

# **Diplomarbeit**

## **HYPERBARE SAUERSTOFFTHERAPIE BEI PATIENTEN/INNEN MIT NEUROLOGISCHEN DEFIZITEN NACH KARDIOCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN**

eingereicht von

**Mirza Beganovic**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Herzchirurgie am LKH Graz**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Ameli Elisabeth Yates**

**Dr. Viktoria Heide-Marie Weixler**

Graz, am 25.02.2016.

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 25.02.2016.

Mirza Beganovic eh.

## Danksagungen

Danken möchte ich in erster Linie meiner Betreuerin, Frau Univ. Prof. Dr. Ameli Elisabeth Yates, für das Finden dieses interessanten Themas für mich und für die hilfreichen Ratschläge während der Anfertigung meiner Diplomarbeit. Ihre moralische Unterstützung und kontinuierliche Motivation haben einen großen Teil zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei der Frau Dr. Viktoria Weixler, die viel Zeit in die Korrektur meiner Arbeit investiert hat. Vielen Dank für die große Hilfe beim Schreiben meiner ersten wissenschaftlichen Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich aber bei meinen Eltern, die mir das Studium überhaupt erst ermöglicht haben und mich mein ganzes Leben unterstützt haben. Ein kleines Dankeschön an meinen Bruder, der immer so geduldig auf die Ferienzeit gewartet hat.

Letztendlich bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner lieben Freundin, Marina. Sie hat mich immer begleitet und war bedingungslos an meiner Seite. Ohne sie und ihre Unterstützung hätte ich es niemals geschafft. Meine Dankbarkeit und Liebe für sie ist grenzenlos.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die hyperbare Oxygenierung besitzt bereits in vielen medizinischen Bereichen (z.B. Tauchunfälle, Gasbrand, Verbrennungen, Rauchgas- und Kohlenmonoxidvergiftung, etc.) großes Ansehen und stellt einen wichtigen Teil der Therapie dar. Ihr Stellenwert bei der Therapie von neurologischen Defiziten/Insulten bzw. zur Neurorehabilitation ist allerdings immer noch umstritten. Die Idee dahinter ist, dass sich durch die erhöhte Sauerstoffkonzentration im Blut die Perfusion ischämischer Hirnareale nach Luftembolien, etc. verbessert. Außerdem soll der hochdosierte Sauerstoff eine antiödematöse Wirkung haben und so das zytotoxische Hirnödem reduzieren.

**Methoden:** Es wurden retrospektiv Daten von Patienten/Innen gesammelt, die an der Abteilung für Herzchirurgie des LKH Graz von 2002-2014 operiert wurden (darunter Bypass-Operationen, Herzklappen-OPs, suprakoronarer Ascendensersatz, Bentall-de-Bono-Operationen, etc.) und bei denen postoperativ neurologische Defizite (motorische Ausfälle, Sehstörungen, Sprachstörungen, Pyramidenbahnzeichen, etc.) bemerkt wurden. All diese Patienten/Innen wurden mit hyperbarer Sauerstofftherapie behandelt. Allerdings war die Frequenz dieser „Tauchgänge“ bei jedem Patienten unterschiedlich. Ziel unserer Studie war es herauszufinden, ob die hyperbare Oxygenierung einen Benefit bringt, ob sich die neurologische Situation der Patienten verbessert und ob die Anzahl der Therapieeinheiten, Art der Operation, die Risikofaktoren einen Einfluss auf dieses Outcome haben. Es wurden dazu von allen 63 Patienten Daten (Art der Operation, Datum des Auftretens der Symptome, Art der Symptome, Anzahl der Therapiesitzungen, Outcome, etc.) gesammelt. Um die postoperativen neurologischen Defizite sowie das Outcome nach der HBOT objektivieren zu können, wurden die Symptome jeweils in Scores eingeteilt, wobei zwischen Motorik, Sprachdefizit, Sehstörungen, Bewusstseinstörung, Krampfanfälle, Herdzeichen und Pyramidenbahnzeichen unterschieden wurde. Je nach Schweregrad der Beeinträchtigung wurden Grad 0 (keine Beeinträchtigung) bis Grad 4 (schwerste Beeinträchtigung) vergeben. Diese Einteilung wurde zunächst direkt postoperativ vor Beginn der HBOT vorgenommen und dann nochmals nach erfolgter Therapie. Je nach verbleibender Beeinträchtigung wurde das Outcome dargestellt. Die Einteilung in die verschiedenen Grade wurde teils durch neurologische Konsile, teils durch Intensivdekurse vorgenommen.

**Ergebnisse:** Der Gesamtscore der Neurorehabilitation konnte von 209 auf 84 Punkte gesenkt werden. Der mittlere Schweregrad der Beeinträchtigung ist von  $4,27 \pm 2,14$  vor der HBOT auf  $1,71 \pm 1,94$  nach der HBOT gesenkt worden. Die Statistische Signifikanz beträgt  $p=0,000$ .

Der Gesamtscore der motorischen Beeinträchtigung wurde von 120 auf 55 gesenkt. Der Schweregrad der motorischen Ausfälle vor der HBOT betrug  $3,16 \pm 0,63$  und nach der HBOT  $1,45 \pm 0,95$  ( $p=0,000$ ). Der Score der Sehstörung wurde von 27 auf 13 Punkte, der Score der Sprachstörung von 17 auf 7 Punkte, sowie der Score von Bewusstseinsstörung von 23 auf 7 Punkte gesenkt. Der durchschnittliche Schweregrad der Sehbeeinträchtigung war vor der HBOT  $3,40 \pm 0,54$  und nach der Therapie  $1,40 \pm 1,34$  ( $p=0,047$ ). Die Schweregrad der Sprachbeeinträchtigung betrug vor der HBOT  $2,70 \pm 0,82$  und danach  $1,30 \pm 1,41$  ( $p=0,004$ ). Der Mittelwert der Bewusstseinsstörung war vor der HBOT  $2,09 \pm 1,04$  und nach der HBOT  $0,64 \pm 1,20$  ( $p=0,002$ ).

Die Therapie an 13 Patienten/Innen mit Herdsymptomen und 7 Patienten mit Krampfanfällen resultierte mit nur einem Patienten mit bleibender Symptomatik. Die restliche Patienten/Innen zeigten vollständige Rehabilitation, wie die 2 Patienten/Innen mit Pyramidenbahnzeichen vor der Therapie.

Die Einflussparameter wie das Geschlecht, das Alter, Art der Operation, Risikofaktoren sowie die Anzahl der Tauchgänge waren in Bezug auf die Wirkung der HBOT nicht relevant.

**Zusammenfassung:** Die hyperbare Sauerstofftherapie kann bei Patienten/Innen mit neurologischen Defiziten nach kardiochirurgischen Eingriffen eine signifikante Neurorehabilitation bewirken. Eine Verbesserung der motorischen Defiziten, der Sprachstörung, der Sehstörung sowie der Bewusstseinsstörung konnte bestätigt werden. Die untersuchten Einflussparameter waren in Bezug auf die Wirkung der HBOT nicht signifikant

## Abstract

**Background:** The hyperbaric oxygen therapy has a big influence in many medical areas and represents a big part of the therapy ( for example: diving accidents, gas gangrene, burns, gas and carbon monoxide poisoning...). Its significance in neurological deficits - or neuro-rehabilitation therapy is actually still controversial. The idea is that the elevated oxygen concentration in blood improves the perfusion in ischemic brain areas, for example after pulmonary embolism. Besides that a high dose of oxygen should have an anti edematous effect and should reduce a cytotoxic brain edema.

**Methods:** Retrospectively patients data was collected from patients who were operated in LKH hospital, ward for Cardiac surgery in year 2002-2014 ( among them bypass, heart valves operations, supracoronary ascendens replacements, Bentall - de - Bono operations, etc.) and these patients had neurological deficits ( motor function loss, problems with vision, speaking, pyramidal signs...). All these patients were treated with oxygen therapy, but the frequency of these "dives" was different for every patient. The goal of this study was to see if hyperbaric oxygen therapy was bringing benefits for patients, if the neurological situation was getting better and if the number of treatments, type of operation or risk factors had any influence on their outcome. Patient data was collected from all 63 patients ( type of operation, date when the symptoms started, type of symptoms, number of therapy, outcomes etc. ). In order for the postoperative neurological deficits and outcomes ( after HBOT ) to be objective, symptoms were divided in scores, distinguishing between motor function, speech and visual disorders, decreased consciousness, seizures, focal and pyramidal signs...). Depending on severity of symptoms degree 0 ( no damage) or degree 4 ( severe damage ) was assigned. This classification happened directly postoperative before HBOT and then one more time after the therapy. Depending on the remaining deficits an outcome was presented. Classification in different degrees was made partly through neurological case conference documentation and partly through ICU documentation.

**Results:** It was possible to lower the total score in neuro-rehabilitation from 209 to 84 points. The mean of impairment  $4,27 \pm 2,14$  before HBOT was lowered to  $1,71 \pm 1,94$  after HBOT. The statistical significance is  $p=0,000$ .

Total score of motor function loss was lowered from 120 to 55. Before HBOT the average impairment of motor function was  $3,16 \pm 0,63$  and after HBOT  $1,45 \pm 0,95$

( $p=0,000$ ). The score for vision disorder was lowered from 27 to 13 points, score for speaking disorder from 17 to 7 points and the score for consciousness disturbance from 23 to 7 points. The mean of vision disorder was  $3,40 \pm 0,54$  before HBOT and  $1,40 \pm 1,34$  after HBOT ( $p=0,047$ ). The mean of speaking disorder was  $2,70 \pm 0,82$  before HBOT and  $1,30 \pm 1,41$  after HBOT ( $p=0,004$ ). The average for consciousness disturbance was  $2,09 \pm 1,04$  before HBOT and  $0,64 \pm 1,20$  after HBOT ( $p=0,002$ ).

From 13 patients with focal symptoms and 7 patients with cramp attacks who received the therapy only one patient remained with symptoms. Rest of the patients showed complete recovery, so as 2 patients with pyramidal signs before the therapy.

The influence parameter such as sex, age, type of operation, risk factors and number of sessions were not relevant for the reference of HBOT effect.

**Conclusion**: The hyperbaric oxygen therapy can help to achieve a significant neuro-rehabilitation in patients with neurological deficits after cardio-surgical procedures. Improvement of motor function, speaking disorder, vision disorder and impaired consciousness were confirmed. The analyzed secondary parameters had no impact on the effect of HBOT.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	I
Danksagungen .....	II
Zusammenfassung .....	III
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis .....	VII
Glossar und Abkürzungen .....	IX
Abbildungsverzeichnis .....	XI
Tabellenverzeichnis .....	XII
1 Einleitung .....	1
1.1 Allgemeine postoperative Komplikationen .....	1
1.2 Neurologische Ausfälle .....	1
1.2.1 Ischämischer Schlaganfall .....	2
1.3 Hyperbare Sauerstofftherapie .....	3
1.3.1 Geschichte .....	3
1.3.2 Mechanismus .....	4
1.3.2.1 Mechanischer Effekt .....	4
1.3.2.2 Die Wirkung des erhöhten Sauerstoffpartialdruckes .....	5
1.3.2.3 Die Auswirkung auf das kardiovaskuläre System .....	6
1.3.2.4 Die Auswirkung auf Blutkörperchen .....	7
1.3.2.5 Die Auswirkung auf das intrazelluläre ATP .....	7
1.3.2.6 Die Auswirkung auf zentrales Nervensystem .....	7
1.3.3 Indikationen .....	9
1.3.3.1 Kohlenmonoxid-, Cyanid- und Rauchgasvergiftung .....	9
1.3.3.2 Gasblasen im Blut .....	9
1.3.3.3 Lebensbedrohliche Infekte .....	10
1.3.3.4 Crush-Verletzungen und Wundheilungsstörungen .....	10
1.3.3.5 Bedrohte Transplantate und Replantate .....	10
1.3.3.6 Spätfolgen der Strahlentherapie .....	11
1.3.3.7 Knochen- und Knochenmarkserkrankungen .....	11
1.3.3.8 Hörsturz, Tinnitus, Schall- und Knalltrauma .....	11
1.3.4 Kontraindikationen .....	12
1.3.4.1 Absolute Kontraindikationen .....	12
1.3.4.2 Relative Kontraindikationen .....	12

1.3.5	Komplikationen und Nebenwirkungen.....	13
1.3.5.1	Barotrauma des Mittelohrs.....	13
1.3.5.2	Sinuskompression.....	14
1.3.5.3	Sehstörungen.....	14
1.3.5.4	Fingerparästhesie.....	14
1.3.5.5	Zahnschmerzen.....	14
1.3.5.6	Sauerstoffvergiftung.....	15
2	Material und Methoden.....	16
2.1	Methodik.....	16
2.2	Ziel.....	16
2.3	Patienten/Innen.....	17
2.4	Zielgrößen.....	17
2.4.1	Hauptzielgrößen.....	17
2.4.2	Einflussgrößen.....	18
2.5	Statistik.....	19
2.5.1	Geplante Auswertung.....	19
2.5.2	Fallzahlplanung:.....	19
3	Ergebnisse.....	20
3.1	Patientenkollektiv.....	20
3.2	Hauptzielgröße.....	23
3.2.1	Der Gesamtscore der Neurorehabilitation.....	23
3.2.2	Der Score der einzelnen Symptomgruppen.....	25
3.2.2.1	Beeinträchtigung der Motorik.....	25
3.2.2.2	Beeinträchtigung der Sprache.....	27
3.2.2.3	Sehstörung.....	28
3.2.2.4	Bewusstseinsstörung.....	30
3.2.2.5	Herdsymptome, Krampfanfälle, Pyramidenbahnzeichen.....	32
3.3	Nebenzielgrößen.....	32
4	Diskussion.....	34
5	Zusammenfassung.....	38
6	Literaturverzeichnis.....	39

## Glossar und Abkürzungen

HBOT - Hyperbare Sauerstofftherapie

TEE - Transösophageale Echokardiographie

CABG - Coronary Artery Bypass Graft

rt-PA - Rekombinanter Gewebefibrinolyseaktivator

HAES – Hydroxyethylstärke

atm – Physikalische Atmosphäre

O<sub>2</sub> - Sauerstoff

ATA - Absolutes Atmosphärendruck

PaO<sub>2</sub> – Arterieller Sauerstoffpartialdruck

PAO<sub>2</sub> – Alveolärer Sauerstoffpartialdruck

FiO<sub>2</sub> - Inspiratorischer Sauerstoffanteil

ATP – Adenosintri-phosphat

CMRO<sub>2</sub> - zerebrale metabolische Rate von Sauerstoff

CBF – globaler zerebraler Blutfluss

CO – Kohlenmonoxid

COHb – Carboxyhämoglobin

PAVK – Periphere arterielle Verschlusskrankheit

OP - Operation

St. p. – Status post

RF - Risikofaktor

ZVK – Zentralvenöser Katheter

HKS – Herz-Kreislauf-Stillstand

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

MCAO - middle cerebral artery occlusion

BMSCs - bone marrow stem cells

mNSS - modified neurological severity score

ICU - intensive care unit

TTE - Transthorakale Echokardiographie

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Druckkammer im LKH Graz [6] .....	4
Abbildung 2. Sauerstoffkonzentration im Plasma in Abhängigkeit vom PaO <sub>2</sub> [8] .....	6
Abbildung 3. Ischämische Penumbra [11] .....	8
Abbildung 4. Altersverteilung der Patienten/Innen bezogen auf das Geschlecht .....	20
Abbildung 5. Anteil der durchgeführten Operationen .....	21
Abbildung 6. Anteil der Patienten/Innen mit präoperativen Risikofaktoren .....	22
Abbildung 7. Zeitverzögerung in Tagen bis zum Auftreten von ersten Symptomen .....	22
Abbildung 8. Anzahl der Patienten/Innen in Abhängigkeit von Frequenz der "Tauchgänge" .....	23
Abbildung 9. Gesamtscore der Neurorehabilitation im Vergleich vor und nach der HBOT. .....	24
Abbildung 10. Die Verteilung der Patienten/Innen nach dem Gesamtscore der Neurorehabilitation vor und nach der HBOT .....	25
Abbildung 11. Der Mittelwert der motorischen Ausfälle vor und nach der HBOT .....	26
Abbildung 12. Die Verteilung der Patienten/Innen nach dem Score der motorischen Beeinträchtigung vor und nach der HBOT .....	26
Abbildung 13. Der Mittelwert der Sprachstörungen vor und nach der HBOT. ....	27
Abbildung 14. Die Verteilung der Patienten/Innen nach dem Score der Sprachstörung vor und nach der HBOT .....	28
Abbildung 15. Der Mittelwert der Sehstörung vor und nach der HBOT. ....	29
Abbildung 16. Die Verteilung der Patienten/Innen nach dem Score der Sehstörung vor und nach der HBOT .....	29
Abbildung 17. Der Mittelwert der Bewusstseinsstörung vor und nach der HBOT .....	30
Abbildung 18. Die Verteilung der Patienten/Innen nach dem Score der Bewusstseinsstörung vor und nach der HBOT .....	31
Abbildung 19. Anzahl der Patienten/Innen mit Herdsymptomen, Krampfanfällen oder Pyramidenbahnzeichen im Vergleich vor und nach der HBOT .....	32

