

Diplomarbeit

**Einsatzgebiete der Hyperbaren Oxygenation
Ergebnisse aus experimentellen und klinischen Anwendungen. Eine
kritische Analyse der aktuellen Literatur**

eingereicht von
Dominik Maurer

geb.26.04.1987

zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Universitätsklinik für Chirurgie
Klinische Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie**

unter der Anleitung von
Univ.Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Juettner

Graz, im Februar 2014

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 27.02.2014

Dominik Maurer

Anmerkung: Zur Erleichterung der Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Im Sinne der geschlechtlichen Gleichberechtigung sind sämtliche personenbezogenen Formulierungen selbstverständlich auch für das weibliche Geschlecht gültig.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

So danke ich in erster Linie Frau Univ.Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Juettner für die exzellente fachliche Beratung sowie ausgezeichnete Unterstützung. Nur unter dem Wissen um ihre jederzeit verlässliche Betreuung konnte die Diplomarbeit in der Art und Weise erstellt werden.

Mein persönlicher Dank geht an meine Familie, welche mich während meines ganzen Studiums mit allen Mitteln und Möglichkeiten unterstützt hat. Ohne den Rückhalt meiner Eltern sowie Motivation durch meine kleinen Geschwister wäre weder diese Arbeit noch mein Studium möglich gewesen.

Zusammenfassung:

Die hyperbare Sauerstofftherapie stellt ein therapeutisches Verfahren dar, bei welchem ein Patient in einer Überdruckkammer bei Umgebungsdrücken von mehr als einer Atmosphäre reinen Sauerstoff atmet. Auf der Basis der Gasgesetze nach Boyle-Mariotte, Dalton und Henry geht dabei ein Vielfaches der bei atmosphärischem Druck physikalisch im Blutplasma gelösten Sauerstoffmenge in Lösung über. Unter hyperbaren Bedingungen ergeben sich dadurch besondere Wirkungen des Sauerstoffs auf die verschiedenen Gewebe des menschlichen Körpers. Neben funktionellen Veränderungen wie Vasokonstriktion und Ödemreduktion, antibakterieller Wirkung über freie Sauerstoffradikale, Verbesserung der leukozytären Phagozytose sowie Reoxygenierung mitochondrialer Enzyme, induziert hyperbarer Sauerstoff auch morphologische Gewebsveränderungen durch Förderung von Angiogenese, de-novo-Gefäßentstehung, Kollagenbildung sowie Neurogenese. Zudem zeigt sich über die Hemmung der Leukozytenadhäsion am Gefäßendothel auch eine Beeinflussung der Interaktion verschiedener Gewebe. Durch die Hemmung der neuronalen Apoptose beeinflusst die HBO auch die zelluläre Signaltransduktion. Nebenwirkungen und Komplikationen der HBO können sowohl durch den Druckwechsel bzw. Überdruck als auch durch die Sauerstofftoxizität bedingt sein. Generell ist die HBO jedoch eine sehr sichere Therapieform, so dass sich eine absolute Kontraindikation zur HBO lediglich aus einem unbehandelten Spannungspneumothorax sowie Behandlung mit gewissen Chemotherapeutika ergibt. Nach der UHMS ist die HBO derzeit bei 15 verschiedenen Erkrankungen als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes indiziert. Die Zielsetzung der vorliegenden Diplomarbeit bestand darin, eine Übersicht über die aktuelle experimentelle und klinische Datenlage zu den Einsatzgebieten der HBO zu fertigen. Auf der Basis einer Literaturrecherche wurde dabei auf unterschiedlichen medizinischen Datenbanken wie ‚pubmed‘, und ‚cochrane library‘ sowie in HBO-Fachbüchern nach den aktuellen experimentellen und klinischen HBO-Publikationen der letzten beiden Jahrzehnte gesucht. Die Festlegung der hier ausgewerteten Einsatzgebiete der HBO wurde anhand der gefundenen rezenten Datenlage in Abstimmung mit den UHMS-Indikationen sowie auf der Basis der physiologischen und biochemischen Effekte der HBO getroffen. Demnach wurde bei jedem Einsatzgebiet eine Beschreibung des aktuellen Wissensstands zu den

HBO-Wirkmechanismen, der sich daraus ergebenden Rationale für den klinischen HBO-Einsatz sowie eine Übersicht über die aktuelle klinische Datenlage erarbeitet.

Bei Infektionskrankheiten wird die HBO erfolgreich in der Behandlung von nekrotisierenden Weichteilinfektionen, chronisch refraktärer Osteomyelitis, opportunistischen Pilzinfektionen sowie Hirnabszessen angewandt. Zentrale Wirkmechanismen der HBO stellen dabei die direkten bakterio-statischen und bakteriziden Effekte hyperbaren Sauerstoffs, die Verbesserung der leukozytären Phagozytose sowie synergistische Effekte zwischen HBO und Antibiotika beziehungsweise Antimykotika dar. Der Einsatz der HBO bei chronisch nichtheilenden Wunden wie dem diabetischen Fußsyndrom sowie strahleninduzierter Gewebsschäden ergibt sich aus der positiven Beeinflussung der Wundheilungsprozesse über Induktion von Gefäßneubildung und Kollagenisierung. Durch die Hemmung von Ischämie-Reperfusionssyndrom und Lipidperoxidation wirkt sich die HBO positiv auf den Erhalt ischämisch geschädigter Gewebe aus. Daher wird die HBO bei akuten kardialen und zerebralen Ischämien, in der Transplantationsmedizin sowie bei traumatischen Gewebsverletzungen eingesetzt. In der Neurotraumatologie wird die HBO sowohl in der Akutphase nach Schädelhirntrauma als auch zur Behandlung chronischer Folgeschäden herangezogen. Der Hauptangriffspunkt der HBO liegt dabei in der Begrenzung des sekundären Hirnschadens durch Inhibierung der neuronalen Apoptose. In der Behandlung neuro-psychiatrischer Folgeschäden nach SHT zeigt sich eine deutliche Überlegenheit einer HBO unter reduziertem Behandlungsdruck (low-pressure-HBO) gegenüber normobarem Sauerstoff. Über die Reoxygenierung von mitochondrialen Enzymen der Atmungskette, Anstieg der Plasmasauerstoffkonzentration sowie Hemmung von radikalbedingter Lipidperoxidation wird der klinische Einsatz der HBO sowohl in der Akutphase als auch zur Behandlung von chronischen Folgeschäden nach verschiedenen Intoxikationen möglich.

In Anbetracht der hier ausgewerteten Datenlage ist bei vielen HBO-Indikationen der klinische Einsatz der HBO experimentell begründbar, jedoch kann vor allem bei neueren Einsatzgebieten der aktuelle experimentelle Wissensstand klinisch noch nicht bestätigt werden. Zukünftige Anforderungen an die HBO-Forschung, wie die Ausweitung standardisierter HBO-Protokolle, Objektivierung der Patientenselektion sowie Durchführung multizentrischer HBO-Studien müssen jedoch im Sinne der evidenzbasierten Medizin erfüllt werden.

Abstract

Hyperbaric Oxygen Therapy is a therapeutic procedure, during which a patient is breathing pure oxygen in a hyperbaric chamber under pressures higher than one atmosphere. Based on the laws of Boyle-Mariotte, Dalton and Henry the amount of oxygen in the plasma under hyperbaric conditions is many times higher than at sea-level. Hyperbaric oxygen exerts specific ways of action in the human body. Functional effects comprise vasoconstriction, edema reduction, antibacterial properties due to reactive oxygen species, improvement of leukocytic phagocytosis as well as reoxygenation of mitochondrial enzymes. Hyperbaric oxygen also induces morphologic tissue alterations by promoting angiogenesis, formation of new vessels, collagen formation and neurogenesis. Furthermore an influence on the interaction of different tissues can be seen by the inhibition of leucocyte adhesion to the vascular endothelium. Due to inhibition of neuronal apoptosis HBO also affects cellular signal transduction pathways. Side effects and complications of HBO can be caused by the change of ambient pressure or by elevated pressure as well as oxygen toxicity. In general HBO is considered to be a very safe treatment. The only absolute contraindications to HBO arise from untreated pneumothorax and treatment with certain chemotherapeutic agents. According to the UHMS HBO is indicated as part a of multimodal treatment concept in 15 different conditions. The purpose of the present diploma thesis was to draw up an overview of the current experimental and clinical data on HBO-applications. Based on a literature research several medical databases like , pubmed' and ,cochrane library' as well as HBO-textbooks were searched for experimental and clinical HBO-papers of the last two decades. HBO-applications assessed in this paper were defined as a result of their representation in recent literature and their incorporation in the UHMS-indications on the basis of physiologic and biochemical effects of HBO. Every HBO-application was analysed for the current state of knowledge on HBO-mechanisms of action and the resulting rationale for the HBO-use in clinical practice followed by an overview of the recent clinical data.

In infectious diseases HBO is used successfully in the treatment of necrotizing soft tissue infections, chronic refractory osteomyelitis, opportunistic fungal infections and cerebral abscesses. The herein working HBO-mechanisms include the direct

bacteriostatic and bactericidal effects of hyperbaric oxygen, improvement of leukocytic phagocytosis as well as a synergistic effect between oxygen and a number of antibiotics and antimycotics. The use of HBO in the treatment of chronic non-healing wounds can be attributed to the positive effects of HBO on wound healing by the induction of neovascularisation and collagen formation. Due to inhibition of ischemia-reperfusion injury and lipid peroxidation HBO has a positive impact on the preservation of post-ischemic tissues. Therefore HBO is used in the treatment of acute myocardial and cerebral ischemia, in transplantation medicine and also after traumatic soft tissue injuries. In Neurotraumatology HBO is applied both in treatment of acute and chronic traumatic brain injury (TBI) to prevent and to treat long-term sequelae. The main HBO-effect in this case is based on the limitation of secondary brain damage by inhibition of neuronal apoptosis. In the treatment of neuro-psychiatric sequelae after TBI a markedly advantage of HBO under a reduced pressure (low-pressure-HBO) compared to normobaric oxygen can be stated. By the reoxygenation of mitochondrial enzymes of the respiratory chain, increased oxygen concentration in plasma as well as inhibition of free radical caused lipid peroxidation, the use of HBO in acute-phase therapy and treatment of long-term sequelae after several intoxications is possible.

Considering the evaluated data, the use of HBO in clinical practice can be justified for many HBO-indications. Especially in newer HBO-applications the recent state of knowledge from experimental studies can yet not be confirmed by clinical results. Further requirements for HBO-research like the definition of standardised HBO-protocols, objectification of patient selection criteria and conduct of multicentre HBO-trials need to be met in terms of evidence-based medicine.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	11
1.1 Definition der hyperbaren Oxygenation (HBO).....	11
1.2 Geschichtlicher Hintergrund	11
1.3 Physikalische Grundlagen der hyperbaren Oxygenation	14
1.3.1 Das Gesetz von Boyle-Mariotte.....	14
1.3.2 Das Partialdruckprinzip von Dalton.....	15
1.3.3 Das Löslichkeitsprinzip von Gasen in Flüssigkeiten nach Henry	16
1.4 Auswirkungen der hyperbaren Oxygenation auf den Organismus – Physiologie und Biochemie der HBO	16
1.4.1 Gastransport unter hyperbarer Oxygenation	17
1.4.2 Auswirkungen der HBO auf das Gefäßsystem.....	19
1.4.3 Auswirkungen der HBO auf Blutzellen	20
1.4.4 Pharmakologische Wirkung der HBO auf Bakterien	21
1.4.5 Auswirkungen der HBO auf Knochen- und Bindegewebe.....	25
1.4.6 Auswirkungen der HBO auf Nervengewebe und die Blut-Hirn-Schranke.....	26
1.4.7 Ausgewählte biochemische Effekte der HBO.....	27
1.5 Nebenwirkungen und Komplikationen der HBO.....	29
1.5.1 Komplikationen durch Überdruckbehandlung.....	29
1.5.2 Nebenwirkungen durch Sauerstofftoxizität	30
1.6 Technische Umsetzung der hyperbaren Oxygenationstherapie	33
1.7 Indikationen und Kontraindikationen der hyperbaren Oxygenationstherapie	38
1.7.1 Indikationen der hyperbaren Oxygenation	38
1.7.2 Kontraindikationen der hyperbaren Oxygenation	40
1.8 Die hyperbare Oxygenation und die Tauchmedizin	41
1.8.1 Die Dekompressionserkrankung	41
1.8.2 Therapie von Dekompressionskrankheit und Gasembolie	45
2. Material und Methoden.....	48
3. Einsatzgebiete der Hyperbaren Oxygenation	49
3.1 HBO bei Infektionskrankheiten	50
3.1.1 HBO bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen	50
3.1.2 HBO bei chronisch refraktärer Osteomyelitis	62
3.1.3 HBO bei opportunistischen Pilzinfektionen	72
3.1.4 HBO bei intrakraniellen Abszessen	78

3.2 HBO in der Wundheilung	86
3.2.1 Einflüsse der HBO auf Wundheilungsprozesse	87
3.2.2 HBO beim diabetischen Fußsyndrom.....	97
3.2.3 HBO bei chronischen strahleninduzierten Weichteil- und Knochenschäden	108
3.3 HBO bei akuten ischämischen Ereignissen.....	119
3.3.1 Einfluss der HBO auf den Ischämie-Reperfusionsschaden.....	119
3.3.2 HBO bei akuten traumatischen Ischämien – Crush-Verletzung und Kompartmentsyndrom.....	126
3.3.3 HBO beim akuten Koronarsyndrom	139
3.3.4 HBO in der Transplantationsmedizin	148
3.3.4.1 HBO bei Lebertransplantationen	148
3.3.4.2 HBO bei Nierentransplantationen	154
3.3.5 HBO beim akuten ischämischen Insult.....	160
3.4 HBO in der Neurotraumatologie	174
3.4.1 HBO beim akuten Schädel-Hirn-Trauma	175
3.4.2 HBO in der Behandlung von Spätfolgen nach Schädel-Hirn-Trauma	186
3.5 HBO bei verschiedenen Intoxikationen.....	194
3.5.1 HBO bei der Kohlenmonoxidvergiftung	194
3.5.2 HBO bei Blausäure- / Zyanidintoxikation	213
3.5.3 HBO bei Vergiftungen durch Methämoglobinbildner	217
3.5.4 HBO bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen.....	221
4. Diskussion.....	226
5. Anhang	235
Glossar, Abkürzungen	235
Abbildungsverzeichnis.....	241
Tabellenverzeichnis.....	243
Referenzen	245
Lebenslauf	277

1. Einleitung

1.1 Definition der hyperbaren Oxygenation (HBO)

Die hyperbare Oxygenation, kurz HBO, ist ein medizinisch-therapeutisches Verfahren, bei welchem ein Patient in einer Überdruckkammer 100% Sauerstoff unter einem Umgebungsdruck höher als auf Meeresniveau (> 1 atmosphere absolute, ATA) ventiliert. Ausschlaggebend dabei sind die Kombination von reinem Sauerstoff und Überdruckumgebung sowie die systemische Applikation via Ventilation. Eine Beatmung mit 100% Sauerstoff unter normobaren Bedingungen bzw. die rein topische Anwendung von Sauerstoff in einer Überdruckkammer entsprechen nicht der Definition der HBO (1, 2).

1.2 Geschichtlicher Hintergrund

Das heutige Verständnis der hyperbaren Oxygenation, die technische Umsetzung und die therapeutische Durchführung der HBO sind Ergebnisse einer über Jahrhunderte laufenden Entwicklung und der Verdienst von Pionieren der Wissenschaft, vor allem auf den Gebieten der Physik und Medizin.

Im Jahre 1662 legte ein britischer Wissenschaftler namens Henshaw mit dem Bau einer von ihm selbst entwickelten Überdruckkammer den Grundstein für die hyperbare Medizin. In dem mit reiner Umgebungsluft gefüllten „Domicillium“ behandelte er unterschiedlichste Patienten und postulierte darauf, dass durch seine Therapie sowohl eine Verbesserung der Verdauung, eine Unterstützung von Atmung und Schleimlösung sowie generell eine Prophylaxe vor diversen Lungenerkrankungen zu erreichen sei. Unter dem Aspekt der damaligen technischen Umsetzung sowie der Tatsache, dass die Kammer mit reiner Luft gefüllt war, waren die vermeintlichen Therapieeffekte aus heutiger Sicht wohl eher psychologischer Natur (3, 4).

Mit der Entdeckung des Sauerstoffs im Jahre 1775 durch den englischen Wissenschaftler Joseph Priestley war die Grundlage für den Beginn der hyperbaren Oxygenation im 19. Jahrhundert in Frankreich geschaffen. 1834 setzte Junod komprimierte Luft bei 2-4 ATA Druck zur Behandlung von diversen

Lungenerkrankungen ein, Pravaz baute 1837 die damals größte Druckkammer und 1879 entwickelte der französische Chirurg Fontaine eine mobile Druckkammer, die als Operationssaal für über 20 Operationen genutzt wurde. Durch die komprimierte Luft bei 2-4 ATA konnte eine effektive Inhalation von 42% Sauerstoff erreicht werden, was vor allem zur Reduktion der sonst üblichen postoperativen Zyanose führte (3, 4).

Die wohl bedeutendsten Erkenntnisse über die hyperbare Oxygenation dieser Zeit erbrachten die Wissenschaftler Paul Bert und Lorrain Smith. In seinem Werk „La Pression Barometrique“ beschrieb Paul Bert 1878 als erster die unterschiedlichsten Einflüsse hyperbaren Sauerstoffs auf den menschlichen Organismus, vor allem die Neurotoxizität des Sauerstoffs und die damit verbundenen epileptischen Anfälle. Später wurde dieser toxische Effekt des Sauerstoffs als Paul-Bert-Effekt bezeichnet. Nur elf Jahre später veröffentlichte der Brite Lorrain Smith seine Erkenntnisse über die Lungentoxizität des Sauerstoffs unter Überdruckbehandlung und noch im selben Jahrhundert kann Haldane 1895 experimentell den therapeutischen Nutzen der hyperbaren Oxygenation bei Kohlenmonoxidvergiftungen nachweisen (5).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts sorgte Orville J. Cunningham, Professor für Anästhesie an der Universität Kansas für Aufsehen. Er hatte erkannt, dass Patienten, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen litten, auf Meeresebene weniger Symptome zeigten als in größeren Höhen. Cunningham schloss daraus, dass die unterschiedlichen Luftdrücke der jeweiligen Höhen der Grund für dieses Phänomen seien. Ähnliche Erkenntnisse konnte Cunningham auch von Patienten sehen, die an der Spanischen Grippe erkrankt waren. Basierend auf diesen Beobachtungen behandelte Cunningham in den darauf folgenden Jahren Patienten mit verschiedensten Krankheitsbildern und erbaute 1928 die größte und wohl bekannteste Druckkammer aller Zeiten. Das so genannte „Steel Ball Hospital“ war 6 Stockwerke hoch, hatte 72 Zimmer, 12 Schlafzimmer pro Gang und war mit allen Annehmlichkeiten eines Hotels ausgestattet. Leider konnte Cunningham keine wissenschaftlichen Beweise für seine Therapiekonzepte liefern und so wurde das „Steel Ball Hospital“ 1930 geschlossen und während des 2. Weltkriegs aus rüstungstechnischen Gründen abgerissen (4).

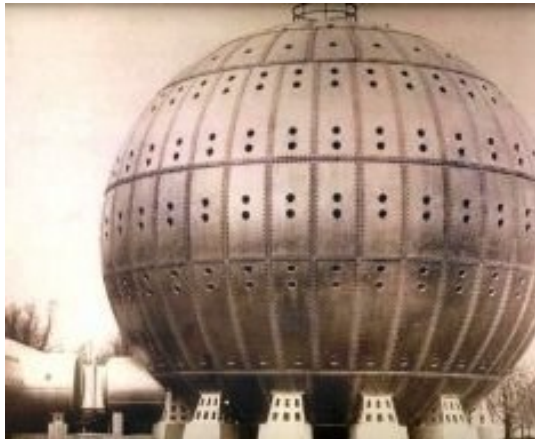


Abb. 1: Cunningham Steelball(6)

Im Jahr 1937, genau zu der Zeit als Cunninghams Steelball abgerissen wurde, waren es Behnke und Shaw, die nun als erste bei der Behandlung der Dekompressionserkrankung anstatt komprimierter Luft hyperbaren Sauerstoff verwendeten. Das Zeitalter der hyperbaren Oxygenation war nunmehr erreicht (3). Die wohl bedeutendsten Erfolge und Erkenntnisse der modernen hyperbaren Oxygenation erzielte ab 1956 der niederländische Chirurg und Ingenieur Ite Boerema, auch gern der Vater der modernen hyperbaren Medizin genannt. Boerema konnte bei seinen Experimenten an Schweinen zeigen, dass unter hyperbarer Oxygenation der Anteil des im Plasma gelösten Sauerstoffs so weit steigt, dass eine Oxygenierung des Organismus ohne Hämoglobin erreicht werden kann. Anhand dieser Ergebnisse konnte er bei herzchirurgischen Eingriffen an Kindern die Abklemmzeit der Aorta und so die Standzeit des Herzens von 3 auf 11 Minuten erhöhen (7).

Eine weitere Sensation gelang Boerema bei der Behandlung des Gasbrands mit hyperbarer Oxygenation. Er erreichte eine Senkung der Mortalitätsraten des Gasbrands um mehr als 40% und konnte eine deutliche Reduktion der Morbidität und Invalidität der Patienten verzeichnen. Inspiriert von den Erfolgen Boeremas wurden in den nächsten Jahren zahlreiche Druckkammern an großen medizinischen Zentren weltweit errichtet (7).

Mit zunehmendem wissenschaftlichem Interesse weitete sich das Einsatzgebiet der HBO in den 1960er und 1970er Jahren enorm aus. 1961 entdeckte Smith (Großbritannien) die protektive Wirkung der HBO bei cerebraler Ischämie und 1966 erkannte Saltzman (USA) die Effektivität der HBO bei der Behandlung von

Schlaganfallpatienten. Überdies wird die HBO nun erstmals bei der Behandlung der Osteomyelitis, plötzlichem Hörverlust, Myokardinfarkt und vielen anderen Krankheitsbildern angewandt. In den USA kommt es schließlich 1986 zur Gründung der „ Undersea and Hyperbaric Medical Society – UHMS, einer internationalen wissenschaftlichen Organisation für Tauch- und Überdruckmedizin mit mehr als 2000 Mitgliedern in über 50 Ländern (3).

1.3 Physikalische Grundlagen der hyperbaren Oxygenation

Die Wirkungsweise und die Effekte der hyperbaren Oxygenation unterliegen streng den physikalischen Gasgesetzen nach Boyle-Mariotte, Dalton und Henry.

1.3.1 Das Gesetz von Boyle-Mariotte

Bei idealen Gasen ist unter der Voraussetzung der Temperaturkonstanz das Verhältnis von Volumen des Gases indirekt proportional zu dessen Druck (4).

$$P \times V = \text{konstant}$$

Eine Verdoppelung des auf eine bestimmte Gasmenge wirkenden Drucks führt somit zu einer Halbierung des Volumens der Gasmenge, eine Verdreifachung des ausgeübten Drucks zur Verkleinerung des Gasvolumens auf ein Drittel und so weiter (4). Die Beziehung zwischen ausgeübtem Druck und Volumen eines Gases ist in Abb. 2 grafisch verdeutlicht.

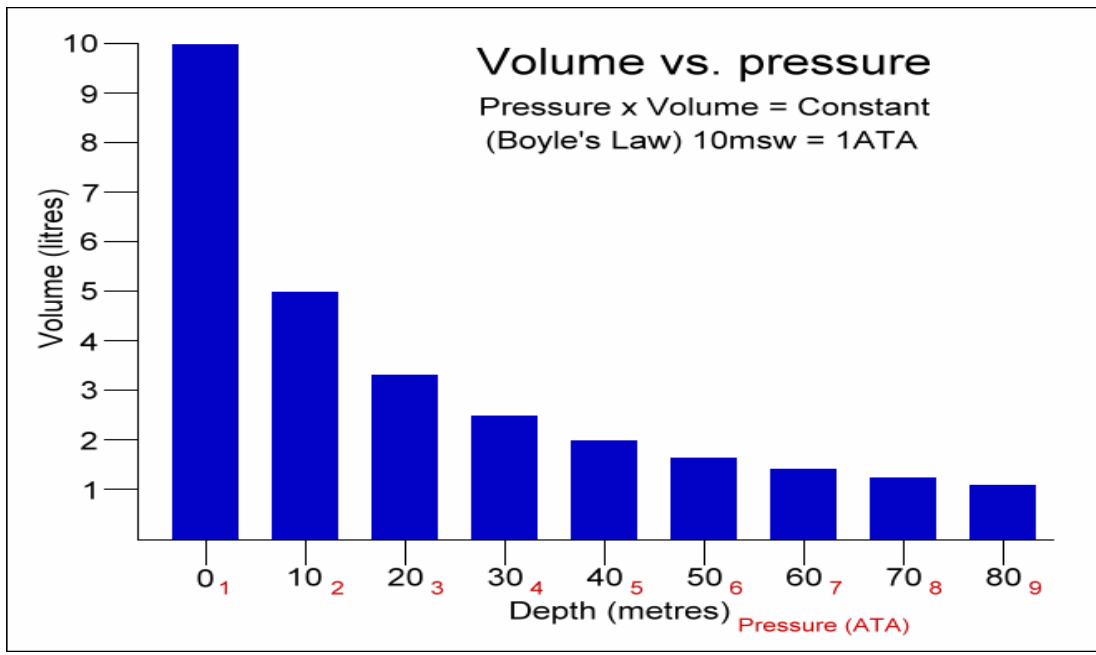


Abb. 2: Zusammenhang zwischen Volumen und Druck (8)

1.3.2 Das Partialdruckprinzip von Dalton

Nach dem Gesetz von Dalton ist in einem Gasgemisch dessen Gesamtdruck gleich der Summe der einzelnen Partialdrücke der Gase, die im Gasgemisch enthalten sind (4).

$$P_{\text{gesamt}} = P_{\text{Gas1}} + P_{\text{Gas2}} + P_{\text{Gas3}} \dots$$

Bezogen auf die Zusammensetzung der Luft ergeben sich auf Meereshöhe für die einzelnen Partialdrücke folgende Werte:

Gaskomponente	Anteil am Luftgemisch (%)	Partialdrücke der einzelnen Gaskomponenten			
		kPa	bar	mmHg	atm
Luft	100	101,3	1,013	760	1,0
Sauerstoff	21	21,3	0,21	160	0,21

Stickstoff	78	78,0	0,78	593	0,78
Kohlendioxid / andere Gase	1	1,0	0,01	7,6	0,01

Tab. 1: Luftzusammensetzung und Partialdrücke (3)

1.3.3 Das Löslichkeitsprinzip von Gasen in Flüssigkeiten nach Henry

Die Konzentration eines in einer Flüssigkeit gelösten Gases ist proportional zum Partialdruck des Gases über der Flüssigkeit bei konstanter Temperatur (9).

$$C_{\text{Gas /Fl.}} = K \times P_{\text{Gas}}$$

K: Lösungskoeffizient

(9)

Erhöht man also den auf einer Flüssigkeit lastenden Gasdruck, so geht von dem Gas zunehmend mehr in gelöster Form in die Flüssigkeit über und umgekehrt.

1.4 Auswirkungen der hyperbaren Oxygenation auf den Organismus – Physiologie und Biochemie der HBO

Um die therapeutischen Effekte der hyperbaren Oxygenation verstehen und erklären zu können, sind grundlegende Kenntnisse über die physiologischen und biochemischen Prozesse, die unter der HBO ablaufen, essentiell. In den nachfolgenden Kapiteln sind die wichtigsten Einflüsse hyperbaren Sauerstoffs auf die verschiedenen Organsysteme des Menschen dargestellt.

1.4.1 Gastransport unter hyperbarer Oxygenation

Der zentrale und bedeutendste Wirkmechanismus der hyperbaren Oxygenation besteht in der Aufnahme, dem Transport und der Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff. Zum Verständnis der Einflüsse der HBO auf die Oxygenierung des Organismus sind zunächst die physiologischen Prozesse des Sauerstofftransports und der Gewebeversorgung unter normobaren Bedingungen zu klären.

Nach alveolärer Aufnahme in der Lunge wird der Großteil des Sauerstoffs zum Transport im Gefäßsystem an Hämoglobin gebunden. Die Oxygenierungsrate des Hämoglobins, die Sauerstoffsättigung, ist direkt abhängig vom Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Gefäßsystem. Bei Atmung von Luft herrscht arteriell ein Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}) von 90-100 mmHg mit einer 95%igen Oxygenierung (= Sättigung) des Hämoglobins. Ein Abfall des P_{aO_2} auf 60 mmHg bewirkt immer noch eine Sauerstoffsättigung von 90%. Dies spiegelt den flachen Verlauf der O_2 -Bindungskurve im oberen Abschnitt wieder und erklärt, warum bei abnormaler Erniedrigung des P_{aO_2} (z.B. bei Höhengaufenthalt oder Lungenerkrankungen) lange eine ausreichend hohe Sauerstoffsättigung gewährleistet ist (10).

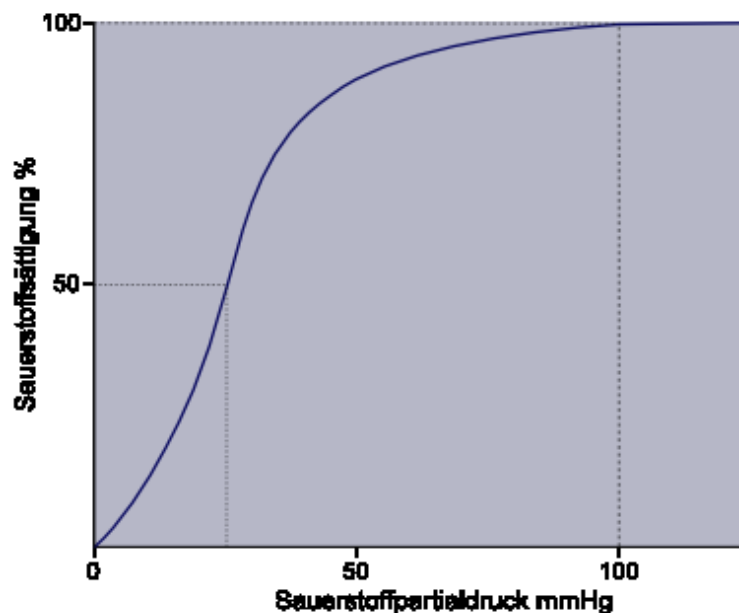


Abb. 3: Sauerstoffbindungskurve (11)

Anhand der O₂-Bindungskurve erkennt man aber auch, dass bei einer Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks über 100mmHg, durch Atmung reinen Sauerstoffs, rasch das Maximum der Sauerstoffsättigung von 100% erreicht ist.

Neben dem an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff, liegt ein kleiner Teil des O₂ im Plasma gelöst vor. Dieser gelöste Teil beträgt unter normobaren Bedingungen bei Luftatmung ca. 0,3 vol% (= 0,003 ml O₂ / ml Blut) und bei 100%iger Sauerstoffatmung 2,09 vol% (3, 10).

Durch die hyperbare Oxygenation mit einem Druck von maximal 3 ATA wird eine Steigerung des im Plasma gelösten Sauerstoffs bis zu 6,8 vol% erreicht, bei einem P_aO₂ von etwa 2200 mmHg. Die maximale O₂-Bindungskapazität des Hämoglobins liegt bei etwa 20 vol%. Daraus ergibt sich bei hyperbarer Oxygenation mit 3 ATA Druck ein arterieller O₂-Gehalt von 26,8 vol%. Bei einer O₂-Extraktionsrate im Gewebe von ca. 6 vol% ist im venösen Schenkel des Gefäßsystems somit immer noch ein O₂-Gehalt von etwas mehr als 20 vol% vorhanden, was genau dem arteriellen O₂-Gehalt des Blutes unter normobaren Bedingungen entspricht. Bei 3 ATA Druck und 100%iger Sauerstoffbeatmung ist das Hämoglobin im venösen Anteil des Gefäßsystems folglich immer noch vollkommen oxygeniert und daher eine O₂-Versorgung des Gewebes ohne Hämoglobin erreicht (3, 4).

Umgebungsdruck [ATA]	Atemgas	O ₂ -Sättigung des Hämoglobins	P _a O ₂ [mmHg]	O ₂ -Gehalt arteriell [vol%]
1	Luft	97%	100	20
1	100% O ₂	100%	670	22
2	100% O ₂	100%	1430	24
3	100% O ₂	100%	2200	26

Tab. 2: Sauerstoffmesswerte unter HBO (3, 12)

Der Abtransport von Kohlenstoffdioxid erfolgt hauptsächlich über die Bildung von Kohlensäure (H₂CO₃) mittels der erythrozytären Karboanhydrase. H₂CO₃ dissoziiert umgehend zu Bikarbonat und Protonen (H⁺). Der Großteil des CO₂ liegt folglich als im Plasma gelöstes Bikarbonat vor, nur 5% des CO₂ werden via Karbaminohämoglobin abtransportiert. Generell ist die Bindungsfähigkeit des

desoxygenierten Hämoglobins durch die zusätzliche Entfaltung von NH_2 -Gruppen größer als die des oxygenierten Hämoglobins (10).

Wie obig beschrieben, ist bei der hyperbaren Oxygenation das Hämoglobin im venösen Gefäßsystem vollständig mit Sauerstoff gesättigt. Dadurch kann kein CO_2 an die Erythrozyten gebunden und abtransportiert werden. Jedoch verursacht dies keine Probleme, da einerseits CO_2 50mal löslicher als O_2 ist und andererseits eine sofortige Umwandlung zu Bikarbonat erfolgt. Die große Pufferkapazität des Bikarbonats sorgt dafür, dass unter HBO nur eine leichte pH-Verschiebung zur Azidose erfolgt (4).

1.4.2 Auswirkungen der HBO auf das Gefäßsystem

Die hyperbare Oxygenation bewirkt Veränderungen im Gefäßsystem sowohl auf funktioneller als auch auf morphologischer Ebene. Durch den Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks unter HBO resultiert in allen Organsystemen eine Vasokonstriktion als protektiver Mechanismus gegen die toxischen Effekte des Sauerstoffs unter Hyperoxie. Die Vasokonstriktion und die damit verbundene Reduktion des arteriellen Blutflusses sind in den verschiedenen Organsystemen mit unterschiedlichem Ausmaß ausgeprägt. So ist die Reduktion des Blutflusses unter HBO im zerebralen Stromgebiet stärker ausgeprägt als z.B. im hepato-splenären Blutversorgungsareal. Begründet wird dies unter anderem mit den unterschiedlichen Sauerstoffpartialdrücken der einzelnen Organsysteme. Im Blutversorgungsgebiet der Leber herrschen durch die Zumischung des Portalvenenbluts niedrigere P_aO_2 -Werte als z.B. zerebral (5).

Auf der Mikrozirkulationsebene wird durch die HBO ebenfalls eine arterioläre Vasokonstriktion ausgelöst, welche einerseits von der Größe der Arteriolen und andererseits vom arteriellen P_aO_2 abhängt. Während in Geweben mit hohen Sauerstoffpartialdrücken eine Reduktion des arteriellen Blutflusses via Vasokonstriktion erfolgt, tritt in ischämisch-hypoxischen Geweben dieser vasokonstriktorische Effekt nicht auf. Es resultiert daher eine Umverteilung des Blutes und somit eine Umverteilung der Sauerstoffversorgung zugunsten der ischämisch-hypoxischen Areale. Dieser, als inverser steal-Effekt oder Robin-

Hood-Effekt bezeichnete Mechanismus konnte in mehreren klinischen Studien mittels Laser-Doppler-Darstellung nachgewiesen werden (4, 13).

Die arterioläre Vasokonstriktion führt über den Anstieg des präkapillären Widerstandes zur Abnahme des hydrostatischen Kapillardrucks mit der Folge, dass auch der effektive, kapilläre Filtrationsdruck reduziert wird. Dadurch wird das Filtrations-Reabsorptionsverhältnis im Kapillarbereich in Richtung Reabsorption verschoben und somit ein antiödematöser Effekt durch die HBO erzielt (13).

Auf morphologischer Ebene führt die HBO zu einer Steigerung der Neovaskularisationsrate in hypoxischen Wundbereichen. Dies geschieht vor allem durch die vermehrte Synthese von VEGF (= Vascular Endothelial Growth Factor) sowie durch die stimulierte Proliferation von Endothelzellen und Fibroblasten unter HBO. So konnte tierexperimentell eine Korrelation der Dichte neugebildeter Kapillaren mit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration gezeigt werden, mit der Schlussfolgerung, dass hohe Sauerstoffpartialdrücke in Geweben die angiogenetische Antwort auf Proliferationsreize unterstützen (13).

Sowohl die protektive Vasokonstriktion, die mikrozirkulatorische Blutumverteilung als auch die Steigerung der Angiogenese sind zentrale, therapeutisch-nutzbare Effekte der HBO in der Förderung von Wundheilungsprozessen.

1.4.3 Auswirkungen der HBO auf Blutzellen

Durch die Verformbarkeit der konkav-scheibenförmigen Erythrozyten ist der Blutfluss auch durch Gefäße gewährleistet, deren Durchmesser kleiner als der der Erythrozyten ist. Unter hyperbarer Oxygenation nimmt die Verformbarkeit der roten Blutzellen zu, wodurch die Blut- und Sauerstoffversorgung auf kapillärer Ebene gesteigert wird. Jedoch herrscht zwischen Erhöhung der Verformung der Erythrozyten und der Erhöhung des Umgebungsdrucks kein linearer Zusammenhang. Sowohl in tier-experimentellen Studien an Ratten als auch bei Untersuchungen an Menschen konnte gezeigt werden, dass eine Steigerung der Deformierung der Erythrozyten bei einem Umgebungsdruck von 2 ATA (= 202,6 kPa) resultiert, hingegen bei 2,8 ATA (= 283,6 kPa) die Verformung der Erythrozyten wieder abnimmt (4, 5).

Bei der Betrachtung der Leukozyten sind die Auswirkungen der HBO vor allem auf die neutrophilen Granulozyten von Bedeutung. Neutrophile Granulozyten benötigen Sauerstoff zur Bildung toxischer Radikale, wie Peroxide und Superoxide, sowie zur Phagozytose von Bakterien. Die Produktion der für Bakterien toxischen Radikale ist dabei direkt abhängig von der Menge an verfügbarem Sauerstoff. Die hyperbare Oxygenation führt also durch die Erhöhung des Sauerstoffangebots sowohl zur Erhöhung der Bakterizidie als auch zur Verbesserung der Phagozytoseleistung der Leukozyten (4, 13).

Ein weiterer Effekt der HBO betrifft die Rolle der neutrophilen Granulozyten bei der Reperfusion ischämischer Gewebe. Durch eine beta-2-Integrin abhängige Adhäsion neutrophiler Granulozyten an ischämisch geschädigten Endothelzellen mit nachfolgender Freisetzung freier Radikale und Proteasen kommt es in den reperfundierten Arealen zur Gewebsnekrose und Ödembildung (13) . Bei der Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff wird die Funktion des beta-2-Integrins inhibiert, wodurch die Adhäsion der neutrophilen Granulozyten abnimmt. So konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass die HBO-induzierte Inhibierung der Neutrophilenadhäsion eine Verringerung des Reperfusionsschadens unter anderem an Gehirn-, Herz- oder Skelettmuskelgewebe zur Folge hat (14).

1.4.4 Pharmakologische Wirkung der HBO auf Bakterien

Gemäß ihrem Wachstumsverhalten mit oder ohne Sauerstoff lassen sich Bakterien generell in drei Hauptgruppen einteilen:

1. Aerobe Bakterien:

Aerobier wachsen unter der Anwesenheit von Sauerstoff, indem sie ihn als Akzeptor für Protonen nutzen. Die im Stoffwechsel anfallenden Protonen wären in überschüssiger Menge toxisch für diese Bakterien (15) .

2. Anaerobe Bakterien:

Sie nutzen als Protonenakzeptor organische Stoffe wie Pyruvat und Laktat. Sauerstoff ist für diese Gruppe der Bakterien schädlich, wobei die meisten medizinisch relevanten Anaerobier kurzzeitige O₂-Expositionen tolerieren und erst nach einigen Stunden in aerobem Milieu irreversibel geschädigt sind (15) .

3. Fakultativ anaerobe Bakterien:

Viele aerobe Bakterien, unter anderem aus den Gattungen der *Escherichae* oder *Klebsiellae*, können durch die Umschaltung auf den anaeroben Stoffwechselweg sowohl in sauerstoffhaltiger als auch sauerstofffreier Umgebung wachsen (15).

Die Effekte der hyperbaren Oxygenation auf Bakterien sind in erster Linie vom Wachstumsverhalten der einzelnen Bakteriengruppen unter der Anwesenheit von Sauerstoff abhängig.

Aerobe Bakterien zeigen ein biphasisches Verhalten auf eine Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks. Unter Anwesenheit von 100% Sauerstoff weisen diese Bakterien bis zu einem Umgebungsdruck von 1,5 ATA eine Zunahme ihrer Wachstumsraten auf. Eine weitere Erhöhung dieses Druckes und somit auch des Sauerstoffpartialdruckes hat jedoch eine deutliche Inhibierung des bakteriellen Wachstums zur Folge (5). Auf aerobe bzw. fakultativ anaerobe Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium diptheriae* oder *Escherichia coli* wirkt die hyperbare Oxygenation bakteriostatisch (4). Um bei diesen Gruppen von Bakterien eine Bakterizidie erzeugen zu können, wären Umgebungsdrücke bzw. Therapiedauern nötig, welche jenseits der klinisch einsetzbaren therapeutischen Breite liegen. So müsste beispielsweise bei *Pseudomonas aeruginosa* eine Therapie über 24 Stunden unter einem Druck von 3 ATA erfolgen um bakterizid wirken zu können (4).

Die molekularen Mechanismen der bakteriostatischen Wirkung hyperbaren Sauerstoffs basieren vor allem auf der Inhibierung der Aminosäure- und Proteinbiosynthese in aeroben Bakterien. Dies geschieht unter anderem durch eine verminderte Bereitstellung von Substraten für die RNS-Transkription, sowie durch Oxidation von Sulfhydryl-haltigen Aminosäuren wie Methionin in Proteinen mit enzymatischer Schlüsselfunktion. Überdies führt die HBO zu einer Reduktion der DNS-Synthese sowie über Superoxide zu direkten Mutationen der DNS (4).

Ein weitaus bedeutenderer Mechanismus, welcher vor allem Auswirkung auf anaerobe Bakterien hat, ist die Bildung von freien Sauerstoffradikalen (ROS = reactive oxygen species). Dabei laufen mit zunehmender Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks bei der HBO folgende Reaktionen ab, mit dem Endprodukt von hoch reaktiven Hydroxylradikalen:

	Reaktion	Beschreibung
1.	$O_2 + e^- \rightarrow O_2^*$	Bildung von Sauerstoff-Superoxyd-Radikalen durch Redox-Reaktionen in Mitochondrien
2.	$2 O_2^* + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$	Umwandlung der Superoxydradikale zu Wasserstoffperoxyd in wässrigem Milieu.
3.	$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^* + OH$	Reaktion von Wasserstoffperoxyd mit metallischen Ionen wie Eisen oder Kupfer. Bildung von hoch reaktiven Hydroxyl-Radikalen

Tab. 3: Bildung freier Radikale (5)

Die in diesem Reaktionsprozess entstandenen Hydroxylradikale führen unter Reaktion mit DNS, Proteinen, Lipiden und Kohlenhydraten zu strukturellen Schäden der bakteriellen Zelle, wie z.B. zur Zerstörung von Membranlipiden via Lipidperoxidation (5) .

Die Fähigkeit der Bakterien zur Abwehr von freien Radikalen resultiert aus dem Vorhandensein von Enzymen, welche die freien Radikale umwandeln. Die dabei involvierten Enzyme sind die Superoxid-Dismutase, Katalase, Glutathion-Peroxidase sowie die NADH-Oxidase, wobei vor allem die Superoxid-Dismutase den Hauptmechanismus der Abwehrreaktion einnimmt (5). Die Umwandlung der Hydroxylradikale zu Wasser und Sauerstoff läuft dabei wie folgt ab:

	Reaktion	Enzym	Beschreibung
1.	$2 O_2^* + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$	Superoxid-Dismutase	Intrazelluläre Umwandlung der Superoxid-Radikale zu Wasserstoffperoxyd und Sauerstoff.
2.	$H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$	Katalase, Glutathion-Peroxidase	Abbau des Wasserstoffperoxyds zu Wasser und Sauerstoff. Verhinderung der Bildung von Hydroxylradikalen.

Tab. 4: Abwehrreaktionen gegen Hydroxylradikale (5)

Alle aeroben Bakterien besitzen sowohl die Superoxiddismutase als auch die Katalase und können so die freien Sauerstoffradikale abbauen. Reine Anaerobier

hingegen, welche weder auf die Superoxiddismutase noch die Katalase zurückgreifen können, werden von den ROS irreversibel geschädigt (5).

Mittels der obig beschriebenen Reaktionen, ausgelöst durch hyperbaren Sauerstoff, ist es somit möglich sowohl aerobe Bakterien bakteriostatisch, vor allem aber anaerobe Infektionen bakterizid behandeln zu können. Überdies wird durch die HBO die Toxinproduktion von anaeroben Bakterien gehemmt. So kommt es beispielsweise bei *Clostridium perfringens*, dem Erreger des Gasbrands, zur Hemmung der Produktion von alpha-Toxin, einer Lecithinase, welche zur Zerstörung von Zellmembranen und Erhöhung der kapillären Permeabilität führt (4).

Neben den direkten pharmakologischen Wirkungen beeinflusst die HBO auch indirekt über die Steigerung der Aktivität verschiedener Antibiotika das bakterielle Zellwachstum. In anaerobem Milieu bzw. unter hypoxischen Bedingungen ist der transmembranöse Transport von Aminoglykosiden in die bakterielle Zelle aufgrund der Abnahme bakterieller Chinon-Redox-Reaktionen sowie eines niedrigeren Transmembranpotentials vermindert. Durch die Anhebung des pO_2 mittels HBO wird die intrazelluläre Aufnahme von Aminoglykosiden gesteigert und so die Aktivität des Antibiotikums optimiert. Neuere Studien geben Anzeichen darauf, dass ein erhöhter pO_2 die Wachstumssuppression von Bakterien nach antibiotischer Exposition positiv beeinflusst (= postantibiotischer Effekt, PAE). So konnte beim Aminoglykosid Tobramycin unter Hyperoxie eine zweifache Verlängerung des PAE gegen *Pseudomonas aeruginosa* gezeigt werden. Zudem potenziert die HBO den Effekt einiger Folsäureantagonist-Antibiotika. In-vitro-Studien ergaben, dass unter HBO (98% O_2 , 2,8 ATA) eine signifikante Abnahme der minimal inhibitorischen sowie bakteriziden Konzentration von Trimethoprim gegen *E.coli* einhergeht. Interessanterweise ist jedoch die bakterizide Aktivität von Metronidazol unter anaeroben Bedingungen am Optimum und in aerobem Milieu reduziert oder gar aufgehoben. Dies verdeutlicht, dass die Einflüsse der HBO auf die Aktivität gewisser Antibiotika spezifisch für die jeweiligen Substanzen sowie bakteriellen Spezies sind und daher nicht verallgemeinert propagiert werden können (4).

1.4.5 Auswirkungen der HBO auf Knochen- und Bindegewebe

Die Effekte hyperbaren Sauerstoffs auf Knochen und Bindegewebe sind vor allem bei der Wiederherstellung dieser Gewebe von Bedeutung und stellen daher zentrale Wirkmechanismen von Wundheilungsprozessen dar.

Unter Anwesenheit hyperbaren Sauerstoffs bei einem Gewebedruck von 30-80 mmHg konnten in vitro eine Stimulation der Fibroblastenaktivität sowie eine Steigerung der Endothelzellreplikationsraten festgestellt werden. Des Weiteren ist die Kollagensynthese innerhalb physiologischer Grenzen direkt abhängig vom Sauerstoffpartialdruck im Gewebe. Die Grundlage dafür ist die sauerstoffabhängige Hydroxylierung der Aminosäure Prolin im Kollagenmolekül, welche den entscheidenden Schritt in der Kollagensynthese darstellt (5, 16).

Frühere experimentelle Daten ließen darauf schließen, dass die maximale Kollagensyntheserate bei einem Gewebe- pO_2 von 200mmHg erreicht sei, wobei neuere Studien mittlerweile von einem Maximum der Kollagenbildung bei einem Gewebesauerstoffpartialdruck von bis zu 1000mmHg ausgehen (5). Dies verdeutlicht die positive Korrelation von Gewebe- pO_2 und Kollagensynthese. Neben der quantitativen Erhöhung der Kollagenbildung beeinflusst die HBO aber auch die Quervernetzung der Kollagenmoleküle untereinander, wodurch die Endfestigkeit des neu gebildeten Gewebes zunimmt (16).

In hypoxischen Knochenarealen verursacht die HBO eine Aktivitätssteigerung sowohl der Osteoklasten als auch der Osteoblasten. Dies führt zu verbessertem Abbau von nekrotischem Material im Knochen via Osteoklastenaktivität sowie zur Optimierung von knöchernen Remodellingprozessen durch die Osteoblasten. So konnte bei freien Knochentransplantaten eine raschere Einheilung beschrieben werden (17).

1.4.6 Auswirkungen der HBO auf Nervengewebe und die Blut-Hirn-Schranke

Eine Vielzahl von in-vivo und in-vitro Studien hat gezeigt, dass die HBO einen positiven Einfluss auf die Neurogenese hat, wobei die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind. Eine zentrale Rolle soll dabei die Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege und Transkriptionsfaktoren spielen, wie z.B. der hypoxie-induzierte Faktor HIF-1alpha oder das cAMP-abhängige Bindeprotein (CREB). HIF-1alpha unterstützt einerseits über die Aktivierung von VEGF und EPO direkt die Neurogenese, führt jedoch andererseits bei übermäßiger Akkumulation, wie sie bei längerer Hypoxie auftritt, zu vermehrtem Zelltod (18).

Wie in folgender Grafik verdeutlicht, soll die hyperbare Oxygenation durch die Inhibierung der HIF-1alpha –Akkumulation die Zelltodrate vermindern, wodurch die Neurogenese überwiegt.

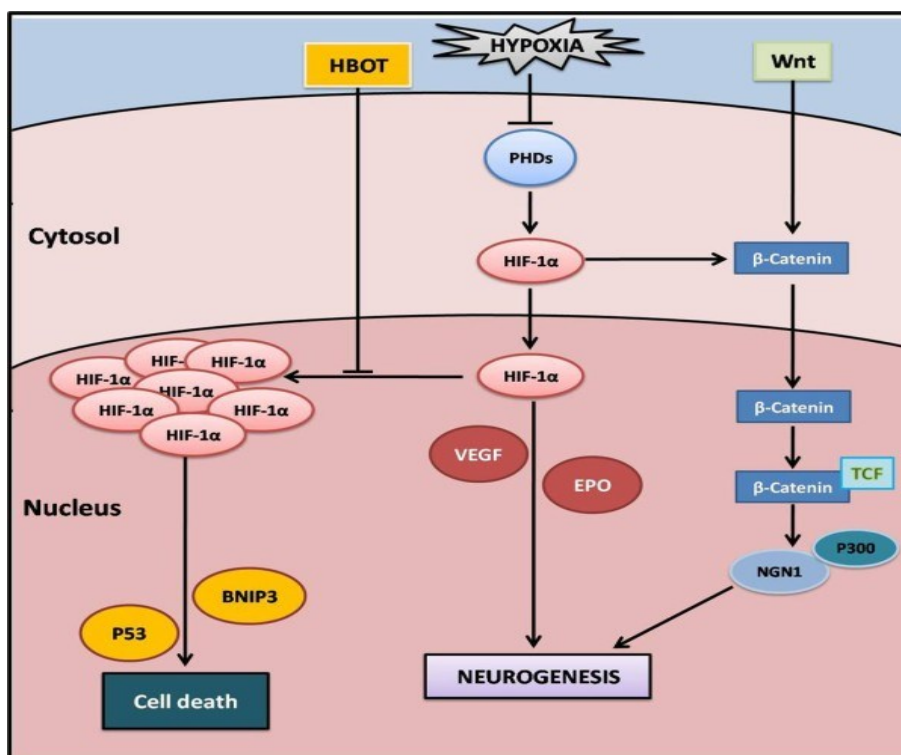


Abb. 4: Potentieller Mechanismus der HBOT auf HIF-1alpha (18)

Ferner konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass durch die Applikation von 100% Sauerstoff eine Steigerung der CREB-Expression erreicht werden kann, woraus eine verbesserte Neurogenese im Gyrus dentatus resultierte. Auf molekularer

Ebene wird hier eine, via Hyperoxie induzierte, erhöhte Aktivierung von CREB über Dephosphorylierungsprozesse der Proteinphosphatase-1 (PP1) diskutiert (18).

Neben dem Einfluss der HBO auf neuronales Gewebes, bewirkt die hyperbare Oxygenation auch Veränderungen an der Blut-Hirn-Schranke. So gibt es Hinweise darauf, dass unter HBO die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke passager zunimmt, wodurch die Diffusion systemisch applizierter Antibiotika gesteigert wird, was sich wiederum positiv auf die Behandlung von intrakraniellen Abszessen auswirkt (19). Veltkamp et al. konnten hingegen an experimentellen Versuchen an Ratten eine Reduktion der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke nach fokaler zerebraler Ischämie zeigen. Nach Reperfusion des hypoxisch-geschädigten Gehirnareals war die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke bei den HBO-behandelten Tieren gegenüber den Vergleichsgruppen vermindert mit der Folge, dass in der HBO-Gruppe das Ausmaß des zerebralen Ödems geringer war. Die Schlussfolgerung daraus war, dass die HBO neben dem Einfluss auf die Permeabilität sich auch protektiv auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke auswirken muss, wobei die genauen molekularen Mechanismen hierfür noch unklar sind (20).

1.4.7 Ausgewählte biochemische Effekte der HBO

Neben den obig genannten strukturellen Effekten, hat die hyperbare Oxygenation auch einige therapeutisch nutzbare biochemische Einflüsse auf den Organismus.

Auf enzymatischer Ebene bewirkt die HBO eine Inaktivierung der Cyclo-Oxygenase (COX), wodurch in hyperoxischen Geweben die Prostacyclin/Prostaglandin-Produktion abnimmt. Des Weiteren wird unter hyperbarer Oxygenierung eine Aktivitätssteigerung der Succinyldehydrogenase (SDH) sowie der Cytochromoxidase (CCO) verzeichnet (3).

Von besonderer Bedeutung ist die via HBO induzierte gesteigerte Expression der Hämoxygenase 1 (HO-1), einer Isoform der Hämoxygenase, welche den zellulären Abbau von Häm zu Bilirubin/-verdin, CO und freiem Eisen fördert (21). Durch die HO-1-Überexpression wird über die Wachstumsfaktoren VEGF und

SDF-1 die Proliferation von Endothelzellen gefördert, wodurch eine Steigerung der Angiogenese resultiert (22).

Mittels Comet-Assay-Einzelzellelektrophorese konnte in Untersuchungen von Speit et al. 2000 gezeigt werden, dass die HBO über DNA-Strangbrüche und oxidativer Destruktion von Basenpaaren Schädigungen der Erbinformation verursacht. Diese DNA-Schäden wurden jedoch nur nach der 1.HBO-Behandlung (100%O₂, 2,5 ATA, 3x20 min Dauer) gemessen und traten bei nachfolgenden Tauchgängen nicht mehr auf. Gleichzeitig wurde bei allen Studienteilnehmern eine gesteigerte lymphozytäre Expression der HO-1 beobachtet. Es wird daher angenommen, dass sich die HO-1 über die Bildung des Antioxidans Bilirubin protektiv gegen hyperoxie-induzierte DNA-Schäden auswirkt (21).

