

OXIGENOTERAPIA HIPERBARICA PODE MELHORAR SINTOMAS EM CRIANÇAS AUTISTAS

Daniel A. Rossignol ^{a, b, *}, Lanier W. Rossignol

- a. Blue Ridge Medical Center, 4038 Thomas Nelson Highway, Arrington, VA 22922, USA.
- b. University of Virginia, P.O. Box 800729, Charlottesville, VA, USA.

Traduzido por Dr. João Felipe Franca

Resumo: O autismo é uma desordem do desenvolvimento neurológico que ultimamente tem acometido 1 a cada 166 crianças nos Estados Unidos. Uma pesquisa recente descobriu que algumas crianças autistas têm uma perfusão cerebral diminuída, evidência de neuroinflamação e elevados marcadores de estresse oxidativo. Estudos feitos com resultados de Tomografias computadorizadas com emissão de photons (SPECT) e tomografia com emissão de positrons (PET) revelaram hipoperfusão para diversas áreas do cérebro autista, mais notavelmente as regiões temporais e áreas especificamente relacionadas à compreensão da linguagem e processamento auditivo. Alguns estudos mostraram que houve diminuição do fluxo sanguíneo para estas áreas correlacionadas com muitos dos sintomas clínicos associados ao autismo incluindo comportamentos repetitivos, auto-estimulatórios e estereotipados e dificuldades de linguagem, percepção sensorial e interação social. A oxigenoterapia hiperbarica (OHB) tem sido utilizada com sucesso clínico em diversas síndromes de hipoperfusão cerebral incluindo paralisia cerebral, síndrome alcoólica fetal, lesão cerebral fechada e acidente vascular cerebral. Devido à diminuição do fluxo sanguíneo, a OHB pode compensar este problema aumentando os níveis de oxigênio no plasma e em todos os tecidos do corpo e pode até mesmo normalizar os níveis de oxigênio no tecido isquêmico. Ratificando os benefícios da OHB, estudos em animais têm mostrado que a OHB tem efeitos antiinflamatórios potentes e reduz o estresse oxidativo. Além disso, evidências recentes demonstraram que a OHB promove a mobilização de células-tronco da medula óssea que poderia auxiliar na recuperação de doenças neurodegenerativas. Baseado nestes achados, foi hipotetizado que a OHB melhoraria os sintomas em indivíduos autistas. Uma série retrospectiva de casos que suporta esta hipótese é apresentada ao final deste artigo.

Sumario de autismo

Autismo é uma desordem do desenvolvimento neurológico que afeta nos dias de hoje nos Estados Unidos (1) 1 a cada 166 crianças. A síndrome do espectro autista é caracterizada por dificuldades na interação social, dificuldade com comunicação e comportamentos restritivos e repetitivos (2). Acomete crianças de todas as classes sociais (3) e etnias. O autismo foi considerado uma condição rara antes dos anos 90 com uma prevalência de 1 em cada 2500 crianças (4). Entretanto, de acordo com o Departamento Americano de Serviços do Desenvolvimento (US department of developmental services) a prevalência das

desordens do espectro autista aumentou 556% de 91 a 97 (5). Hoje, o autismo é mais comum do que câncer infantil, paralisia cerebral, síndrome de Down, espinha bífida ou fibrose cística (6, 7). Além disso, o autismo pode ser encontrado em todas as regiões do mundo e a prevalência está crescendo 3,8% ao ano (8). O autismo é uma desordem do desenvolvimento neurológico que ainda não é entendida na sua totalidade (3, 5), mas novas pesquisas clínicas estão começando a desvendar alguns dos seus mistérios.

Sumario de Oxigenoterapia Hiperbarica.

A OHB é uma modalidade de tratamento em que os pacientes fazem inalação de 100% de oxigênio dentro de uma câmara hiperbarica em que a pressão é maior do que 1 atmosfera absoluta (9). A OHB tem sido usado com sucesso em humanos em protocolos de pressão e tempo variáveis de acordo com a indicação clínica. Muitas indicações clínicas de OHB são feitas com pressões elevadas (acima de 2.0 ATA) incluindo o tratamento de doença descompressiva, embolia gasosa arterial, intoxicação por monóxido de carbono (10), esclerose lateral amiotrófica (11) e síndrome de dor complexa regional (12). Entretanto, a OHB tem sido usada também com pressões de tratamento baixas (1.5 ATA ou menos) com sucesso clínico em certas indicações clínicas como síndrome alcoólica fetal (13), e injúria cerebral isquêmica (14). OHB a 1.5 ATA foi utilizada em um ensaio prospectivo de 168 pacientes com lesão cerebral fechada com uma redução significativa na mortalidade (32% contra 17%)(15).

A OHB aumenta a concentração de oxigênio no plasma (16) e nos tecidos do corpo (17) e pode até mesmo normalizar os níveis de oxigênio no tecido isquêmico (18). De fato, a quantidade de oxigênio ofertada a 3.0 ATA e 100% de oxigênio é capaz de manter a viabilidade dos tecidos mesmo sem o aporte de oxigênio ligado a hemoglobina (17). Em modelos de ratos, a OHB reduz os efeitos de hipóxia e isquemia no cérebro neonatal (19). Estudos em humanos demonstraram que a OHB proporciona uma vasoconstrição leve resultando na diminuição do fluxo sanguíneo (20, 21), mas, ao mesmo tempo, proporciona aumento da oferta e dos níveis de oxigênio nos tecidos-alvo (16, 17, 20). Por causar leve vasoconstrição, a OHB pode reduzir o edema no tecido isquêmico (22) incluindo o tecido cerebral (20, 23), que resulta em diminuir a pressão intracraniana (20).

A OHB é geralmente considerada segura (17) em pressões de oxigênio puro inferiores a 3.0 ATA e com a duração do tratamento menor do que 120 minutos (10, 13, 24). A aplicação da OHB em crianças é segura mesmo em pressões de tratamento de 2.0 ATA por 2 horas por dias até por 40 sessões (25). O efeito colateral mais comum da OHB é o barotrauma de ouvido médio que ocorre em aproximadamente 2% dos pacientes. A incidência de tal barotrauma é reduzida com a prescrição de pseudoefedrina antes da sessão de OHB. Um efeito colateral menos comum na pressurização é o barotrauma de seios da face, otite serosa, claustrofobia, e miopia reversível. Convulsões podem ocorrer mas com uma incidência de 0,01 a 0,03% dos pacientes (9).

Hipótese.

Múltiplos estudos têm revelado que o autismo é uma doença neurodegenerativa caracterizada por hipoperfusão cerebral, neuroinflamação, e elevação do estresse oxidativo. A OHB suprime a hipoperfusão, tem potente efeito antiinflamatório e reduz o estresse oxidativo. Além disso, a OHB promove a mobilização de células tronco da medula óssea humana. Portanto, a OHB melhorará os sintomas do autismo.

Melhorando a hipoperfusão cerebral no autismo.

Evidencia da diminuição do fluxo cerebral no autismo e os possíveis mecanismo de hipoperfusão.

Mesmo na presença de achados normais e imagens de ressonância magnética, existem áreas focais de diminuição do fluxo sanguíneo em crianças autistas (26). Estudos recentes feitos com auxílio de Tomografia computadorizada com emissão de photons (SPECT) e Tomografia com emissão de positrons (PET) demonstraram que hipoperfusão em diversas áreas do cérebro autista, mais notavelmente nos lobos temporais (26, 39). Muitos estudos mostraram que o fluxo de sangue reduzido para as regiões temporais e outras áreas cerebrais se correlacionam com muitos dos achados clínicos associados com o autismo incluindo comportamentos repetitivos, auto-estimulatórios e estereotipados e dificuldade na comunicação, na percepção sensorial e na interação social (27, 29, 31, 39, 42). Além disso, a correlação entre a diminuição do QI e a hipoperfusão dos lobos temporal e frontal é descrita em autistas (36).

