

Behandling med hyperbar oxygen (HBO)

Mattias Kristiansson och Folke Lind
ANOPIVA-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Inledning

Hyperbar oxygenbehandling (HBO) ges huvudsakligen till patienter med lokal eller generell syrebrist (hypoxi) i vävnaderna. Patienten behandlas med oxygen (O_2) för inandning inne i en tryckkammare under en till två atmosfärers övertryck. Trycket ökar mängden fysikaliskt löst O_2 i blodet och ökar O_2 -diffusionen längre ut i vävnaderna, så att hypoxin i hotade vävnader reverse-ras. En typisk behandling tar ca 2 timmar. Behandlingen kan upprepas en till två gånger dagligen för att syresätta ischemisk vävnad, stötta infektionsförsvaret, dämpa vissa inflammatoriska reaktioner samt påskynda sår-läkning. HBO framstår tydligt som ett "läkemedel" eftersom flera av verkningsmekanismerna förmedlas via upp- och nedreglering av olika cellulära signalsystem och receptorer.

Dykarsjuka, kolmonoxid- och brandröks-förgiftning samt gasgangrän och liknande livshotande mjukdelsinfektioner är de akuta indikationer de flesta förknippar med HBO. Andra tillstånd med hypoxi och infekterad vävnad som t ex diabetesfotsår, komplikationer i strålskadad vävnad och svårbehandlade skelettfektioner med eller utan osteosyntesmaterial utgör emellertid de vanligaste indikationerna. En serie HBO-behandlingar har här en viktig plats i terapin för att få bukt med infektioner, skapa nya kapillärer i ischemisk vävnad och påskynda sår-läkning. Behandlingseffekten är ofta bestående med en beskedlig biverkningsprofil.

HBO – vad innebär det?

Vid luftandning i atmosfärstryck (1 bar = 100 kPa) utgör oxygenets partialtryck (PO_2) 21 kPa, dvs 21% av det totala trycket. Då man inandas 100% O_2 blir PiO_2 100 kPa. Vid behandling i tryckkammare andas man O_2 vid ett betydligt högre tryck, som regel 2,4 till 2,8 bar (240–280 kPa). Då får man ett PiO_2 på 240–280 kPa i luftvägarna, vilket ger ett PaO_2 på > 200 kPa i artärblodet. Dessa höga partialtryck gör att O_2 diffunderar ca 4 gånger så långt som normalt, vilket medför att man bättre kan syresätta vävnad med kraftigt nedsatt perfusion, t ex på grund av ödem. Det ökade diffusionsavståndet gör också att man kan få O_2 att diffundera in i mikroabscesser och biofilm, vilket är gynnsamt vid behandling av infektioner då såväl kroppens infektionsförsvaret (neutrofiler) som verkningsmekanismen för många antibiotika är O_2 -beroende (1,2).

De höga O_2 -partialtrycken under HBO-behandling har också en systemisk effekt på alla organ via blodet som kan vara gynnsam eller toxisk. Dessa farmakologiska effekter ger via olika cellulära signalsystem bl a en dämpning av vissa inflammatoriska reaktioner, en induktion av angiogene-sen samt en accelererad läkning av sår och frakturer (3–5). Den lokala O_2 -effekten när t ex ett sår kommer i direkt kontakt med O_2 i kammaren ("topikalt O_2 "), anses försumbar. Det går alltså inte att lokalbehandla med HBO utan hela patienten måste in i kammaren och andas O_2 vid förhöjt tryck.

En behandling med HBO tar normalt ca 2 timmar, och många elektiva indikationer

Verkningsmekanismer (3–5)**Minskad vävnadshypoxi**

- Komprimering och resorption av gas i kärl och vävnader enligt Boyles och Henrys gaslagar.
- Syresättning av ischemisk och hypoxisk vävnad via ökad O₂-transport och -diffusion.
- Syresättning av hypoxisk vävnad samt hemoproteiner vid CO-förgiftning exempelvis hemoglobin, myoglobin och cytokromoxidas.
- Antiinflammatoriska effekter och minskad ödemutveckling.
- Vasokonstriktion i icke ischemisk vävnad och ödemresorption.