Einen weiteren Effekt stellt die Termination der Lipidperoxidation dar. Obgleich die Lipidperoxidation an sich ein absolut O₂-abhängiger Mechanismus ist, konnte an CO-intoxikierten Ratten gezeigt werden, dass die cerebrale Lipidperoxidation unter HBO bei 2 ATA deutlich abnimmt (4).

Überdies wird bei Kohlenmonoxid-Intoxikationen durch den erhöhten pO₂ einerseits die CO-Hb-Bindung schneller aufgelöst und CO rapider aus dem Blut eliminiert. Andererseits bewirkt der hohe Sauerstoffpartialdruck auch eine schnellere Lösung des CO von der Zytochromoxidase, woraus eine Verbesserung des mitochondrialen oxidativen Metabolismus resultiert (3).

Nicht gänzlich geklärt jedoch ist die Rolle der freien Radikale, wobei einerseits eine Zunahme der Bildungsraten freier Radikale durch HBO erfolgt, andererseits aber auch die antioxidativen Abwehrmechanismen gesteigert werden (3). Es bestehen jedoch erste Hinweise, dass die bei der HBO vermehrt freigesetzten freien Radikale eine eigene Rolle in der Signaltransduktion spielen (23).

1.5 Nebenwirkungen und Komplikationen der HBO

Wie jedes andere Medikament hat die hyperbare Oxygenation, neben ihren positiven Effekten auch unerwünschte Wirkungen und Komplikationen. Dabei muss differenziert werden, ob die Nebenwirkungen durch die Überdruckbehandlung verursacht werden, oder aber Folge der hohen verabreichten Sauerstoffmengen sind.

1.5.1 Komplikationen durch Überdruckbehandlung

Entsprechend dem Gasgesetz von Boyle-Mariotte sind bei der hyperbaren Oxygenationstherapie alle pneumatisierten Räume des Körpers am Druckwechsel der Umgebung beteiligt. Dies stellt per se kein Problem dar, solange über Verbindungen zur Umgebung der Druckausgleich der luftgefüllten Räume ungehindert erfolgen kann. Bei Verlegungen dieser Verbindungen resultieren jedoch Über- oder Unterdruckverhältnisse, welche Gewebeerstörungen nach sich ziehen können (16).

Die wichtigsten Komplikationen stellen dabei Barotraumen von Mittelohr, Innenohr, Nasennebenhöhlen oder Zahnhöhlen dar, wobei mit einer Inzidenz von 3,8% die Mittelohrbarotraumata am relativ häufigsten eintreten (24). Durch ein Druckausgleichsmanöver (Valsalva) oder eine prophylaktische Parazentese kann bei Patienten mit Prädisposition für barotraumatische Verletzungen rechtzeitig Abhilfe geschaffen werden (16). Deutlich seltener kommt es bei Infekten oder narbigen Veränderungen des Lungenparenchyms während der HBO-Therapie zu traumatischen Schädigungen der Lunge. Speziell während der Auftauchphase kann bei Ausbildung eines Ventilmechanismus infolge fehlender Abatmung eine Parenchymüberdehnung bzw. Ruptur mit der Folge einer zentralen arteriellen Gasembolie oder der Entwicklung eines Pneumothorax entstehen. Bei sorgfältiger prätherapeutischer Untersuchung bzw. Patientenselektion müssen diese Komplikationen zwar genannt werden, stellen in ihrem Auftreten jedoch eine Rarität dar (16).

1.5.2 Nebenwirkungen durch Sauerstofftoxizität

Bei der Applikation von 100% Sauerstoff unter hyperbaren Bedingungen und dem dadurch erzielten hohen Sauerstoffpartialdruck von bis über 2000 mmHg kommt es zu Nebenwirkungen, die durch die Toxizität des Sauerstoffs bedingt sind. Die pathophysiologische Basis hierfür stellt die Bildung von freien Radikalen dar. Wie in Tab.3 gezeigt, führt die HBO zu einer vermehrten Entstehung von reaktiven Sauerstoffradikalen wie O_2^* , H_2O_2 und OH^* . Diese hoch reaktiven Sauerstoffradikale wiederum verursachen über Oxidationen von SH-Gruppen an Enzymen, über DNA-Schädigungen sowie über Lipidperoxidation von Zellmembranen erhöhte Raten an Zellschäden und Zelltod (3).

Die nachfolgende Grafik stellt den Mechanismus der O_2 -Toxizität in Übersicht dar.

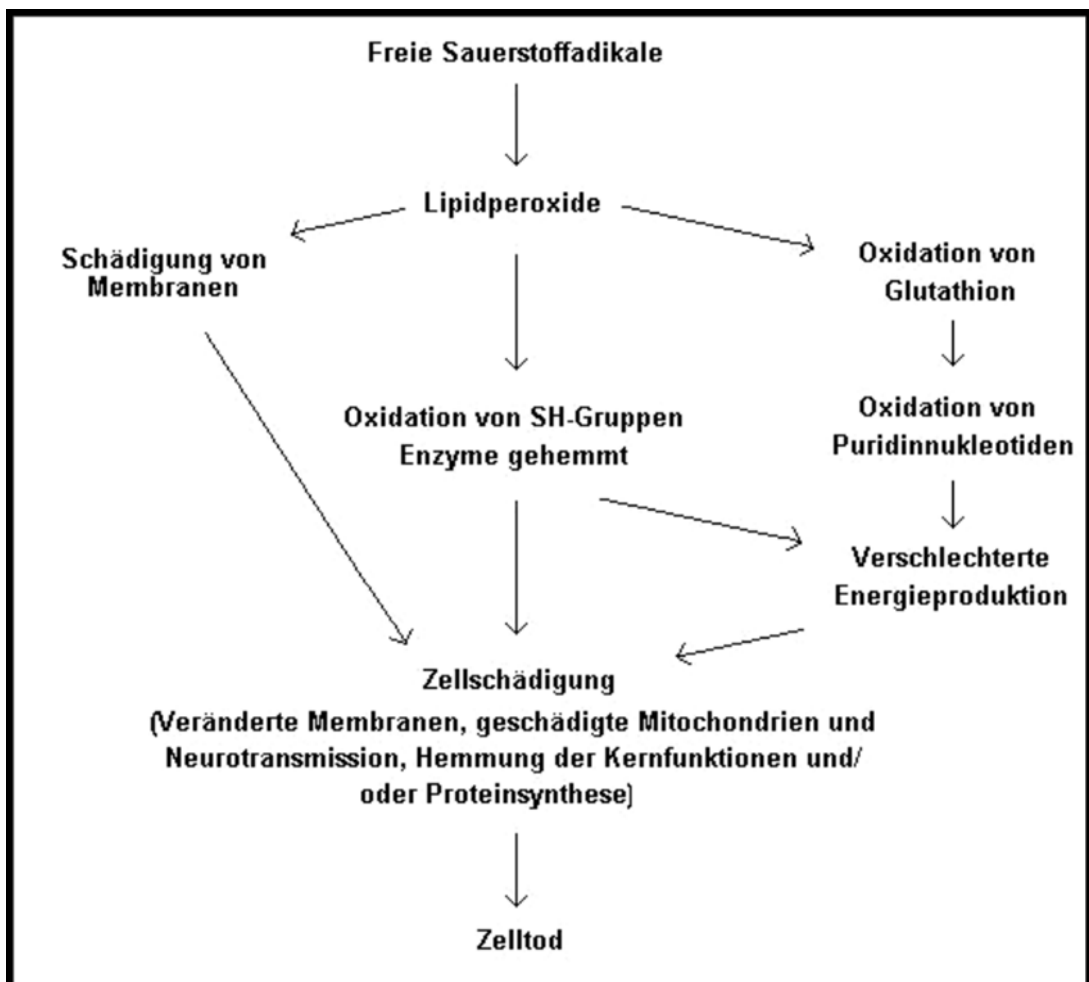


Abb. 5: Mechanismus der Sauerstofftoxizität (3)

Die Auswirkungen der Sauerstofftoxizität auf den Organismus betreffen vor allem das zentrale Nervensystem und die Lunge, wobei zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen unterschieden werden muss. Im ZNS äußert sich dies vor allem durch das Auftreten von generalisierten epileptischen Anfällen während der HBO, wobei einem Grand-mal Anfall unspezifische neuro-vegetative Symptome vorausgehen können (4). Das Auftreten dieser Krampfanfälle ist dabei einerseits von der Höhe des Umgebungsdrucks abhängig und andererseits von Faktoren die zu einer Herabsetzung der Krampfschwelle führen, wie Epilepsie, Hyperthyreose, Hypoglykämie, hohes Fieber oder verschiedene Medikamente (z.B. Penicillin) (24). Die neurologischen Symptome und epileptischen Anfälle sind nach Beendigung der HBO jedoch voll reversibel und verlaufen, sofern während den Krampfanfällen kein mechanisches Trauma eintritt, ohne Residualschäden (4).

Die pulmonale Toxizität des Sauerstoffs kann sowohl bei längerer normobarer Beatmung mit 100% Sauerstoff als auch bei einer intensivierten, länger dauernden HBO bei 2-3 ATA zu Schädigungen des Lungenparenchyms führen. Im akuten Stadium kommt es dabei über kapilläre Endothelschäden zur Ausbildung eines alveolären und interstitiellen Ödems, zu alveolären Hämorrhagien und Proteinexsudaten. Falls die Intervalle zwischen den einzelnen Tauchgängen zur Erholung von den toxischen Sauerstoffeffekten zu kurz sind, resultiert daraus eine Akkumulation der toxischen Effekte mit vermehrter Proliferation von Typ-II-Pneumozyten, Fibroblasten und Kollagen. Eine Remission der dadurch entstehende Lungenfibrosierungen und Emphyseme ist im Gegensatz zu den akuten Nebenwirkungen nicht mehr möglich. Klinisch äußern sich diese Veränderungen durch Beeinträchtigung der Lungenfunktion mit Reduktion von Vitalkapazität, Compliance und Ventilationsgrenzwerten (3, 4, 16).

Wie in Abb.6 verdeutlicht, sind sowohl die zentralnervösen als auch pulmonalen Nebenwirkungen der HBO einerseits von der Dauer der Sauerstoffatmung und andererseits von der Höhe des inspirierten Sauerstoffpartialdrucks abhängig.

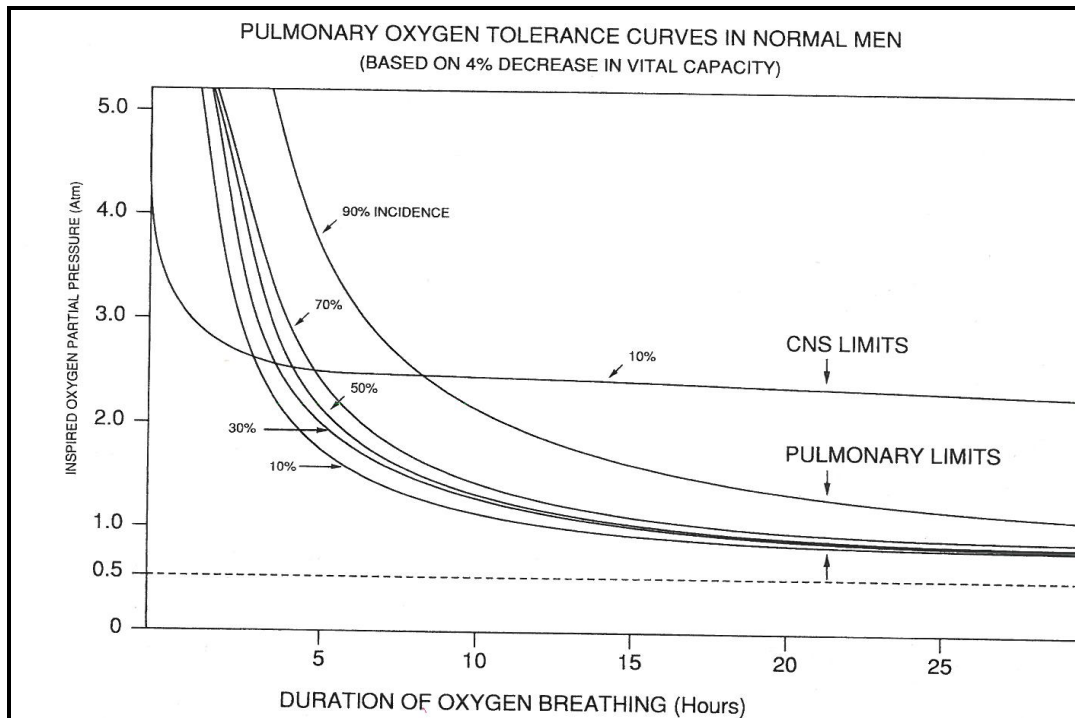


Abb. 6: Zusammenhang zwischen Sauerstoffpartialdruck und Atmungsdauer bei der Entstehung der Sauerstofftoxizität (3)

Bei längerer Anwendung der HBO-Therapie (z.B. tägliche Anwendung über 4 Wochen) kann eine passagere Veränderung des Refraktionsindex der Augenlinse mit Myopie eintreten, welche aber nach wenigen Wochen vollständig reversibel ist. Ferner werden bei einem kleinen Teil von Patienten während der HBO-Behandlung klaustrophobische Zustände beobachtet, welche aber, falls nötig, durch eine sedierende Medikation therapiert werden können (16).

Generell sind jedoch die Inzidenzen sowohl der ZNS-Nebenwirkungen als auch der Lungentoxizität sehr gering, wodurch die HBO bei richtiger Indikation und Anwendung eine sichere und risikoarme Behandlungsform darstellt.

1.6 Technische Umsetzung der hyperbaren Oxygenationstherapie

Die technische Umsetzung der hyperbaren Oxygenation erfolgt in speziellen hyperbaren Kammern, welche bei Kompression des kammerinternen Luft/O₂-Volumens Luftdrucksteigerungen von mehreren Kilopascal standhalten. Bei der Durchführung von HBO-Therapien sowie in der medizinischen Forschung ist eine Vielzahl verschiedener Druckkammersysteme im Einsatz, wobei eine generelle Unterscheidung von HBO-Kammern in Einzelperson-Kammern (Monoplace Chambers) und Mehrpersonenammern (Multiplace Chambers) getroffen werden kann.

Klassifikation hyperbarer Druckkammern

1. **Einzelpersonkammer (Monoplace Chamber)**
2. **Mehrpersonenammer oder begehbare Druckkammer (Multiplace Chamber)**
3. **Mobile oder portable Druckkammern : sowohl als Monoplace – als auch als Multiplace-Kammer möglich**
4. **Hyperbare Kammern im Tauchsport (Trainingskammern)**
5. **Kleine portable hyperbare Kammern für Neugeborene und medizinische Forschung**

Tab. 5: Klassifikation hyperbarer Druckkammern (3)

In den Einzelpersonkammern erfolgt die Behandlung einer Person in einer Druckkammer unter 100%iger Sauerstoffatmosphäre bei einem maximalen Umgebungsdruck von 3 ATA (= 303,9 Pascal). Die Sauerstoffversorgung dieser Kammersysteme geschieht entweder über einen konstanten O₂-Fluss in und aus der Kammer oder über ein Recycling-System, welches einen Teil oder das ganze Beatmungsgas wiederaufbereitet und so von CO₂ und Wasserdampf reinigt. Die Überwachung des Patienten wird extern durch einen HBO-Mediziner durchgeführt, wodurch ein konstantes Monitoring verschiedener Vitalparameter (z.B. Blutdruck, Puls, Temperatur, EKG, EEG) sowie eine Überwachung der Gaszusammensetzung im Kammerinneren und gegebenenfalls die Steuerung des Respirators gewährleistet werden kann. Die Kommunikation mit dem Patienten erfolgt dabei über die Gegensprechanlage der Druckkammer (3).



Abb. 7: Einzelperson-Druckkammer (25)

Wie im Folgenden tabellarisch dargestellt, bringt die Durchführung von HBO-Behandlungen in Einzelperson-Kammern sowohl für den Patienten als auch für das HBO-Personal Vor- und Nachteile mit sich.

Vor- und Nachteile von Einzelperson-Kammern

Vorteile:

- **Individuelle Patientenbehandlung, Privatsphäre und Möglichkeit der Isolation (z.B. bei Infektionskrankheiten)**
- **Keine Maskenbeatmung nötig, keine Gefahr von Sauerstoffleck der Maske**
- **Ideal für bettlägerige Patienten / Behinderte**
- **Einfache Überwachung der Patienten**
- **Keine speziellen Dekompressionsprozeduren notwendig (100% O₂ in Kammer)**
- **Platzsparende Kammern, geringere Anschaffungskosten**
- **Weniger Bedienpersonal notwendig**

Nachteile:

- **Erhöhte Gefahr der Feuerentwicklung in 100% O₂-gefüllter Kammer**
 - **Kein direkter Zugriff zum Patienten möglich, Problem in Notfallsituationen**
-

-
- **Keine Physiotherapie während der HBO möglich**
 - **Probleme bei der Behandlung der Dekompressionserkrankung bei bewusstlosen / inkooperativen Patienten**
 - **Vermehrtes Auftreten klaustrophobischer Zustände**
-

Tab. 6: Vor- und Nachteile von Einzelperson-Kammern (3, 4)

Im Gegensatz zu den Monoplace-Kammern ist bei den Mehrpersonenkammern eine gleichzeitige HBO-Behandlung von zwei oder mehreren (max. 20 Personen) Personen möglich. Wegen der erhöhten Gefahr der Brandentwicklung, beispielsweise durch statische Entladungen zwischen Patient und Therapeut oder durch medizinisches Equipment wird die Kompression in Mehrpersonenkammern nicht mit reinem Sauerstoff sondern mit Umgebungsluft (= 21vol% O₂) durchgeführt. Dabei können in Multiplace-Kammern Drücke von bis zu 6-7 ATA erreicht werden (= 50-60 m Tauchtiefe), die meisten Therapieschemata laufen jedoch bei 2-3 ATA Umgebungsdruck ab. Die Beatmung des Patienten mit 100% O₂ erfolgt hier via luftdichter Oronasalmasken, spezieller Kopfzelte oder falls erforderlich direkt über einen endotrachealen Tubus (3, 4).

Die meisten heute in Betrieb befindlichen Mehrpersonenkammern verfügen über 2-3 separate Kompressionszellen, wodurch z.B. die Möglichkeit besteht, Patienten oder Personal während des Tauchgangs ein- bzw. auszuschleusen, während in der Hauptkammer die Kompression erhalten bleibt. Überdies verfügen die modernen Druckkammern über kleine Materialschleusen, wodurch unter anderem während der HBO-Behandlung medizinisches Equipment, Medikamente, Blutproben etc. hindurchgereicht werden können (4).

Gleichwie die Einzelpersonkammer, ist auch die Multiplace-Kammer mit Vor- und Nachteilen für Patient und Personal behaftet.

Vor- und Nachteile von Mehrpersonenkammern

Vorteile:

- **Gleichzeitige Behandlung mehrerer Patienten möglich**
 - **Möglichkeit der Durchführung von Behandlungen, die nur unter ärztlicher Mithilfe oder mit speziellen Gerätschaften möglich sind**
 - **Nutzung als Operationssaal bei speziell ausgestatteten Druckkammern möglich**
 - **Deutlich reduzierte Brandgefahr (Kammer mit Raumluft gefüllt)**
-

-
- **Möglichkeit der Durchführung von Physiotherapie**
 - **Druckerhöhung bis zu 6 ATA bei speziellen Indikationen (z.B. arterielle Gasembolie, Dekompressionserkrankung) möglich**
-

Nachteile:

- **Höherer Personalaufwand (mindestens ein HBO-Techniker und HBO-Mediziner/ Pflegepersonal nötig)**
 - **Maskenbeatmung kann bei Kindern Probleme bereiten (Ängste, Incompliance)**
 - **Sauerstoffleck bei inkorrektter Maskenhandhabung oder fehlerhaftem Material, wodurch keine 100% O₂-Beatmung erreicht wird**
 - **Gefahr der Entwicklung der Dekompressionserkrankung beim HBO-Personal bei zu schneller Dekompression (Personal atmet während Behandlung komprimierte Luft)**
-

Tab. 7: Vor- und Nachteile der Mehrpersonendruckkammer (3, 4)

Folgende Abbildung zeigt die Mehrpersonen-Druckkammer, wie sie am Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz in Betrieb ist.



Abb. 8: Druckkammer des LKH.Univ.-Klinikum Graz (26)

1.7 Indikationen und Kontraindikationen der hyperbaren Oxygenationstherapie

Durch die steigende Zahl an experimentellen und klinischen Studien hat sich das Indikationsspektrum der HBO in den letzten Jahrzehnten deutlich erweitert. Im Folgenden sind die Indikationen und Kontraindikationen der hyperbaren Sauerstofftherapie zusammengefasst.

1.7.1 Indikationen der hyperbaren Oxygenation

Die Indikationen zur HBO sind international durch die US-amerikanische Gesellschaft für Tauch- und hyperbare Medizin (Undersea and Hyperbaric Medical Society [UHMS]) sowie durch das europäische Komitee für hyperbare Medizin (European Committee of Hyperbaric Medicine [ECHM]) festgelegt.

Die UHMS erkennt dabei folgende Indikationen als gesichert an:

Indikationen der hyperbaren Oxygenation laut UHMS 2011

- **arterielle Luft- oder Gasembolie**
- **Kohlenmonoxidintoxikation mit und ohne Zyanidvergiftung**
- **Clostridiale Myositis und Myonekrose (Gasbrand)**
- **Quetschverletzung, Kompartementsyndrom und andere akut-traumatische Ischämien**
- **Dekompressionserkrankung**
- **Zentraler retinaler Arterienverschluss**
- **Chronische, nicht heilende Wunden (Problemwunden)**
- **Intrakranieller Abszess**
- **Nekrotisierende Weichteilinfektionen**
- **Osteomyelitis (refraktär)**
- **Strahlungsinduzierte Gewebsfolgeschäden (Weichteil- und Knochennekrosen)**
- **Gefährdete Transplantate und Hautlappen**
- **Akute thermale Verbrennungen**
- **Idiopathischer senso-neuraler Hörverlust**

Tab. 8: Indikationen der HBO laut UHMS (27)

Im Vergleich zur UHMS führt das ECHM eine differenzierte Indikationsstellung durch und gibt dabei Empfehlungen zum Einsatz der HBO nach folgenden Kriterien:

- a) Typ-I-Indikationen: Diese Indikationen gelten als „ausdrücklich empfohlen“. Die Anwendung der HBO bei diesen Indikationen ist von entscheidender Bedeutung für das finale Outcome der Patienten (28).
- b) Typ-II-Indikationen: Die ECHM bewertet diese als „empfohlene Indikationen“ mit positiver Beeinflussung der Langzeitprognose der Patienten (28).
- c) Typ-III-Indikationen: Bei diesen Indikationen ist die HBO als optionale Therapie eingestuft (28).

Bei der europäischen Konsensuskonferenz für hyperbare Medizin 2004 in Lille wurden folgende Indikationen der HBO festgelegt:

Indikationen der hyperbaren Oxygenation laut ECHM Konsensus-Konferenz (Lille, 2004)

<p>Ausdrücklich empfohlene Indikationen (Typ-I-Indikationen)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohlenmonoxidintoxikation ▪ Quetschverletzungen/ Quetschsyndrom ▪ Prävention von Osteonekrosen nach Zahnextraktionen ▪ Dekompressionserkrankung ▪ Gasembolie ▪ Anaerobe oder gemischt anaerobe Infektionen
<p>Empfohlene Indikationen (Typ-II-Indikationen)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetisches Fuß-Ulcus ▪ Gefährdete Haut – und Weichteilimplantate ▪ Strahleninduzierte Knochen- und Weichteilnekrosen ▪ Strahleninduzierte Proktitis und Enteritis ▪ Präventiv bei operativen Eingriffen in bestrahltem Gewebe ▪ Plötzlicher Hörverlust ▪ Ischämischer Ulcus ▪ Refraktäre chronische Osteomyelitis ▪ Neuroblastom Stadium IV

Optionale Indikationen (Typ-III-Indikationen)

- **Anoxische Enzephalopathie**
- **Laryngeale Radionekrose**
- **Strahleninduzierte ZNS-Schäden**
- **Prävention von Reperfusionssyndrom nach vaskulären Eingriffen**
- **Replantation von Extremitäten**

Tab. 9: Indikationen der HBO laut ECHM (28)

1.7.2 Kontraindikationen der hyperbaren Oxygenation

Bei der hyperbaren Sauerstofftherapie werden absolute von relativen Kontraindikationen unterschieden.

Die wichtigste absolute Kontraindikation der HBO stellt der unbehandelte Spannungspneumothorax dar. Dieser muss in jedem Fall vor der HBO-Behandlung mittels einer Saugdrainage therapiert werden. Daneben ist auch bei einer laufenden oder status post Chemotherapie mit Bleomycin, Cisplatin und Doxorubicin eine HBO-Therapie kontraindiziert (1, 29).

Bei den nachfolgend aufgelisteten relativen Kontraindikation gilt per se kein HBO-Verbot, jedoch muss hier stets der potentielle Benefit der HBO gegenüber den eventuellen negativen Folgen abgewogen werden (3).

Relative Kontraindikationen der HBO

- **Emphysem mit CO₂-Retention**
- **Infekt der oberen Atemwege**
- **Asymptomatische luftgefüllte Zysten oder Bläschen im Thoraxröntgen**
- **Status post thoraxchirurgischer Eingriff**
- **Status post Operation am Ohr**
- **Unkontrolliert hohes Fieber**
- **Schwangerschaft**
- **Klaustrophobie**
- **Kongenitale Sphärocytose**
- **Akute virale Infektion**
- **Status post Spontanpneumothorax**
- **Anamnestische Opticusneuritis**

Tab. 10: Relative Kontraindikationen der HBO (3, 4)

1.8 Die hyperbare Oxygenation und die Tauchmedizin

Die Ursprünge und Entwicklungen der hyperbaren Oxygenation sind seit je her eng mit der Geschichte der Tauchmedizin verbunden. Mitte des 19. Jahrhunderts erkannte der französische Wissenschaftler Paul Bert die Effektivität der Rekompensation bei der Behandlung der Dekompressionskrankheit. Wurde früher die Rekompensation mit reiner Luft durchgeführt, so wird heute die hyperbare Oxygenation im Rahmen der Rekompensationstherapie angewandt (3).

Im Folgenden ist die wichtigste Erkrankung der Tauchmedizin, die Dekompressionserkrankung, in Pathophysiologie, Symptomatik und Therapie dargestellt.

1.8.1 Die Dekompressionserkrankung

Die Dekompressionserkrankung lässt sich pathophysiologisch in zwei Krankheitsbilder, dem pulmonalen Barotrauma mit nachfolgender arterieller Gasembolie (AGE) und der eigentlichen Dekompressionskrankheit (= Taucherkrankheit, decompression sickness DCS) unterteilen. Der zugrunde liegende Mechanismus beider Entitäten ist dabei die Bildung von Gasblasen im Blut bzw. in Geweben bei Abnahme des Umgebungsdrucks, die pathophysiologischen Prozesse bei der Entstehung der AGE und DCS sind jedoch spezifisch und unterscheiden die beiden Krankheitsbilder (30, 31).

Das pulmonale Barotrauma resultiert aus druckbedingten Schwankungen des intrapulmonalen Gasvolumens. Gemäß dem Gasgesetz nach Boyle-Mariotte dehnen sich bei Druckreduktion in der Auftauchphase eingeschlossene Gasvolumina, so auch die, durch das Tauchgerät in ihrem Druck an die jeweilige Tauchtiefe adaptierte, eingeatmete Pressluft in der Lunge, proportional aus. Durch langsamen Tauchaufstieg wird der Druck dabei durch adäquates Abatmen des expandierten Gases ausgeglichen. Bei zu schnellem Auftauchen hingegen, unzureichender Ausatmung während der Auftauchphase, oder durch Engstellen im Bronchialsystem (z.B. Sekretansammlungen, Obstruktionen) ist der Druckausgleich der Lunge insuffizient und Alveolarrupturen durch pulmonalen Überdruck sind die Folge. Dadurch gelangt alveoläre Luft über rupturierte

Kapillaren direkt in den arteriellen Blutkreislauf und verursacht so arterielle Gasembolien mit, anatomisch bedingter vorrangig zerebraler Lokalisation (30, 31).

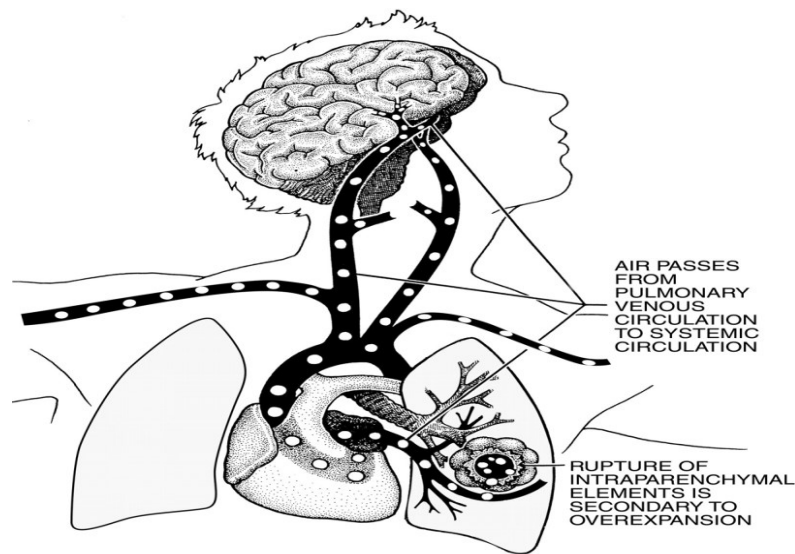


Abb. 9: Arterielle Gasembolie (32)

Neben dem Tauchunfall, können arterielle Gasembolien aber auch iatrogen bei mechanischer Beatmung, während herzchirurgischer Eingriffe oder durch venöse Katheter entstehen. Bei Letzteren erfolgt der Übertritt von Gasblasen aus dem venösen in den arteriellen Blutkreislauf z.B. über arterio-venöse Shunts, ein persistierendes Foramen ovale oder bei Überschreiten der Filterfunktion des pulmonalen Kapillarbett (32, 33).

Die klinischen Symptome des pulmonalen Barotraumas reichen von Husten, Dyspnoe und Hämoptoe als Zeichen der Destruktion des Lungengewebes bis hin zur Entwicklung eines (Spannungs-)pneumothorax und Ausbildung eines Mediastinalemphysems bei Eindringen von Luft in die Weichteile des Thorax- oder Halsbereiches (30).

Die zerebrale arterielle Gasembolie manifestiert sich klinisch, je nach Lokalisation der Embolie, mit plötzlichem Bewusstseinsverlust, hemiparetischer Symptomatik, ausgeprägten Verwirrheitszuständen, Koordinationsstörungen oder fokalen epileptischen Anfällen. Bei der selteneren schweren Form der AGE (ca. 4% der Fälle) werden auch katastrophale Verläufe mit Kreislaufkollaps, Apnoe und Herzstillstand beobachtet (24, 32).

Der pathophysiologische Mechanismus der Dekompressionskrankheit basiert auf der Überführung von Inertgasen (v.a. Stickstoff) von der gelösten in die freie

Gasform als Konsequenz auf eine rasche Abnahme des Umgebungsdrucks. Die dabei entstehenden Stickstoffblasen im Gewebe und Blutkreislauf führen zur Ausbildung von Gasembolien vor allem in der venösen Zirkulation (= venöse Gasembolie, VGE). Neben mechanischen Effekten, wie schmerzhaftes Gewebedeformationen über extravaskuläre Gasblasen sowie kapillärem Leckage durch Endothelschädigungen verursachen die Gasembolien über biochemische Prozesse unter anderem auch eine Steigerung der Plättchenaggregation und Leukozythenadhäsion, wodurch nicht zuletzt Reperfusionsschäden und eine gesteigerte Apoptose resultieren (31).

Obwohl sich die Symptome der Dekompressionskrankheit und der arteriellen Gasembolie überschneiden können, eine DCS und AGE bei einem Patienten auch gleichzeitig auftreten können, existieren bei der Dekompressionskrankheit einige spezifische Syndrome (32).

1. „Bends“: Bends sind charakterisiert durch tiefe, bohrende Schmerzen der großen Gelenke (v.a. Hüfte, Ellbogen, Knie). Sie werden durch Erhöhung des intermedullären Drucks an den Enden langer Röhrenknochen sowie durch Einlagerung von Gasblasen in Synovialflüssigkeit, Bändern und Sehenscheiden hervorgerufen (32).
2. „Chokes“: Durch gesteigerte Ansammlung von venösen Gasembolien in den pulmonalen Arterien und Kapillaren treten Symptome wie Hustenattacken, retrosternales Brennen, Inspirationsschmerzen, Atemnot bis hin zum hämodynamischen Kollaps auf. Überdies besteht durch den erhöhten Perfusionsdrucks die Gefahr, dass Gasblasen durch den Lungenfilter gepresst werden und so neue, arterielle Emboliequellen darstellen (30, 32).
3. kutane Symptome der DCS: Hierzu zählen vor allem leicht geschwollene fleckige Rötungen (sog. Taucherflöhe) verursacht durch Mikroembolisierungen der Hautgefäße sowie die Cutis marmorata, eine diffuse fleckig/retikuläre Rötung der Haut. Letztere wird durch

hämorrhagische Extravasate kutaner Gefäße hervorgerufen, als Konsequenz der Endothelschädigungen durch Stickstoffblasen (30, 32).

4. Spinale Symptome/ DCS des Rückenmarks: Dieser gefährliche Symptomkomplex ist charakterisiert durch aufsteigende Parästhesien und Paralysen mit zeitweiligen rektalen und vesikalen Entleerungsstörungen. Neben einer in situ – Gasblasenbildung im Rückenmark sowie einer bilateralen, progressiv aufsteigenden Myelitis werden die Symptome auch durch Verschlüsse des venösen Abflusses des Rückenmarks in den epiduralen Plexus, ausgelöst durch Gasblasenansammlungen in diesem Bereich, verursacht (32).

Klinisch wurde die DCS früher in eine muskuloskeletale DCS -Typ 1 mit Gelenkschmerzen und kutanen Manifestationen und eine durch Parästhesien, Paralysen, Muskelschwäche sowie mentale und motorische Störungen charakterisierte DCS-Typ 2 des Nervensystems eingeteilt. Wegen dem oft simultanen Auftreten von arterieller Gasembolie und den Symptomen der DCS, der schwierigen diagnostischen Differenzierung beider Krankheitsbilder und dem einheitlichen Behandlungsschema bei beiden Erkrankungen werden die Dekompressionstörungen (DCS 1, 2 und AGE) heute unter dem Überbegriff Dekompressionserkrankungen (= decompression illness , DCI) zusammengefasst (24, 31, 32).

1.8.2 Therapie von Dekompressionskrankheit und Gasembolie

Bei der Behandlung der Dekompressionskrankheit und der arteriellen Gasembolie wird für beide Krankheitsbilder auf ein im Wesentlichen identes Behandlungsschema zurückgegriffen. Es besteht aus Akutmaßnahmen und definitiver Therapie (30, 32).

Neben der Überwachung und Sicherstellung von Vitalfunktionen ist die Gabe von 100% Sauerstoff die erste und beste therapeutische Akutmaßnahme. Reiner Sauerstoff führt über Auswaschung der Inertgase und Ausbildung eines größtmöglichen Inertgasgradienten zwischen Gewebe und Alveolarluft zum raschen Ausschwemmen der Stickstoffbläschen aus dem Gewebe und zur Abgabe über die Lunge. Darüber hinaus trägt 100%O₂ entscheidend zur Besserung der Gewebehypoxie bei, welche durch gasblaseninduzierte Ischämien sowie durch die mechanischen und biochemischen Schädigungsmechanismen der Gasblasen induziert wird (31).

Zusätzlich zur sofortigen O₂-Gabe stellt die intravenöse Rehydratation mittels isotonomischer Kochsalz-/Ringerlösung eine entscheidende Sofortmaßnahme in der DCS/AGE-Therapie dar. Über endotheliale Schädigungs- und Inflamationsprozesse führt einerseits die DCS zur verstärkten Hämokonzentration, andererseits nimmt beim Tauchen per se die Dehydratation über die Immersionsdiurese zu. Durch adäquate Hydratation wird sowohl die hämodynamische Instabilität ausgeglichen, als auch die Gasblasenbildung nach Dekompression verringert. Eine überschießende Flüssigkeitsapplikation kann jedoch zur Ausbildung von Gehirn-, Rückenmarks-, und Lungenödem beitragen und sollte daher möglichst vermieden werden (30, 31).

Aufgrund einer rasch einsetzenden Organisation der Gasblasen durch Thrombozyten und Fibrinbildung muss umgehend ein Transport zu einer hyperbaren Druckkammer erfolgen. Dabei sollte eine weitere Reduktion des Umgebungsdrucks vermieden werden, um die Gasblasenbildung nicht zu verstärken. Flugzeugtransporte sollten daher nur in Flugzeugen mit einem

konstanten Kabinendruck von 1 bar bzw. in Flughöhen von maximal 300 Meter durchgeführt werden (30) .

Die definitive Therapie von DCS und AGE ist die Rekompensation. Dadurch wird mechanisch das Volumen der Gasblasen reduziert (Gesetz von Boyle-Mariotte) und gleichzeitig das Gas wieder in seine gelöste Form überführt. Die Oxygenation mit reinem Sauerstoff in hyperbarer Umgebung führt dabei neben der bereits erwähnten Steigerung der Inertgasauswaschung und Hyperoxygenation ischämischer Areale auch zur Reduktion von Gewebsödemen durch Vasokonstriktion sowie über die Hemmung der endothelialen Leukozytenadhäsion zur Verringerung von Reperfusionsschäden (32, 34).

Bei der Behandlung der Dekompressionskrankheit und arteriellen Gasembolie mittels HBO wird heute vor allem das Behandlungsschema nach US-Navy Tabelle 6 herangezogen. Dabei werden mehrere Oxygenationszyklen in einer Tauchtiefe von 18 Metern (= 2,8 ATA Umgebungsdruck) und 9 Metern (= 1,9 ATA Umgebungsdruck) vollzogen, bis die Symptome der DCS abgeklungen sind und der Patient klinisch stabil ist. Zur Verringerung der Sauerstofftoxizität werden zwischen den einzelnen Oxygenationszyklen jeweils 5-minütige Beatmungsintervalle mit Luft eingefügt. Sind Behandlungen über 2,8 ATA erforderlich, werden Gasgemische mit Stickstoff oder Helium verwendet (31, 34).

Nachfolgende Grafik zeigt die US-Navy Tabelle 6 wie sie in Deutschland/ Österreich angewendet wird:

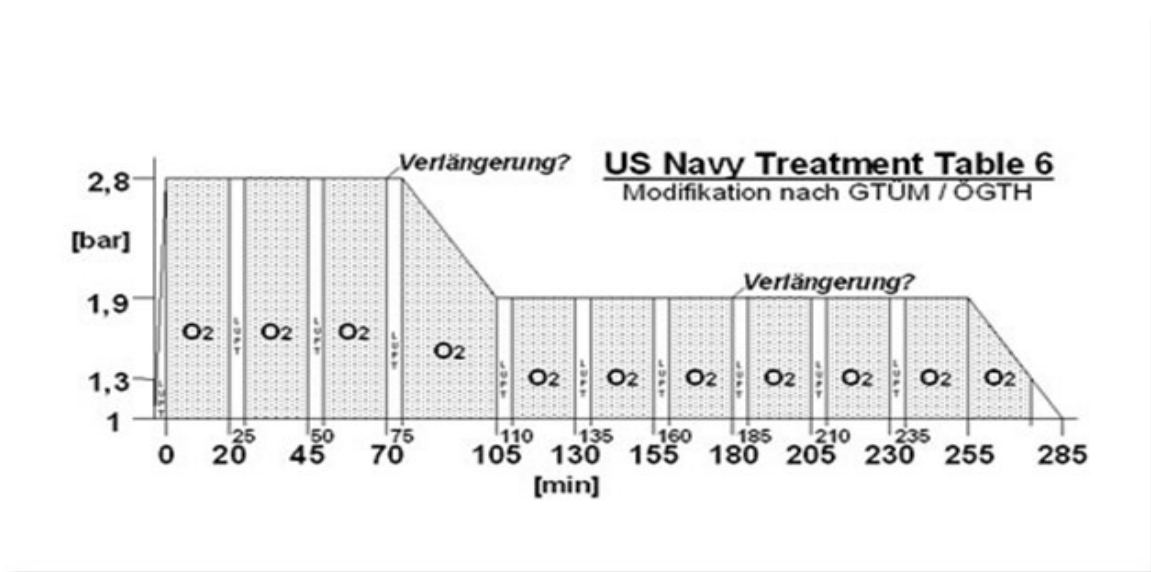


Abb.10: US-Navy Tabelle 6 (modifiziert nach GTÜM / ÖGTH) (35)

Bei den meisten Fällen von DCS und AGE ist eine einmalige HBO-Therapie zur kompletten Remission der Symptome ausreichend. Sollten nach der 1.HBO jedoch Residualsymptome vorliegen, so wird eine tägliche Rekompresseion durchgeführt, bis der Patient entweder keine Symptome mehr aufweist oder aber keine weitere klinische Verbesserung mehr erzielt werden kann (31).

Bei der Nachsorge der Patienten mit DCS/AGE gilt die Empfehlung, dass in einem Zeitraum von mindestens 72h post Rekompresseion nicht geflogen werden soll, da die Höhenexposition beim Fliegen zu einem Wiederauftreten der DCS-Symptome führen kann. Generell ist bei Patienten mit initial schwerer Symptomatik bzw. unvollständiger Remission eine klinische Kontrolluntersuchung innerhalb weniger Wochen nach Entlassung indiziert. Patienten mit leichten Symptomen wie Gelenkschmerzen oder kutanen Veränderungen bedürfen i.d.R. keines weiteren Follow-up. Erneutes Tauchen ist üblicherweise 4 Wochen nach Therapieende bei vollständiger Erholung möglich, wobei im deutschen Sprachraum zuvor eine Re-Evaluierung der Tauchtauglichkeit erfolgen muss (31).

2. Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit stellt eine Literaturrecherche über die Einsatzgebiete der hyperbaren Sauerstofftherapie mit Auswertung der aktuellen experimentellen und klinischen Studienlage dar. In einem einleitenden Abschnitt wurden zunächst die Auswirkungen der HBO auf die einzelnen Funktionssysteme des menschlichen Organismus dargestellt. Auf der Basis dieser physiologischen und biochemischen Auswirkungen der HBO auf den Menschen wurden die zu beschreibenden Einsatzgebiete der HBO definiert und mit den gesicherten HBO-Indikationen der UHMS und ECHM abgeglichen. Daraus ergab sich die Ausrichtung der Diplomarbeit auf den Einsatz der HBO in der Infektiologie, Wundheilung, Neurotraumatologie, bei akuten ischämischen Ereignissen sowie in der Toxikologie. Zu diesen Hauptkapiteln wurde in medizinischen Datenbanken wie „pubmed“ oder „cochrane library“ nach der aktuellen experimentellen und klinischen Studienlage recherchiert. Verwendete Suchbegriffe zur hyperbaren Sauerstofftherapie waren „hyperbaric oxygen und hyperbaric oxygen therapy“ mit den jeweiligen Abkürzungen „HBO und HBOT“, in Kombination mit den Suchbegriffen zu den jeweiligen Krankheitsbildern. Zur Verdeutlichung der pathophysiologischen, klinischen und therapeutischen Grundlagen der jeweiligen Einsatzgebiete wurde zudem auf Publikationen und Bücher aus den Gebieten der Chirurgie und Neurochirurgie, Infektiologie, Neurologie, Psychiatrie, Innere Medizin, Toxikologie sowie auf HBO-spezifische Fachliteratur zurückgegriffen. Inhaltlich wurden die jeweiligen Einsatzgebiete in eine Beschreibung des Krankheitsbildes nach Pathophysiologie, Symptomatik, Diagnostik und Therapie, sich daraus ergebender Rationale für die HBO sowie Auswertung der zugehörigen experimentellen und klinischen Studienlage unterteilt. Bei den Kapiteln HBO in der Wundheilung sowie bei akuten ischämischen Ereignissen wurde der HBO-Einfluss auf die jeweiligen zentralen Pathomechanismen (Physiologie der Wundheilung, Ischämie-Reperfusionsschaden) gesondert ausgearbeitet und darauf die Auswertung der dazugehörigen Krankheitsbilder aufgebaut.

3. Einsatzgebiete der Hyperbaren Oxygenation

Durch einen rasanten Anstieg an experimentellen und klinischen Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der HBO hat sich im letzten Jahrzehnt das Spektrum des HBO-Einsatzes enorm erweitert. Anhand von neuen Erkenntnissen über die molekularen Wirkmechanismen der HBO auf die einzelnen Funktionssysteme des Menschen konnten neue Indikationsbereiche und Therapieschemata entwickelt werden. In den nachfolgenden Kapiteln wurde unter Anbetracht der, im einleitenden Teil dieser Arbeit beschriebenen, physiologischen und biochemischen Auswirkungen der HBO auf den Menschen, die aktuelle experimentelle und klinische Datenlage zum HBO-Einsatz ausgewertet. Die dabei angeführten Indikationen stellen die klinischen Anwendungen des aktuellen experimentellen Wissenstands über Einfluss der HBO auf Bakterien, Prozesse der Wundheilung, Hemmung von Ischämie-Reperfusionssyndrom, Lipidperoxidation und Apoptose dar. Zudem wird im Kapitel Neurotraumatologie auch auf regenerative Wirkmechanismen der HBO bei chronischen zerebralen Läsionen eingegangen. Im 5.Hauptkapitel über Intoxikationen stehen vor allem Auswirkungen der Hyperoxie auf den erythrozytären Gastransport, Enzyme der mitochondrialen Atmungskette sowie auf die Bildung freier Radikale im Vordergrund. Jedes nachfolgend beschriebene Indikationsgebiet stellt demnach eine Übersicht über die HBO-Wirkung aus experimenteller Sicht, sich daraus ergebender Rationale für den klinischen HBO-Einsatz und die aktuelle klinische Datenlage dar. Hinsichtlich der klinischen Anwendung wurde besonderer Fokus auf die „HBO-Dosis“ im Sinne von Behandlungsdruck, Hyperoxygenationsdauer, Anzahl der HBO-Wiederholungen sowie Zeitverzögerung bis zur ersten HBO-Anwendung (Delay) gelegt. In diesem Zusammenhang wird im Kapitel Neurotraumatologie die Wirkungsweise und Anwendbarkeit der so genannten „low-pressure HBO“, einem neuen HBO-Therapiekonzept auf der Basis eines reduzierten Behandlungsdrucks, erläutert.

3.1 HBO bei Infektionskrankheiten

Basierend auf den Ergebnissen des niederländischen Chirurgen Ite Boerema bei der Behandlung des Gasbrandes, wird die hyperbare Oxygenation bereits seit über 50 Jahren bei der Therapie ausgewählter Erkrankungen des infektiologischen Formenkreises angewandt (3, 7). Die Rationale für die Anwendung der HBO bei Infektionskrankheiten ergibt sich vor allem aus den unterschiedlichen Effekten der Hyperoxygenation auf Leukozyten, Bakterien sowie Antibiotika. Daneben tragen aber auch die Effekte der HBO auf Knochen- und Bindegewebe im Sinne der Gewebsregeneration bzw. –Neubildung entscheidend zur Infektsanierung bei (3, 36). Die bei Infektionskrankheiten therapeutisch nutzbaren Effekte der HBO wurden bereits im allgemeinen Teil dieser Arbeit über die Physiologie und Biochemie der HBO erläutert, weshalb an dieser Stelle auf die jeweiligen Kapitel verwiesen wird. Entsprechend der Indikationsempfehlung der UHMS wird die HBO derzeit hauptsächlich bei der Therapie nekrotisierender Weichteilinfektionen, chronisch refraktärer Osteomyelitiden sowie intrazerebraler Abszesse herangezogen. Überdies findet die HBO mittlerweile aber auch bei invasiven fungalen Infektionen Anwendung (3, 27).

3.1.1 HBO bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen

Die Bezeichnung “nekrotisierende Weichteilinfektionen” (engl.: necrotizing soft-tissue infections, NSTI) bildet einen Sammelbegriff für oberflächliche Weichteilinfektionen, wie die nekrotisierende Faszitis und Fournier’sche Gangrän sowie für tiefgreifende, lebensbedrohliche Infektionen der Muskulatur wie die clostridiale Myonekrose (= Gasbrand) (37). Die Fournier-Gangrän stellt eine Sonderform der nekrotisierenden Faszitis dar, welche sich von der perinealen / -analen bzw. genitalen Region ausbreitet, wobei histologisch kein Unterschied zur nekrotisierenden Faszitis anderer Regionen besteht (37, 38). Die clostridialen Infektionen werden teilweise wegen des primären Befalls der Muskulatur im Sinne der Myonekrose sowie wegen der Gasblasenbildung separat klassifiziert. Jedoch sind weder die Myonekrose noch die Gasblasenbildung sensitiv bzw. spezifisch für Clostridien. Überdies kann bei Vorhandensein von Clostridien eine nekrotisierende

Fasziits nicht ausgeschlossen werden, auch schon deshalb, weil über 80% der NSTI-Fälle polymikrobiellen Ursprungs sind. Aus heutiger Sicht bringt die Differenzierung der einzelnen Entitäten der nekrotisierenden Weichteilinfektionen sowohl hinsichtlich der klinisch ähnlichen Manifestation als auch der therapeutischen Konsequenz keinen Vorteil und ist daher eher von epidemiologischen bzw. historischem Wert (38, 39).

Das Erregerspektrum umfasst dabei verschiedene Vertreter aerober (Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken, Klebsiellen etc.) sowie anaerober Bakterien (v.a. Bacteroides, Peptostreptokokken, Clostridien) (37, 39). Indem das eine Bakterium Nährstoffe für das andere produziert, welches wiederum durch die Produktion eines leukozidalen Toxins beide vor der Phagozytose schützt, entsteht ein Synergismus der an der Infektion beteiligten Bakterien. Überdies liefern die Aerobier durch den Verbrauch von Sauerstoff die ideale anaerobe Atmosphäre für die Anaerobier (37).

Bei der Entstehung der NSTIs stehen vor allem chronische, immunkompromittierende Erkrankungen als prädisponierende Faktoren im Vordergrund. Neben Diabetes mellitus, chronischem Alkohol- / Drogenabusus und chronischer Nieren- bzw. Leberinsuffizienz stellen auch AIDS, dekubitale Ulzerationen, peripher vaskuläre Erkrankungen, Traumata sowie die Therapie mit NSARs oder Kortison Risikofaktoren für nekrotisierende Weichteilinfektionen dar (37).

Klinisch präsentieren sich die NSTIs initial vor allem mit starken Schmerzen in der betroffenen Region, welche aber in ihrer Intensität oft disproportional zu den morphologischen Veränderungen (lokale Überwärmung, Rötung, Blasenbildung) stehen. Mit zunehmender Ausbreitung der Infektion treten spezifische Symptome, wie Krepitus, Ödembildung, nekrotisierende Ulzerationen, bronzenes Hautkolorit und fauler Geruch auf. Durch Zugrundegehen oberflächlicher Nerven werden die nekrotisierenden Areale zunehmend empfindungslos. Systemisch zählen SIRS / Sepsis, Schock bis hin zu Multiorganversagen zu den häufigen Folgen nekrotisierender Infektionen (37, 39).

Das therapeutische Vorgehen bei NSTIs basiert auf drei Säulen, der chirurgischen Intervention (Debridements, Amputationen), breitspektraler antibiotischer Therapie sowie supportiven Maßnahmen. Letztere beinhalten neben Flüssigkeits- und

Elektrolytausgleich, der Gabe von vasoaktiven Substanzen auch die Anwendung der hyperbaren Oxygenation (37, 39).

Die Wirkmechanismen der HBO bei der Behandlung von nekrotisierenden Weichteilinfektionen wurden in zahlreichen Labor- und Tierstudien der letzten Jahrzehnte erforscht. Zentrale Angriffspunkte des erhöhten Gewebssauerstoffpartialdrucks sind vor allem die bakteriostatischen bzw. bakteriziden Effekte gegen anaerobe Mikroorganismen, die Einstellung der alpha-Toxin-Produktion der Clostridien, die Steigerung der leukozytären Phagozytose sowie die Potenzierung der Effektivität einiger Antibiotika. Zudem unterstützt die HBO durch die Stimulierung der Fibroblastenaktivität die Wundheilung nach Infektionskontrolle (38).

Diese bei der Behandlung von NSTI therapeutisch nutzbaren Effekte hyperbaren Sauerstoffs wurden detailliert bereits in den einleitenden Kapiteln 1.4. und folgende erläutert.

Bei der Betrachtung der klinischen Studienlage der letzten 15 Jahre zeigt sich, dass die Mortalität bei NSTIs in den mit HBO therapierten Patientengruppen deutlich unter der Mortalität der Patienten lag, die keine HBO-Therapie erhielten. Die Sterblichkeit lag dabei zwischen 4,5 – 26,9% in den HBO-Gruppen beziehungsweise zwischen 9,4 – 42% in den non-HBO-Gruppen (40-42). Eine signifikante Reduktion der Mortalität in der HBO-Gruppe gegenüber der non-HBO-Gruppe konnten jedoch nur die Studien von Soh et al. 2012, Wilkinson et al. 2004, sowie Hollabaugh et al. 1998 nachweisen.

Wilkinson et al. konnten aber zeigen, dass das Überleben der Patienten im Langzeit-Follow-up in der HBO-Gruppe mit einer mittleren Lebensdauer von 53 Monaten signifikant besser als das Überleben in der non-HBO-Gruppe (mittleres Langzeitüberleben 1 Monat) war. Zudem verstarb eine Vielzahl von Patienten in der non-HBO-Gruppe erst in den Monaten nach Krankenhausentlassung. Die Überlebensraten bei Patienten mit nekrotisierenden Weichteilinfektionen scheinen demnach erst nach etwa 10 Monaten nach Entlassung ihr Plateau zu erreichen. Daraus lässt sich ableiten, dass das Langzeitüberleben gemessen in einem mehrmonatigen Follow-up eine zuverlässigere Maßeinheit für das Überleben nach nekrotisierenden Weichteilinfektionen darstellt als die reine Erfassung der Krankenhausmortalität (38).