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1. Partialdrücke bei der HBO [8].....	5
Tabelle 2. Arterielle Sauerstoffkonzentration in ml/100ml Blut bei hohem Umgebungsdruck und 100%-igem Sauerstoff.....	8
Tabelle 3. Einteilung der neurologischen Symptomen nach dem Schweregrad in Scores 0 - 4 für die Objektivierung und die statistische Analyse.....	18
Tabelle 4. Einteilung der neurologischen Symptome nach dem Vorhandensein für die Objektivierung und die statistische Analyse.....	19
Tabelle 5. Die Verteilung der Patienten/Innen in die präoperativen Diagnosen.....	21
Tabelle 6. Die Zusammenfassung der statistischen Analyse der einzelnen Symptomgruppen.....	31
Tabelle 7. Werte der statistischen Analyse des Gesamtscores der Neurorehabilitation bezogen auf die Nebenzielparameter.....	33
Tabelle 8. p-Werte der statistischen Analyse einzelnen Symptomgruppen bezogen auf die Nebenzielparameter.....	33

# 1 Einleitung

## 1.1 *Allgemeine postoperative Komplikationen*

Unter postoperativen Komplikationen versteht man sämtliche Komplikationen, die nach einer Operation auftreten und den Gesundheitszustand der Patienten/Innen beeinträchtigen können. Die Komplikationen entstehen entweder unmittelbar nach der Operation, oder auch bis zu 14 Tage danach. Prophylaktisch werden präoperativ alle bekannten Risikofaktoren ausgeschlossen, eine ausführliche Durchuntersuchung sowie eine optimale Operationsplanung durchgeführt. [1]

Etwa 20-25 % aller herzchirurgischen Patienten/Innen in Deutschland haben einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation infolge der postoperativen Komplikationen. Das führt zu einer erhöhten Letalität der Patienten/Innen, sowie zu einem deutlich höheren Ressourceneinsatz. [2]

Nach kardiochirurgischen Eingriffen treten Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems auf, wie z.B. Low Cardiac Output Syndrom, Hypertonus, Herzrhythmusstörungen sowie in 1-3% der Fälle, die Nachblutungen. Ein akutes Nierenversagen wird in 1,2 – 5,1 % der Fälle perioperativ beobachtet. Die Lunge ist postoperativ durch den Eingriff selbst, sowie durch die maschinelle Beatmung in ihrer Funktion eingeschränkt. Des Weiteren kann es zur Entgleisungen des Säuren-Basen-Haushaltes, der Infektionen sowie zur neurologischen Beeinträchtigungen kommen. [3]

In unserer Arbeit beschäftigen wir uns mit den neurologischen Ausfällen, ihren Ursachen und Symptomen, sowie mit der speziellen Therapie mit HBO.

## 1.2 *Neurologische Ausfälle*

Nach kardiochirurgischen Eingriffen können verschiedene neurologische Ausfälle als Komplikationen entstehen. Die Inzidenz variiert von selten bis extrem häufig. Weil die Symptomatik und Prognose unterschiedlich sind, ist eine Einteilung in verschiedene Formen empfohlen:

- Ischämischer Schlaganfall,
- Hirnorganisches Psychosyndrom,

- „Critical illness polyneuropathy“,
- Andere Komplikationen wie neurokognitive Defizite, neuropsychologische Komplikationen und periphere Nervenläsionen.

### **1.2.1 Ischämischer Schlaganfall**

Inzidenz von ischämischem Schlaganfall beträgt, je nach Typ der vorausgegangenen Herzoperation, zwischen 2 und 10%. Während einerseits die Anfallshäufigkeit nach CABG-Operationen am geringsten ist (1,4–3,8%), beträgt die Häufigkeit nach Mehrfachklappenoperationen fast 10%.

Die Ausfallerscheinungen präsentieren sich in Form von motorischen Defiziten im Sinne einer arm- oder beinbetonter Hemiparese, sensorischen Störungen, Krampfanfällen, sowie je nach betroffener Hirnhemisphäre, einer zusätzlichen Aphasie.

Bereits 2 Stunden nach dem Ereignis können erste Infarktzeichen mittelst kranialer Computertomographie diagnostiziert werden. Es ist zusätzlich sinnvoll, neben dem kranialen CT auch potentielle Emboliequellen im linken Herz mittels Echokardiographie auszuschließen.

Die Pathogenese bleibt soweit unklar. Es werden verschiedene Ursachen diskutiert wie z. B. arteriosklerotischer Plaques aus der Aorta oder von einer verkalkten Aortenklappe, Thromben aus dem linken Vorhof bzw. Ventrikel, der Verschluss einer hochgradig stenosierten Hirnarterie, sowie die Luftembolie.

Eine kausale therapeutische Anwendung von rt-PA bei einem thromboembolisch bedingten ischämischen Schlaganfall ist nach einer Herzoperation kontraindiziert. Alternativ kann eine intraarterielle supraselektive Lysetherapie maximal 6 Stunden nach einem akuten Ereignis durchgeführt werden. Das Problem besteht darin, dass die meisten Patienten/Innen noch analgosediert sind, wenn der Schlaganfall eintritt und somit eine zeitnahe Diagnosestellung verhindert wird. Daher beschränkt sich die Therapie fast immer auf symptomatische Maßnahmen. Der Blutdruck sollte dabei im leicht hypertensiven Bereich von 160 – 180 mmHg systolisch gehalten werden, der Blutzuckerspiegel nicht mehr als 150 mg/dl sein, Körpertemperatur nicht über 37,5 °C ansteigen und eine ausreichende Oxygenierung gewährleistet sein. Empfehlenswert als Sekundärprophylaxe ist die Verabreichung von 50-300 mg Acetylsalicylsäure.

Die wichtigste Komplikation des Schlaganfalls ist die Entwicklung eines Hirnödems, welches im Extremfall zur Einklemmung des Hirnstamms führen kann. Deshalb ist auf Symptome einer intrakraniellen Druckerhöhung wie beispielsweise eine Stauungspapille oder Bewusstseinstörung zu achten. Bei Verdacht auf ein Hirnödem, sind konservative Maßnahmen wie 30 Grad – Oberkörperhochlagerung, eine Osmotherapie mit Mannitol oder Hyper-HAES sowie die Verabreichung von kurzwirksamen Barbituraten (z.B. Thiopental) indiziert. Weitere Komplikationen sind epileptische Anfälle und daraus resultierende Folgeschäden wie z.B. Aspirationspneumonie, venöse Thrombosen oder Dekubitalulzera, welche durch Präventivmaßnahmen verhindert werden können.

5-Jahres-Überlebensrate von Patienten/Innen, die ein solches Ereignis überleben, beträgt 47%, wobei die Hälfte von denen schwere dauerhafte Einschränkungen haben und nicht selbstständig leben können. [3]

### ***1.3 Hyperbare Sauerstofftherapie***

Hyperbare Sauerstofftherapie ist eine Therapieform, bei der die Patienten/Innen unter einem erhöhten Umgebungsdruck für definierte Zeiträume und Intervalle 100%-igen Sauerstoff einatmen. [4]

#### **1.3.1 Geschichte**

Die erste therapeutische, aber nicht wissenschaftlich bestätigte Anwendung einer Überdruckkammer erschien im 16. Jahrhundert. Der Brite Henshaw glaubte, akute Krankheiten mit Überdruck und chronische mit Unterdruck behandeln zu können.

Im 19. Jahrhundert wurden in Europa Überdruckkammern gebaut, welche einen Druck über 2 atm aufbauen und Platz für bis zu 10 Personen bieten konnten.

Die ersten wissenschaftlich bestätigten Effekte der Überdruckbehandlung wurden von dem französischen Chirurg Fontaine beschrieben. In einem mobilen Operationsraum, in welchem ein Überdruck aufgebaut werden konnte, führte er über 20 Operationen, unter Verwendung von Lachgas als Anästhetikum, durch. Patienten waren nach der Operation nicht zyanotisch, wie das bei einem normalen Umgebungsdruck der Fall war.

In Cleveland, Ohio, wurde 1928. die größte hyperbare Druckkammer gebaut. „Steel Ball Hospital“ war ein sphärisches, 6 Stockwerke hohes Krankenhaus, welches 3 atm

Druck erzeugen konnte. Weil es kein wissenschaftlich nachweisbarer Erfolg gezeigt werden konnte, wurde das Krankenhaus 1930. geschlossen und im zweiten Weltkrieg zerstört. [5]

Aufgrund vieler erfolgversprechender Berichte weltweit, beschloss die Klinikleitung des LKH Graz unter dem Vorstand Prof. Franz Spath bereits 1964, im Zuge des Neubaus des Chirurgieblockes auch eine Druckkammeranlage zu planen. 1968 wurde der Druckkessel, eine in Bethlehem geplante Kammer, bei Waagner-Biró gefertigt. 1970 wurde die Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie gegründet und 1972 fand die erste klinische Anwendung statt. [6]



Abbildung 1. Druckkammer im LKH Graz [6]

### 1.3.2 Mechanismus

Es gibt zwei Hauptwirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie auf den menschlichen Körper. Ein mechanischer Effekt, welcher die Größe von Luftblasen verringert, sowie der Effekt des erhöhten Sauerstoffpartialdruck.

#### 1.3.2.1 Mechanischer Effekt

Nach dem Gasgesetz von Boyle-Mariotte ist das Volumen idealer Gase bei gleichbleibender Temperatur und gleichbleibender Stoffmenge umgekehrt proportional zum Druck. [7] Alle Luftblasen und luftgefüllte Hohlräume im Körper unterliegen diesem Gesetz. Die sphärischen Luftblasen, welche keine mechanischen Hindernisse in der

Arterien darstellen, werden unter 6 atm im Durchmesser nur halbiert. Die zylindrische Luftblasen andererseits, welche Gefäße blockieren können, werden unter 3 atm um 2/3 der Länge und unter 6 atm auf 1/6 der Länge verringert. [5] Dieser Effekt hat entscheidende Rolle in der Therapie von Luftembolien und Dekompressionskrankheiten.

### 1.3.2.2 Die Wirkung des erhöhten Sauerstoffpartialdruckes

Die Tabelle 2 zeigt die Werte der Partialdrücke während einer Überdrucktherapie. Bei einem Umgebungsdruck von 1 atm (760 mmHg) beträgt der O<sub>2</sub>-Partialdruck in der Luft 159,7 mmHg und bei Gabe von reinem Sauerstoff gemessen in der Alveole 673 mmHg. Durch die Erhöhung des ATA auf 3 atm steigt der O<sub>2</sub>-Partialdruck entsprechend auf die Werte 478,8 mmHg in der Luft, bzw. 2193 mmHg in der Alveole bei 100%-igem Sauerstoff. Dieser Partialdruck in der Alveole ist 21-mal höher als der O<sub>2</sub>-Partialdruck (104 mmHg) beim Einatmen vom Luft unter 1 atm Umgebungsdruck. Dadurch steigt der Sauerstoffgradient zwischen Alveolen und Kapillaren und führt zur Steigerung von PaO<sub>2</sub> im Blut. In weiterer Folge steigt dadurch der Anteil des im Plasma gelösten Sauerstoffes linear an.

ATA		O <sub>2</sub> -Partialdruck in der Luft	PAO <sub>2</sub> bei 100%- O <sub>2</sub> *	Gelöstes arterielles O <sub>2</sub> -Anteil
atm	mmHg	mmHg	mmHg	Vol%
1	760	159,7	673	2,09
1,5	1140	239,4	1053	3,26
2	1520	319,2	1433	4,44
2,5	1900	394,0	1813	5,62
3	2280	478,8	2193	6,80

\*PAO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck in der Alveole bei Gabe von 100%-igem Sauerstoff

Tabelle 1. Partialdrücke bei der HBO [8]

Bei einem normalen Hämoglobingehalt und einer 100%-igen Sauerstoffsättigung, welche durch die reine Erhöhung von  $FiO_2$  im Einatemluft erreicht werden kann, kann die Sauerstoffkonzentration nur noch durch den im Plasma gelösten Sauerstoff gesteigert werden. Die Sauerstoffmenge gelöst im Plasma ist allerdings begrenzt und beträgt unter normalem Umgebungsdruck und gemischtem Atemluft etwa 0,32%. Das ist nur 3% der gesamten Sauerstoffkonzentration im Blut. Wie in der Abbildung 2 dargestellt, durch die Erhöhung des Umgebungsdruckes und Gabe von 100%-em Sauerstoff steigt die Menge von  $O_2$  im Plasma linear an und beträgt bei 3 atm 6,80%. In diesem Fall gelangt mehr Oxyhämoglobin von arteriell nach venös, weil der im Plasma gelöste Sauerstoff schneller vom Gewebe absorbiert wird als der am Hämoglobin gebundener. [8]

Die klinische Anwendung von HBOT ist auf einen Maximaldruck von 3 atm limitiert, da höhere Drücke einerseits keinen Benefit bringen und andererseits erhöhte toxische Nebenwirkungen haben.

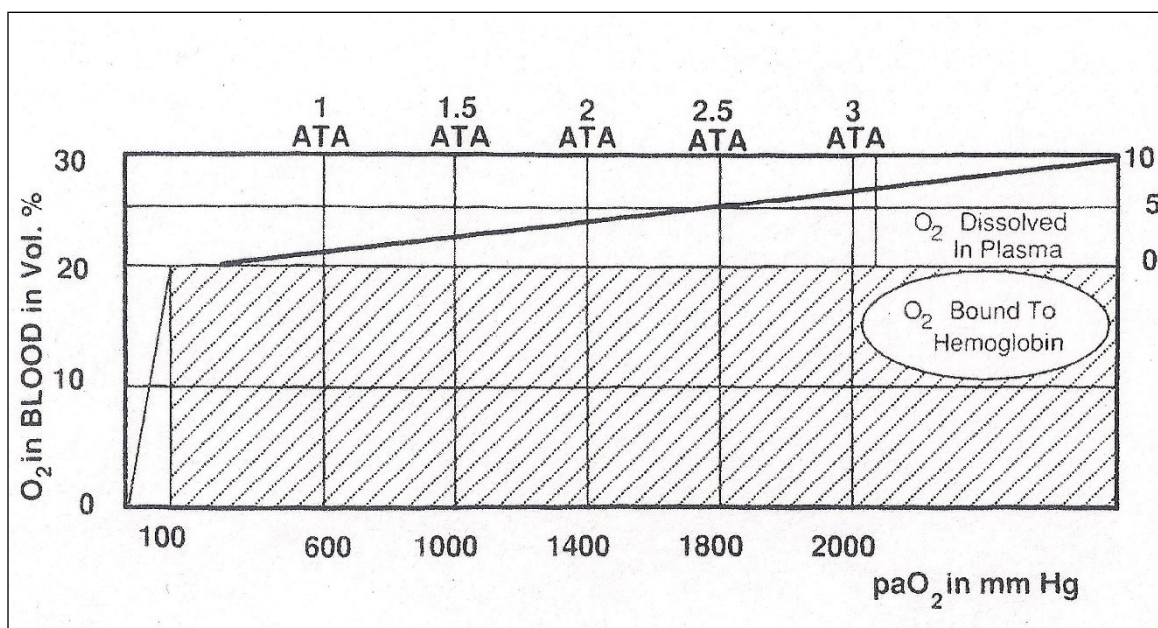


Abbildung 2. Sauerstoffkonzentration im Plasma in Abhängigkeit vom PaO<sub>2</sub> [8]