A causa desta diminuição do fluxo sanguíneo no cérebro de crianças autistas não é ainda totalmente entendida, mas deve ser secundária a mudanças na resistência arterial cerebral. Sob condições normais, o fluxo sanguíneo cerebral aumenta quando há aumento da taxa metabólica e da funcionalidade do tecido cerebral local (43, 44). Entretanto, esta resposta pode ser invertida em crianças autistas. Um dos primeiros estudos que mediu o fluxo sanguíneo cerebral em crianças autistas utilizou o Ultrassom Doppler Transcraniano e mostrou fluxo sanguíneo diminuído e, concomitantemente, aumento da resistência da artéria cerebral média quando houve estimulação auditiva. Contrariamente, crianças com retardo mental ou outras desordens neurológicas mostraram resultados opostos (45).

O mecanismo desta mudança anormal na resistência arterial cerebral nas crianças autistas é desconhecido. Entretanto, diversos estudos mostram que os astrócitos podem regular o fluxo sanguíneo cerebral. Os astrócitos podem causar diretamente Vasoconstrição arteriolar através de um mecanismo do cálcio (46) e vasodilatação arteriolar através da ciclooxygenase média (47). Neurônios, astrócitos e células vasculares compõem uma unidade funcional que mantém o fluxo sanguíneo e a oxigenação adequados para o cérebro (48). A atividade neural normalmente causa aumento do fluxo sanguíneo cerebral (44) e conseqüentemente da oferta de oxigênio. Entretanto, um estudo recente mostrou evidencia de neuroinflamação e ativação astrogliar no autismo (49). É possível que a inflamação astrogliar afete a regulação do controle do fluxo sanguíneo feita pelos astrócitos e leve a mudanças anormais na resistência das artérias cerebrais ocasionando a hipoperfusão observada em crianças autistas.

Além disso, a inflamação é conhecida como causa de diminuição do fluxo sanguíneo e diversas condições inflamatórias tem se associado com hipoperfusão cerebral incluindo Lupus (50, 51), Síndrome de Sjogren (52), Doença de Behcet (53), Encefalite Viral (54, 55) e Doença de Kawasaki aguda (40). Um estudo baseado no SPECT com 27 crianças com meningite por echovirus mostrou diminuição do fluxo sanguíneo cerebral em 74% das crianças (55) e dois estudos recentes também com SPECT revelaram déficit de perfusão cerebral em 81% dos pacientes com Síndrome de Sjogren (52). Em outro estudo em que utilizaram o SPECT e estudaram pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico, 59% mostraram sinais de hipoperfusão cerebral (51). Além disso, o tratamento da inflamação encontrado no Lupus com Iloprost (56) e metilprednisolona (57) normalizou o fluxo sanguíneo cerebral nos SPECT de controle realizados posteriormente. É concebível que a hipoperfusão cerebral observada em crianças autistas deve ser desencadeada por neuroinflamação e, portanto pode ser reversível com modalidades antiinflamatórias.

Zonas do cérebro autista afetadas por diminuição do fluxo sanguíneo e sintomas correlatos.

A hipoperfusão cerebral pode desempenhar função em algumas das características menos usuais no comportamento autista. O fluxo sanguíneo diminuído para o tálamo é correlacionado com sinais clínicos do autismo como comportamentos repetitivos, auto-estimulatórios e pouco comuns incluindo resistência a mudanças na rotina e no ambiente (29). A hipoperfusão do lobo temporal é também correlacionada à intensificação do perfil dos sintomas autistas incluindo “desejo obsessivo pelo mesmo” e “dificuldade na comunicação e na interação social” (31). Um outro estudo realizado mostrou diminuição do fluxo sanguíneo em áreas do lobo temporal e das amígdalas cerebrais que são correlacionados com dificuldades nos processos de expressão facial e das emoções (42). Isto foi confirmado por um estudo recente em autistas que mostrou diminuição do fluxo sanguíneo para a área fusiforme, região do cérebro responsável pelo reconhecimento de fisionomias familiares (58).

Portanto, a diminuição da perfusão dos lobos temporais é um achado consistente em vários estudos de crianças autistas. Dois grandes estudos controlados (21 e 23 crianças autistas) que utilizaram SPECT e PET SCANS confirmaram hipoperfusão bitemporal significativa (31, 34). Em ambos os estudos, o grupo controle tinha retardo mental. Portanto, a hipoperfusão cerebral não poderia ser atribuída ao retardo mental apenas (33, 34). Um outro estudo com 31 crianças autistas das quais 16 tinham epilepsia, baseado no SPECT SCAN, também mostrou redução do fluxo sanguíneo cerebral para os lobos temporais. De fato, o fluxo sanguíneo cerebral não foi diferente entre aqueles com e sem epilepsia, sugerindo que a hipoperfusão nestes indivíduos não era causada apenas pela epilepsia (37).

Um estudo mais recente baseado em PET SCAN de 11 crianças autistas revelou diminuição do fluxo sanguíneo cerebral para a área temporal esquerda incluindo a área de Wernicke (que está envolvida na compreensão da linguagem) e a área 21 de Brodmann (envolvida no processamento auditivo e de linguagem) quando comparadas a crianças com retardo mental da mesma idade (39).

Interessantemente, uma associação entre anormalidades do lobo temporal (59) e o desenvolvimento de autismo secundário foram descritos na esclerose tuberosa (60), espasmos infantis (61), encefalite por herpes simplex (62, 63), e uma doença encefalopática em crianças (64).

O grau relativo de hipoperfusão cerebral em crianças autistas pode variar por idade. Em um estudo, a hipoperfusão dos lobos pré-frontal e temporal esquerdo diminuiu gradativamente com o envelhecimento das crianças autistas. Esta perfusão diminuída se correlaciona com a diminuição do desenvolvimento da linguagem. Os autores concluíram que a hipoperfusão subseqüentemente previne o desenvolvimento da fluência verbal verdadeira e o desenvolvimento das áreas temporais e frontais associadas com a fala e a comunicação (27).

A hipoperfusão da área temporal e de outras regiões cerebrais é correlacionada com muitos dos achados clínicos associados com o autismo incluindo comportamentos auto-estimulatórios e dificuldades na comunicação, percepção sensorial e interação social (33, 34). Esta diminuição do fluxo sangüíneo pode ser mediada por neuroinflamação. Mais estudos com o propósito de observar os efeitos da inflamação no fluxo sangüíneo no cérebro autista são necessários, especialmente estudos que envolvam a pesquisa nos lobos temporais onde a hipoperfusão é comum. Qualquer que seja a causa da hipoperfusão, a possibilidade de aumentar a oferta de oxigênio para o cérebro existe através da Oxigenoterapia Hiperbarica e com isso melhorar os sintomas encontrados em crianças autistas.

A utilização da Oxigenoterapia Hiperbarica nas desordens cerebrais por hipoperfusão.

O oxigênio ofertado pela OHB pode reverter a hipóxia dos tecidos cerebrais causada pela hipoperfusão (65, 66). A hipoperfusão cerebral causa hipóxia, que ocasiona um colapso elétrico nas células cerebrais. O agravamento da hipóxia vai resultar no mau funcionamento da bomba de íons que, conseqüentemente, vai levar a morte celular (67). As células que tiveram o colapso elétrico, mas que mantem a atividade da bomba de íons foram descritas como “vegetantes” (“idling”) porque elas se mantem vivas, mas não tem função (68). Estudos com SPECT confirmaram a presença destas “células vegetantes”, que circundam áreas de isquemia focal e compreendem o que é chamado de “penumbra isquêmica” (69). A restauração da oxigenação, algumas vezes anos após a lesão isquêmica, pode salvar estas células, o que pode explicar porque os achados agudos de um derrame cerebral são preditores pobres de resultados clínicos finais (67).

Apesar de a OHB causar diminuição do fluxo sangüíneo cerebral através de vasoconstricção (70), ela simultaneamente, causa o aumento da tensão cerebral de oxigênio (20) e pode acelerar a recuperação cerebral de uma isquemia (71). Em um relato de caso, 80 sessões de OHB a 1.5 ATA aumentou a oxigenação da penumbra isquêmica nos SPECT scans realizados e melhorou significativamente as funções motora e cognitiva em um paciente com lesão cerebral isquêmica ocasionada por um episódio de quase afogamento 12 anos mais cedo (14). Um outro estudo de três pacientes com lesões cerebrais mostrou áreas de neurônios “adormecidos” na penumbra isquêmica mostrada pelo SPECT scan antes do inicio das sessões de OHB a 1.5 ATA. Todos os três pacientes tiveram melhora na

oxigenação destas áreas como pôde ser visto no SPECT realizado após o tratamento hiperbárico e que foi correlacionado com a melhora clinica (65).

