天後，其週邊組織會開始出現血管新生的現象，且根據Neubauer等人的發現，缺血周圍區域生理功能靜止的神經元細胞（idling neuron），甚至可以存活數年之久。故若是在腦缺血發作後急性期或慢性期內，持續給予安全劑量的高壓氧氣1.5到2 ATA、60到90分鐘，每天一至二次，至少執行四十次以上的完整療程，則可能可以改善組織灌流的情形，再度活化部分神經細胞的功能，減少神經進一步的損傷且促進組織的修復，並配合物理及語言之復健治療，對於日後大腦神經功能的恢復應有助益³³。日前有關高壓氧對於慢性復健方面作用的研究報告仍有限，未來可朝這方面作較長期性的探討。

高壓氧氣應用於缺血性腦中風治療之可能機制

治療急性缺血性腦中風的兩種基本方式，一是恢復或促進血管阻塞之腦區的血流供應，二是直接針對缺血區域腦組織之細胞或代謝問題加以治療⁷⁷。根據以上相關的研究報告，高壓氧氣應用於缺血性腦中風治療之可能機制歸納如下：

(一)提高氧分壓，增加血液和組織之氧含量

大腦皮質對氧氣極敏感，故較易因缺血或缺氧而造成腦神經細胞的損傷。在高壓氧的情況下，可提高血氧分壓，促使血紅蛋白之氧氣飽和度達100%，且增加溶於血漿裡的氧氣濃度，提高血液及組織氧氣的利用率，以滿足生理代謝所需。故可以有效解決腦血管病變時，腦組織缺血、缺氧的首要問題。

(二)提高氧的擴散率及有效擴散距離

當給予3ATA（300 kPa）的高壓氧時，可提升動脈氧分壓至2.7 ATA（270 kPa），組織中氧分壓至0.52 ATA（53 kPa），因此可藉由增加組織與細胞間的氧氣濃度差來促進氧氣的擴散。在腦血管阻塞、腦組織水腫時，會

導致毛細血管間距加大及供氧障礙，故增加氧氣擴散距離是非常重要的⁷⁸。

(三)使腦血管收縮、降低顱內壓

高壓氧可使腦血管收縮、血管阻力增加、血流量減少，故可以減少腦水腫和降低顱內壓，進而減少腦組織壞死和促進日後組織灌流的重建^{27,32}。

(四)促進側枝循環建立及病變血管修復

病變區是否具有側枝循環對早期血流供應的形成和改善病情嚴重度有密切關係。高壓氧增加細胞外液的含氧量，加速血管纖維細胞的分裂活動，並促使膠原細胞的形成、微血管的新生、粒腺體及細胞胞器的修復，促進受損腦組織的修復^{11,79,80}。

(五)改善腦組織的新陳代謝

腦梗塞血管的周圍組織由於缺血、缺氧、代謝不全、代謝產物堆積、能量不足，而出現尚存活卻無法行正常功能的“可逆性缺血陰影區”(ischemic penumbra)。腦神經功能恢復與否，取決於儘早的恢復血液通暢以挽救陰影區的功能。研究發現，腦中風發作 72 小時內組織對氧需求極度亢進，在高壓氧的情況下，可提供充足氧氣，促進生理蛋白質酵素的活性、高能磷酸鍵合成及組織的有氧代謝並加速能量系統的重建。

(六)對於血腦屏障 (blood-brain barrier) 通透性的作用

實驗發現，在正常的動物身上，高壓氧氣可以暫時性地打開血腦屏障⁴⁵，故認為在這方面可以配合一些臨床治療藥物的使用，以加成治療的療效。但在不同的疾病應用及腦缺血的情況下，由於血腦屏障已被破壞，此時給予高壓氧氣反而可以促進其完整性，降低血管的通透性，因而改善腦組織水腫的情形^{20,81,82}。