### 1.3.2.3 Die Auswirkung auf das kardiovaskuläre System

Ein erhöhter Sauerstoffpartialdruck im Blut verursacht Vasokonstriktion im hyperoxischen Gewebe und somit eine Verringerung des Blutflusses. Dieser Effekt wird durch gelösten Sauerstoff im Plasma kompensiert und führt daher nicht zum Sauerstoffmangel. Durch die Vasokonstriktion steigt der kardialer Afterload um 30-60%

und der kardiale Output sinkt um 24-35%. 4-5 Stunden nach einer HBOT kommt es zur signifikanten Steigerung des Blutflusses im ischämischen Gewebe. [5]

#### 1.3.2.4 Die Auswirkung auf Blutkörperchen

Die HBOT verbessert die Elastizität der roten Blutkörperchen und reduziert die Thrombozytenaggregation. Dieser Effekt, in Kombination mit der Fähigkeit, des im Plasma gelösten Sauerstoffs, in für Erythrozyten unerreichbare Bereiche vorzudringen, hat einen positiven Effekt auf die Oxygenierung von ischämischem Gewebe. [8]

#### 1.3.2.5 Die Auswirkung auf das intrazelluläre ATP

In einer geschädigten Zelle kommt es rasch zum Verbrauch vom ATP, welches für die normale Zellfunktion notwendig ist. Um ATP wieder aufzubauen ist der Sauerstoff benötigt. Durch die direkte Wirkung von HBOT werden intrazellulär bestehende ATP-s präserviert sowie neue aufgebaut. Dadurch kommt es zur Restitution der Zellfunktion sowie zur Vermeidung des Zelltodes. [9]

#### 1.3.2.6 Die Auswirkung auf zentrales Nervensystem

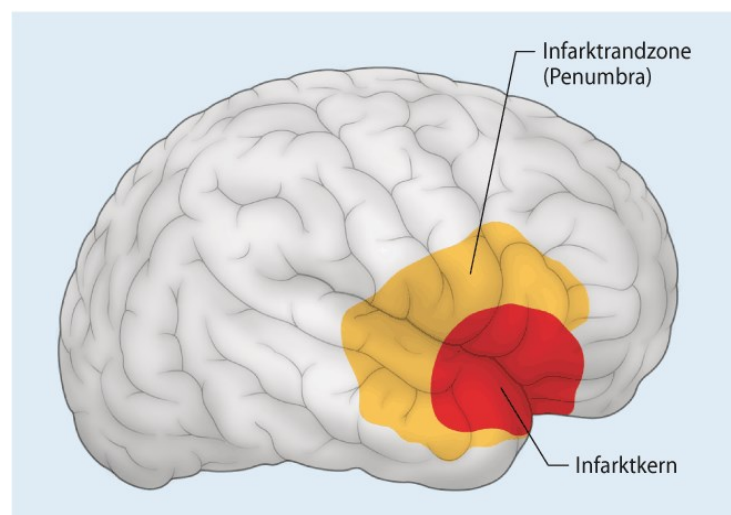
Das Gehirn ist äußerst empfindlich auf ein Sauerstoffmangel. Der Sauerstoffbedarf des Gehirns ist kleiner nur von dem des Herzens. Er macht weniger als 2% des Körpergewichts aus und verbraucht etwa 20% des gesamten Sauerstoffes, das vom Körper metabolisiert wird. Die CMRO<sub>2</sub> beträgt 3-4 ml O<sub>2</sub>/100 g/min und der CBF 30-40 ml/100 g/min. Die Hälfte von CMRO<sub>2</sub> (2 ml O<sub>2</sub>/100 g/min) unterstützt die elektrische Aktivität des Gehirns. Die zweite Hälfte wird zur Aufrechterhaltung der basalen zellulären und neuronalen Funktionen ausgenutzt, wie z.B. Proteinsynthese, Na-K-Pumpe.

ATA	1 atm		2 atm	3 atm
<b>Einatemluft</b>	Luft	Sauerstoff	Sauerstoff	Sauerstoff
<b>Luft pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	150	713	1426	2139
<b>Arterieller PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	100	600	1313	2026
<b>Arterieller O<sub>2</sub> (ml/100ml)</b>	19,3	21,3	23,4	25,5

**Tabelle 2. Arterielle Sauerstoffkonzentration in ml/100ml Blut bei hohem Umgebungsdruck und 100%-igem Sauerstoff**

Die Tabelle 3 zeigt die Erhöhung des arteriellen Sauerstoffanteils durch die Erhöhung des Sauerstoffanteils im Einatemluft sowie durch die Erhöhung des Umgebungsdruckes bis auf 3 atm. Mit der Erhöhung von ATA von 1 auf 3 atm kommt es zur Erhöhung des arteriellen Sauerstoffanteil um 4 ml/100 g/min. Im ischämischen Gehirngewebe ist der CBF bis zu 15 ml/100 g/min erniedrigt. Die Erhöhung des Sauerstoffangebots um 0,8 ml/100 g/min bedeutet 20% mehr Sauerstoff bezogen auf die normale  $CMRO_2$ . Diese Erhöhung des Sauerstoffangebots ist noch signifikanter im hypoxischen Hirngewebe, in dem die  $CMRO_2$  auf die Hälfte (2 ml/100 g/min) reduziert werden kann, und stellt 40%-ige Erhöhung des Sauerstoffangebots dar.

Die ischämische Penumbra entwickelt sich um den ischämischen Kern mit nekrotischen Zellen und zeigt hohe metabolische Aktivität und dadurch ein hohes Sauerstoffbedarf (Abbildung 3). Sie ist das therapeutische Ziel der HBOT und kann durch die Erhöhung des Sauerstoffangebots noch gerettet werden. [10] Die HBOT verhindert Glycolyse und dadurch die zelluläre Laktacidose in der Penumbra. Auf diese Weise wird der zerebrale Metabolismus aufrechterhalten und die Schwellung der Neuronen verhindert. Außerdem wirkt der vasokonstriktorische Effekt der HBOT der Entwicklung eines Hirnödems entgegen. [8]



**Abbildung 3. Ischämische Penumbra [11]**

### **1.3.3 Indikationen**

Aufgrund von der evidenzbasierten wissenschaftlichen Untersuchungen ergeben sich, nach Empfehlungen der medizinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften für die hyperbare Sauerstofftherapie in Europa und weltweit, die im folgenden Text beschriebene Indikationen.

#### **1.3.3.1 Kohlenmonoxid-, Cyanid- und Rauchgasvergiftung**

Der Sauerstofftransport wird beim Einatmen von Rauchgaskomponenten erheblich beeinträchtigt und kann bleibende Schäden im Gehirn oder im Herz verursachen. Kohlenmonoxid ist ein geschmack- und geruchloses, nicht reizendes Gas, welches das Ergebnis einer unvollständigen Verbrennung von kohlenstoffhaltigen Stoffen entsteht. Inhalierendes CO diffundiert schnell durch die alveolar/kapilläre Membran und bindet sich um den Faktor 200 höher als Sauerstoff an das Hämoglobin und bildet COHb. Klinisch stehen unspezifische, meist neurologische Symptome wie die Kopfschmerzen, Bewusstseinsbeeinträchtigung, Sehstörungen im Vordergrund. Unbehandelt verläuft die Vergiftung tödlich. Die Halbwertszeit des COHb nach der Unterbrechung der Giftzufuhr, als erste Therapiemaßnahme, beträgt etwa 320 Minuten. Bei einer 100%-igen Sauerstoffgabe wird die Halbwertszeit auf 60 Minuten verkürzt. Unter einer HBOT beträgt die Halbwertszeit 23 Minuten. Deshalb sollte die Behandlung möglichst rasch, am besten innerhalb von 4 Stunden erfolgen. [12]

#### **1.3.3.2 Gasblasen im Blut**

Gelangen Luftblasen in die Blutgefäße (iatrogen oder traumatisch bedingte Luftembolie sowie Dekompressionskrankheit nach Tauchunfall) verschließen sie diese und behindern dadurch die Sauerstoffversorgung. Nach einem Tauchunfall entstehen stickstoffhaltige Luftblasen, welche je nach Körperregion verschiedene Auswirkungen haben wie z.B. Gelenkschmerzen, Schlaganfall, Lähmungen. Es können infolge des Sauerstoffmangels vor allem in Gehirn und Rückenmark schwerste, bleibende Schäden auftreten.

Die HBOT ist eine Notfallmaßnahme, die so rasch wie möglich eingeleitet werden muss. Durch die physikalische Verkleinerung der Gasblasen infolge eines erhöhten Umgebungsdruckes wird der Blutstrom schneller wieder frei. Darüber hinaus werden Schädigungsmechanismen im Hirn und Rückenmark gestoppt und gleichzeitig

Reparaturprozesse in Gang gesetzt. Erste Behandlung kann mehrere Stunden dauern. Im Anschluss daran sind oft wochenlange Therapieserien erforderlich, welche nach einer, auf ein bestimmtes Typ der Dekompressionskrankheit bezogene, Therapieschema basiert sind. [13]

### **1.3.3.3 Lebensbedrohliche Infekte**

Verschiedene Gruppen von Keimen können das Gewebe massiv schädigen, wie das beim Gasbrand der Fall ist. Verantwortlich für diese seltene Infektion ist der Erreger Clostridium perfringens und seltener einige seiner Unterarten, welche überall vorkommen: an der Haut, im Darm sowie im Boden und Staub. Weil die Keime Anaerobier sind, kann die HBOT direkt in den Stoffwechsel der Keime eingreifen und sie dadurch am Wachstum hindern. Gleichzeitig werden durch die HBOT die Abwehrmechanismen des Körpers unterstützt. [14]

### **1.3.3.4 Crush-Verletzungen und Wundheilungsstörungen**

Im Rahmen der schweren Unfälle kann es zu ausgedehnten Quetschungen des Gewebes kommen, wobei der Verlust der Extremitäten die Folge sein kann. Durch die frühzeitige HBOT kann es gelingen, die Nekrose des Gewebes zu verhindern.

Der zugeführte Sauerstoff erreicht auch schlecht durchblutetes Gewebe und beschleunigt den Heilungsprozess z.B. beim diabetischen Fuß, an welchen 7% aller Diabetikern leiden, oder bei Durchblutungsstörungen im Rahmen von pAVK. Schon kleine Schnittwunden können sich in chronische, nicht heilende Ulcera entwickeln, welche letztendlich zur Amputation führen. Eine rechtzeitige Anwendung von HBOT fördert eine bessere Heilung der Wunden und verhindert dadurch weitere Komplikationen. [15]

### **1.3.3.5 Bedrohte Transplantate und Replantate**

Nach der Replantation von abgetrennten Gliedmaßen oder nach Organtransplantation kann es infolge einer gestörten Durchblutung zur Minderversorgung des Transplantats oder Replantats kommen. Wenn die Minderdurchblutung im Vordergrund steht, oder wenn eine starke Gewebeschwellung im Replantat vorliegt, kann die HBOT durchgeführt werden, um das Sauerstoffangebot zu erhöhen und dadurch ein besseres Outcome zu erzielen.

### **1.3.3.6 Spätfolgen der Strahlentherapie**

Im Zuge einer Strahlentherapie im Rahmen von Karzinombehandlung wird nicht nur der bösartige Tumor, sondern auch das umliegende gesunde Gewebe geschädigt. Die Entzündung, Spannungsgefühle und chronische Wunden können sich nach 30 Tagen oder 30 Jahren entwickeln. Besonders strahlenempfindlich sind die kleinen Blutgefäße, das Bindegewebe, das Knochen des Unterkiefers sowie die Darm- und Blasenschleimhaut. Es kommt zu einer Verarmung an Blutkapillaren auf etwa 20 - 30% der normalen Dichte und insbesondere wenn das Gewebe zusätzlich verletzt oder infiziert wird, kommt es zur Verschlechterung der Sauerstoffversorgung. Nach 30 Tagen konsequenter, erfolgloser Behandlung sollte mit der HBOT begonnen werden. Durch die höhere Sauerstoffkonzentration im Blut und die größere "Reichweite" des Sauerstofftransports kann das betroffene Gewebe ausreichend versorgt werden. Die Angiogenese wird gefördert, das Gewebe wird regeneriert, die ulzerierte Haut heilt ab. Dadurch klingen auch Schmerzen ab und Blutungen werden gestoppt. [16]

### **1.3.3.7 Knochen- und Knochenmarkserkrankungen**

Bei einer Osteomyelitis, bei schwer heilenden Verletzungen des Knochens, aseptischen Knochennekrosen, Osteochondrosen oder bei Flüssigkeitsansammlung im Knochenmark wird durch HBOT die Nähr- und Sauerstoffzufuhr in das sonst nur schwer zugängliche Knochengewebe verbessert.

Weiteres werden die Abwehrzellen aktiviert, Ödeme durch Angriffspunkte an den Gefäßen verringert, Bindegewebsfasern vermehrt gebildet und die Schmerzen verringert. Die stimulierten Osteoblasten und Osteoklasten führen zur Knochenregeneration. Die Behandlungsdauer variiert und richtet sich nach dem individuellen Krankheitsbild. [17]

### **1.3.3.8 Hörsturz, Tinnitus, Schall- und Knalltrauma**

Tinnitus kommt oft als Folge eines Hörsturzes oder Schalltraumas auf. Es gibt keine bestimmte Behandlungsmethode, deshalb ist es empfohlen, stufenweise verschiedene Behandlungsmöglichkeiten einzusetzen. Zur Verfügung stehen die durchblutungsfördernde Arzneimittel, Cortison und HBOT.

Die Sauerstoffversorgung der Sinneszellen im Innenohr wird durch die HBOT um das 4- bis 6-fache erhöht. Obwohl das erhöhte Sauerstoffangebot für die Sinneszellen im

Innenohr zweifelsfrei nachgewiesen werden kann, ist vor allem beim Tinnitus der Therapieerfolg im Einzelfall nicht eindeutig. Daher sollten vor einer HBOT bei Tinnitus alle anderen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sein oder zumindest parallel mit der HBOT erfolgen. [18]

### **1.3.4 Kontraindikationen**

Es gibt wenige Kontraindikationen, die eine HBOT ausschließen. Allerdings können einige vorbestehende Erkrankungen oder aktuell laufende Therapien absolute oder relative Kontraindikationen der HBOT darstellen.

#### **1.3.4.1 Absolute Kontraindikationen**

Eine HBO Therapie bei Patienten/Innen unter einer Therapie mit Doxorubicin ist aufgrund der kardiotoxischen Wirkung absolut kontraindiziert. Eine Auswaschphase von zwei bis drei Tage ist daher empfehlenswert.

Bei Patienten/Innen unter einer Therapie mit Bleomycin hat jegliche Erhöhung des  $\text{FiO}_2$  ein Risiko für die Entwicklung von schweren interstitiellen Pneumonien oder Tod.

Die HBOT erhöht den zytotoxischen Effekt von Cis-Platinum im Gewebe, was zu Wundheilungsstörungen führen kann.

Ein unbehandelter Pneumothorax stellt eine absolute Kontraindikation für die HBO Therapie dar, weil er sich in einen lebensbedrohlichen Spannungspneumothorax unter erhöhtem Umgebungsdruck umwandeln kann. Bevor die Patienten/Innen „getaucht“ werden, muss daher eine Thoraxdrainage angelegt werden.

#### **1.3.4.2 Relative Kontraindikationen**

Obere Atemwegsinfektionen sowie eine chronische Sinusitis können den Druckausgleich zwischen dem Mittelohr und dem Pharynx stören. Deshalb ist eine HBO Therapie nur unter Verwendung von abschwellenden Nasentropfen oder nach durchgeführter bilateraler Parazentese des Trommelfells möglich.

Patienten/Innen mit Epilepsie sind unter HBO Therapie anfälliger für Konvulsionen infolge der Sauerstofftoxizität. Deshalb ist eine Gabe von Antikonvulsiva als präventive Maßnahme notwendig.

Bei Patienten/Innen mit schwerem Emphysem oder COPD ist Hypoxämie der einzige Atemstimulus. Deshalb kommt es zu einem dramatischen Abfall der Atemfrequenz unter HBOT. Diese Patienten/Innen müssen intubiert und mechanisch beatmet werden, um eine Überdrucktherapie zu ermöglichen.

Hochfiebernde Patienten/Innen reagieren empfindlicher auf hohe Sauerstoffkonzentrationen und neigen eher zu epileptischen Anfällen. Wenn HBOT absolut notwendig ist, müssen prophylaktisch sowohl Antipyretika und Antikonvulsiva verabreicht werden als auch physikalische Maßnahmen vorgenommen werden, um Fieber und Krampfschwelle zu senken.

