

低强度经颅超声影响大脑可塑性的研究进展

林懿 吴毅

复旦大学附属华山医院康复医学科, 上海 200040

通信作者: 吴毅, Email: wuyi4000@163.com

【摘要】 低强度经颅超声(LITUS)是近年来新兴的一种非侵入性脑刺激技术,通过超声波的机械力作用调节大脑皮质的电活动,从而对皮质兴奋性产生增强或抑制作用。LITUS 不仅能作用于皮质,还能聚焦于大脑深部组织,具有较高的空间分辨率。LITUS 可在导航下精确定位刺激靶区,且对靶区周围的其他组织不产生影响。目前,LITUS 的神经调控作用 and 安全性已在动物实验中得到证实,但在临床试验方面仍处于起步阶段。本文就 LITUS 影响神经可塑性的可能机制、动物研究和临床研究进展及治疗安全性作一综述。

【关键词】 低强度; 经颅超声; 脑可塑性; 神经调控

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC2001700);上海市科学技术委员会项目(20412420200);上海市临床重点专科项目(shslczdk02702)

Funding: National Key R&D Program of China (2018YFC2001700); The Key Projects of Shanghai Science and Technology on Biomedicine (20412420200); Shanghai Municipal Key Clinical Specialty (shslczdk02702)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.06.021

神经可塑性是学习、记忆等多种神经行为形成的基础,不仅参与正常发育过程中的行为改变,还与脑卒中、脑外伤、阿尔茨海默病等脑损伤后神经功能恢复和适应性变化密切相关。研究发现,大脑的兴奋性变化可能与神经可塑性的改变有关。非侵入性脑刺激技术可以通过电、磁、光和机械等作用刺激神经元,诱导神经可塑性改变,修复受损的神经传导通路,从而达到治疗神经系统和精神疾病的目的。

声波是一种机械波,以分子振动的形式产生,进行能量的传递。超声是指超出人类听觉范围的声波(频率>20 KHz)。经颅超声通过调节超声的持续时间、占空比、脉冲重复频率和强度,使超声波穿透颅骨,并聚焦于特定的神经元,起到促进或抑制神经元兴奋性的作用。经颅超声具有高空间分辨率和高穿透深度的特点,可以精准聚焦于大脑深处,如杏仁核、丘脑等,以调节情绪或疼痛中枢^[1]。此外,经颅超声还能够增加中枢神经系统屏障的通透性,从而实现神经保护药物的靶向输送,具有潜在的神经保护作用^[2]。

低强度经颅超声(low intensity transcranial ultrasound stimulation, LITUS)采用远低于声波成像的频率(<1 MHz),以低能量(<3 W/cm²)的超声波无创性穿透颅骨,选择性作用于大脑皮质或深部核团,调节目标脑区的电活动,对神经元兴奋性产生增强或抑制作用^[2]。目前,LITUS 的神经调控作用已在动物实验中得到证实,但在临床试验方面仍处于起步阶段。本文就 LITUS 影响神经可塑性的可能机制、动物研究和临床研究进展、治疗安全性作一综述。

LITUS 影响神经可塑性的可能机制

与经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)通过电磁效应或直流电场对大脑产生刺激作用不同,LITUS 影响神经可塑性的机制主要与非热效应有关。超声波可以引起空化

效应,在低压峰值区,充满气体的微气泡从溶液中析出,在不损伤周围组织的情况下产生周期性振荡。微气泡根据压力变化发生膨胀与收缩,引起脂质双分子层局部曲率改变,从而影响神经元的兴奋性。

LITUS 的机械效应可在整个超声应用的过程中对靶组织施加稳定的压力,使细胞膜拉伸到一定程度,从而影响离子通道的开放和膜上其他活性分子的构象^[3]。研究表明,LITUS 能够激活电压门控 Na⁺/Ca²⁺离子通道,使神经元的电压依赖性 Na⁺离子和 Ca²⁺离子发生瞬变,增强突触囊泡的胞吐作用和突触传递,从而改变神经元的电活动^[4]。在媒质中传播的超声波入射到其中存在的微粒上时,将产生一种作用力,使微粒沿声波传播方向发生位移,从而实现能量的传递。LITUS 通过这种辐射力,使细胞膜产生与超声载波频率相同的振荡和明显的粒子位移,引起膜面积和电容变化,导致神经细胞的膜电位发生改变^[5]。