A OHB é utilizada com eficácia clinica em algumas desordens de hipoperfusão cerebral incluindo lupus (72) e síndrome cerebral traumática (73) e pode ser benéfica em acidente vascular cerebral isquêmico agudo (74) e infarto agudo do miocárdio (16). Além disso, a OHB é utilizada em diversos estudos em crianças com paralisia cerebral (PC). Algumas crianças com PC devido à asfixia perinatal têm áreas focais de hipoperfusão cerebral mostradas nos SPECT scans (75). Uma significativa melhora clinica foi descrita em um estudo de crianças com PC após 20 sessões de OHB a 95% de O₂ a 1.75 ATA (76).

Outros estudos utilizando a OHB em desordens cerebrais por hipoperfusão têm sido realizados em pressões mais baixas (1.5 ATA ou menos). Stoller descreveu recentemente um caso pediátrico de síndrome alcoólica fetal que é considerado “irreversível e incurável” (13) e é caracterizado pela hipoperfusão nos estudos com SPECT (77). Utilizando OHB a 1.5 ATA, a criança tem melhora significativa estatisticamente na linguagem verbal, memória, tempo de reação, controle dos impulsos e do contato visual (13). Além disso, Heuser et al. (78) trataram de uma criança autista de quatro anos utilizando OHB a pressões menores de 1.3 ATA e publicaram “melhora impressionante no comportamento incluindo memória e funções cognitivas” após apenas 10 sessões. Mais adiante, a criança teve melhora na hipoperfusão cerebral medida por SPECT scan antes e após OHB (78). Estes casos relatados são notáveis porque eles demonstram que algumas condições neurológicas ditas irreversíveis e permanentes podem ter melhora clinica com OHB.

O numero de sessões de OHB necessário para produzir melhora clinica total de hipoperfusão cerebral ou isquemia não está definido. Em um estudo que combinou a utilização do SPECT e da OHB, uma media de 70 sessões foi necessário para mostrar um aumento significativo na oxigenação sangüínea cerebral e no metabolismo nos pacientes com desordens neurológicas crônicas incluindo PC, derrame cerebral (AVC) e lesão cerebral traumática. Vale destacar que a taxa de melhora na oxigenação sangüínea cerebral foi mais intensa durante as ultimas 35 sessões se comparada as 35 primeiras (79). Além disso, artigos de alguns pesquisadores de OHB indicam que os pacientes mais jovens tendem a melhorar mais rapidamente do que pacientes mais velhos (79). Portanto, pacientes mais velhos podem precisar de mais sessões.

Desde que muitas crianças autistas possuem pelo menos um grau leve de hipoperfusão cerebral, esta diminuição de fluxo sangüíneo poderia resultar no que se chama de hipóxia cerebral. Muitos estudos baseados no SPECT scan mostram hipóxia cerebral relativa em certas síndromes de hipoperfusão cerebral como o autismo (78) que melhoram depois da OHB (14, 65, 78, 79). Isto é certamente plausível já que o aumento da oferta de oxigênio causada pela OHB poderia compensar qualquer hipóxia causada por hipoperfusão e assim resultar na melhora dos sintomas das crianças autistas.

**Melhorando a neuroinflamação no autismo.
Evidência de neuroinflamação no autismo.**

Estudos recentes revelam que o autismo é caracterizado por neuroinflamação. Amostras de autópsia de tecido cerebral de pacientes autistas revelam um processo inflamatório ativo no giro frontal medial, giro cingular anterior e nos hemisférios cerebelares incluindo aumento da ativação microglial e astrogial e de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, o fluido cerebrospinal obtido de pacientes autistas vivos também “mostrou um perfil predominantemente inflamatório” (49). Estudos anteriores de crianças autistas já mostravam a circulação na corrente sanguínea de autoanticorpos para elementos cerebrais incluindo a proteína do filamento neuroaxonal e a proteína ácida das fibras gliais (80), o núcleo caudado, o córtex cerebral e o cerebelo (81, 82) e antígenos neurônio-específicos como proteína básica da mielina (83, 84).

Inflamação em crianças autistas não está limitada ao cérebro. Quando comparadas às crianças normais, as crianças autistas produzem significativamente mais anticorpos séricos contra os peptídeos gliadina e caseína (85), produzem mais citocinas pró-inflamatórias (86) e tem um desequilíbrio de células CD4 e CD8 (87). Além disso, alguns pacientes com autismo tem inflamação da mucosa do estômago, do intestino delgado e grosso caracterizada por hiperplasia linfóide íleo-colônica (88). Nestas crianças, a mucosa gastrointestinal possui citocinas pró-inflamatórias (89), aumento da densidade linfocítica e depósitos de IgG epitelial mimetizando uma lesão autoimune (90).

Várias terapias diferentes têm sido empregadas para tratar a inflamação observada nas crianças autistas com sucesso clínico incluindo imunoglobulina intravenosa (91). Mais pesquisas são necessárias para saber mais sobre a função da inflamação no autismo e para investigar tratamentos potenciais (92). Entretanto, a OHB pode ser útil para diminuir a inflamação encontrada nos pacientes autistas podendo, conseqüentemente, melhorar os sintomas.

A utilização da OHB nas condições inflamatórias.

Diversos estudos em animais têm revelado que a OHB tem um potente efeito anti-inflamatório nos tecidos (93, 94) com equivalência ao Diclofenaco 20mg/kg em um estudo que utilizou OHB a 2.4 ATA e 100% de oxigênio (95). A OHB tem mostrado também diminuir os sintomas de artrite avançada em ratos (96) e atenuar a resposta inflamatória na cavidade peritoneal causada pela injeção de mecônio (97). Além disso, um estudo em modelo animal utilizando OHB a 2.5 ATA mostrou aumento da sobrevivência e diminuição da proteinúria, dos anticorpos anti-dsDNA e da deposição de imunocomplexos em ratos com lúpus autoimune (98). A OHB tem sido estudada em modelos animais para melhorar a colite (93). Interessantemente, 30 sessões de OHB a 2.0 ATA tem sido utilizada em humanos para conseguir a remissão da colite ulcerativa que não responde aos tratamentos convencionais (99). Isso pode ser relevante nas crianças autistas visto a alta prevalência de inflamação da mucosa gastrointestinal descrita previamente. Em face dos resultados destes estudos, é certamente plausível que a OHB pode diminuir tanto a neuroinflamação quanto a inflamação gastrointestinal nas crianças autistas e, portanto potencialmente resultar na melhora clínica dos sintomas.

Melhorando o stress oxidativo no autismo.

Evidência de aumento do stress oxidativo no autismo.

Estudos recentes têm mostrado que as crianças autistas têm evidência de aumento do stress oxidativo principalmente devido à diminuição sérica dos níveis de glutathione (100). Sogut et al. (101) demonstraram que crianças autistas aumentaram o óxido nítrico nas hemácias (glóbulos vermelhos do sangue). O óxido nítrico é conhecido como um radical livre reativo que é tóxico para o cérebro (101). James et al. (100) recentemente mostraram que os níveis séricos totais de glutathione oxidada foram 72% maior nas crianças autistas quando comparadas aos controles neurotípicos. Isto foi refletido numa taxa mais baixa de redox (redução) de glutathione reduzida para glutathione oxidada o que presumivelmente resultou em diminuir a capacidade de antioxidação nestas crianças autistas (100). Uma menor concentração de enzimas antioxidantes séricas, de nutrientes antioxidantes e de níveis de glutathione assim como uma maior concentração de pro-oxidantes foram encontradas em múltiplos estudos de crianças autistas (102). Além disso, tratamentos com anti-oxidantes têm sido realizados com bons resultados. Eles aumentam os níveis séricos de glutathione reduzida nas crianças autistas e melhoram os sintomas (100). Já está sendo especulado que o tratamento com oxigênio hiperbárico também possa auxiliar na redução do stress oxidativo nas crianças autistas (100).