(七)減少組織缺血再灌流損傷

研究顯示，高壓氧氣有抑制組織缺血再灌流後小動脈收縮的現象，故對缺血後組織微小血循之重建有幫助²⁴。此外，藉由減輕自由基所造成的損傷可促進腦組織缺血後神經的復原。

未來有關高壓氧氣在缺血性腦中風方面研究之考量

由動物與臨床實驗結果之間的差異看來，高壓氧氣在動物實驗模式之應用設計，應盡量符合臨床實際發生的狀況，使實驗結果更具說服力。儘管掌握治療先機且儘早治療的效果較好，但是否能符合臨床病人疾病發作之類型和送醫就診的時效性以及高壓氧氣儀器設備在提供緊急處置時的限制等種種現實上的考量。未來相關的實驗可以以目前臨床上所使用之藥物或方法，例如先以降低體溫或使用血栓溶解劑來延緩腦組織傷害的程度，再配合高壓氧氣的輔助治療，來嘗試延後高壓氧氣開始執行的時間，以評估其在次急性期 (subacute stage) 的療效。再者，臨床上缺血性腦中風發作的類型，較少是動物實驗上“永久性完全缺血”的情形，大多是屬於“暫時性、局部、缺血後再恢復灌流”的狀況，故應考慮在此種模式下，一旦腦組織恢復灌流後，組織本身以及此時給予高壓氧氣所產生的氧游離基所可能造成的生理病理效應。此外，研究顯示，腦組織於缺血後會出現“缺血後神經元死亡”(postischemic neuronal death)的現象，通常是在缺血後幾天甚至於幾週後出現。故除了評估急性期神經元恢復的程度，也應試著評估慢性預後的情形。這些都是動物實驗上較受限處，也是未來在實驗設計應考量的地方⁸³。

高壓氧氣未來應用在人類腦缺血疾病方面的可行性

早在六十年代，高壓氧氣即被應用於心肌梗塞和腦中風的治療上，但目前仍未有完整的臨床資料顯示高壓氧治療在這方面的成果及療效。儘管近二十年來越來越多的動物實驗發現，高壓氧氣對於腦中風疾病的治療似乎有正面的價值和意義，且在蘇聯、日本、中國大陸等國家也已將腦缺血、腦水腫、缺氧後腦病變等大腦損傷疾病，列為高壓氧可以參考輔助使用的治療方式之一。但由於在臨床個案中風發

作的初期未能有良好的控制分析，且對於高壓氧氣詳細的治療機制和潛在的副作用，目前也尚在研究中，加上治療步驟的多樣性，故使得在不同的實驗間呈現出不一致的結果^{8,34}，這是高壓氧氣治療在臨床應用上受限的主要因素。按照治療理論看來，發生在較大血管之阻塞所引起的局部且不完全性的腦缺血，以及周圍尚存有一些未完全缺血的區域 (ischemia penumbra) 者，較易因為血栓溶解或來自對側的側枝循環而改善血循，故此類病人接受高壓氧氣治療的效果較好。高壓氧氣治療可以延緩腦缺血的病程，但也往往會受到使用不當時氧氣毒性副作用之限制。到底使用多少壓力、氧氣濃度和暴露時間會造成細胞的損傷，尚未有一定論。就目前研究的結果仍建議使用在 1.5 到 2 大氣壓力、治療時間不超過一小時的治療範圍內，以減少氧氣毒性的發生⁸。且配合適當的抗血栓、鈣離子阻斷劑或抗氧化劑等治療，應可促進療效⁸⁴。此外，根據上述文獻報告，使用高壓氧氣輔助治療應考量下列事項：

- 一、治療時間的選擇：一般在發作後 4 到 6 小時為所謂的黃金治療時機，主張儘早治療的效果較好。
- 二、患者個別因素的影響：療效受患者年齡和本身潛在疾病危險因子的影響很大，年齡越大，有心血管疾病、糖尿病、高血脂病史的患者療效較差。
- 三、完整且安全的療程：臨床治療應達到一定的療程始見療效，部分臨床專家建議治療次數應達四十次以上，甚至可視病情重複療程³³。若治療次數延長，則須謹慎評估氧氣毒性副作用和其他慢性生理作用的發生。
- 四、高壓氧與其他輔助療法：血栓溶解劑、血管擴張劑、類固醇、降腦壓藥、抗氧化劑等為目前臨床上較常使用的治療藥物，合併且多重性療法為未來之治療趨勢^{6,7}。
- 五、高壓氧與外科療法：早期的研究發現，於發作後急性期先給予高壓氧氣治療，可以促進病患神經功能的恢復，有助於日後以