此外,有研究发现,LITUS 能够抑制神经元凋亡,激活整合蛋白受体信号转导,增加脑源性神经营养因子的表达水平,预防脑缺血/再灌注损伤的发生,对受损神经组织的轴突再生具有积极的保护性作用^[6]。

LITUS 影响神经可塑性的动物研究

近年来,国内外学者纷纷将目光聚焦于经颅超声的神经调控作用,对实验动物的运动、感觉、视觉皮质以及海马、丘脑等皮质下结构施以 LITUS,并从功能性磁共振、脑电图、蛋白质印记分析等医学影像学 and 分子生物学层面探究 LITUS 对神经可塑性的影响。

一、LITUS 对大脑皮质的神经调控作用

在针对运动皮质的研究中,Yoo 等^[7]发现,空间峰值脉冲平均声强度(spatial-peak pulse-average acoustic intensity, I_{sppa})为 3.3 W/cm²的 LITUS 可使兔脑运动皮质血氧水平依赖信号激

活,而当 I_{sppa} 增强至 12.6 W/cm^2 时,可以肉眼观测到兔前爪肌肉收缩。Lee 等^[8]发现,利用 LITUS 刺激运动相关皮质区,可以引起大鼠身体各个部位的运动,包括尾巴、四肢、胡须、头部运动和咀嚼行为。Kim 等^[9]采用不同声强度和脉冲占空比的 LITUS 刺激大鼠的视皮质,在干预前、干预中、干预后分别测量闪光刺激产生的视觉诱发电位 (visual evoked potential, VEP), 研究发现当 $I_{\text{sppa}} = 3 \text{ W/cm}^2$ 、占空比 = 5% 时,VEP 波幅被显著抑制;使用较低声强度和占空比的 LITUS 时,该抑制效应不明显;而较高的声强度和高占空比可引起 VEP 值轻微升高,该结果提示 LITUS 对大脑皮质兴奋性具有抑制和增强的双相调控作用,且可通过声强度和占空比进行调节。Deffieux 等^[10]将 LITUS 作用于猴脑额叶,结果发现,LITUS 可以对前额叶活动产生干扰,调节反向眼动任务的潜伏期。

二、LITUS 对皮质下结构的神经调控作用

LITUS 不仅能够调节皮质兴奋性,还可对丘脑、海马等大脑深部组织进行调控。Min 等^[11]通过戊四氮诱发大鼠癫痫发作,在脑电图的实时监测下,发现经丘脑 LITUS 处理的大鼠癫痫发生率显著降低,且癫痫发作的严重程度较对照组轻。Lin 等^[12]对氯化铝诱导的阿尔茨海默病大鼠模型给予 6 周 LITUS 治疗,通过蛋白质印迹分析测定海马中的神经营养因子的变化,结果发现 LITUS 能够显著减少铝浓度,促进大鼠脑中脑源性神经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子和血管内皮生长因子的表达。此外,LITUS 还能显著改善氯化铝引起的记忆障碍,提示 LITUS 对氯化铝诱导的脑损伤和认知功能障碍具有神经保护作用。