Förbättrat infektionsförsvår

- Leukocyternas bakteriedödande kapacitet potentiellas.
- Förbättrad antimikrobiell effekt hos O₂-beroende antibiotika.
- Hämmad anaerob bakterieflora och stoppad klostridietoxinbildning.

Förbättrad läkning

- Förbättrad fibroblastproliferation och -funktion med påskyndad sårsläkning.
- Påskyndad benomsättning genom ökad osteoklast- och osteoblastfunktion.
- Kärlnybildning vid diabetes och strålskadad.
- Rekrytering av stamceller från benmärgen.

behandlas i serier om 30–40 behandlings-tillfällen.

Behandlingen kan genomföras i en monoplacekammare, där patienten ligger ensam i en genomskinlig plexiglasacylinder som trycksatts med 100% O₂. Patienterna måste tryckutjämna öronen och bihålorna – precis som vid flygning eller dykning – och får inte, utöver att vara klädda i bomullskläder, ha med sig någonting annat än en vattenflaska pga ökad brandrisk.

Behandlingen kan också genomföras i multiplacekammare, dvs en större kammare som trycksätts med luft och där patienten efter tryckökningen får andas O₂ via mask. Intuberade intensivvårdskrävande patienter behandlas i multiplacekammare. Man tillför då i regel O₂ via respiratorn, och personal i kammaren kan ge full intensivvård under pågående HBO (6). I USA är intensivvårdsbehandling även vanligt förekommande i monoplacekammare (7).

Indikationer

I Europa är European Committee for Hyperbaric Medicine (www.echm.org) referensorgan rörande behandlingsindikationer, personalutbildning, material och säkerhet (8). Globalt är Undersea and Hyperbaric Medical Society (www.uhms.org), med bas i USA, det mest etablerade forumet för medicinskt vetenskapliga frågor inom hyperbar- och dykerimedicin med en väletablerad indikationslista (9). Nya forskningsrön samt kliniska studier finns även tillgängliga på www.hyperbaricoxygen.se och på webbplatsen www.hboevidence.com och via PubMed-sökning med "hyperbaric oxygen" som sökord.

Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (SFAI) har sedan 1995 publicerat en lista över rekommenderade behandlingsindikationer för HBO i Sverige (www.sfai.se). Dessa har nyligen granskats i en fokusrapport i Stockholms Läns Landsting (6). Listan inkluderar såväl akuta som elektiva tillstånd. HBO-behandling vid CO-förgiftning, diabetesfotsår och strålskadad tarm har högst evidens baserat på välgjorda randomiserade kliniska studier. Nedanstående indikationslista går från mycket akuta till mer elektiva tillstånd.

Dekompressionssjuka (dykarsjuka) och gasembolier (dykerirelaterade & iatrogena)

Den gemensamma nämnaren vid dessa tillstånd är att de orsakas av fri gas i blodet eller i vävnader med syrebrist till följd av ischemi. Symtomen kan komma omedelbart vid arteriell gas i CNS eller mer långsamt vid bubbelbildning i vävnaderna. Mikropartiklar i blodet från skadade endotelceller och blodkroppar binder gasbubblor som växer och orsakar aktivering av leukocyter som ger upphov till sekundära inflammatoriska skademekanismer (10,11). De klassiska symtomen vid dekompressionssjuka är i enklare fall klåda (dykarloppor), ledsmärtor (ledbends) och i svårare fall ses neurologiska bortfall (CNS-bends) och cirkulationssvikt (chokes) med hosta, dyspné och lungödem. Vid tryckkammarbehandling minskar bubblornas volym genom kompression enligt Boyles gaslag och gasen resorberas, "går i lösning", enligt Henrys gaslag och transporteras bort via blodet. Oxygenand-

ning påskyndar kvävgaseliminationen via lungorna samtidigt som HBO syresätter ischemisk vävnad. Den gynnsamma effekten av HBO mot dekompressionssjuka erhålls sannolikt till stor del genom att man också modulerar den inflammatoriska reaktionen. Detta är orsaken till att upprepade dagliga HBO-behandlingar krävs i svåra fall där symtomen inte försvinner i samband med den första förlängda 5-timmars HBO-behandling.