Eine Kongenitale Sphärozytose macht rote Blutkörperchen empfindlicher für Druck- und Temperaturschwankungen. Dadurch kann es bei Überdrucktherapie zu schweren Hämolyse kommen. Eine Prävention ist leider nicht möglich.

Eine ausgeprägte Klaustrophobie kann eine Therapie mit Anxiolytika oder eine Analgesedierung notwendig machen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten/Innen mit Spontanpneumothorax in der Anamnese. Diese Patienten/Innen sollten unter ständiger Bereitschaft zur Thoraxdrainage in der Überdruckkammer behandelt werden. Bereits erfolgte Operation im Thorax- und Mittelohrbereich, sowie Zustand nach Optikusneuritis, ziehen entsprechende Komplikationen in der Überdruckkammer nach sich und gelten deshalb als relative Kontraindikationen.

### **1.3.5 Komplikationen und Nebenwirkungen**

#### **1.3.5.1 Barotrauma des Mittelohrs**

Die häufigste Komplikation von HBOT ist das Barotrauma, welches während der Kompressions- bzw. Dekompressionsphasen bei unzureichendem Druckausgleich entsteht. Es ist anatomisch schwieriger Luft vom Nasen-/Rachenraum in das Mittelohr abzugeben als umgekehrt, weil das innere Ende der Tuba auditiva im Nasopharynx eine schlitzartige Öffnung hat. Schon bei einem Umgebungsdruck von 1,1 ATM ohne Druckausgleich im Mittelohr, ist unmöglich, willkürlich durch Schlucken, Gähnen oder Valsalva-Manöver die Tuben zu öffnen. Der Schweregrad des Mittelohrbarotraumas wird mittels Teed-Skala eingestuft.

- Teed I - Erythem oder Injektion um den Uncusgriff
- Teed II - Erythema oder Injektion des gesamten Trommelfells
- Teed III - Hämorrhagien innerhalb des Trommelfells. Sichtbar als helle rote Flecken
- Teed IV - Dunkelblau bzw. schwarzgefärbter Trommelfell als Zeichen der Blutansammlung im Mittelohr. Mit oder ohne Ruptur.

### **1.3.5.2 Sinuskompression**

Durch Verlegung der Sinusöffnungen mit Polypen, Ödem oder Schleim kann es zur Kompression der Nasennebenhöhlen kommen. Eine Kompression des Sinus frontalis verursacht meistens einen starken, nicht aushaltbaren Schmerz und muss durch abschwellende Nasentropfen oder durch langsamere Druckänderung behandelt werden. Der Schmerz bei der Kompression des Sinus sphenoidalis projiziert sich auf Regio occipitalis.

### **1.3.5.3 Sehstörungen**

Nach 20 oder mehr HBO Behandlungen klagen einige Patienten/Innen über Akkomodationsschwierigkeiten. Diese Beschwerden sind das Ergebnis einer veränderten Linsenform. So verschlechtert sich einerseits eine Myopie und verbessert sich andererseits eine Presbyopie. Diese vorübergehende Nebenwirkung betrifft eher ältere Patienten/Innen und tendiert dazu, sich nach sechs Wochen zurückzubilden.

### **1.3.5.4 Fingerparästhesie**

Einige Patienten/Innen verspüren nach mehreren Behandlungen ulnarseits Parästhesien wie Taubheit und Kribbeln. Der Mechanismus der Entstehung ist allerdings unbekannt. Diese Nebenwirkung verschwindet 4-6 Wochen nach Beendigung der HBOT vollständig.

### **1.3.5.5 Zahnschmerzen**

Selten leiden Patienten/Innen an Zahnschmerzen während Kompression oder Dekompression. Dies entsteht typischerweise durch eine unter einer Füllung eines reparierten Zahnes eingeschlossenen Luftblase. Während Kompression wird Pulpa in die

Luftblase gepresst, was starke Schmerzen Verursacht. Manchmal ist es schwierig Zahnschmerzen von Schmerzen im Bereich des Sinus maxillaris zu differenzieren. Die einzige Therapie stellt ein Ersatz der Zahnfüllung dar. [5]

#### **1.3.5.6 Sauerstoffvergiftung**

Obwohl die therapeutische Anwendung der HBOT toxische Effekte verursachen kann, ist die angemessen durchgeführte Sauerstofftherapie eine der sichersten Therapien der heutigen modernen Medizin. Durch das erhöhte Sauerstoffangebot werden vermehrt freie Sauerstoffradikale gebildet. Werden diese nicht durch Antioxidantien abgebaut, reagieren sie mit Bioenzymen und stören die zelluläre Funktion. Eine manifeste Sauerstoffvergiftung äußert sich primär am zentralen Nervensystem vor allem durch Grand-Mal-Anfälle oder aber durch andere neurologische Symptome. [8]

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 Methodik***

Die Studie ist als eine retrospektive Datenanalyse aufgebaut. Die Patientendaten sind unter Verwendung der elektronischen Krankenakten (MEDOCS) aus Intensivdekursen, neurologischen Konsiliarbefunden, OP-Berichten und ärztlichen Entlassungsbriefe der Universitätsklinik für Herzchirurgie gesammelt. Aus Datenschutzgründen sind alle Patientendaten mit einem numerischen Code anonymisiert und auf einem PC gespeichert, wo nur die autorisierten Personen Zugriff haben. Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt haben die eingeschlossenen Patienten weder einen Benefit noch ein Risiko von der Studie. Um die postoperativen neurologischen Defizite sowie das Outcome nach der HBOT objektivieren zu können und statistisch auszuwerten, wurden die Symptome jeweils in Scores eingeteilt. Wie in der Tabellen 4 dargestellt wurden je nach Schweregrad der Beeinträchtigung Grad 0 (keine Beeinträchtigung) bis Grad 4 (schwerste Beeinträchtigung) vergeben. Die in der Tabelle 5 dargestellte Symptome sind quantitativ in vorhanden und nicht vorhanden eingeteilt. Diese Einteilung wurde zunächst direkt postoperativ vor Beginn der HBOT vorgenommen und dann nochmals nach erfolgter Therapie. Je nach verbleibender Beeinträchtigung wurde das Outcome dargestellt.

Unsere Studie wurde von der Ethikkommission am 04.05.2015. behandelt. Es wurde entschlossen und unter EK-Nummer 27-344 ex 14/15 bestätigt, dass es kein Einwand gegen die Durchführung der Studie besteht.

### ***2.2 Ziel***

Ziel der Studie ist es zu analysieren, ob eine HBOT einen Benefit der Patienten/Innen bringt, welche nach herzchirurgischen Operationen neurologische Auffälligkeiten zeigen. Da diese Therapie, wie schon zuvor erwähnt, in anderen medizinischen Bereich bzw. bei anderen Erkrankungen bereits einen großen Stellenwert hat, in der Therapie von Insulten bzw. neurologischen Defiziten immer noch umstritten ist, wollen wir dies mit der vorliegenden Studie prüfen. Weiteres soll überprüft werden, ob die Frequenz der Tauchgänge, das Geschlecht, der Alter, die durchgeführte Operation sowie die Risikofaktoren einen Einfluss auf das Outcome haben.

## **2.3 Patienten/Innen**

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse aller von 2002-2014 an unserer Abteilung operierten und anschließend mit HBOT behandelten Patienten durchgeführt. Die Daten über die Frequenz der Tauchgänge wurden uns freundlicherweise von der Abteilung für Thoraxchirurgie zur Verfügung gestellt. Das Patientenkollektiv inkludiert alle Patienten/Innen der Abteilung für Herzchirurgie zwischen 2002-2014, welche postoperativ neurologische Defizite zeigten, unabhängig vom Alter oder Geschlecht. In die Studie wurden 49 von insgesamt 63 Patienten/Innen eingeschlossen, davon 17 Frauen und 32 Männern. Die restlichen Patienten/Innen konnten aufgrund der fehlenden Daten nicht in die Studie miteinbezogen werden. Das Patientenalter variiert zwischen 30 und 84 Jahre, wobei 3/4 der Patienten/Innen über 60 Jahre alt sind. Es wurden unterschiedliche Operationen durchgeführt wie z.B. Bentall-de-Bono, suprakoronärer Aortenersatz, Klappenoperationen, CABG sowie die Kombinationseingriffe. Diese Patienten/Innen entwickelten postoperativ neurologische Ausfälle wie z.B. motorische Ausfälle, Sprachdefizit, Sehstörungen, Bewusstseinseintrübungen, Herdsymptome oder Krampfanfälle und sie wurden dementsprechend mit einer hyperbaren Sauerstofftherapie behandelt. Von dem gesamten Patientenkollektiv zeigten 27 Patienten/Innen präoperativ keine bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Schlaganfalls. Bei der weiteren 22 Patienten/Innen wurden Risikofaktoren wie die Notfalloperation, Karotisstenose, Dialyse sowie St. p. Insult beobachtet.

## **2.4 Zielgrößen**

### **2.4.1 Hauptzielgrößen**

Differenz der Symptomausprägung vor und nach der HBOT. Scoreeinteilung ist in Tabellen 4 und 5 dargestellt.

- Gesamtscore der Neurorehabilitation
- Defizit der Motorik
- Sprachdefizit
- Sehstörung

- Bewusstseinstörung
- Herdsymptome
- Pyramidenbahnzeichen
- Krampfanfälle

#### 2.4.2 Einflussgrößen

- Alter bei der Operation
- Geschlecht
- Vorhandensein von Risikofaktoren
- Art der Operation
- Frequenz der Tauchgänge

Score	Motorik	Sprache	Sehstörung	Bewusstsein
0	normale Funktion			wach, orientiert
1	gegen Widerstand	leichte Beeinträchtigung		verwirrt
2	gegen Schwerkraft	mittelschwere Beeinträchtigung		somnolent
3	sichtbare Anspannung	schwere Beeinträchtigung		Sopor
4	keine Aktivität	Schwerste Beeinträchtigung		Koma

**Tabelle 3. Einteilung der neurologischen Symptomen nach dem Schweregrad in Scores 0 - 4 für die Objektivierung und die statistische Analyse**

	<b>Krampfanfälle</b>	<b>Herdsymptome</b>	<b>Pyramidenbahnzeichen</b>
<b>vorhanden</b>	1	1	1
<b>nicht vorhanden</b>	0	0	0

**Tabelle 4. Einteilung der neurologischen Symptome nach dem Vorhandensein für die Objektivierung und die statistische Analyse**

## **2.5 Statistik**

### **2.5.1 Geplante Auswertung**

Die Auswertung erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten werden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Als Signifikanztest für die Analyse der Nullhypothese wurde T-Test für zwei abhängige Stichproben angewendet.

Um den Einfluss der Nebenzielparame-ter auf den Effekt der HBOT zu analysieren, wurden Korrelationstest nach Pearson und Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet.

### **2.5.2 Fallzahlplanung:**

Die Fallzahlplanung ist bei einer retrospektiven Datenanalyse überflüssig, da bereits eine konkrete Fallzahl, in unserem Fall 63 Patienten vorliegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 49 Patienten/Innen, davon 17 Frauen und 32 Männern, analysiert. Die Altersverteilung variiert zwischen 31 und 84 Jahre, mit einem Mittelwert von  $66,47 \pm 11,11$  und Medianwert von 69. In der Abbildung 4 ist die Altersverteilung graphisch und geschlechtsbezogen dargestellt.

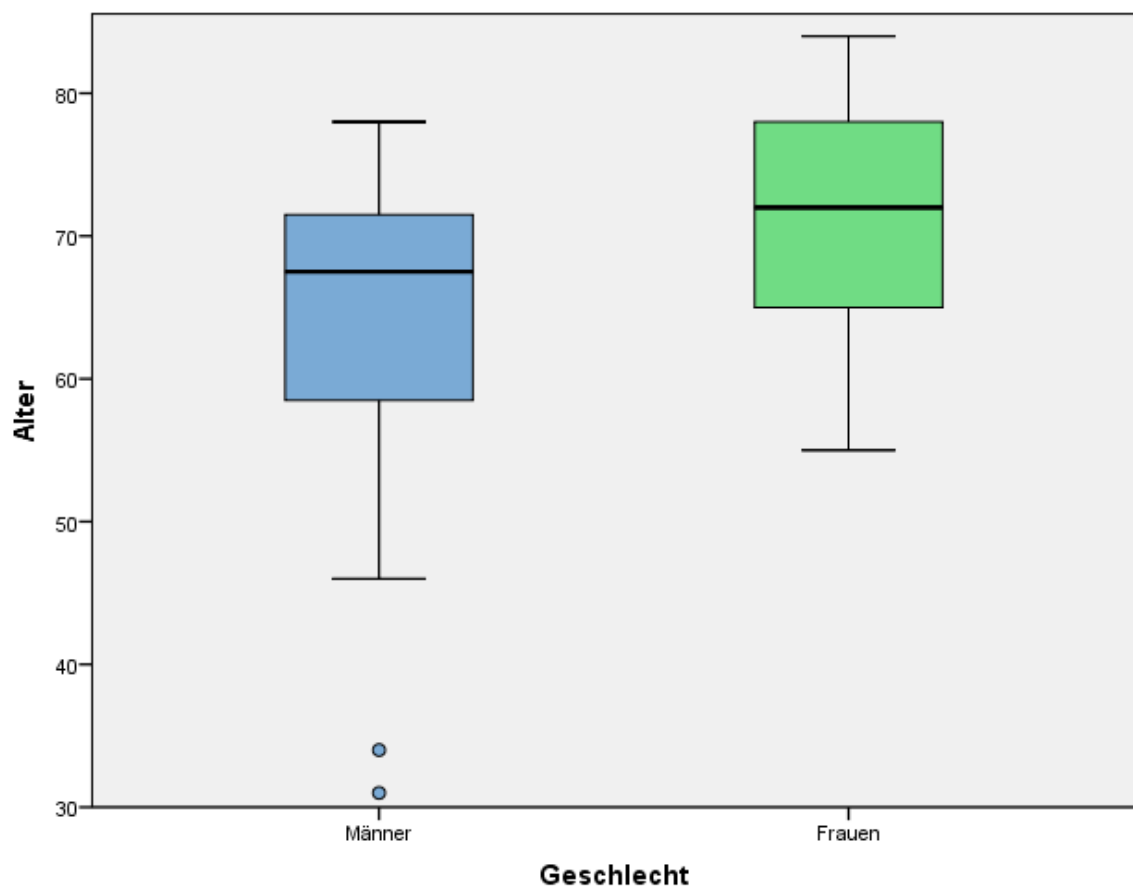


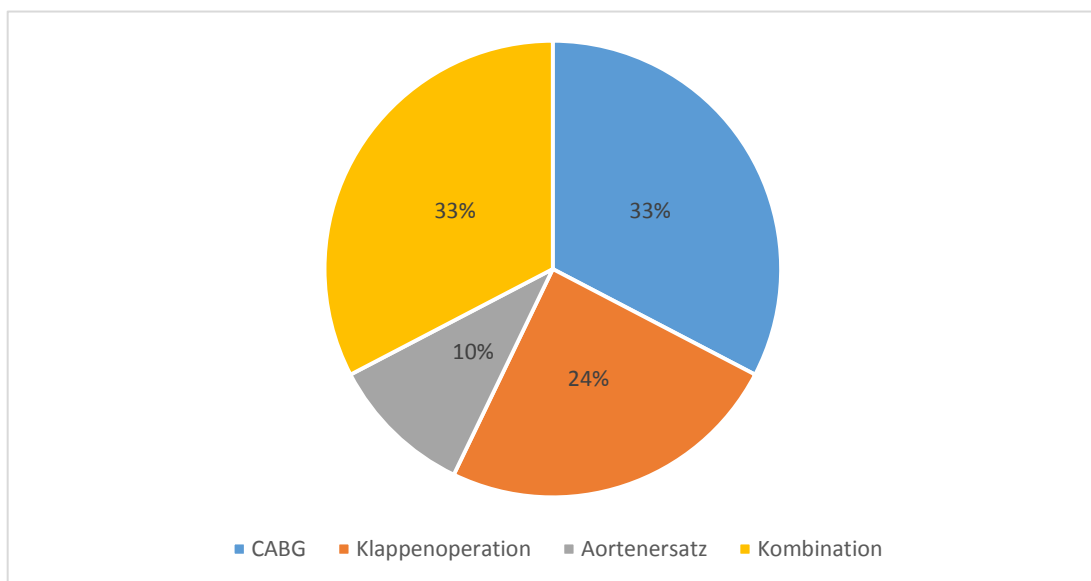
Abbildung 4. Altersverteilung der Patienten/Innen bezogen auf das Geschlecht

Wie in der Tabelle 6 angedeutet hatten 26 Patienten/Innen (53,06%) eine koronare Herzkrankheit, 8 Patienten/Innen (16,32%) eine Aortenaneurysma, 4 Patienten/Innen (8,16%) eine Dissektion und 17 Patienten/Innen (34,69%) ein Klappenvitium (Aortenklappenstenose, -insuffizienz, bzw. Mitralklappenstenose, -insuffizienz).