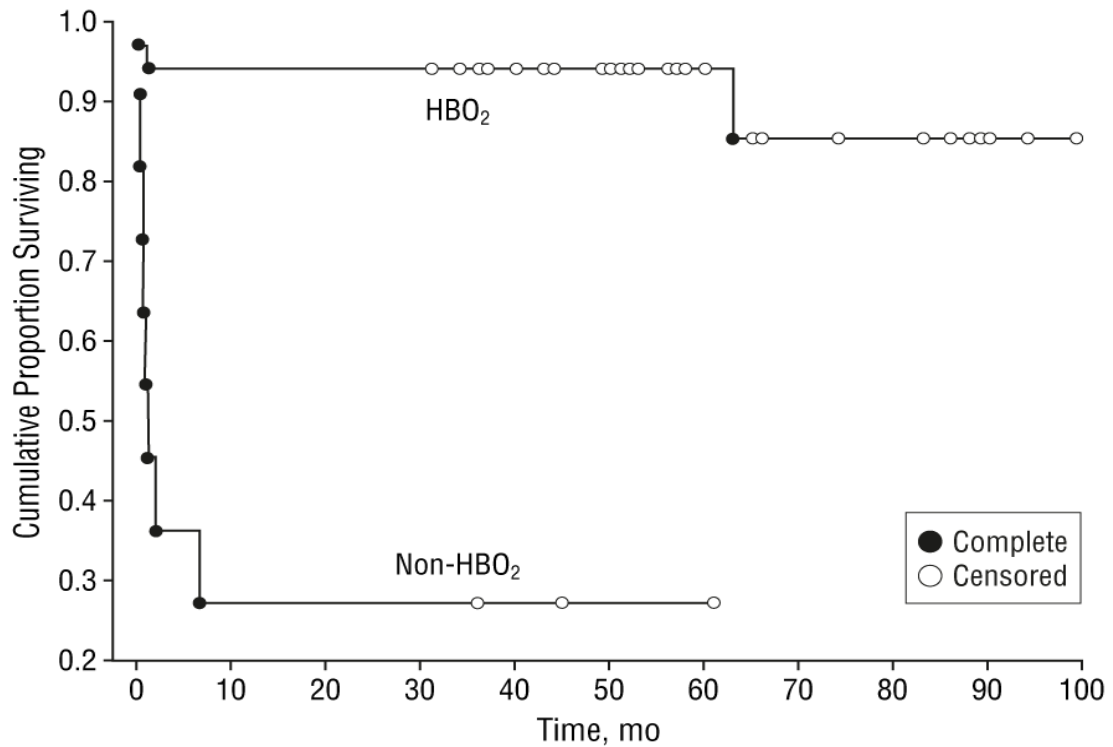


Abb. 11: Langzeitüberleben nach NSTI HBO vs. non-HBO (38)

Bei den NSTI-Fällen mit Befall der Extremitäten vermag die hyperbare Oxygenation eine Senkung der Amputationsraten zu bewirken. So war die Anzahl der Amputationen in den HBO-Gruppen der Studien von Soh et al. 2012, Massay et al. 2012 sowie Hassan et al. 2010 kleiner als in den non-HBO-Gruppen, obgleich die Ergebnisse aller drei Studien ohne statistische Signifikanz blieben.

Weiterhin unklar bleibt, ob durch eine additive hyperbare Oxygenation die Anzahl chirurgischer Debridements bei der NSTI-Therapie reduziert werden kann. Mit durchschnittlich 2,3 – 5 Debridements in den HBO-Gruppen beziehungsweise 2,3 – 2,65 Debridements in den non-HBO-Gruppen zeigen sich keine aussagekräftigen Unterschiede in den Studienpopulationen (38, 40, 43, 44). Bei den Untersuchungen von Hassan et al. 2010 sowie Hollabaugh et al. 1998 war die Anzahl der Debridements in den HBO-Gruppen sogar etwas höher als in den non-HBO-Gruppen, wobei dies möglicherweise bei Hassan et al. auf die vermehrten Amputationen in den non-HBO-Gruppen bzw. bei Hollabaugh et al. auf die höhere Sterblichkeit in den non-HBO-Gruppen zurückzuführen ist (40, 44).

Ebenso gibt es bezüglich der Dauer des Krankenhausaufenthalts studienübergreifend keine signifikanten Unterschiede, welche auf den Einfluss der hyperbaren Oxygenation zurückzuführen sind. In den mit HBO therapierten Patientengruppen lag die durchschnittliche Aufenthaltsdauer bei 14,3 – 36,6 Tagen, bei den Patienten ohne HBO-Behandlungen bei 10,7 – 29,93 Tagen (42-44).

Das bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen angewandte HBO-Therapieschema, insbesondere die Anzahl und Dauer der Behandlungen, ist derzeit noch nicht nach einem festen Standardregime festgelegt, die meisten HBO-Anwendungen finden jedoch bei einem Umgebungsdruck von 2,0 – 3,0 ATA und einer Behandlungsdauer von 90-120 Minuten statt (38, 43, 45-48). Meist werden in den ersten Therapietagen bis zur Infektionskontrolle 2-3 HBO-Sitzungen pro Tag durchgeführt, gefolgt von einer 1-2 mal täglichen HBO-Anwendung bis zum Wundverschluss bzw. Ausheilung (38, 40, 43, 45, 47, 49). Bei den Untersuchungen von Mehl et al. 2010 zeigte sich, dass die Mortalität in der HBO-Gruppe bei 2,6 ATA und durchschnittlich 5 HBO-Anwendungen mit 3 Todesfällen höher als bei 2,28 ATA und 13,5 Anwendungen (0 Todesfälle) lag. Obwohl statistisch nicht signifikant, weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass die Durchführung der HBO bei niedrigeren Umgebungsdrücken und dafür mehr Wiederholungen einen größeren Benefit zu haben scheint, als eine HBO-Therapie unter maximal anwendbarem Umgebungsdruck (48). Unterstützt wird diese Annahme auch aus immunologischer Sicht, da das Immunsystem bis zu einem Umgebungsdruck von 2,5 ATA stimuliert wird, höhere Umgebungsdrücke hingegen immunsuppressive Effekte nach sich ziehen. So zeigte sich im Tiermodell, dass die Anzahl der T-Lymphozyten bis zu einer Druckerhöhung auf 2,5 ATA zunimmt, ein weiterer Druckanstieg jedoch zur Abnahme der funktionalen Aktivität der T-Lymphozyten führt (3).

Neben einem adäquaten Therapieschema spielt bei der Behandlung nekrotisierender Weichteilinfektionen vor allem die frühzeitige Anwendung der HBO eine entscheidende Rolle für das Überleben der Patienten. Bei den Untersuchungen von Korhonen et al. 1999 war bei Patienten mit clostridialer Myonekrose die Zeitspanne bis zur 1. HBO-Anwendung bei den Überlebenden signifikant kürzer als bei den Todesfällen (33 Stunden vs. 68 Stunden). Ähnliche Ergebnisse erzielte Korhonen ein Jahr zuvor bei Patienten mit Fournier'scher

Gangrän. Die bis zur 1. HBO-Therapie verstrichene Zeit lag bei den überlebenden Patienten bei durchschnittlich 26 Stunden, wohingegen bei den Todesfällen ca. 90 Stunden bis zur HBO verstrichen (43, 47).

Zudem zeigte sich bei den Untersuchungen von Hollabaugh et al. 1997, dass die hyperbare Oxygenation einen positiven Einfluss auf das Überleben von Patienten hat, bei denen die initiale chirurgische Intervention verspätet (> 23 Stunden bis zur 1. OP) durchgeführt wurde. Bei zehn Patienten mit Fournier'scher Gangrän gab es bei denen, die eine additive HBO-Behandlung erhielten (3 Patienten) keine Todesfälle, während 71% der Patienten ohne HBO-Therapie verstarben (40). Diese Ergebnisse befürworten somit einen umgehenden Einsatz der hyperbaren Oxygenation bei den verschiedenen Formen nekrotisierender Weichteilinfektionen im Sinne einer additiven Therapie, wobei sich der Hauptteil der Behandlung auf adäquates, initiales chirurgisches Debridement und antibiotische Abdeckung fokussieren sollte (41, 50). So sprechen nicht zuletzt die Mehrkosten von durchschnittlich 480 – 1000 Euro pro HBO-Behandlung für einen sinnvollen Einsatz der HBO bei eindeutiger Indikationslage (41).

Bei der Betrachtung der klinischen Evidenzlage der letzten Jahre zeigt sich, dass für die Beurteilung der hyperbaren Oxygenation bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen derzeit ausschließlich Fallberichte und retrospektive Patientenanalysen vorliegen. Zudem sind die meisten Studien mit einer Studienpopulation von maximal 80 Personen zu klein um allgemeine Aussagen über den Einfluss der HBO auf Morbidität und Mortalität von NSTI-Patienten treffen zu können. Dazu wären Studienpopulationen von 600 – 650 Personen pro Gruppe nötig, jedoch ist dies aufgrund der niedrigen Inzidenzzahlen von NSTIs kaum durchführbar (42, 46, 49).

Auch unterliegen die Studienergebnisse oft einem systemischen Bias, da die hyperbare Oxygenation teilweise nur bei kritischen NSTI-Fällen angewandt wurde (46). Der Benefit der HBO bei der Behandlung von NSTIs ist demnach nur in prospektiven, randomisierten klinischen Studien beurteilbar. Jedoch ist aufgrund der Schwere der Erkrankung eine Randomisierung von Patienten an Zentren für hyperbare Medizin aus ethischer Sicht kaum möglich (42, 44). Daher sind in Zukunft vor allem multizentrische Vergleichsstudien über mehrere Jahre erforderlich, um signifikante Unterschiede zwischen HBO und non-HBO-Gruppen erzielen zu können (41).

In den folgenden Tabellen sind Einzelheiten und Ergebnisse der retrospektiven Studien der letzten 15 Jahre zusammengefasst:

Autoren	Art der Studie	Erkrankung	Patientenanzahl/ Zeitraum	HBO-Gruppe	Non-HBO-Gruppe	Ergebnisse
Martinscheck et al. 2012 (37)	Retrospektive Patientenanalyse	NSTI	55 (1981-2009)	53	0	<ul style="list-style-type: none"> deutlich reduzierte Mortalität durch HBO (16,4%) weitere Mortalitätsreduktion im Zeitraum 2001-2010 (14,3%)
Soh et al. 2012 (42)	Retrospektive Patientenanalyse des US-NIS (multicenter)	NSTI	45.913 (1988-2009)	450	45.508	<ul style="list-style-type: none"> signifikant reduzierte Krankenhausmortalität in der HBO-Gruppe (4,5%) signifikant reduzierte Komplikationsraten in der HBO-Gruppe (Schock, schwere Sepsis, akutes Organversagen) reduzierte Amputationszahlen in der HBO Gruppe [n.s.] signifikant höhere Therapiekosten in der HBO-Gruppe signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer in der HBO-Gruppe
Massey et al. 2012 (50)	Retrospektive Patientenanalyse	NSTI	80 (2005-2009)	32	48	<ul style="list-style-type: none"> keine signifikanten Unterschiede zwischen HBO- und non-HBO-Gruppe bezogen auf Mortalität, Amputationsraten und Krankenhausaufenthaltsdauer
Mehl et al. 2010 (48)	Retrospektive Patientenanalyse	F.G.	40 (1998-2006)	26	13	<ul style="list-style-type: none"> deutlich reduzierte Mortalität in der HBO-Gruppe (11,5%) kein Todesfall bei 2,28 ATA verglichen mit 3 Todesfällen bei 2,6 ATA [n.s.]
Hassan et al. 2010 (44)	Retrospektive Patientenanalyse	N.F.	67 (2002-2008)	29	38	<ul style="list-style-type: none"> deutlich reduzierte Mortalität in der HBO-Gruppe (17%) [n.s.] kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer in der HBO-Gruppe [n.s.] deutlich weniger Amputationen in der HBO-Gruppe [n.s.] signifikant höhere Anzahl chirurgischer Debridements in der HBO-Gruppe
George et al. 2009 (49)	Retrospektive Patientenanalyse (2 – Center – Studie)	NSTI	78 (1994-2004)	48	30	<ul style="list-style-type: none"> geringere Mortalität in HBO-Gruppe als in non-HBO-Gruppe (8,3% vs. 13,3%) [n.s.] keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzgl. Anzahl chirurgischer Debridements, Dauer der Antibiotikagabe und Dauer des Krankenhausaufenthalts
Flanagan et al.	Retrospektive	N.F. cervical	10 (2001-	9	1	<ul style="list-style-type: none"> kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer in HBO-Gruppe [

2009 (51)	Patientenanalyse		2006)			<ul style="list-style-type: none"> keine Signifikanzangabe] kein Todesfall !!! signifikant kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer im Vergleich mit Studie Maisel et al 1994 (gleiches Zentrum!)
Mindrup et al. 2005 (41)	Retrospektive Patientenanalyse	F.G.	42 (1993-2002)	26	16	<ul style="list-style-type: none"> erhöhte Mortalität in der HBO-Gruppe [n.s.] erhöhte Komplikationsrate in der HBO-Gruppe (Myokardinfarkt, Nierenversagen, Sepsis, ARDS) [n.s.] geringfügig kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer in der HBO-Gruppe [n.s.] signifikant höhere Behandlungskosten in der HBO-Gruppe
Escobar et al. 2005 (45)	Retrospektive Patientenanalyse	N.F.	42 (1983-1997)	42	0	<ul style="list-style-type: none"> deutlich reduzierte Mortalität in HBO-Gruppe verglichen mit non-HBO-Gruppen aus der Literatur (11% vs. 29-66%) keine Amputation notwendig!!!
Ayan et al. 2005 (52)	Retrospektive Patientenanalyse	F.G.	41 (1982-2002)	18	23	<ul style="list-style-type: none"> kein Todesfall in HBO-Gruppe, jedoch kein Mortalitätsvergleich HBO- vs. non-HBO-Gruppe möglich, da HBOT erst ab 1990 verfügbar
Wilkinson et al. 2004 (38)	Retrospektive Patientenanalyse	NSTI	44 (1994-1999)	33	11	<ul style="list-style-type: none"> signifikant reduzierte Mortalität in der HBO-Gruppe Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos um 83% durch HBO, (number needed to treat: 3) keine Amputation in der HBO-Gruppe!!! signifikant längeres Langzeitüberleben in HBO-Gruppe (durchschnittlich 53 Monate HBO vs. 1 Monat non-HBO) Überlebensraten beider Gruppen erst nach ca. 10 Monaten im Plateau Conclusio: Mortalität besser im Follow up auswertbar!!!
Korhonen et al. 1999 (47)	Retrospektive Patientenanalyse	C.M.	53 (1971-1997)	53	0	<ul style="list-style-type: none"> reduzierte Mortalität in der HBO-Gruppe (23%) verglichen mit non-HBO-Gruppen lt. Literatur (50%) reduzierte Mortalität bei C.M. mit Beteiligung des Torsos (18%) verglichen mit non-HBO-Gruppen lt. Literatur (30-60%) Zeit von Symptombeginn bis zur ersten chirurgischen Intervention bzw. erster HBO-Behandlung signifikant kürzer bei den Überlebenden als bei den Todesfällen

Korhonen et al. 1998 (43)	Retrospektive Patientenanalyse	F.G.	33 (1971-1996)	33	0	<ul style="list-style-type: none"> deutlich reduzierte Mortalität in der HBO-Gruppe (9%) verglichen mit non-HBO-Gruppen lt. Literatur (18-50%)
Hollabaugh et al. 1997 (40)	Retrospektive Patientenanalyse	F.G.	26 (1990-1996)	14	12	<ul style="list-style-type: none"> signifikant reduzierte Mortalität in der HBO-Gruppe (7%) statistische Überlebenswahrscheinlichkeit mit HBO 11x größer als ohne HBO erhöhte Anzahl chirurgischer Debridements in der HBO-Gruppe [n.s.] deutlich verbesserte Überlebenschancen bei Patienten mit verspäteter Erstopperation durch die HBO (HBO: 0 Tote vs. non-HBO: 5 Tote) [keine Signifanzangabe]

Abkürzungen:

NSTI : necrotizing soft tissue infection
 F.G. : Fournier Gangrän
 N.F. : nekrotisierende Faszitis
 C.M. : clostridiale Myonekrose
 US-NIS: United States Nationwide Inpatient Sample
 n.a. : nicht angegeben
 n.s. : nicht signifikant

Tab. 11: Studienergebnisse HBO bei NSTI (1998-2012)

Studie	Erkrankung	HBO-Gruppe	Non-HBO-Gruppe	Therapie	Mortalität (%)		Amputationsraten		Anzahl chirurgischer Debridements		Krankenhausaufenthalt (Tage)	
Martinscheck et al. 2012 (37)	NSTI	53	2	Chir. Deb. + AB +/- HBO	14,3-16,4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Soh et al. 2012 (42)	NSTI	405	45.913	n.a.	4,5	9,4	14,1	14,7	n.a.	n.a.	14,3	10,7
Massay et al. 2012 (50)	NSTI	32	48	Chir. Deb. + AB +/- HBO	15,6	18,8	6,3%	10,4%	n.a.	n.a.	16-36	15-37
Mehl et al. 2010 (48)	F.G.	26	13	Chir. Deb. + AB +/-	11,5	35,7	n.a.	n.a.	Gesamt: 1-7 (1,5)		n.a.	n.a.

				HBO								
Hassan et al. 2010 (44)	N.F.	29	38	Chir. Deb. + AB +/- HBO	17	26	1	6	4,15	2,65	28,45	29,93
George et al. 2009 (49)	NSTI	48	30	Chir. Deb. + AB +/- HBO	8,3	13,3	1 (keine Gruppenangabe)		3 (2-4)	2 (1-3)	17,5	14,5
Flanagan et al. 2009 (51)	N.F. cervical	9	1	Chir. Deb. + AB +/- HBO	0	0	n.a.	n.a.	Gesamt: (2,2)		6-13	28
Mindrup et al. 2005 (41)	F.G.	26	16	Chir. Deb. + AB +/- HBO	26,9	12,5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	21	25
Escobar et al. 2005 (45)	N.F.	42	0	Chir. Deb. + AB +/- HBO	11,9	n.a.	0	n.a.	2,8	n.a.	n.a.	n.a.
Ayan et al. 2005 (52)	F.G.	18	23	Chir. Deb. + AB +/- HBO	0	39,1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Gesamt: ca.39	
Wilkinson et al. 2004 (38)	NSTI	33	11	Chir. Deb. + AB +/- HBO	6,1	36,4	0	2	1-16 (5)	1-4 (1)	n.a.	n.a.
Korhonen et al. 1999 (47)	C.M.	53	0	Chir. Deb. + AB +/- HBO	23	n.a.	2.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Korhonen et al. 1998 (43)	F.G.	33	0	Chir. Deb. + AB +/- HBO	9	n.a.	n.a.	n.a.	2,3	n.a.	36,6	n.a.
Hollabaugh et al. 1997 (40)	F.G.	14	12	Chir. Deb. + AB +/- HBO	7	42	n.a.	n.a.	2,6	2,3	n.a.	n.a.

Fortsetzung Tab.12: Einzelparameterauswertung Studienergebnisse HBO bei NSTI (1998 – 2012)

Studie	HBO-Schema	Anzahl der HBO-Anwendungen (Durchschnitt)
Martinsch-eck et al. 2010 (37)	3,0 ATA, 90 min, 1x tgl.	(7,5)
Soh et al. 2012 (42)	n.a.	n.a.
Massay et al. 2012 (50)	2,8 ATA, 45 min + 2,0 ATA, 15 min, 1x tgl.	1-8
Mehl et al. 2010 (48)	2,0-2,8 ATA, 120 min, 1x tgl.	10-30 (12,5)
Hassan et al. 2010 (44)	2,2-2,5 ATA, 90 min, 2x tgl.	2-49 (13,37)
George et al. 2009 (49)	3,0 ATA, 90 min, 3x tgl. für 24 h, dann 2x tgl. bis Infektion unter Kontrolle	26
Flanagan et al. 2009 (51)	2,4-3,0 ATA, 90 min., 2-3x tgl.	5-12
Mindrup et al. 2005 (41)	2,4-3,0 ATA, 30-90 min, 1-3x tgl.	2-26 (6)
Escobar et al. 2005 (45)	2,0-2,5 ATA, 90-120 min., 2x tgl. bis Infektion unter Kontrolle, dann 1x tgl. bis Wundverschluss	7 bis Infektionskontrolle 23 bis Wundverschluss
Ayan et al. 2005 (52)	2,5 ATA, 90 min 1x tgl.	3-10
Wilkinson et al. 2004 (38)	2,8 ATA, 60 (+30) min., 3x tgl. für 24h, dann 2x tgl. bis Infektion unter Kontrolle	1-30 (8)
Korhonen et al. 1999 (47)	2,5 ATA, 120 min. 3x tgl. für 24 h, dann 2x tgl. bis Ausheilung	5-10
Korhonen et al. 1998 (43)	2,5 ATA, 90-120 min., 2-3x tgl. für 24 h, dann 2x tgl.	2-12
Hollabaugh et al. 1998 (40)	2,4 ATA, 90 min, 2x tgl. für 7 Tage, dann 1x tgl. bis Wundverschluss	>14

NSTI: necrotizing soft tissue infections
 F.G. : Fournier Gangrän
 N.F. : nekrotisierende Faszitis
 chir. Deb.: chirurgisches Debridement
 AB: Antibiotikatherapie (Breitspektrum)
 n.a. : nicht angegeben

Tab. 12: Einzelparameterauswertung Studienergebnisse HBO bei NSTI (1998-2012)

3.1.2 HBO bei chronisch refraktärer Osteomyelitis

Die Osteomyelitis ist definiert als ein durch Bakterien hervorgerufener entzündlicher, destruierender Prozess des Knochens und Knochenmarks. Die Infektion kann dabei einen akuten, subakuten bzw. chronischen Verlauf einnehmen. Während sich die akute Osteomyelitis über Tage bis Wochen entwickelt, spricht man bei einer knöchernen Infektion über 6 Monate mit histologischem bzw. radiologischem Nachweis und/oder einer positiven Bakterienkultur des Knochens von einer chronischen Osteomyelitis. Osteomyelitiden, welche trotz wiederholtem chirurgischem Debridement sowie antibiotischer Therapie persistieren, werden unter dem Begriff refraktäre Osteomyelitis geführt (3, 36).

Die Grundprinzipien der Therapie der chronischen Osteomyelitis sind eine adäquate chirurgische Intervention (Drainierung von Abszessen, Entfernung von Fremdkörpern, Weichteilrekonstruktion, Debridement von knöchernen Sequestern) sowie intravenöse Antibiose optimaler Dosierung und ausreichend langer Verabreichung. Jedoch ist trotz dieser intensiven therapeutischen Maßnahmen eine vollständige Infektsanierung nur in 70-80% erfolgreich. Daher beträgt die Rate chronisch refraktärer Osteomyelitiden rund 20-30% (3, 53).

Die hyperbare Oxygenation wurde zur Behandlung der chronisch refraktären Osteomyelitis erstmals 1965 angewandt, die derzeit bekannten therapeutischen Mechanismen der HBO sind Ergebnisse von zahlreichen in vitro sowie in vivo Studien der 1970-80er Jahre (53). Einen zentralen pathogenetischen Faktor bei der Entstehung der chronischen Osteomyelitis stellt das im nekrotischen Knochen vorherrschende hypoxische Milieu mit Sauerstoffpartialdruckwerten unter 23 mmHg dar. Im Vergleich dazu liegt der pO_2 im gesunden Knochen bei etwa 45 mmHg. Durch die Wiederanhebung des pO_2 im Gewebe auf über 40 mmHg mittels HBO wird einerseits die Neovaskularisation getriggert und dadurch die Blut- und O_2 -Versorgung normalisiert, andererseits über die Förderung der Fibroblasten- sowie Osteoblastenaktivität die Osteoneogenese gesteigert (3, 36, 53). Zudem wird die osteoklastäre Knochenresorption gefördert, wodurch die Abräumung von nekrotischem Gewebe und so die Infektsanierung optimiert wird (36, 53). Bei der

Bekämpfung der bakteriellen Erreger der Osteomyelitis spielt die Effektivität hyperbaren Sauerstoffs vor allem bei der Steigerung der Immunabwehr (leukozytäre Phagozytose) eine entscheidende Rolle. Bei für die körpereigenen Abwehrprozesse optimalem pO_2 von 100 mmHg ist die antibakterielle Wirkung der HBO eher auf die Steigerung der immunologischen Prozesse als auf die direkte toxische Wirkung gegen Mikroorganismen zurückzuführen (3, 53). Überdies zeigen sich bei der Kombination der HBO mit einigen antibiotischen Substanzen wie Aminoglykosiden, Fluoroquinolonen oder Sulfonamiden synergistische Effekte gegen die mikrobielle Abwehr (54).

In neueren experimentellen Studien wird die Wirkung der HBO bei der Osteomyelitistherapie jedoch teilweise kontrovers diskutiert. Mendel et al. verglichen 2004 in einer experimentellen Studie an Ratten die Effektivität der HBO, des lokal verabreichten Antibiotikums Gentamycin sowie die Kombination der beiden Therapien bei der Behandlung einer staphylokokkeninduzierten Osteomyelitis der Tibia. Verglichen mit einer mit 0,9%iger NaCl-Lösung therapierten Kontrollgruppe zeigte sich sowohl bei der HBO- als auch bei der Gentamycin-Gruppe eine deutliche Reduktion der Anzahl koloniebildender Bakterien (KbE) nach 2 bzw. 4 Wochen Therapie. Der deutlichste KbE-Rückgang war in der Kombinationsgruppe zu finden, wobei nach 4 Wochen Therapie bei 9 von 11 Mäusen keine Erreger mehr nachweisbar waren. Die folgende Tabelle zeigt die quantitative Entwicklung der Bakterienanzahl unter den verschiedenen Therapieformen bei der Behandlung der Osteomyelitis (55).

Quantitative Evaluation der Osteomyelitis in Kontroll- und Therapiegruppen			
	3 Wochen nach Infektion	nach 2 Wochen Therapie	nach 4 Wochen Therapie
Kontrollgruppe	$4,9 \times 10^6$	$2,0 \times 10^6$	$3,7 \times 10^6$
HBO-Gruppe	$4,9 \times 10^6$	$6,2 \times 10^5$	$1,7 \times 10^5$
Gentamicin-Gruppe	$4,9 \times 10^6$	$9,8 \times 10^2$	$1,4 \times 10^2$
Gentamicin + HBO-Gruppe	$4,9 \times 10^6$	$1,0 \times 10^2$	0
Angabe in KbE $\times g^{-1}$ tibialer Knochenmasse			

Tab. 13: Quantitative Evaluation der Osteomyelitis (aus Mendel et al. 2004)(55)

In einem ähnlichen Experiment konnte die Gruppe um Mendel sechs Jahre zuvor den synergistischen Effekt einer HBO- und systemischen Cefazolintherapie nachweisen. Hier reduzierte sich die initiale KbE-Anzahl von $2,9 \times 10^6$ KbE $\times g^{-1}$

durch die HBO auf $6,2 \times 10^5$, durch die Cefazolintherapie auf $10,5 \times 10^4$ sowie durch die Kombinationstherapie auf $2,7 \times 10^3$ KbE \times g⁻¹ (56).

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Shandley et al. 2011, die im Mausmodell die Wirkung einer alleinigen HBO-Therapie bei der Behandlung einer implantatassoziierten Osteomyelitis untersuchten. Verglichen mit der Kontrollgruppe konnte die HBO in keiner der drei infizierten Gruppen (MRSA, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae) eine signifikante Abnahme der Bakterienanzahl erzielen (57). Oguz et al. verglichen in ihrer experimentellen Studie die Effektivität der HBO mit einer intraperitonealen Ozontherapie bei der Behandlung der Osteomyelitis des Femurknochens von Ratten. In der mikrobiologischen Analyse der HBO-, Ozon-, sowie HBO+Ozon-Gruppe zeigte sich in allen drei Gruppen eine Reduktion der KbE-Anzahl, wobei signifikante Ergebnisse nur in der HBO+Ozon-Gruppe zu erzielen waren. Zudem konnte in der HBO-Gruppe eine deutliche Abnahme inflammatorischer Zytokine (IL-10, IL-1 beta) beobachtet werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Ozontherapie zwar der hyperbaren Oxygenation überlegen zu sein scheint, die Kombination der beiden Therapien jedoch stark synergistische Effekte aufweist (58).

Bei Betrachtung der klinischen Datenlage der letzten 12 Jahre finden sich zahlreiche retrospektive Studien zur Thematik der HBO bei der Behandlung der chronisch refraktären Osteomyelitis verschiedener Lokalisation. So untersuchten Chen et al. in zwei ähnlichen Studien den Einfluss der HBO bei der Behandlung der chronisch refraktären Osteomyelitis der langen Röhrenknochen. Bei 12 von 13 Patienten mit einer über 6 Monate, trotz wiederholter chirurgischer und antibiotischer Behandlung persistierenden Osteomyelitis des Femurs, konnte nach durchschnittlich 32 HBO-Anwendungen eine komplette Wundheilung sowie Rezidivfreiheit über 22 Monate erzielt werden. Dies entspricht einer Erfolgsquote von 92%. Zudem zeigt sich nach Initiierung der HBO-Therapie eine Reduktion der erforderlichen chirurgischen Debridements von zuvor durchschnittlich 4,6 auf 1,5 Eingriffe. Des Weiteren blieben 6 der 12 sanierten Patienten frei von funktionellen Residualschäden wie Bewegungseinschränkungen, Knieversteifungen oder Beinlängendifferenzen (53). In der zwei Jahre zuvor durchgeführten, retrospektiven Studie über 14 Patienten mit chronisch refraktärer Osteomyelitis der Tibia konnte durch eine additive HBO eine Sanierung in 79% der Fälle erreicht

werden, bei einem blandem Follow-up über durchschnittlich 15 Monate. Ähnlich wie in der Studie von 2004 war auch hier eine Reduktion chirurgischer Debridements nach Beginn der HBO-Zyklen zu verzeichnen (59).

Bei der Behandlung der chronischen Osteomyelitis des Unterkiefers, welche vor allem auf dem Boden unbehandelter odontogener Infektionen sowie nach Zahnextraktionen oder unzureichend behandelten mandibulären Frakturen entsteht, konnte bei Untersuchungen von Handschel et al. an 27 Patienten mit unterschiedlich schweren Formen der Osteomyelitis durch die alleinige Anwendung der HBO verbunden mit intravenöser Antibiose in 16 Fällen eine vollständige Remission erreicht werden (3, 60). Dadurch konnte bei 59% der Fälle auf eine chirurgische Intervention verzichtet werden. Bei den restlichen Fällen war zudem durch ein zusätzliches chirurgisches Debridement eine Kieferteilresektion vermeidbar (60). Ähnliche Resultate zeigen sich bei den Beschreibungen dreier Fallberichte von Lentrodt et al. Durch die Kombinationstherapie HBO+Antibiose konnten in allen drei Fällen größere chirurgische Interventionen vermieden werden. Die symptom- und rezidivfreien Follow-up-Perioden betragen 20-74 Monate (61).

Ahmed et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie bei 5 von 6 Patienten mit primärer oder sekundärer Osteomyelitis nach chirurgischem Debridement bzw. Antibiose durch zusätzliche HBO-Anwendungen eine vollständige Infektsanierung aufweisen. Zudem waren 5 von 6 Patienten im Langzeit-Follow up über durchschnittlich 1,9 Jahre symptom- und rezidivfrei (62).

Bei acht mit hyperbarer Oxygenation therapierten Fällen einer Schädelbasisosteomyelitis (SBO) war in allen Fällen eine Remission der Infektion bei vollständiger Normalisierung der Laborparameter sowie Konsolidierung der radiologischen Veränderungen erzielbar. Ebenso war in sechs Fällen nach Abschluss der HBO-Zyklen eine komplette Rückbildung von Hirnnervenparesen zu verzeichnen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die HBO bei der Schädelbasisosteomyelitis neben der Rückbildung der entzündlichen Veränderungen des Knochens auch einen positiven Effekt auf die Erholung der Hirnnervenfunktion zu haben scheint. Bei einer Remissionsquote von 100% sowie kompletter funktioneller Restitutio in 75% der Fälle unterstreichen die Ergebnisse von Sandner et al. den Nutzen der HBO bei der Behandlung der SBO hinsichtlich eines funktionellen Ergebnisses (63).

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die klinische Datenlage der HBO bei der Behandlung der Osteomyelitis:

Autoren	Art der Studie	Erkrankung	Patientenanzahl /Zeitraum	HBO-Gruppe	Non HBO-Gruppe	Ergebnisse
Yu et al. 2011 (54)	Retrospektive Patientenanalyse	Sternale OM	12 (2002-2009)	6	6	<ul style="list-style-type: none"> • signifikante Reduktion der Mortalität in der HBO-Gruppe im Vergleich zur non-HBO-Gruppe • signifikant kürzerer intensivstationärer Aufenthalt in der HBO-Gruppe (8,7 Tage HBO vs. 48,8 Tage non-HBO) • signifikant kürzere Beanspruchung invasiver und non-invasiver mechanischer Beatmung in der HBO-Gruppe
Sandner et al. 2009 (63)	Retrospektive Patientenanalyse	OM Schädelbasis	10 (2002-2006)	8	2	<ul style="list-style-type: none"> • komplette Remission der Schädelbasis-OM bei allen Patienten der HBO-Gruppe • vollständige Rückbildung von Hirnnervenpareesen bei 6 von 8 Patienten der HBO-Gruppe • 2 Todesfälle durch Therapieverweigerung und Suizid
Ahmed et al. 2009 (62)	Retrospektive Patientenanalyse	Spinale OM	6 (1996-2006)	6	0	<ul style="list-style-type: none"> • komplette Remission der OM bzw. Wundinfektion sowie Symptombefreiheit im Langzeit-follow-up (1,9 Jahre) bei 5 von 6 Patienten • neurologisches Defizit und lokaler Wundschmerz lediglich bei einem Patienten
Handschel et al. 2007 (60)	Retrospektive Patientenanalyse	OM Mandibula	27 (2000-2004)	27	0	<ul style="list-style-type: none"> • erfolgreiche Remission der OM in 16 von 27 Fällen durch Kombinationstherapie Antibiose + HBO, dadurch Vermeiden einer chirurgischen Intervention • durch zusätzliche chirurgische Dekortikation Kieferteilresektion in allen Fällen vermeidbar
Lentrodt et al. 2007 (61)	Case report	OM Mandibula	3 (1988 -2002)	3	0	<ul style="list-style-type: none"> • in allen 3 Fällen größere chirurgische Intervention durch HBO vermeidbar • symptom- und rezidivfreies Follow-up (20-74 Monate) in allen drei Fällen
Chen et al. 2004 (53)	Retrospektive Patientenanalyse	OM Femur	13 (1999-2002)	13	0	<ul style="list-style-type: none"> • komplette Remission der OM und Wundheilung in 12 von 13 Patienten (92% Erfolgsquote) • rezidiv-freies Follow up über durchschnittlich 22 Monate in 12 von 13 Fällen

						<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Anzahl chirurgischer Debridements unter HBO-Therapie (4,6 vor HBO vs. 1,5 während HBO) • 6 von 12 Patienten ohne Residualschäden (z.B. Bewegungseinschränkungen, Knieversteifungen, Beinlängendifferenzen)
Chen et al. 2003(59)	Retrospektive Patientenanalyse	OM Tibia	14 (2000)	14	0	<ul style="list-style-type: none"> • komplette Remission der OM und Wundheilung in 11 von 14 Patienten (79% Erfolgsquote) • rezidiv-freies Follow up über durchschnittlich 15 Monate in 11 von 14 Fällen • Reduktion der Anzahl chirurgischer Debridements unter HBO-Therapie (5,4 vor HBO vs. 1,6 während HBO) • Unterschenkelamputation in nur einem Fall notwendig
<p>Abkürzungen: OM: Osteomyelitis</p>						

Tab. 14: Studienergebnisse HBO bei Osteomyelitis (2002-2011)

Bezüglich der Durchführung der HBO lässt sich bei Betrachtung der aktuellen Studienlage erkennen, dass die meisten Anwendungen einmal täglich (5 x pro Woche) bei einem Umgebungsdruck von 2,0 – 2,5 ATA und einer Behandlungszeit von 90 – 120 Minuten durchgeführt wurden (53, 62). Dadurch werden für die knöchernen Umbauprozesse optimale Sauerstoffpartialdruckwerte erzielt. Eine weitere Erhöhung des pO_2 durch Steigerung des Behandlungsdrucks würde die osteogenen Remodellingprozesse durch die Ablagerung von strukturgestörten Kollagenfasern negativ beeinflussen (61). Hinsichtlich des optimalen Timings, der Anzahl der HBO-Wiederholungen sowie der Patientenselektion gibt es jedoch in der Fachliteratur noch Diskussionspunkte. So wird die HBO in den meisten Fällen erst nach erfolgloser Standardtherapie angewandt, wohingegen andere Studien einen Einsatz der HBO umgehend nach Diagnosestellung einer chronischen Osteomyelitis favorisieren (54). Ebenso ist die optimale Anzahl der HBO-Anwendungen bei der Osteomyelitistherapie derzeit noch nicht vollständig geklärt. Die UHMS empfiehlt eine HBO-Therapie von mindestens 40 Tauchgängen in Verbindung mit hochdosierter intravenöser Antibiose, entsprechend einer Behandlungsdauer von 7-8 Wochen bei 5-6maliger HBO-Anwendung pro Woche. Derart lange Therapiezeiten sind jedoch hinsichtlich der Compliance der Patienten sowie der hohen Therapiekosten kritisch zu bewerten, weshalb evaluiert werden muss, ob nicht auch weniger HBO-Anwendungen gleiche Effekte erzielen können (60, 62). Demgegenüber steht ein Fallbericht von Lentrodt et al., bei dem ein Patient zur vollständigen Infektsanierung 120 HBO-Behandlungen benötigte. Dieser Fall stellt die Frage auf, ob aufgrund der schlechten Blutversorgung des chronisch infizierten Knochens, möglicherweise eine sehr langfristige HBO-Anwendung erforderlich ist, um durch die HBO-induzierte Neoangiogenese einen adäquaten Blutfluss wiederherzustellen und so die für die knöchernen Remodellingprozesse essentielle Sauerstoffkonzentration gewährleisten zu können (61).

Studie	Erkrankung	HBO-Schema	Anzahl der HBOT	Zeitpunkt der 1.HBOT
Yu et al. 2011 (54)	sternale OM	2,5 ATA , 90 min, 1xtgl. , 5 /Woche	21,3 +/- 2,5	> 2 Wochen nach Diagnose
Sandner et al. 2009 (63)	OM Schädelbasis	2,4 ATA, 90 min, 1xtgl. , 5/Woche	15-41	mehrere Wochen/Monate nach Symptombeginn
Ahmed et al. 2009 (62)	Spinale OM	2,0-2,4 ATA, 90 min +2x10 min airbreak, 1xtgl. , 5/Woche	30	1 Woche nach chirurg. Debridement (4 / 6 Pat.) bzw. nach Versagen der Antibiose (2/6 Pat.)
Handschelet al. (60)	OM Mandibula	keine Angabe	34,5 – 43	sofort nach Diagnosestellung
Lentrodt et al. 2007 (61)	OM Mandibula	2,4 ATA, 90 min, 1xtgl. , 5/Woche	40-120	nach mehrfacher Rezidivierung
Chen et al. 2004 (53)	OM Femur	2,5 ATA, 120 min (inkl. 4x5 min airbreak), 1xtgl. , 5/Woche	18-75 (mittel 32,2)	nach wiederholter chirurgischer Behandlung und Antibiose
Chen et al. 2003 (59)	OM Tibia	2,5 ATA, 120 min (inkl. 4x5 min airbreak), 1xtgl. , 5/Woche	30-60 (mittel 33,6)	nach wiederholter chirurgischer Behandlung und Antibiose
<u>Abkürzungen:</u> OM: Osteomyelitis				

Tab. 15: HBO-Schema bei chronisch refraktärer Osteomyelitis (Studienlage 2002-2011)

Hinsichtlich der Auswahl der Patienten, welche von einer additiven HBO-Therapie am meisten profitieren, lässt sich die Einteilung der Osteomyelitis nach der Cierny-Mader-Klassifikation heranziehen (36). Diese auf der anatomischen Lokalisation der Osteomyelitis basierende Klassifikation bezieht auch die Abwehrlage des Patienten sowie den Grad der Invalidität mit ein. Neben dem Schweregrad der Infektion fließen beim Staging der Osteomyelitis auch lokale und systemische immunkompromittierende Faktoren mit ein. Zieht man diese Klassifikation und die Ergebnisse der Studien von Chen et al. heran, können vor allem besonders schwere Fälle chronisch refraktärer Osteomyelitiden Grad III – IV von einer zusätzlichen HBO-Therapie profitieren (36, 53, 59, 64).

Cierny-Mader-Klassifikation der Osteomyelitis

Anatomische Ausdehnung der Infektion

Stadium 1: medulläre Osteomyelitis

- Nekrose auf Mark und endostale Oberfläche beschränkt
- Ursache: Marknagelinfekt oder hämatogene Osteomyelitis

Stadium 2: oberflächige Osteomyelitis

- Nekrose auf Kortikalis beschränkt
- Ursache: Infektion von benachbartem Infektherd oder tiefer Wunde

Stadium 3: lokalisierte Osteomyelitis

- Kombination von Stadium 1 und 2, lokalisiert und mechanisch stabil
- Ursache: Operation, Trauma oder fortgeschrittenes Stadium 1 oder 2

Stadium 4: diffuse Osteomyelitis:

- Infekt/Nekrose umfasst die ganze Zirkumferenz, mechanisch instabil
- Ursache: Operation, Trauma oder fortgeschrittenes Stadium 3

Physiologischer Zustand des Patienten

A-Patient: - Keine Komorbidität

B-Patient: - Systemische Risikofaktoren (Bs)
 - Lokalisierte Risikofaktoren (BI)
 - Systemisch und lokalisierte Risikofaktoren (Bsl)

C-Patient: - Behandlung belastender als Krankheit

Systemische Risikofaktoren (Bs)

- Malnutrition
- Nieren- oder Leberinsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Respiratorische Insuffizienz
- Immunstörung (z.B. AIDS ,Granulozyten-defekt, Komplementdefekt)
- Malignom
- Neugeborene oder sehr Betagte
- Immunsuppression (z.B. Chemotherapie, Transplantation etc.)

Lokale Risikofaktoren (BI)

- Chronisches Lymphödem
- Chronisch venöse Insuffizienz
- Makroangiopathie
- Arthritis
- Ausgedehnte Narbenbildung
- Strahlenfibrose
- Vaskulitis der kleinen Gefäße
- Neuropathie
- Nikotinabusus

Tab. 16: Cierny-Mader-Klassifikation der Osteomyelitis (65, 66)

Die Beurteilung der klinischen Evidenz bei der Anwendung der hyperbaren Oxygenation wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Der deutsche Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hatte 2000 in seinem Bericht basierend auf der aktuellen Studienlage den Einsatz der HBO bei der Osteomyelitisbehandlung nicht als evidenz-basiert deklariert, die UHMS hingegen führt die chronisch refraktäre Osteomyelitis bereits seit 1999 als gesicherte Diagnose auf (67). Tatsache ist, dass die derzeitigen Studien vor allem retrospektive Patientenanalysen mit relativ kleinen Patientenkollektiven ohne Kontrollgruppen darstellen. Zur Beurteilung der Effektivität der HBO und Evaluierung des Evidenzgrades sind daher kontrollierte, randomisierte Multicenter-Studien nötig mit folgenden Inhalten bzw. Rahmenbedingungen:

Inhalte zukünftiger Studien zum Thema Osteomyelitisbehandlung mit HBO
<ul style="list-style-type: none"> • ausreichende Anzahl von Studienpatienten zur Ermöglichung einer statistisch exakten und validen Auswertung • strenge Definition und Selektion der teilnehmenden Patienten • klare Definition des HBO-Schemas (Druck / Zeitraum pro Sitzung) • exakt definierte Therapie der Vergleichsgruppe • Verblindung der Studie • exakte Darstellung der Studienergebnisse anhand statistischer Kriterien • Dokumentation und Analyse unerwünschter Nebenwirkungen sowie von Therapieversagern • Kosten-Nutzen-Analyse (HBO vs. alternative Maßnahmen)

Tab. 17: Inhalte zukünftiger Studien zum Thema Osteomyelitisbehandlung mit HBO (67, 68)

3.1.3 HBO bei opportunistischen Pilzinfektionen

Invasive fungale Infektionen haben aufgrund der steigenden Anzahl immungeschwächter Patienten in den letzten Jahren deutlich zugenommen und stellen laut epidemiologischen Untersuchungen eine wichtige Gruppe opportunistischer Infektionen dar (69, 70). Neben hämatologischen Malignomen, Immunsuppression nach Organtransplantationen oder chemotherapie-induzierter Neutropenie gehören auch schwere Verbrennungen, chronische

Niereninsuffizienz, schlecht eingestellter Diabetes mellitus sowie iatrogene Immunsuppression durch chronische Steroid- oder Deferoxamintherapie zu den für opportunistische Pilzinfektionen prädisponierenden Faktoren (69, 71-73). Die häufigsten humanpathogenen Erreger sind vor allem Vertreter der Candida- sowie Aspergilluspezies, wobei Infektionen durch Spross- bzw. Hefepilze in erster Linie auf *Candida albicans* sowie bei den Schimmelpilzen mit über 90% auf *Aspergillus fumigatus* zurückzuführen sind (70). Daneben treten bei immunkompromittierten Patienten auch Infektionen durch Zygomyceten auf, wobei nur wenige Arten aus der Ordnung der Mucorales, wie *Rhizopus oryzae*, *Mucor circinelloides*, *Rhizomucor pusillus* oder *Absidia corymbifera* humanmedizinische Bedeutung haben (15, 69, 72). Die pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung der invasiven fungalen Infektionen sind dahingehend dieselben, als dass die verschiedenen Erreger die Fähigkeit zur Gefäßinvasion mit intravasalem Wachstum und der Ausbildung von Pseudothrombosen zeigen. Als Folge dieses invasiven Wachstums resultieren Gewebischämien sowie Nekrosebildung in Knochen- und Weichteilgeweben. Die damit einhergehende Gewebsazidose treibt das fungale Wachstum und so den infektiösen Prozess weiter an, wodurch sich die Progression der Infektion zu einem „Circulus vitiosus“ entwickelt (15, 73, 74). Klinisch treten die opportunistischen Pilzinfektionen vor allem als rhino-orbito-zerebrale sowie pulmonale Manifestationen auf. Daneben können aber auch Weichteilinfektionen, gastrointestinale sowie disseminierte Infektionen das Bild einer invasiven Mykose bestimmen (72, 74).

Die Therapie dieser systemischen Pilzinfektionen basiert auf einem multimodalen Behandlungskonzept bestehend aus aggressiver antimykotischer Medikation, und chirurgischem Debridement (74). Bei den Mucormycosen sowie Aspergillosen wird derzeit Amphotericin B als first-line-Therapeutikum verwendet, bei systemischen Candidainfektionen kann jedoch auch auf hochwirksame Triazole (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol) oder Echinocandine (z.B. Caspofungin) zurückgegriffen werden (15, 72). Aufgrund der Schwere der Infektionen werden aber auch additive Maßnahmen, wie die Gabe von Interferon gamma oder die Leukopoese fördernden Faktoren (G-CSF) sowie die Anwendung der HBO herangezogen (74, 75).

Die pathophysiologische Basis der Wirkmechanismen der HBO bei den invasiven fungalen Infektionen ist nicht vollständig geklärt. Pilze der Aspergillus- oder

Mucoralesgruppe sind obligate Aerobier, weshalb die direkten toxischen Effekte hyperbaren Sauerstoffs, wie die Sauerstoffradikalbildung, eine eher untergeordnete Rolle zu spielen scheinen (74). So zeigte sich in vitro, dass das Wachstum von *Candida albicans* erst ab einem Umgebungsdruck von mehr als 10 ATA direkt inhibiert wird (76). Es wird daher angenommen, dass die HBO vor allem über indirekte Effekte gegen invasive Pilzinfektionen wirkt. Durch die Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe führt die HBO zum Ausgleich der, für das Pilzwachstum förderlichen Laktatazidose. Zudem wird über die Steigerung der leukozytären Phagozytose die Immunabwehr verbessert (71, 74, 75). Ein weiterer, derzeit diskutierter, potentieller Effekt der HBO könnte in der Beeinflussung der fungalen Phospholipasen liegen. Bei der Pathogenese verschiedener Pilzinfektionen, wie der Aspergillose, Candidose sowie Kryptokokkose, spielen diese Enzyme eine wichtige Rolle, indem sie über Hydrolysierungen von membranständigen Phospholipiden zur Zerstörung beitragen. Giulivi et al. konnten an Ratten zeigen, dass die Phospholipase A2 bei einer hyperbaren Oxygenation bei 2,0 ATA signifikant abnimmt, wobei die Inaktivierung des Enzyms offensichtlich durch die Produktion von Superoxiden bewerkstelligt wird. Jedoch ist dieser pathophysiologische Mechanismus bezogen auf die fungalen Phospholipasen derzeit nur von theoretischer Natur und somit Gegenstand weiterer experimenteller Nachforschungen (77, 78).

Der entscheidende Mechanismus der HBO bei der Bekämpfung invasiver, opportunistischer Pilzinfektion resultiert aus der Kombination der HBO mit verschiedenen antimykotischen Substanzen. Bereits 1986 zeigten Sokol-Anderson et al., dass die fungizide Aktivität von Amphotericin B unter hypoxischen Bedingungen um 80% reduziert ist. Sie schlossen daraus, dass die Wirkung der Polyene neben ihrer Affinität zu dem für die zytoplasmatischen Membranen wichtigen Fettbaustein Ergosterin auch auf der Bildung von Sauerstoffradikalen über den Weg der Autooxidation beruht (15, 79). Kurze Zeit später wiesen Gudewicz et al. experimentell einen additiven Effekt der HBO zu Amphotericin B nach (76).

Die derzeit aktuellsten Erkenntnisse über die Wirkung der HBO in Kombination mit Antimykotika stellen die Ergebnisse der experimentellen in vitro-Studien von Farina et al. dar. Bei 22 verschiedenen Zygomycetenstämmen zeigte sich bei einer kombinierten Anwendung der HBO mit den Antimykotika Amphotericin B,

Caspofungin, sowie Itra-, Posa-, und Voriconazol nach 24 bzw. 72 Stunden eine signifikante Abnahme der minimal inhibitorischen Konzentrationen der verwendeten Substanzen. Zwar konnte bereits die Erhöhung des Sauerstoffgehalts von 21 auf 100% unter normobaren Bedingungen einen inhibitorischen Effekt erzielen, eine vollständige Wachstumsinhibierung der Zygomyceten trat jedoch erst bei hyperbarer Inkubation auf. Hinsichtlich des Behandlungsdruckes war eine maximale Reduktion der MIC bereits bei 2,0 ATA erreichbar und konnte bei einer Erhöhung auf 3,0 ATA nicht mehr gesteigert werden, woraus geschlossen wurde, dass zwischen den erreichten pO₂-Werten von 1520 bzw. 2300 mmHg kein therapeutischer Unterschied besteht (75).

Substanzen	NBO 1 ATA (21%O ₂ , 24 h)		HBO 2 ATA (100%O ₂ , 24 u. 72 h)	HBO 3 ATA (100%O ₂ , 24 u. 72 h)
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC _{50 und 90}	MIC _{50 und 90}
Amphotericin B	0,5	1	≤0,0016	≤0,0016
Ketoconazol	2	>16	≤0,012	≤0,012
Itraconazol	2	>16	≤0,0016	≤0,0016
Posaconazol	1	> 8	≤0,023	≤0,023
Voriconazol	>16	>16	≤0,012	≤0,012
Caspofungin	>16	>16	≤0,25	≤0,25

Abkürzungen:
MIC₅₀: Minimal inhibitorische Konzentration, bei welcher 50% des Pilzes inhibiert werden (mg/l)
MIC₉₀: Minimal inhibitorische Konzentration, bei welcher 90% des Pilzes inhibiert werden (mg/l)

Tab. 18: MIC-Reduktion gegen Zygomyceten durch HBO (75)

Wurden die Kulturen jedoch nach der HBO-Anwendung wieder unter normobaren Bedingungen inkubiert, trat das Pilzwachstum rasch wieder auf, woraus geschlossen werden kann, dass der HBO-Effekt gegen Zygomyceten zeitabhängig ist. Die Ergebnisse dieser in-vitro Studie zeigen jedoch ganz klar den synergistischen Effekt der HBO in Verbindung mit Antimykotika und liefern die Basis für einen vollständig neuen Ansatz in der antifungalen Therapie, bei der nicht die Kombination verschiedener Antimykotika sondern die simultane Anwendung eines Antimykotikums und der HBO im Zentrum des Therapiekonzeptes stehen. Jedoch muss einschränkend betont werden, dass eine permanente HBO-Therapie bei 2 bzw. 3 ATA über 72 Stunden aus Gründen der

Sauerstofftoxizität beim Menschen nicht durchführbar ist und daher die in-vivo Effektivität aus den in-vitro Ergebnissen nicht beurteilt werden kann (75).

Die Problematik des Vergleichs von in vivo und in-vitro Ergebnissen wird vor allem bei der Betrachtung der experimentellen in-vitro-Studie von Barrat et al. deutlich, bei der die Kombination von Amphotericin B und HBO gegenüber einer alleinigen Medikation keinen Vorteil erzielen konnte. Zwar wurde gegenüber einer unbehandelten Vergleichsgruppe sowohl in der HBO+AmB-Gruppe als auch der reinen AmB-Gruppe eine deutliche Mortalitätsreduktion verzeichnet, zwischen den Therapiegruppen wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Im Gegensatz zu Farina et al. schlossen die Autoren dieser Studie, dass basierend auf den derzeitigen pathophysiologischen Erkenntnissen die Effektivität der HBO zwar nachvollziehbar ist, jedoch das Behandlungsschema bei 2,0 ATA zu harmlos für eine in-vivo Bekämpfung von Zygomyceten zu sein scheint und daher in Zukunft aggressivere HBO-Schemata getestet werden müssten (73, 75).

Die klinische Datenlage bezüglich der Anwendung der HBO bei opportunistischen Pilzinfektionen ist nach wie vor limitiert und basiert vor allem auf Fallberichten der 80er und 90er Jahre sowie vereinzelt, aktuelleren retrospektiven Studien (71, 75).

Ferguson et al. evaluierten bereits 1988 den Effekt der HBO als Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes bei Patienten mit rhinocerebraler Mukormykose. In einer retrospektiven Studie an 13 Patienten, überlebten 4 von 6 HBO-behandelten Patienten die Infektion, entsprechend einer Überlebensrate von 67 %, wohingegen 4 der 7 Patienten, die keine additive HBO erhielten, verstarben. Trotz der kleinen Anzahl der untersuchten Fälle, konnte durch eine zusätzliche HBO-Therapie eine Mortalitätsreduktion um etwa 24% beobachtet werden (80).

In zwei aktuellen retrospektiven Studien an insgesamt 24 Patienten mit einer invasiven Mukormykose bzw. Aspergillose war eine Überlebensrate von 50-60% zu verzeichnen. Verglichen mit den allgemein hohen Mortalitätsraten bei einem opportunistischen Aspergillus- bzw. Zygomycetenbefall von 60-100%, weisen die derzeitigen retrospektiven Daten durchaus auf den Benefit der HBO als Teil einer multimodalen Therapie hin (74, 78, 80).

Hamzany et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie an 60 Patienten mit einer malignen Otitis externa (MEO) das Outcome von Patienten mit fungalem Befall. Die MEO fungalen Ursprungs stellt verglichen mit den bakteriellen malignen

Otitiden eine vergleichsweise seltene Form dar und entsteht vor allem als opportunistische Infektion auf dem Boden einer über längere Zeit antibiotisch behandelten bakteriellen MEO. Trotz einer Mortalitätsreduktion von 50 auf 10-20% durch die moderne antibiotische bzw. antifungale Therapie zeigen sich auch heute noch aggressive, persistierende Fälle der MEO mit fatalem Ausgang, weshalb das Interesse an additiven Behandlungsmethoden wie der HBO zunimmt (81-83).