Iatrogena gasembolier kan uppstå exempelvis i samband med toraxkirurgi, kärlinterventioner, dialys och CVK-incidenter. Venösa gasembolier kan ge symtom som vid arteriella embolier då gas kan passera genom pulmonella shuntar eller genom ett persisterande foramen ovale mellan förkamen som finns kvar sedan födseln hos ca 30% av befolkningen. Vid stora venösa gasembolier kan gasen efter att ha passerat lungkapillärerna ge upphov till ett stort antal små arteriella gasbubblor, som sedan ger svåra symtom från flertalet organsystem. Verkningsmekanismen för HBO är här i allt väsentligt densamma som vid dykrelaterade gasembolier. Vid denna typ av händelse bör HBO initieras omgående.

Kolmonoxid- och brandröksförgiftning

Kolmonoxidintoxikation ses vanligtvis i samband med exponering för brandrök och bilavgaser. Kolmonoxid (CO) binder inte bara till hemoglobin (Hb) utan även till ett stort antal andra hemoproteiner. Efter en intoxication med CO elimineras CO från Hb med en halveringstid på 5,5 timmar respektive 1,5 timme vid luft- respektive 100% O₂-andning. Trots detta kan man ha stora mängder CO kvar i kroppen bundet till andra proteiner, t ex cytokromoxidas som är viktig för mitokondriens energiproduktion och hjärtmuskeln myoglobin. Detta är av stor klinisk betydelse då det innebär att patienten kan ha en mycket allvarlig CO-intoxikation trots att ett arteriellt blodgastest visar ett COHb som är förhållandevis lågt. De höga O₂-partialtrycken vid HBO gör att O₂ tränger bort den CO som bundits till kroppens röda hemoproteiner snabbare, och CO vädras sedan ut via lungorna.

Indikation för HBO föreligger då en patient varit medvetslös eller är neurologiskt

påverkad. Gravida kvinnor bör behandlas på vidare indikationer, bl a då CO har stor affinitet till fetalt Hb. Standardbehandlingen för CO-förgiftning är tre behandlingar inom 24 timmar (12,13).

Akut vävnadsischemi och ischemi/reperfusionsskador

Akuta sårskador och ischemiska tillstånd kan utgöra indikation för HBO i syfte att syresätta vävnaden (14,15). Vid kross- och klämskador föreligger ofta en kombination av kärlskada, öppna frakturer och vävnadstrauma, ibland med kompartmentsyndrom och dessutom som regel med kraftig kontamination och åtföljande infektionsproblematik. Även efter en lyckad revaskularisation föreligger i många fall indikation för HBO-behandling då det ofta uppstår en reperfusionsskada i samband med att inflammatoriska kaskadreaktioner aktiveras då ischemin reverseras. Om man direkt efter en ischemi behandlar med HBO kan man, paradoxalt nog, motverka reperfusionsskadan då HBO farmakologiskt blockerar de inflammatoriska kaskadreaktionerna. HBO uppreglar dessutom antioxidantförsvaret, vilket kan minska skadeeffekterna av de fria radikaler som utgör en del i dessa kaskadreaktioner (5).

Även svår akut vävnadsischemi till följd av postoperativa komplikationer (hotade lambåer), amputationshot vid sepsis (purpura fulminans), ischemisk tarm hos nyfödda (nekrotiserande enterokolit) m m är indikation där HBO-behandling kan övervägas.

Akuta nekrotiserande mjukdelinfektioner, t ex fasciit, myosit, gasgangrän

Nekrotiserande fasciit (NF)/myosit, Fourniers gangrän och gasgangrän (klostridie-myonekros) är exempel på akuta nekrotiserande mjukdelinfektioner med hög morbiditet och mortalitet (16). Den aggressiva och livshotande NF orsakas vanligtvis av streptokocker. Infektionen kan starta från alla sorters sår på extremiteterna men vanligast är att infektionen utgår från halsont eller tandbesvär (cervikal NF) eller infektioner i perineum/scrotum (Fourniers gangrän). Spridningen sker längs djupa fascia planen med tidig nekrotisering av fascia

men även överliggande subkutan vävnad och hud går successivt i nekros vartefter blodkärlen (perforanterna) trombotiseras. I allvarliga fall är även muskeln engagerad (myositt). Vid denna typ av infektion uppstår en kraftig inflammatorisk reaktion med ökad O_2 -konsumtion som ger uttalade hypoxiska förhållanden i själva infektionshärden. Detta leder till försämrat infektionsförsvar med snabb spridning och nekrosutveckling. Sekundärt ses alla sorters bakterier i odlingssvaren.