Präoperative Diagnosen	Absolut (n=49)	Prozentuell
KHK	26	53,06 %
Aneurysma	8	16,32 %
Dissektion	4	8,16 %
Klappenvitien	17	34,69 %

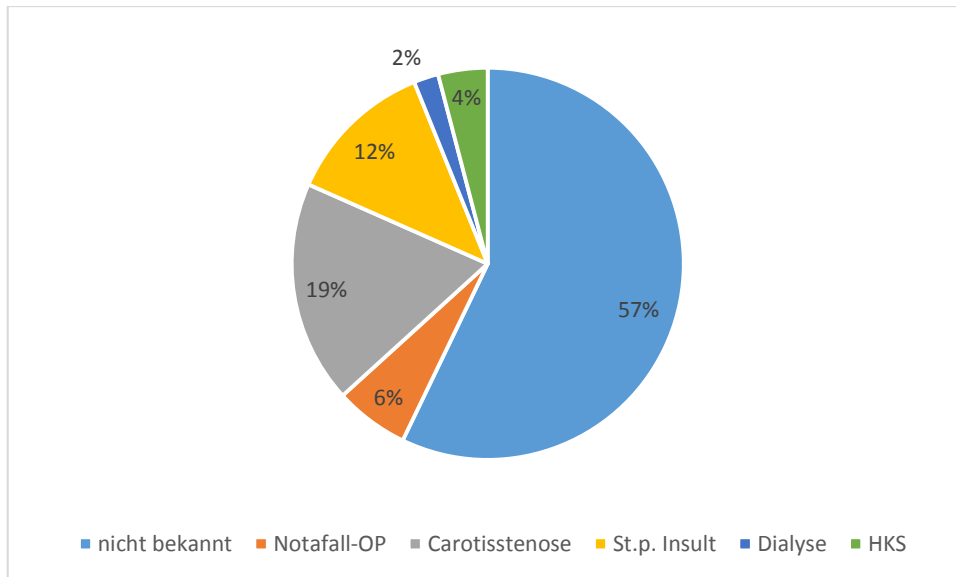
**Tabelle 5. Die Verteilung der Patienten/Innen in die präoperativen Diagnosen**

Wie in der Abbildung 5 dargestellt, wurden bei 16 Patienten/Innen (33%) eine Koronar-Arterielle Bypass Operation, bei 12 Patienten/Innen (24%) eine isolierte Klappenoperation und bei 5 Patienten/Innen (10%) ein Aortenersatz durchgeführt. Bei 33 % der Patienten/Innen war ein Kombinationseingriff notwendig.



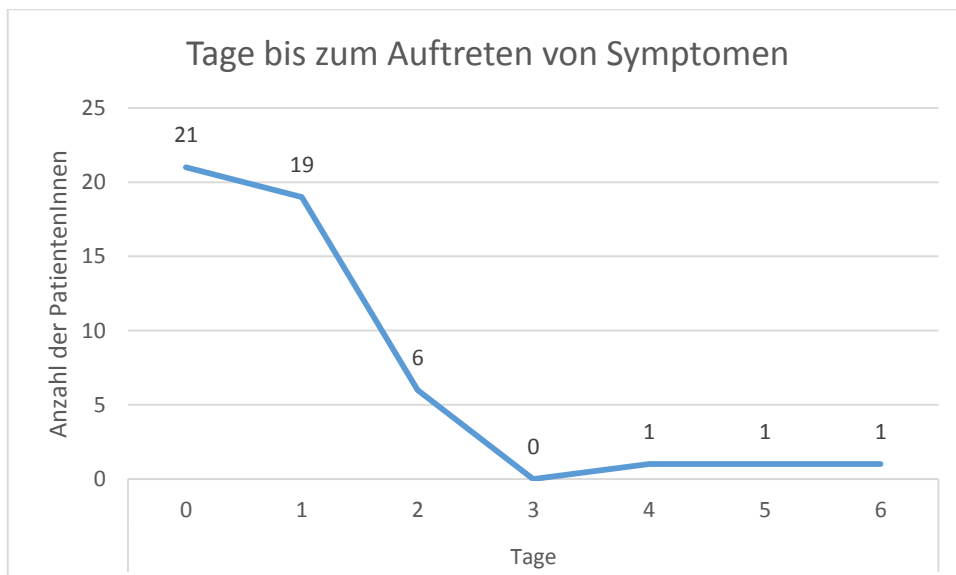
**Abbildung 5. Anteil der durchgeführten Operationen**

Von der 49 Patienten/Innen zeigten 28 (57,14 %) präoperativ keine Risikofaktoren für die Entwicklung eines Insults. Wie in Abbildung 6 graphisch dargestellt, war eine Patientin (2,04 %) aufgrund einer Nierentransplantation dialysepflichtig, 3 Patienten/Innen (6,12 %) waren notfallsoperiert und 2 Patienten/Innen (4,08 %) hatten einen intraoperativen Herzkreislaufstillstand, 6 Patienten/Innen (12,24 %) hatten einen Insult in der Vorgeschichte und 9 Patienten/Innen (18,36 %) hatten eine signifikante Carotisstenose oder Verschluss.



**Abbildung 6. Anteil der Patienten/Innen mit präoperativen Risikofaktoren**

Die neurologische Symptomatik präsentierte sich postoperativ bei den Patienten/Innen mit einer unterschiedlichen Verzögerung. In der Abbildung 7 konnte graphisch dargestellt werden, dass 21 Patienten/Innen (42,85 %) schon am Tag der Operation neurologische Ausfälle entwickelten, gefolgt von den 19 Patienten/Innen (38,77 %) am ersten, 6 Patienten/Innen am zweiten sowie jeweils einem Patient am vierten, fünften und sechsten postoperativen Tag.



**Abbildung 7. Zeitverzögerung in Tagen bis zum Auftreten von ersten Symptomen**

Alle Patienten/Innen waren wie schon erwähnt mittels HBOT behandelt. Die Anzahl der "Tauchgänge" ist in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Symptomatik unterschiedlich. Mittels eines Histogramms in der Abbildung 8 kann eine Verteilung der Frequenz der "Tauchgänge" gezeigt werden. Die Patienten/Innen wurden minimal einmal und maximal 21-mal therapiert. Der Medianwert der Tauchgänge beträgt 4, 25-te Perzentile 2 und 75-te Perzentile 4. Der Mittelwert beträgt  $4,65 \pm 3,67$

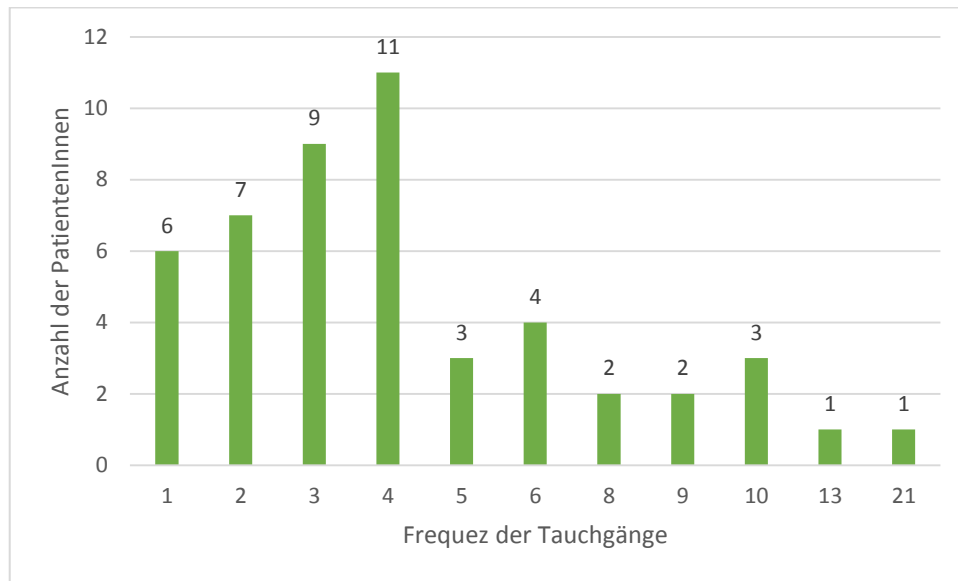


Abbildung 8. Anzahl der Patienten/Innen in Abhängigkeit von Frequenz der "Tauchgänge"

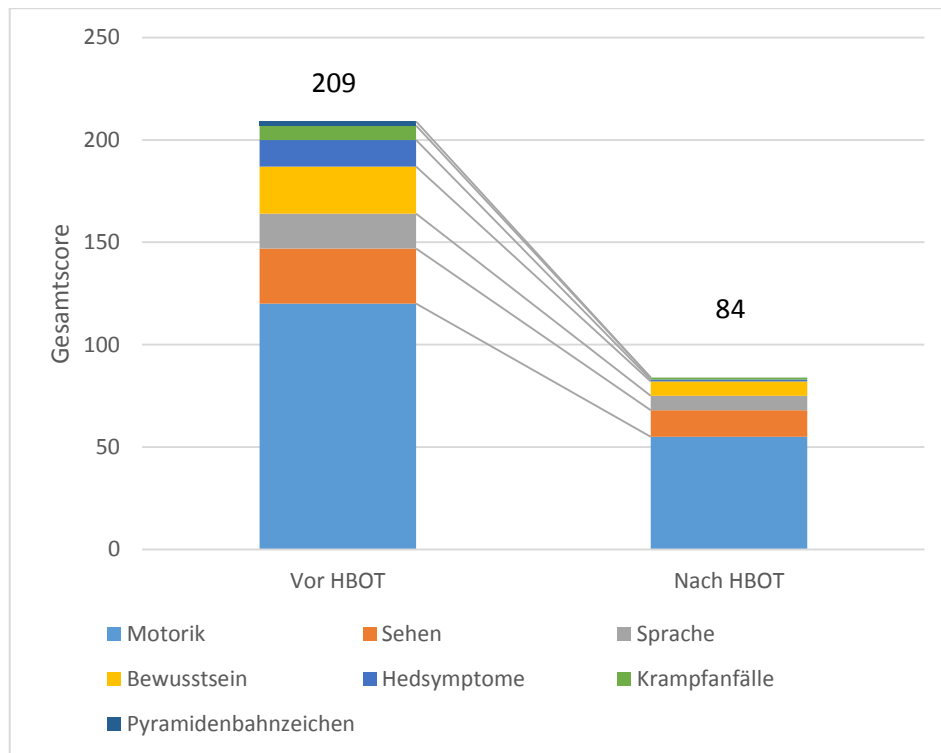
## 3.2 Hauptzielgröße

### 3.2.1 Der Gesamtscore der Neurorehabilitation

Alle analysierte Patienten/Innen zeigten zumindest ein aber auch mehrere neurologische Symptome. Aus dem gesamten Patientenkollektiv präsentierten sich 38 Patienten/Innen mit einer Beeinträchtigung der Motorik, 10 Patienten/Innen hatten eine Sprachstörung, 5 Patienten/Innen eine Sehstörung und 11 Patienten/Innen eine Bewusstseinsstörung. Die Herdsymptomatik war bei 13 Patienten/Innen vorhanden. 7 Patienten/Innen hatten Krampfanfälle und nur 2 Patienten/Innen zeigten Pyramidenbahnzeichen. Der Schweregrad der Symptomausprägung wurde für die einzelnen Symptome vor der ersten HBOT und nach der letzten HBOT bewertet und die Differenzen wurden analysiert.

Der Gesamtscore der Neurorehabilitation ist in der Abbildung 9 ersichtlich. Ein/e Patient/In kann ein Score von maximal 19 und minimal 0 Punkte haben. Die HBOT

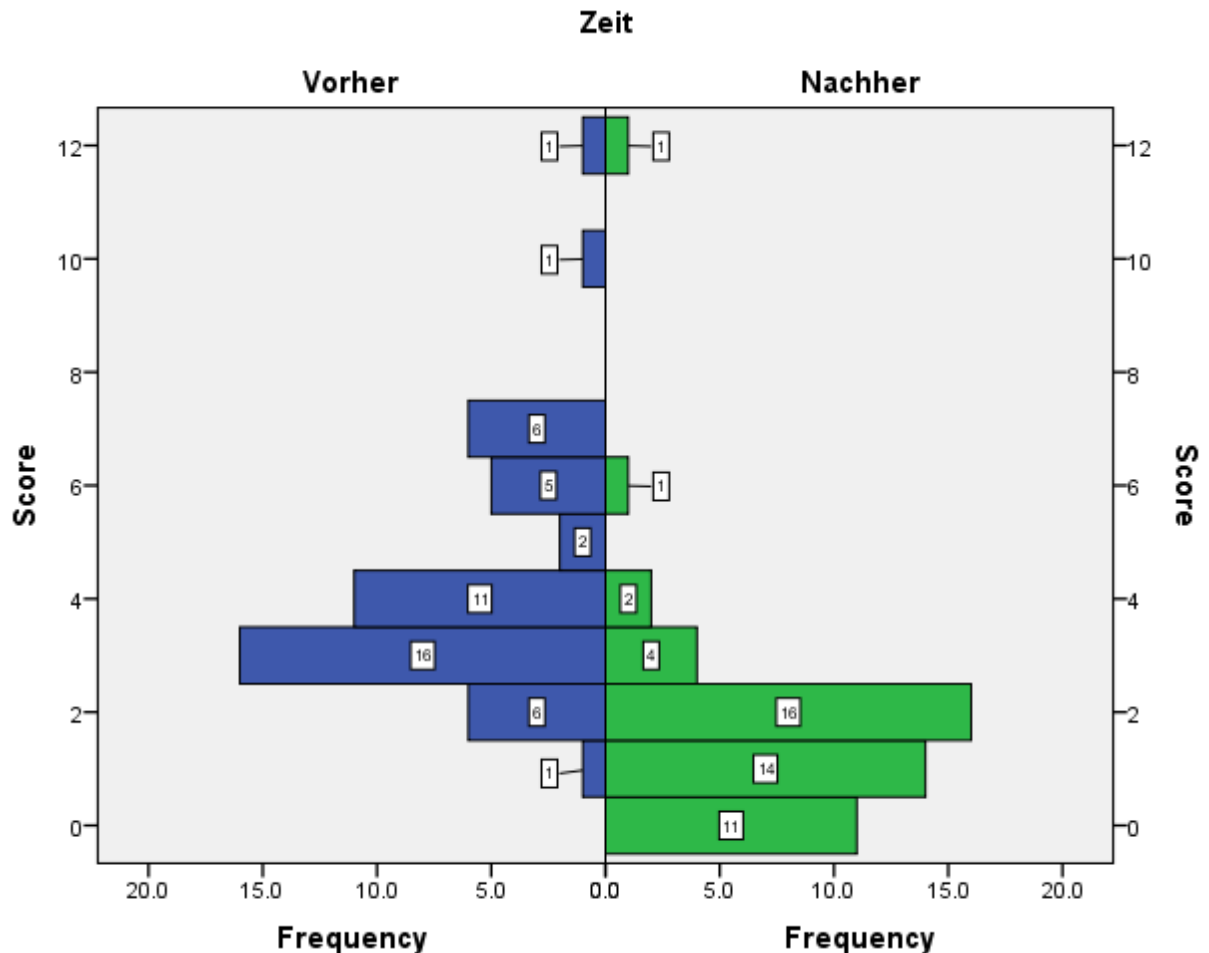
bewirkte eine Verminderung des Scores von 209 auf 84 Punkte (59,80 %). Der Gesamtscore der motorischen Beeinträchtigung wurde von 120 auf 55 Punkte (54,16 %) gesenkt. Für die Sehbeeinträchtigung gelten 27 vorher und 13 Punkte nachher (51,85 %). Die Sprachstörung konnte von 17 auf 7 Punkte (58,82 %) und die Bewusstseinsstörung von 23 auf 7 Punkte (69,56 %) gesenkt werden.