Bei 9 Fällen mit größtenteils durch Candida- und Aspergilluspilze verursachten malignen Otitiden, lag nach einer mehrwöchigen chirurgischen, antimykotischen sowie hyperbaren Therapie die spezifische Überlebensrate für die fungale MEO bei 83%. Zudem waren 67% der Fälle im Langzeit-Follow-up rezidivfrei. Obwohl derzeit noch keine Evidenz für den Nutzen der HBO bei der fungalen MEO vorliegt, geben die existierenden Daten Anlass dazu, die HBO als additive Maßnahme zur medikamentösen sowie chirurgischen Standardtherapie zu betrachten (82).

Bezüglich des bei opportunistischen, invasiven Pilzinfektionen angewandten HBO-Schemas sind die aktuellen Berichte durchaus einheitlich. So wird die HBO offensichtlich generell bei 2,0 ATA, 90-minütiger Dauer (+ mehrere 5-10 minütige air-breaks) ein- bis dreimal täglich angewandt. Daraus resultieren bei den meisten therapierten Fällen durchschnittlich 20 – 30 Anwendungen (74, 78, 82). Die Durchführung der HBO bei lediglich 2,0 ATA ist auch dahingehend günstig, als dass bei den invasiven Mykosen mit vorrangig rhino-orbito-zerebraler Manifestation die zerebrale Krampfschwelle infektionsbedingt herabgesetzt ist und daher höhere Behandlungsdrücke aus neurologischer Sicht kontraproduktiv einzustufen sind (73, 74). Zudem konnte in der Farina-Studie in vitro kein therapeutischer Unterschied zwischen einer HBO bei 2 oder 3 ATA beobachtet werden (75). Jedoch ist die Beurteilung des optimalen Behandlungsdruckes bei der HBO-Therapie von invasiven Mykosen derzeit noch wissenschaftlicher Diskussionspunkt, vor allem auch in Anbetracht der experimentellen in-vivo-Ergebnisse bei 2,0 ATA (73).

In Conclusio kann die HBO vor allem basierend auf den pathophysiologischen Erkenntnissen sowie den experimentellen Ansätzen durchaus als therapeutische Option bei opportunistischen Pilzinfektionen angesehen werden. Zur Sicherung der Evidenz des HBO-Effekts sind aber weitere experimentelle in-vitro sowie klinische Studien mit Vergleichsgruppen erforderlich (72-74, 78).

3.1.4 HBO bei intrakraniellen Abszessen

Hirnabszesse stellen lokale Infektionen des Hirngewebes dar, welche als fokale Enzephalitis (= Zerebritis) ihren Ausgang nehmen und sich in weiterer Folge zu mit Bindegewebe umkapselten Eiteransammlungen entwickeln (84, 85). Bei zerebralen subduralen Empyemen liegt eine Eiteransammlung im Subduralraum vor, wohingegen zerebrale epidurale Abszesse zwischen Dura und Periost lokalisiert sind (84).

Die Entstehung der Hirnabszesse kann dabei auf mehreren unterschiedlichen Wegen ablaufen, abhängig von der Art und Lokalisation des ursächlichen Infektfokus. Häufige Ursachen zerebraler Abszesse sind:

- fortgeleitete parameningeale Entzündungsherde wie chronische Otitis media, paranasale Sinusitis, odontogene Infektionen oder septische Thrombophlebitis (40-50%) (86)
- hämatogene metastatische Absiedlung bei systemischen Infektionen wie Pneumonie, Endokarditis oder Sepsis (30%) (86)
- Status post neurochirurgische Eingriffe (10%) (86)
- kryptogene Abszesse ohne identifizierbare Ursache bei 10-30% (85, 86).

Die klinische Präsentation der Hirnabszesse ist von einer Reihe von Faktoren, wie der Größe und Lokalisation des Abszesses, der Virulenz des Erregers sowie von zugrunde liegenden Komorbiditäten abhängig (85). Mit einem Auftreten von 80% ist der Kopfschmerz das häufigste klinische Symptom des Hirnabszesses oft in Verbindung mit weiteren Hirndruckzeichen wie Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit oder Lethargie. Fokalneurologische Ausfälle wie Hemiparese, Aphasie, Ataxie oder Hemihypästhesie sind in 20-50% der Hirnabszessfälle zu finden. Bei 25-35% sind zudem fokale oder generalisierte epileptische Anfälle vorhanden. Fieber liegt bei etwa jedem zweiten Patienten mit Hirnabszess vor (84-86). Mit einer jährlichen Inzidenz von 0,3-1,3 / 100000 Einwohner sind Hirnabszesse ein eher seltenes Krankheitsbild, wobei auch große neurologische / neurochirurgische Kliniken selten mehr als 3-5 Fälle pro Jahr verzeichnen (19, 84). Durch den Einsatz neuerer antibiotischer Substanzen, minimal-invasiver

chirurgischer Techniken sowie Fortschritte in der Bildgebung konnte die Gesamtleitfähigkeit der Hirnabszesse von ursprünglich 40-60% auf heute etwa 10-20% gesenkt werden (19, 86). Jedoch ist bei einem hohen Prozentsatz der überlebenden Patienten mit Residualschäden, wie erhöhter zerebraler Krampfbereitschaft, fokale-neurologische Defizite sowie hirnorganische Psychosyndrome zu rechnen (19).

In Bezug auf das Erregerspektrum stellen Hirnabszesse typischerweise Mischinfektionen aus anaeroben und mikroaerophilen Bakterien dar (84). Durch Anlegen von Blutkulturen sowie rascher Gewinnung von Abszessinhalt mittels stereotaktischer Aspirationspunktion oder Abszessresektion ist der Erregernachweis in etwa 80% der Hirnabszessfälle erfolgreich (86). Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die bei bakteriellen Hirnabszessen am häufigsten isolierten Erreger:

Bakterielle Erreger	Häufigkeit
Streptokokken, vorzugsweise <i>Streptococcus milleri</i> und andere vergrünende nichthämolyisierende Arten, aber auch obligat anaerobe Erreger des Genus <i>Peptostreptococcus</i>	ca. 50%
obligate Anaerobier, z.B. <i>Bacteroides</i> -Spezies	15-40%
gramnegative aerobe Bakterien, z.B. Enterobakterien und <i>Pseudomonas</i> spp.	15-30%
<i>Staphylococcus aureus</i>	10-15%
Koagulase-negative Staphylokokken	ca.10%

Tab. 19: Bakterielle Erreger von Hirnabszessen (84, 87)

Diagnostisch ist neben der Erregeridentifizierung die Bildgebung mittels kranialer CT oder MRT die entscheidende Maßnahme, wobei die cMRT in ihrer Sensitivität vor allem während des zerebralen Frühstadiums der cCT überlegen ist (84, 86). Jedoch sind auch in der Bildgebung maligne Tumore mit zentraler Nekrose (v.a. Glioblastome) differentialdiagnostisch schwierig von Hirnabszessen abzugrenzen (84).

Die Behandlung des Hirnabszesses stellt ein multimodales Therapiekonzept aus folgenden Komponenten dar:

- interventionelle / operative Entfernung der Eiteransammlung (86)
- systemische antibiotische Therapie (86)
- Behandlung des primären Infektfokus (falls vorhanden) (86)
- adjuvante Maßnahmen: u.a. Kortikosteroide, antikonvulsive Maßnahmen, Osmotherapeutika, HBO (84)

Als Standardverfahren der interventionellen Therapie gilt die Abszessaspiration, wobei in den meisten Fällen eine CT- oder MRT-gesteuerte stereotaktische Aspiration erfolgt. Neben einer geringen interventionsbedingten Traumatisierung des Hirngewebes liegt der Vorteil dieses Verfahrens auch in der Möglichkeit zur Anlage einer Spül Drainage. Bei gekammerten Abszessen, Fremdkörpern oder Knochensplittern sowie nach wiederholter erfolgloser stereotaktischer Aspiration ist jedoch die Notwendigkeit einer offenen Abszessresektion gegeben (84, 86).

Laut der aktuellen Leitlinie der deutschen und österreichischen Gesellschaften für Neurologie ist bei ambulant erworbenen Hirnabszessen nach diagnostischer Eitergewinnung eine systemische Antibiotikakombination aus einem Cephalosporin der 3. Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon) in Verbindung mit einem gegen Anaerobier wirksamen Medikament (Metronidazol) sowie Antibiotikum gegen Staphylokokken (z.B. Vancomycin, Rifampicin, Flucloxacillin, Fosfomycin, Linezolid) einzuleiten (84, 86). Aufgrund ihrer guten ZNS-Gängigkeit kann zudem bei Versagen der Standardtherapie auf Quinolone (Cipro-, Moxi-, Ofloxacin) sowie Linezolid oder Fosfomycin im Sinne eines Heilversuches zurückgegriffen werden (84, 85). Die Dauer der antibiotischen Therapie wird in der Literatur mit einer intravenösen Applikation von 6-8 Wochen angegeben. Zudem empfehlen mehrere Institutionen eine zusätzliche orale Antibiose für 2-3 Monate zur Beseitigung etwaiger Residualinfektionen bzw. zur Rezidivprävention (85).

Die Rationale zum Einsatz der hyperbaren Sauerstofftherapie bei intrakraniellen Abszessen ist durch 5 HBO-Wirkmechanismen begründet, welche im Folgenden aufgeführt sind (19). Einige dieser HBO-Effekte wurden bereits in den einleitenden Kapiteln über die Auswirkungen der HBO auf den Organismus beschrieben, weshalb an den jeweiligen Stellen auf die entsprechenden Kapitel verwiesen wird:

1. Bakteriotoxische Wirkung des Sauerstoffs:

Durch den unter HBO erzielten P_aO_2 von 1500 bis 2000 mmHg und der damit verbundenen Hyperoxygenierung des Gewebes resultiert eine direkte bakteriotoxische Wirkung des Sauerstoffs auf anaerobe Keime über Sauerstoffradikalbildung. Zudem wirkt die HBO auf einige aerobe Bakterien bakteriostatisch (19) [vgl. Kapitel 1.4.4 – Pharmakologische Wirkung der HBO auf Bakterien]

2. Reduktion des intrakraniellen Drucks (ICP):

Durch die zunehmende intrakranielle Raumforderung aufgrund des Abszesses selbst bzw. bedingt durch die perifokale Ödembildung resultiert ein sukzessiver Anstieg des ICP. Über die HBO-vermittelte Beeinflussung der zerebralen Gefäßautoregulation im Sinne einer Vasokonstriktion unter hohem P_aO_2 kommt es zur Abnahme des zerebralen Blutflusses und in weiterer Folge zur Reduktion des intrakraniellen Blutvolumens. Daraus resultiert letztlich die Abnahme des ICP. Dabei ist im Gegensatz zur normobaren Hyperoxygenierung stets eine suffiziente Gewebeoxygenierung sichergestellt (19). [vgl. Kapitel 1.4.2 – Auswirkungen der HBO auf das Gefäßsystem]

3. Verbesserung der Immunabwehr:

Unter hyperbarer Oxygenierung resultiert eine deutliche Zunahme der Phagozytoseleistung von Makrophagen sowie Radikalbildung durch neutrophile Granulozyten, wodurch in Summe die leukozytäre Abwehr gesteigert wird. Hinsichtlich einer bei zerebralen Abszessen oft gleichzeitig vorliegenden Osteomyelitis ist dieser HBO-Effekt somit in zweifacher Weise hilfreich (19). [vgl. Kapitel 1.4.3 - Auswirkung der HBO auf Blutzellen]

4. HBO-Antibiotika-Synergismus:

Es hat sich gezeigt, dass die Wirkung verschiedener Antibiotika unter Bedingungen mit niedrigen Sauerstoffpartialdrücken, wie z.B. in zerebralen Abszesshöhlen deutlich herabgesetzt ist. Wie in Kapitel 1.4.4 beschrieben ist die Wirkung von Aminoglykosiden aufgrund des gehemmten intrazellulären Transports unter hypoxischen Bedingungen stark eingeschränkt. Unter Hyperoxie hingegen resultiert ein synergistischer Effekt von Sauerstoff und Aminoglykosid. Da diese Antibiotikagruppe eine der wenigen direkt in den Liquor cerebrospinalis applizierbaren Substanzen darstellt, ergibt sich die Rationale für den kombinierten HBO- und Aminoglykosideinsatz beim intrakraniellen Abszess (19).

5. Verbesserung der Passage von Antibiotika durch die Blut-Hirn-Schranke:

Es wird angenommen, dass unter hyperbarer Oxygenierung eine passagere Öffnung der Blut-Hirn-Schranke induziert wird und dadurch systemisch applizierte Antibiotika leichter in den Liquorraum diffundieren können (5, 19). Jedoch wird dieser Wirkmechanismus noch kontrovers diskutiert, da rezente experimentelle Studien unter HBO einerseits eine

Abnahme der BHS-Permeabilität, andererseits aber eine Steigerung der BHS-Schädigung zeigen (20, 88).

Derzeit liegt nur eine experimentelle Studie zur HBO bei Hirnabszessen vor. Bilic et al. untersuchten 2012 im Rattenexperiment die Effektivität einer antibiotischen Therapie (AB) mit Ceftriaxon, einer hyperbaren Oxygenation mit 3,0 ATA Druck sowie die Kombination aus beiden Therapien bei künstlich induzierten Hirnabszessen durch *Staphylococcus aureus*. Neben einer gesteigerten Neoangiogenese mit signifikanter Zunahme der Gefäßdichte zeigten die HBO und HBO+AB-Gruppen eine signifikante Reduktion des Abszessvolumens um 66,7% bzw. 80,1% gegenüber der reinen AB-Gruppe. Zudem konnte durch die HBO+AB-Kombination eine weitere Reduktion des Abszessvolumens um 40,3% verzeichnet werden. Jedoch waren diese Daten lediglich am dritten Therapietag statistisch signifikant, so dass die Autoren dieser Studie einen positiven HBO-Effekt nur in der Frühphase der Abszessheilung postulieren konnten (89).

Die klinische Datenlage zur HBO beim intrakraniellen Abszess ist bis heute auf wenige Case-Reports und retrospektive unkontrollierte Fallserien begrenzt. Randomisierte klinische Studien zu Hirnabszessen mit oder ohne hyperbarer Oxygenierung existieren nicht (84). Derzeit kann nur anhand der Ergebnisse zweier klinischer Berichte ein, der HBO zuschreibbarer positiver Effekt beim Hirnabszess vermutet werden. Kutlay et al. untersuchten 2005 in einer retrospektiven Fallserie den therapeutischen Effekt einer Kombinationstherapie aus stereotaktischer Abszessaspiration, systemischer Antibiose (Cefotaxim + Metronidazol) und hyperbarer Oxygenierung. Nach 9,5 Monaten Follow-up konnte die Gruppe eine 100%ige Rezidivfreiheit sowie bei 9 von 13 Patienten ein klinisches Ergebnis ohne neurologische Residualschäden verzeichnen. Zudem lag die Dauer der intravenösen Antibiose bei lediglich 4 Wochen und war damit deutlich kürzer als die in der Literatur angegebenen 6-8 Wochen ohne adjuvante HBO (90). Ähnliche Ergebnisse erhielt eine Grazer Gruppe um Kurschel 2006. In deren Bericht über 5 Kinder mit supratentoriellen Hirnabszessen waren nach einem Beobachtungszeitraum von 21 Monaten alle Patienten abszessfrei. 4 von 5 Kindern zeigten keine neurologischen Residualschäden. Nur ein Kind wies eine milde, partielle Aphasie auf. Hinsichtlich der Antibiotikadauer konnte bis auf ein, aufgrund einer akuten lymphatischen Leukämie immunsupprimiertes Kind, eine

verkürzte i.v.-Antibiose von 13-32 Tagen durchgeführt werden (91). Demnach lässt sich anhand dieser Ergebnisse eine auf der HBO beruhende Verkürzung der Antibiosendauer und somit auch der klinischen Aufenthaltsdauer annehmen. Ob dieser Effekt auf dem HBO-Antibiotika-Synergismus, dem sequentiellen Öffnen der BHS oder einem noch unbekanntem HBO-Mechanismus beruht, bleibt jedoch weiter ungeklärt. Nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Charakteristika, HBO-Protokolle und Ergebnisse der Fallserien von Kutlay et al. und Kurschel et al.:

Autoren	n	Therapie	HBO-Protokoll	HBO-Anzahl	Ergebnisse
Kutlay et al. 2005 (92)	13	<ul style="list-style-type: none"> - stereo. Asp. - AB-Kombi - HBO 	2,5 ATA / 60 min. , 2xtgl., Tag 1-5 2,5 ATA / 90 min., 1xtgl., Tag 6-30	35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ deutliche Verkürzung der Antibiosendauer gegenüber Literaturangaben ohne HBO ▪ 0% Rezidivrate im 9,5-monatigen Follow-up ▪ 9 von 13 Patienten ohne neurologische Residualschäden
Kurschel et al. 2005 (91)	5 (Kinder)	<ul style="list-style-type: none"> - stereo. Asp. - chir. Excision - AB-Kombi - HBO 	2,2 ATA / 60 min., 1xtgl.	26-45	<ul style="list-style-type: none"> ▪ deutliche Verkürzung der Antibiosendauer gegenüber Literaturangaben ohne HBO ▪ 0% Rezidivrate im 21-monatigen Follow-up ▪ 4 von 5 Kindern ohne neurologische Residualschäden
Abkürzungen: <ul style="list-style-type: none"> - n: Patientenzahl - stereo.Asp.: stereotaktische Aspiration - AB-Kombi: antibiotische Kombinationstherapie 					

Tab. 20: Klinische Ergebnisse zur HBO beim Hirnabszess (90, 91)

Dass die HBO beim intrakraniellen Abszess eine sichere adjuvante Therapieoption darstellt, zeigt sich anhand eines Case-Reports über einen 8 Monate alten Säugling mit epiduralem Abszess als Komplikation nach operativer Behandlung einer Arachnoidalzyste. Eine HBO unter 2,4 ATA / 2x45min. führte nach 20 Wiederholungen bei gleichzeitiger systemischer Antibiose zur kompletten Auflösung des epiduralen Abszesses. Zudem war anhand der MRT-Befunde eine deutliche Regression des Hydrozephalus und der retrozerebellären Arachnoidalzyste zu beobachten. Auf die HBO zurückzuführende Nebenwirkungen oder Komplikationen bestanden im ganzen Therapieablauf nicht (93).



Abb. 12: 8-monatiger Säugling mit epiduralem Abszess während HBO (93)

Einem Bericht von Lampl et al. 2009 zu Folge kann derzeit an HBO-Zentren in Deutschland, Österreich, Frankreich und USA in Summe über 65 Patienten mit Hirnabszessen und HBO-Anwendung berichtet werden, mit einer Gesamtmortalitätsrate von lediglich 3,1% (19).

So kann laut Lampl und Kindwall in Übereinstimmung mit der UHMS aktuell die Indikation zur adjuvanten HBO beim intrakraniellen Abszess nach folgenden Kriterien definiert werden (4, 19).

- Vorliegen multipler Abszesse
- Nachweis von Anaerobiern oder gemischten Infektionen im Liquor/Abszesseiter
- Lage der Abszesse in tiefen oder dominanten Hirnregionen

- Nichtansprechen der chirurgischen und antibiotischen Standardtherapie bzw. weitere klinische Verschlechterung
- hohes perioperatives Risiko oder Vorliegen von Kontraindikationen zur operativen Abszesssanierung

Hinsichtlich des HBO-Protokolls liegt bis dato kein einheitlicher, internationaler Konsensus vor. Im US-amerikanischen Bereich wird derzeit auf eine 1-2mal tägliche HBO unter 2,5 ATA und einer Anwendungsdauer von 60-90 Minuten zurückgegriffen. Die Anzahl der notwendigen HBO-Sessions sollte dabei auf individueller Basis in Übereinstimmung mit der jeweiligen klinischen und radiologischen Befundkonstellation festgelegt werden (4, 19).

3.2 HBO in der Wundheilung

In Österreich sind etwa 2% der Bevölkerung von chronischen, nicht heilenden Wunden betroffen, wobei durch die demographische Entwicklung und Zunahme an Patienten mit multiplen Komorbiditäten in Zukunft ein weiterer Inzidenzanstieg zu erwarten ist (94, 95). Chronische Wunden stellen nicht nur für den Betroffenen eine massive Einschränkung seiner Lebensqualität dar, sondern sind auch mit einer erheblichen Belastung des Gesundheitssystems verbunden. Nach Angaben der Österreichischen Gesellschaft für Wundbehandlung werden die Kosten für die Behandlung chronischer Wunden auf über 400 Millionen Euro geschätzt (96). Aus diesem Grund sind neben der Verbesserung prophylaktischer Maßnahmen auch bisherige therapeutische Ansätze zu optimieren und neue, additive Therapieformen zu evaluieren (95). Im Nachfolgenden werden anhand der aktuellen Studienlage die Einflüsse der hyperbaren Sauerstofftherapie auf chronische Wunden, mit spezieller Betrachtung des diabetischen Fußsyndroms sowie chronischer Weichteil- und Osteoradionekrosen beleuchtet. Beide Krankheitsbilder sind von der UHMS für die hyperbare Oxygenation indiziert und durch den obersten Sanitätsrat Österreich anerkannt (27, 95).

3.2.1 Einflüsse der HBO auf Wundheilungsprozesse

Um die Einflüsse der hyperbaren Oxygenation auf die Wundheilung verstehen zu können, sind zunächst die wesentlichen pathophysiologischen Mechanismen des Wundheilungsprozesses sowie die zur Entstehung chronischer Wunden führenden Faktoren zu klären.

Nach Entstehung einer Wunde über Gewebedestruktion und Integritätsverlust kann der resultierende Defekt generell über zwei grundlegende Mechanismen verschlossen werden. Im Rahmen der Regeneration (gewebespezifischer Ersatz) erfolgt der Wundverschluss bzw. die Wiederherstellung des verlorenen gegangenen Gewebes über die Ausbildung eines morphologisch identen Gewebes. Diese so genannte *Restitutio ad integrum* ist primär auf Epidermis und Schleimhäute begrenzt und führt durch Migration und Proliferation von Basalzellen zur Wiederherstellung der Hautoberfläche ohne Narbenbildung (97).

Bei der Reparation (gewebsunspezifischer Ersatz), dem zweiten, weitaus häufigeren Wundheilungsmechanismus, heilt die entstandene Wunde über die Ausbildung von faserreichem Narbengewebe ab. Obgleich die chemische Zusammensetzung einer Hautnarbe der normalen Haut sehr ähnelt, ist durch die überwiegend parallele Anordnung der Kollagenfasern die Narbe weniger elastisch und reißfest (97). Die über den Mechanismus der Reparation ablaufende Wundheilung kann zudem in eine primäre Wundheilung (*sanatio per primam intentionem*) sowie in eine sekundäre Wundheilung (*sanatio per secundam intentionem*) unterteilt werden. Während bei der primären Wundheilung der Wundverschluss über einen dünnen, neu gebildeten Bindegewebsspalt abläuft, ist das Charakteristikum der sekundären Wundheilung die Ausfüllung des Gewebedefekts über ein Granulationsgewebe. Obwohl beide Heilungsvorgänge qualitativ identisch einzustufen sind, resultiert die sekundäre, länger dauernde Wundheilung häufig in der Ausbildung einer breiten, eingezogenen, sowie kosmetisch und funktionell störenden Narbe (97, 98).

Bezogen auf den zeitlichen Ablauf wird der Prozess der Wundheilung in vier verschiedene Wundheilungsphasen unterteilt, wobei in Anbetracht der Dynamik

des Wundheilungsprozesses Überlappungen der einzelnen Phasen möglich sind (97):

1. Exsudative Phase

Unmittelbar nach der Gewebeerletzung kommt es über die Kapillaren zum Bluteinstrom in die Wunde. Die darauf induzierte Blutgerinnung stellt den ersten Prozess der Wundheilung dar. Nach initialer, kurzzeitiger Vasokonstriktion in der Wunde werden über eine konsekutive Vasodilatation vermehrt Thrombozyten, Leukozyten und Fibroblasten zum Wundareal geführt. Als Antwort auf die durch mechanische Schädigung freiliegenden Kollagenstrukturen resultiert eine sofortige Aggregation von Thrombozyten. Durch den Kontakt mit der Extrazellulärmatrix sezernieren die Thrombozyten eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie PDGF, TGF- β , EGF, VEGF und IGF-1, welche chemotaktisch auf die konsekutiv einwandernden Zellen der Wundheilung wirken. Durch die nachfolgende plasmatische Gerinnungskaskade mit Fibrinbildung erhält das hämostatische Blutkoagulum schließlich seine Widerstandsfähigkeit gegenüber mechanischer Belastung (97, 99).

2. Resorptive Phase

Die 2. Phase der Wundheilung ist gekennzeichnet durch die Einwanderung neutrophiler Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen ins Wundareal im Sinne einer inflammatorischen Reaktion. Nach Auflösung von abgestorbenem Gewebe durch Hydrolasen und Proteasen, erfolgt über die leukozytäre Phagozytose von Zelldebris und Mikroorganismen die Reinigung und Infektbekämpfung der Wunde. Zudem kommt es bei diesen Vorgängen erneut zur massiven Freisetzung von Wachstumsfaktoren, welche zur Anlockung von Fibroblasten aus der umliegenden Extrazellulärmatrix führen und so zur Stimulation der Fibroblastenproliferation und Angiogenese beitragen (97, 99).

3. Proliferative Phase

Die proliferative Phase ist gekennzeichnet durch die Ausbildung eines Granulationsgewebes und umfasst basierend auf der Fibroblasteneinwanderung die Prozesse der Angiogenese und Reepithelialisierung der Wunde. Die über Chemotaxine angelockten aktivierten Fibroblasten produzieren einerseits Kollagene, Glykoproteine und Proteoglykane und sezernieren andererseits selbst Wachstumsfaktoren wie VEGF, TGF- β und PDGF. Diese Mischung der

unterschiedlichen Wachstumsfaktoren führt zur Stimulation von vaskulären Endothelzellen, welche wiederum eine Reihe von Metalloproteasen freisetzen. Dadurch können vaskuläre Endothelzellen aus dem Gefäßverbund in Richtung Wundgebiet emigrieren und so die Angiogenese aus präexistenten Gefäßen initiieren. Zudem wird über die Vaskulogenese, der Formation von Blutgefäßen basierend auf der Differenzierung von Progenitorzellen, die Gefäßneubildung im Wundgebiet gefördert. Dabei kommt es zur Freisetzung von endothelialen Progenitorzellen aus dem Knochenmark mit nachfolgender Differenzierung und Aggregation am Wundgebiet. Die Revaskularisierungsvorgänge erlauben nun eine ausreichende Sauerstoffversorgung für die Ausfüllung der Wunde mit jungem Bindegewebe vom Defektrand her (97-99).

4. Reparative Phase

In dieser Phase kommt es durch Ersatz von Kollagen Typ III durch Kollagen Typ I sowie durch strukturelle Remodellierung zur Ausbildung eines faserreichen Bindegewebes. Durch die Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten resultiert einerseits durch Wundkontraktionen eine Verkleinerung der Wundfläche, andererseits wird die Zugfestigkeit des neu gebildeten Gewebes verstärkt. Zudem wird in diesem Stadium der Wundheilung die Epithelialisierung abgeschlossen. Dabei lösen sich vermittelt durch Kollagenasen und Elastasen, Epithelzellen aus dem Zellverband der Wundränder und führen in weiterer Folge zur epithelialen Überhäutung des Gewebedefektes zum Wundzentrum hin. Neben der Epithelzellmigration kann die Epithelialisierung jedoch auch von, nach Wundsetzung übrig gebliebenen, Hautanhangsgebilden (z.B. Schweißdrüsen und Haarwurzeln) ihren Ausgang nehmen. Die unter der reepithelisierten Wundoberfläche ablaufenden kollagenen Umbauprozesse führen schließlich zur Ausbildung einer kapillar- und zellarmen weißen Bindegewebsnarbe (97-99).

In der nachfolgenden Grafik sind die einzelnen Wundheilungsphasen mit den dabei ablaufenden immunologischen Vorgängen dargestellt.

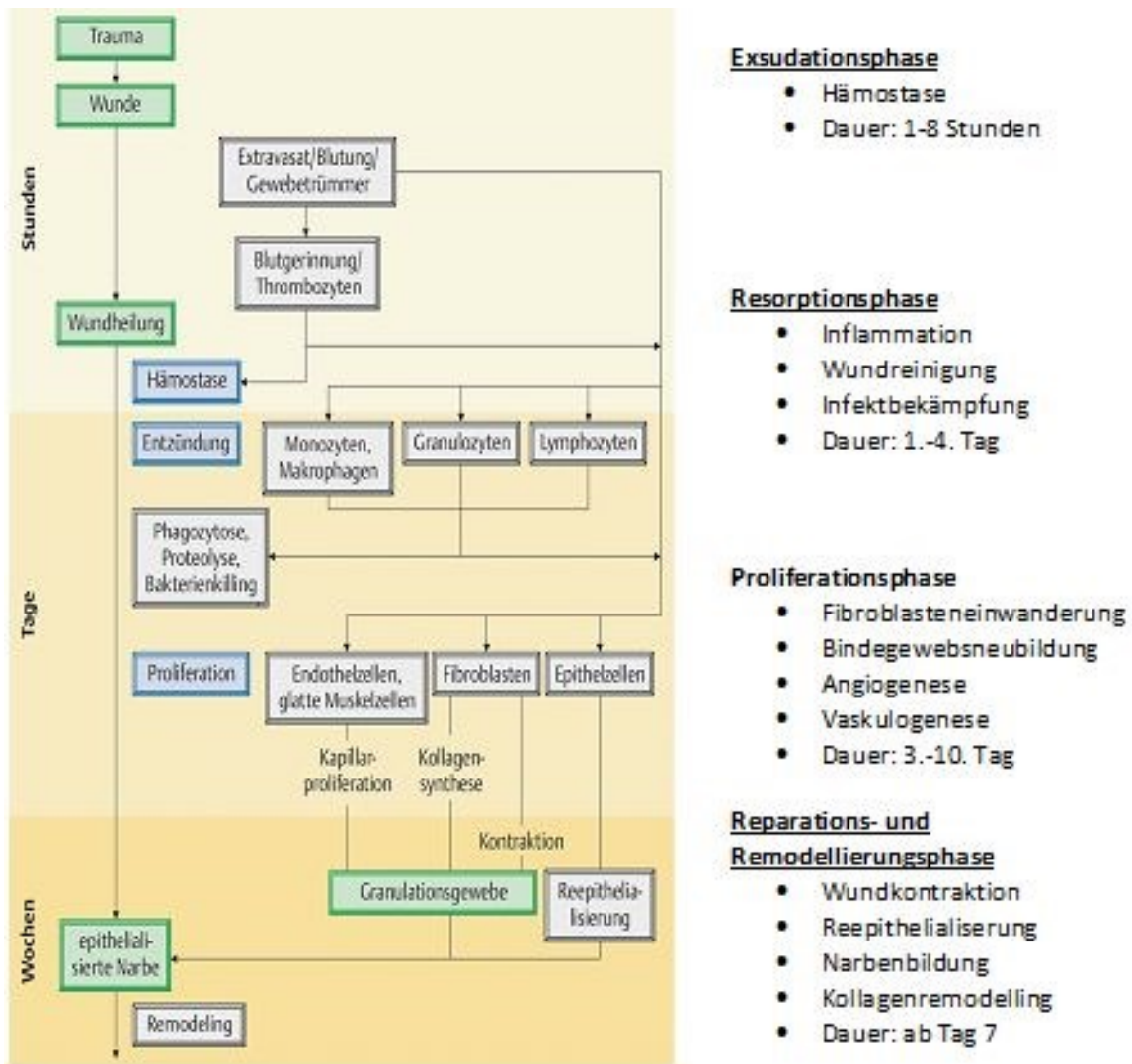


Abb. 13 Immunologische Vorgänge der Wundheilungsphasen (97, 100)

Kommt es bei zugrundeliegenden Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller und / oder venöser Insuffizienz, Bluthochdruck oder nach therapeutischen Bestrahlungen zu Störungen der obig beschriebenen Wundheilungsvorgänge, so resultieren daraus chronische, nicht-heilende Wunden (99, 101). Der entscheidende pathogenetische Faktor bei der Entstehung von chronischen Wunden besteht in einer prolongierten Hypoxie im Wundbereich, als Folge von mikro- und makroangiopathisch veränderten Gefäßen sowie bakterieller Wundkolonisation mit subsequenter Gewebsminderperfusion und Ödembildung (99, 102). Durch eine überschießende Akkumulation von Entzündungszellen kommt es zum Verharren der chronischen Wunden in der inflammatorischen Phase. Dieser Überschuss an neutrophilen Granulozyten und Makrophagen führt einerseits zur Destruktion der für die Gewebsproliferation wichtigen

Wachstumsfaktoren und andererseits zur vermehrten Sekretion von proteolytischen Enzymen, wodurch ein gesteigerter Kollagenabbau der Extrazellulärmatrix resultiert. In letzter Konsequenz führt dies zur Ausbildung einer quantitativ und qualitativ minderwertigen Extrazellulärmatrix (99, 102).

In Anbetracht der morphologischen Veränderungen, welche mit einer Gewebshypoxie bei chronischen Wunden einhergehen, wird ersichtlich, dass eine ausreichende Gewebeoxygenierung bei den verschiedenen Wundheilungsprozessen essentiell ist. So basiert in der inflammatorischen Phase die Abwehr von Mikroorganismen hauptsächlich auf der Bildung von freien Sauerstoffradikalen (ROS) durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen. Die Produktion der ROS, wie H_2O_2 oder O^{2-} , läuft dabei über die sauerstoffabhängige NADPH-Oxidase ab (103). Neben dem oxidativen Burst ist auch die leukozytäre Phagozytose auf molekularem Sauerstoff angewiesen. So zeigte sich in vitro, dass die Aktivität neutrophiler Granulozyten bei einem Sauerstoffpartialdruck von weniger als 40mmHg eingestellt wird. Außer zur Immunabwehr wird der Großteil des im Wundgebiet verbrauchten Sauerstoffs für verschiedene Schritte der Kollagensynthese, Angiogenese und Epithelialisierung verwendet (104). Bei der Kollagensynthese sind die posttranslationale Hydroxylierung von Prolin und Lysin und die damit einhergehende Ausbildung der Tripel-Helix des Prokollagenmoleküls von molekularem Sauerstoff abhängig. Fibroblasten benötigen zur Kollagenproduktion und –deposition eine Sauerstoffkonzentration von mindestens 30-40mmHg (103). Zusätzlich zur Kollagenproduktion beeinflusst ein ausreichend hoher pO_2 auch die Kollagenquervernetzung, einen wichtigen Faktor der Gewebefestigkeit im Wundgebiet. Experimentelle Studien an embryonalen Küken zeigten, dass die Quervernetzung des Kollagens in annähernd linearem Zusammenhang zur Steigerung der Sauerstoffkonzentration von 20 auf 95 vol% steht. Das bei der Kollagenquervernetzung entscheidende Enzym, die Lysyl-Oxidase, welche die Ausbildung von kovalenten Bindungen von Kollagenpeptiden katalysiert, benötigt für ihre Aktivität molekularen Sauerstoff (5, 103). Im Rattenexperiment konnte nachgewiesen werden, dass die Zugfestigkeit des neu gebildeten Gewebes bei einer Steigerung der Sauerstoffkonzentration von 18 auf 70 vol% deutlich zunimmt. Bei einer Oxygenation mit 70%igem Sauerstoff war die Zugfestigkeit des Gewebes gegenüber der Kontrollgruppe bereits um 35% gesteigert (5). Neben der Quervernetzung der Kollagenmoleküle

scheint molekularer Sauerstoff auch eine Rolle bei der Verkleinerung der Wundfläche durch Wundkontraktion zu spielen, indem die Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten getriggert wird (105).

Die wichtigsten Effekte der HBO-Anwendung bei chronisch nicht-heilenden Wunden stellen die Einflüsse der Hyperoxygenation auf die Gefäß- und Gewebeneubildung dar. Zudem profitieren hypoxische Wunden durch eine gesteigerte mikrobielle Abwehr und Reduktion des Wundödems infolge Vasokonstriktion von der HBO (5).

Bezüglich der Revaskularisation chronischer Wunden zeigen aktuelle experimentelle Studien, dass die HBO durch Induktion einer vermehrten Produktion und Freisetzung von VEGF zu einer Steigerung der Angiogenese führt. Es ist bekannt, dass die niedrige Sauerstoffkonzentration in chronischen Wunden einen Stimulus für die VEGF-Freisetzung aus Makrophagen und Fibroblasten darstellt, weshalb man annehmen könnte, dass die Angiogenese alleine auf die Anwesenheit eines hypoxischen Milieus zurückzuführen ist. Jedoch zeigt sich vor allem aus klinischen Beobachtungen, dass eine prolongierte Gewebeischämie und arterielle Hypoxämie zu einer gestörten und langsamen Wundheilung führen, wohingegen eine Hyperoxygenierung die Wundheilung antreibt (106, 107). So konnte im Tierexperiment nach fünftägiger HBO-Anwendung bei 2,1 ATA (90 min, 2xtgl.) in der HBO-Gruppe eine Steigerung der VEGF-Konzentration von 42% gegenüber der Kontrollgruppe verzeichnet werden (107). In einem ähnlichen Experiment zeigte sich nach 14 HBO-Anwendungen bei 1,0 bis 3,0 ATA in allen Gruppen bezogen zur Kontrollgruppe eine signifikante Steigerung der Angiogenese, wobei sowohl in den reinen HBO-Gruppen als auch in denen mit zusätzlicher VEGF-Applikation ein Ceilingeffekt bei 2,0 bis 2,5 ATA zu beobachten war und eine weitere Steigerung des Umgebungsdruckes auf 3,0 ATA sogar zur Abnahme der Angiogeneserate führte (106). Interessanterweise blieben in beiden Untersuchungen die Laktatkonzentrationen im Wundgebiet trotz Hyperoxygenation konstant (106, 107). Laktat führt über die Stabilisierung der Hypoxie-induzierten Faktoren zur Erhöhung der VEGF-Konzentration in Endothelzellen und Sekretion aus Makrophagen und bewirkt zudem einen Anstieg der Kollagensynthese, welche für die Blutgefäßneubildung hinsichtlich des Widerstands der Gefäße gegen den Druck des Blutflusses essentiell ist (108). Die HBO beeinflusst somit die

Laktatkonzentration der Wunde nicht, wodurch letztlich ein weiterer Stimulus der Angiogenese und der Wundheilung erhalten bleibt.

Ein weiterer Mechanismus der HBO in der Gefäßneubildung konnte in experimentellen Untersuchungen an kultivierten humanen Endothelzellen aus Umbilicalvenen dargestellt werden. Unter hyperbarer Oxygenation wurde ein deutlicher Anstieg des Angiopoetin 2 verzeichnet, welcher über einen eNOS-abhängigen zellulären Transduktionsweg abläuft. Durch die Bindung von Ang-2 an den Tie2-Rezeptor resultiert über die Auflösung von Bindungen zwischen Endothel- und perivaskulären Stützzellen eine Destabilisierung der Gefäßwand. Eine gemeinsame Expression von VEGF und Ang-2 führt an dieser Stelle zur Proliferation und Aussprossung von Endothelzellen aus dem präexistenten Gefäß und in weiterer Folge zu intensivierter Angiogenese. Bei alleinig hohen Ang-2-Levels ohne weitere Wachstumssignale ist hingegen eine gesteigerte Apoptose von Endothelzellen mit daraus resultierender Gefäßregression zu beobachten (109, 110).

Entgegen früher wissenschaftlicher Meinung zeigen neuere Untersuchungen, dass die Gefäßneubildung neben der Angiogenese aus präexistenten Gefäßen auch über eine post-embryonale Vaskulogenese, basierend auf der Mobilisation und Differenzierung von endothelialen Progenitorzellen (EPC) und nachfolgender de-novo-Gefäßentstehung anzunehmen ist. EPCs sind im Knochenmark eingebettet und können bei Bedarf in die Blutzirkulation mobilisiert werden. Unter physiologischen Bedingungen ist die Konzentration freier EPCs relativ gering. Als Antwort auf Trauma und Ischämie, beides Faktoren der Wundenstehung, werden jedoch vermehrt EPCs aus dem Knochenmark mobilisiert und zur Differenzierung und Akkumulation im Wundgebiet angeregt (111). Diese EPC-Mobilisationskaskade beginnt mit der hypoxie-induzierten Freisetzung von VEGF-A aus der Peripherie mit anschließender Aktivierung der knochenmarkständigen endothelialen Stickstoffmonoxidase, woraus ein Anstieg von NO im Knochenmark resultiert. Als Folge dieses NO-Anstiegs werden vermehrt EPCs aus dem Knochenmark freigesetzt (112).

In experimentellen Laborstudien zeigte sich, dass im diabetischen Wundsetting sowohl die Konzentration der biologisch aktiven, phosphorylierten eNOS und folglich auch die Anzahl und Funktion der EPCs reduziert ist. So wurde bei

diabetischen Mäusen gegenüber einer Kontrollgruppe eine Reduktion der frei zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen um 50% beobachtet (112).

Im physiologischen Sinne resultiert die NO-medierte Freisetzung der EPCs als Antwort auf eine Gewebhypoxie. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass auch eine Hyperoxie einen, wenngleich auch nicht physiologischen Stimulus der EPC-Mobilisation über den NO-Mechanismus darstellt. Es existiert daher ähnlich wie bei der VEGF-Freisetzung ein Paradoxon in der Aktivierung der Stickstoffmonoxidoxidase, ausgelöst sowohl durch Hypo- als auch Hyperoxie (111, 112).

Derzeit wird von zwei potentiellen Mechanismen der EPC-Mobilisation ausgegangen. So könnte einerseits über einen zellulären Sauerstoffsensor eine Veränderung der Normoxie festgestellt werden, die zur Aktivierung der NOS führt oder andererseits über derzeit unbekannte Signaltransduktionswege eine Aktivierung der NOS erfolgen (111).

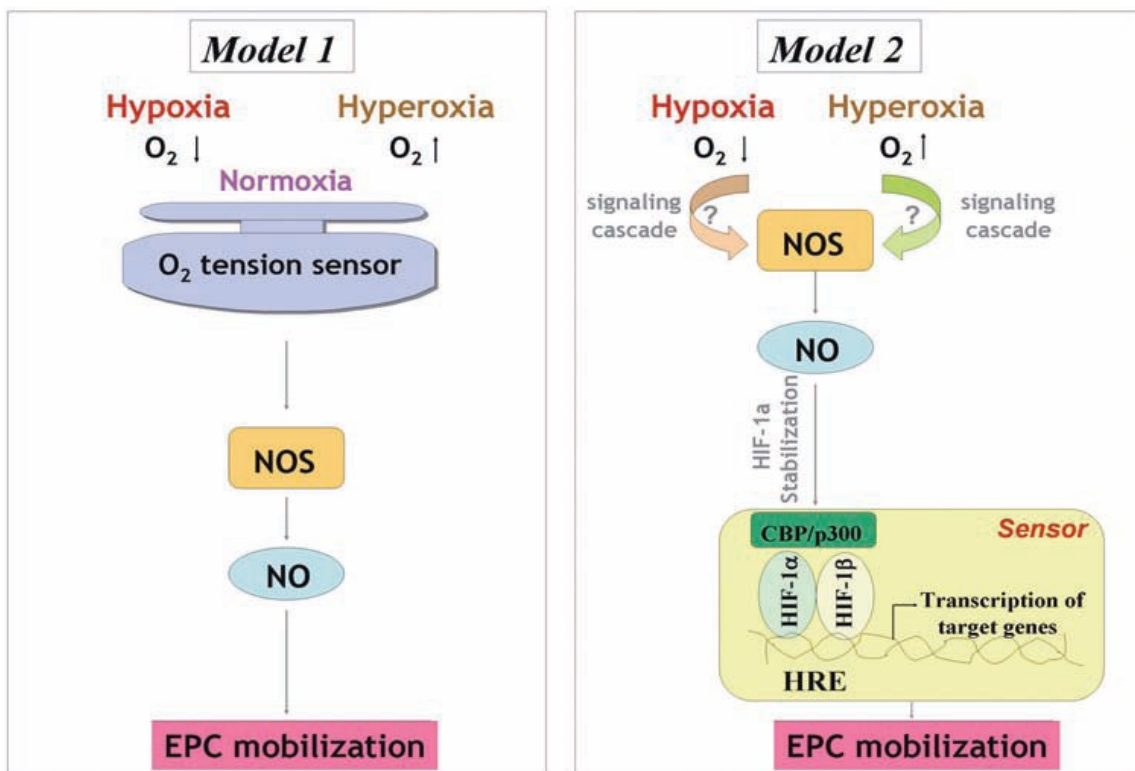


Abb. 14: Mögliche Mechanismen der EPC-Freisetzung durch Hypo- und Hyperoxie (111)

In einer experimentellen Studie von Gallagher et al. 2007 am Wundmodell diabetischer Mäuse konnte durch eine HBO bei 2,4 ATA (100%O₂, 90 min.) eine 800-fache Steigerung der NO-Konzentration im Knochenmark verzeichnet werden.

Zudem zeigten die mit Hyperoxie behandelten Mäuse eine signifikante, 5-fache Steigerung der frei zirkulierenden EPCs. Obgleich durch Zytokine wie G-CSF auch ein Anstieg der peripheren EPC-Konzentration erfolgt, zeigt diese Form der Progenitorzellmobilisation zugleich eine gesteigerte Freisetzung von Leukozyten, wodurch Entzündungsreaktionen verstärkt werden. Durch die HBO war jedoch eine alleinige Steigerung der endothelialen Vorläuferzellen zu beobachten, ohne Beeinflussung der Zellzahl frei zirkulierender Entzündungszellen (112).

Falls jedoch die in die Zirkulation mobilisierten EPCs nicht in ausreichender Weise das betroffene Wundareal erreichen, bleiben die klinisch nutzbaren HBO-Effekte suboptimal. Dies mag unter anderem die unterschiedlichen Ergebnisse einer alleinigen HBO-Anwendung bei Wundheilungsprozessen erklären. Das für das Homing der EPCs zum Wundgebiet verantwortliche Zytokin SDF-1 α wird in ischämischen Geweben hochreguliert. Im diabetischen Wundmodell zeigte sich jedoch eine verminderte Expression von SDF-1 α . In der Gallagher-Studie konnte eine alleinige HBO das Homing der EPCs kaum beeinflussen. Bei zusätzlicher Verabreichung von SDF-1 α resultierte eine 5-fache Steigerung der am Wundgebiet vorherrschenden EPCs, was auf einen synergistischen Effekt beider Anwendungen hinweist. Zudem war auch die EPC-Freisetzung bei der Kombination von HBO und SDF-1 α um das 11-fache erhöht. So konnte bereits 3 Tage nach Wundsetzung in der HBO+SDF-1 α -Gruppe eine Verkleinerung der Wunde um 75% gegenüber einer Verkleinerung von 20% in der Kontrollgruppe beobachtet werden (111, 112).

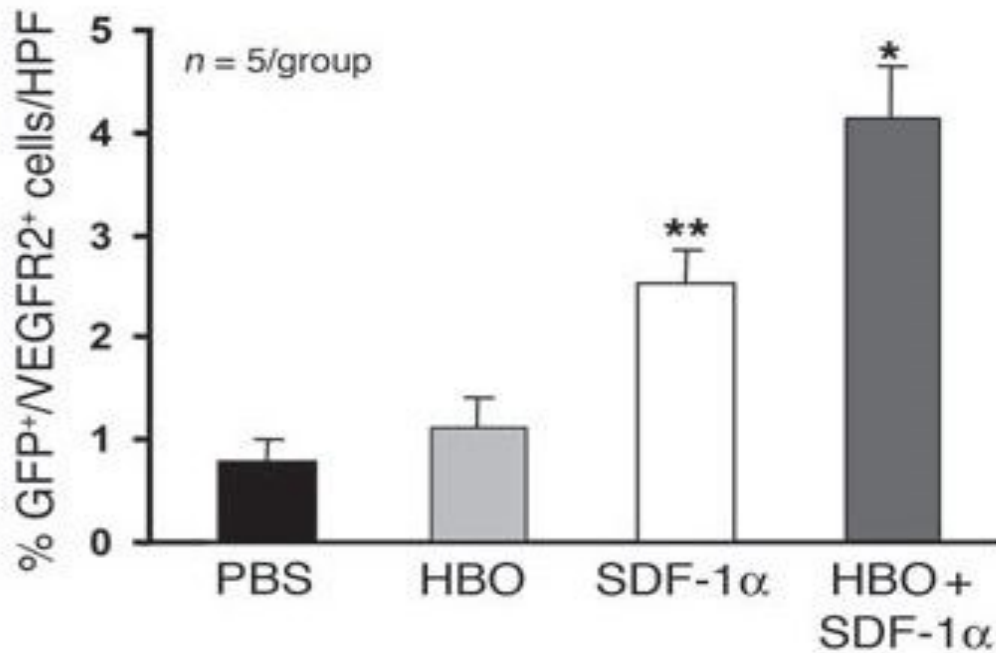


Abb. 15: EPC-Homing am Wundgebiet durch HBO und SDF-1 α (112)

Neben der Revaskularisation stellt auch die Ausbildung eines Granulationsgewebes mit zunehmender Kollagenisierung einen entscheidenden Prozess der Wundheilung dar. Nach Gewebeverletzung mit konsekutiver Fibroblastenaktivierung und Migration zum Wundgebiet, erfolgen die Proliferation der Zellen und die Produktion von Kollagen, Elastin und Proteoglykanen (113). Zur post-translationalen Hydroxylierung von Prolin und Lysin im Kollagenmolekül sowie zur Kollagenquervernetzung sind Fibroblasten auf eine Sauerstoffkonzentration von mindestens 30-40mmHg angewiesen. In vitro zeigte sich, dass die Fibroblastenproliferationsrate durch die HBO dosisabhängig zunimmt, wobei das Proliferationsmaximum bei pO₂-Werten um 1875mmHg entsprechend einer HBO bei 2,4 ATA zu verzeichnen ist (103, 114).

Experimentelle Untersuchungen an Gewebebiopsien nicht-diabetischer und diabetischer Patienten konnten mit zunehmender Hyperoxygenierung ebenso eine dosisabhängige Steigerung der Fibroblastenkonzentration nachweisen. Eine Stunde nach HBO zeigte das Biopsat der Nicht-Diabetiker bei 2,5 ATA, das der Diabetiker bei 2,0 ATA das Maximum der Fibroblastenproliferation. Gegenüber der Vergleichsgruppe konnte dabei eine Steigerung der Fibroblastenkonzentration von 43-63% erreicht werden (113).

Ebenso wie bei den Revaskularisierungsprozessen scheint auch die Kollagensynthese einem Wechselspiel aus Hypoxie und Hyperoxie zu unterliegen. So konnte unter hypoxischen Bedingungen eine Hochregulierung des Wachstumsfaktors TGF- β 1, welcher die Transkription des Prokollagen-Gens antreibt, nachgewiesen werden (115, 116). Andererseits ist für die Freisetzung von Kollagen aus der Zelle über die bereits erwähnten Hydroxylierungsprozesse molekularer Sauerstoff nötig (103). Die Schlussfolgerung daraus ist, dass die initiale Gewebshypoxie im Wundgebiet die Prokollagensynthese steigert, jedoch zugleich den limitierenden Faktor in der Kollagendeposition und Quervernetzung darstellt (106).

Auf zellulärer Ebene zeigt sich, dass die HBO durch die Beeinflussung der HIF-1 α -Expression zur Reduktion der Apoptoserate im ischämischen Wundmodell beiträgt. So konnte im Rattenexperiment bei 2,4 ATA (90 min., 1xtgl.) eine signifikante Reduktion der HIF-1 α -Expression beobachtet werden. HIF-1 α führt über zelluläre Transduktionsprozesse zur Aktivierung der Caspasen 3 und 9 sowie zur Sequestrierung antiapoptotischer Faktoren der Bcl-2-Familie und so zur zellulären Apoptose. Durch die Reduktion apoptotischer Faktoren, wie p53, Bnip3 sowie der Caspase 3 und gleichzeitiger Zunahme der antiapoptischen Bcl-2-Proteine steigert die HBO das antiapoptotisch/apoptotische Proteinverhältnis im Wundgebiet. Des Weiteren führt die HBO über eine signifikante Reduktion der Neutrophileninfiltration und Abnahme der COX-2-Aktivität zur Reduktion der Inflammation der Wunde. So trägt die HBO auf zellulärer Basis einerseits über die Reduktion der Apoptose und andererseits über die Abnahme der Wundentzündung zur verbesserten Wundheilung bei (117).

3.2.2 HBO beim diabetischen Fußsyndrom

Das diabetische Fußsyndrom (DFS) stellt eine Hauptkomplikation von Patienten mit Diabetes mellitus dar und ist eine der führenden Ursachen für Krankenhauseinweisungen von Diabetikern. Bis zu 25% aller Diabetiker entwickeln ein diabetisches Fußulkus und bei mehr als 50% der Patienten mit DFS muss innerhalb von 4 Jahren nach Diagnosestellung mit einer Amputation

gerechnet werden. Gegenüber Nichtdiabetikern weisen Patienten mit Diabetes mellitus ein bis zu 50-fach erhöhtes Amputationsrisiko auf (118-120).

Im Zentrum der Erkrankung stehen chronische Fußläsionen auf der Basis einer diabetischen Polyneuropathie, erhöhten plantaren Fußdrücken sowie einer diabetischen Mikro- und Makroangiopathie. Bei mehr als 35% der diabetischen Fußulcera liegt dabei eine kombinierte Neuro- und Angiopathie zu Grunde. Bei fast allen Fußläsionen ist ein Bagatelltrauma durch überhöhte Druckbelastung, zu enges Schuhwerk, Fremdkörper oder Brandblasen durch Wärmeschäden erhebbar, Einflüsse, die der Patient aufgrund einer herabgesetzten Oberflächensensibilität und Schmerzempfindung oft wochenlang nicht wahrnimmt. Durch eine bakterielle Infektion der Wunden resultiert eine rasche Gewebeerstörung, welche sich aufgrund der herabgesetzten Immunabwehr des diabetischen Patienten rasch ausbreitet und nicht selten in einem septischen Zustandsbild enden kann. Hinzukommt, dass bei Diabetikern meist eine gestörte Wundheilung auf zellulärer Ebene vorliegt. Hierzu zählen neben einer Störung der Blutviskosität und Mikrozirkulation auch eine reduzierte Infektabwehr durch herabgesetzte Granulozytenfunktion sowie eine verminderte Proliferation von Fibroblasten mit konsekutiver Deposition qualitativ minderwertiger Kollagenmatrix. Ebenso ist durch veränderte Zytokin- und Proteaseprofile sowie reduzierte Sekretion von Wachstumsfaktoren die Koordination der geordneten Wundheilung gestört (118-120).

Nachfolgende Grafik verdeutlicht die pathogenetischen Abläufe bei der Entstehung eines chronisch diabetischen Fußulkus.