外科手術方式來重建腦血流 (surgical revascularization)，且有防止手術後急性腦水腫和腦梗塞壞死的作用⁸⁵。近來已較少執行這類型手術，可配合神經外科醫師作較完善之評估。

總而言之，急性缺血性腦中風的治療黃金時間相當短暫，若能把握治療時機，給予適當的治療方式，對於疾病預後有較大的助益。高壓氧氣治療對於缺血性腦中風的臨床應用，仍需要更詳細且完整的資料證據來支持，以達到改善疾病治癒率並減少合併症的目的。

參考文獻

1. Hung TP. The magnitude of stroke-related problems worldwide. *Mid Taiwan J Med* 1999;4:1-8.
2. Hu HH, Sheng WY, Chu FL, Lan CF, Chiang BN. Incidence of stroke in Taiwan. *Stroke* 1992;23:1237-1241.
3. Mei SN. Recurrent stroke: subtypes and risk factors. *Acta Neurol Taiwan* 1998;7:7-13.
4. Chiu HC. Stroke in Taiwan. *Cont Med Edu* 1996;6:176-181.
5. Zivin J. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology* 1998;50:599.
6. Thorsten S, Werner H. Combination therapy with neuroprotectants and thrombolytics in acute ischaemic stroke. *Eur Neurol* 1998;40:1-8.
7. Harper GD, Castleden CM. Drug therapy in patients with recent stroke. *Br Med Bull* 1990;46:181-201.
8. Nighoghossian N, Trouillas P. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: an unsettled issue. *J Neurol Sci* 1997;150:27-31.
9. Ducasse JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP. Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation? *Undersea Hyper Med* 1995;22:

- 9-15.
10. Shank ES, Muth CM. Decompression illness, iatrogenic gas embolism, and carbon monoxide poisoning: the role of hyperbaric oxygen therapy. *Int Anesthesiol Clin* 2000; 38:111-138.
11. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996;334:1642-1648.
12. Jain KK. Indications, contra-indications, and complications of hyperbaric oxygen therapy. In: *Textbook of hyperbaric medicine* 2nd ed. USA: Hogrefe & Huber Publishers, 1996:99-107.
13. Kalafut MA, Saver JL. The acute stroke patient: the first six hours. In: *Management of ischemic stroke*. Cohen SN eds. Los Angeles, California: McGraw-Hill, 2000: 17-53.
14. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke* 1992;23:1668-1672.
15. Siesjo BK. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med* 1988;16:954-963.
16. Jain KK. Role of hyperbaric oxygenation in the management of stroke. In: *Textbook of hyperbaric medicine*. 2nd ed. USA: Hogrefe & Huber Publishers, 1996:253-273.
17. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain tissue responses to ischemia. *J Clin Invest* 2000;106:723-731.
18. MacManus JP, Linnik MD. Gene expression induced by cerebral ischemia: an apoptotic perspective. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:815-832.
19. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994;36:557-565.
20. Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits reduces brain vascular permeability and blood flow. *Stroke* 1995;26:2307-2312.
21. Nurse S, Corbett D. Direct measurement of brain temperature during and after intraischemic hypothermia: correlation with behavioral, physiological, and histological endpoints. *J Neuro Sci* 1994;14:7726-7734.
22. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama RH, Otto Jeppesen LL, Olsen TS. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.
23. Thom SR. Hyperbaric oxygen: definition. Hyperbaric oxygen therapy: a committee report. USA: Undersea Hyper Med Society, Inc 1992.
24. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B, Suchy H, Kucan JO. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1993;91:1110-1123.
25. Buras J. Basic mechanisms of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemia-reperfusion injury. *Int Anesthesiol Clin* 2000;38: 91-109.
26. Sunami K, Takeda Y, Hashimoto M, Hirakawa M. Hyperbaric oxygen reduces infarct volume in rats by increasing oxygen supply to the ischemic periphery. *Crit Care Med* 2000;28:2831-2836.
27. Kawamura S, Yasui N, Shirasawa M, Fukasawa H. Therapeutic effects of hyperbaric oxygenation on acute focal cerebral ischemia in rats. *Surg Neurol* 1990;34:101-106.
28. Takahashi M, Iwatsuki N, Ono K, Tajima T, Akama M, Koga Y. Hyperbaric oxygen therapy accelerates neurologic recovery after 15 minute complete global cerebral ischemia in dogs. *Crit Care Med* 1992;20:1587-1588.