Symtomen är exempelvis rodnad, ödematös hud och svår smärta som inte är proportionerlig till fynden. Förloppet progredierar snabbt och kan leda till multiorgansvikt och död.

Behandlingen består av tidigt insatt antibiotikum, kirurgi och intensivvård samt HBO (6,17). Vid allvarliga mjukdelsinfektioner verkar HBO genom att syresätta hypoxisk infekterad vävnad och därmed stoppa nekrosutbredningen samtidigt som neutrofilernas funktion och effekten av antibiotika potentieras. Hos *Clostridium perfringens* stoppar höga O_2 -partialtryck även alfatoxinbildningen.

Intrakraniella abscesser

Infektioner i CNS är mycket fruktade och svårbehandlade pga sin lokalisering. Intrakraniella infektioner kan uppstå som en infektion i hjärnparenkymet som sedan kapslas av och bildar en abscess. I många fall kompliceras intrakraniella infektioner av inflammation och masseffekt, som ger ett ökat tryck.

Intrakraniella abscesser kan också uppstå efter neurokirurgi eller trauma och behandlas ofta med antibiotika, kombinerat med öppen kirurgi eller upprepad aspiration från abscesshålan. Infektionen har hög morbiditet och mortalitet då den ofta står emot konventionell behandling. Liksom vid akuta nekrotiserande mjukdelsinfektioner föreligger en hypoxi som gör infektionen svår att behandla med konventionell terapi. HBO har en mycket god effekt vid dessa tillstånd, även om man kommer in sent i sjukdomsförloppet (6,9).

Akut kranieell osteomyelit, kroniska refraktära osteomyeliter och infekterade implantat

HBO kan också vara av stort värde som tilläggsbehandling till kirurgi och antibiotika vid svårbehandlade skelettinfektioner (osteomyelit) som kranieell osteit (neurokirurgi) och kronisk refraktär osteomyelit (ortopedi). Liksom vid allvarliga mjukdelsinfektioner försvaras infektionsförsvaret här av en hypoxi, dock i en mindre akut form. Antibiotikapenetrering motverkas också av försämrat blodflöde pga föregående trauma, arteriell insufficiens eller själva infektionsprocessen med biofilm samt ej genomblödda abscesser och bensekvestrar. Dessa hinder kan delvis åtgärdas med kirurgisk intervention som är ett mycket viktigt komplement till antimikrobiell kemoterapi. Med tillägg av HBO i selekterade fall kan ischemisk och hypoxisk vävnad syresättas.

Infekterade implantat, t ex proteser, osteosyntesmaterial, akrylplastlambåer, neurostimulatorer m m, utgör extremt svårbehandlade infektioner (6). Bakterierna ansamlas här i kluster och skyddar sig genom att bilda en biofilm, som är särskilt svårbehandlad, på ytan av implantatet. De vanligaste bakterierna som skapar en biofilm är *Staphylococcus aureus*, streptokocker, *Pseudomonas*, enterokocker, klebsiella m fl. Hypoxi skapas på djupet av biofilmen som skyddar bakterierna mot kroppens immunförsvar (leukocyter, makrofager m fl). På grund av hypoxin befinner sig bakteriepopulationen i stationär fas och betalaktamantibiotika, t ex penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer, som endast verkar på bakterier i delningsfas verkar ej. Detta förklarar varför det utan HBO är så svårt att få infektionskontroll utan att extrahera implantatet. Med HBO kan man dock i många fall få osteomyeliter att läka ut fullständigt även när implantatet lämnas kvar, t ex vid postoperativ infektion efter skoliosoperation (18,19).