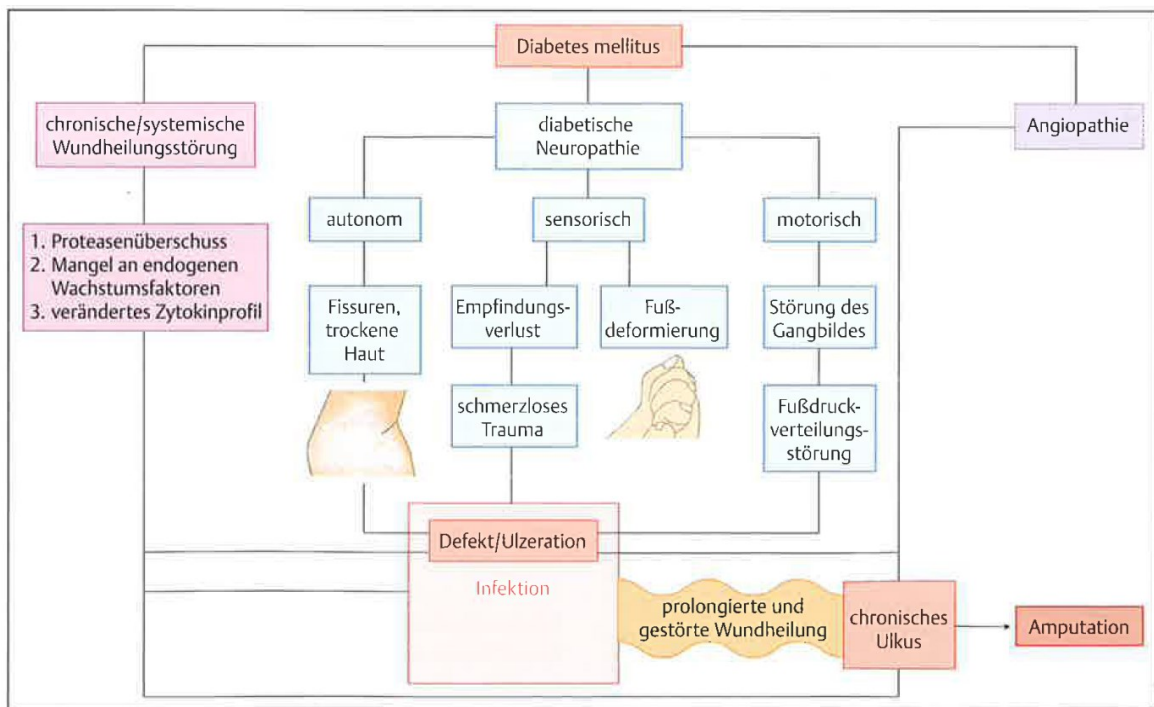


Abb. 16: Kausalkette der Entstehung chronische diabetischer Fußulcera (118)

Typischerweise stellt das diabetische Ulkus eine kreisrunde Läsion mit hyperkeratotischem Randwall dar, welches sich vor allem an klassisch prädisponierten Stellen mit erhöhter Druckbelastung manifestiert. Bei Sondierung des Ulkus zeigt sich trotz teilweise oberflächlich blandem Defekt eine deutliche Tiefenausdehnung der Läsion mit subklinischer Begleitinfektion des umgebenden Gewebes. Das klinische Erscheinungsbild ist dabei sehr variabel und abhängig vom Fortschreiten der Gewebedestruktion (120).

Die Graduierung des diabetischen Fußulkus stellt eine entscheidende Vorbedingung für die Therapieplanung dar und erfolgt nach derzeitigem Stand anhand einer kombinierten Klassifikation nach Wagner und Armstrong. Dabei erfolgt zunächst eine Beurteilung der Ausbreitung des Fußulkus nach Wagner in 5 Graden, welche nachfolgend anhand der Begleitkomplikationen Infektion und Angiopathie von A bis D skaliert werden (Armstrong) (120, 121).

	0	1	2	3	4	5
A	Prä- oder postulzerative Läsion	Oberflächliche Wunde	Wunde bis zur Ebene von Sehne oder Kapsel	Wunde bis zur Ebene von Knochen oder Gelenk	Nekrose von Fußteilen	Nekrose des gesamten Fußes
B	mit Infektion					
C	mit Ischämie					
D	mit Infektion und Ischämie					

Abb. 17: Klassifikation des diabetischen Fußsyndroms nach Wagner/Armstrong (120)

Die Standardtherapie des diabetischen Fußsyndroms erfolgt nach den Prinzipien Infektionsbehandlung, Wundbehandlung, mechanische Entlastung sowie vaskuläre Diagnostik und Therapie (121). Wesentliche Voraussetzung für die Heilung chronischer Fußulcera ist eine konsequente Druckentlastung des betroffenen Fußes. Initial ist ein radikales chirurgisches Debridement mit konsequenter Nekrosektomie zur Entfernung von devitalisiertem und infiziertem Gewebe und nachfolgender Granulationsinduktion unerlässlich (120). Zur Infektionsabwehr wird eine systemische Antibiose in Abhängigkeit vom Schweregrad des infizierten Ulkus per os oder intravenös verabreicht. Durch stimulierende Wundauflagen wie Hydrokolloide oder Alginate wird in der Granulationsphase die Wundheilung unterstützt (120, 121). Bei hämodynamisch relevanten Gefäßstenosen ist zur Vermeidung einer drohenden Amputation eine interventionelle oder operative Revaskularisation indiziert, wobei je nach Bedarf angioplastische Verfahren, Gefäßbypass oder lokale Thrombolyse durchgeführt werden (119, 121). Als ultima ratio wird bei der Behandlung des diabetischen Fußes die Amputation herangezogen. Dabei stellt die fersenerhaltende Minor-Amputation eine strategische Maßnahme zur Erhaltung des Beines und statischer Belastung des Restfußes dar und wird im Gegensatz zur proximal der

Malleolengabel durchgeführten Major-Amputation nicht als Therapieversagen gewertet (119).

Die Rationale für die Anwendung der hyperbaren Oxygenation bei der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms ergibt sich aus den positiven Einflüssen der Gewebehyperoxygenation auf die verschiedenen Phasen der Wundheilung. Zentrale Angriffspunkte der HBO stellen dabei die Akzeleration der Angiogenese und Vaskulogenese, die Förderung der Kollagenproduktion, die Ödemreduktion im Gewebe, sowie eine Steigerung der mikrobiellen Abwehr dar. Bereits seit den 1970er Jahren wird die HBO bei der Behandlung chronischer, nicht-heilender Ulcera diabetischer Patienten herangezogen. Es liegen positive Ergebnisse in zahlreichen Fallberichten und retrospektiven Studien vor (122-124).

Die wissenschaftliche Grundlage für einen HBO-Einsatz liefern die in Kapitel 3.2.1 beschriebenen experimentellen Ergebnisse über den Einfluss der HBO auf Wundheilungsprozesse.

In rezenten klinischen Studien wird vor allem der Einfluss der HBO auf das Erreichen einer vollständigen Ulkusabheilung sowie auf die Notwendigkeit von Major-Amputationen untersucht. Bei den meisten Studien der letzten Jahre erfolgte der Einschluss von Patienten, bei denen trotz adäquater Standardtherapie die diabetischen Ulcera über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen keine Heilungstendenz zeigten (123-127). Bezüglich der Wagner-Klassifikation des diabetischen Fußsyndroms wies der Großteil der Patienten diabetische Ulcera im Stadium 2 bis 4 auf (122, 124, 125, 128, 129).

Bei der Betrachtung der Ulkusabheilung zeigt sich, dass in den mit HBO therapierten Gruppen eine vollständige Ausheilung in 60-76% der Fälle erreicht werden konnte, wohingegen nur 0-48% der mit Standardtherapie behandelten Patienten einen kompletten Verschluss des Ulkus aufwiesen (122, 127). In der derzeitig den höchsten Evidenzgrad aufweisenden, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie von Löndahl et al. 2010, bei welcher die Kontrollgruppe mit hyperbarer Luft behandelt wurde, war die Anzahl der komplett abgeheilten Ulcera in der HBO-Gruppe im 1-Jahres-Follow-up um 34% signifikant höher als in der Placebogruppe (125).

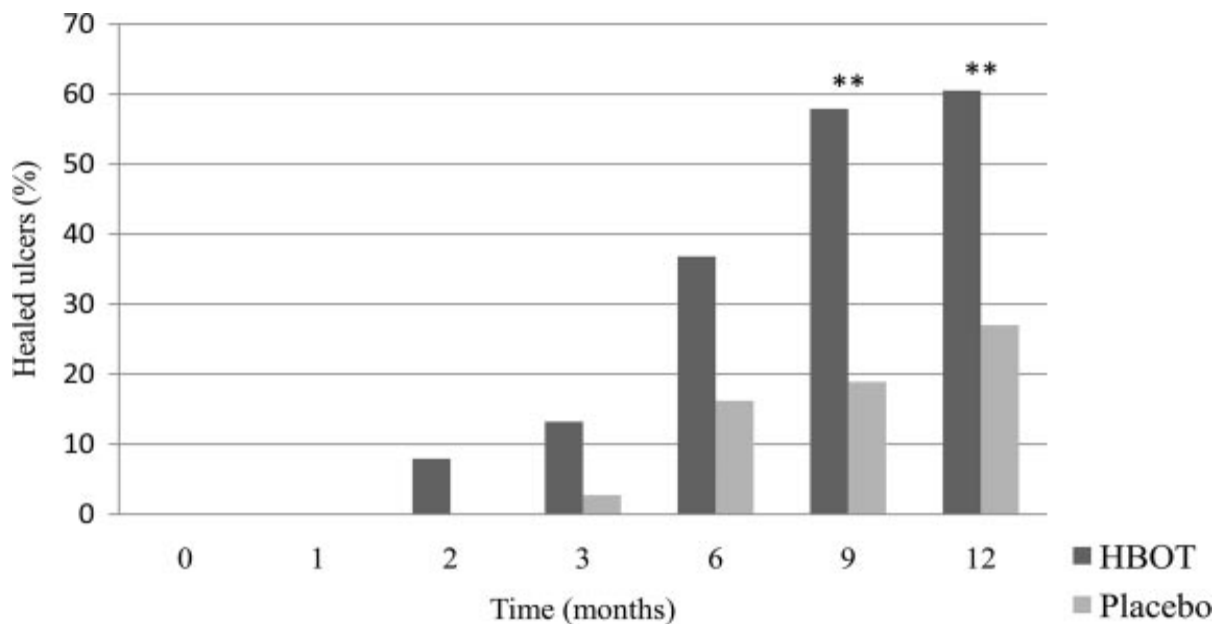


Abb. 18: Heilungsraten DFS HBO vs. Placebo im 1-Jahres-Follow-up (125)

Noch deutlichere Ergebnisse waren in der Studie von Duzgun et al. 2008 zu verzeichnen, bei welcher der Unterschied hinsichtlich der Heilungsraten zwischen der HBO und non-HBO Gruppe bei 66% lag (122). Anhand der Untersuchungen von Abidia et al. 2003 wurde zudem ersichtlich, dass im 1-Jahres-Follow-up der Benefit der HBO persistiert und die Reduktion der Wundfläche in der HBO-Gruppe stärker als in der non-HBO-Gruppe verläuft. Dies weist darauf hin, dass durch die HBO Wundheilungsprozesse induziert werden, welche auch unter normoxischen Bedingungen weiterhin auf einem höheren Level ablaufen. Dieser Effekt scheint neben der Beeinflussung verschiedener Signaltransduktionswege vor allem auf einer verbesserten Mikrozirkulation im Wundgebiet als Folge einer via HBO getriggerten Vaskularisierung zu beruhen, wodurch ein höheres Oxygenationslevel im Gewebe erreicht wird und länger anhält (124, 126).

Hinsichtlich der Amputationsraten zeigt sich, dass durch eine zur Standardtherapie additiven HBO die Anzahl an Major-Amputationen signifikant gesenkt werden kann. So waren in den Studien von Duzgun et al. 2008 sowie Faglia et al. 1996 und 1998 die Amputationszahlen in den non-HBO Gruppen mit 33-34% deutlich über denen der HBO-Gruppen mit 0-12,9% (122, 124, 129). Zudem waren bei der Duzgun-Studie in der HBO-Gruppe 40% weniger Minor-Amputationen notwendig als in der Gruppe mit Standardtherapie (122). Lediglich die Studien von Löndahl et al. 2010 sowie Abidia wiesen in den HBO-Gruppen gleich viel oder mehr

Amputationen auf. Die Ergebnisse beider Studien hinsichtlich des Parameters Amputation blieben jedoch ohne statistische Signifikanz (125, 126).

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der klinischen Studien der letzten 17 Jahre bezüglich des HBO-Einsatzes beim diabetischen Fußsyndrom zusammengefasst:

Autoren	St.D	DFS-W	Patienten-anzahl HBO / non-HBO		Ulku sheilung (komplett) %		Amputation %		HBO-Schem a	HBO-Anzahl	Ergebnisse
Löndahl et al. 2010 (125)	RCT	3-4	48	42	61	27	6,3(M)	2,4 (M)	2,5 ATA, 85 min, 1xtgl.	35-40	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikant höhere Anzahl an kompletten Wundheilungen in der HBO-Gruppe - Verdoppelung der Rate vollständig geheilter Ulcera in der HBO-Gruppe im 1 Jahres-Follow up
Duzgun et al. 2008 (122)	RCT	2-4	50	50	66	0	8(m) 0(M)	48(m) 34(M)	2-3ATA, 90 min, 1-2 xtgl.	30-45	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikant höhere Anzahl an kompletten Wundheilungen in der HBO-Gruppe - signifikante Reduktion der Minor- und Majoramputationsrate in der HBO-Gruppe - bei allen HBO-Patienten Majoramputation vermeidbar
Kaya et al. 2008 (128)	CS	2-5	184	0	62,5	n.a.	15,7(m) 4,9(M)	n.a.	2,4ATA, 90 min, 1-2xtgl.	39	<ul style="list-style-type: none"> - lediglich 4,9% Amputationen durch HBO bei Wagner 3-4 Ulcera - signifikante Korrelation zwischen Amputationsraten und dem Ulcusgrad nach Wagner
Abidia et al. 2003 (126)	RCT	2	8	8	62,5	12,5	12,5(m) 12,5(M)	12,5 (M)	2,4ATA, 90min, 1xtgl.	30	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikant höhere Anzahl an kompletten Wundheilungen in der HBO-Gruppe im 1-Jahres-Follow-up - Verkleinerung der Wundfläche in 100% der HBO-Patienten gegenüber 52% der non-HBO-Patienten

											<ul style="list-style-type: none"> - Deutliche Reduktion von VW in der HBO-Gruppe (33,75 HBO vs. 136,5 non-HBO) - Einsparung von 3712€ Behandlungskosten pro Patient durch die HBO im 1-Jahres-Follow-up
Kessler et al. 2003 (123)	RCT	1-3	15	13	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	2,5 ATA, 90 min, 2xtgl	20	<ul style="list-style-type: none"> - signifikante Steigerung des pO₂ im Wundgebiet von 22 auf 454mmHg nach der 1.HBO und auf 549mmHg nach der 20.HBO - signifikante Reduktion der Ulkusfläche in der HBO-Gruppe um durchschnittlich 41,8% im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 21,7%
Kalani et al. 2001 (127)	NRCT	>2	17	21	76	48	12	33	2,5 ATA, 90 min, 1xtgl.	40-60	<ul style="list-style-type: none"> - deutlich höhere Anzahl an kompletten Wundheilungen in der HBO-Gruppe [n.s.] - deutlich weniger Amputationen in der HBO-Gruppe [n.s.] - deutliche Kostenersparnis durch HBO im Vergleich zu Amputationskosten
Faglia et al. 1998 (129)	RCS	2-4	51	64	n.a.	n.a.	12,9	32,7	2,5ATA, 90 min, 1xtgl. (Entzündungsphase) 2,2-2,4	32 +/- 11	<ul style="list-style-type: none"> - signifikant weniger Amputationen in der HBO-Gruppe

									ATA, 90 min, 1xtgl. (reparat ive Phase)		
Faglia et al. 1996 (124)	RCT	2-4	35	33	n.a.	n.a.	8,6	33,3	2,5ATA , 90 min, 1xtgl. (Entzün dungs- phase) 2,2-2,4 ATA, 90 min, 1xtgl. (reparat ive Phase)	38+/-8	<ul style="list-style-type: none"> - signifikante Reduktion der Major-Amputationsrate in der HBO-Gruppe (vor allem bei Wagner-4-Ulcera) - signifikanter Anstieg des Gewebe-pO₂ in der HBO-Gruppe bei Entlassung im Vergleich zur non-HBO-Gruppe - durchschnittlicher Anstieg des Gewebe-pO₂ in der HBO-Gruppe auf 493,5mmHg
<u>Abkürzungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> - CS: cohortstudy - DFS-W: diabetisches Fußsyndrom (Wagner-Klassifikation) - M: Majoramputation / m: Minoramputation - n.a. nicht angegeben - n.s.: nicht signifikant - St.D.: Studiendesign - RCT: randomised controlled trial - RCS: retrospektive, klinische Studie - VW: Verbandswechsel und Wundrevision 											

Tab. 21: Klinische Studienergebnisse HBO bei diabetischem Fußsyndrom

In Bezug auf das HBO-Schema lässt sich anhand der aktuellen Studienlage erkennen, dass die meisten HBO-Therapien bei 2,4-2,5 ATA, einer Tauchzeit von 90 Minuten und 1-2 mal täglicher Anwendung durchgeführt werden (123, 124, 126-129). Ein besonderes Therapiekonzept wurde bei den Studien von Faglia et al. 1996 und 1998 durchgeführt. Hier erfolgt eine Abstimmung des HBO-Schemas bezüglich der Höhe des Umgebungsdruckes sowie der Anzahl der Anwendungen pro Woche auf die jeweiligen Entzündungsphasen der diabetischen Ulcera. So wurde in der ersten Phase eine HBO bei 2,5 ATA und täglicher Wiederholung zur Steigerung des antibakteriellen Effekts sowie zur schnellen Wiederherstellung einer ausreichend hohen Gewebeoxygenation angewandt. Die zweite Phase der Therapie hingegen lief zur Stimulation der Fibroblastenaktivität für die reparativen Wundheilungsschritte lediglich bei 2,2-2,4 ATA und nur 5-maliger Anwendung pro Woche ab (124, 129). Unter dem Aspekt, dass das Maximum der Fibroblastenproliferation bei einem Umgebungsdruck von 2,0-2,4 ATA erreicht ist, erscheint aus physiologischer Sicht in der reparativen Wundheilungsphase eine HBO bei geringerem Umgebungsdruck durchaus sinnvoll (113).

Um die Effektivität der HBO beim diabetischen Fußsyndrom maximal nutzen zu können, ist eine Selektion der Patienten, welche am meisten von der hyperbaren Oxygenation profitieren, unumgänglich. Unter Zuhilfenahme der Wagnerklassifikation scheinen vor allem Patienten mit diabetischen Ulcera der Stadien 3-4 den größten Benefit von der HBO zu erzielen (130). Die Grundlage jeglicher HBO-Wirkung ist das Erreichen eines ausreichend hohen Gewebssauerstoffpartialdrucks, welcher mit der nicht-invasiven transkutanen Oxymetrie vorab gemessen werden kann. Demnach ist eine Patientenselektion mittels einer diagnostischen transkutanen Oxymetrie unter hyperbaren Bedingungen die derzeit beste Methode um den Erfolg oder Misserfolg einer HBO vorab abschätzen zu können. Bei einem TcPO₂-Wert von unter 100mmHg bei 2,5 ATA Druck scheint keine Verbesserung der Wundheilung durch die HBO zu resultieren, wohingegen bei mehr als 400mmHg von einer hohen Wahrscheinlichkeit eines HBO-Benefits ausgegangen werden kann. Der Cut-off-Wert für die Selektion zur HBO kann daher bei einem TcPO₂ von 200mmHg bei 2,5 ATA festgelegt werden (130).

Aus ökonomischer Sicht zeigt sich, dass eine zur Standardtherapie additive HBO eine durchaus kostengünstige Therapieoption darstellt. So konnte bei der Studie

von Abidia et al. eine Kostenersparnis im 1-Jahres-Follow-up von etwa 3700€ pro Patient verzeichnet werden. Dies begründet sich vor allem darin, dass durch die HBO die Anzahl der erforderlichen Wundrevisionen und Verbandswechsel in der Nachbehandlung gegenüber der Kontrollgruppe signifikant gesenkt werden konnte (126). Unterstrichen wird dies durch die Ergebnisse von Kalani et al. 2001, bei welchen sich die Kosten für 40-60 HBO-Anwendungen auf etwa 7000-10500€ beliefen und daher unter einem Viertel der Kosten einer Majoramputation lagen (127).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass durch die aktuellen randomisierten, kontrollierten Studien ein hoher Evidenzgrad für die Anwendung der HBO beim DFS vorliegt. Jedoch sollte die HBO als komplementäre Therapieform mit genauer Patientenselektion herangezogen werden und nicht als Alternative zur Standardtherapie verstanden werden. Zudem soll vor allem hinsichtlich der Optimierung des Gewebssauerstoffpartialdrucks primär die Möglichkeit einer interventionellen oder operativen Revaskularisierung evaluiert werden, bevor die Patienten einer zusätzlichen HBO vorgestellt werden (124, 127, 130).

3.2.3 HBO bei chronischen strahleninduzierten Weichteil- und Knochenschäden

Chronische Strahlenfolgen stellen Schäden an Geweben mit geringem Zellumsatz, so genannten spät reagierenden Geweben dar und treten definitionsgemäß erst ab 90 Tagen nach Bestrahlung auf. Zu den betroffenen Geweben zählen in erster Linie Binde-, Muskel-, und Knochengewebe sowie die Weichteilgewebe des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes. Aufgrund des meist irreversiblen, progressiven und schwer therapierbaren Verlaufs sind die chronischen Strahlenfolgen eine von Strahlentherapeuten sehr gefürchtete Nebenwirkung der Radiatio (3, 131, 132).

Die Pathogenese der chronischen Strahlenschäden stellt eine Summation der Effekte der Bestrahlung auf Blutgefäße, Weichteilgewebe und Knochen dar. Auf vaskulärer Ebene führt die Bestrahlung zur Schwellung, Degeneration sowie Nekrose des Gefäßendothels, woraus eine Verdickung der Gefäßwand, erhebliche Lumeneinengung und konsekutive Gefäßthrombosierung entsteht. Im Zentrum

dieser Gefäßveränderungen stehen dabei die proliferative Endarteritis sowie nekrotisierende Vaskulitis, wobei vor allem Ateriolen und Kapillaren den größten Gefäßschaden aufweisen (3, 132).

Neben den Gefäßveränderungen treten einerseits durch eine beschleunigte Ausreifung von Fibroblasten andererseits als Folge eines niedrigen Sauerstoffgradienten im Gewebe gesteigerte Fibrosierungen auf. So beträgt die Sauerstoffkonzentration im Zentrum der bestrahlten Region nur mehr 5-10 mmHg. Zudem führt die Bestrahlung zur direkten Schädigung der Mucosazellen des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes mit daraus resultierender Gastroenteritis bzw. Zystitis. Auf knöcherner Ebene resultiert neben der Destruktion der periostalen Blutgefäße eine Verschiebung des Gleichgewichts der Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität in Richtung Knochenabbau, woraus eine zunehmende Osteoporose und Osteonekrose folgt (3, 132).

Als Folge der Veränderungen an Gefäßen, Weichteil- und Knochengewebe und dem Ausbleiben der primären Wundheilung resultiert ein Zustand der als das „3-H-Modell“ bezeichnet wird und aus den Komponenten Hypovaskularität, Hypoxie und Hypozellularität besteht (133, 134).

Die Rationale für die Anwendung der HBO bei chronischen, nicht-heilenden Wunden hat auch bei der Radionekrose Gültigkeit. Der zentrale Ansatzpunkt der hyperbaren Sauerstofftherapie bei der Behandlung der Weichteil- und Knochenradionekrosen basiert auf der Neoangiogenese und Rekapillarisation des Wundgebiets, ausgelöst durch den während der HBO erzeugten Sauerstoffgradienten zwischen Plasma und Gewebe. Durch den Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe über das physiologische Oxygenationslevel hinaus induziert die HBO eine gesteigerte Kollagenformation vom Wundrand her. Diese Kollagenneubildung wiederum unterstützt die Formation von neuen Blutgefäßen und führt zur schnelleren und effektiveren Reepithelialisierung der Strahlenulcera (3, 135).

In experimentellen Untersuchungen an Kaninchen konnten Marx et al. bei den mit HBO behandelten Tieren eine 8 bis 9-fache Steigerung der Gefäßdichte im bestrahlten Gebiet gegenüber der Behandlung mit normobarem Sauerstoff nachweisen (136). Marx und Johnson führten bei Patienten mit Weichteilradionekrosen Gewebebiopsien vor und nach HBO-Anwendungen durch und konnten dabei in den post-HBO-Biopsien sowohl eine gesteigerte

Kapillardichte als auch Fibroblastenzahl feststellen (137). Thorn et al. konnten anhand transmukosaler Messungen der Sauerstoffkonzentration bei Patienten mit mandibulären Osteoradionekrosen nach 30 Anwendungen bei 2,4 ATA einen signifikanten Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks von 20,4 mmHg auf bis zu 40 mmHg verzeichnen und so den Neovaskularisationseffekt der HBO bei chronischen Strahlenschäden bestätigen (138).

Hinsichtlich der klinischen Anwendung der hyperbaren Oxygenation bei chronischen strahleninduzierten Knochen- und Weichteilschäden liegen rezente Ergebnisse vor allem bei der Behandlung der Osteoradionekrose des Unterkiefers sowie der hämorrhagischen Proktitis und Zystitis vor.

Die Osteoradionekrose (ORN) ist definiert als freiliegender und nekrotischer Knochen mit umliegendem ulzeriertem und nekrotischem Weichteilgewebe, bei einer Persistenz von mehr als drei Monaten nach Bestrahlung (139). Die wissenschaftliche Basis für die Anwendung der HBO bei der ORN stellt die retrospektive Studie von Marx und Myers 1990 bei 268 Patienten mit mandibulärer Osteoradionekrose dar. In der über einem Zeitraum von 8 Jahren geführten Studie konnte unter Anwendung des Marx-Protokolls bei 14% der Patienten bereits in Phase 1 eine komplette Abheilung der ORN verzeichnet werden. In Phase 2 lag die Erfolgsrate bei 18% und bei den Patienten, welche bis zur Phase 3 therapiert wurden, war schließlich bei 68% eine komplette Remission zu verzeichnen (140). Das von Marx eingeführte und verwendete Therapieschema stellt einen dreistufigen multimodalen Behandlungsplan basierend auf der Kombination von ossärer Nekrektomie und hyperbarer Oxygenation dar (139). In Phase 1 des Protokolls werden alle Fälle von ORN des Kiefers mit täglicher HBO bei 2,4 ATA für 90 Minuten und begleitenden Wundspülungen therapiert. Ausgenommen davon sind ORN mit kutanen Fisteln, pathologischen Frakturen sowie Fälle mit Knochenabsorption am unteren Mandibularrand. Diese Patienten werden direkt der Behandlungsphase 3 zugeordnet. Nach den initialen 30 HBO-Anwendungen werden bei Besserung des klinischen Befundes weitere 10 Tauchgänge vollzogen. Bei fehlender Besserung geht der als non-Responder klassifizierte Patient in Phase 2 über. In diesem Stadium wird eine transorale, alveoläre Sequestrektomie durchgeführt und der Patient anschließend 10 weiteren HBO-Sitzungen unterzogen. Liegt trotz der Therapie in Phase 2 eine Wunddehiszenz vor, wird der Patient der Therapiephase 3 zugeführt. Dabei wird nach 30 HBO-Behandlungen

eine transorale, partielle Kieferresektion mit anschließender extraskeletaler oder mandibulo-maxillärer Fixation durchgeführt. Anschließend werden weitere 10 HBO-Sitzungen vollzogen. Schließlich erfolgt in der Phase 3R die Rekonstruktion des Kiefers mit anschließender Rehabilitation. Zehn postoperative HBO-Anwendungen und eine 8-wöchige Kieferfixation runden die Therapie in Phase 3R ab (3, 139). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass bis dato kein Konsensus über das optimale HBO-Schema bei der ORN herrscht und viele Zentren vom Marxprotokoll mit 30 prä- und 10 postoperativen HBO-Sitzungen bei 2,4 ATA abweichen. Zudem stellt dieses Schema mit bis über 100 HBO-Sitzungen ein sehr langes und kostenintensives Behandlungskonzept dar, dessen Durchführbarkeit nicht selten durch die Non-Compliance des Patienten begrenzt wird (139). Folgende Grafik zeigt einen schematischen Überblick über das Marx-Protokoll bei der Behandlung der mandibulären ORN:

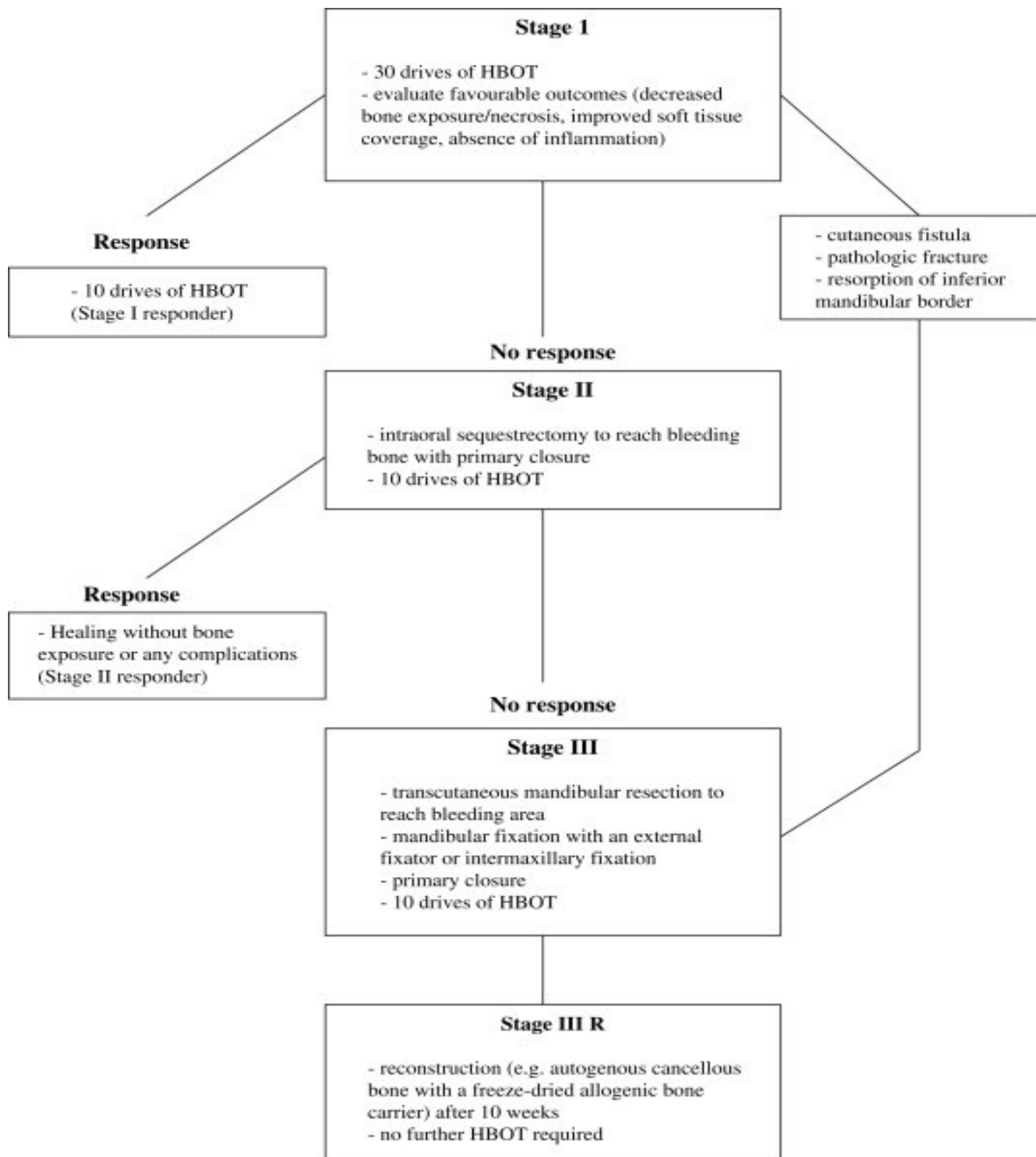


Abb. 19: Marx-Protokoll bei der Behandlung der mandibulären ORN (141)

In einer aktuellen prospektiven Studie von Hampson et al. 2012 wurden 62 Patienten mit mandibulärer ORN mit 20-30 präoperativen sowie 10 postoperativen HBO-Sitzungen bei 2,36 ATA und 90-minütiger Dauer therapiert. Dabei konnte bei 73% der Fälle nach durchschnittlich 40 Sitzungen eine komplette Abheilung der ORN verzeichnet werden. Bei weiteren 21% war eine Verbesserung des klinischen Befundes um 50-90% zu erzielen. Unter demselben Therapiekonzept wurden 166 Patienten mit erforderlichen Zahnextraktionen oder anderen

kieferchirurgischen Interventionen am bestrahlten Unterkiefer behandelt. Hier lag die Rate komplett abgeheilter ORN bei 92% und die 50-90%ige Befundbesserung bei 8% (135). Ähnliche Ergebnisse konnten 2001 in einer retrospektiven Studie von David et al. verzeichnet werden. Hier lagen die Heilungsraten in Phase 1 bei 36,8%, in Phase 2 bei 57,9% sowie bei 91,7% der Fälle in Phase 3. Gemäß dem Marxprotokoll wurden hier 20-40 präoperative sowie 14-20 postoperative HBO-Anwendungen durchgeführt. Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Hampson- sowie David-Studie zusammen:

Studienergebnisse	Hampson et al. 2012(135)	David et al. 2001(133)
Komplette Heilung	73%	36,8% (Phase 1) 90,0% (Phase 2) 91,7% (Phase 3)
Befundbesserung	21%	57,9% (Phase 1) 5,0 % (Phase 2) 0,0% (Phase 3)
Kein Therapieerfolg	5%	5,3% (Phase 1) 5,0% (Phase 2) 8,3% (Phase 3)
<p>Anmerkung:</p> <p><u>Hampson-Studie:</u> → komplette Heilung: 90-100% Besserung des klinischen Befundes → Befundbesserung: 50-89% Besserung des klinischen Befundes → Kein Therapieerfolg: <50% Besserung des klinischen Befundes</p> <p><u>David-Studie:</u> Erfolgsparameter der Studie: 1. Kein freiliegender Knochen 2. Verschluss von initialen Fisteln 3. Asymptomatischer Status</p> <p>→ Komplette Heilung : 3 von 3 Parametern erfüllt → Befundbesserung : 1-2 von 3 Parametern erfüllt → Kein Therapieerfolg: 0 von 3 Parametern erfüllt</p>		

Tab. 22: Studienergebnisse HBO bei ORN (133, 135)

Im Gegensatz zu den positiven Ergebnissen von Hampson et al. und David et al. spricht sich die derzeit einzige, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie bei der ORN-Therapie gegen die HBO aus. In der von Annane et al. 2004 durchgeführten Studie an 12 Universitätskliniken konnte bei insgesamt 68 analysierten Patienten kein signifikanter Benefit der HBO bei der Behandlung der mandibulären Osteoradionekrose beobachtet werden. Die Heilungsraten lagen im 1 Jahres-Follow up in der Placebogruppe mit 32% über den in der HBO-Gruppe

(19%), weshalb die Studie vorzeitig abgebrochen wurde (142). Jedoch ist diese Studie mit einigen Fehlern belastet, weshalb deren Evidenzgrad in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Neben ungenauen Einschlusskriterien hinsichtlich der Definition der ORN wurden Patienten mit pathologischen Frakturen vorab ausgeschlossen. Des Weiteren lagen bei lediglich 38 der 68 untersuchten Patienten tatsächlich Teile der Mandibula frei, weshalb die Interpretation der Studie eventuell nur auf 38 tatsächliche ORN-Fälle zu stützen ist. Die größte Schwäche der Studie findet sich jedoch im gewählten Behandlungskonzept. Zwar wurde das Marx-Protokoll mit 30 prä- und 10 postoperativen HBO-Anwendungen hinsichtlich der Wiederholungen befolgt, jedoch wurden anstatt einmal täglicher HBO-Anwendung zwei Tauchgänge pro Tag vollzogen. Dieses Vorgehen wird in früheren publizierten Arbeiten nicht unterstützt. Zudem wurde die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention als Versagen der HBO gewertet. Gemäß dem Marx-Protokoll und früheren Untersuchungen ist die HBO bei der Behandlung der ORN additiv zur chirurgischen Sequestrektomie bzw. Kieferteilresektion zu verstehen und sollte nicht als singuläre Therapieform indiziert werden (5, 139, 142).

Für die Behandlung der chronisch-refraktären Strahlen-Proktitis liegt die derzeit bezüglich des HBO-Einsatzes den höchsten Evidenzgrad aufweisende Studie vor. Clarke et al. untersuchten 2008 in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Crossover-Studie mit Langzeit-Follow-up den Einfluss der hyperbaren Oxygenation gegenüber Placebo bei Patienten mit strahleninduzierter Proktitis (143). Die chronische Proktitis stellt mit einer Inzidenz von 4-22% eine nicht seltene Komplikation bei therapeutischer Radiatio des Beckens, vor allem im Rahmen der Bestrahlung des Prostatakarzinoms dar (3, 143). Klinisch präsentiert sich die Strahlenproktitis nach einer Latenz von etwa 3 Jahren post Radiatio vor allem mit rezidivierenden gastro-intestinalen Blutungen, Diarrhoe, analer Inkontinenz und anorektalen Schmerzen (3, 143). Nach durchschnittlich 30-40 HBO-Anwendungen bei 2,0 ATA und 90-minütiger Dauer konnten in der HBO-Gruppe eine Heilung bzw. deutliche klinische Besserung bei 88,9% erreicht werden. In der Placebo-Gruppe, welche bei 1,1 ATA und 21%O₂-Gehalt therapiert wurde, lag dieser Wert lediglich bei 62,5%. Zudem wurde eine Evaluierung der Studienergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität sowie anhand des SOMA-LENT-Scores durchgeführt. Der SOMA-LENT-Score stellt eine Klassifikation aller

durch onkologische Therapiemaßnahmen ausgelöster Spätfolgen dar. Unter dem Akronym SOMA („subjective, objective, management and analytic categories“) werden neben der subjektiven Symptombeschreibung durch den Patienten und objektiven klinischen Befunden auch die Beschreibung der Therapierbarkeit von eingetretenen Nebenwirkungen sowie Analyseverfahren zur Quantifizierung und Validierung eingetretener Spätfolgen (z.B. bildgebende Verfahren wie MRT und CT) erfasst (144). Je nach Schwere der Symptomatik bzw. klinischen Befunde sowie Aufwand der therapeutischen Maßnahme wird der LENT-Score („late effects of normal tissue“) in 4 Schweregrade eingeteilt und jedem Parameter 0-4 Punkte vergeben. Nach Summation der Punkte und Teilung durch die Anzahl der Parameter wird der SOMA-LENT-Score erzielt (143). Aufgrund der standardisierten Anwendung, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit ist die SOMA-LENT-Klassifikation besonders für multizentrische Studien geeignet und ermöglicht eine objektive Vergleichbarkeit der Studienergebnisse (143). In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Clark-Studie hinsichtlich der Parameter SOMA-LENT-Score, klinischem Befund, sowie Lebensqualität zusammengefasst:

Clarke et al. 2008	Studienergebnisse
SOMA-LENT-Score	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Signifikant stärkere Reduktion des SOMA-LENT-Score in der HBO-Gruppe ▪ HBO: Reduktion um 5 Punkte / Placebo: Reduktion um 2,61 Punkte ▪ Angleichung der Gruppenergebnisse nach Cross-over
Klinischer Befund	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Partielle oder vollständige Remission in der HBO-Gruppe bei 88,9% ▪ Partielle oder vollständige Remission in der Placebo-Gruppe bei 62,5%
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deutliche Verbesserung der darmspezifischen Lebensqualität in der HBO-Gruppe ▪ Reduktion der gastrointestinalen Beschwerden um 14% ▪ Besserung der Darmfunktion um 9% ▪ Angleichung der Gruppenergebnisse nach Cross-over
<u>Anmerkung</u>	
→ weitere, deutliche Besserung sowohl des SOMA-LENT-Scores als auch der Lebensqualität im 1-5 Jahres-Follow-up	

Tab. 23: HBO bei chronischer Strahlenproktitis – Studienergebnisse Clarke 2008 (143)

Die hämorrhagische Strahlenzystitis ist mit einer Inzidenz von 3-6,5% eine nicht seltene Komplikation der Radiotherapie von Prostatakarzinomen, wobei ihr Auftreten zwischen 6 Monaten und 20 Jahren nach abgeschlossener

Strahlenbehandlung liegen kann (134, 145). Das klinische Bild der hämorrhagischen Strahlencystitis ist geprägt von rezidivierenden Hämaturien sowie dysurischen Beschwerden wie Harndrang und Schmerzen im Urogenitaltrakt (3, 134). Histologisch finden sich bei Blasenbiopsien neben einem ausgeprägten Mucosaödem und Teleangiektasien auch eine obliterative Endarteritis mit submukosalen Einblutungen sowie Fibrosierung der glatten Muskulatur (3). Die Standardtherapie der hämorrhagischen Zystitis beinhaltet neben einer initialen Blasenspülung die intravesikale Instillation mit Hyaluronsäure, Prostaglandinen, Silbernitrat und Formalin. Aufgrund des begrenzten Langzeiteffekts sind diese Anwendungen jedoch oft von limitiertem Erfolg. Als ultima ratio kann bei Versagen der konservativen Therapie eine selektive Embolisation hypogastrischer Arterien, die Harnableitung sowie Zystektomie herangezogen werden (134, 145). Nicht selten sind Patienten mit schweren Verläufen und ausgeprägten anämischen Zuständen auf die Gabe von Blutkonserven angewiesen (146). Die HBO stellt eine relativ neue Alternative bei der Behandlung rezidivierender oder interventionell nicht beherrschbarer Hämaturie dar. Sie ist die einzige Therapieform, welche durch Triggerung der Neovaskularisation und Schaffung eines ausreichend hohen Gewebssauerstoffpartialdrucks den durch die Radiatio entstandenen Gefäß- und Urothelschaden kausal therapieren kann (134, 146).

In der aktuellen klinischen Studienlage wird als Parameter für den Erfolg der HBO bei der chronischen Strahlencystitis der vollständige oder partielle Rückgang der makroskopischen Hämaturien festgelegt (134, 145-147). So konnte in einer prospektiven und zwei retrospektiven Kohorten-Studien eine komplette Remission der Hämaturie bei 35-77% von insgesamt 162 Patienten verzeichnet werden (145-147). Zudem war bei weiteren 17,5-45% eine partielle Heilung der Strahlencystitis im Sinne eines Rückgangs der Häufigkeit und Intensität der Hämaturie zu beobachten (145-147). Chong et al. zeigten, dass Patienten, welche binnen 6 Monaten nach Eintreten der ersten hämorrhagischen Symptome der HBO unterzogen wurden ein signifikant besseres Ansprechen auf die HBO und somit bessere Ergebnisse bezüglich des Rückgangs der Hämaturie als diejenigen Patienten, bei welchen die HBO erst nach 6-monatiger Symptomatik initiiert wurde, aufwiesen. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein frühzeitiger Einsatz der HBO entscheidend den circulus vitiosus der chronischen Hypoxie und

Gewebevernarbung durch Fibrosierungsprozesse unterbrechen kann und daher bei der chronisch hämorrhagischen Zystitis zu favorisieren ist (147). Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse sowie das verwendete HBO-Schema und die durchschnittlichen Wiederholungen der aktuellen Studienlage:

Autoren	n=	HBO-Schema	HBO-Anzahl	Ergebnisse
Chong et al. 2005 (147)	60	2,36 ATA, 90min; 1xtgl.	33 (9-63)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Komplette Remission der Hämaturie bei 35% ▪ Partielle Remission der Hämaturie bei 45% ▪ Signifikante Steigerung des Hämaturie-Rückgangs bei Initiierung der HBO binnen 6 Monate nach Symptombeginn (frühzeitige HBO: 96% vs. verspätete HBO: 66%)
Cormann et al. 2002 (145)	62	2,4 ATA, 90min, 1xtgl.	33	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Partielle oder vollständige Remission der Hämaturie bei 86% ▪ Komplette zystoskopisch-evaluierte Remission der Hämaturie bei 77% (n=21)
Bevers et al. 1995 (146)	40	3,0 ATA, 90 min, 1xtgl.	20-40	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Komplette Remission der Hämaturie bei 75% ▪ Besserung der Hämaturie bei 17,5% ▪ Therapieversagen lediglich bei 7,5% ▪ Bei 90% der Patienten Zystektomie vermeidbar
<u>Abkürzung:</u> n= Patientenzahl				

Tab. 24: HBO bei hämorrhagischer Strahlenzystitis – Studienergebnisse 1995-2005

Hinsichtlich der Evidenzlage ist jedoch einschränkend zu erwähnen, dass die meisten publizierten Berichte über die Anwendung der HBO bei der hämorrhagischen Strahlencystitis von geringer Kohortengröße, dem Fehlen von Kontrollgruppen sowie dem retrospektiven Design gekennzeichnet sind. Nicht nur deswegen stuft der gemeinsame Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in Deutschland anhand der derzeitigen Studienlage den Effekt der HBO bei der Behandlung der Strahlencystitis als hypothetisch ein (134). Aus diesem Grund sind zur objektiven Evaluierung der Effektivität der HBO bei dieser Indikation gutdesignte, randomisierte, prospektive Studien, welche auch den Parameter der Lebensqualität, wie bei Clarke et al. 2008, miteinbeziehen unumgänglich (143, 147).

3.3 HBO bei akuten ischämischen Ereignissen

Erkrankungen auf der Basis einer akuten myokardialen sowie zerebrovaskulären Ischämie machen laut dem europäischen Gesundheitsbericht der WHO von 2012 etwa 35% aller Todesfälle in Europa aus (148). Zudem stellen akute traumatische Ischämien eine enorme chirurgische sowie intensivmedizinische Herausforderung dar. Auch in der Transplantationsmedizin, bestimmen akute Ischämien, wenngleich iatrogen verursacht, den klinischen Alltag. Im Nachfolgenden wird die Anwendung der HBO bei den verschiedenen Entitäten akuter ischämischer Ereignisse unter spezieller Berücksichtigung des Ischämie-Reperfusionsschadens erläutert.

3.3.1 Einfluss der HBO auf den Ischämie-Reperfusionsschaden

Das Ischämie-Reperfusionssyndrom (I-R) beschreibt den pathologischen Vorgang, welcher nach einer initialen Unterbrechung der Blutzufuhr zu einem Gewebe oder Organ mit nachfolgender Wiederherstellung der Perfusion und Reoxygenierung ausgelöst wird (149). Klassischerweise führt die durch einen Embolus ausgelöste Interruption der arteriellen Blutzufuhr zur akuten Unterversorgung des betroffenen Gewebes mit Sauerstoff und Glukose, wodurch eine direkte zelluläre Schädigung

des ischämischen Areals eintritt (149, 150). Obwohl eine schnellstmögliche Wiederherstellung der Blutzufuhr essentiell für die Prävention von irreversiblen Gewebeschäden ist, kann durch die Reperfusion per se eine weitere Schädigung von zuvor vitalem, das zentrale Ischämieareal umgebende Gewebe eintreten (151). Im klinischen Alltag tritt die Reperfusionproblematik bei einer Reihe von Erkrankungen sowie therapeutischen Interventionen auf. So werden beispielsweise Kardiologen beim akuten Myokardinfarkt und der damit verbundenen PTCA, Chirurgen bei Organtransplantationen, Lappenplastiken und Fasziotomien sowie Neurologen beim akuten ischämischen Insult mit dem Ischämie-Reperfusionssyndrom konfrontiert (5, 150).

Die pathophysiologischen Mechanismen des I-R werden durch die zellulären Veränderungen während der Ischämiephase initiiert. Durch das Versagen der oxidativen Phosphorylierung mit subsequentem Abfall der energiereichen Phosphate ATP und Phosphokreatin kommt es zum Ausfall der membranständigen Na^+/K^+ -ATPase (152). Daraus resultiert ein intrazellulärer Anstieg von Natrium, Calcium und Wasser mit fortschreitender Aktivierung lytischer Enzyme und Zellvolumensvergrößerung (152, 153). Des Weiteren führt der ATP-Mangel zur Akkumulation von Hypoxanthin, einem Zwischenprodukt des Purinnukleotidabbaus. Unter physiologischen Bedingungen wird Hypoxanthin über die Xanthindehydrogenase (XDH) unter Verbrauch von Pyrimidindinukleotiden (NAD^+/NADH) zu Xanthin und weiter zu Harnsäure verstoffwechselt. Während der Ischämie jedoch wird die XDH innerhalb von etwa 30 Minuten teilweise zur Xanthinoxidase (XO) umgewandelt, welche für den Umsatz von Hypoxanthin nicht NAD^+ sondern molekularen Sauerstoff benötigt (153). Am Gefäßendothel führt die Ischämie zudem zur gesteigerten Expression von leukozytenbindenden Adhäsionsmolekülen und Zytokinen sowie vasokonstriktorisch bzw. thrombozytenaggregatorisch wirkenden Substanzen Endothelin und Thromboxan A₂. Zugleich wird die Expression verschiedener Vasodilatoren, wie Prostazyklin und NO gehemmt. Somit wird durch die Ischämie ein proinflammatorischer Status induziert, von welchem die weitere Gewebeschädigung durch Reperfusion ihren Ausgang nimmt (151, 152).

Die während der Reperfusion ablaufenden Schädigungsprozesse basieren hauptsächlich auf der Generierung von freien Sauerstoffradikalen (ROS), der Aktivierung des Komplementsystems, sowie der Aktivierung und Einwanderung

von Leukozyten (151). Durch den Abbau des während der Ischämiephase akkumulierten Hypoxanthins über die XO entstehen als Nebenprodukt freie Sauerstoffradikale wie O_2^- , OH^- , H_2O_2 , und $ONOO^-$, welche vor allem über die Lipidperoxidation zu direkten Zellmembranschäden führen. Zudem tragen die ROS zur Aktivierung von Leukozyten und Chemotaxis, sowie über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B zur gesteigerten Expression von Adhäsionsmolekülen am Gefäßendothel bei (150, 152). Die nachfolgende Adhäsion und Einwanderung von Leukozyten in das ischämische Areal läuft dabei in mehreren Schritten ab. Zunächst wird über schwache Bindungen zwischen endotheliale P-Selektin und dem dazugehörigen leukozytären Rezeptor PGSL-1 das so genannte „Leukozyten-Rolling“ am Endothel induziert. Die darauf folgende feste Adhäsion des Leukozyten am Endothel wird durch Interaktion der leukozytären β_2 -Integrine CD11a/CD18 und CD11b/CD18 mit dem endothelialen, interzellulären Adhäsionsmolekül ICAM-1 bewerkstelligt. Schließlich erfolgt mit Hilfe des Adhäsionsmoleküls PECAM-1 die Diapedese des Leukozyten ins Gewebe. Nach Einwanderung im Gewebe setzen schließlich die Leukozyten ihrerseits wiederum ROS, Proteasen und Elastasen frei, wodurch der Gewebeschaden durch Anstieg der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität und Ödembildung, parenchymale Zellschäden und Thrombosierungen weiter verstärkt wird (151, 152). Letztere, ausgelöst durch Leukozyten-Thrombozyten-Aggregationen, führen zu Gefäßverschlüssen im Bereich der Mikro-zirkulation und somit zum so genannten „No-Reflow“-Phänomen nach Ischämie (152). Folgende Abbildung stellt die Abläufe der Leukozyteneinwanderung ins ischämische Gewebe dar:

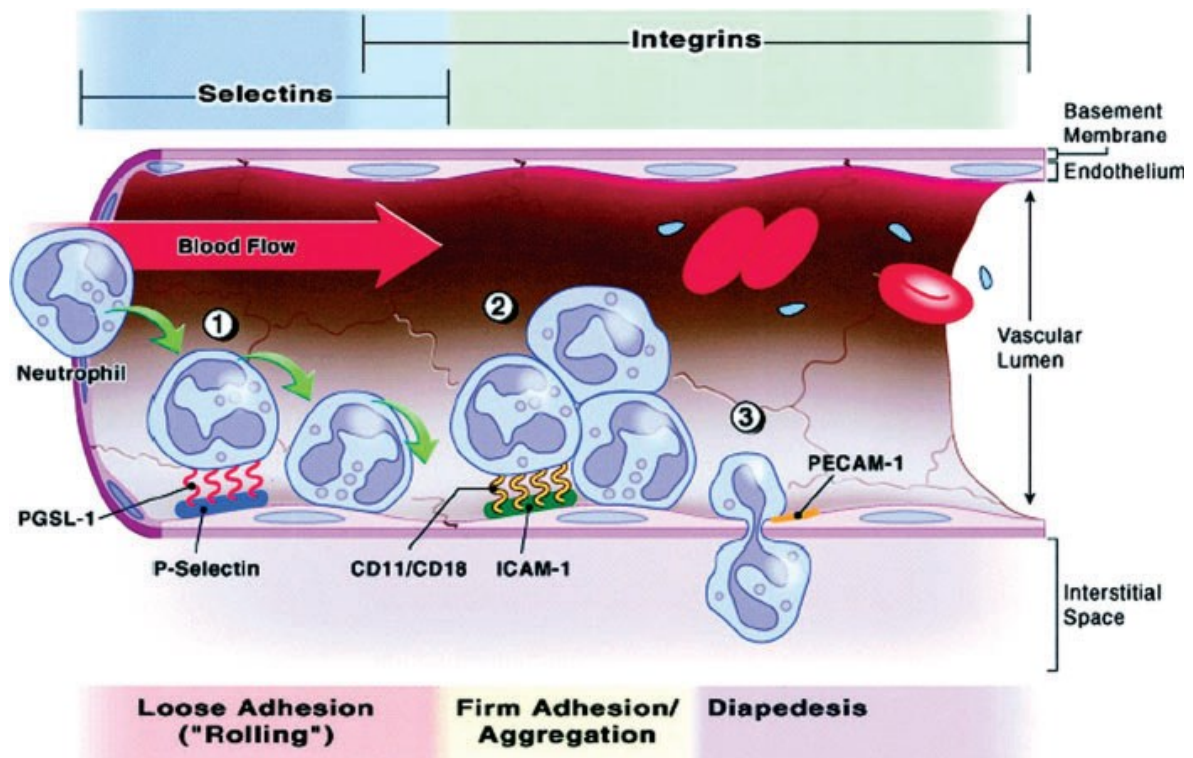


Abb. 20: Leukozytenadhäsion- und Diapedese während Reperfusion (149, 151)

Betrachtet man die durch Hyperoxie ausgelöste vermehrte Bildung von freien Sauerstoffradikalen, so scheint in dieser Hinsicht die Anwendung der hyperbaren Oxygenation beim Ischämie-Reperfusionsschaden auf den ersten Blick kontraproduktiv zu sein (154). In der Tat führt der Anstieg von reaktiven Sauerstoffradikalen zur gesteigerten Oxidation von Membranlipiden und zellulärer Destruktion. Paradoxerweise konnte in einer rezenten tierexperimentellen Studie durch die hyperbare Oxygenation eine positive Beeinflussung der Lipidperoxidation beim I-R beobachtet werden. Messungen der Malondialdehydkonzentration, einem Abbauprodukt bei der Peroxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und zugleich Biomarker für die oxidative Destruktion von Membranlipiden, zeigten eine signifikante, etwa 5-fach geringere MDA-Konzentration bei den HBO-behandelten Tieren verglichen mit der unbehandelten I-R-Gruppe. Nach hyperbarer Oxygenation bei 2,8 ATA für 60 Minuten lag mit 115nmol/g(Gewebe) die MDA-Konzentration etwa auf dem Level der Kontrollgruppe ohne Ischämie-Reperfusionsschaden (102nmol/g[Gewebe]) (155). Die HBO scheint daher trotz gesteigerter Radikalbildung einen hemmenden Effekt auf die Lipidperoxidation beim Ischämie-Reperfusionssyndrom zu haben.