29. Veltkamp R, Warner DS, Domoki F, Brinkhous AD, Toole JF, Busija DW. Hyperbaric oxygen decreases infarct size and behavioral deficit after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2000;853:68-73.
30. Krakovsky M, Rogatsky G, Zarchin N, Mayevsky A. Effect of hyperbaric oxygen therapy on survival after global cerebral ischemia in rats. *Surg Neurol* 1998;49:412-416.
31. Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE. Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg* 1992;76:929-934.
32. Sukoff MH, Ragatz RE. Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurgery* 1982;10:29-38.
33. Neubauer RA, Gottlieb SF. Hyperbaric oxygen for brain injury. *J Neurosurg* 1993;78:687-688.
34. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL, Loewenson RB. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke* 1991;22:1137-1142.
35. Neubauer RA, End E. Hyperbaric oxygenation as an adjunct therapy in stroke due to thrombosis. *Stroke* 1980;11:297-300.
36. Toole JF. Vertebrobasilar syndrome: clinical features. In: *Cerebrovascular disorders*. 15th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:160-192.
37. Spreafico G, Cammelli F, Gadola G, Freschi R, Zancaner F. Luxury perfusion syndrome in cerebral vascular disease evaluated with technetium-99m HM-PAO. *Clin Nuclear Med* 1987;12:217-218.
38. Torbati D, Parolla D, Lavy S. Blood flow in rat brain during exposure to high oxygen pressure. *Aviat Space Environ Med* 1978;49:963-967.
39. Demchenko IT, Boso AE, Natoli MJ, Doar PO, O'Neill TJ, Bennett PB, Piantadosi CA. Measurement of cerebral blood flow in rats and mice by hydrogen clearance during hyperbaric oxygen exposure. *Undersea Hyper Med* 1998;25:147-152.
40. Tomiyama Y, Jansen K, Brian JE Jr, Todd MM. Hemodilution, cerebral O₂ delivery, and cerebral blood flow: a study using hyperbaric oxygenation. *Am J Physiol* 1999;276:H1190-1196.
41. Visser GH, van Hulst RA, Wieneke GH, van Huffelen AC. Transcranial Doppler sonographic measurements of middle cerebral artery flow velocity during hyperbaric oxygen exposures. *Undersea Hyper Med* 1996;23:157-165.
42. Omae T, Ibayashi S, Kusuda K, Nakamura H, Yagi H, Fujishima M. Effects of high atmospheric pressure and oxygen on middle cerebral blood flow velocity in humans measured by transcranial Doppler. *Stroke* 1998;29:94-97.
43. Chavko M, Braisted JC, Outsa NJ, Harabin AL. Role of cerebral blood flow in seizures from hyperbaric oxygen exposure. *Brain Res* 1998;791:75-82.
44. Yatsuzuka H. Effects of hyperbaric oxygen therapy on ischemic brain injury in dogs (in Japanese with English abstract). *Masui-Japanese Journal of Anesthesiology* 1991;40:208-223.
45. Lanse SB, Lee JC, Jacobs EA, Brody H. Changes in the permeability of the blood-brain barrier under hyperbaric conditions. *Aviat Space Environ Med* 1978;49:890-894.
46. Miller JD, Fitch W, Ledingham IM, Jennett