**Abbildung 9. Gesamtscore der Neurorehabilitation im Vergleich vor und nach der HBOT.**

Verbesserung der Motorik um 54,16 %, des Sehens um 51,85 %, der Sprache um 58,82 % und des Bewusstseins um 69,56 %. Verbesserung des Gesamtscores um 59,80 %.

In der Abbildung 10 ist ein Histogramm der gesamten Neurorehabilitation dargestellt. Nur ein Patient hatte nach der HBOT einen unverändert hohen Score von 12, genauso wie eine Patientin mit dem Score 6. In der Patientengruppe vor der HBOT gibt es nur eine Patientin mit einem Score von 1. Der durchschnittliche Schweregrad vor der HBOT betrug  $4,27 \pm 2,14$  und nach der HBOT  $1,71 \pm 1,94$ . Eine statistische Analyse mittels T-Test für 2 verbundenen Proben ergibt eine Signifikanz von  $p=0,000$ .



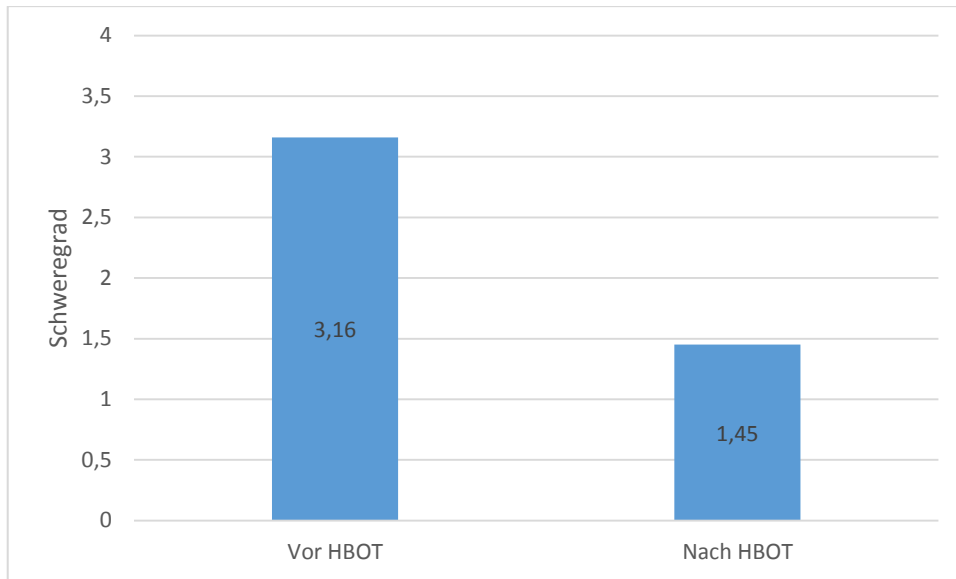
**Abbildung 10. Die Verteilung der Patienten/Innen nach dem Gesamtscore der Neurorehabilitation vor und nach der HBOT**

Mittelwert vor der HBOT  $4,27 \pm 2,14$  und nach der HBOT  $1,71 \pm 1,94$  ( $p=0,000$ )

### 3.2.2 Der Score der einzelnen Symptomgruppen

#### 3.2.2.1 Beeinträchtigung der Motorik

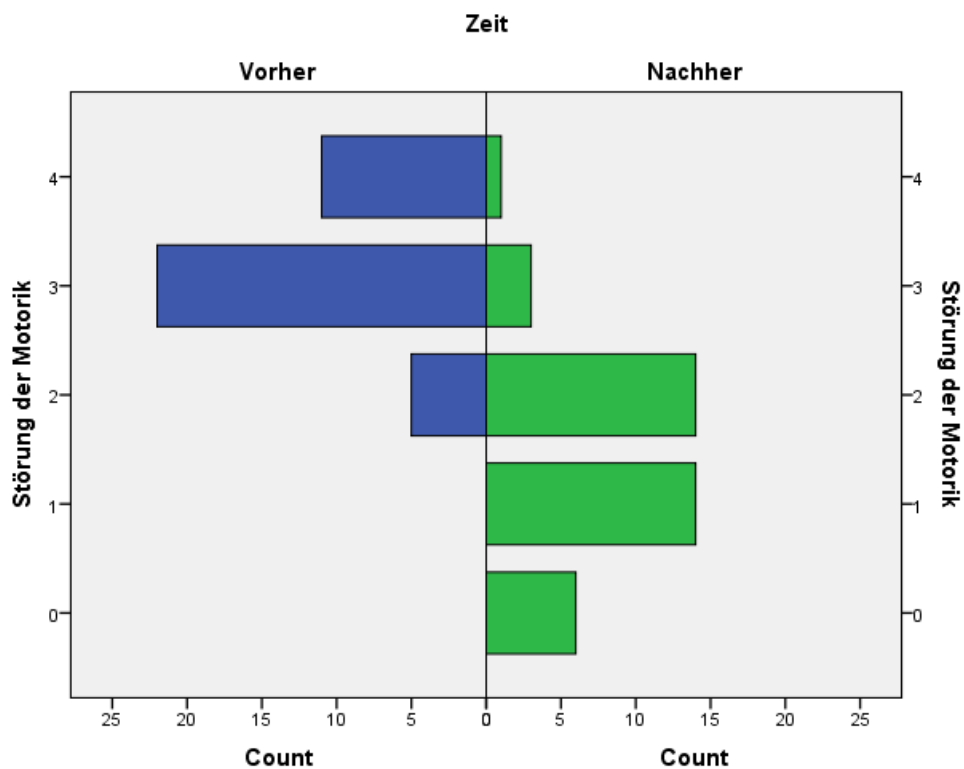
Von insgesamt 49 Patienten/Innen in der Studie, 38 (77,55 %) hatten eine motorische Beeinträchtigung. In dieser Gruppe waren 25 Männern (65,8 %) und 13 Frauen (34,2 %). Der durchschnittliche Alter war  $65,84 \pm 11,86$  und die durchschnittliche Anzahl der Tauchgänge betrug  $4,97 \pm 3,90$ . 17 Patienten/Innen (44,7 %) hatten einen RF für die Entwicklung eines Schlaganfalls und die restlichen 21 Patienten/Innen (55,3 %) waren ohne RF. Der durchschnittliche Schweregrad der motorischen Ausfälle vor der HBOT beträgt  $3,16 \pm 0,63$  und nach der HBOT  $1,45 \pm 0,95$ , wie in der Abbildung 11 zu sehen ist. Eine statistische Analyse mittels T-Test ergibt eine Signifikanz von  $p=0,000$ .



**Abbildung 11. Der Mittelwert der motorischen Ausfälle vor und nach der HBOT.**

Mittelwert vor der HBOT  $3,16 \pm 0,63$  und nach der HBOT  $1,45 \pm 0,95$  ( $p=0,000$ )

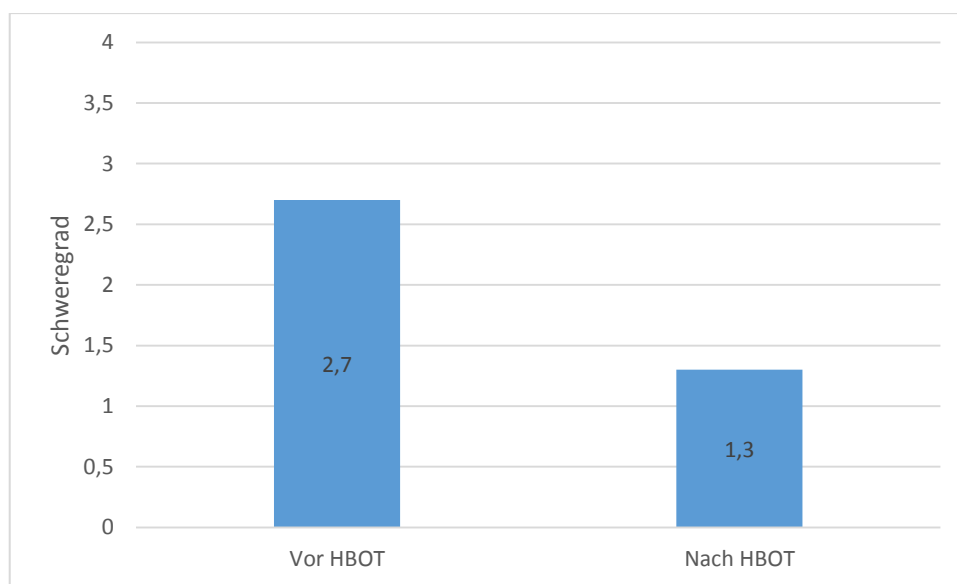
Das Histogramm in der Abbildung 12 zeigt die Verteilung von Scores aller Patienten/Innen mit motorischen Störungen vor und nach der HBOT.



**Abbildung 12. Die Verteilung der Patienten/Innen nach dem Score der motorischen Beeinträchtigung vor und nach der HBOT**

### 3.2.2.2 Beeinträchtigung der Sprache

Von insgesamt 49 Patienten/Innen in der Studie, 10 (20,40 %) hatten eine Sprachstörung. In dieser Gruppe waren 9 Männern (90,00 %) und nur eine Frau (10,00 %). Der durchschnittliche Alter war  $71,30 \pm 3,26$  und die durchschnittliche Anzahl der Tauchgänge betrug  $5,70 \pm 3,26$ . 4 Patienten/Innen (40,00 %) hatten einen RF für die Entwicklung eines Schlaganfalls und die restlichen 6 Patienten/Innen (60,00 %) waren ohne RF. Der durchschnittliche Schweregrad der Sprachstörung vor der HBOT beträgt  $2,70 \pm 0,82$  und nach der HBOT  $1,30 \pm 1,41$ , wie in der Abbildung 13 zu sehen ist. Eine statistische Analyse mittels T-Test ergibt eine Signifikanz von  $p=0,004$ .



**Abbildung 13. Der Mittelwert der Sprachstörungen vor und nach der HBOT.**

Mittelwert vor der HBOT  $2,70 \pm 0,82$  und nach der HBOT  $1,30 \pm 1,41$  ( $p=0,004$ )

Das Histogramm in der Abbildung 14 zeigt die Verteilung von Scores aller Patienten/Innen mit Sprachstörungen vor und nach der HBOT.

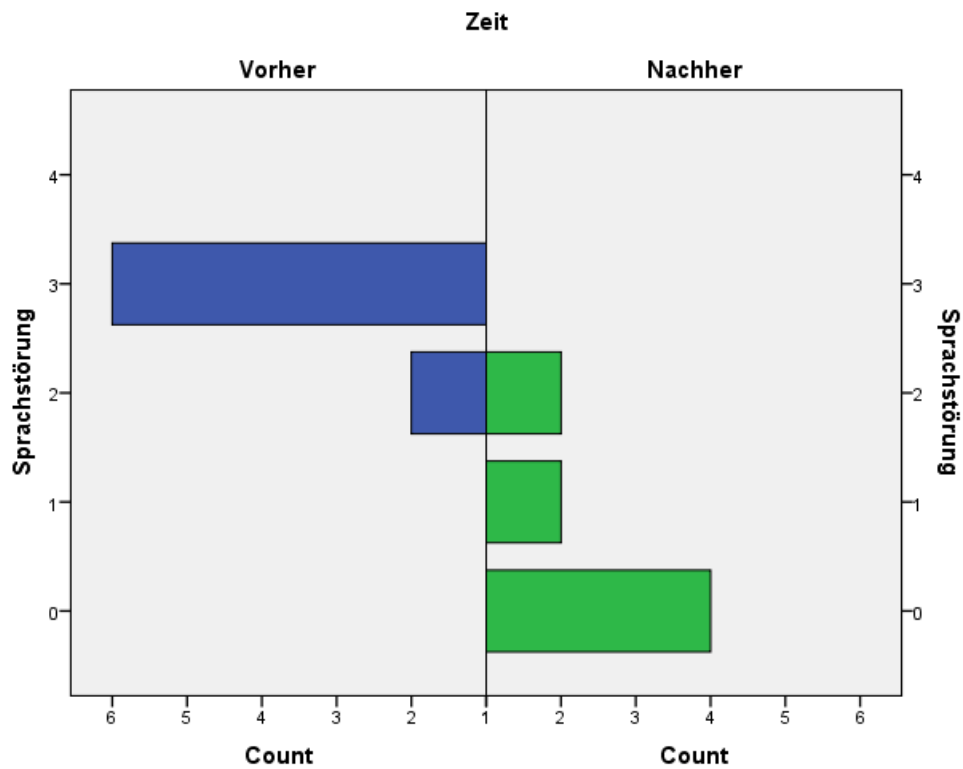
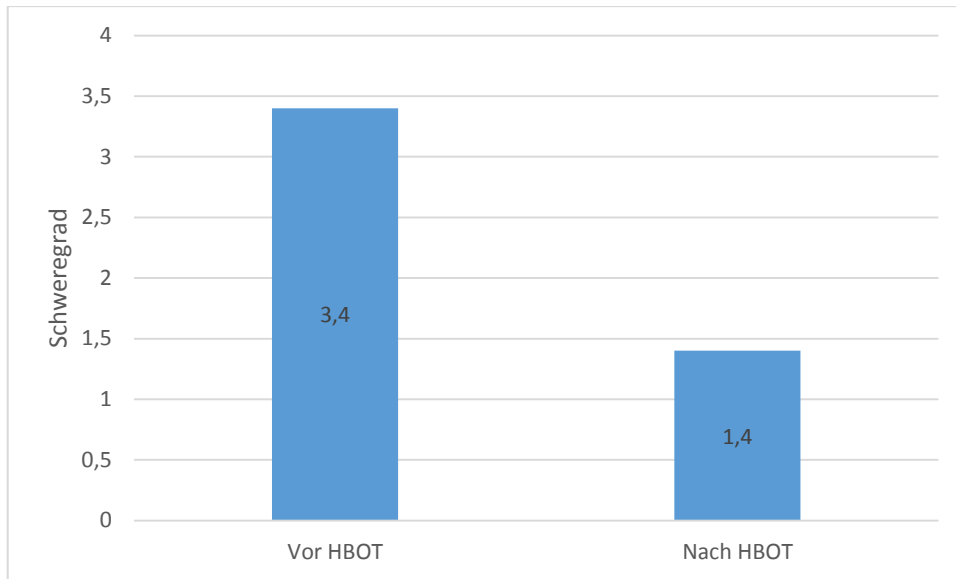


Abbildung 14. Die Verteilung der Patienten/Innen nach dem Score der Sprachstörung vor und nach der HBOT

### 3.2.2.3 Sehstörung

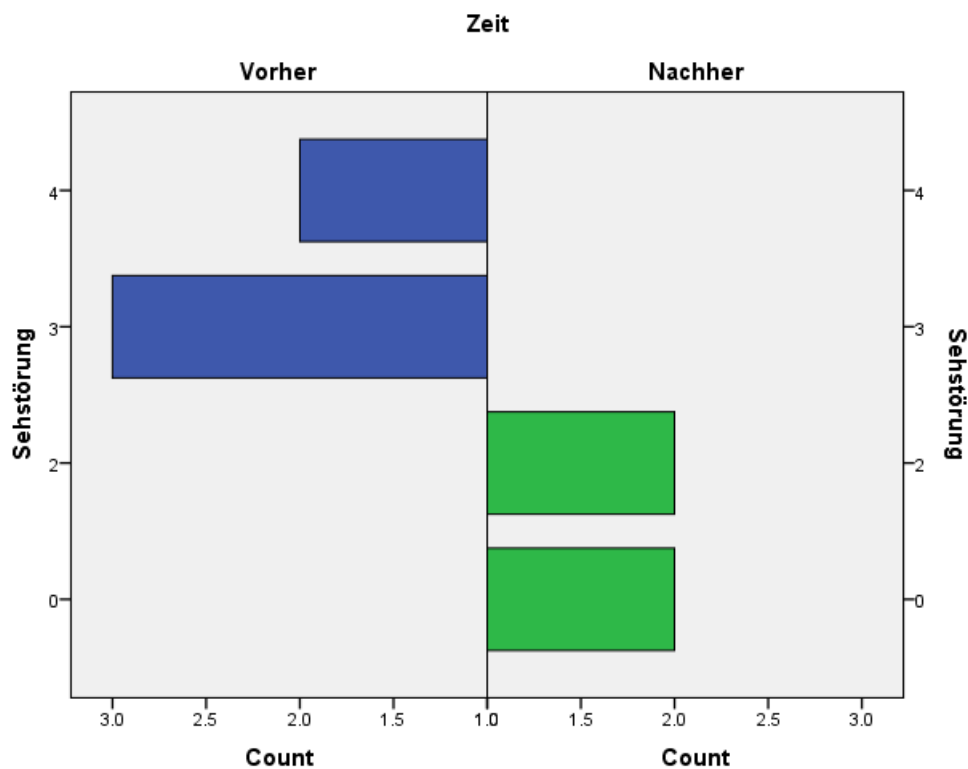
Nur 5 Patienten (10,20 %) in der Studie hatten eine Sehstörung. Keine Frau war betroffen. Der durchschnittliche Alter der Patienten war  $62,60 \pm 18,00$  und die Frequenz der Tauchgänge  $5,60 \pm 2,30$ . Zwei Patienten waren mit RF und drei Patienten ohne. Wie in der Abbildung 15 dargestellt, beträgt der Mittelwert der Sehstörung vor der HBOT  $3,40 \pm 0,54$  und nach der HBOT  $1,40 \pm 1,34$ . Die Verbesserung der Symptomatik ist signifikant  $p=0,047$ .