Diabetesfotsår

Vid diabetes utvecklas ofta kärlkomplikationer, både i stora (makroangiopati) och i små kärl (mikroangiopati). Makroangiopati behandlas med kärlkirurgi eller ballongvidgning, men har man samtidigt en mikro-

angiopati kvarstår en dålig vävnadsperfusion och därmed hypoxin. Detta hämmar såväl infektionsförsvaret som sårsläkning. Därför får diabetiker svårbehandlade akuta och kroniska infektioner och svårsläktas fotsår där kirurgisk revision pga osteit eller nekrosor ofta leder till ett nytt större problemsår. HBO ger, förutom förbättrat infektionsförsvaret och accelererad sårsläkning, en nybildning av kapillärer (20). Efter 30–40 behandlingar får man en kvarstående förbättring av syresättningen, vilket gör att sårsläkningen kan fortsätta även efter avslutad behandlingsserie.

Patienter ska remitteras för HBO via specialistfotsårsmottagning. En nyligen genomförd stor svensk randomiserad dubbelblind studie visar att andelen läkta fotsår i HBO-gruppen var ungefär dubbelt så stor som i placebogruppen med samtidigt minskad mortalitet och förhöjd livskvalitet (21,22). Även andra selekterade kärlutredda hypoxiska problemsår som är infekterade och inte svarar på specialistbehandling kan komma i fråga för HBO (15).

Strålskadad hypoxisk vävnad

Strålskadad hypoxisk vävnad i blåsa (strålcystit), tarm (strålproktit) och underkäke (osteoradionekros) behandlas framgångsrikt med HBO (23). Strålskador är ischemiska pga att en strålningsinducerad inflammation med tiden leder till att kapillärerna trombotiseras. Hypoxiska biverkningar med vävnadssönderfall, svårsläktas fibrotiska sår, benblottor och irritation eller blödningar från blåsa och tarm ses ibland månader och år efter avslutad strålbehandling av cancer.

Efter en serie om 30 HBO-behandlingar ses ofta en påtaglig behandlingseffekt genom att man får en kärlnybildning (angiogenes) med bestående förbättrad genomblödning. Vid osteoradionekros, tandutdragning eller titanimplantat i fulldosstrålad käke används HBO pre- och postoperativt för att optimera betingelserna för en lyckad operation (24,25). Vid postoperativa komplikationer i strålskadad vävnad kan HBO också vara av värde (26).

Biverkningar och kontraindikationer

Tryckutjämningsbesvär och klaustrofobi utgör ibland ett behandlingshinder, men i övrigt har HBO en gynnsam biverkningsprofil. Den vanligaste biverkningen är reversibel myopi, som ofta ses efter 20–30 behandlingar. Myopin går dock i regress inom 3–6 månader efter avslutad behandlingsserie. Ibland ses kataraktutveckling – dock relativt sällsynt – som drabbar framför allt diabetespatienter vilka har en begynnande katarakt redan före HBO-behandlingen. Syrgaskramper är sällsynta. De uppstår endast under pågående behandling och påminner då om ett epileptiskt anfall. De medför ingen risk för bestående epilepsi och utgör inte indikation för vidare utredning. Barotrauma mot öron och bihålor förekommer, men risken reduceras genom att patienten före behandling instrueras om hur man tryckutjämnar mellanörat. Ibland kan avsvällande medel ges. Toxiska lungskador ses inte vid normala HBO-behandlingsserier, men resorptionsatelektaser kan uppstå av O₂-andningen. Grav hjärtsvikt kan förvärras av HBO pga centralisering av blodvolymen.

Obehandlad pneumotorax och viss cytostatikamedicinering kan i vissa fall utgöra kontraindikation för HBO.