- WB. The effects of hyperbaric oxygen on experimentally increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 1970;33:287-296.
47. Brass LM, Pavlaskis SG, De Vivo D, Piomelli S, Mohr JP. Doppler measurement of the middle cerebral artery: effect of hematocrit. *Stroke* 1988;19:1466-1469.
 48. Ameriso SF, Paganini-Hill A, Meiseliman HJ, Fisher M. Correlates of middle cerebral artery blood flow velocity in the elderly. *Stroke* 1990;21:1579-1583.
 49. Amin HM, Hakim TS, Camporesi EM. Hematological alterations after acute exposure to hyperbaric oxygen in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:21-27.
 50. Salvemin D, Botting R. Modulation of platelet function by free radicals and free radical scavengers. *TIPS* 1993;14:36-42.
 51. Ersoz G, Ocakcioglu B, Bastug M, Ficicilar H, Yavuzer S. Platelet aggregation and release function in hyperbaric oxygenation. *Undersea Hyper Med* 1998;25:229-232.
 52. Torbati D, Lambertsen CJ, Greenberg J. Regional cerebral glucose utilization rats during asymptomatic period of exposure to 1, 2, and 3 atmospheres absolute of oxygen. *Neuroscience* 1984;11:947-950.
 53. Contreras FL, Kadekaro M, Eisenberg HM. The effect of hyperbaric oxygen on glucose utilization in a freeze-traumatized rat brain. *J Neurosurg* 1988;68:137-141.
 54. Torbati D, Torbati A. Blood glucose as a predictive measure for central nervous system oxygen toxicity in conscious rats. *Undersea Biomed Res* 1986;13:147-154.
 55. Holbach KH, Carol A, Wasserman H. Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions of normo and hyperbaric oxygen pressures. *J Neurol* 1977;217:17-30.
 56. Bromont C, Marie C, Bralet J. Increased lipid peroxidation in vulnerable brain regions after transient forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1989;20:918-924.
 57. Sakamoto A, Ohnishi ST, Ohnishi T, Ogawa R. Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain. *Brain Res* 1991;554:186-192.
 58. Komadina KH, Duncan CA, Bryan CL, Jenkinson SG. Protection from hyperbaric oxidant stress by administration of buthionine sulfoximine. *J Appl Physiol* 1991;71:352-358.
 59. Noda Y, McGeer PL, McGeer EG. Lipid peroxide distribution in brain and the effect of hyperbaric oxygen. *J Neurochem* 1983;40:1329-1332.
 60. Mickel HS, Vaishnav YN, Kempinski O, Von Lubitz D, Weiss JF, Feuerstein G. Breathing 100% oxygen after global brain ischemia in mongolian gerbils results in increased lipid peroxidation and increased mortality. *Stroke* 1987;18:426-430.
 61. Yusa T, Beckman JS, Crapo JD, Freeman BA. Hyperoxia increases H₂O₂ production by brain in vivo. *J Appl Physiol* 1987;63:353-358.
 62. Narkowicz CK, Vial JH, McCartney PW. Hyperbaric oxygen therapy increases free radical levels in the blood of humans. *Free Radical Res Commun* 1993;19:71-80.
 63. Freeman BA, Topolosky MK, Carpo JD. Hyperoxia increases oxygen radical production in rat long homogenates. *Arch Biochem Biophys* 1982;216:477-484.
 64. Pablos MI, Reiter RJ, Chuang JI, Otriz GG, Guerrero JM, Sewerynek E, Agapito MT, Melchiorri D, Lawrence R, Deneke SM. Acutely administered melatonin reduces oxidative damage in lung and brain induced by hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 1997;

- 83:354-358.
65. Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits doses not promote brain lipid peroxidation. *Crit Care Med* 1995;23:1398-1404.
66. Dirks RC, Faiman MD. Free radical formation and lipid peroxidation in rat and mouse cerebral cortex slices exposed to high oxygen pressure. *Brain Res* 1982;248:355-360.
67. Harabin AL, Braisted JC, Flynn ET. Response of antioxidant enzymes to intermittent and continuous hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 1990;69:328-335.
68. Mogil'nitskaia LV, Prokof'ev VN, Morgulis GL. Free radical processes in the rat blood during hyperbaric oxygenation and in the posthyperoxic period (in Russian with English abstract). *Ukrainskii Biokhimicheskii Zhurnal* 1996;68:96-100.
69. Gusev EI, Kazantseva NV, Nifontova LA, Petukhov EB, Makarova LD, Zhuravlev AK, Lur'e BL, Snegireva TV, Vladimirov NV, Chevartov VI. Mechanisms of the therapeutic effect of hyperbaric oxygenation in minor differential pressure in stroke (in Russian with English abstract). *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii Imeni S-S-Korsakova* 1990;90:34-40.
70. Thom SR, Mendiguren I, Hardy K, Bolotin T, Fisher D, Nebolon M, Kilpatrick L. Inhibition of human neutrophil beta2-intergrin-dependent adherence by hyperbaric O₂. *Am J Physiol* 1997;272:C770-C777.
71. Buras JA, Stahl GL, Svoboda KK, Reenstra WR. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *Am J Physiol* 2000;278:C292-C302.
72. Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Crit Care Med* 1988;16:923-941.
73. Reitan JA, Kein ND, Thorup S, Corkill G. Hyperbaric oxygen increases survival following carotid ligation in gerbils. *Stroke* 1990;21:119-123.
74. Roos JA, Jackson-Friedman C, Lyden P. Effects of hyperbaric oxygen on neurologic outcome for cerebral ischemia in rats. *Acad Emerg Med* 1998;5:18-24.
75. Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemia stroke. *Stroke* 1995;26:1369-1372.
76. Kihara M, McMains PG, Schmelzer JD, Kihara Y, Low PA. Experimental ischemic neuropathy: salvage with hyperbaric oxygenation. *Ann Neurol* 1995;37:89-94.
77. Fisher M. Potentially effective therapies for acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 1995;35:3-7.
78. Leach RM, Rees PL, Wilmshurst P. ABC of oxygen: hyperbaric oxygen therapy. *Br Med J* 1998;317:1140-1143.
79. Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26:82-86.
80. Shi DY, Zhang F, Kryger Z, Komorowska TE, Lineaweaver WC, Buncke HJ. Effect of hyperbaric oxygen on microvascular anastomosis healing and patency in the rat. *J Reconstr Microsurg* 1999;15:539-545.
81. Gruenau SP, Folker MT, Rapoport SI. Lack of hyperbaric O₂ effect on blood-brain barrier permeability in conscious rats. *Aviat Space Environ Med* 1981;52:162-165.
82. Namer IJ, Steibel J, Poulet P, Mauss Y, Armspach JP, Eclancher B, Chambron J. Hyperbaric oxygen treatment in acute experimental allergic encephalomyelitis. Contribution of magnetic resonance imaging