O efeito da OHB no stress oxidativo.

Múltiplos estudos mostram efeitos neurais no stress oxidativo com a utilização da OHB (103). Em um estudo com plaquetas de cavalo, as medidas de stress oxidativo não aumentaram após OHB; de fato, uma elevação da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD) foi encontrada 24 horas depois da OHB sem uma queda nos níveis de glutathione (104). Em um outro estudo em cães, 18 minutos após isquemia cerebral completa, OHB a 2.0 ATA reduziu a lesão cerebral sem aumentar o stress oxidativo (105). Além disso, em um estudo sobre reperfusão feito em ratos, a OHB estendeu a vida de um enxerto de pele sem evidência de stress oxidativo (106).

Complementarmente, inúmeros estudos têm mostrado melhorias no stress oxidativo com a OHB incluindo aumento da produção de antioxidantes e enzima antioxidantes e diminuído os marcadores de stress oxidativo com o malondialdeído (105, 107, 108). Uma melhora na taxa de sobrevivência de enxertos de pele e um aumento nos níveis de SOD foram mostrados em um estudo em que ratos foram expostos ao oxigênio hiperbárico a 2.0 ATA (109). Em um outro estudo, a OHB a 2.5 ATA diminuiu os marcadores de stress oxidativo, incluindo o malondialdeído, e aumentou os níveis de enzimas antioxidantes glutathione peroxidase e SOD (108). Também tem sido demonstrado que a OHB aumenta agudamente os níveis de glutathione reduzida no plasma e linfócitos de alguns humanos após apenas uma sessão de OHB a 2.5 AATA (110). Finalmente, injúrias de isquemia-reperfusão quase sempre causam stress oxidativo através de reduções nos níveis de glutathione e na atividade da catalase e da SOD. Entretanto, em um estudo sobre isquemia realizado em ratos, um pré-tratamento com 1 a 3 doses de OHB causou um aumento nos níveis de glutathione hepática e de SOD o que proporcionou proteção contra a injúria hepática pela síndrome de isquemia-reperfusão; os animais do grupo controle que não receberam OHB tiveram, na verdade, quedas

nos níveis de glutathione e de enzima antioxidantes e tiveram lesão tecidual hepática concomitante. (111).

OHB, metabólitos reativos ao oxigênio, e antioxidantes.

Há uma preocupação crescente de que a OHB pode causar aumento do stress oxidativo através da produção de metabólitos reativos ao oxigênio (112). Esta preocupação é controversa já que os estudos mostram resultados ambíguos. Em contrapartida aos estudos discutidos previamente, diversos estudos que utilizaram OHB a 2.5 ATA ou maior mostraram aumento do stress oxidativo (113-115). O apoio para este efeito da pressão maior foi encontrado em um estudo, que demonstrou que a OHB a 2.0 ATA aumentou os níveis de SOD enquanto que a OHB a 3.0 ATA causou diminuição dos níveis de SOD, presumidamente por que a SOD teve de neutralizar mais radicais livres a 3.0 ATA de pressão (116). Então, pode-se concluir que deve haver uma pressão ótima de tratamento abaixo de 2.5 ATA em que haja diminuição do stress oxidativo e maior produção de enzima antioxidantes.

Dentro de uma linha similar de pensamento, alguns autores têm especulado que uma quantidade limitada de metabólitos reativos ao oxigênio pode, na verdade, ter efeitos benéficos no organismo humano (117-119). A produção de quantidades pequenas de radicais livres de oxigênio pode conferir proteção de uma futura hipóxia e este efeito foi batizado como “tolerância isquêmica”. Em um estudo animal, um pré-tratamento com OHB a 2.0 ATA antes de uma injuria isquêmica induziu a tolerância isquêmica enquanto que um pré-tratamento com 3.0 ATA não teve o mesmo efeito, possivelmente por causa desta pressão maior pode ter gerado radicais livres demais (116).

Portanto, muitos estudos demonstraram que a OHB diminui o stress oxidativo. Assim, o stress oxidativo não parece ser uma preocupação em pressões abaixo de 2.0 ATA que já é empregada clinicamente (116). Ainda assim, terapias que aumentam os níveis de glutathione (100) e o uso de antioxidantes (120) podem ser benéficos em pacientes com condições de aumento do stress oxidativo antes de iniciar a OHB. Diversos suplementos antioxidantes têm se mostrado a atenuar o stress oxidativo induzido pela alta pressão da OHB incluindo o ácido alfa-lipoico (112), melatonina (121), n-acetilcisteína (111,112), vitamina E (123), riboflavina (124), selênio (123, 124) e a glutathione (125). Baseado nestes achados, uma combinação de antioxidantes e OHB pode ajudar a reduzir o stress oxidativo nas crianças autistas e levar a melhora dos sintomas.

Melhorando a mobilização de células tronco no autismo.

Recentemente, foi demonstrado que a OHB a 2.0 ATA e 100% de oxigênio por 2 horas mobiliza células-tronco/progenitoras da medula óssea de humanos. Elevações foram encontradas no número de células formadoras de colônias como demonstrado por um aumento no número de células CD34+ em quase duas vezes (126). Este achado é relevante porque o autismo e as injurias cerebrais hipóxicas são consideradas por muitos como sendo condições permanentes. Entretanto, novas pesquisas estão revelando que mesmo desordens cerebrais de longo prazo podem ser parcialmente reversíveis (13, 14). Recentemente, as células-tronco têm sido isoladas no cérebro de adultos. Isto leva a crer na possibilidade de

neuroplasticidade, ou regeneração, de certas células cerebrais. Um cenário possível para induzir a reparação cerebral através do uso de células-tronco cerebrais maduras tem sido descrito e é dependente de um suprimento vascular intacto e de oxigenação adequada (127). A OHB pode melhorar ambas as condições.

Testando a hipótese

Tem uma forte possibilidade de que a OHB pudesse exercer uma função integral na melhora de distúrbios cerebrais associadas com a hipóxia, hipoperfusão, inflamação e/ou stress oxidativo, incluindo autismo, através da melhora do suprimento de oxigênio, diminuição da inflamação e do stress oxidativo, e/ou do recrutamento de novas células-tronco (tabela 1).

Tabela 1 - Resumo do uso da OHB para o autismo	
Autismo	OHB
↓ Perfusão cerebral	↑ Perfusão para o tecido cerebral
↑ Inflamação	↓ Inflamação
↑ stress oxidativo	↓ stress oxidativo
Doença neurodegenerativa	↑ células-tronco

Em termos, isto deveria levar a melhora dos resultados clínicos. Alguns médicos começaram a usar a OHB para crianças autistas e relatos de caso indicam que a OHB tem melhorado os sintomas de crianças autistas incluindo melhoras na socialização, linguagem e comportamentos repetitivos (78, 128). Uma série de casos retrospectivos também indica que OHB sob baixa pressão pode melhorar os sintomas nas crianças autistas (ver o apêndice A). Mais pesquisas nesta área, incluindo ensaios de OHB em crianças autistas, são urgentemente necessárias para testar esta hipótese.

Reconhecimentos

Os autores agradecem os seguintes pela revisão deste manuscrito e oferecem aconselhamento: Dr. John Battiston, Dr. Bentley Calhoun, Mr. Michael Haynes, Dr. Elizabeth Mumper, Dr. David Slawson, and Dr. Kyle Van Dyke. Um consentimento escrito foi obtido dos pais das crianças para a publicação de dados da série de casos. Os autores tinham dois filhos autistas que participaram da série de casos.

Apêndice A. Oxigênio Terapia Hiperbarica com baixa pressão melhora sintomas nas crianças autistas: serie de casos retrospectivos.