三、LITUS 对脑损伤的神经保护作用

Zheng 等^[13]通过弥散张量成像技术,对采用 LITUS 治疗的创伤性颅脑损伤大鼠的脑功能进行评价,结果显示 LITUS 组治疗早期的各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 和平均扩散率 (mean diffusivity, MD) 均显著高于对照组,表明每日接受 10 min 的 LITUS 治疗可有效改善脑损伤,弥散张量成像的 FA 值和 MD 值可作为反映 LITUS 神经保护作用的指标。Guo 等^[14]应用 LITUS 对大脑中动脉远端闭塞大鼠的缺血皮质进行研究,结果表明接受 60 min 超声刺激的 LITUS 组神经损伤严重程度评分显著低于对照组,对照组皮质梗死体积是 LITUS 组的 3 倍,免疫组织化学染色显示病变区中性粒细胞减少,激光散斑成像显示 LITUS 干预后脑血流量显著增加,提示 LITUS 在缺血性脑损伤中具有神经保护作用。Liu 等^[15]进一步探究了 LITUS 干预时间对脑缺血神经保护作用的影响,结果表明,LITUS 可显著抑制刺激后 1~3 h 病灶的磁共振表观扩散系数降低,且随着干预时间的延迟,LITUS 能抑制表观扩散系数的时间逐渐缩短,提示在急性缺血性脑卒中事件中,LITUS 干预介入越早,神经保护效果越好。Wu 等^[16]也取得了相似的结果,证实 LITUS 可以减轻内皮素-1 诱导的大脑中动脉栓塞大鼠的功能紊乱和神经元损伤,且在脑缺血 30 min 后进行刺激干预对神经组织的保护作用最大。

LITUS 影响神经可塑性的临床研究

基于动物实验的研究基础,研究者开始将 LITUS 应用于人类,进一步探究 LITUS 对人类大脑神经可塑性的调控作用,并通过调整刺激参数,选择安全、有效的刺激方法,以期对脑卒

中、脑外伤、阿尔茨海默病等脑损伤后遗留运动、感觉、认知障碍的患者提供新的治疗策略。

一、LITUS 对感觉皮质的神经调控作用

Legon 等^[17]将 LITUS 的应用推广至人初级体感皮质 (primary somatosensory cortex, S1), 通过脑电图技术,发现 LITUS 能显著减弱由正中神经刺激诱发的体感诱发电位波幅,并改善感觉辨别任务的表现,且不会影响任务注意力或反应偏差。Lee 等^[18]通过模拟声强分布保证 LITUS 成功投射到中央后回的 S1 区,12 例受试者中有 11 例报告了其对手和/或手指有感觉反应。

二、LITUS 对运动皮质的神经调控作用

Ai 等^[19]将 LITUS 应用于健康人的初级运动皮质 (primary motor cortex, M1), 通过血氧水平依赖的功能性磁共振成像 (blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI) 对 LITUS 干预前后拇指敲击运动诱发的 M1 区激活量进行检测,结果显示,LITUS 组 M1 拇指区 BOLD 信号激活显著高于对照组。进一步探讨 LITUS 对 M1 拇指相邻区域激活的影响,发现食指和中指代表区的 BOLD 信号无明显改变,辅助运动区和前运动区在干预前后也未见明显差异,表明 LITUS 的神经调控作用具有较高的空间选择性。

Gibson 等^[20]将运动诱发电位 (motor evoked potential, MEP) 测定用于评估 LITUS 诱导的 M1 皮质兴奋性变化,发现 2 min 的 LITUS 刺激后,受试者的平均 MEP 波幅 1 min 后增加了 33.7%, 6 min 后增加了 32.2%,之后 MEP 波幅向基线水平下降。这与在 TMS 和 tDCS 研究中观察到的相似,刺激时间越长,LITUS 作用的持续时间越长。Legon 等^[21]在标准 TMS“8”字线圈中心安装了定制的经颅超声换能器,对健康人 M1 区发出刺激间隔为 10 s 的 LITUS/TMS 刺激,结果表明,LITUS 能够减弱单脉冲 TMS 诱发的 MEP 波幅,并抑制成对脉冲 TMS 诱发的皮质内易化,但不影响皮质内抑制,且 LITUS 还可以减少受试者对简单刺激响应任务的反应时间。

三、LITUS 对其他脑功能区的神经调控作用

Legon 等^[22]测试了 LITUS 对单侧丘脑腹后外侧核的调控能力,结果显示,LITUS 抑制了 P14 体感诱发电位波幅,且受试者在接受 LITUS 期间触觉任务表现明显下降。Monti 等^[23]报告了 1 例采用丘脑 LITUS 治疗的严重脑外伤后意识障碍患者,患者第 2 日昏迷恢复量表评分由 14 分进步至 17 分,出现伸手够物和口腔运动等运动反应,刺激 3 d 后有完全的语言理解能力,可以用手势或头部动作对言语指令做出可靠反应,提示丘脑 LITUS 能通过皮质-纹状体-苍白球-丘脑神经环路改善患者的意识状态。