Der Fokus der derzeitigen Forschung bezüglich der Wirksamkeit der HBO beim Ischämie-Reperfusionssyndrom liegt jedoch auf der Beeinflussung der leukozytären Gewebsinfiltration während Reperfusion. Den Grundstein dafür lieferte die 1993 durchgeführte experimentelle Untersuchung von Zamboni et al., in welcher erstmals eine durch HBO ausgelöste Reduktion der Leukozytenadhäsion am Gefäßendothel mittels Videomikroskopie beobachtet werden konnte (156). Rezente in-vitro und in-vivo Studien betrachten dabei den Einfluss der HBO auf die β_2 -Integrin/ICAM-1-Bindung zwischen Leukozyt und Endothelzelle. In einer an menschlichen Umbilicalvenen- (HUVEC) und bovinen Aorten-Endothelzellen (BAEC) durchgeführten in-vitro-Studie wurde eine durch HBO induzierte Downregulation der ICAM-1-Expression nachgewiesen. Dabei wurden sowohl die HUVEC als auch BAEC-Versuchsreihen einer vierstündigen hypoxisch-hypoglykämischen Inkubation ausgesetzt und anschließend einer simulierten Reperfusion durch 20-stündige Inkubation unter Normoxie/Normoglykämie unterzogen. In den HBO-Versuchsreihen wurden die Zellen simultan für 90 Minuten bei 1,0-2,5 ATA hyperoxygeniert. In der darauffolgenden Konfokalmikroskopie war in den nicht-hyperoxygenierten Versuchsreihen ein deutlicher Anstieg der ICAM-1-Expression zu beobachten. Die der Hyperoxygenation unterzogenen Zellen hingegen wiesen eine Reduktion der ICAM-1-Expression auf das Niveau der unbehandelten Kontrollzellen auf. Dabei zeigte sich eine dosisabhängige Suppression des ICAM-1 mit einem Maximum bei 2,0-2,5 ATA. Weder die Inkubation unter normobarer Hyperoxie, noch die unter hyperbarer Lufttherapie konnten eine signifikante Reduktion der ICAM-1-Expression erzielen, wodurch die HBO-Spezifität dieses Effekts unterstrichen wird. Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch die Daten des Zelloberflächen-Immunesay mittels ELISA. Die HBO-exponierten Zellreihen wiesen hier eine 28-fache Reduktion der ICAM-1-Expression gegenüber den reinen Hypoxie/Hypoglykämie-Zellen und sogar ein 11-fache Reduktion gegenüber der unbehandelten Normoxie/Normoglykämie-Reihe auf. Hinsichtlich des molekularen Mechanismus der ICAM-1-Suppression wurde der Zusammenhang mit der durch HBO ausgelösten Induktion der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) untersucht. Dabei konnte durch Zugabe des eNOS-Inhibitors L-NAME bei zuvor hyperoxygenierten Hypoxie/Hypoglyämie-Zellen ein indirekter Nachweis der Korrelation zwischen eNOS-Aktivität und ICAM-1-Suppression nachgewiesen

werden. Durch die Induktion der eNOS und Anstieg der NO-Konzentration wird über eine Suppression von NF- κ B eine Reduktion der ICAM-1-Expression am Gefäßendothel erzielt (154).

Im in-vivo-Experiment an Ratten wurde einerseits der suppressive Effekt der HBO auf die ICAM-1-Expression immunhistochemisch sowie durch eine Northern-Blot-Analyse der ICAM-1-mRNA bestätigt und andererseits in einem makro- und mikroskopischen Assay die Wirksamkeit der HBO bei einem musculo-cutanen I-R untersucht. Hier wiesen die HBO-behandelten Tiere durchschnittlich 32-33% mehr vitalen Gewebserhalt gegenüber der reinen I-R-Gruppe auf. Des Weiteren war, wie in den untenstehenden Mikrophotographien dargestellt, bei der histologischen Beurteilung die Leukozytenadhäsion am Gefäßendothel in den HBO-Gruppen signifikant geringer als in der I-R-Gruppe. Hinsichtlich des Timings der HBO war weder im makroskopischen noch histologischen Assessment ein signifikanter Unterschied zwischen einer Oxygenierung vor oder nach Reperfusion zu verzeichnen. Zudem konnte die Leukozytenadhäsion in der präoxygenierten Gruppe nicht vollständig verhindert werden, so dass anhand dieser Daten nicht von einem präventiven sondern therapeutischen Effekt der HBO beim I-R ausgegangen werden kann (157).

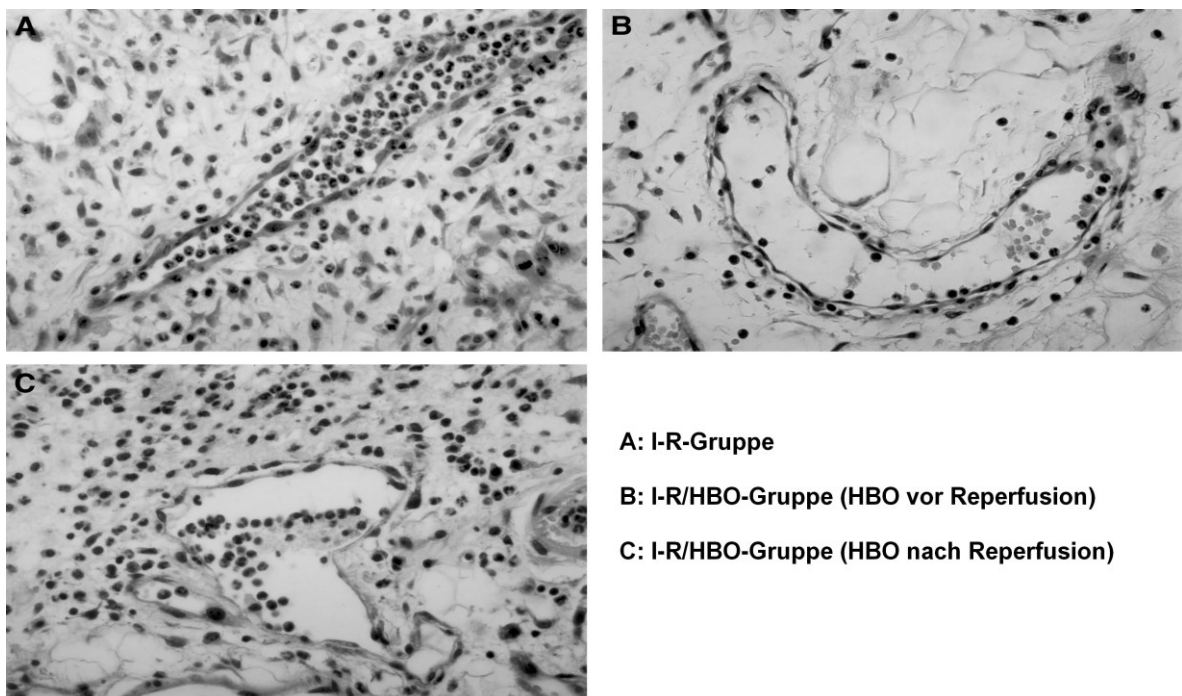


Abb. 21: Histologisches Assessment der Leukozytenadhäsion (157)

In einer 2007 durchgeführten tierexperimentellen Studie konnten Khiabani et al. den Einfluss der HBO auf den 2. Bindungspartner der Leukozytenadhäsion, dem leukozytären β_2 -Integrin CD11b/CD18 zeigen. In der in-vitro-Konfokalmikroskopie, wiesen diejenigen neutrophilen Granulozyten, die mit einem I-R/HBO-Plasma (2,5ATA; 90min.) inkubiert wurden, gegenüber den neutrophilen Granulozyten der I-R-Gruppe eine signifikante, um 39,8% geringere Anzahl CD-18-polarisierter Zellen auf und lagen damit etwa auf dem Niveau der unbehandelten nicht-ischämischen Kontrollzellen (6,2%). Im zusätzlich durchgeführten Adhäsions-Assay an rH-ICAM-1-beschichteten Deckgläsern konnte in der I-R/HBO-Zellreihe gegenüber den nicht-hyperoxygenierten I-R-Zellen eine signifikant geringere prozentuale Neutrophilenadhäsion am ICAM-1 verzeichnet werden (I-R-Gruppe: 16,7% versus I-R/HBO-Gruppe: 1,6%). Interessanterweise waren, wie bei der obig beschriebenen ICAM-1-Expression, auch in diesen Versuchsreihen sowohl die CD-18-Polarisation als auch Leukozytenadhäsion durch normobare Hyperoxie bzw. hyperbare Normoxie nicht signifikant beeinflussbar, woraus geschlossen werden kann, dass auch für die Beeinflussung der β_2 -Integrin-Funktion ein, die NBO/hyperbare Normoxie übersteigender pO_2 nötig ist (158).

Zur Evaluierung des molekularen Mechanismus der β_2 -Integrinhemmung wurde in einer weiteren tierexperimentellen Versuchsreihe der Zusammenhang der CD18-Polarisation mit der NOS-Aktivität untersucht. Sowohl in der CD-18-Polarisations-Konfokalmikroskopie als auch im Leukozytenadhäsions-Assay war durch die Zugabe von C-PTIO, einem NO-Scavenger der HBO-Effekt in den I-R/HBO-Zellreihe reversierbar. Zudem stieg durch die Zugabe verschiedener isoform-selektiver NOS-Inhibitoren zu den I-R/HBO-Zellen sowohl die prozentuale CD-18-Polarisation als auch die Leukozytenadhäsion signifikant gegenüber der I-R/HBO-Reihe an. Anhand dieser Daten konnte damit ein über NOS generierter NO-abhängiger Pathway der CD-18-Polarisation validiert werden, wobei hier eine nicht-Isoform-spezifische Aktivierung der NOS vorzuliegen scheint (159). Die genauere Betrachtung dieses NO-Pathways zeigt, dass die Inhibierung der leukozytären CD-18-Polarisation über eine Hemmung der membranständigen Guanylatzyklase (GC) mit nachfolgendem cGMP-Abfall abläuft. Dem entgegengesetzt wird die zytosolische GC und somit das zytosolische cGMP über steigende NO-Levels aktiviert. Dies ist insofern problematisch, als dass 98% des zellulären cGMP über die zytosolische GC generiert werden und damit dem HBO-

Effekt auf die membranständige GC entgegenwirken. Aus diesem Grund kann der quantitative Effekt der CD-18-Polarisationshemmung über die Beeinflussung der membranständigen GC nicht abschließend geklärt werden (160). Zur Verdeutlichung der derzeit angenommenen Wirkmechanismen, sind die HBO-beeinflussbaren molekularen Abläufe der Leukozytenadhäsion nachfolgend grafisch dargestellt.

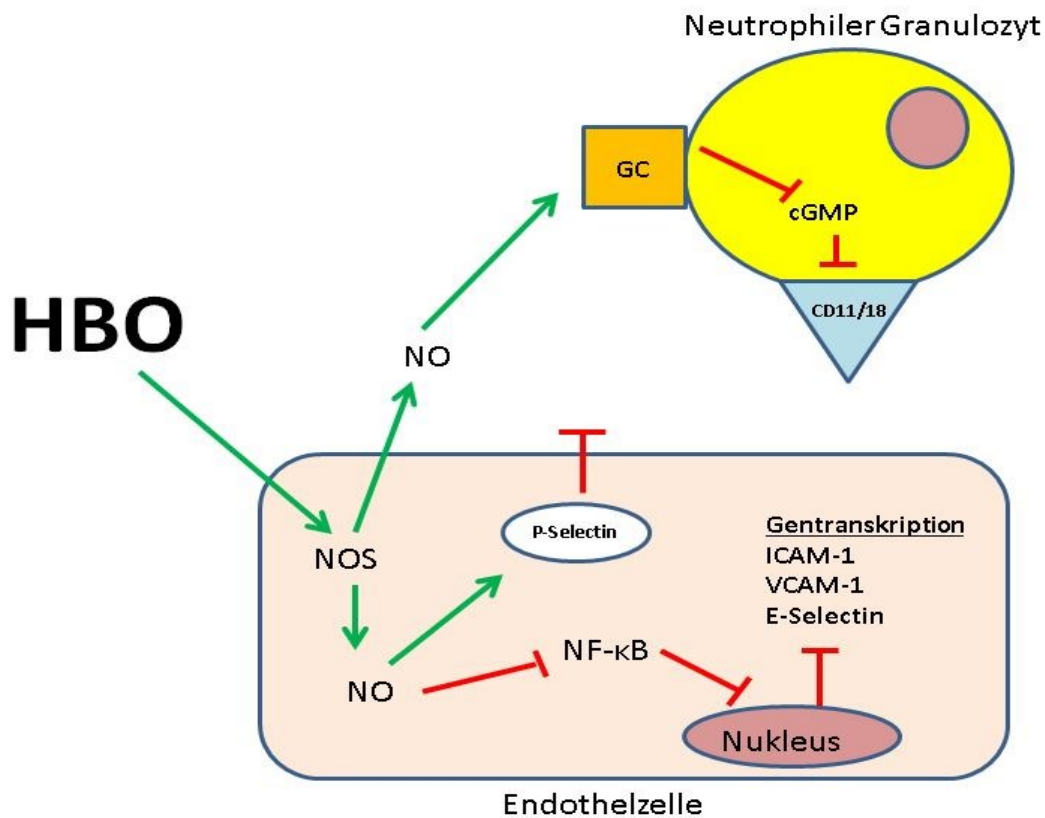


Abb. 22: HBO-Beeinflussung der Leukozytenadhäsion nach I-R (150)

3.3.2 HBO bei akuten traumatischen Ischämien – Crush-Verletzung und Kompartmentsyndrom

Akute traumatische Ischämien stellen Verletzungen vor allem der Extremitäten dar, bei denen es durch traumatische Gefäßrupturen, Gefäßkompressionen sowie Thrombosierungen zur akuten Störung der Mikro- und Makrozirkulation mit subsequenter Ischämie und Hypoxie des betroffenen Gewebes kommt. Klinische Manifestationen dieser traumatischen Ischämien stellen unter anderem die Crush-

oder Quetschverletzung (engl. Crush injury, CI) sowie das Kompartmentsyndrom (CS) dar (5, 161).

Crush-Verletzungen treten auf, wenn ein Körperteil in kurzer Zeit einem hohen Druck bzw. großer Kraft ausgesetzt wird. Dies ist in erster Linie dann der Fall, wenn der betroffene Körperteil von einem schweren Objekt getroffen bzw. zwischen zwei schweren Objekten eingeklemmt wird (5).

Definitionsgemäß liegen bei der CI Verletzungen zwei oder mehrerer Gewebe (Knochen, Muskulatur, Bindegewebe, Nerven, Gefäße) vor, wobei bedingt durch die Schwere der Verletzung die Vitalität und der Erhalt des Gewebes in Frage gestellt werden. Zudem ist bei diesen Verletzungen morphologisch ein fließender Übergang („Grauzone“) zwischen irreversibel zerstörtem und minimal traumatisiertem Gewebe charakteristisch (161).

Pathophysiologisch kommt es durch Hypoxie-induzierten Zelluntergang sowie rupturierte Blut- und Lymphgefäße zur zunehmenden Ausbildung eines interstitiellen Ödems. Die ödematöse Anschwellung des Gewebes führt ihrerseits wieder zur Störung der Mikrozirkulation sowie über Verbreiterung der Diffusionsstrecke von Gefäß zur Zelle zur Aggravierung der Ischämie. Letztendlich resultiert über diesen Circulus vitiosus aus Ischämie und Ödembildung eine Ausbreitung der Gewebeschädigung auf initial vitales Gewebe (3, 5). Ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus der Gewebeschädigung von Crush-Verletzungen läuft über den Ischämie-Reperfusionsschaden nach Wiederherstellung der Blutzufuhr ab. In diesem Zusammenhang führen die Leukozytendiapedese nach Reperfusion mit nachfolgender Freisetzung reaktiver Sauerstoffradikale sowie Thrombosierungen durch Leukozyten-Thrombozyten-Aggregate im Sinne des „No-Reflow“-Phänomens zur sekundären Ausbreitung des traumatischen Gewebeuntergangs (5, 162).

Als Folge der Crush-Verletzung kann, bei Einblutung in einen geschlossenen osteofibrösen Raum die Ausbildung eines akuten Kompartmentsyndroms resultieren. Per definitionem stellt das CS eine Gewebedruckerhöhung in einem anatomisch umschlossenen Raum bzw. Kompartiment dar (163, 164). Das akute CS kann prinzipiell in jeder Körperregion auftreten, wobei der Unterschenkel die häufigste Lokalisation einnimmt, jedoch auch extra-extremitäre Formen, wie das abdominelle CS beschrieben werden (163, 165). Durch den vor allem durch Einblutung und Ödembildung bedingten Druckanstieg im Kompartiment wird in

erster Linie der venöse Abfluss aus dem verletzten Areal behindert, wohingegen die arterielle Perfusion noch intakt bleibt (5). Als Folge der sukzessiven Volumenzunahme im Kompartiment wird zunehmend der arterio-venöse Druckgradient vermindert. Übersteigt nun der interstitielle Druck den kapillären Perfusionsdruck von 25-30mmHg, wird schließlich die Blutversorgung zum Kompartiment unterbrochen und die darin befindlichen Gewebe ischämisch (5, 161). Klinisch erfolgt beim akuten Kompartmentsyndrom hinsichtlich des Schweregrades eine Unterteilung in drohendes und manifestes Kompartmentsyndrom. Das drohende Kompartmentsyndrom mit weitgehend erhaltener Mikrozirkulation tritt vor allem durch stärkste Schmerzen bei noch fehlenden neuromuskulären Funktionsstörungen in Erscheinung. Pathognomisch ist in diesem Stadium der Muskeldehnungsschmerz, bedingt durch die Verkleinerung der Faszienloge (163). Beim manifesten Kompartmentsyndrom stehen neuromuskuläre Funktionsausfälle wie Hypästhesie, Muskelschwäche, Paralyse bei massiver Schmerzempfindung im Vordergrund. Das betroffene Muskelkompartiment ist prall gespannt, die Haut darüber weist teilweise Hautrötungen und Spannungsblasen auf. Unbehandelt sind beim manifesten CS stets irreversible neuromuskuläre Residualschäden zu erwarten (162, 163, 166). Manche Autoren stellen dem drohenden Kompartmentsyndrom noch das Stadium des „zu erwartenden Kompartmentsyndroms“ voran, bei welchem noch keine Symptomatik vorliegt, die Entwicklung eines CS jedoch aufgrund des Verletzungsmusters bzw. der prädisponierenden Befundlage als wahrscheinlich anzunehmen ist (162). Hier steht die frequentierte klinische Untersuchung der so genannten 6-p-Symptome im Vordergrund (162, 164).

- | | |
|----------------------|---|
| 1. pressure | ➤ Druckerhöhung im Kompartiment |
| 2. paresthesia | ➤ Sensibilitätsstörungen |
| 3. paresis | ➤ motorische Störungen |
| 4. pain with stretch | ➤ passiver Dehnungsschmerz |
| 5. pulses intact | ➤ erhaltene periphere Pulse |
| 6. pallor | ➤ Ausdruck der Mikrozirkulationsstörung |

Therapeutisch ist bei der Crush-Verletzung die frühzeitige chirurgische Intervention die entscheidende Maßnahme. Hierbei sollte die Priorität des Eingriffs einerseits auf der gefäßchirurgischen Wiederherstellung der Zirkulation zum verletzten Areal liegen. Andererseits ist ein Debridement von nekrotischem oder

unwiederbringlich zerstörtem Gewebe durchzuführen, wobei strikt auf den Erhalt von vitalem Gewebe am Randgebiet der Crush-Verletzung zu achten ist. Zur Stabilisierung von Frakturen wird zunächst ein Fixateur externe angebracht. Eine Verplattung bzw. Verschraubung von Knochenbrüchen ist in der Regel einem späteren Eingriff vorbehalten. Zur Infektionskontrolle wird zudem eine kalkulierte antibiotische Therapie eingeleitet (5).

Beim Kompartmentsyndrom ist im manifesten Stadium eine umgehende Fasziotomie durchzuführen, wobei diese zur Gewährleistung einer vollständigen Kompartimententlastung bis ins gesunde Gewebe erfolgen muss (5, 163).

Im drohenden Stadium des CS ist durch eine konservative Therapie wie Hochlagerung der Extremität (max. 10cm über Vorhofniveau), Spaltung von konstringierenden Verbänden, Mannitolgabe und hyperbarer Oxygenation ein Durchbrechen des Circulus vitiosus aus Ödembildung, Gewebedruckerhöhung und Perfusionsstörung noch möglich. Jedoch ist hier eine engmaschige klinische Kontrolle erforderlich, da bereits bei Überschreiten einer Ischämiedauer von 6 Stunden irreversible Funktionsausfälle zu verzeichnen sind. Daher sollte bei fehlender Symptombesserung nach 2-3-stündiger konservativer Therapie eine Entlastungsfasziotomie angestrebt werden (163).

Als gefürchtete Komplikation der Crush-Verletzung bzw. des Kompartmentsyndroms ist das so genannte Crush-Syndrom, die systemische Auswirkung des massiven Muskelzelluntergangs zu nennen. Bedingt durch die traumatische Rhabdomyolyse kommt es zur Anhäufung von Myoglobin, Harnsäure, Kalium und Phosphaten in hohen Mengen. Bei Reperfusion des Kompartments nach chirurgischer Entlastung werden diese toxischen Metaboliten in die systemische Zirkulation eingeschwemmt und können dadurch unter anderem zum akuten Nierenversagen (=Crush-Niere) oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen (164, 167).

Die Rationale für den Einsatz der hyperbaren Oxygenation bei akuten traumatischen Ischämien wie Crush-Verletzung und Kompartmentsyndrom ergibt sich aus drei, in dieser Situation greifenden, HBO-Wirkmechanismen:

1. Hyperoxygenation des ischämischen Gewebes:

Der unmittelbare Effekt der HBO ist die Hyperoxygenation des traumatisch geschädigten, ischämischen Gewebes. Durch eine HBO bei 2,4 ATA resultieren ein zehnfacher Konzentrationsanstieg des im Plasma gelösten Sauerstoffs und

dadurch eine dreifache Steigerung der O₂-Diffusionskapazität von Kapillare zur Zelle. Somit kann trotz gestörter Perfusion eine temporäre Aufrechterhaltung von bedrohtem Gewebe im Ischämieareal erzielt werden (5, 161, 162).

2. Ödemreduktion und Unterbrechung des Ödem-Ischämie-Kreislaufs

Durch die Hyperoxie-induzierte Vasokonstriktion, welche hauptsächlich im nicht-ischämischen Areal abläuft, wird der Blutfluss zur Crush-Verletzung bzw. betroffenem Kompartiment um etwa 20% reduziert. Bei erhaltenem venösem Abfluss ergibt dies eine Netto-Ödemreduktion von 20%. Als Folge dieser interstitiellen Druckentlastung tritt eine umgehende Verbesserung der Mikrozirkulation und Reduktion der Ischämie auf, wodurch in letzter Konsequenz der zu einem manifesten Kompartmentsyndrom führende Ödem-Ischämie-Kreislauf unterbrochen werden kann. Zwar scheint aus Sicht der Perfusion eine Vasokonstriktion die initiale Ischämie weiter zu verstärken, jedoch kompensiert der HBO-induzierte p_aO₂-Anstieg die Reduktion des Blutflusses hinsichtlich der Oxygenierung (5, 161, 162).

3. Abschwächung des Ischämie-Reperfusionsschadens

Vor allem bei schweren und prolongierten traumatischen Ischämien reduziert die HBO die I-R-bedingte Gewebeschädigung und trägt somit zum Erhalt von vitalem Gewebe der so genannten „Grauzone“ bei. Zentrale Mechanismen stellen hierbei die Verminderung der Neutrophilenadhäsion und –diapedese sowie Prävention der Lipidperoxidation dar (5, 161, 162).

Bei Definierung der Indikation bzw. Patientenselektion zur HBO sollen nach Strauss M.B. sowohl für die Crush-Verletzung als auch das Kompartmentsyndrom objektive Grading-Systeme herangezogen werden, um vor allem Patienten mit größtmöglich zu erwartendem Benefit der HBO unterziehen zu können (162). Daraus ergibt sich für die Crush-Verletzung eine Patientenauswahl anhand einer Kombination von Gustilo-Klassifikation für offene Frakturen mit einer 5-Parameter-Evaluierung des Patienten-Gesundheitsstatus. Die einzelnen Kriterien der 5-Parameter-Evaluierung sowie die Indikationsempfehlung bei der Crush-Verletzung sind in folgenden beiden Tabellen aufgeführt.

	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Aktivitäten des tgl. Lebens	uneingeschränkt	eingeschränkt	nicht möglich
Gefähigkeit	voll mobil	hausgebunden	nicht gehfähig
	minus ½ Punkt bei Verwendung von Gehhilfen		
Komorbiditäten	keine	beeinträchtigend	dekompensiert/ Endstadium
Raucher/ Kortisontherapie	keine	status post	aktuell
Neurologische Störung	keine	mild/mittel	schwer
<u>Interpretation:</u> 8-10 Punkte: gesunder Patient 4-7 Punkte: eingeschränkter aber kompensierter Patient 0-3 Punkte: dekompensierter Patient (Anmerkung: Vergabe von ½ Punkt bei intermediären Ergebnissen)			

Tab. 25: 5-Parameter-Evaluierung des Gesundheitsstatus zur Patientenselektion bei Crush-Verletzung (162)

Typ (Gustilo)	Beschreibung	HBO-Indikation nach Gesundheitsstatus		
		gesund	eingeschränkt	dekompensiert
I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wunde < 1cm ▪ minimale Weichteilschädigung ▪ saubere Wunde 	X	X	✓
II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wunde > 1cm ▪ mittelgradige Weichteilschädigung ▪ kein Weichteillappenausriss 	X	✓	✓
III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ausgedehnte Weichteilverletzung mit Gewebsverlust 			
IIIa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ausreichend Weichteilgewebe zum Wundverschluss 	X	✓	✓
IIIb	<ul style="list-style-type: none"> ▪ freiliegender Knochen ▪ Verlust von Weichteilgewebe ▪ Lappenplastik benötigt 	✓	✓	✓
IIIc	<ul style="list-style-type: none"> ▪ behandlungsbedürftige Gefäßverletzung 	✓	✓	✓

Tab. 26: Indikationsempfehlung zur HBO bei Crush-Verletzungen (162, 168)

Die Empfehlung von Strauss M.B. spricht sich somit für einen umgehenden HBO-Einsatz additiv zur chirurgischen Intervention vor allem bei Gustillo IIIb- und c – Traumata mit zu erwartenden Komplikationen aus. Bei Verletzungen geringeren Grades sollte die Indikation zur HBO individuell und in Abhängigkeit des Gesundheitsstatus des Patienten getroffen werden (162).

Die Indikation zur HBO beim Kompartmentsyndrom ist in Abhängigkeit des jeweiligen Stadiums zu treffen. Beim Stadium des „zu erwartenden CS“ ohne messbare Druckerhöhung sowie ohne klinische Symptomatik ist keine Indikation zur HBO gegeben. Im drohenden Stadium sollte bei Fällen, bei denen aufgrund manometrischer sowie klinischer Befunde noch keine Fasziotomie nötig ist, die HBO-Therapie gestartet werden um eine Progression zum manifesten CS zu verhindern. Das manifeste CS-Stadium hingegen verlangt in allen Fällen eine umgehende Fasziotomie. Die HBO wird hier nicht anstatt einer chirurgischen Intervention sondern nach Fasziotomie additiv zum Wundmanagement eingesetzt. Ebenso wie bei der Crush-Verletzung wird auch beim Kompartmentsyndrom zur Patientenselektion die 5-Parameter-Evaluierung des Gesundheitsstatus herangezogen (162).

Über die genaue klinische und manometrische Befundlage beim Kompartmentsyndrom und der sich daraus ergebenden Indikation zu HBO gibt folgende Tabelle Auskunft:

	A: klinische Symptomatik	B: Manometrie	HBO-Indikation
zu erwartendes CS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Symptomatik, aber prädisponierende Befundlage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Druckerhöhung 	→ keine HBO
drohendes CS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zunehmender Schmerz ▪ Hypästhesie ▪ Muskelschwäche ▪ Muskeldehnungsschmerz ▪ gespanntes Muskelkompartiment 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Druckanstieg bei wiederholten Messungen ▪ ≤ 45mmHg (gesunder Patient) ▪ ≤30-40mmHg (eingeschränkter Patient) ▪ ≤20-30mmHg (dekompensierter Patient) 	→ HBO bei: ≥ 3 aus A oder ≥ 1 aus B
manifestes CS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zunehmender schwerer Schmerz ▪ Anästhesie ▪ Paralyse ▪ extremer Muskeldehnungsschmerz ▪ straff gespanntes Muskelkompartiment ▪ Enzephalopathie, Myopathie und/oder traumatische Neuropathie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 45mmHg (gesunder Patient) ▪ ≥ 30-40mmHg (eingeschränkter Patient) ▪ ≥ 20-30mmHg (dekompensierter Patient) 	<ul style="list-style-type: none"> → HBO nach Fasziotomie bei: → ischämischem Muskel → unklarer Grenze zwischen vitalen und avitalem Gewebe → massiver Gewebsschwellung → bedrohtem Haut/Weichteillappen → residualer Neuropathie → deutlich eingeschränktem/ dekompensiertem Patient

Tab. 27: Indikationsempfehlung zur HBO beim Kompartmentsyndrom (162)

Hinsichtlich des HBO-Protokolls gelten für die Crush-Verletzung und das akute Kompartmentsyndrom ähnliche Verfahren. Beide Formen der akuten traumatischen Ischämien werden bei 2,4 ATA und 90-minütiger Behandlungsdauer therapiert. Dabei sollte bei der Crush-Verletzung der erste Tauchgang binnen 4-6 Stunden nach Verletzung durchgeführt werden. Das Schema für Crush-Verletzungen sieht eine 3-malige HBO-Anwendung am 1. Behandlungstag, gefolgt von je 2 Tauchgängen am 2.- 4. Behandlungstag vor. Je nach klinischer Befundlage (Wundinfektion, verspätete Wundheilung, problematische Weichteilrekonstruktion) ist die HBO-Therapie ab Behandlungstag 5 in 1-mal-täglicher Anwendung fortzuführen. Beim drohenden Kompartmentsyndrom sind für 24-36 Stunden zwei Tauchgänge pro Tag zur möglichen Vermeidung der Progression zum manifesten Stadium indiziert. Nach Fasziotomie wird zum Management verletzungsassoziierter Komplikationen sowie zur verbesserten Wundheilung eine 2-mal tägliche HBO-Therapie für 7-10 Tage bzw. je nach klinischer Befundlage darüber hinaus empfohlen (5, 162).

Die klinische Datenlage zur Anwendung der HBO bei akuten traumatischen Ischämien basiert fast ausschließlich auf kleinen retrospektiven Fallserien mit subjektiven Endpunkten. Eine Reihe von Berichten beschreiben die HBO bei CI und CS als hilfreich bzw. stellen fest, dass durch eine adjunktive HBO-Therapie in einzelnen Fällen Amputationen verhindert werden konnten. Jedoch sind schon aufgrund der meist fehlenden Graduierung der Verletzung die Ergebnisse dieser retrospektiven Berichte schwer vergleichbar (5).

Garcia-Covarrubias et al. führten 2005 ein systemisches Review zur Datenlage der HBO bei akuten traumatischen Ischämien im Zeitraum von 1966 bis 2003 durch und konnten dabei acht, die HBO favorisierende Studien in die Auswertung einbeziehen. Mit Ausnahme der doppelblinden, placebokontrollierten RCT von Bouachour et al. 1996 stellten jedoch alle Studien unkontrollierte, retrospektive Fallserien mit meist fehlender Verletzungsgraduierung nach Gustillo dar (169).

Nachfolgend sind die, die CI und CS thematisierenden Fallserien mit HBO-Protokoll und klinischem Outcome aufgeführt:

Autor	Patientenbeschreibung	HBO-Protokoll	HBO-Anzahl	Outcome
Monies-Chass et al. 1977 (170)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 Fälle mit akutem ischämischen Unterschenkeltrauma ▪ postoperative Ischämie bei allen Fällen 	2,8ATA/120min alle 4 Stunden postoperativ	n.a.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behebung der postoperativen Ischämie in 6 Fällen ▪ Zehenamputation in einem Fall
Shupak et al. 1987 (171)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 13 Fälle mit traumatischen Unterschenkelverletzungen ▪ 10 davon mit großen Gefäßverletzungen und Frakturen 	2,4ATA/90min, 2xtgl.	5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vollständiger Extremitätenerhalt in 8 Fällen ▪ Besserung der Ischämie in 4 Fällen ▪ 1 Amputation oberhalb des Knies ▪ 1 Amputation unterhalb des Knie
Strauss et al. 1989 (172)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 Fälle mit Compartment-Syndrom ▪ Gruppe 1: 10 Patienten mit Kompartimentdruck von 15-48mmHg ▪ Gruppe 2: 10 Patienten, unbekannter Kompartimentdruck 	<p>Gruppe 1: 2ATA/90min, 2-3xtgl.</p> <p>Gruppe 2: 2ATA/90min nach Fasziotomie</p>	<p>Gruppe 1: 12</p> <p>Gruppe 2: 36</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gruppe 1: vermeidbare Fasziotomie und folgenlose Abheilung in allen Fällen ▪ Gruppe 2: Quantifizierung des HBO-Benefits nicht möglich, jedoch deutliche Ödemreduktion sowie Erhalt von bedrohtem vitalem Gewebe ohne chirurgische Re-Intervention
Radonic et al. 1995 (173)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 13 Fälle mit traumatischer Gefäßverletzung des Unterschenkels ▪ 10 davon mit begleitenden Frakturen 	2,18ATA/ 60-120 min.	7-21	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beurteilung des Outcomes bei Entlassung nach „sehr gut“; „gut“ und „befriedigend“ ▪ „sehr gut“ : 2 Fälle ▪ „gut“ : 3 Fälle ▪ „befriedigend“ : 7 Fälle ▪ 1 Amputation unterhalb des Knies

Matos et al. 1999 (174)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 23 Fälle mit CI Gustilo-Grad IIIa-c 	2,36ATA/90min, 2-3xtgl.	12	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vollständiger Extremitätenerhalt in 20 Fällen ▪ 3 Fälle mit transtibialer Amputation
------------------------------------	---	----------------------------	----	---

Tab. 28: Studienergebnisse – HBO bei CI und CS (aus Garcia-Covarrubias 2005)

Die bis dato vorliegenden Ergebnisse des höchsten Evidenzgrades liefert die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, klinische Studie von Bouachour et al. über die Anwendung der HBO bei Crush-Verletzungen. Hierbei wurden 36 Patienten mit CI Gustillo-Grad II-III zu gleichen Teilen in eine HBO- und Placebo-Gruppe randomisiert. Patienten der HBO-Gruppe wurden einer 2-mal täglichen HBO bei 2,5 ATA und 90-minütiger Dauer an 6 aufeinanderfolgenden Tagen unterzogen. Die Placebogruppe durchlief dasselbe Schema bei 1,1 ATA unter Luftatmung. Die chirurgische und medikamentöse Grundtherapie war in beiden Gruppen ident. Die Ergebnisse zeigten, dass in der HBO-Gruppe signifikant mehr vollständige Wundheilungen ohne chirurgische Re-Intervention als in der Placebogruppe zu verzeichnen waren (HBO: 94,4% vs. Placebo: 55,6%). Durch eine Subgruppenanalyse hinsichtlich Schweregrad der Verletzung und Patientenalter konnte ermittelt werden, dass vor allem Patienten über 40 Jahre mit Gustillo-Grad II-III-Verletzungen von der HBO profitierten. Des Weiteren konnte durch die HBO die Anzahl chirurgischer Re-Interventionen signifikant gesenkt und Amputationen zu 100% vermieden werden. Hinsichtlich Heilungsdauer, Anzahl benötigter Verbandswechsel und Krankenhausaufenthalt war jedoch kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (175).

Ergebnisse	HBO (n=18)	Placebo (n=18)	Signifikanz
Komplette Wundheilung	17	10	✓
nekrotischer Gewebedefekt	1	8	x
chirurgische Re-Intervention	2 (1Patient)	8 (6 Patienten)	✓
Hauttransplantation	1	6	x
gefäßchirurgische Intervention	1	0	x
Amputation	0	2	x
Verbandswechsel	15,8	16,3	x
Heilungsdauer (Tage)	50,2	55,5	x

Tab. 29: Studienergebnisse Bouachour et al. 1996 (175)

Zur Objektivierung des HBO-Effekts wurden bei beiden Gruppen transkutane Sauerstoffmessungen nach dem 1., 4., 8., und 12. Tauchgang durchgeführt und daraus der bilaterale Perfusionsindex (BPI: $TcPO_2(\text{verletzte Extremität}) / TcPO_2(\text{gesunde Extremität})$) berechnet. Hier war nach 4-8 Tauchgängen in der HBO-Gruppe ein signifikant höherer BPI als Zeichen einer besseren Gewebeoxygenierung zu erkennen, wobei die BPI-Werte beider Gruppen sich nach dem 12. Tauchgang wieder annäherten (175).

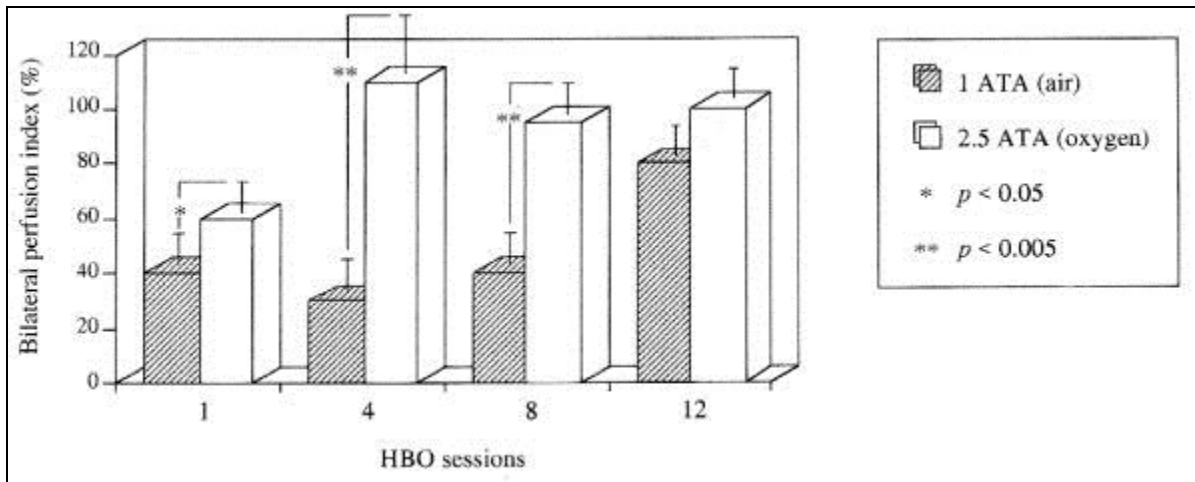


Abb. 23: Ergebnisse der transkutanen Oxymetrie (175)

Die Bestimmung des BPI ist nach Mathieu et al. vor allem hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine Amputation bei post-traumatischen Ischämien von Bedeutung. Bei einem BPI < 0,2 unter HBO (2,5 ATA) kann die Notwendigkeit einer Amputation mit 100%iger Spezifität vorhergesagt werden (176). Wie aus Abb.23 ersichtlich, war der BPI der HBO-Gruppe bei allen Messungen deutlich über dem Cut-off-Wert von 0,2 und somit in dieser Gruppe in allen Fällen eine Amputation abwendbar.

Aktuell ist die erste internationale, randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie zur Evaluierung des HBO-Effekts im akuten Behandlungsstadium schwerer Unterschenkelverletzungen in Durchführung. Die vom Alfred-Hospital der Monash-Universität Melbourne (Australien) koordinierte HOLLT-Studie (**H**yperbaric **O**xygen in **L**ower **L**imb **T**rauma) untersucht den Nutzen einer additiven HBO bei Tibiafrakturen mit schwerer Weichteilschädigung (ab Gustillo IIIb) im Vergleich zu einer rein chirurgischen und medikamentösen Traumatherapie. Ziel ist der Einschluss von 120 Patienten bis 2013, wobei nach aktuellem Stand weltweit 9 HBO-Zentren an der HOLLT-Studie beteiligt sind. Die in die HBO-Gruppe randomisierten Patienten werden dabei einer hyperbaren Oxygenierung bei 2,5 ATA und 90-minütiger Dauer für insgesamt 12 Tauchgänge zugeführt, wobei in den ersten drei Behandlungstagen eine 2-mal tägliche HBO zur Anwendung kommt. Die primären Endpunkte der HOLLT-Studie sind als akute verletzungsassoziierte Komplikationen definiert. Dabei wird innerhalb 2 Wochen nach Trauma das Auftreten einer signifikanten Gewebsnekrose und/oder

Wundinfektion dokumentiert. Sekundäre Parameter stellen unter anderem Amputationen, Fasziotomien, Wundheilungsdauer, Anzahl chirurgischer Re-Interventionen etc. dar. Zudem wird ein Follow-up über 24 Monate durchgeführt, in welches einerseits objektive Befunde wie Wundinfektion, Osteomyelitis, Wundheilungsstörungen, andererseits aber auch subjektive Parameter wie Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit und Schmerzintensität einfließen. Somit stellt die HOLLT-Studie die bisher erste Studie dar, bei welcher die Effektivität der HBO bei akuten traumatischen Ischämien in einem Langzeit-Follow-up evaluiert werden kann (177, 178).

3.3.3 HBO beim akuten Koronarsyndrom

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen nach wie vor die häufigste Todesursache westlicher Industrieländer dar (179). So erleiden in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa 700000 Menschen ein akutes Koronarsyndrom (ACS) auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit (180). Unter dem Terminus „Akutes Koronarsyndrom“ werden heute die Akutmanifestationen der KHK zusammengefasst, mit folgenden Entitäten (180).

- Instabile Angina pectoris (iAP)
- Nicht-ST-Hebungsinfarkt (non ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)
- ST-Hebungsinfarkt (ST-elevation myocardial infarction, STEMI)

Die Differenzierung der ACS-Manifestationen erfolgt dabei anhand des elektrokardiographischen Befundes in Verbindung mit der laborchemischen Bestimmung kardialer Nekrosemarker wie Kreatinkinase (CK), myokardspezifischer Kreatinkinase (CK-MB), Troponine und Myoglobine (181).

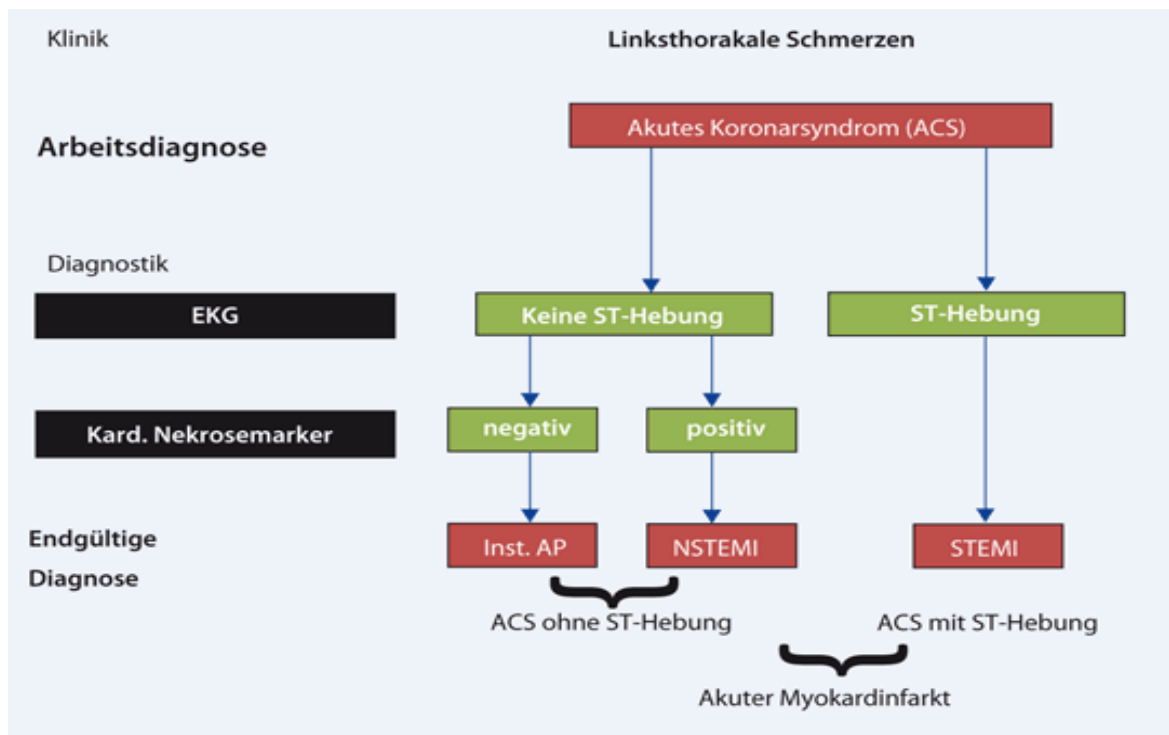


Abb. 24: Diagnostik des akuten Koronarsyndroms (181)

Beim akuten Myokardinfarkt resultiert nach Ruptur eines atherosklerotischen Plaques mit nachfolgender Koronarthrombose eine akut einsetzende Ischämie im Versorgungsgebiet des betroffenen Koronargefäßes. Dabei zeigen sich bereits 10 Minuten nach absoluter Ischämie zelluläre Myokardveränderungen mit Ödembildung und nach 4-6 Stunden irreversible myofibrilläre Läsionen, verursacht durch die beginnende Koagulationsnekrose (182).

Oberste Prämisse der initialen Therapie des akuten Myokardinfarkts stellt die Wiederherstellung der Perfusion des ischämisch geschädigten Herzmuskels dar. Durch eine perkutane Koronarintervention sollte beim STEMI binnen 90 Minuten nach medizinischem Erstkontakt eine interventionelle Dilatation des verschlossenen Koronarsegments mit Stentanlage erfolgen. Kann der Patient jedoch innerhalb von 2 Stunden keiner PCI zugeführt werden, ist weiterhin die medikamentös-thrombolytische Revaskularisierung indiziert (179).

Obgleich jedoch die umgehende Wiederherstellung der myokardialen Blutversorgung zur Reduktion von Infarktgröße und Mortalität führt, kann auch am Herzmuskel während Reperfusion eine Ausbreitung der Myokardnekrose auf initial vitales Gewebe im Sinne des Ischämie-Reperfusionsschadens beobachtet werden (183).

Der myokardiale Reperfusionsschaden wurde erstmals 1960 von Jennings et al. bei der Beschreibung der histologischen Veränderungen am reperfundierten, ischämischen Hunde-Myokard postuliert (184, 185). Die Schädigung des Herzens während der Reperfusion führt dabei zu vier verschiedenen klinischen Erscheinungsbildern als Ausdruck der kardialen Dysfunktion:

- Myocardial stunning: reversible kontraktile Dysfunktion für wenige Tage nach Reperfusion trotz wiederhergestelltem normalem Blutfluss (185)
- No-Reflow-Phänomen: unvollständige Wiederherstellung der kardialen Mikrozirkulation nach koronarer Revaskularisierung aufgrund von Embolisierungen durch Leukozyten-Thrombozyten-Aggregate (152, 185)
- Lethal reperfusion injury: Ausbreitung der myokardialen Nekrose auf initial erholungsfähiges, nicht ischämisches Gewebe (185)
- Reperfusionarrythmien (183)

Die Überlegung zur Anwendung der hyperbaren Oxygenation beim akuten Koronarsyndrom zur Terminierung des myokardialen Reperfusionsschadens ergibt sich aus den in Kapitel 3.3.1 beschriebenen Wirkungen der HBO auf den Ischämie-Reperfusionsschaden.

Eine der ersten experimentellen Daten bezüglich der HBO-Wirkung beim ischämischen Myokardinfarkt lieferte die tierexperimentelle Studie von Sterling et al. 1993. Hier zeigte sich bei den unter 2,5 ATA (30 Minuten) hyperoxygenierten Kaninchen in der histopathologischen Untersuchung eine Reduktion der Infarktfläche um 31,7% gegenüber einer normobaren Hyperoxie-Gruppe (1ATA, 100%O₂). Zudem wurde die Auswirkung zeitlich verschiedener HBO-Initiierungen im Ischämie-Reperfluationsablauf untersucht. Dabei war zu beobachten, dass eine Hyperoxygenierung sowohl während der Ischämie- als auch Reperfluationsphase, vor allem aber während beider Phasen zu einer signifikanten Reduktion der Infarktfläche im Vergleich zur NBO-Gruppe führt und somit zur myokardialen Protektion während und nach Infarzierung beiträgt. Jedoch scheint dieser protektive HBO-Effekt nur bei umgehender Anwendung während Reperfluationsbeginn zu greifen, da bereits bei einem 30-minütigem Delay der

myokardiale Ischämie-Reperfusionsschaden durch die HBO nicht mehr begrenzt werden konnte (186).

Basierend auf diesen Ergebnissen untersuchen aktuelle experimentelle Studien vor allem den Effekt einer HBO-Präkonditionierung vor Ischämie und Reperfusion auch im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit bei kardialen Revaskularisierungseingriffen wie der PCI und CABG (187-189). Cabigas et al. zeigten, dass eine HBO-Vorbehandlung mit 2,0 ATA / 60 Minuten gefolgt von einer 30-minütigen Ischämie und 180-minütigen Reperfusion zu einer signifikanten Reduktion der linksventrikulären Infarktfläche um 62% gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe führt. Des Weiteren konnte die Effizienz der hyperbaren Sauerstoffgabe gezeigt werden, da die HBO-behandelten Rattenherzen hinsichtlich der Begrenzung der Infarktfläche, sowohl der NBO-Gruppe als auch hyperbaren Normoxiegruppe überlegen waren (187).

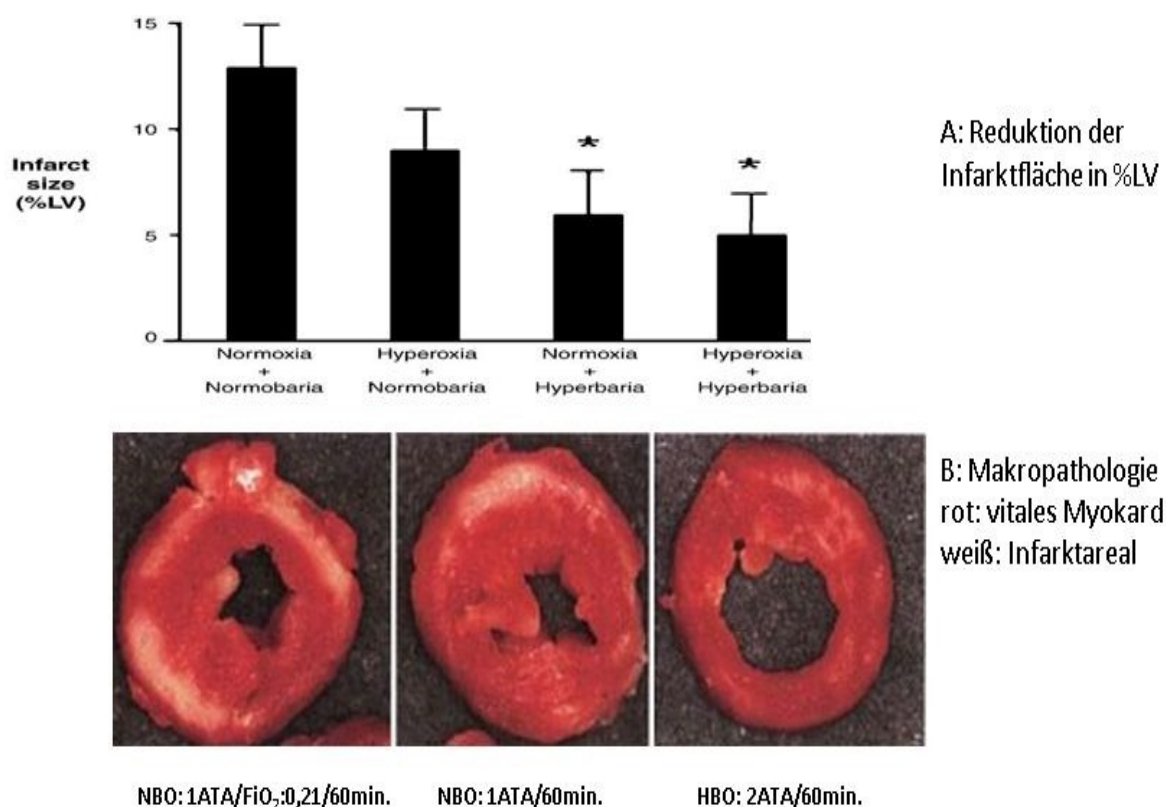


Abb. 25: Reduktion der kardialen Infarktfläche durch HBO (187)

Hinsichtlich des molekularen Wirkmechanismus der HBO wurde ausgehend von der Hypothese der NO-abhängigen Reduktion der Leukozytenadhäsion während Reperfusion (vgl. Abb.22) durch Westernblot-Analyse die Aktivität der

endothelialen Stickstoffmonoxidoxidase (eNOS bzw. NOS-3) untersucht. Dabei konnte in den HBO-behandelten Herzen eine signifikante Zunahme der NOS-3 um 22% gegenüber der normobar-normoxischen Kontrollgruppe verzeichnet und damit der NOS-3-abhängige Pathway bei der Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschaden untermauert werden (187).

Kim et al. untersuchten 2001 im Rattenexperiment, ob eine HBO-Vorbehandlung zur Induktion von antioxidativen Enzymen führt und so dem ROS-Anstieg während Reperfusion entgegenwirkt. In der Tat zeigte sich nach 5-maliger HBO-Präkonditionierung (3ATA/60min.) vor Ischämie und Reperfusion eine signifikante Steigerung der Katalaseaktivität um etwa 50% gegenüber der Kontrollgruppe, wobei dieser Effekt einzig bei der Katalase zu beobachten war. Weitere antioxidative Enzyme wie die Superoxiddismutase, Gluthationperoxidase und Gluthationreduktase wiesen keine signifikante Zunahme auf. Zur Verifizierung des HBO-vermittelten Anstiegs der Katalase auf transkriptioneller Ebene wurde eine Northernblot-Bestimmung der Katalase-mRNA durchgeführt, welche in allen drei Versuchsreihen (3,4 und 5 HBO-Vorbehandlungen) einen signifikanten Anstieg der Katalase-mRNA um 200-600% erbrachte. Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch Zugabe des Katalaseinhibitors 3-AT (=3-Amino-1,2,4 Triazol) zu einer weiteren HBO-Gruppe, wodurch die Katalasewirkung und so der infarktbegrenzende HBO-Effekt aufgehoben wurden (189).

Einen weiteren positiven Mechanismus der HBO-Präkonditionierung beim kardialen Ischämie-Reperfusionssyndrom zeigt die Studie von Han et al. 2008. Hierbei wiesen die Herzen von HBO-behandelten Ratten (2,5ATA/60min./2xtgl. für 2 Tage) sieben Tage nach ischämischem Ereignis eine signifikant höhere Kapillardichte, gemessen über den Nachweis von anti-CD-31/PECAM-1-Antikörpern, sowie signifikanten Anstieg der VEGF-Proteinkonzentration als Ausdruck einer gesteigerten Neokapillarisation gegenüber den Kontrollgruppen auf (188).

Interessanterweise zeigen die obig beschriebenen Studien, dass durch die HBO-Präkonditionierung vor myokardialer Ischämie durchaus ein präventiver Effekt erzielt werden kann und somit ein Widerspruch zu den Untersuchungen von Hong et al. 2003 bei muskuloskeletalem I-R besteht, welche einen rein therapeutischen aber nicht präventiven Effekt der HBO postulieren (vgl. Kapitel 3.3.1) (157).