Kliniska HBO-behandlingsresurser i Sverige

Det går alltid bra att kontakta en hyperbarmedicinskt skolad kollega vid landets tryckkammare om man misstänker att en patient har indikation för HBO. De flesta patienter bör remitteras genom specialistmottagningar men vid akuta tillstånd är tid till HBO-behandling viktig. Kammare för medicinska ändamål finns på sex ställen i landet:

- Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, tfn 08-517 70 000
- Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra, Göteborg, tfn 031-343 40 00
- Helsingborgs Lasarett, tfn 042-40 60 00
- Blekingesjukhuset Karlskrona tfn 0455-73 10 00

- NU-Sjukvården Uddevalla
tfn 010-473 81 00
- Sunderby Sjukhus, tfn 0920-28 20 00
(för närvarande ingen verksamhet)

Referenser

1. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg*. 1997;132:991–6.
2. Park MK, Myers AM, Marzella L. Oxygen tensions and infections: Modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunological responses. *Clin Infect Dis*. 1992;14:720–40.
3. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Critical Care*. 2009;13:205.
4. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol*. 2009;106:988–95.
5. Thom SR. Hyperbaric oxygen: Its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127 Suppl 1;1315–1415.
6. Lind F, Öhlen G, Lindén V, Eriksson B, Frostell C samt referensgrupp. Fokusrapport till Stockholms medicinska råd om hyperbarmedicin: Behandling med hyperbar syrgas (HBO) vid Karolinska Universitetssjukhuset. 2011. www.karolinska.se/hbo
7. Weaver LK. Hyperbaric oxygen in the critically ill. *Crit Care Med*. 2011;39:1784–91.
8. ECHM 2004 Consensus conference in Lille. In: Marroni A, Mathieu D, Wattel F, eds. *The ECHM Collection*. Flagstaff Az: Best Publishing Company; 2007. www.echm.org
9. Hyperbaric oxygen therapy: Indications. In: Gesell LB, Chair and Editor. *The Hyperbaric oxygen therapy committee report*. 12th edition. Durham, NC: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2008. ISBN 0-930406-23-0. www.uhms.org
10. Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. Review. *Lancet*. 2011;377:153–64.
11. Thom SR, Yang M, Bhopale VM, Huang S, Milovanova TN. Microparticles initiate decompression-induced neutrophil activation and subsequent vascular injuries. *J Appl Physiol*. 2011;110:340–51.
12. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Eliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 2002;347:1057–67.
13. Weaver LK. Clinical practise. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 2009;360:1217–25.
14. Bouachour G, Cronier P, Gouello JP, Toulemonde JL, Talha A, Alquier P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma*. 1996; 41:333–9.
15. Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *PM R*. 2009;1:471–89.
16. Endorf FW, Klein MB, Mack CD, Jurkovich GJ, Rivara FP. Necrotizing soft-tissue infections: differences in patients treated at burn centers and non-burn centers. *J Burn Care Res*. 2008;29:933–8.
17. Bennett M, Levitt D, Millar I. The treatment of necrotizing fasciitis with hyperbaric oxygenation – Progress report of a Cochrane review. Addendum 1 i Fokusrapport, se referens 6.
18. Larsson A, Engström M, Uusijärvi J, Kihlström L, Lind F, Mathiesen T. Hyperbaric oxygen treatment of postoperative neurosurgical infections. *Neurosurgery*. 2002;50:287–95.
19. Larsson A, Uusijärvi J, Lind F, Gustavsson B, Saraste H. Hyperbaric oxygen (HBO) in the treatment of deep postoperative infections in paediatric patients with neuromuscular spine deformity. *Eur Spine J*. 2011. [Epub ahead of print]
20. Thom SR, Milovanova TN, Yang M, Bhopale VM, Sorokina EM, Uzun G, et al. Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy. *Wound Repair Regen*. 2011;19:149–61.
21. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen facilitates healing in chronic foot ulcers in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:998–1003.
22. Löndahl M, Fagher K, Katzman P. What is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Diabetic Foot Disease? *Curr Diab Rep*. 2011;11:285–93.
23. Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic radiation proctitis: a randomized and controlled double blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:134–43.

24. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985;111:49–54.
25. Granström G, Tjellström A, Brånemark PI. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57:493–9.
26. Neovius EB, Lind MG, Lind FG. Hyperbaric oxygen therapy for wound complications after surgery in the irradiated head and neck: a review of the literature and a report of 15 consecutive patients. *Head Neck.* 1997;19:315–22.

För vidare läsning

För vidare läsning rekommenderas referens 6 och 8.