Sanguinetti 等^[24]以 LITUS 刺激健康人的前额叶皮质,干预 30 min 后受试者的疼痛视觉评分明显改善,功能性磁共振成像显示受试者的右额下回与眶额皮质、额下回、前扣带回和内嗅皮质之间的连接性显著降低,而与前运动区之间的连接性显著增加,表明 LITUS 诱导的默认网络连接性下降可能具有改善情绪的作用。Beisteiner 等^[25]对阿尔茨海默病患者的额叶、顶叶和楔前叶进行了 2~4 周的 LITUS 治疗,发现患者在神经心理学测验中,记忆和语言处理部分的表现明显提高,表明患者的认知状态和记忆力在治疗后显著改善,并可在 3 个月内保持稳定。

LITUS 治疗的安全性

LITUS 已被应用于大鼠、兔、猫、绵羊、恒河猴、猪等动物的皮质和皮质下神经调控,其安全性也得到了验证。Yoo 等^[7]和 Min 等^[11]均对超声处理后的脑组织进行了组织学分析,结果表明,超声未对脑组织造成明显损害。近年来,LITUS 的应用已推广至人的 S1、M1、视皮质、额颞叶和丘脑等脑区,为经颅超声临床应用的安全性提供了依据。

根据国际电工委员会标准建议,治疗性低强度超声设备的有效声强限值为 3 W/cm^2 ^[26]。治疗性 LITUS 采用的频率通常低于 1 MHz,而诊断超声的频率范围为 1~15 MHz^[27]。有研究报道,即使将强度为诊断超声极限 8 倍的经颅超声作用于癫痫脑区,也未发现其对脑组织或血管有明显损伤^[1]。

现有研究显示,LITUS 并不会引起暴露组织的局部温度升高,受试者有良好的感知耐受性,无重大副作用报告,最常见的不良反应是头皮刺痛,但实验组和假刺激组间无显著差异^[22],不良反应的类型和发生率与 TMS 和 tDCS 相似^[28]。

总结

LITUS 能够穿过人的头皮和颅骨,以低强度声波对脑组织产生刺激作用,影响诱发电位波幅和受试者的行为及神经功能。LITUS 可在实时脑功能成像导航及脑电图的实时监测下进行干预,并能通过仪器的相对位移来调节刺激深度,还可同时或分别对多个目标脑区进行兴奋性或抑制性刺激。相较于 TMS 和 tDCS,LITUS 高空间分辨率和高穿透深度的特点,使其成为了一种具有良好发展前景的神经调控技术。LITUS 对神经可塑性的影响,受基本频率、脉冲重复频率、声强度、占空比和刺激持续时间等多种参数调控,这些参数与神经调控效果之间的关系尚不清楚,仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Servick K. Hope grows for targeting the brain with ultrasound[J]. Science, 2020, 368(6498): 1408-1409. DOI: 10.1126 / science.368.6498.1408.
- [2] Fomenko A, Neudorfer C, Dallapiazza RF, et al. Low-intensity ultrasound neuromodulation: An overview of mechanisms and emerging human applications[J]. Brain Stimul, 2018, 11(6): 1209-1217. DOI: 10.1016/j.brs.2018.08.013.
- [3] Kubanek J, Shukla P, Das A, et al. Ultrasound elicits behavioral responses through mechanical effects on neurons and ion channels in a simple nervous system[J]. J Neurosci, 2018, 38(12): 3081-3091. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1458-17.2018.
- [4] Tyler WJ, Tufail Y, Finsterwald M, et al. Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound[J]. PLoS One, 2008, 3(10): e3511. DOI: 10.1371/journal.pone.0003511.
- [5] Prieto ML, Oralkan Ö, Khuri-Yakub BT, et al. Dynamic response of model lipid membranes to ultrasonic radiation force[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77115. DOI: 10.1371/journal.pone.0077115.
- [6] Chen C, Wu C, Yang T, et al. Preventive effect of low intensity pulsed ultrasound against experimental cerebral ischemia/reperfusion injury via apoptosis reduction and brain-derived neurotrophic factor induction[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5568. DOI: 10.1038/s41598-

018-23929-8.