Ein innovatives, auf dem Prinzip der HBO beruhendes Verfahren, greifen die experimentellen Studien von Johnson et al. 2004 und Spears et al. 2002 auf. Bei der so genannten flüssigen Sauerstofftherapie (AOT= aqueous oxygen therapy) wird körpereigenes Blut extern mit einer blasenfrei hyperoxygenierten Kristalloid-Lösung vermischt und nach dem Prinzip des Herzkatheters antegrad oder retrograd über den Sinus coronarius an das embolisierte Koronargefäß perfundiert. Dadurch kann ein p_{aO_2} von 1000-1400 mmHg lokal am infarzierten Areal erzielt werden, entsprechend einer HBO von etwa 2,0 ATA (190, 191).

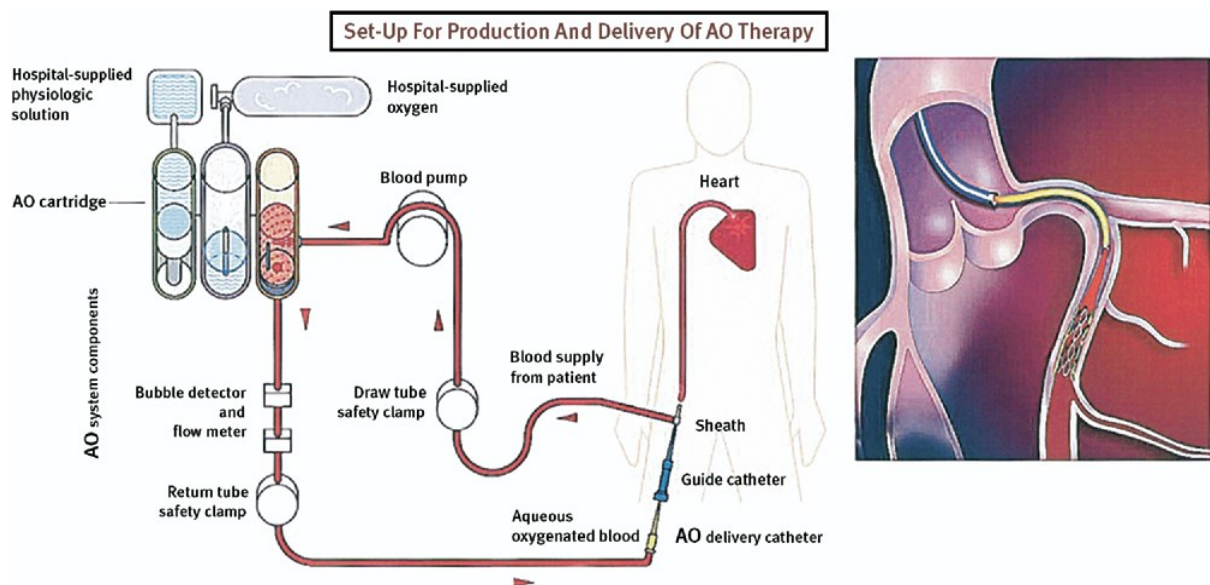


Abb. 26: Prinzip der flüssigen Sauerstofftherapie (aqueous oxygen therapy) (192)

Im Schweineexperiment von Johnson et al. zeigte sich dabei in der AOT-Gruppe eine signifikante Abnahme der Infarktfläche gegenüber der Kontrollgruppe, jedoch nur bei einer AOT simultan zum Reperfusionseintritt. Eine 30-minütig verspätete AOT konnte keine signifikante Infarktbegrenzung aufweisen, wodurch die Annahme von Sterling et al. unterstrichen wird, dass bereits nach einem Delay von wenigen Minuten die Schädigung am Myokard durch den Reperfusionsschaden nicht mehr ausreichend abzuwenden ist (186, 190).

Bei der Bestimmung der Myeloperoxidase als Marker für die Aktivität und Anzahl neutrophiler Granulozyten, lagen in allen drei Herzwandschichten die MPO-Level bei den Schweinen mit unmittelbarer AOT signifikant unter den Werten der verspäteten AOT-Gruppe und Kontrollgruppe, womit die hyperoxie-vermittelte Reduktion der Neutrophileninvasion bestätigt werden kann (190).

Die zwei Jahre zuvor durchgeführte, ähnliche Studie von Spears et al. stützt die Ergebnisse von Johnson et al., weist jedoch darauf hin, dass eine zeitliche Begrenzung der AOT von etwa 90 Minuten entscheidend für die Abnahme der Infarktfläche ist, da eine AOT über diesen Zeitraum hinaus wieder zur signifikanten Zunahme der Infarktfläche führte. Der Grund für dieses Phänomen liegt laut den Autoren darin, dass die ROS-bedingte Myokardschädigung durch die positive Beeinflussung des I-R im Sinne der Leukozytenadhäsionshemmung egalisiert wird, eine Hyperoxygenierung über 90 Minuten hinaus jedoch eine weitere Myokardschädigung über freie Radikalbildung bewirkt (191).

In der prospektiven, randomisierten AMIHOT-Studie (**A**cute **M**ycocardial **I**nfarction with **H**yperoxemic **T**herapy) konnte die Wirkung der AOT nach PCI zwar klinisch nicht bestätigt werden, jedoch zeigte eine Subgruppenanalyse einen positiven Effekt bei Vorderwandinfarkten, welche binnen 6 Stunden therapiert wurden. In dieser Gruppe war eine signifikante Verbesserung von Infarktfläche, ST-Strecken-Normalisierung, und regionaler Herzwandbewegung bei den AOT-behandelten Patienten zu verzeichnen (192).

Hinsichtlich der klinischen Datenlage zur HBO bei akutem Koronarsyndrom liegen derzeit zwei relevante Studien zur HBO mit thrombolytischer Therapie und eine Studie zur HBO mit perkutaner transluminaler Coronarangioplastie (PTCA) vor.

Bei der 1998 publizierten, randomisierten, prospektiven Multicenter-Studie (HOTMI: **H**yperbaric **O**xygen and **T**hrombolysis in **M**ycocardial **I**nfarction) zeigten sich in der HBO-Gruppe (2,0 ATA / 60 min.) gegenüber der reinen Thrombolyse-Gruppe eine frühere thorakale Schmerzfreiheit, niedrigere Creatinphosphokinase-Levels (CPK), sowie eine bessere LVEF bei Entlassung. Jedoch erreichten lediglich die Daten bezüglich der Schmerzfreiheit statistische Signifikanz (193). Der Grund für die fehlende Signifikanz fast aller Parameter könnte darin liegen, dass in dieser Studie die HBO durchschnittlich erst nach 71 Minuten post Thrombolyse und somit nach Reperfusionbeginn durchgeführt wurde und daher der myokardiale Reperfusionsschaden für eine effektive HBO bereits zu weit fortgeschritten war, so wie es bei Sterling et al. und Johnson et al. beschrieben wird (186, 190, 193).

	n	Thrombolyse	n	HBO+Thrombolyse	Signifikanz
Tod	63	2 (3,2%)	59	1 (1,7%)	X
CPK (nach 12Std.)	43	1,828 ± 1,654	41	1,690 ± 1,293	X
CPK (nach 24 Std.)	36	1,093 ± 1,200	36	1,028 ± 769,8	X
Zeit bis zur Schmerzfreiheit (min.)	41	614 ± 428	40	261 ± 99	✓
LVEF (%)	60	48,4 ± 12,9	57	51,7 ± 11,2	X

Tab. 30: Ergebnisse der HOTMI-Studie (Auszug) (193)

Dekleva et al. beurteilten 2004 den Effekt einer zur Thrombolyse additiven HBO hinsichtlich der linksventrikulären Auswurfleistung und Beeinflussung des kardialen Remodelings. Drei Wochen nach akutem Myokardinfarkt wiesen Patienten der Thrombolyse+HBO-Gruppe im Vergleich zur nicht hyperoxygenierten Thrombolysegruppe einen signifikant niedrigeren endsystolischen Volumensindex (ESVI: HBO 28,18 mL/m² vs. non-HBO 36,68 mL/m²) und enddiastolischen Volumensindex (EDVI: HBO 56,2 mL/m² vs. non-HBO 63,8 mL/m²) sowie eine signifikant höhere LVEF (HBO 50,81% vs. non-HBO 44,05%) auf. Des Weiteren ergab die Bestimmung der CPK-Levels als Marker für die Ausdehnung der infarzierten Myokardfläche eine signifikante Reduktion der CPK in der HBO-Gruppe gegenüber der non-HBO-Gruppe um 35% (CPK: HBO 989 U/L vs. non-HBO 1529 U/L). Es zeigt sich also, dass eine Kombination aus HBO und Thrombolyse beim akuten Myokardinfarkt einerseits zur Reduktion der akuten Ventrikeldilatation als Teil des kardialen Remodelings und dadurch zum Anstieg der linksventrikulären Auswurfleistung führt und andererseits die Ausdehnung der Infarktfläche begrenzen kann. Ob diese Effekte jedoch auf die HBO-Wirkung hinsichtlich des kardialen Reperfusionsschadens zurückzuführen sind, ist in dieser Studie nicht belegbar, da ein durchschnittliches Delay zwischen Thrombolyse und HBO von etwa 10 Stunden vorlag (194).

Sharifi et al. untersuchten 2004 die Effektivität einer zur PTCA additiven HBO bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris, vor allem hinsichtlich der Restenosierungsraten nach Herzkathetereingriffen. Dazu wurden Patienten mit geplanter PTCA zwei HBO-Tauchgängen bei 2,0 ATA / 90 Minuten unterzogen, wobei die erste HBO zwei Stunden vor oder unmittelbar nach dem Herzkatheter durchgeführt wurde und die zweite HBO nach 18 Stunden folgte. Innerhalb der ersten 8 Monate nach initialer Revaskularisierung musste bei 3 Patienten der HBO-Gruppe und 8 Patienten der non-HBO-Gruppe eine erneute

Koronarangiographie durchgeführt werden, in welcher keine der HBO-Patienten, jedoch 7 der non-HBO-Patienten eine signifikante Re-Stenose ($\geq 50\%$ des Gefäßlumens) aufwiesen. Zudem war, wie in nachfolgender Tabelle ersichtlich, die Rate an schweren kardialen Ereignissen in der non-HBO-Gruppe signifikant höher als in der HBO-Gruppe.

	HBO (n=24)	non-HBO (n=37)	Signifikanz
Tod	0	3	X
Myokardinfarkt	1	7	X
CABG	0	0	--
Revaskularisierung (PTCA)	0	8	✓
Angina pectoris (nach 8 Monaten)	1	9	✓
Gesamt	1	13	✓

Tab. 31: Studienergebnisse Sharifi et al. 2004 (195)

Die Daten dieser Studie zeigen, dass durch eine peri-interventionelle HBO die Restenoserate von gestenteten Herzkranzgefäßen signifikant gesenkt und in Verbindung damit das Auftreten schwerer kardialer Zweitereignisse im Follow-up vermindert werden kann. Die Ursache für die Hemmung der Re-Stenose durch die HBO kann durch die unter HBO schneller ablaufenden Wundheilungsprozesse von Mikroverletzungen des PTCA-Eingriffs erklärt werden. Es ist bekannt, dass die Re-Stenose von dilatierten Koronargefäßen durch Wundheilungsprozesse nach PTCA getriggert wird (195).

Generell lässt sich feststellen, dass die Effektivität der HBO beim akuten Koronarsyndrom experimentell belegbar ist, jedoch die klinische Umsetzung aufgrund begrenzter Ressourcen primär hyperbaren Zentren vorbehalten ist. Daneben ist die Fusion von hyperbarer Oxygenation und koronarer Revaskularisierung mit einem möglichst kurzem Delay technisch schwer umsetzbar. Eine mögliche Alternative könnte hier die obig erwähnte AOT bieten, die, beruhend auf dem HBO-Prinzip, mit geringem Aufwand auch während Herzkathetereingriffen durchgeführt werden könnte.

3.3.4 HBO in der Transplantationsmedizin

Organtransplantationen stellen durch die Entnahme eines perfundierten Organs, dem Aussetzen einer variabel langen Ischämiezeit und der Reperfusion im Empfänger eine iatrogene Form der akuten Ischämie dar. Während dieses Prozesses kommt es daher bei jeder Transplantation zur Ausbildung des Ischämie-Reperfusionsschadens, welcher bei Extremausprägung zur initialen Nichtfunktion des Transplantats mit Notwendigkeit einer Retransplantation oder Bridging-Verfahrens (Kardiale Assist Devices, ECCMO, Dialyse, MARS) führen kann (196). Im Folgenden wird auf die national sowie international häufigsten Organtransplantationen, Leber und Niere, bei denen zugleich die umfangreichste Datenlage zur HBO vorliegt, unter besonderer Berücksichtigung des Ischämie-Reperfusionsschadens eingegangen (197, 198).

3.3.4.1 HBO bei Lebertransplantationen

Als Folge von chronischen Lebererkrankungen im Endstadium, akutem Leberversagen sowie hepatischer Neoplasien, werden jährlich etwa 4000 Lebertransplantationen (LTX) in Europa und 6000 in den USA durchgeführt (199). Das heute deutlich bessere Outcome von Lebertransplantationen mit einem Einjahresüberleben von mehr als 90% und Fünf- bzw. Zehnjahresüberleben von mehr als 70% basiert vor allem auf Fortschritten in der Patientenselektion, Organerhaltung, Operationstechniken, perioperativem Management und immunsuppressiver Therapie (199, 200). Demgegenüber steht jedoch der sukzessiv zunehmende Bedarf an Spenderorganen, welcher zur Anwendung neuer Transplantationstechniken, wie Split-Leber, Lebendspende, Domino-Transplantation, Non-Heartbeating-Donor, sowie zur Verwendung von grenzwertig geeigneten Spenderorganen führt. Dabei werden Organe zur Transplantation freigegeben, welche im Vergleich zum Idealtransplantat eine suboptimale Organfunktion, basierend entweder auf zu geringer Organmasse oder minderwertigem Organgewebe (z.B. Steatohepatitis), aufweisen. Diese

Transplantate sind folglich empfänglicher für Schädigungen durch Ischämie bei Organentnahme, Organkonservierung sowie durch Reperfusion bei Implantation, wobei in der Transplantationsmedizin diese Schädigungsprozesse unter dem Begriff Ischämie-Preservations-Reperfusionsschaden (IPRI) zusammengefasst werden (200).

Der IPRI als Variante, des in Kapitel 3.3.1 beschriebenen Ischämie-Reperfusionssyndroms ist als eine der Hauptursachen der primären Organdysfunktion binnen 48 Stunden nach Transplantation aufzufassen, wobei die dabei ablaufenden Schädigungsprozesse einerseits durch die kalte Ischämiezeit während der Transplantatkonservierung und andererseits durch die warme Ischämiezeit unmittelbar vor Transplantation entstehen (199). Pathophysiologisch kommt es beim IPRI der Leber in erster Linie zur irreversiblen Schädigung von Sinusendothelzellen mit Ablösung von der Gefäßwand und Prolabieren in das sinusoidale Lumen. Durch die gestörte Endothelintegrität folgt eine verstärkte Leukozyten- und Thrombozytenadhäsion an mikrozirkulatorischen Gefäßen und Lebersinusoiden mit Ausbildung von Leukozyten-Thrombozyten-Aggregaten, wodurch im Sinne des „No-Reflow“-Phänomens Störungen der hepatischen Mikrozirkulation resultieren. Die mit der Reperfusion auftretende Kupffer-Sternzell-Aktivierung führt zur Ausschüttung von reaktiven Sauerstoffradikalen und Entzündungsmediatoren (u.a. TNF- α , IL-1, Interferon- γ) wodurch einerseits die zelluläre Lipidperoxidation angetrieben und andererseits die leukozytäre Chemotaxis verstärkt wird. Durch Hochregulierung von leukozytären Adhäsionsmolekülen, vermehrter Leukozytendiapedese und Sauerstoffradikalfreisetzung resultiert schließlich auch eine hepatozelluläre Schädigung. Die Extrusion abgestorbener Hepatozyten in die Lebersinusoide erschwert zudem die sinusoidale Perfusion und trägt so zum Circulus vitiosus aus Ischämie und Zelluntergang bei (196, 199).

Das nachfolgende histologische Präparat zeigt eine klinische Lebertransplantatdysfunktion 2 Tage nach LTX durch IPRI. Deutlich zu sehen sind Einblutungen in den Disse'-Raum sowie sinusoidale Obstruktionen mit erythrozytärem Inhalt.

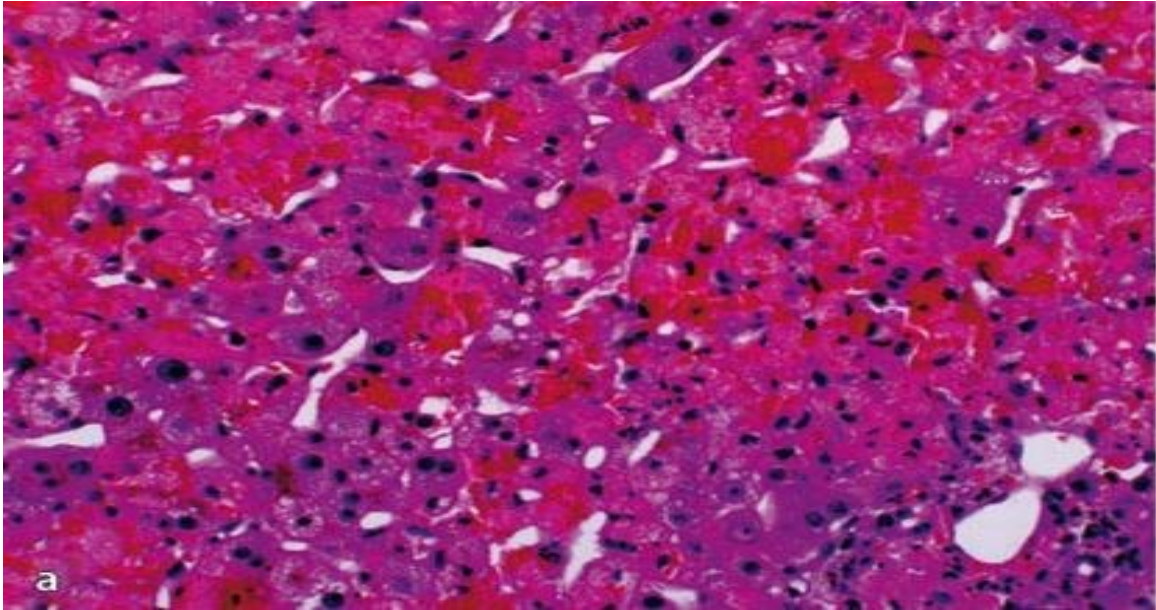


Abb. 27: IPRI der Leber bei klinischer Transplantatdysfunktion nach LTX (199)

Wie aktuelle experimentelle in-vivo Studien zeigen, setzt die HBO beim IPRI der Leber an mehreren Angriffspunkten an. So führt sowohl eine HBO-Behandlung als auch eine Präkonditionierung vor akuter hepatischer Ischämie als auch bei unmittelbarem Reperfusionbeginn (<30 Minuten) zu einer signifikanten Abnahme der Leukozytenadhäsion in den hepatischen Sinusoiden sowie post-sinusoidalen Venolen. Entscheidend ist in diesem Zusammenhang, ähnlich wie bei der kardialen Ischämie, jedoch eine HBO-Initiierung mit möglichst kurzem Delay, da bereits nach dreistündiger Reperfusion die Leukozytenadhäsion nicht mehr signifikant gesenkt werden kann (201, 202). Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang wohl auch eine etwaige Beeinflussung der Kupffer-Sternzellen, da erste Untersuchungen zeigen, dass durch die HBO eine Abnahme der Kupffer-Sternzell-mediierten Zytokinfreisetzung mit nachfolgender Neutrophilenaktivierung einhergeht (203). Weniger zeitabhängig als die Leukozytenadhäsion, scheint die HBO-induzierte Terminierung der hepatozellulären Lipidperoxidation zu sein. Gemessen an der MDA-Konzentration, war in mehreren Studien die Lipidperoxidation bei den HBO-behandelten Versuchsreihen signifikant geringer als in den Kontrollgruppen, wobei dieser Effekt bis zu einer HBO-Initiierung 3 Stunden post Reperfusionbeginn zu erkennen war und erst eine Verzögerung von 6 Stunden zwischen Reperfusion und HBO die Lipidperoxidation nicht mehr signifikant terminieren ließ (201, 202). Bezüglich des ROS-Paradoxon unter HBO

zeigt sich, dass eine HBO-Präkonditionierung vor hepatischer Ischämie zum Anstieg antioxidativer Enzyme führt, wodurch die gleichzeitige Sauerstoffradikalfreisetzung abgepuffert werden kann. Jedoch konnte in der diesbezüglich durchgeführten Studie von Yu et al. 2005 lediglich eine signifikante Zunahme der SOD- sowie GSH-Konzentrationen beobachtet werden. Zwar zeigte die Katalase einen ähnlichen Trend, jedoch ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz. Zudem gab es hinsichtlich der HBO-Anzahl unerklärbare Unterschiede, da ein signifikanter SOD-Anstieg lediglich bei 1-maliger, der GSH-Anstieg hingegen nur bei 3-maliger HBO-Präkonditionierung eintrat (204). Zur Quantifizierung der hepatozellulären Schädigung können bei Lebererkrankungen und –verletzungen mehrere Biomarker, wie die Transaminasen (ALT, AST, γ -GT), das Bilirubin, sowie die alkalische Phosphatase herangezogen werden. Jedoch kann in der Akutphase des hepatischen IPRI der HBO-Effekt auf die hepatozelluläre Schädigung aufgrund der fehlenden Beeinflussbarkeit der ischämischen Phase sowie einer Halbwertszeit der Transaminasen von etwa 3 Stunden nicht beurteilt werden. Dies spiegelt sich auch in aktuellen experimentellen Versuchen wieder, welche binnen 24 Stunden nach HBO keine signifikante Beeinflussung der Leberwerte zeigten (201, 205). Dass die HBO jedoch zur Protektion der Hepatozyten beiträgt und dies auch laborchemisch bestimmt werden kann, zeigt die, derzeit dem klinischen Setting der LTX am nahesten stehende, tierexperimentelle Studie von Tran et al. 2011. In der bis dato ersten HBO-Studie mit kalter Transplantatkonservierung konnten bei den HBO-behandelten Ratten nach 48 Stunden signifikant geringere γ -GT-, aP- sowie LDH-Werte gegenüber der Kontrollgruppe verzeichnet werden. In der histopathologischen sowie elektronenmikroskopischen Evaluierung konnte die hepatozelluläre Protektion zudem verifiziert werden. In den HBO-Versuchsreihen zeigte sich eine signifikante Abnahme von nekrotischen und apoptotischen Hepatozyten gegenüber der Kontrollgruppe mit einem Maximum bei 12 Stunden post Ischämie (205). Frühere Untersuchungen postulierten, dass durch die HBO lediglich eine Verschiebung des Zelltod-Pathways von Nekrose zur Apoptose erfolgt, jedoch zeigt hier die gleichzeitige Senkung der Apoptose- und Nekroseraten deutlich einen generell protektiven HBO-Effekt auf Hepatozyten (205). Elektronenmikroskopisch konnte zudem die HBO- vermittelte Hemmung des „No-Reflow“-Phänomens nach Reperfusion bestätigt werden, da Zeichen der

Mikrozirkulationsstörungen, wie blind endende Sinusoide oder eine verringerte Kapillardichte, wie sie die Kontrollgruppe aufwies, bei den HBO-Ratten weitestgehend verhindert wurden. Überdies wiesen die hyperoxygenierten Versuchsreihen im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant größere mikrovaskuläre Durchmesser sowie eine deutlich bessere Leberzellarchitektur auf. Auch zeigten die Leberpräparate der HBO-Versuchsreihen eine signifikant bessere endotheliale Zellintegrität mit weniger in das sinusoidale Lumen prolabierte, abgestorbenen Endothelzellen (205). Neben den protektiven Effekten scheint die HBO in der Akutphase nach LTX auch die hepatische Regeneration antreiben zu können. So führte die HBO zur rapiden Zunahme der hepatozellulären Proliferation, welche bereits 12 Stunden nach LTX signifikant über der Kontrollgruppe lag und bis zu 48 Stunden weiter anstieg. Interessanterweise war jedoch 7 Tage nach LTX die Zellproliferation in der HBO-Gruppe wieder normalisiert, die der Kontrollgruppe dagegen gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht (205). In Anbetracht dieser Ergebnisse kann daher bei der LTX im klinischen Bereich auch eine Anwendung der HBO bei Lebendspenden mit positiven Effekten für Spender und Empfänger angedacht werden.

Die klinische Datenlage zur HBO bei Lebertransplantationen ist bisher noch sehr begrenzt und thematisiert hauptsächlich die Anwendung der HBO bei Leberarterienthrombose nach LTX. Die hepatische Arterienthrombose der Leber (HAT) stellt eine vaskuläre Akutkomplikation nach LTX mit einer Inzidenz von 3-9% aller orthotopen Lebertransplantationen dar. Neben hämodynamischen und immunologischen Faktoren, hyperkoagulativen Zuständen und chirurgischen Techniken, wird auch der Ischämie-Reperfusionsschaden für die HAT verantwortlich gemacht. Die klinische Präsentation unterliegt dabei einer großen Variabilität abhängig vom Ausmaß und Zeitpunkt der Thrombosierung und reicht von transientem Transaminasenanstieg, Leberabszess, Cholestase, Cholangitis, und Gallengangstenose bis hin zum akuten Leberversagen und Destruktion des biliären Systems. Letztere erfordern dabei die umgehende Re-Transplantation, welche in bis zu 46% der HAT-Fälle erforderlich ist (206).

Neben mehreren, die HBO favorisierenden, Fallberichten zur Leberarterienthrombose nach LTX liegt aktuell eine retrospektive Studie über den Einsatz der HBO bei transplantationsassoziiertem HAT bei Kindern vor (207-210).

In den Untersuchungen von Mazariegos et al. 1999 konnte eine zur Standardtherapie (Antibiose, Drainage von intrahepatischen Abszessen und Gallengangsstenosen, Re-LTX) additive HBO die Anzahl der Re-Transplantationen zwar nicht senken, jedoch die Zeit bis zur Notwendigkeit einer Re-LTX von 12,7 auf 157 Tage signifikant verlängern. Zudem lag, obgleich ohne statistische Signifikanz, die 5-Jahres-Überlebensrate in der HBO-Gruppe mit 94% deutlich über der non-HBO-Gruppe (59%). In der pathologischen Untersuchung wiesen die nach Organversagen explantierten Erst-Transplantate der HBO-Gruppe signifikant geringere morphologische Schäden wie konfluente hepatozelluläre Nekrosen, Leberabszesse, nekrotisierende Cholangitiden sowie submassive Infarzierungen auf als die nicht-hyperoxygenierten Lebern. Zudem konnte in der HBO-Gruppe die Ausbildung einer hepatischen Gangrän komplett vermieden werden. Diese in der HBO-Gruppe besseren morphologischen Ergebnisse können neben der Beeinflussung des Reperfusionsschadens unter anderem durch die früher einsetzende Kollateralenbildung in der HBO-Gruppe erklärt werden (210).

Neben der Leberarterienthrombose liegt derzeit noch eine kleine retrospektive Studie über den Effekt der HBO bei Lebendspenden hinsichtlich der Morbidität der Organspender vor. Hier zeigten die Spender der HBO-Gruppe an mehreren postoperativen Tagen signifikante Abnahmen der hepatischen Biomarker (ALT, Bilirubin, Gallensäure) sowie höhere Albuminkonzentrationen als die non-HBO-Patienten, als Ausdruck einer schnelleren Leberregeneration mit besserer Syntheseleistung (211).

Hinsichtlich des HBO-Schemas bei Lebertransplantationen sind die derzeitigen experimentellen und klinischen Daten mit einer Anwendung bei 2,4-2,5 ATA für 90-120 Minuten sehr kongruent und unterscheiden sich kaum vom HBO-Schema bei Infektionskrankheiten oder Wundheilungsstörungen (201, 204, 205, 210). Wie jedoch die experimentellen Ergebnisse von Tran et al. 2012 zeigen, ist beim hepatischen Reperfusionssyndrom im Gegensatz zur kardialen Ischämie ein längeres Delay zwischen Reperfusions- und HBO-Beginn möglich, was auf gewebespezifische Unterschiede des Ischämie-Reperfusionssyndroms schließen lässt (205).

Der Grund für die aktuell noch sehr dünne klinische Datenlage und HBO-Anwendung bei Lebertransplantationen liegt unter anderem im hohen

medizinischen, technischen und nicht zuletzt finanziellen Aufwand der HBO bei LTX. Das Problem, schwer kranke, intensivpflichtige Patienten mit möglichst kurzer Zeitverzögerung nach Operation zur HBO-Einheit zu befördern sowie die dafür benötigte medizinische Infrastruktur begrenzen den HBO-Einsatz bei LTX hauptsächlich auf Transplantationszentren mit HBO-Abteilung (200). Jedoch zeigen die aktuellen experimentellen sowie klinischen Daten, dass die HBO in Zeiten des steigenden Bedarfs an Spenderorganen sowohl für den Empfänger als auch Organspender positive Effekte aufweist und die klinische Anwendung bei ausgewählten LTX-Fällen durchaus gerechtfertigt ist.

3.3.4.2 HBO bei Nierentransplantationen

Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit Indikation für ein Nierenersatzverfahren stehen entweder die chronische Dialysebehandlung (Hämo- oder Peritonealdialyse) oder die Nierentransplantation (NTX) zur Verfügung, wobei die NTX sowohl hinsichtlich der Mortalität als auch Lebensqualität der Dialyse überlegen ist (212). Laut Angaben des Österreichischen Bundesinstituts für Gesundheitswesen waren 2011 995 Menschen pro Mio. Einwohner auf eine Nierenersatztherapie angewiesen. Zwischen 2007-2011 wurden in Österreich insgesamt 1713 Nierentransplantationen durchgeführt, wobei die Wartezeit auf ein Transplantat im Schnitt 41,7 Monate betrug (198). Ähnlich wie bei Lebertransplantationen führt der steigende Bedarf an Spendernieren zur Ausweitung der Beurteilungskriterien transplantierbarer Nieren und Verwendung von suboptimal geeigneten Organen. Diese „impaired organs“ weisen eine größere Anfälligkeit für den Ischämie-Preservations-Reperfusionsschaden nach Transplantation auf, welcher als Hauptursache der verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantats (delayed graft function, DGF) gilt (212, 213).

Die DGF, welche bei 20-40% der transplantierten Nieren beobachtet wird, beschreibt eine akute Nierendysfunktion in der unmittelbaren postoperativen Phase mit Dialysepflichtigkeit in den ersten 7 Tagen nach Transplantation. Weitere Definitionskriterien der DGF umfassen eine Urinproduktion kleiner 1200 mL/Tag oder ein Abfallen des Serumkreatinins von weniger als 10% in 48 Stunden nach

NTX (214). Das morphologische Korrelat der DGF stellt die akute Tubulusnekrose (ATN) dar. Histologisch sind hierbei vor allem Tubuluszellnekrosen mit intratubulären Detritusakkumulationen, tubuläre Dilatationen, ein interstitielles Entzündungsinfiltrat sowie eine vermehrte Mikrokalzifikation zu finden (215, 216). Interessanterweise scheinen vor allem Podozyten, peritubuläre Endothelzellen sowie proximale Tubuluszellen durch die kalte Ischämiezeit während der Transplantatkonservierung geschädigt zu werden, wohingegen die warme Ischämiezeit hauptsächlich zu Nekrosen der proximalen Tubuluszellen führt (212). Hinsichtlich der für die DGF prädisponierenden Faktoren ist zwischen Spender-assoziierten Risikofaktoren wie Alter des Spenders, kardiovaskuläre oder metabolische Vorerkrankungen (Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Adipositas), Todesursache (hohes DGF-Risiko bei cerebrovaskulärer Ursache) und Empfänger-assoziierten Risikofaktoren zu unterscheiden. Letztere beinhalten unter anderem die Form und Dauer des Dialyseverfahrens vor NTX mit geringerer Inzidenz der DGF bei Peritonealdialyse als bei Hämodialyse sowie die Art des eingesetzten Immunsuppressivums. So hat bei Auftreten der DGF eine umgehende Dosisreduktion von Calcineurininhibitoren zu erfolgen. Ebenso zeigte sich, dass sich Interleukin-2 oder Basiliximab positiv auf die DGF auswirken, wohingegen Sirolimus zu einer erhöhten Rate an DGF führt (216). Die wohl wichtigste prophylaktische Maßnahme stellt jedoch die Verkürzung der kalten und warmen Ischämiezeit mit Reduktion des IPRI dar (212, 216). Entgegen früherer Meinung eines rein akuten, selbstlimitierenden Verlaufs der DGF zeigen neuere epidemiologische Daten, dass bei Patienten mit DGF akute Rejektionen sowie Transplantatverluste signifikant häufiger als bei Nierentransplantationen ohne primäre Organdysfunktion eintreten (217). Aus diesem Grund steht neben neuen therapeutischen Strategien wie antioxidativen und anti-inflammatorischen Substanzen auch die hyperbare Oxygenation im Fokus der experimentellen Forschung (213, 218).

Die ersten experimentellen Untersuchungen bezüglich der Anwendung der HBO bei der NTX aus den 1960-70er Jahren bezogen sich vor allem auf die Beeinflussung der Organkonservierung nach Explantation (218). Vorreiter auf diesem Gebiet war die Gruppe um Lillehei et al., welche den Effekt unterschiedlicher HBO-Drücke in Verbindung mit Hypothermie auf die Konservierungszeiten sowie funktionellen und morphologischen

Transplantatenergebnisse untersuchten. Sie zeigten im Hundemodell, dass die Nieren bei Konservierung unter 4°Celsius und 3 ATA nach 24 Stunden zwar vitales jedoch funktionsloses Gewebe aufwiesen. Demgegenüber waren die Nieren bei Inkubation unter 4°C und 10-15 ATA nach 48 sowie 72 Stunden sowohl morphologisch vital als auch funktionsfähig (219). Dass jedoch eine beliebige Erhöhung des Umgebungsdrucks bei Transplantatkonservierung nicht linear mit einem besseren Organerhalt einhergeht, zeigten die Ergebnisse von Ladaga et al., bei denen sehr hohe Drücke von 15-50 ATA zur Aggravation der renalen Schädigung beitrugen. Die geringsten renalen Schäden wurden dabei bei 5-10 ATA beobachtet (220). Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch canine in-vivo Studien, welche die Effektivität von Hypothermie und HBO bei Auto-NTX untersuchten. Nach 24-stündiger Organkonservierung unter Hypothermie, HBO (2-3ATA) und Kombination aus Hypothermie und HBO überlebten 75% der Tiere der Kombinationsgruppe die 3-wöchige Studiendauer, wohingegen alle Tiere der jeweils isolierten HBO bzw. Hypothermiegruppe verstarben. Die histopathologische Untersuchung der isolierten Hypothermie bzw. HBO-Gruppen zeigte ein ausgedehntes nekrotisches und hämorrhagisches Nierenparenchym mit Leukozyteninfiltration und komplettem Verlust der nukleären Färbung. Im Gegensatz dazu waren bei der Kombinationsgruppe aus HBO+Hypothermie lediglich sporadische tubuläre Schwellungen zu finden (221).

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse auf dem Gebiet der Transplantatkonservierung sind die zugrunde liegenden Mechanismen der HBO bis dato noch weitgehend unerforscht. So gibt es unter anderem Zweifel, ob bei der Organkonservierung mit HBO tatsächlich ausreichend Sauerstoff durch die kapsuläre Membran der Niere diffundiert. Neben einer möglichen Reduktion der Kaliumfreisetzung und Milchsäurebildung als Folge einer verbesserten Sauerstoffdiffusion wird auch eine durch die HBO vermittelte Verringerung des zellulären Metabolismus in der Konservierungsphase diskutiert (218).

Nach der Einführung neuer, effektiverer Konservierungsmittel in den 1980ern sank das Interesse an der HBO-Anwendung bei der Nierentransplantatkonservierung merklich ab, auch bedingt durch die geringe und zu wenig aussagekräftige experimentelle Datenlage. Zudem war und ist die HBO-Anwendung bei NTX aus organisatorischer und medizinisch-infrastruktureller Sicht weitestgehend HBO- und

Transplantationszentren vorbehalten und bleibt daher dem alltäglich klinischen Gebrauch verwehrt (218).

Der Fokus der aktuellen experimentellen HBO-Forschung liegt derzeit vor allem auf der Beeinflussung des Ischämie-Reperfusionsschadens nach NTX auch im Hinblick auf die therapeutische Anwendbarkeit bei der akuten Tubulusnekrose bzw. „delayed graft function“. So zeigt sich in mehreren Rattenexperimenten mit renaler Ischämie und Reperfusion, dass sowohl eine HBO-Präkonditionierung als auch die Anwendung nach Reperfusionsbeginn zur signifikanten Abnahme der unter Ischämie gestiegenen Nierenretentionsparameter BUN und Kreatinin führt, wobei in manchen Versuchsreihen sogar ein Absinken auf Werte der ischämiefreien Kontrollgruppen erreicht wurde (222-224).

Des Weiteren kann bei umgehender HBO-Initiierung nach Reperfusionsbeginn eine signifikante Reduktion der neutrophilen Zellinvasion um ca. 58% gegenüber den nicht-hyperoxygenierten Nieren verzeichnet werden (223). Wie sehr dies bei der Niere wiederum von der zeitlichen Verzögerung zwischen Reperfusion- und HBO-Beginn abhängt, wird anhand der Daten von Ramalho et al. 2012 ersichtlich. Hier konnte die HBO mit einem Delay von 6 Stunden nach Reperfusion keine signifikante Reduktion der Makrophagen, welche auch über die CD11b – ICAM-1 – Bindung ins Gewebe invadieren, gegenüber der I-R-Gruppe zeigen (222). Neben der Beeinflussung der Leukozytendiapedese als Teil des I-R-Pathomechanismus liefern aktuelle Daten auch positive Ergebnisse hinsichtlich der Schädigung durch freie Radikalbildung. Dabei wurde in der Pilotstudie zur HBO-Präkonditionierung bei renalem I-R von Gurer et al. 2006 bei den HBO-Ratten sowohl eine signifikante Reduktion der zellulären Lipidperoxidation (gemessen an der MDA-Konzentration) als auch Zunahme des Antioxidans GSH beobachtet (225). Bestätigt wurden diese Daten von Xiazhou et al. 2011, welche neben MDA-Reduktion und SOD-Anstieg in der HBO-Versuchsreihe vor allem eine signifikante Induktion der Hämoxxygenase 1 verzeichneten (224). Wie nachfolgende Grafik verdeutlicht, beeinflusst die HO-1 über die Spaltung von Häm in Biliverdin, Fe^{2+} und Kohlenmonoxid mehrere Mechanismen des renalen I-R. So führt die Bildung der antioxidativ wirkenden Metabolite Biliverdin und Ferritin zur Abpufferung freier Radikale, CO zur Steigerung der renalen Durchblutung und Reduktion der Plättchenaggregation und die HO-1 zur Hemmung der leukozytären

Infiltration über den NF-κB-abhängigen Pathway der leukozytären Adhäsionsmoleküle (226).

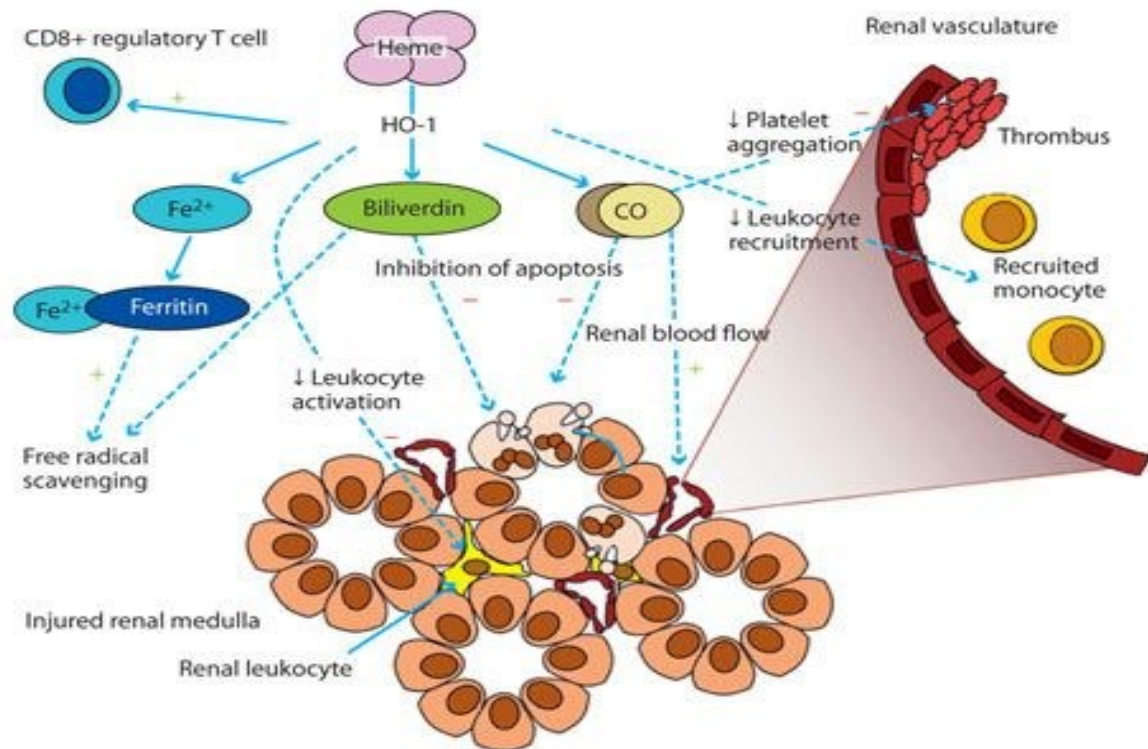


Abb. 28: Wirkung der HO-1 beim renalen I-R (226)

Interessanterweise kann ähnlich wie bei der bereits beschriebenen NO- und VEGF-Induktion auch bei der HO-1 eine Aktivierung sowohl durch Hyperoxie als auch Hypoxie festgehalten werden, was sehr wahrscheinlich als Antwort auf die vermehrte ROS-Bildung unter beiden Oxygenierungszuständen zu verstehen ist (224, 226).

Wie sehr jedoch die Hemmung des renalen Reperfusionsschadens von der Oxygenation unter hyperbaren Bedingungen abhängt, zeigt sich anhand des Kaninchenexperiments von Zwemer et al. 2000, bei welchem die hyperoxygenierte Reperfusion unter 1 ATA zur signifikanten Aggravation der renalen Schädigung beitrug (227). Demgegenüber zeigen mehrere experimentelle HBO-Studien, bei Durchführung unter 2,5-2,8 ATA und 60-75-minütiger Dauer histologisch eine signifikante Reduktion des renalen I-R, ausgedrückt in geringerer tubulärer Epithelzellschwellung, tubulärer Dilatation, epithelialer und endothelialer Nekrose, hyaliner Membranbildung und in der Summe daraus in einem signifikant geringeren renalen Schädigungs-Score (injury score) (222-225).

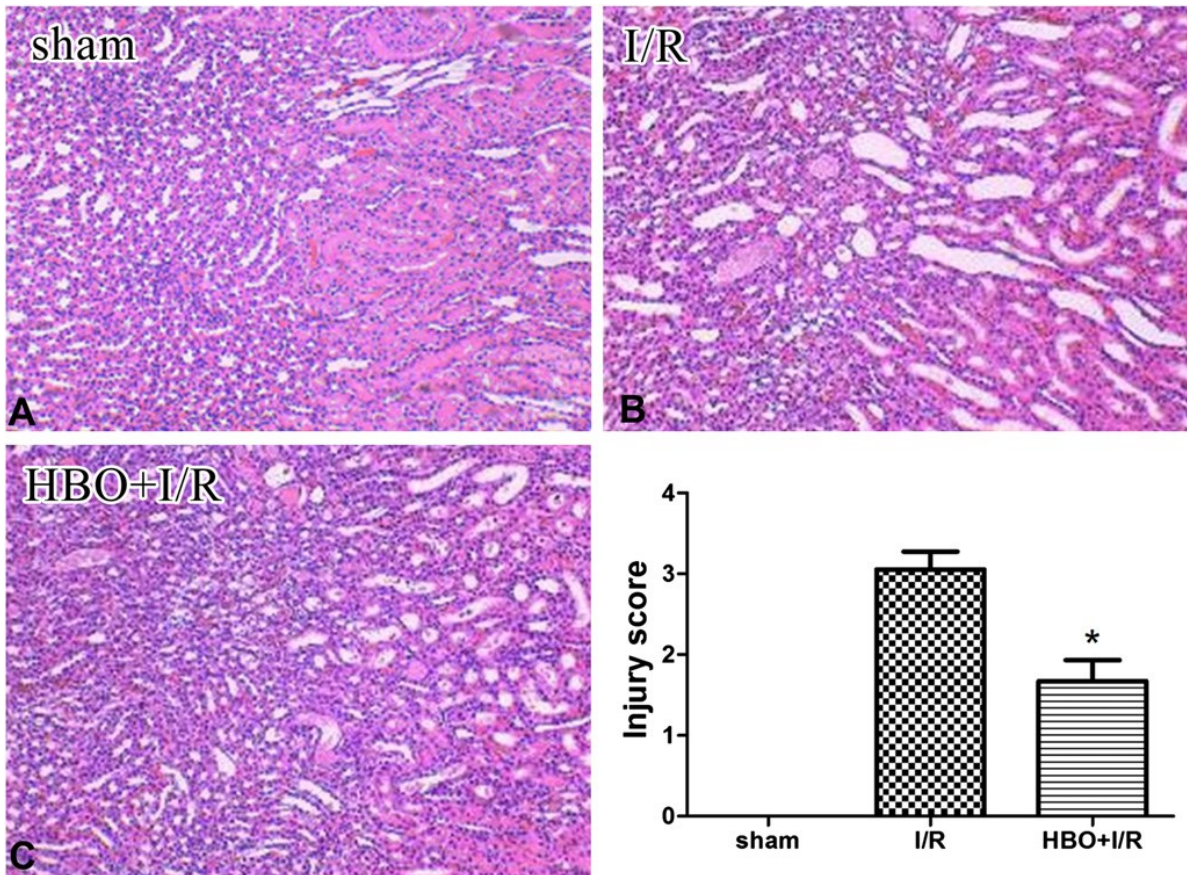


Abb. 29: Histopathologische Veränderungen beim renalen I-R +/- HBO (224)

Es liegen bis dato keine klinischen Studien über die Anwendung der HBO bei der NTX vor, sei es in Bezug auf die Organkonservierung, Spenderpräkonditionierung oder Organempfängerbehandlung nach Transplantation. So kann auf der Grundlage weniger klinischer Case-Reports über die HBO bei Organkonservierung sowie Präkonditionierung von heart-beating-Spendern keine allgemeine Aussage über die klinische Wertigkeit der HBO bei der NTX getroffen werden (219, 228). Jedoch sollte zukünftig auf der Basis der aktuellen experimentellen Studienlage eine HBO-Anwendung zur Vorbeugung der DGF bei den „impaired organs“ durchaus diskutiert und mit klinischen Studien belegt werden.

3.3.5 HBO beim akuten ischämischen Insult

In den westlichen Industrieländern stellt der Schlaganfall nach Myokardinfarkten und Malignomen die dritthäufigste Todesursache und die am häufigsten zur dauerhaften Invalidität führende Erkrankung dar (229). Unter dem Begriff „akuter Schlaganfall“ oder „Insult“ wird ein akut auftretendes neurologisches Defizit zerebrovaskulärer Ursache verstanden, wobei eine Unterscheidung in ischämischen und hämorrhagischen Insult getroffen wird. Dabei treten ischämische Hirninfarkte mit einer Häufigkeit von 85% deutlich häufiger als zerebrale Hämorrhagien auf, welche nur jeden 6-7 Schlaganfall ausmachen (230). Früher wurde vom vollendeten Hirninfarkt (engl. „completed stroke“) die transitorische ischämische Attacke, kurz TIA, abgegrenzt, jedoch zeigt die moderne Bildgebung mittels diffusionsgewichteter MRT, dass bei 40% der TIA-Fälle mit Symptombdauer über einer Stunde Hirnläsionen detektierbar sind, die TIA daher als Hirninfarkt mit schneller und vollständiger klinischer Rückbildung zu verstehen ist (230).

Pathophysiologisch tritt beim akuten ischämischen Insult der Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes mit nachfolgender kritischer Minderperfusion des zu versorgenden Hirnareals auf. Hinsichtlich der Ätiologie kann dabei eine Unterteilung der ischämischen Insulte nach den 5 häufigsten Ursachen erfolgen (229, 230).

1. Atherothrombotischer Verschluss oder arterioarterielle Embolie extra- und intrakranieller Gefäße
2. kardioembolische Infarkte, insbesondere bei Vorhofflimmern oder persistierendem Foramen ovale
3. zerebrale Mikroangiopathie mit subkortikalen lakunären Infarkten
4. spezifische, seltene Ursachen: Gefäßdissektionen, Vaskulitiden, thrombophile Diathesen, genetische Syndrome
5. kryptogene Insulte mit oder ohne suffizienter ätiologischer Abklärung

Die klinische Symptomatik des akuten Schlaganfalls ist abhängig vom jeweils betroffenen Gefäßgebiet. So kommt es bei proximalen Verschlüssen der Arteria cerebri media zu kontralateralen brachiofacial betonten Hemiparesen, globaler Aphasie, Dysarthrie oder Neglekt. Verschlüsse der A. cerebri anterior hingegen

bedingen vor allem beinbetonte Hemiparesen und beim Befall der A. cerebri posterior steht die homonyme Hemianopsie im Vordergrund. Bei Verschlüssen des vertebrobasilären Stromgebiets einschließlich der Basilaristhrombose sind unterschiedlich ausgeprägte, fluktuierende Paresen, Vigilanzstörungen sowie Kleinhirn- und Hirnstammsymptome wie Doppelbilder, Drehschwindel, Erbrechen, Nystagmus oder Ataxie charakteristisch (231).

Die Diagnostik bei Verdacht auf einen ischämischen Insult beginnt nach unmittelbarer Sicherung der Vitalparameter, Legen eines peripheren Zugangs und Abnahme eines Basislabors mit einer syndromorientierten klinisch-neurologischen Untersuchung (230). Zur Standardisierung der Befunde sowie Erhebung des klinischen Schweregrades wird dabei häufig auf die „National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS)“ zurückgegriffen (231). Die NIHSS bezieht neben der Beurteilung von Bewusstseinsgrad, Augenbewegungen und Hemianopsie auch das Vorliegen von Gesichts-, Arm- und Beinpareesen mit ein. Dazu erfolgt die Überprüfung von Sensibilität, Sprache, Dysarthrie, Neglekt und Ataxie, so dass eine maximale Punktesumme von 42 Punkten erreicht werden kann, wobei höhere Punkteanzahlen schlechtere neurologische Befunde widerspiegeln (230). Bei den bildgebenden Verfahren stellt die Computertomographie (CT) in der Akutdiagnostik das Mittel der Wahl dar, obgleich das zerebrale Infarktareal häufig erst nach mehreren Stunden sicher abgrenzbar ist (230, 231). Hierbei können die so genannten Infarktfrühzeichen, wie eine verminderte Abgrenzbarkeit von Basalganglien und Kortex, verstrichene Sulci oder das hyperdense Mediazeichen Hinweise auf ein ischämisches Geschehen liefern (231). Der Vorteil der MRT liegt neben der Detektion kleinster ischämischer Läsionen bereits in der Frühphase der Ischämie vor allem im Nachweis des arteriellen Gefäßverschlusses mittels MR-Angiographie. Zudem kann durch die Differenz von perfusions- und diffusionsgewichteter Aufnahme (PWI/DWI-Mismatch) die Zone der Penumbra MR-morphologisch dargestellt werden (229, 231).

Die Penumbra (dt. Halbschatten) beschreibt ein den Infarktkern umgebendes Gewebeareal mit gestörter neuronaler Funktion bei noch erhaltener Zellvitalität aufgrund residueller Perfusion unter anderem über piale Kollateralgefäße (232, 233).

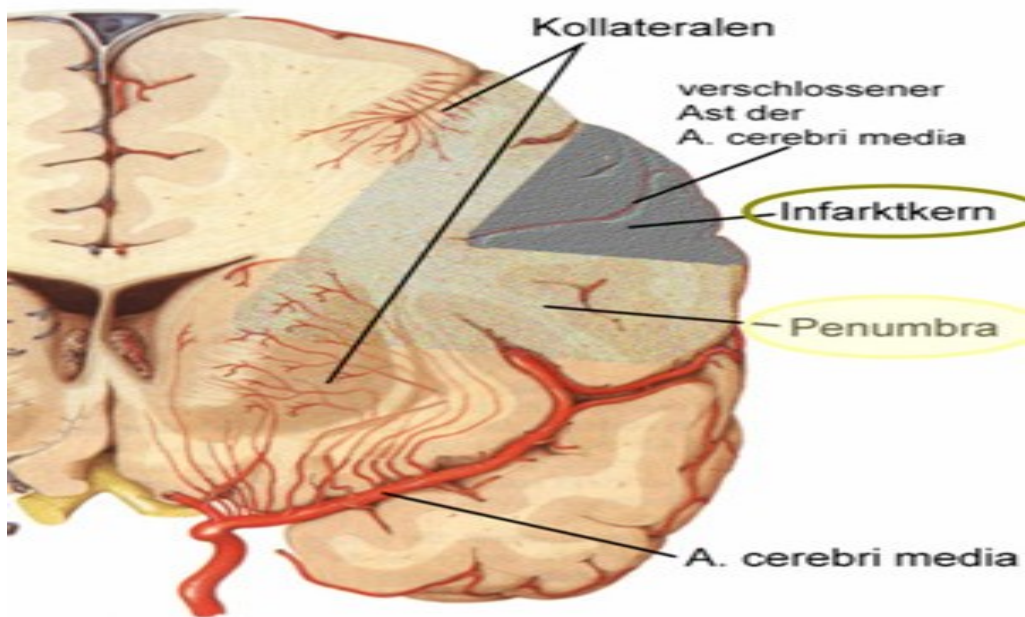


Abb. 30: Zone der Penumbra beim ischämischen Insult (234)

Das Phänomen des verzögerten Zelluntergangs in der Penumbra beruht neben der erhaltenen Restperfusion auch auf dem Vorherrschen des apoptotischen Zelltod-Pathways gegenüber dem raschen nekrotischen Zelluntergang im Ischämiekern (232, 235). Wie in nachfolgender Grafik ersichtlich gehen mit zunehmender Ischämiedauer die Gewebeanteile der Penumbra sukzessive zugrunde, so dass im ungünstigsten Fall bereits nach wenigen Stunden die Penumbra vollständig in den Infarkt übergegangen ist. Man spricht in diesem Zusammenhang von der Penumbra-zu-Infarkt-Transformation (232).