Cenário

Desde que a OHB com baixa pressão (abaixo de 1.5 ATA) melhorou sintomas em alguns pacientes com distúrbios de hipoperfusão cerebral (13-15, 65), foi hipotetizado que a OHB sob baixa pressão ajudaria também o autismo, uma doença em que a hipoperfusão cerebral é um componente integral (31,32). Recentemente, evidências científicas tem se acumulado preconizando que a OHB sob baixa pressão a 1.3 ATA e menos de 100% de oxigênio pode melhorar

sintomas em algumas doenças associadas com hipoperfusão cerebral. Por exemplo, um estudo que usando OHB a 1.3 ATA e ar ambiente demonstrou melhora clínica em algumas crianças com paralisia cerebral (129, 130), uma doença em que há evidência de fluxo sanguíneo cerebral diminuído (75). Além disso, um relato de caso indicou “melhora impressionante” em uma criança de quatro anos com autismo depois de utilizar a terapia hiperbárica por 10 sessões a 1.3 ATA e ar ambiente. A criança também teve melhoras na hipoperfusão cerebral que foi medida por SPECT scan antes da OHB e depois da OHB (78). Baseado nestes achados, foi hipotetizado que a OHB sob baixa pressão melhoraria os sintomas do autismo. Uma série retrospectiva de casos foi examinada para avaliar esta hipótese. Uma revisão da literatura médica foi realizada usando o MEDLINE e o Google Scholar e nenhum estudo clínico foi encontrado sobre o uso da OHB para crianças autistas.

Métodos

Este estudo é uma análise retrospectiva de 6 crianças autistas que realizaram OHB sob baixa pressão. Todas as 6 crianças tinham um diagnóstico prévio de autismo (DSM-IV 299.00) feito por um médico de fora e nenhuma delas haviam realizado OHB previamente. No curso normal do tratamento, foram feitas algumas escalas a partir da impressão dos pais antes e após o tratamento hiperbárico. O Comitê de Revisão Institucional da Universidade da Virgínia para Pesquisas de Ciências da Saúde aprovou nossa avaliação retrospectiva de casos neste estudo para a utilização destes dados para publicação.

Um consentimento informado foi obtido de todos os pais das crianças antes de iniciar a OHB. Todas as 6 crianças iniciaram OHB e 5 delas completaram 40 sessões de 1 hora de OHB sob baixa pressão a 1.3 ATA e 28 a 30% de oxigênio (depois do ajuste para o efeito da pressão) durante um período de 3 meses. Uma criança (criança C) só realizou 25 sessões devido a conflitos de agendamento e mesmo assim foi incluída na análise. Todas as 6 crianças estavam tomando suplementos antioxidantes múltiplos antes de iniciar a OHB. As crianças foram autorizadas a continuar todas as terapias em andamento e a adicionar novas modalidades terapêuticas durante o curso das sessões. As características das crianças, incluindo idade e sexo, estão na tabela 2.

Criança	Idade	Sexo	ATEC		CARS		SRS	
			Antes da OHB	Após OHB	Antes da OHB	Após OHB	Antes da OHB	Após OHB
A	2	M	40	22	21	17	98	44
B	4	M	91	55	37,5	30	154	110
C ^b	3	M	75	64	45	38	135	121
D	7	M	35	32	27	25	94	62
E	6	F	88	80	41,5	39,5	139	121
F	7	F	24	22	23	22	54	67

^a nestas escalas, a pontuação declinante indica melhora
^b Recebeu apenas 25 sessões de OHB

Uma câmara hiperbarica de baixa pressão foi utilizada. Ar ambiente misturado com oxigênio de um concentrador de oxigênio foi bombeado dentro da câmara pressurizada, resultando em uma concentração de oxigênio dentro da câmara de 28 a 30 % medido por oximetria direta utilizando um monitor de oxigênio Moxy™ e depois do ajuste da pressão de tratamento. Múltiplas medidas aleatórias de oximetria foram feitas em dias diferentes de tratamento para verificar a consistência da concentração de oxigênio na câmara que permaneceu uniformemente entre 28 e 30%. Os pais estabeleceram pontuações antes e após o set de 40 de sessões de OHB para cada criança (ver tabela 2) a partir de escalas de pontuação como: Checklist de avaliação do tratamento do autismo (ATEC), Escala de pontuação das crianças autistas (CARS), e Escala de Responsividade Social (SRS). ATEC é um sistema de pontuação de comunicação verbal, sociabilidade, atenção sensitivo/cognitiva, e comportamentos autistas/saudáveis publicada pelo Instituto de Pesquisas do Autismo (Autism Research Institute) (131). CARS é um escala de pontuação largamente utilizada para detecção e diagnóstico do autismo e se correlaciona muito bem com critério de diagnóstico do autismo DSM-IV (132). SRS é um teste validado recentemente de comportamento interpessoal, comunicação e traços estereotípicos no autismo.

Resultados

OHB sob baixa pressão foi bem tolerada por todas as 6 crianças que não tiveram efeitos colaterais. As melhoras mais dramáticas foram encontradas em crianças com 4 anos ou menos quando comparadas com as outras mais velhas do grupo (ver tabela 3).

Tabela 3 – Variação média da pontuação por idade						
Idade	ATEC		CARS		SRS	
	Antes da OHB	Após OHB	Antes da OHB	Após OHB	Antes da OHB	Após OHB
4 ou menos	68,7	47,0	34,5	28,3	129,0	91,7
5 ou mais	49,0	44,7	30,5	28,8	95,7	83,3
Todas as crianças	58,8	45,8	32,5	28,6	112,3	87,5
^a nestas escalas, a pontuação declinante indica melhora						

Resultados da pontuação ATEC

A melhora média em todas as crianças na escala ATEC foi de 22.1% (p=0.0538). A pontuação ATEC melhorou em 31.6% o grupo mais novo comparado a 8.8% do grupo mais velho.

Resultado da pontuação CARS

A melhora média em todas as crianças na escala CARS foi de 12.1% (p=0,0178). A pontuação CARS melhorou em 18% o grupo mais novo e em 5,6% o grupo mais velho.

Resultado da pontuação SRS

A melhora média em todas as crianças na escala SRS foi de 22.1% ($p=0,0518$). A pontuação SRS melhorou 28.9% o grupo mais novo e 13% o grupo mais velho.

Discussão

O autismo é caracterizado, em parte, por diminuição do fluxo cerebral (31,32). A OHB sob baixa pressão tem sido utilizada em algumas condições de hipoperfusão cerebral incluindo Paralisia cerebral. Recentemente, um estudo demonstrou que algumas crianças com paralisia cerebral tiveram melhora clínica utilizando tratamento hiperbárico a 1.3 ATA. Neste estudo, 111 pacientes com paralisia cerebral e uma história de hipóxia no período perinatal tiveram melhora clínica significativa na função motora grosseira, memória, atenção, e produção da linguagem depois do tratamento hiperbárico. Um grupo recebeu tratamento hiperbárico sob baixa pressão a 1.3 ATA e ar ambiente enquanto que o outro grupo recebeu oxigênio hiperbárico a 100% a 1.75 ATA. Interessantemente, as melhoras dos sintomas foram estatisticamente equivalentes nos dois grupos (129). A maioria das melhoras continuaram por 3 meses depois do tratamento e algumas das crianças do estudo começaram a andar, falar e sentar pela primeira vez nas suas vidas (130). Entretanto, deve ser destacado que este estudo foi muito controverso, já que as crianças que receberam tratamento sob baixa pressão melhoraram equivalentemente às crianças do grupo que recebeu tratamento sob pressão maior. Entretanto, baseado nestes achados, foi hipotetizado que a OHB sob baixa pressão poderia potencialmente melhorar os sintomas nas crianças autistas.