- [7] Yoo SS, Bystritsky A, Lee JH, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity[J]. Neuroimage, 2011, 56(3): 1267-1275. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.058.
- [8] Lee W, Croce P, Margolin RW, et al. Transcranial focused ultrasound stimulation of motor cortical areas in freely-moving awake rats[J]. BMC Neurosci, 2018, 19(1): 57. DOI: 10.1186/s12868-018-0459-3.
- [9] Kim H, Park MY, Lee SD, et al. Suppression of EEG visual-evoked potentials in rats via neuromodulatory focused ultrasound[J]. Neuroreport, 2015, 26(4): 211-215. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000330.
- [10] Deffieux T, Younan Y, Wattiez N, et al. Low-intensity focused ultrasound modulates monkey visuomotor behavior[J]. Curr Biol, 2013, 23(23): 2430-2433. DOI: 10.1016/j.cub.2013.10.029.
- [11] Min BK, Bystritsky A, Jung KI, et al. Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity[J]. BMC Neurosci, 2011, 12: 23. DOI: 10.1186/1471-2202-12-23.
- [12] Lin WT, Chen RC, Lu WW, et al. Protective effects of low-intensity pulsed ultrasound on aluminum-induced cerebral damage in Alzheimer's disease rat model[J]. Sci Rep, 2015, 5: 9671. DOI: 10.1038/srep09671.
- [13] Zheng T, Du J, Yuan Y, et al. Neuroprotective effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation in moderate traumatic brain injury rats[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 172. DOI: 10.3389/fnins.2020.00172.
- [14] Guo T, Li H, Lv Y, et al. Pulsed transcranial ultrasound stimulation immediately after the ischemic brain injury is neuroprotective[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2015, 62(10): 2352-2357. DOI: 10.1109/TBME.2015.2427339.
- [15] Liu L, Du J, Zheng T, et al. Protective effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation after differing delay following an acute ischemic stroke[J]. Brain Res Bull, 2019, 146: 22-27. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.004.
- [16] Wu S, Zheng T, Du J, et al. Neuroprotective effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation in endothelin-1-induced middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Brain Res Bull, 2020, 161: 127-135. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.05.006.
- [17] Legon W, Sato TF, Opitz A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans[J]. Nat Neurosci, 2014, 17(2): 322-329. DOI: 10.1038/nn.3620.
- [18] Lee W, Kim H, Jung Y, et al. Image-guided transcranial focused ultrasound stimulates human primary somatosensory cortex[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8743. DOI: 10.1038/srep08743.
- [19] Ai L, Bansal P, Mueller JK, et al. Effects of transcranial focused ultrasound on human primary motor cortex using 7T fMRI: a pilot study[J]. BMC Neurosci, 2018, 19(1): 56. DOI: 10.1186/s12868-018-0456-6.
- [20] Gibson BC, Sanguinetti JL, Badran BW, et al. Increased excitability induced in the primary motor cortex by transcranial ultrasound stimulation[J]. Front Neurol, 2018, 9: 1007. DOI: 10.3389/fneur.2018.01007.
- [21] Legon W, Bansal P, Tyshynsky R, et al. Transcranial focused ultrasound neuromodulation of the human primary motor cortex[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10007. DOI: 10.1038/s41598-018-28320-1.