- study. *Neuroimage* 1994;1:308-312.
83. Buchan A. Can pure oxygen prevent stroke damage? *Crit Care Med* 2000;28:3101-3102.
 84. Uematsu D, Araki N, Greenberg JH, Sladky J, Reivich M. Combined therapy with MK-801 and nimodipine for protection of ischemic brain damage. *Neurology* 1991;41:88-94.
 85. Kapp JP. Neurological response to hyperbaric oxygen: a criterion for cerebral revascularization. *Surg Neurol* 1980;15:43-46.

The Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Ischemic Stroke

Tzuei-Hsia Wu¹, Deng-Fu Lin^{1,3}, Hui-Ching Lin⁴, Te-Chih Chen⁵,
and Fang-Jung Wan^{2,3}

¹Department of Undersea and Hyperbaric Medicine, ²Department of Psychiatry, Tri-Service General Hospital; ³Institute of Undersea and Hyperbaric Medicine, ⁴Department of Pharmacology, ⁵Graduate Institute of Life Sciences, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, Republic of China

Stroke is the most common life-threatening neurological disease, and is a major cause of long-term disability and handicap. Recently, with the improvement of medical technique, a significant decline in the mortality rate of stroke has been observed. However, the incidence and prevalence of stroke increase for the continuing aging of the population. Over 70% of strokes are ischemic and caused by arterial obstruction or inadequate perfusion pressure. The pathophysiology of ischemic stroke includes the failure of tissue energy metabolism in anoxia, disturbances in ion homeostasis and acid-base balance, excitotoxic damage, and the reperfusion injury. Animal and clinical studies suggest that to make a precise diagnosis and to provide effective therapeutic strategies as soon as possible after the stroke onset may improve the prognosis of the patients. Therapy for acute ischemic stroke can be approached in two basic ways: first, by an attempt to restore blood flow in an occluded vascular territory and, second, via therapy directed at the cellular and metabolic targets. The possible mechanisms of the effectiveness of hyperbaric oxygen (HBO₂) therapy in ischemic stroke are relief of hypoxia, improvement of microcirculation, relief of cerebral edema by vasoconstrictive effect, preservation of partially damaged tissue and prevention of further progression of secondary effect of cerebral lesions, and improvement of cerebral metabolism. It appears that the HBO₂ therapy has the beneficial potential for stroke therapy. Although many animal studies support a positive role of HBO₂ in stroke treatment, results of clinical studies are still controversial at present. The current article is aimed to discuss the possible mechanisms and future application of HBO₂ therapy in treating the ischemic stroke.

Key words: cerebral blood flow, hyperbaric oxygen therapy, ischemic stroke