Esta série de casos sugere que a OHB sob baixa pressão pode ser mesmo benéfica no tratamento do autismo. Um achado interessante desta série de casos foi que as crianças mais novas tiveram melhorias clínicas mais significativas do que as crianças mais velhas. Isto está de acordo com outros relatos de pesquisadores de OHB que indicam que pacientes mais novos tendem a melhorar mais rapidamente do que crianças mais velhas (79). Este efeito pode ser parcialmente explicado pelos achados de um estudo prévio, que mostrou que crianças autista entre 3 e 4 anos tinham diminuição do fluxo sanguíneo cerebral para o lobo frontal quando comparadas a crianças neurotípicas (41). É possível que a OHB em crianças autistas mais novas pode melhorar a oxigenação cerebral e assim superar os efeitos da hipoperfusão e ajudar estas crianças a recuperar suas habilidades neurotípicas. Além disso, as crianças mais novas, nesta série de casos, podem ter tido menos hipoperfusão de um modo geral porque alguns estudos revelam que o fluxo cerebral diminuído para áreas associadas com a comunicação piora com o aumento da idade em crianças autistas (27). Imaginou-se que as crianças mais velhas, nesta série de casos, precisassem de mais do que 40 sessões de OHB para apresentar melhoras clínicas mais significativas, especialmente desde que alguns pesquisadores em OHB notaram que 50 a 80 sessões de OHB são necessárias normalmente para apresentar ganhos clínicos significativos (79). Além disso, a câmara recebeu apenas 28 a 30% de oxigênio ao invés de 100% de oxigênio. É possível que as crianças, nesta série de casos, pudessem ter experimentado mais melhoras se 100% de oxigênio ou uma pressão

maior tivesse sido utilizada. Estas especulações certamente vão garantir futuros testes.

Esta serie de casos teve diversas limitações inerentes. As crianças foram autorizadas a continuar outras terapias para o autismo e assim como adicionar novas como suplementos. Assim, outras terapias poderiam ter contribuído para alguns dos ganhos clínicos. O pais não foram “cegados” para o fato de suas crianças receberem OHB e a avaliação das crianças foi feita a partir de escalas preenchidas pelos próprios pais. Tanto um quanto outro poderiam levar a vieses importantes. Não houve efeito placebo clássico (as crianças não têm consciência de estar ou não recebendo oxigênio) ou grupo controle. Assim, as melhoras clinicas observadas poderiam ter acontecido devido meramente ao desenvolvimento natural das crianças, apesar de nenhum dos pais ter reportado que suas crianças apresentaram indícios de melhora no desenvolvimento no passado recente. Finalmente, esta serie de casos careceu de poder por causa do pequeno numero de casos em estudo. Apesar destas limitações, a analise desta serie de casos sugere que benefícios clínicos substanciais foram produzidos e, portanto, esta hipótese necessita ser testada em um estudo prospectivo formal.

Conclusões

A OHB é caracterizada por aumentar a oferta de oxigênio para tecidos hipoperfundidos ou hipóxicos, diminuir a inflamação e o stress oxidativo, e mobilizar células tronco da medula óssea humana. Os mecanismos de melhora clinica nas escalas de pontuação ATEC, CARS e SRS nas crianças estudadas podem ser secundários ao aumento da oxigenação em áreas hipoperfundidas nos cérebros dos autistas, ou à redução da neuroinflamação, ou à diminuição do stress oxidativo ou a combinação destes todos. Esta serie de casos sugere que a OHB sob baixa pressão melhora os sintomas em crianças autistas. Futuras pesquisas nesta área são necessárias para testar esta hipótese, incluindo ensaios com OHB em pacientes autistas, e utilizando observadores “cegos” para a intervenção.

Referências

- [1] Singh N (contact). Press release: CDC launches “Learn the signs. Act early.” Campaign, <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r050222.htm>; February 22, 2005 [accessed 21.01.06].
- [2] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943;2:217–50.
- [3] Rapin I. Autism. *N Engl J Med* 1997;337(2):97–104.
- [4] Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):151–61.
- [5] Stokstad E. New hints into the biological basis of autism. *Science* 2001;294:34–7.
- [6] Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004;113:472–86.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. How common is autism spectrum disorder? www.cdc.gov/ncbddd/autism/asd_common.htm; February 17, 2005 [accessed 21.01.06].

- [8] Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(6):399–406.
- [9] Feldmeier JJ. Chairman and Editor. *Hyperbaric oxygen 2003: indications and results: the hyperbaric oxygen therapy committee report*. Kensington, MD: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2003.
- [10] Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. ABC of oxygen: hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998;317:1140–3.
- [11] Steele J, Matos LA, Lopez EA, et al. A phase 1 safety study of hyperbaric oxygen therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *ALS* 2004;5:250–4.
- [12] Kiralp MZ, Yildiz S, Vural D, Keskin I, Ay H, Dursun H. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. *J Int Med Res* 2004;32:258–62.
- [13] Stoller KP. Quantification of neurocognitive changes before, during, and after hyperbaric oxygen therapy in a case of fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 2005;116: 586–91.
- [14] Neubauer RA, Gottlieb SF, Miale A. Identification of hypometabolic areas in the brain using brain imaging and hyperbaric oxygen. *Clin Nucl Med* 1992;17(6):477–81.
- [15] Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE. Results of a prospective randomized trial for the treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg* 1992;76(6):929–34.
- [16] Shandling AH, Ellestad MH, Hart GB, et al. Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the “HOT MI” pilot study. *Am Heart J* 1997;134:544–50.
- [17] Gill AL, Bell CAN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *Q J Med* 2004;97:385–95.
- [18] Ackerman NB, Brinkley FB. Oxygen tensions in normal and ischemic tissues during hyperbaric therapy. *JAMA* 1966;198(12):1280–3.
- [19] Calvert JW, Yin W, Patel M, et al. Hyperbaric oxygenation prevented brain injury induced by hypoxia-ischemia in a neonatal rat model. *Brain Res* 2002;951:1–8.
- [20] Sukoff MH, Ragatz RE. Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurgery* 1982;10(1):29–38.
- [21] Bird AD, Telfer AB. Effect of hyperbaric oxygen on limb circulation. *Lancet* 1965;13:355–6.
- [22] Nylander G, Lewis D, Nordstrom H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1985;76(4):596–603.
- [23] Veltkamp R, Siebing DA, Sun L, et al. Hyperbaric oxygen reduces blood-brain barrier damage and edema after transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 2005;36: 1679–83.
- [24] Nuthall G, Seear M, Lepawsky M, Wensley D, Skippen P, Hukin J. Hyperbaric oxygen therapy for cerebral palsy: two complications of treatment. *Pediatrics* 2000;106(6): E80.
- [25] Ashamalla HL, Thom SR, Goldwein JW. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced sequelae in children: the University of Pennsylvania experience. *Cancer* 1996;77(11):2407–12.
- [26] Ryu YH, Lee JD, Yoon PH, Kim DI, Lee HB, Shin YJ. Perfusion impairments in infantile autism on technetium-99m ethyl cysteinate dimer brain single-photon emission tomography: comparison with findings on magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26(3):253–9.
- [27] Wilcox J, Tsuang MT, Ledger E, Algeo J, Schnurr T. Brain perfusion in autism varies with age. *Neuropsychobiology* 2002;46:13–6.