**Abbildung 15. Der Mittelwert der Sehstörung vor und nach der HBOT.**

Mittelwert vor der HBOT  $3,40 \pm 0,54$  und nach der HBOT  $1,40 \pm 1,34$  ( $p=0,047$ )

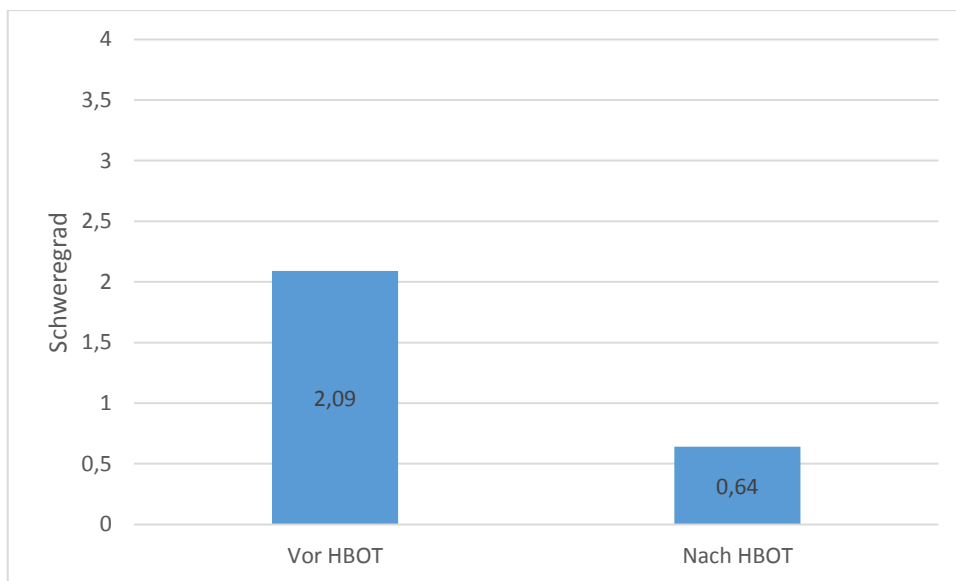
Das Histogramm in der Abbildung 16 zeigt die Verteilung von Scores aller Patienten/Innen mit Sehstörungen vor und nach der HBOT.



**Abbildung 16. Die Verteilung der Patienten/Innen nach dem Score der Sehstörung vor und nach der HBOT**

### 3.2.2.4 Bewusstseinsstörung

Mit der Bewusstseinsstörung präsentierten sich 11 Patienten/Innen (22,44 %). Davon waren 9 Männern (81,80 %) und nur 2 Frauen (18,20 %). Der durchschnittliche Alter beträgt in dieser Gruppe  $66,82 \pm 10,10$  und die durchschnittliche Anzahl der Tauchgänge war  $3,27 \pm 1,67$ . 5 Patienten/Innen (45,45 %) hatten einen RF für die Entwicklung eines Schlaganfalls und die restlichen 6 Patienten/Innen (54,54 %) waren ohne RF. Der durchschnittliche Schweregrad der Bewusstseinsstörung vor der HBOT betrug  $2,09 \pm 1,04$  und nach der HBOT  $0,64 \pm 1,20$  (Abbildung 17). Eine statistische Analyse mittels T-Test ergibt eine Signifikanz von  $p=0,002$ .



**Abbildung 17. Der Mittelwert der Bewusstseinsstörung vor und nach der HBOT.**

Mittelwert vor der HBOT  $2,09 \pm 1,04$  und nach der HBOT  $0,64 \pm 1,20$  ( $p=0,002$ )

Das Histogramm in der Abbildung 18 zeigt die Verteilung von Scores aller Patienten/Innen mit Bewusstseinsstörungen vor und nach der HBOT.

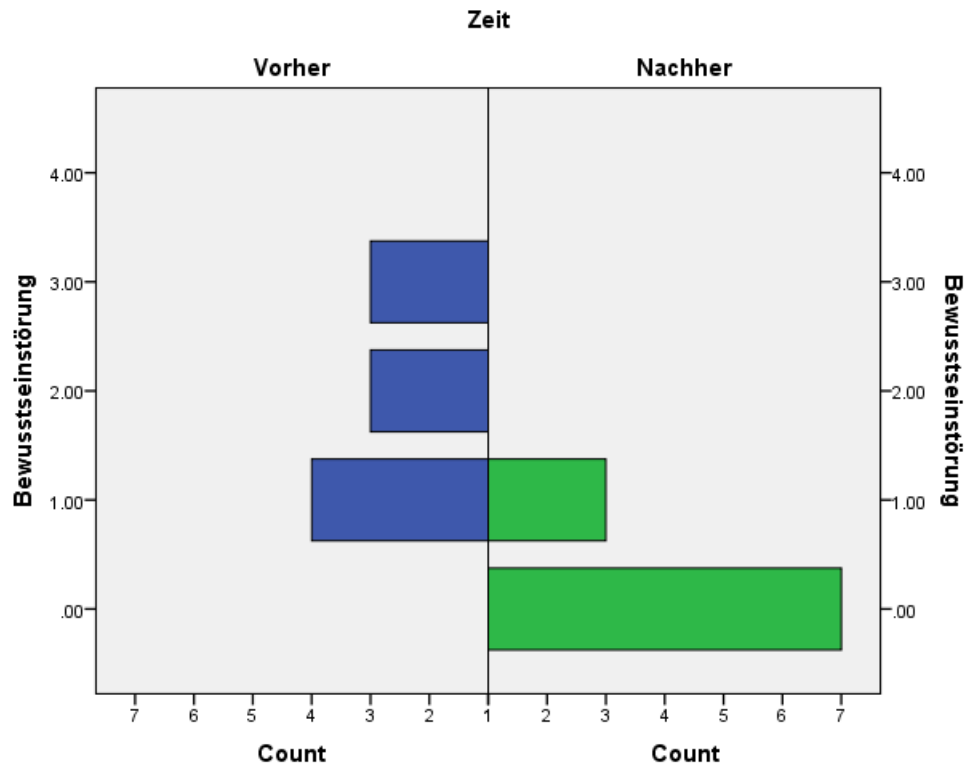


Abbildung 18. Die Verteilung der Patienten/Innen nach dem Score der Bewusstseinsstörung vor und nach der HBOT

	Motorik	Sprachstörung	Sehstörung	Bewusstseinsstörung
Alter	65,84 ± 11,86	71,30 ± 3,26	62,60 ± 18,00	66,82 ± 10,10
Zahl der Tauchgänge	4,97 ± 3,90	5,70 ± 3,26	5,60 ± 2,30	3,27 ± 1,67
Mit RF	44,7 %	40,00 %	40,00 %	45,45 %
Vor HBOT*	3,16 ± 0,63	2,70 ± 0,82	3,40 ± 0,54	2,09 ± 1,04
Nach HBOT*	1,45 ± 0,95	1,30 ± 1,41	1,40 ± 1,34	0,64 ± 1,20
Sig. (2-tailed)	p=0,000	p=0,004	p=0,047	p=0,002
*Der Mittelwert der Symptomausprägung				

Tabelle 6. Die Zusammenfassung der statistischen Analyse der einzelnen Symptomgruppen

Eine statistische Signifikanz der HBOT konnte mittels eines T-Tests für zwei verbunden Proben berechnet werden. In der Tabelle 7 sind alle Daten der statistischen Analyse einzelnen Symptomgruppen zusammengefasst.

### 3.2.2.5 Herdsymptome, Krampfanfälle, Pyramidenbahnzeichen

In der Abbildung 19 ist die Anzahl der Patienten/Innen mit entsprechenden Symptomen vor und nach der HBOT dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten/Innen ist eine statistische Analyse in Bezug auf den Signifikanzwert nicht möglich.

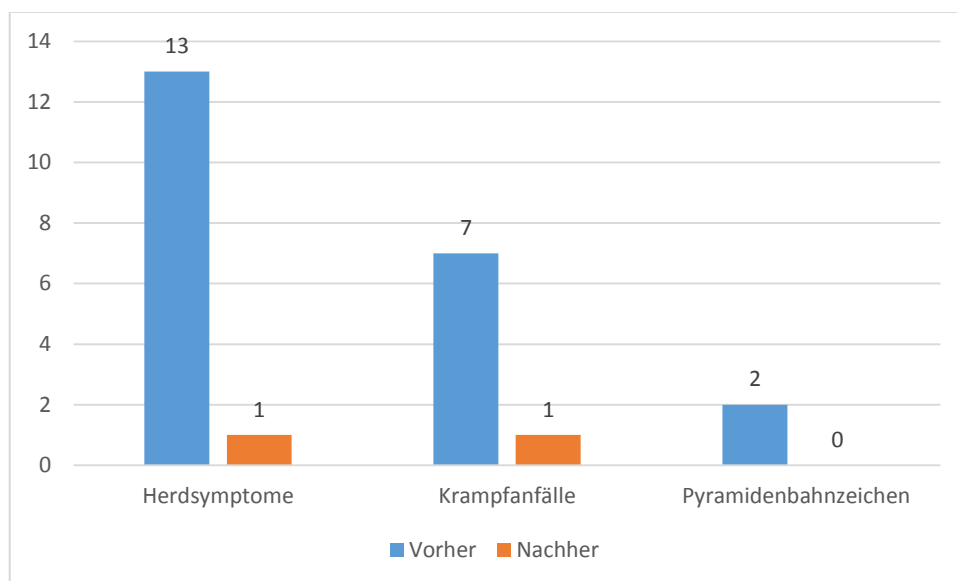


Abbildung 19. Anzahl der Patienten/Innen mit Herdsymptomen, Krampfanfällen oder Pyramidenbahnzeichen im Vergleich vor und nach der HBOT

### 3.3 Nebenzielgrößen

Als Einflussparameter auf das Outcome wurden das Alter der Patienten/Innen zur Zeit der Operation und die Anzahl der "Tauchgänge" mittels Korrelationstest nach Spearman analysiert. Die Einflussgrößen wie der Art der Operation, die Risikofaktoren und das Geschlecht wurden mittels Mann Whitney U-Test untersucht.

Die Tabelle 8 zeigt uns die Werte der statistischen Analyse des Gesamtscores der Neurorehabilitation bezogen auf die Nebenzielparameter unserer Studie. Es gibt kein Einfluss des Geschlechts, der Risikofaktoren, der Art der Operation, des Alters oder der Anzahl der Tauchgänge auf den Effekt der HBOT.

Einflussgrößen	Geschlecht	RF	OP	Alter	Tauchgänge
Sig. (2-tailed)	0,267	0,883	0,449	0,500	0,694

**Tabelle 7. Werte der statistischen Analyse des Gesamtscores der Neurorehabilitation bezogen auf die Nebenzielparameter**

Die Patienten/Innen mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Schlaganfalls haben kein schlechteres Outcome als diejenige/n ohne Risikofaktoren. Genauso hat das Alter der Patienten/Innen keinen Einfluss auf die Therapie. Die Patienten/Innen wurden in 2 Gruppen bezogen auf die Art der Operation geteilt. In erster Gruppe sind die Patienten/Innen, welche nur CABG bekommen haben und in zweiter Gruppe sind die restlichen Patienten/Innen. Die Analyse zeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Therapie zwischen beiden Gruppen gibt. (Tabelle 9)

Es besteht allerdings ein Unterschied in der Behandlung von Frauen und Männern mit Sprachstörungen ( $p=0,026$ ). Es zeigt sich auch eine Korrelation zwischen der Anzahl der Tauchgänge und der Verbesserung von Sprachstörungen ( $p=0,042$ ).

Einflussgrößen	Neurologische Defizite			
	Motorik	Sprache	Sehen	Bewusstsein
<b>Geschlecht</b>	0,668	0,026	0,133	0,535
<b>Risikofaktoren</b>	0,449	0,639	0,767	0,719
<b>Operation</b>	0,138	0,050	0,419	0,304
<b>Alter</b>	0,133	0,283	0,883	0,540
<b>Anzahl der Tauchgänge</b>	0,381	0,042	0,437	0,699

**Tabelle 8. p-Werte der statistischen Analyse einzelnen Symptomgruppen bezogen auf die Nebenzielparameter**

## 4 Diskussion

Es gibt keine eindeutige Standardtherapie für Patienten/Innen nach kardiochirurgischen Eingriffen, die postoperativ neurologischen Defiziten aufweisen. Obwohl viele therapeutische Optionen in der Literatur vorgeschlagen wurden, bleibt die HBOT eine Haupttherapie für die zerebrale Ischämie oder die Gasembolie jeglicher Ursache [19].

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die HBOT eine Verbesserung der Symptomausprägung um 59,80 % bei Patienten/Innen zufolge hat. Die meisten Patienten/Innen in der Studie (77,55 %) hatten eine motorische Störung und der Gesamtscore konnte um 54,16 % gesenkt werden ( $p=0,000$ ). Alle 10 Patienten/Innen mit Sprachstörungen zeigten auch eine signifikante Verbesserung ( $p=0,004$ ), genauso wie 11 Patienten/Innen mit Bewusstseinsstörungen ( $p=0,002$ ). Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten/Innen mit Sehstörung (5 von 49) ist die statistische Analyse weniger aussagekräftig, zeigt aber eine Signifikanz von  $p=0,047$ . Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten/Innen mit Herdsymptomen, Pyramidenbahnzeichen und Krampfanfällen sowie einer Scoreeinteilung in „vorhanden“ und „nichtvorhanden“ ist eine statistische Analyse genauso nicht aussagekräftig. Allerdings zeigten, bis auf einen Patient, alle andere Patienten/Innen im weiteren Verlauf eine vollständige Rehabilitation.

Da alle Patienten/Innen mit postoperativen neurologischen Defiziten an der klinischen Abteilung für Herzchirurgie, Graz standardisiert mit HBOT behandelt sind, konnten wir keine Kontrollgruppe erstellen, um die Resultate zu vergleichen. Auch in der Literatur gibt es keine randomisierte kontrollierte Studie am Menschen. Einige Studien haben schon bestätigt, dass der frühe Einsatz von HBOT einen besseren Outcome hat. In einer Studie aus dem Jahr 1999 wurden 17 Patienten retrospektiv analysiert [19], um zu überprüfen, ob die Zeit zwischen der Symptomentstehung und dem Beginn der HBOT einen Einfluss auf das Outcome hat. Alle Patienten/Innen wurden kardiochirurgisch operiert und wegen des Verdachtes, oder wegen einer schon diagnostizierten Gasembolie mit HBOT behandelt. Eine Korrelation zwischen der Dauer der Therapieverzögerung und dem Erfolg der Therapie stellte sich als signifikant heraus ( $p=0,0007$ ). In einer ähnlichen Studie wurden 86 Patienten/Innen mit neurologischen Ausfällen nach einer iatrogen verursachten venösen oder arteriellen Gasembolie auf die Wichtigkeit des frühen Einsatzes der HBOT untersucht [20]. 68 % der Patienten/Innen, welche unter ersten 6 Stunden

therapiert wurden, zeigten eine vollständige Rehabilitation, im Gegensatz zu 40 % der Patienten/Innen mit vollständiger Rehabilitation, welche nach 6 h therapiert wurden ( $p < 0,05$ ). Allerdings ist es bemerkenswert, dass 84 % der Patienten/Innen, die früh therapiert wurden, eine venöse Embolie hatten (durch ZVK - Manipulation oder Diskonnektion oder im Rahmen einer Hämodialyse usw.) und nur 16 % mit einer arteriellen Embolie waren. Die Patienten/Innen mit einer venösen Embolie hatten eine kürzere Therapieverzögerungszeit (3 Stunden im Durchschnitt) und ein deutlich besseres Outcome (67 % Rehabilitation), verglichen mit der Patienten/Innen mit einer arteriellen Embolie (8 Stunden durchschnittlich) und (35 % Rehabilitation) ( $p = 0,008$ ). Alle Patienten/Innen in unserer Studie wurden sofort nach der Diagnosestellung in die Überdruckkammer transferiert, sodass der negative Effekt der Therapieverzögerung vermindert ist. Aufgrund der postoperativen Nachbeatmungszeit ist es schwierig den genauen Zeitpunkt des Schlaganfalls zu bestimmen.

Eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie von Rusyniak et al war in Bezug auf den Effekt der HBOT negativ [21]. Untersucht wurden alle Patienten/Innen über 18 Jahre, mit einem akuten Schlaganfall, bei welchen eine intrakranielle Blutung mittels CT ausgeschlossen wurde. 17 Patienten/Innen wurden 60 Minuten unter 100 %-em Sauerstoff und 2.5 atm therapiert. Die Placebogruppe (16 Patienten/Innen) hatte ähnliche Therapie, abgesehen vom niedrigeren Druck in der Druckkammer (1,14 atm). Das Outcome wurde mittels NIHSS Score, Barthel Index Score, modifizierten Rankin Scale Score und Glasgow Koma Score objektiviert und nach 24 Stunden sowie nach 3 Monate gemessen und analysiert. Die Resultaten zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Neurorehabilitation nach 24 Stunden gibt ( $p = 0,44$ ). Die Patienten/Innen in der Placebogruppe zeigten nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung der Symptomatik in 3 von 4 Messskalen. Bedenklich ist aber, dass nur 15 % der Patienten/Innen innerhalb der ersten 3 bis 6 Stunden und keiner der Patienten/Innen innerhalb der ersten 3 Stunden nach dem Schlaganfall getaucht wurden.

Es wurden mehrere Studien an den Tieren durchgeführt, um die Effizienz der HBOT zu analysieren. So zeigt die Studie an den Ratten, dass HBOT die Ischämiegröße um 38 % reduzieren kann ( $p < 0,001$ ). Die mit HBO therapierte Ratten hatten weniger neurologische Defizite im Vergleich zur Placebogruppe ( $p = 0,05$ ). Die HBOT hat einen neuroprotektiven Effekt, welcher ab der fünften Stunde nach dem arteriellen Verschluss bis 5 Tage andauern kann [22]. Eine ähnliche Studie zeigte genauso eine Verminderung des

Ischämiegebietes um 18 % unter HBOT ( $p=0.02$ ) [23]. Weitere Studien haben ebenfalls gezeigt, dass die HBOT einen positiven Effekt auf die Reduktion der Infarktgröße und auf die Zellnekrose der Tiere hat [24, 25, 26]. Diese Resultate basieren allerdings auf einer iatrogenen intraoperativen mechanischen Okklusion und Reperfusion der A. carotis interna. In der Studie von Henninger et al wurde ein Verschluss mit einer Embolie der A. carotis interna durchgeführt und somit wird die klinische Situation realitätsnah zum Menschen nachgestellt [27]. Die Ergebnisse bestätigten ebenfalls die neuroprotektive Wirkung der HBOT sowie die Verminderung der Infarktgröße ( $p=0,029$ ) [27]. In diesen Studien wurden allerdings nur die morphologischen Veränderungen analysiert. Es ist von großer Bedeutung bei einem Schlaganfall die funktionelle Verbesserung zu überprüfen und zu analysieren. So ist in der Studie von Min Lou neben anderen Parameter auch eine neurologische Evaluation mittels Bederson score (Grad 0 - keine Beeinträchtigung bis Grad 3 - schwerwiegende Beeinträchtigung mit Flexion der Vorderglieder, verminderter Widerstand auf den lateralen Druck sowie Umkreisung) [28] und Garcia score (Spezifische neurologische Austestung beim Tiermodell Ratte) [29] durchgeführt. Die HBOT hatte einen neuroprotektiven Effekt (histologische und klinische Verbesserung) auf die transiente MCAO, wenn sie innerhalb der ersten 6 Stunden durchgeführt wurde. Andererseits führte die HBOT zu einer Verschlechterung des funktionellen und morphologischen Outcomes, wenn sie 12 Stunden nach der MCAO durchgeführt wurde [30]. Das deutet wieder daraufhin, dass eine sofortige Therapie ohne Verzögerungen äußerst wichtig ist.

Die Studie von Ying-Sheng Lee et al [31] beschäftigte sich mit der Wirkungsweise der HBOT. Es wurde bestätigt, dass die HBOT zu einer Abschwächung der Entzündung durch die Verminderung der Entzündungsmediatoren im Infarktareal führt. Weiteres kommt es zu einer vermehrten Produktion von BMSCs, ihrer Mobilisation und Migration in das ischämische Gehirn. Diese BMSCs stimulieren Neurogenese und Gliosis. Außerdem zeigten Ratten mit MCAO, welche 3 Wochen HBOT repetitiv bekommen haben, ein besseres funktionelles Outcome als die Kontrollgruppe (neurologische Evaluation mittels mNSS) ( $p<0,001$ ). Andere Studien haben bestätigt, dass die HBOT den  $PaO_2$  im Blut erhöht [32], den Sauerstoffanteil im Blut erhöht [33], die Blut-Hirn-Schranke stabilisiert [34] sowie zur Senkung vom intrakraniellen Druck und zur Verminderung vom Hirnödem führt [34, 35].

Neben dem Hauptziel der Studie, haben wir einige mögliche Einflussparameter auf den Effekt der HBOT analysiert. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Therapiewirkung ( $p=0,267$ ). Beachtlich ist aber, dass es in der Studie doppelt so viele Männer als Frauen gibt und die Frauen im Durchschnitt 7,3 Jahre älter als Männer sind. Obwohl eine ziemlich breite Altersverteilung der Patienten/Innen vorlag, war der Alter sowohl in unserer ( $p=0,500$ ), als auch in anderer Studie [20] nicht signifikant. Die Art der Operation stellte keinen Unterschied für die HBOT dar ( $p=0,449$ ). Die Idee dahinter war, herauszufinden, ob die Patienten/Innen mit nur einem CABG-Eingriff, wo eine Luftembolie eher unwahrscheinlich ist, ein besseres Outcome haben als die Patienten/Innen bei denen eine Eröffnung der großen herznahen Gefäße notwendig war. In der Studie vom Mário Augusto Cray da Costa et al wurden 519 Patienten/Innen auf die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Schlaganfalls nach kardiochirurgischen Eingriffen untersucht [36]. Es stellte sich heraus, dass eine Carotisstenose ( $p=0,03$ ), genauso wie das insulinpflichtige Diabetes mellitus ( $p=0,04$ ) und die periphere Arteriopathie relevante Risikofaktoren sind. Der Erfolg der HBOT in unserer Studie war allerdings nicht signifikant besser bei der Patienten/Innen ohne Risikofaktoren ( $p=0,883$ ). Einige Patienten/Innen in unserer Studie waren bis 21-mal mit HBOT behandelt. Die Überlegung war, dass die Anzahl der Tauchgänge mit der Verbesserung der Symptomatik korreliert. Leider konnten keine signifikante Unterschiede bestätigt werden ( $p=0,694$ ). Außerdem zeigte die Studie von Blanc P. dass die Frequenz der hämodynamischen Instabilität sowie der Bewusstseinszustand der Patienten/Innen unter HBOT keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome hat [20].

Wir haben auch analysiert, ob die Nebenparameter einen Einfluss auf die einzelnen Symptome haben. Es zeigt sich eine Korrelation zwischen der Anzahl der Tauchgänge und der Verbesserung von Sprachstörungen ( $p=0,042$ ). Die Aussagekraft dieser Resultate ist wegen einer geringen Anzahl der Patienten/Innen eingeschränkt. Außerdem gibt es einen signifikanten Unterschied in der Behandlung von Männern und Frauen mit Sprachstörungen ( $p=0,026$ ). Dieser Wert ist genauso eingeschränkt aussagekräftig, weil es von 10 Patienten/Innen mit Sprachstörungen nur eine Frau gibt.

## **5 Zusammenfassung**

Die hyperbare Sauerstofftherapie kann bei Patienten/Innen mit neurologischen Defiziten nach kardiochirurgischen Eingriffen eine signifikante Neurorehabilitation bewirken. Eine Verbesserung der motorischen Defiziten, der Sprachstörung, der Sehstörung sowie der Bewusstseinsstörung konnte bestätigt werden. Die untersuchten Einflussparameter waren in Bezug auf die Wirkung der HBOT nicht signifikant.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Gumpert N. Postoperative Komplikationen. [zitiert am 13.11.2015]. Available from URL: [http://www.dr-gumpert.de/html/postoperative\\_komplikationen.html#c111827](http://www.dr-gumpert.de/html/postoperative_komplikationen.html#c111827)
2. Kaulitz R, Markewitz A, Franke A, Ziemer G. Postoperative herzchirurgische Intensivmedizin. Springer-Verlag, 2013;
3. Ziemer G, Haverich A. Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen. Springer-Verlag, 2009.
4. Wikipedia - "Hyperbare Oxygenierung". [zitiert am 12.11.2015] Available from URL: [https://de.wikipedia.org/wiki/Hyperbare\\_Oxygenierung](https://de.wikipedia.org/wiki/Hyperbare_Oxygenierung)
5. Kindwall EP, Whelan HT. Hyperbaric medicine Practice. Best Publishing Company, 2014.
6. LKH Graz Website - "Geschichte der Grazer Druckkammer". [zitiert am 16.11.2015] Available from URL: [http://chirurgie.uniklinikumgraz.at/thorax\\_und\\_hyperbare\\_chirurgie/Abteilung/Druckkammer/Seiten/Geschichte-der-Grazer-Druckkammer.aspx](http://chirurgie.uniklinikumgraz.at/thorax_und_hyperbare_chirurgie/Abteilung/Druckkammer/Seiten/Geschichte-der-Grazer-Druckkammer.aspx)
7. Wikipedia - "Thermische Zustandsgleichung idealer Gase". [zitiert am 19.11.2015] Available from URL: [https://de.wikipedia.org/wiki/Thermische\\_Zustandsgleichung\\_idealer\\_Gase#Gesetz\\_von\\_Boyle-Mariotte](https://de.wikipedia.org/wiki/Thermische_Zustandsgleichung_idealer_Gase#Gesetz_von_Boyle-Mariotte)
8. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. Hogrefe Publishing, 2009;
9. Webseite der klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie. "Wirkmechanismen der HBO". [zitiert am 20.12.2015]. Available from URL: <http://www.medunigraz.at/cms/cms.php?pageName=13302>
10. Zhang JH. Hyperbaric Oxygen for neurological disorders. Best Publishing Company, 2008.

11. Kern R, Grond M, Haberl R, Stingele R, Veltkamp R. Prehospital management of patients with suspected acute stroke. Notfall + Rettungsmedizin. 2008;11(3):159-65.
12. Heiden C. Die Hyperbare Sauerstofftherapie im Therapiekonzept für CO-Vergiftung und Rauchgasintoxikation. Verband Deutscher Druckkammerzentren e.V., 2013. [zitiert am 09.12.2015] Available from URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-231/Abschluss-HBO-Kohlenmonoxid.pdf>
13. Verband Deutscher Druckkammerzentren. " Tauchunfall – Dekompressionskrankheit". [zitiert am 09.12.2015] Available from URL: <http://www.vdd-hbo.de/tauchunfall/>
14. Druckkammerzentrum Rhein Main Taunus GmbH. " Gasbrand - Weichteilinfektionen". [zitiert am 12.12.2015]. Available from URL: <http://www.hbo-rmt.de/de/content/gasbrand-weichteilinfektionen>
15. Druckkammerzentrum Rhein Main Taunus GmbH. " Gasbrand - Weichteilinfektionen". [zitiert am 12.12.2015]. Available from URL: <http://www.hbo-rmt.de/de/content/diabetisches-fuBfsyndrom-wundheilungsstörung>
16. Druckkammerzentrum Rhein Main Taunus GmbH. " Strahlenspätchäden". [zitiert am 15.12.2015]. Available from URL: <http://www.hbo-rmt.de/de/content/strahlenspätchäden>
17. Druckkammerzentrum Rhein Main Taunus GmbH. " Aseptische Knochennekrose - Morbus Ahlbäck- Osteomyelitis". [zitiert am 15.12.2015]. Available from URL: <http://www.hbo-rmt.de/de/content/aseptische-knochennekrose-morbus-ahlbäck-osteomyelitis>
18. Druckkammerzentrum Rhein Main Taunus GmbH. " Behandlung von Hörsturz und Knalltraumata". [zitiert am 16.12.2015]. Available from URL: <http://www.hbo-rmt.de/de/content/behandlung-von-tinnitus>

19. Ziser A, Adir Y, Lavon H, Shupak A. Hyperbaric oxygen therapy for massive arterial air embolism during cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999;117(4):818-21.
20. Blanc P, Boussuges A, Henriette K, Sainty JM, Deleflie M. Iatrogenic cerebral air embolism: importance of an early hyperbaric oxygenation. *Intensive care medicine*. 2002;28(5):559-63.
21. Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(2):571-4.
22. Schabitz WR, Schade H, Heiland S, Kollmar R, Bardutzky J, Henninger N, et al. Neuroprotection by hyperbaric oxygenation after experimental focal cerebral ischemia monitored by MRI. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(5):1175-9.
23. Sunami K, Takeda Y, Hashimoto M, Hirakawa M. Hyperbaric oxygen reduces infarct volume in rats by increasing oxygen supply to the ischemic periphery. *Critical care medicine*. 2000;28(8):2831-6.
24. Badr AE, Yin W, Mychaskiw G, Zhang JH. Effect of hyperbaric oxygen on striatal metabolites: a microdialysis study in awake freely moving rats after MCA occlusion. *Brain research*. 2001;916(1-2):85-90.
25. Chang CF, Niu KC, Hoffer BJ, Wang Y, Borlongan CV. Hyperbaric oxygen therapy for treatment of postischemic stroke in adult rats. *Experimental neurology*. 2000;166(2):298-306.
26. Veltkamp R, Warner DS, Domoki F, Brinkhous AD, Toole JF, Busija DW. Hyperbaric oxygen decreases infarct size and behavioral deficit after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain research*. 2000;853(1):68-73.
27. Henninger N, Kuppers-Tiedt L, Sicard KM, Gunther A, Schneider D, Schwab S. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen therapy monitored by MR-imaging after embolic stroke in rats. *Experimental neurology*. 2006;201(2):316-23.

28. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1986;17(3):472-6.
29. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1995;26(4):627-34; discussion 35.
30. Lou M, Eschenfelder CC, Herdegen T, Brecht S, Deuschl G. Therapeutic window for use of hyperbaric oxygenation in focal transient ischemia in rats. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(2):578-83.
31. Lee YS, Chio CC, Chang CP, Wang LC, Chiang PM, Niu KC, et al. Long course hyperbaric oxygen stimulates neurogenesis and attenuates inflammation after ischemic stroke. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:512978.
32. Matchett GA, Martin RD, Zhang JH. Hyperbaric oxygen therapy and cerebral ischemia: neuroprotective mechanisms. *Neurological research*. 2009;31(2):114-21.
33. Nemoto EM, Betterman K. Basic physiology of hyperbaric oxygen in brain. *Neurological research*. 2007;29(2):116-26.
34. Veltkamp R, Siebing DA, Sun L, Heiland S, Bieber K, Marti HH, et al. Hyperbaric oxygen reduces blood-brain barrier damage and edema after transient focal cerebral ischemia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(8):1679-83.
35. Calvert JW, Cahill J, Zhang JH. Hyperbaric oxygen and cerebral physiology. *Neurological research*. 2007;29(2):132-41.
36. Costa MA, Gauer MF, Gomes RZ, Schafranski MD. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2015;30(3):365-72.