- [22] Legon W, Ai L, Bansal P, et al. Neuromodulation with single-element transcranial focused ultrasound in human thalamus [J]. Hum Brain Mapp, 2018, 39(5): 1995-2006. DOI: 10.1002/hbm.23981.
- [23] Monti MM, Schnakers C, Korb AS, et al. Non-invasive ultrasonic thalamic stimulation in disorders of consciousness after severe brain injury: a first-in-man report [J]. Brain Stimul, 2016, 9(6): 940-941. DOI: 10.1016/j.brs.2016.07.008.
- [24] Sanguinetti JL, Hameroff S, Smith EE, et al. Transcranial focused ultrasound to the right prefrontal cortex improves mood and alters functional connectivity in humans [J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 52. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00052.
- [25] Beisteiner R, Matt E, Fan C, et al. Transcranial pulse stimulation with ultrasound in Alzheimer's disease-a new navigated focal brain therapy [J]. Adv Sci (Weinh), 2020, 7(3): 1902583. DOI: 10.1002/advs.201902583.
- [26] Duck FA. Medical and non-medical protection standards for ultrasound and infrasound [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2007, 93(1-3): 176-191. DOI: 10.1016/j.phiomolbio.2006.07.008.
- [27] Fini M, Tyler WJ. Transcranial focused ultrasound: a new tool for non-invasive neuromodulation [J]. Int Rev Psychiatry, 2017, 29(2): 168-177. DOI: 10.1080/09540261.2017.1302924.
- [28] Legon W, Adams S, Bansal P, et al. A retrospective qualitative report of symptoms and safety from transcranial focused ultrasound for neuro-modulation in humans [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5573. DOI: 10.1038/s41598-020-62265-8.

(修回日期:2022-03-28)

(本文编辑:凌 琛)

· 外刊撷英 ·

Targeting optimal time for hyperbaric oxygen therapy following carbon monoxide poisoning for prevention of delayed neuropsychiatric sequelae: A retrospective study 【Liao SC, Mao YC, Yang KJ, et al. J Neurol Sci, 2019, 396:187-192.】

Objectives Delayed neuropsychiatric sequelae (DNS) are serious complications of carbon monoxide poisoning; neuropsychiatric disorders can occur within a few days of recovery from acute poisoning. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has been the main treatment of carbon monoxide (CO) poisoning and was recommended as the treatment choice for CO poisoning by the American Undersea and Hyperbaric Medical Society and the Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine of the European Underwater and Baromedical Society. However, the optimal timing for commencing HBOT in patients with CO poisoning remains unknown. We therefore conducted a retrospective study in an attempt to target the optimal time of HBOT for DNS prevention.

Methods A retrospective review of patient files/medical records was conducted on all patients with CO poisoning admitted to the Emergency Department of Linkou Chang-Gung Memorial Hospital, Taiwan between January 1, 2009 and December 31, 2015. A total of 279 patients who received HBOT were eligible for further DNS detection. DNS was defined as the presence of one of the following neurological, cognitive, or psychological sequelae that were documented in the medical record during hospital stay or outpatient clinic follow-up for at least 6 months. A multivariable logistic regression analysis was employed to identify potential determinants of DNS after receiving HBOT for CO poisoning. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyse the influence of duration from CO exposure to HBOT on DNS development.

Results A Glasgow coma score of <9 (odds ratio [OR], 3.20; 95% confidence interval [CI], 1.19-8.60) and a longer duration from CO exposure to HBOT (OR, 1.06; 95% CI, 1.03-1.09) were associated with a higher risk of DNS. By contrast, the presence of multiple victims from the same incident was associated with a lower risk of DNS. The ROC curve for the duration between CO exposure and HBOT in predicting DNS development demonstrated an area under the curve of 0.638 (95% CI, 0.575-0.698). The optimal cut-off point according to the Youden index was 22.5 h, with a sensitivity of 41.7% and a specificity of 85.9%. We also stratified the duration from CO exposure to HBOT into 5 intervals (< 6 h, 6-11 h, 12-23 h, 24-47 h and ≥ 48 h) and revealed a trend of increasing DNS risk with time.

Conclusion We identified several potential predictors of DNS in patients with CO poisoning who received HBOT. Multivariable logistic regressions further revealed that longer duration from CO exposure to HBOT, loss of consciousness, and the presence of multiple victims were independent predictors of DNS development. HBOT should be performed as early as possible and preferably within 22.5 h after CO poisoning.