- [28] Chiron C, Leboyer M, Leon F, Jambaque I, Nuttin C, Syrota A. SPECT of the brain in childhood autism: evidence for a lack of normal hemispheric asymmetry. *Dev Med Child Neurol* 1995;37(10):849–60.
- [29] Starkstein SE, Vazquez S, Vrancic D, et al. SPECT findings in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:370–5.
- [30] Mountz JM, Tolbert LC, Lill DW, Katholi CR, Liu HG. Functional deficits in autistic disorder: characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT. *J Nucl Med* 1995;36(7):1156–62.
- [31] Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000;123:1838–44.
- [32] George MS, Costa DC, Kouris K, Ring HA, Ell PJ. Cerebral blood flow abnormalities in adults with infantile autism. *J Nerv Ment Dis* 1992;180(7):413–7.
- [33] Boddaert N, Zilbovicius M. Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatr Radiol* 002;32:1–7.
- [34] Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *Am J Psychiatry* 2000;157:1988–93.
- [35] Kaya M, Karasalioglu S, Ustun F, et al. The relationship between 99mTc-HMPAO brain SPECT and the scores of real life rating scale in autistic children. *Brain Dev* 2002;24:77–81.
- [36] Hashimoto T, Sasaki M, Fukumizu M, Hanaoka S, Sugai K, Matsuda H. Single-photon emission computed tomography of the brain in autism: effect of the developmental level. *Pediatr Neurol* 2000;23:416–20.
- [37] Gillberg IC, Bjure J, Uvebrant P, Vestergren E, Gillberg C. SPECT (single photon emission computed tomography) in 31 children and adolescents with autism and autism-like conditions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1993;2(1):50–9.
- [38] Boddaert N, Belin P, Chabane N, et al. Perception of complex sounds: abnormal pattern of cortical activation in autism. *Am J Psychiatry* 2003;160:2057–60.
- [39] Boddaert N, Chabane N, Belin P, et al. Perception of complex sounds in autism: abnormal auditory cortical processing in children. *Am J Psychiatry* 2004;161:2117–20.
- [40] Ichiyama T, Nishikawa M, Hayashi T, Koga M, Tashiro N, Furukawa S. Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease. *Stroke* 1998;29:1320–1.
- [41] Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y, et al. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry* 1995;152(2):248–52.
- [42] Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, et al. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000;123:2203–12.
- [43] Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1140–4.
- [44] Parri R, Crunelli V. An astrocyte bridge from synapse to blood flow. *Nat Neurosci* 2003;6(1):5–6.
- [45] Bruneau N, Dourneau MC, Garreau B, Pourcelot L, Lelord G. Blood flow response to auditory stimulations in normal, mentally retarded, and autistic children: a preliminary transcranial Doppler ultrasonographic study of the middle cerebral arteries. *Biol Psychiatry* 1992;32:691–9.
- [46] Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. *Nature* 2004;431:195–9.
- [47] Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 2003;6(1):43–50.

- [48] Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5: 347–60.
- [49] Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005;57:67–81.
- [50] Huang WS, Chiu PY, Tsai CH, Kao A, Lee CC. Objective evidence of abnormal regional cerebral blood flow in patients with systemic lupus erythematosus on Tc-99m ECD brain SPECT. *Rheumatol Int* 2002;22:178–81.
- [51] Postiglione A, De Chiara S, Soricelli A, et al. Alterations of cerebral blood flow and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Lab Res* 1998;28:34–8.
- [52] Lass P, Krajka-Lauer J, Homziuk M, et al. Cerebral blood flow in Sjögren's syndrome using 99Tcm-HMPAO brain SPET. *Nucl Med Commun* 2001;21:31–5.
- [53] Caca I, Nazaroglu H, Unlu K, Cakmak SS, Ari S, Sakalar YB. Color Doppler imaging of ocular hemodynamic changes in Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:101–5.
- [54] Wakamoto H, Ohta M, Nakano N, Kunisue K. SPECT in focal enterovirus encephalitis: evidence for local cerebral vasculitis. *Pediatr Neurol* 2000;23:429–31.
- [55] Nishikawa M, Matsubara T, Yoshitomi T, Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Abnormalities of brain perfusion in echovirus type 30 meningitis. *J Neurol Sci* 2000;179: 122–6.
- [56] Mathieu A, Sanna G, Mameli A, et al. Sustained normalization of cerebral blood-flow after iloprost therapy in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:52–6.
- [57] Liu FY, Huang WS, Kao CH, Yen RF, Wang JJ, Ho ST. Usefulness of Tc-99m ECD brain SPECT to evaluate the effects of methylprednisolone pulse therapy in lupus erythematosus with brain involvement: a preliminary report. *Rheumatol Int* 2003;23:182–5.
- [58] Pierce K, Haist F, Sedaghat F, Courchesne E. The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain* 2004;127:2703–16.
- [59] Bachevalier J. Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia* 1994;32(6):627–48.
- [60] Bolton PF, Griffiths PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 1997;349:392–5.
- [61] Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms. III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996;39(5): 643–9.
- [62] Gillberg C. Brief report: onset of age 14 of a typical autistic syndrome. A case report of a girl with herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* 1986;16(3): 369–75.
- [63] Ghaziuddin M, Tsai LY, Eilers L, Ghaziuddin N. Brief report: autism and herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* 1992;22(1):107–13.
- [64] DeLong GR, Bean SC, Brown FR. Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children. *Arch Neurol* 1981;38(3):191–4.
- [65] Neubauer RA, James P. Cerebral oxygenation and the recoverable brain. *Neurol Res* 1998;20(Suppl. 1):S33–6.
- [66] Sheffield PJ, Davis JC. Application of hyperbaric oxygen therapy in a case of prolonged cerebral hypoxia following rapid decompression. *Aviat Space Environ Med* 1976;47(7): 759–62.
- [67] Astrup J, Symon L, Siesjö BK. Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12(6): 723–5.

- [68] Neubauer RA, Gottlieb SF, Kagan RL. Enhancing “idling” neurons. *Lancet* 1990;335(8688):542.
- [69] Olsen TS, Larsen B, Herning M, Skriver EB, Lassen NA. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. Evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke* 1983;14(3):332–41.
- [70] Jacobson I, Harper AM, McDowall DG. The effects of oxygen under pressure on cerebral blood-flow and cerebral venous oxygen tension. *Lancet* 1963;18:549.
- [71] Kapp JP, Phillips M, Markov A, Smith RR. Hyperbaric oxygen after circulatory arrest: modification of postischemic encephalopathy. *Neurosurgery* 1982;11(4):496–9.
- [72] Wallace DJ, Silverman S, Goldstein J, Hughes D. Use of hyperbaric oxygen in rheumatic diseases: case report and critical analysis. *Lupus* 1996;5(1):84.
- [73] Holbach KH, Wassmann H, Kolberg T. Improved reversibility of the traumatic midbrain syndrome using hyperbaric oxygen. *Acta Neurochir (Wien)* 1974;30(3–4): 247–56.
- [74] Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 1995;26:1369–72.
- [75] Kao CH, Wang SJ, Yeh SH. The relationship among the quantitative perfusion-defect indices in Tc-99m HMPAO brain SPECT, IQ test, and involved extremities in children with cerebral palsy due to perinatal asphyxia. *Clin Nucl Med* 1994;19(4):309–13.
- [76] Montgomery D, Goldberg J, Amar M, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on children with spastic diplegic cerebral palsy: a pilot project. *Undersea Hyperb Med* 1999;26(4):235–42.
- [77] Riikonen R, Salonen I, Partanen K, Verho S. Brain perfusion SPECT and MRI in foetal alcohol syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:652–9.
- [78] Heuser G, Heuser SA, Rodelander D, Aguilera O, Uszler M. Treatment of neurologically impaired adults and children with “mild” hyperbaric oxygenation (1.3 ATA and 24% oxygen). In: Joiner JT, editor. *Hyperbaric oxygenation for cerebral palsy and the brain-injured child*. Flagstaff Arizona: Best Publications; 2002. p. 109–15.
- [79] Golden ZL, Neubauer R, Golden CJ, Greene L, Marsh J, Mleko A. Improvement in cerebral metabolism in chronic brain injury after hyperbaric oxygen therapy. *Int J Neurosci* 2002;112:119–31.
- [80] Singh VK, Warren R, Averett R, Ghaziuddin M. Circulating autoantibodies to neuronal and glial filament proteins in autism. *Pediatr Neurol* 1997;17(1):88–90.
- [81] Singh VK, Rivas WH. Prevalence of serum antibodies to caudate nucleus in autistic children. *Neurosci Lett* 2004;355:53–6.
- [82] Vojdani A, O’Byrne T, Green JA, et al. Immune response to dietary proteins, gliadin and cerebellar peptides in children with autism. *Nutr Neurosci* 2004;7(3):151–61.
- [83] Singh VK, Lin SX, Newell E, Nelson C. Abnormal measlesmumps- rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism. *J Biomed Sci* 2002;9:359–64.
- [84] Vojdani A, Campbell AW, Anyanwu E, Kashanian A, Bock K, Vojdani E. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, *Chlamydia pneumoniae* and *Streptococcus* group A. *J Neuroimmunol* 2002;129: 168–77.
- [85] Vojdani A, Pangborn JB, Vojdani E, Cooper EL. Infections, toxic chemicals and dietary peptides binding to lymphocyte receptors and tissue enzymes are major instigators of autoimmunity in autism. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16(3):189–99.
- [86] Jyonouchi H, Sun S, Le H. Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. *J Neuroimmunol* 2001;120:170–9.

- [87] Gupta S, Aggarwal S, Rathanavaran B, Lee T. Th1- and Th2- like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J Neuroimmunol* 1998;85:106–9.
- [88] Wakefield AJ, Ashwood P, Limb K, Anthony A. The significance of ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia in children with autistic spectrum disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:827–36.
- [89] Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefield AJ. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. *J Clin Immunol* 2004;24(6):664–73.
- [90] Torrente F, Ashwood P, Day R, et al. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry* 2002;7:375–82.
- [91] Gupta S. Immunological treatments for autism. *J Autism Dev Disord* 2000;30(5):475–9.
- [92] Zimmerman AW. Commentary: immunological treatments for autism: in search of reasons for promising approaches. *J Autism Dev Disord* 2000;30(5):481–4.
- [93] Akin ML, Gulluoglu BM, Uluutku H, et al. Hyperbaric oxygen improves healing in experimental rat colitis. *Undersea Hyperb Med* 2002;29(4):279–85.
- [94] Luongo C, Imperatore F, Cuzzocrea S, et al. Effects of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model. *Crit Care Med* 1998;26(12):1972–6.
- [95] Sumen G, Cimsit M, Eroglu L. Hyperbaric oxygen treatment reduces carrageenan-induced acute inflammation in rats. *Eur J Pharmacol* 2001;431:265–8.
- [96] Warren J, Sacksteder MR, Thuning CA. Therapeutic effect of prolonged hyperbaric oxygen in adjuvant arthritis of the rat. *Arthritis Rheum* 1979;22(4):334–9.
- [97] Tokar B, Gundogan AH, Ilhan H, Bildirici K, Gultepe M, Elbuken E. The effects of hyperbaric oxygen treatment on the inflammatory changes caused by intraperitoneal meconium. *Pediatr Surg Int* 2003;19:673–6.
- [98] Chen SY, Chen YC, Wang JK, et al. Early hyperbaric oxygen therapy attenuates disease severity in lupus-prone autoimmune (NZB X NZW) F1 mice. *Clin Immunol* 2003;108:103–10.
- [99] Buchman AL, Fife C, Torres C, Smith L, Aristizabal J. Hyperbaric oxygen therapy for severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;33(4):337–9.
- [100] James SJ, Cutler P, Melnyk S, et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1611–7.
- [101] Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, et al. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta* 2003;331:111–7.
- [102] McGinnis WR. Oxidative stress in autism. *Altern Ther Health Med* 2004;10(6):22–36.
- [103] 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.
- [104] Shaw FL, Handy RD, Bryson P, Sneyd JR, Moody AJ. A single exposure to hyperbaric oxygen does not cause oxidative stress in isolated platelets: no effect on superoxide dismutase, catalase, or cellular ATP. *Clin Biochem* 2005;38:722–6.
- [105] Yatsuzuka H. Effects of hyperbaric oxygen therapy on ischemic brain injury in dogs. *Masui* 1991;40(2):208–23.
- [106] Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Nemiroff PM, Casas L, Smoot EC. The effect of acute hyperbaric oxygen therapy on axial pattern skin flap survival when administered during and after total ischemia. *J Reconstr Microsurg* 1989;5(4):343–7.

- [107] Ozden TA, Uzun H, Bohloli M, et al. The effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidative and antioxidants levels during liver regeneration in rats. *Tohoku J Exp Med* 2004;203:253–65.
- [108] Yasar M, Yildiz S, Mas R, et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on oxidative stress in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Physiol Res* 2003;52:111–6.
- [109] Kaelin CM, Im MJ, Myers RA, Manson PN, Hoopes JE. The effects of hyperbaric oxygen on free flaps in rats. *Arch Surg* 1990;125(5):607–9.
- [110] Dennog C, Radermacher P, Barnett YA, Speit G. Antioxidant status in humans after exposure to hyperbaric oxygen. *Mutat Res* 1999;428:83–9.
- [111] Yu SY, Chiu JH, Yang SD, et al. Preconditioned hyperbaric oxygenation protects the liver against ischemia-reperfusion injury in rats. *J Surg Res* 2005;128:28–36.
- [112] Alleva R, Nasole E, Di Donato F, Borghi B, Neuzil J, Tomasetti M. α -Lipoic acid supplementation inhibits oxidative damage, accelerating chronic wound healing in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333(2):404–10.
- [113] Dennog C, Gedik C, Wood S, Speit G. Analysis of oxidative DNA damage and HPRT mutations in humans after hyperbaric oxygen treatment. *Mutat Res* 1999;431:351–9.
- [114] Benedetti S, Lamorgese A, Piersantelli M, Pagliarani S, Benvenuti F, Canestrari F. Oxidative stress and antioxidant status in patients undergoing prolonged exposure to hyperbaric oxygen. *Clin Biochem* 2004;37:312–7.
- [115] Chavko M, Harabin AL. Regional lipid peroxidation and protein oxidation in rat brain after hyperbaric oxygen exposure. *Free Radic Biol Med* 1996;20(7):973–8.
- [116] Wada K, Miyazawa T, Nomura N, Nawashiro H, Shima K. Preferential conditions for and possible mechanisms of induction of ischemic tolerance by repeated hyperbaric oxygenation in gerbil hippocampus. *Neurosurgery* 2001;49:160–7.
- [117] Hink J, Jansen E. Are superoxide and/or hydrogen peroxide responsible for some of the beneficial effects of hyperbaric oxygen therapy? *Med Hypotheses* 2001;57(6):764–9.
- [118] Barja G. Oxygen radicals, a failure or a success of evolution? *Free Radic Res Commun* 1993;18(2):63–70.
- [119] McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000;108:652–9.
- [120] Patel V, Chivukula IV, Roy S, et al. Oxygen: from the benefits of inducing VEGF expression to managing the risk of hyperbaric stress. *Antioxid Redox Signal* 2005;7(9-10): 1377–87.
- [121] Pablos MI, Reiter RJ, Chuang JI, et al. Acutely administered melatonin reduces oxidative damage in lung and brain induced by hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 1997;83:354–8.
- [122] Pelaia P, Rocco M, De Blasi RA, et al. Assessment of lipid peroxidation in hyperbaric oxygen therapy: protective role of N-acetylcysteine. *Minerva Anesthesiol* 1995;61(4):133–9.
- [123] Hollis AL, Butcher WI, Davis H, Henderson RA, Stone WL. Structural alterations in retinal tissues from rats deficient in vitamin E and selenium and treated with hyperbaric oxygen. *Exp Eye Res* 1992;54(5):671–84.
- [124] Boadi WY, Thaire L, Kerem D, Yannai S. Effects of dietary factors on antioxidant enzymes in rats exposed to hyperbaric oxygen. *Vet Hum Toxicol* 1991;33(2):105–9.

- [125] Weber CA, Duncan CA, Lyons MJ, Jenkinson SG. Depletion of tissue glutathione with diethyl maleate enhances hyperbaric oxygen toxicity. *Am J Physiol* 1990;258(6 Pt 1): L308–12.
- [126] Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ, Thom LH, Buerk DG. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; in press.
- [127] Steindler DA, Pincus DW. Stem cells and neurogenesis in the adult human brain. *Lancet* 2002;359:1047–54.
- [128] Harch PG, Small T. Interview with Dr. Paul Harch: the application of hyperbaric oxygen therapy in chronic neurological conditions. *Medical Veritas* 2005;2:637–46.
- [129] Collet JP, Vanasse M, Marois P, et al. Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;357:582–6.
- [130] Marois P, Vanasse M. Letter to the editor: “Hyperbaric oxygen therapy and cerebral palsy”. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:646–8.
- [131] Autism Research Institute. Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) Internet Scoring Program, [http:// www.autismeval.com/ari-atec/](http://www.autismeval.com/ari-atec/) [accessed 25.01.06].
- [132] Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood autism rating scale (CARS) and autism behavior checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord* 2004;34(6):703–8.
- [133] Constantino JN, Davis SA, Todd RD, et al. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *J Autism Dev Disord* 2003;33(4):427–33.