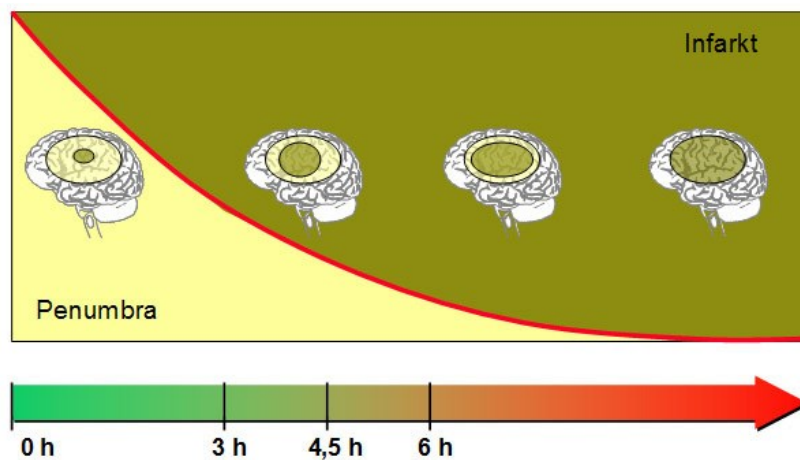


Abb. 31: Penumbra-zu-Infarkt-Transformation (234)

Die derzeit verwendeten akuttherapeutischen Ansätze zur raschen und langanhaltenden Wiederherstellung der Gewebepfusion sowie Reoxygenierung greifen auf dem Konzept der Penumbra an und dienen in erster Linie der Insulteindämmung durch den Erhalt dieser strukturell gefährdeten, ischämischen Randzone (229).

So ist nach der aktuellen Empfehlung der Europäischen Schlaganfall-Organisation und Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Reperfusion des betroffenen Insultareals eine systemische Lyse mit gewebespezifischem Plasminogenaktivator (rt-PA, Alteplase) zugelassen (230, 231). Jedoch ist der Einsatz dieses systemischen Lyseverfahrens lediglich auf die ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn begrenzt, da über diesen Zeitraum hinaus kein signifikanter Nutzen der Thrombolyse mehr zu erwarten ist (229, 231). Trotz frühzeitigem Einsatz von rt-PA zeigt sich, dass durch die systemische Lyse eine Rekanalisationsrate von nur etwa 50% zu erreichen ist, da spezielle Gefäßbefunde wie ein langstreckiger Verschluss der A. carotis interna, ein Karotis-T-Verschluss oder ausgedehnter proximaler Mediaverschluss vermindert auf die systemische Lyse ansprechen (231). Hierbei können eine arterielle, lokale Applikation eines Thrombolytikums sowie die interventionelle Thrombusbergung mittels Stentretreiver mit einer 80%igen Rekanalisierungsrate Abhilfe schaffen (229, 231). In vielen Zentren mit entsprechender interventioneller Erfahrung wird zudem auf das sogenannte „Bridging-Verfahren“, eine kombinierte intravenös-intraarterielle Lyse zurückgegriffen, da durch die intravenöse Vorab-Lysierung der Zeitverlust durch die für die lokale Lyse benötigte Angiographie überbrückt werden kann (229, 230).

Da die zerebrale Hypoxie den entscheidenden Faktor der akuten und sekundären zerebralen Zellschädigung darstellt, erscheinen aus pathophysiologischer Sicht eine ausreichende Oxygenierung zum Schutz der Penumbra und darauf basierend auch der Einsatz der hyperbaren Sauerstofftherapie ein sinnvoller Therapieansatz zu sein (230, 236). Trotz der enttäuschenden Ergebnisse der experimentellen Pilotstudie über den HBO-Einsatz beim ischämischen Insult von Jacobson und Lawson aus dem Jahre 1963 rückte in den letzten zwei Jahrzehnten die HBO wieder in den Fokus der experimentellen Insult-Forschung (237, 238). Dabei liegt die Zielsetzung der aktuellen experimentellen Studien vor allem in der Aufdeckung der zugrunde liegenden Wirkmechanismen der Neuroprotektion durch die HBO.

So zeigen zwei unabhängige Studien von Atochin et al. 2000 und Miljkovic-Lolic 2002 eine signifikante Abnahme des Leukozyteninfiltrationsmarkers Myeloperoxidase im Tiermodell einer A. cerebri media-Okklusion (MCAO, middle cerebral artery occlusion) bei einer HBO von 2,8-3,0 ATA für 45-60 Minuten, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen einer HBO-Präkonditionierung oder unmittelbarer Anwendung post MCAO besteht (239, 240). Diese Daten verdeutlichen aber, dass analog zu den obig beschriebenen Ischämien an Herz, Niere oder Leber die Sekundärschädigung des Gehirns nach ischämischem Insult auch auf inflammatorischem Wege über die Neutrophilengewebsinvasion abläuft und dieser Reperfusionsschaden durch die HBO effektiv gesenkt werden kann (240). In einer weiteren tierexperimentellen Studie mit permanenter MCAO führte eine 4-malige HBO-Präkonditionierung bei 2,5 ATA / 60 Minuten in der Penumbra zu einem signifikanten Anstieg der antioxidativen Enzyme SOD und CAT gegenüber der nichtoxygenierten MCAO-Gruppe. Unklarer Weise unterlag die Gluthationperoxidase keiner signifikanten Beeinflussbarkeit durch die HBO. Als Folge der Hochregulierung der antioxidativen Enzyme zeigte sich in der MCAO+HBO-Gruppe eine signifikante Reduktion der Lipidperoxidation gemessen über die MDA-Konzentration. Zudem wies die histopathologische Untersuchung der Rattenhirne in der Penumbra bei den hyperoxygenierten Tieren eine signifikant höhere Anzahl intakter Neurone gegenüber der reinen MCAO-Gruppe auf. Unter dem Wissen, dass der neuronale Zelluntergang der Penumbra hauptsächlich über den apoptotischen Pathway abläuft, gehen die Autoren dieser Studie von einer HBO-induzierten Apoptosehemmung beim ischämischen Insult aus (235). In einer Folgestudie der gleichen Gruppe konnte diese Hypothese bestätigt werden. Während der Apoptose kommt es in der Zelle zur Freisetzung von mitochondrialem Cytochrom c ins Zytosol und in weiterer Folge zur Freisetzung der Caspasen 3 und 9. Diese wiederum tragen zur Degradierung des Zytoskeletts, DNA-Fragmentierung und schließlich zur Apoptose bei. Diesem Signaltransduktionsweg wirkt eine Hochregulierung des antiapoptotischen Bcl-2-Proteins bei gleichzeitiger Abnahme des proapoptotischen Bax entgegen. Bei einer HBO-Präkonditionierung unter 2,5 ATA / 60 Minuten war in der MCAO+HBO-Gruppe gegenüber der MCAO-Gruppe eine signifikante Reduktion der Caspasen 3 und 9 sowie im Westernblot eine signifikante Reduktion der Cytochrom-c-Aktivität zu beobachten. Ebenso konnte durch die verstärkte Aktivität des Bcl-2-

Proteins ein signifikanter Anstieg der Bcl-2/Bax-Ratio verzeichnet werden. So wiesen die penumbralen Zonen der hyperoxygenierten Rattenhirne in der TUNEL-Färbung signifikant weniger TUNEL-positive, apoptotische Neurone als die Tiere der MCAO-Gruppe auf (241). Neben der Beeinflussung über die pro- und antiapoptotischen Proteine wird der programmierte Zelltod auch über den hypoxieinduzierten Faktor 1- α gesteuert. Wie in Kapitel 1.4.6 und der darin enthaltenen Abb.4 beschrieben, führt eine Akkumulation von nukleärem HIF-1 α über die Apoptosefaktoren p53 und BNIP3 zum Zelltod. Die HBO wirkt über Hemmung von HIF-1 α dessen Akkumulation und so der Apoptose entgegen und fördert gleichzeitig die HIF-1 α -induzierte Neurogenese (18). Tierexperimentell zeigte sich bei den mit 3,0 ATA / 95 Minuten hyperoxygenierten MCAO-Fällen gegenüber den normobar oxygenierten Tieren (100%O₂ bzw. Luft) in der Immunfluoreszenz eine Reduktion der HIF-1 α -Dichte in der Penumbra um etwa 33-40%. Diese Ergebnisse stimmen mit Berichten einer HBO-induzierten HIF-1 α -Hemmung bei globaler zerebraler Ischämie bzw. Subarachnoidalblutung überein (242, 243). Veltkamp et al. zeigten 2005, dass durch die HBO beim fokalen ischämischen Insult eine Reduktion der Blut-Hirn-Schranken-Schädigung in Verbindung mit verringerter vaskulärer Leckage und Hirnödembildung erzielt werden kann. Bei 3,0 ATA / 60 Minuten und einer HBO-Initiierung 40 Minuten nach MCAO-Induktion zeigten die HBO-Tiere im T1-gewichteten Postkontrast-MRT bereits 15 Minuten nach Reperfusion eine signifikant geringere BHS-Schädigung als die Kontrollgruppe. Wie in Abb.32.A ersichtlich ist in beiden Gruppen im Zeitraum zwischen 15 Minuten und 6 Stunden Reperfusion eine Verdoppelung der BHS-Schädigung zu beobachten, welche dann bis 24 Stunden nach Reperfusionbeginn stagniert und sich schließlich erneut verdoppelt. Dies ist im biphasischen Schädigungsmuster der BHS beim ischämischen Insult begründet. Während Veränderungen der endothelialen Tight-Junctions, die Integrin-Expression sowie die Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen in den ersten Stunden eintreten, kommt es erst in der 2.Phase des Insults zur Auflösung der Basalmembranbestandteile. Durch die Auflösung der mikrozirkulatorischen Barriere resultiert sekundär eine pathophysiologische Kaskade aus Einstrom von Entzündungszellen, Mediatoren, Ödembildung und Einblutung. Die hyperoxygenierten Rattenhirne zeigten in der post mortem durchgeführten Na-Fluoreszin-Färbung 24 Stunden nach Reperfusion eine signifikant geringere BHS-

Permeabilität als die normobare Luft- bzw. O₂-Gruppe (vgl. Abb.32.B). Als Folge dieser verminderten BHS-Leckage wiesen die Gehirne der HBO-Ratten eine signifikant geringere Ödembildung als die Kontrollgruppe auf (vgl. Abb.32.C) (20).

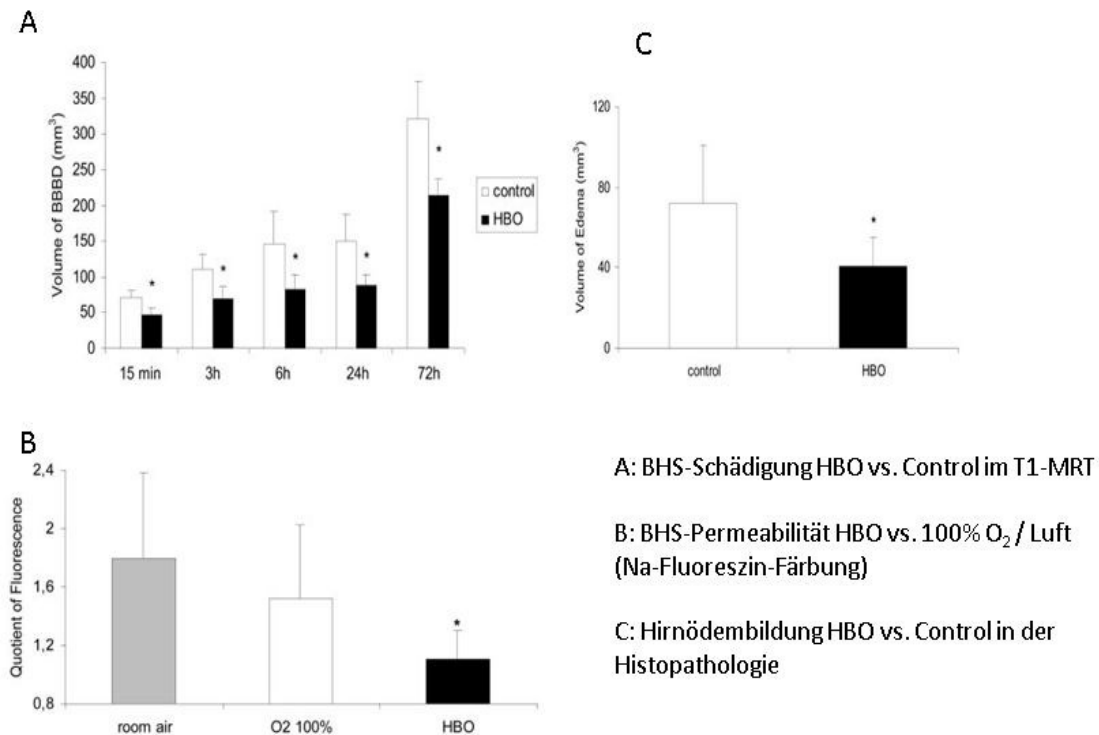


Abb. 32: Reduktion der BHS-Schädigung durch die HBO (20)

Als Evidenz für die Effektivität der obig beschriebenen HBO-Mechanismen beim ischämischen Insult weisen die hyperoxygenierten MCAO-Gruppen studienübergreifend signifikante Reduktionen der Infarktflächen gegenüber den Kontrollgruppen auf. Sieben Tage nach MCAO zeigten die post-mortem-Analysen der bei 2,5-3,0 ATA behandelten MCAO+HBO-Gruppen Insultflächenreduktionen von 27-59 % (233, 244, 245). Dass dieser neuroprotektive Effekt relativ schnell eintritt wird an den im Folgenden aufgeführten MRT-Analysen von Schäbitz et al. 2004 ersichtlich (246).

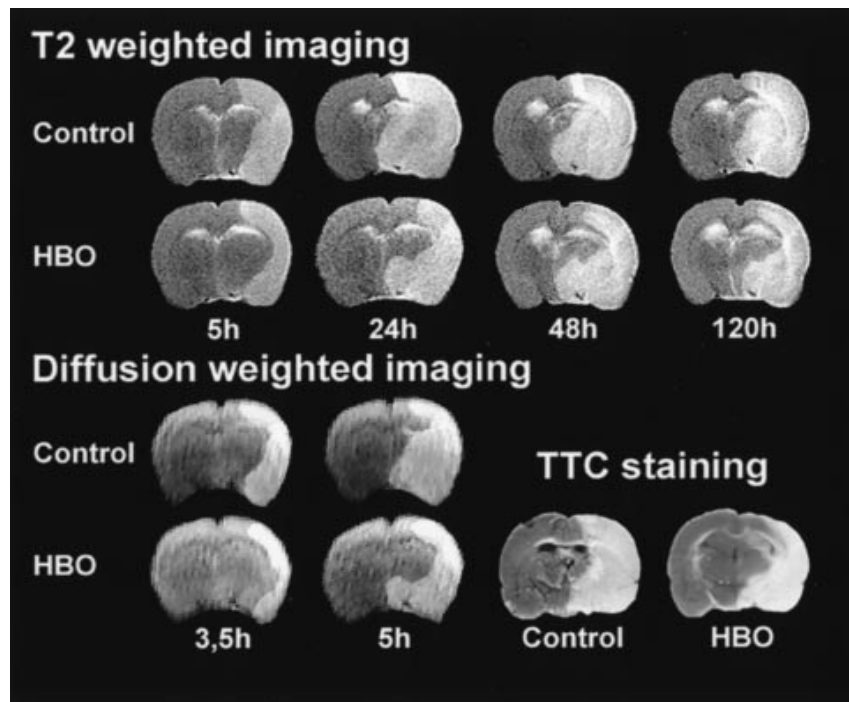


Abb. 33: Reduktion der Insultflächen HBO vs. Control im Zeitverlauf (246)

Bereits 5 Stunden nach MCAO-Induktion ist in den T2- und diffusionsgewichteten Aufnahmen eine deutlich geringere Ausdehnung des ischämischen Hirngewebes in der HBO-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu erkennen, so dass in den post-mortalen Gewebsanalysen eine Insultflächenreduktion von 33% verifiziert werden konnte (vgl. Abb.33 – TTC-Staining) (246).

Die neurologische Funktionalität, welche in mehreren Studien mittels des Garcia-Scores evaluiert wurde, zeigte ebenfalls einen signifikanten Benefit durch die HBO. Der Garcia-Score ermittelt dabei anhand der 6 Parameter Spontanaktivität, symmetrische Extremitätenbewegungen, Streckfähigkeit der Vorderpfote, Kletterfähigkeit, Status der Körperpropriozeption sowie Reaktion auf Schnurrhaarberührung den neuro-funktionalen Zustand des Versuchstieres (247). So war bei den HBO-Ratten bereits 24 Stunden nach MCAO eine Verbesserung des Garcia-Scores um bis zu 50% und am 2. Evaluierungspunkt nach 7 Tagen um 35-43% gegenüber den Kontrollgruppen zu beobachten (233, 244, 245).

Bei der Beurteilung des für die akute zerebrale Ischämie optimalen HBO-Schemas wird in der aktuellen Literatur sowohl der Zeitpunkt der HBO-Anwendung als auch die HBO-Dosis (Druckhöhe) untersucht. Lou et al. 2004 zeigten bei ihrer Untersuchung des therapeutischen Zeitfensters für die HBO signifikante

Ergebnisse hinsichtlich der Insultflächenreduktion und der neurologischen Funktionalität lediglich in den 3 und 6 Stunden nach MCAO hyperoxygenierten Versuchsreihen, wohingegen bei einem Delay von 12 Stunden bis zur HBO eine deutliche Verschlechterung beider Parameter zu beobachten war. So wies am 24-Stunden-Messpunkt die penumbrale Insultzone der HBO-3h-Gruppe eine Reduktion der Hirninfarktfläche von 91% und die HBO-6h-Gruppe von 51% auf. Die Tiere der Versuchsreihe mit 12-stündigem Zeitfenster zwischen MCAO und HBO hingegen zeigten eine Ausdehnung der Ischämie in die Penumbra um 32% (233). Ähnliche Ergebnisse erzielte die Gruppe um Veltkamp et al 2005, welche bereits 40 Minuten nach MCAO-Induktion die HBO einleiteten. Hier war in den diffusions- und T2-gewichteten MRT-Bildgebungen bereits 15 Minuten nach Reperfusion ein signifikanter Unterschied in den Insultflächen der HBO und Kontrollgruppe zu beobachten, welcher bis zum 24-Stunden-Messpunkt bereits bei 40% lag und in der histologischen Analyse mit 41,2% bestätigt wurde (236).

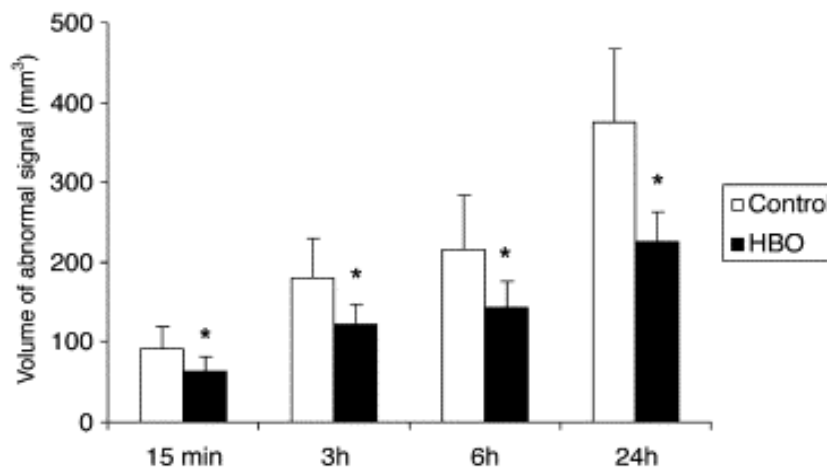


Abb. 34: Insultflächenausdehnung HBO vs. Control nach Reperfusion (236)

Hinsichtlich der Druckhöhe der HBO beim ischämischen Insult weisen die Ergebnisse verschiedener Studien auf eine Überlegenheit der hoch dosierten HBO mit 2,5 ATA hin. So ist im Vergleich zur HBO mit 1,5 ATA die durchschnittliche Insultfläche der 2,5 ATA-Gruppen um etwa 36-47% geringer (7 Tage nach MCAO) (244, 245). In der Veltkamp-Studie zeigten nur 44% der unter 2,5 ATA oxygenierten Ratten eine kortikale (=penumbrale) Infarzierung, wohingegen dies bei 71% der Kontrollgruppe und 86% der HBO-1,5 ATA-Gruppe zu beobachten war (245). Die Anwendung höherer Behandlungsdrücke spiegelte sich zudem in den neuro-funktionellen Ergebnissen wider. Eine Druckerhöhung von 1,5 auf 2,5

ATA erbrachte bei Eschenfelder et al. 2008 und Veltkamp et al. 2000 eine Verbesserung der Garcia-Scores um 12 bzw. 27% (244, 245). Zudem zeigen die Regressionsanalysen der Eschenfelder-Studie eindeutig einen linearen Zusammenhang zwischen HBO-Druckerhöhung und Abnahme des Infarkt volumens bzw. Verbesserung des Garcia-Score (244).

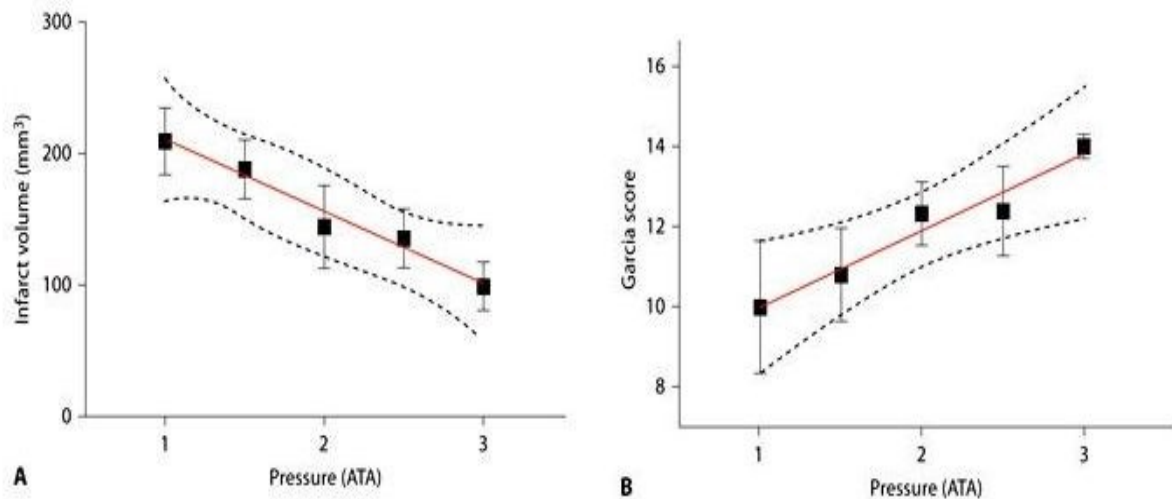


Abb. 35: Regressionsanalysen HBO-Druckanstieg – Infarktvolumen bzw. Garcia-Score (244)

Somit weisen die obig genannten experimentellen Ergebnisse darauf hin, dass bei der akut-fokalen, zerebralen Ischämie die HBO in unmittelbarer peri-ischämischer Anwendung (<3-6 Stunden nach Insultbeginn) und mit einem Druck von 2,5-3,0 ATA die größte Effektivität aufweist.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der experimentellen HBO-Forschung kann die derzeitige klinische Datenlage keine, die HBO favorisierende Aussage beim akuten ischämischen Insult treffen. Bis dato liegen lediglich drei prospektive, kontrollierte Studien über die Anwendung der HBO beim ischämischen Schlaganfall vor (248-250). Dabei wird die Effektivität der HBO sowohl hinsichtlich des Infarktvolumens als auch des neuro-funktionellen Ergebnisses untersucht. Letzteres wird anhand verschiedener neurologischer Evaluierungsscores, welche neben der zerebralen Leistungsfähigkeit auch die Pflegebedürftigkeit sowie das Ausüben alltäglicher Aktivitäten einbeziehen, beurteilt. In den nachfolgend beschrieben 3 klinischen HBO-Studien wurden der Score nach Adams et al. 1987, der Orgogozo-Score, Rankin-Score, Trouillas-Disability-Score, Barthel-Index, die

Glasgow-Outcome-Scale sowie der eingangs beschriebene NIHSS verwendet. Bezüglich der Einzelheiten und Parameter der hier angeführten Scoring-Systeme wird jedoch auf die Referenzen der jeweiligen Originalschriften verwiesen (249, 251-254).

In der Pilot-Studie zum klinischen HBO-Einsatz beim Schlaganfall von Anderson et al. 1991 erbrachte die Evaluierung der Parameter Infarkt volumen und neurologische Funktion nach 4 Monaten Follow up in beiden Zielgrößen bessere, wenngleich nicht statistisch signifikante Ergebnisse in der Kontrollgruppe. Die Hyperoxygenierung der HBO-Patienten erfolgte dabei unter 1,5 ATA / 60 Minuten im 8-Stunden-Intervall, bei geplanten 15 Wiederholungen. Aufgrund des Trends zum besseren Outcome in der Kontrollgruppe wurde die Studie jedoch vorzeitig abgebrochen (248).

Die 1995 von Nighoghossian et al. durchgeführte klinische Studie an 34 Patienten mit MCAO, von denen 17 einer HBO binnen 24 Stunden nach Symptombeginn zugeführt werden sollten, konnte hinsichtlich des funktionellen Ergebnisses der HBO-Patienten im 1-Jahres-Follow-up gegen die Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung des Orgogozo-Score um 55,5% und des Trouillas-Score um 34,9% verzeichnen, wobei der Rankin-Score keine signifikanten Unterschiede aufwies. Zudem konnte in allen Scoring-Systemen in der HBO und non-HBO-Gruppe kein signifikanter prä- und posttherapeutischer Unterschied verifiziert werden. Das HBO-Protokoll wurde wie bei der Anderson-Studie mit 1,5 ATA bei 40-minütiger Dauer und 1-mal täglicher Anwendung für 10 Tage durchgeführt (249).

Die aktuellste klinische HBO-Studie von Rusyniak et al. 2003 behandelte 17 von 33 eingeschlossenen Insultpatienten mit einer einmaligen HBO bei 2,5 ATA / 60 Minuten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn. Die primäre Zielgröße der Studie war der prozentuelle Anteil der Patienten mit einem guten klinischen Outcome 24 Stunden sowie 90 Tage nach Insult. Das klinisch gute Outcome wurde dabei am 24-Stunden-Messpunkt als NIHSS-Score von 0 oder Verbesserung um mehr als 4 Punkte, das am 90-Tage-Messpunkt als NIHSS ≤ 1 , Barthel-Index zwischen 95-100%, Rankin-Score ≤ 1 sowie Glasgow-Outcome-Scale = 5 definiert. Bei der Evaluierung 24 Stunden nach Insult war zwischen beiden Studiengruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Patienten mit gutem Outcome zu sehen. Im 90-Tage-Follow-up wiesen die HBO-Patienten zudem im Schnitt 33-53% weniger Good-Outcome-Resultate als die

Kontrollgruppe auf, wobei dies in 3 von 4 Scoring-Skalen (Rankin, Glasgow-Outcome und NIHSS) statistische Signifikanz erzielte (250).

In nachfolgender Tabelle ist eine Übersicht über die Einzelheiten und Ergebnisse der drei aktuellen klinischen Studien gegeben.

Autoren	Patientenanzahl HBO vs. non- HBO		HBO-Protokoll	HBO- Anzahl	Delay bis zur HBO (h)	Insultvolumen HBO vs. non-HBO (cm ³)		Neuro-funktionelles Outcome
Anderson et al. 1991 (248)	20	19	1,5 ATA / 60 min., alle 8 Stunden	15	51,8	29,0 ± 12,2	49,2 ± 11,7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bessere neurologische Funktion in der Kontrollgruppe nach 4 Monaten (neurologischer Score nach Adams) [n.s.]
Nighoghossian et al. 1995 (249)	17	17	1,5 ATA / 40 min., 1xtgl.	10	18	n.a.	n.a.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verbesserung der neurologischen Funktion der HBO-Patienten um 34,9% im Trouillas- und 55,5% im Orgogozo-Score gegenüber der non-HBO-Gruppe. ▪ jedoch kein signifikanter prä- und posttherapeutischer Unterschied der HBO und non-HBO-Gruppe in allen neurologischen Scores im 1-Jahres-Follow-up.
Rusyniak et al. 2003 (250)	17	16	2,5 ATA / 60min., 1x binnen 24 h nach Symptombeginn	1	24	n.a.	n.a.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ signifikant mehr Patienten mit definiertem guten neurologischen Outcome in der Kontroll- als in der HBO-Gruppe nach 90 Tagen ▪ Ergebnisse im Rankin-, Glasgow-Outcome- und NIHSS-Score statistisch signifikant
Abkürzungen: <ul style="list-style-type: none"> - h: Stunde - cm³: Kubikzentimeter - n.a.: nicht angegeben - n.s. : nicht signifikant 								

Tab. 32: Klinische Studienergebnisse – HBO beim akuten ischämischen Insult

Als Gründe für das studienübergreifend schlechte Abschneiden der HBO-Gruppen können neben den kleinen Studienpopulationen von 33-39 Patienten und der damit verbundenen Unmöglichkeit einer Ergebnisverallgemeinerung, ein Bias in der Gruppeneinteilung, die verwendeten HBO-Protokolle sowie das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und HBO genannt werden. So zeigte die retrospektive Betrachtung der CT-Aufnahmen der Anderson-Studie, dass deutlich mehr Patienten mit initial ausgedehnteren Insulten in die HBO-Gruppe randomisiert wurden (248). Des Weiteren lag das durchschnittliche Delay zwischen Symptombeginn und erster HBO-Therapie deutlich über den aus experimentellen Studien maximal tolerierbaren 3-6 Stunden (233, 236). Zwar wurden in den Studien von Nighoghossian et al. und Rusyniak et al. die HBO-Patienten binnen 24 Stunden nach Symptombeginn der HBO zugeführt, jedoch bei Rusyniak et al. lediglich 15% der HBO-Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden therapiert (249, 250). Die durchschnittliche Zeitverzögerung in der Nighoghossian-Studie sowie Anderson-Studie lag dabei bei 18 bzw. 51,8 Stunden (248, 249). Einen weiteren Streitpunkt der klinischen HBO-Studien stellen deren verwendeten HBO-Protokolle dar. Während Anderson et al. und Nighoghossian et al. mit lediglich 1,5 ATA und dafür mehreren HBO-Wiederholungen therapierten, wurde bei Rusyniak et al. eine hoch-dosierte HBO mit 2,5 ATA als Einmalanwendung gewählt. Obwohl die high-dose-HBO im Tierexperiment wie aus den Regressionsanalysen von Eschenfelder et al. 2008 (vgl. Abb.35) ersichtlich sowohl hinsichtlich der Infarktbegrenzung als auch der Verbesserung der neurologischen Funktion der low-dose-HBO signifikant überlegen ist, erzielte auch die HBO mit 2,5 ATA keinen signifikanten, klinischen Benefit (244, 250).

Aufgrund der Divergenz der experimentellen und klinischen Ergebnisse bei der akuten zerebralen Ischämie stellt sich unweigerlich die Frage der klinischen Anwendbarkeit der HBO beim akuten ischämischen Insult. Hierbei muss zunächst angeführt werden, dass der Großteil der experimentellen Studien den Einsatz der HBO bei transientser fokaler Ischämie untersucht, jedoch klinisch die meisten zerebralen Insulte permanente Ischämien darstellen (238). Zudem zeigt der Vergleich von transientser und permanenter MCAO, dass der HBO-Effekt hinsichtlich Eindämmung der Infarktzone sowie Verbesserung des neurofunktionellen Ergebnisses hauptsächlich bei transientsen Insulten auftritt, wohingegen offensichtlich der permanente fokale Schlaganfall einen derart

schweren strukturellen Hirnschaden darstellt, dass dieser durch die positiven Effekte der HBO nicht kompensiert werden kann (233). Basierend auf diesen Erkenntnissen scheint die HBO vor allem bei Rekanalisierungseingriffen von akuten fokalen Hirnischämien einsetzbar zu sein (244). So kann die HBO-Präkonditionierung als „bridging“ bis zur Reperfusionstherapie mit arterieller Thrombolyse oder interventioneller mechanischer Thrombektomie angedacht werden (236). Des Weiteren wäre eine HBO unmittelbar nach Thrombusbergung ein optimales Tool zur Begrenzung des Reperfusionsschadens und somit zur Neuroprotektion der Penumbra, wie dies aus den experimentellen Ergebnissen von Veltkamp et al. 2005 (vgl. Abb.34) abgeleitet werden kann (236). Jedoch ist dazu eine Ausweitung klinischer Studien hinsichtlich der HBO bei transienten fokalen Hirninsulten mit Revaskularisierungseingriffen erforderlich. Aufgrund der aktuellen klinischen Datenlage kann derzeit keine ausdrückliche Empfehlung zum HBO-Einsatz beim akuten ischämischen Insult gegeben werden.

3.4 HBO in der Neurotraumatologie

Die Neurotraumatologie, als wissenschaftliches und klinisches Teilgebiet verschiedener Arbeitsbereiche der Medizin, wie der Neurologie, Neurochirurgie, Neuro-Intensivmedizin, Rehabilitationsmedizin sowie Neuropsychologie, hat in den letzten Jahrzehnten deutliche Fortschritte erzielt. So wissen wir heute, dass nach dem traumatischen Ereignis unterschiedlichste physiologische und molekularbiologische Schädigungskaskaden in Gang gesetzt werden und sich in Bezug auf die verschiedenen posttraumatischen Zeitfenster neue therapeutische Strategien ergeben (255). Im nachfolgenden Kapitel wird die aktuelle Datenlage zur Wirkung der HBO beim Schädel-Hirn-Trauma (SHT) sowohl im Akutstadium als auch in der Behandlung der sich aus dem Trauma ergebenden Spätfolgen untersucht. Besonderer Fokus in diesem Kapitel ist dabei auf die darin beschriebene low-pressure HBO gelegt.

3.4.1 HBO beim akuten Schädel-Hirn-Trauma

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) stellt eine akute traumatische Schädigung des Gehirns mit begleitender Weichteil- und Schädelknochenverletzung bedingt durch direkte oder indirekte Gewalteinwirkung auf den Kopf dar (256, 257). Während die indirekt einwirkende Kraft über Translations- und/oder Rotationsbewegungen des Gehirns gegenüber der Dura bzw. Schädelkallotte zu Akzelerations-/Dezelerationstraumata führt, stehen bei einer direkten Krafteinwirkung auf den Schädel Rissquetschwunden, Frakturen sowie Prellungen der Hirnrinde mit Zerreißen von Hirngewebe und Blutgefäßen im Vordergrund (257). Kausal stellen Stürze mit 52,2% gefolgt von Verkehrsunfällen mit 26,3% die häufigsten SHT-Ursachen dar. Deutlich seltener treten Schädel-Hirn-Traumata im Rahmen von Sportverletzungen, Gewaltdelikten oder suizidalen Handlungen auf (258). Bezüglich der Klassifikation des SHT hat sich die Einteilung nach der Glasgow-Coma-Scale (GCS) basierend auf dem klinisch-neurologischen Bewusstseinszustand des Patienten durchgesetzt. Die Einteilung erfolgt dabei in leichtes SHT (GCS 13-15), mittelschweres SHT (GCS 9-12) sowie schweres SHT (GCS<9) (256).

Glasgow Coma Scale			
Punkte	Augen öffnen	Verbale Antwort	Motorische Reaktion
6	-	-	gezielt auf Aufforderung
5	-	orientiert	gezielt auf Schmerzreiz
4	spontan	desorientiert	ungezielt auf Schmerzreiz
3	auf Ansprache	einzelne Worte	Beugesynergismen auf Schmerzreiz
2	auf Schmerzreiz	einzelne Laute	Strecksynergismen auf Schmerzreiz
1	kein Öffnen	keine verbale Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz

Tab. 33: Glasgow Coma Scale (GCS) (256)

Pathophysiologisch kann das Schädel-Hirn-Trauma in 4 Stadien unterteilt werden (259):

1. Primäre Hirnschädigung
2. Sekundäre Hirnschädigung
3. Stadium der Neuroinflammation
4. Reparatur-/ Regenerationsstadium

Die primäre Hirnschädigung wird durch das Trauma selbst ausgelöst und stellt eine direkte neuronale und axonale Schädigung des Hirngewebes mit Störung des zerebralen Blutflusses und Metabolismus dar (256, 260).

Bedingt durch die fokale zerebrale Ischämie auf dem Boden traumatischer Gefäßverletzungen kommt es über einen Shift zur anaeroben Glykolyse mit vermehrter Akkumulation von Laktat zur Azidose des Hirngewebes. Durch Störung der mitochondrialen, oxidativen Phosphorylierung mit konsekutiver ATP-Depletion resultiert ein Ausfall der membranständigen Ionenpumpen, gefolgt von einer intramitochondrialen Ca^{2+} -Überladung (260). Die massive Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren, wie Glutamat und Aspartat, löst eine Überaktivierung der NMDA-Rezeptoren mit konsekutivem intrazellulärem Einstrom von Na^+ , K^+ und Ca^{2+} aus. Kalzium führt zur Aktivierung von Lipidperoxidasen, Proteasen und Phospholipasen, wodurch in weiterer Folge die intrazelluläre Konzentration von freien Fettsäuren und freien Radikalen steigt. In Verbindung mit der Aktivierung von Caspasen, Translokasen und Endonukleasen tragen all diese Prozesse zu strukturellen DNA- und Membranschädigungen mit nachfolgend nekrotischem sowie apoptotischem Zelluntergang bei (257, 260). Durch mikrovaskuläre Schädigungen sowie Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke mit Zunahme der Gefäßpermeabilität kommt es zum Auftreten eines interstitiellen, vasogenen Ödems. Im späteren Verlauf ist dieses vasogene Permeabilitätsödem oft mit einem zytotoxischen intrazellulären Hirnödeme kombiniert, welches durch den Zusammenbruch der zellmembranösen Ionenpumpe mit konsekutiver Einschwemmung osmotisch wirksamer Substanzen ausgelöst wird (257, 260). Die Zunahme des intrakraniellen Volumens durch Hirnödeme und Hämatome (epidural, subdural, intrazerebral) bedingt eine sukzessive Steigerung des intrakraniellen Drucks (ICP) mit Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und somit eine weitere Sauerstoffunterversorgung des Gehirns. Dieser Circulus vitiosus aus ICP-Anstieg, Abnahme des zerebralen Blutflusses und Ischämie ist die Grundlage für die nachfolgende sekundäre Hirnschädigung (256).

Die sekundäre Hirnschädigung tritt dabei Minuten, Stunden oder Tage nach dem initialen Trauma auf und führt vor allem auf dem Boden der zerebralen Ischämie zur Ausweitung des traumatischen Areals auf noch nicht irreversibel geschädigte Hirnregionen (=traumatische Penumbra) (257). Sauerstoffpartialdruckmessungen

von Hirngewebe nach SHT zeigen, dass bei einem pO_2 unter 10-15mmHg eine Infarzierung des neuronalen Gewebes droht (260).

Durch den neuronalen Zelluntergang sowohl während der primären als auch sekundären Hirnschädigung werden vermehrt zelluläre Mediatoren, wie proinflammatorische Zytokine, Prostaglandine, freie Radikale sowie Komplementfaktoren freigesetzt, welche ihrerseits zur Induktion von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen führen (259, 260). So kommt es wie beim Reperfusionsschaden nach akuten ischämischen Ereignissen auch beim SHT zur Gewebeeinfiltration durch Leukozyten über den ICAM-1 – CD11/18 – Mechanismus. Durch mikrovaskuläre Obstruktionen („No-Reflow-Phänomen“), BHS-Schädigungen sowie Freisetzung neurotoxischer Substanzen tragen daher auch die Prozesse der Neuroinflammation zur Aggravierung des sekundären Hirnschadens bei (259, 260).

Nachfolgende Grafik gibt einen Überblick über den Ablauf der primären und sekundären Hirnschädigung beim SHT:

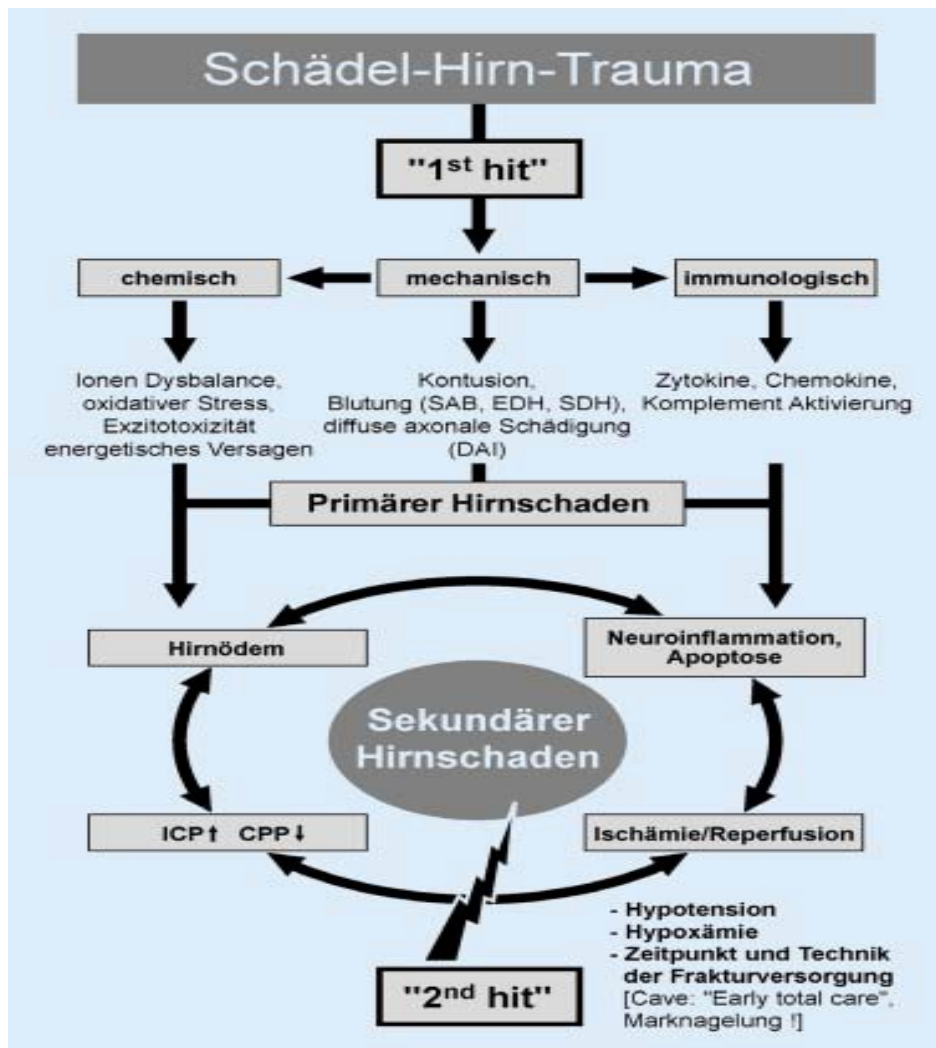


Abb. 36: Pathophysiologie des SHT – Mechanismen der primären und sekundären Hirnschädigung (261)

Entgegen früherer Meinung, dass der neuronale Zelltod beim SHT rein über den nekrotischen Zelltodmechanismus abläuft, zeigen neue Erkenntnisse, dass neben der Nekrose im traumatischen Kerngebiet auch die neuronale Apoptose entscheidend zur Neurodegeneration nach SHT beiträgt (260, 262, 263). Der programmierte neuronale Zelltod läuft dabei vor allem während der sekundären, posttraumatischen Phase des SHT in der Zone der traumatischen Penumbra ab und kann das funktionelle Outcome nach Schädel-Hirn-Verletzungen entscheidend negativ beeinflussen (263). Der Ablauf der Apoptose kann dabei einerseits über den extrinsischen Pathway durch Bindung von zytotoxischen T-Lymphozyten am TNF-Rezeptor ausgelöst werden oder andererseits nach DNA-Schädigungen auf intrinsischem (mitochondrialen) Weg

über Freisetzung von proapoptotischen Faktoren aus Mitochondrien einhergehen. Während der extrinsische Pathway vor allem durch das initiale Trauma induziert wird, scheint der mitochondriale Apoptoseweg eine entscheidende Rolle in der Neurodegeneration der posttraumatischen Phase zu spielen (263). Nachfolgende Grafik gibt einen Überblick über die nach SHT aktivierten Pathways der neuronalen und oligodendrozytären Apoptose:

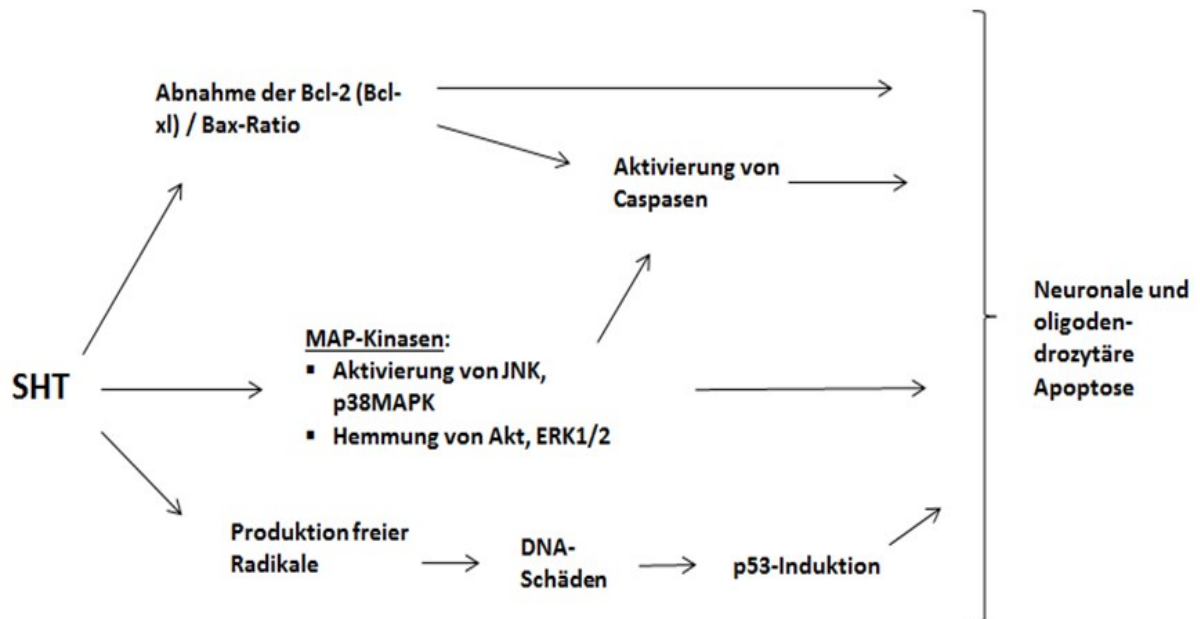


Abb. 37: Beeinflussung verschiedener Signaltransduktionswege der Apoptose durch das SHT (262)

Hinsichtlich der Therapie des SHT ist die primäre Hirnschädigung als irreversibel aufzufassen, weshalb alle beim SHT angewandten therapeutischen Maßnahmen auf die Begrenzung des sekundären Hirnschadens ausgerichtet sind. Die primäre und intensivmedizinische Versorgung der SHT-Patienten, auf welche hier nicht näher eingegangen wird, ist nach den Guidelines der Brain Trauma Foundation (BTF) 2007 festgelegt (264). Ein zentrales Therapieziel hierbei stellt die Senkung des erhöhten ICP dar, mit dem Ziel des Erreichens eines zerebralen Perfusionsdrucks von 60-70mmHg (256).

Der Angriffspunkt der HBO, als adjuvante Maßnahme beim SHT, liegt in der Reoxygenierung der traumatischen Penumbra und somit in der Eindämmung der sekundären Hirnschädigung. Es hat sich gezeigt, dass durch eine HBO mit 1,5

ATA ein Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks im verletzten Hirngewebe auf bis zu 247 mmHg erzielt werden kann. Im Vergleich zur Luftatmung stellt dies einen pO_2 -Anstieg um 500-600% dar (265). Als Folge der Hyperoxie-induzierten zerebralen Vasokonstriktion unter HBO kommt es zur Reduktion des zerebralen Blutflusses und somit zur Senkung des ICP. Gleichzeitig wird durch den hohen Anteil, des im Blutplasma gelösten Sauerstoffs eine Aggravierung der zerebralen Hypoxie verhindert. So hat sich in experimentellen Studien gezeigt, dass durch die HBO eine Senkung des ICP von 25-37% erreicht werden kann. In Kombination mit einer Hyperventilation und daraus resultierender Hypokapnie ist zudem eine weitere ICP-Senkung um 25% möglich (266, 267). Die Beeinflussung der zerebralen Durchblutung durch die HBO scheint jedoch abhängig von der Höhe des zerebralen Blutflusses (CBF) vor der HBO zu sein. So war bei Patienten mit initial erniedrigtem CBF durch die HBO ein Anstieg, bei Patienten mit eingangs erhöhtem CBF hingegen ein Abfall der zerebralen Durchblutung zu beobachten (266). Neben der ICP-Senkung führt die HBO beim SHT auch zur Verbesserung des oxidativen Stoffwechsels. Bei 1,5 ATA zeigt sich gemessen am Glukose-Oxidations-Quotient eine signifikante Verbesserung des aeroben Stoffwechsels bei gleichzeitiger Abnahme des anaeroben Parameters Laktat bzw. des Laktat-Pyruvat-Quotienten. Eine weitere Steigerung des Behandlungsdrucks auf 2,0 ATA führte jedoch wieder zur Abnahme des oxidativen Glukosemetabolismus und Anstieg der anaeroben Parameter. Die oxidative Glukoseutilisation scheint demnach besonders von einer low-pressure-HBO zu profitieren, auf welche im Späteren noch genauer eingegangen wird (266).

Die aktuelle experimentelle HBO-Forschung befasst sich vor allem mit der Beeinflussung von Apoptose und Neuroinflammation bei der Reduktion des sekundären Hirnschadens nach SHT. So war in mehreren experimentellen Studien bei den HBO-Tieren gegenüber den Kontrollgruppen eine signifikante Reduktion der TUNEL-positiven, apoptotischen Neurone in der Zone der traumatischen Penumbra zu sehen (268-270). Palzur et al. 2004 verzeichneten beispielsweise durch die HBO eine Reduktion der TUNEL-positiven Zellen um 53% in der SHT-Gruppe und sogar um 71,7% in der SHT+Hypoxie-Gruppe. Dies ging mit einer gleichzeitigen Reduktion der traumatischen Hirnfläche um ca. 61% einher (268). Hinsichtlich des apoptotischen Pathways zeigt sich eine Beeinflussung des intrinsischen (mitochondrialen) Mechanismus. Im

Rattenexperiment führte die HBO sowohl bei den hypoxischen als auch nicht-hypoxischen SHT-Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der anti-apoptotischen Faktoren Bcl-2 und Bcl-xl gegenüber den nicht-hyperoxygenierten Ratten. Bei gleichzeitiger, wenn auch nicht signifikanter, Senkung des pro-apoptotischen Faktor Bax resultiert daraus ein deutlicher Anstieg der Bcl-2/Bax-Ratio (271). In einem ähnlichen Experiment wiesen Palzur et al. 2008 eine signifikante, HBO-abhängige Reduktion der Caspasen 3 und 9 sowie Wiederherstellung des mitochondrialen Transmembranpotentials nach SHT nach. Die Aktivität der Caspase 8 blieb dabei weitestgehend unbeeinflusst. Nachdem die Aktivierung der Caspase 9 nicht aber der Caspase 8 von der Öffnung der mitochondrialen Mikropore mPTP mit subsequenter Freisetzung von Cytochrom c abhängt, weisen sowohl der Erhalt des mitochondrialen Transmembranpotentials als auch die Reduktion der Caspase 9 auf eine HBO-induzierte Hemmung des mitochondrialen Apoptosepathways hin. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Tatsache, dass sowohl die Caspase 8 als auch das Bax-Protein entscheidende Effektoren der extra-mitochondrialen Apoptose sind und beide durch die HBO nicht signifikant beeinflusst wurden (272).

Es hat sich gezeigt, dass beim SHT bereits 10 Minuten nach Trauma eine deutliche Infiltration des Hirngewebes mit polymorph-kernigen neutrophilen Granulozyten eintritt, welche ihr Maximum nach 48 Stunden erreicht und bis zu 120 Stunden persistieren kann (269, 273, 274). Sowohl die NBO als auch HBO führten im experimentellen SHT-Setting zur signifikanten Reduktion der Neutrophileninvasion vor allem in der inneren Schicht der peri-traumatischen Zone. Hinsichtlich der Effektivität war jedoch die HBO der NBO deutlich überlegen. Des Weiteren war durch die HBO eine signifikante Hemmung der Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP-9) zu verzeichnen. Die MMPs, welche vor allem von invadierenden Entzündungszellen freigesetzt werden, tragen entscheidend zur Neuroinflammation und neuronalem Zelluntergang beim SHT bei. So wiesen MMP-9-Knockout-Mäuse signifikant geringere ischämische und traumatische Hirnläsionen als die Wildtyp-Tiere auf (269, 275).

In Bezug auf das therapeutische Zeitfenster der HBO beim SHT konnten Wang et al 2010 eine signifikante Überlegenheit einer frühzeitigen HBO, ähnlich wie beim ischämischen Insult nachweisen. Ratten mit einer HBO-Behandlung 3,6 und 12 Stunden nach SHT zeigten eine signifikante Reduktion von Hirnödemen und

neurologischem Defizit gegenüber der Kontrollgruppe. Zudem war histologisch die Dichte der intakten Neurone in der Penumbra bei den hyperoxygenierten Tieren signifikant erhöht. Bei einem Delay von 24-72 Stunden zwischen SHT und HBO konnten keine der obig genannten Veränderungen mehr beobachtet werden. Jedoch erzielte in diesen Gruppen die Anwendung von multiplen hyperbaren Oxygenationen nach SHT eine Verlängerung des therapeutischen Zeitfensters auf 48 Stunden. Bei der Gruppe mit 24-Std.-Delay zeigten 2 HBO-Anwendungen einen signifikanten Benefit hinsichtlich neurologischem Defizit und Neuronenerhalt. Die Tiere mit einer HBO nach 48 Stunden wiesen nach 3-5 HBO-Anwendungen ähnliche neuroprotektive Effekte auf. Jedoch war zwischen 3 und 5 HBO-Wiederholungen kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Es scheint daher, dass bei einem Delay von 48 Stunden beliebige HBO-Wiederholungen über 3 Anwendungen hinaus keinen weiteren therapeutischen Benefit zu haben scheinen (270). Dass aber eine repetitive HBO im Akutstadium nach SHT durchaus neuroregenerative Prozesse induziert, zeigt eine kürzlich durchgeführte experimentelle Studie an Ratten an der Medizinischen Universität Graz unter Zusammenarbeit der Kliniken für Neurologie, Neurochirurgie, Thorax- und hyperbare Chirurgie sowie dem Zentrum für Grundlagenforschung. Nach 3 Wochen und insgesamt 12 HBO-Anwendungen im Akutstadium nach standardisiertem Trauma konnte im ipsilateralen Kortex der HBO-Ratten eine signifikante Verkürzung der zentralen Überleitungszeit somatosensibel evozierter Potentiale gemessen werden. Gleichzeitig war ebenfalls nach 3 Wochen ein signifikanter Anstieg der 21.5kDa-Isoform des Myelin-Basischen Proteins (MBP) zu beobachten. Aus diesen Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass die wiederholte Anwendung der HBO unmittelbar nach SHT zur Remyelinisierung geschädigter Axone in der weißen Substanz beiträgt. Dass sich dadurch auch die neuronale Funktionalität verbessert, wurde im selben Experiment ebenfalls bestätigt. Die Ratten der HBO-Gruppe zeigten nach der 12.HBO eine signifikante Verbesserung der sensomotorischen Funktion auf das Niveau der nicht traumatisierten Kontrollgruppe (Rotarod-Laufrad-Test) (276).

Betrachtet man das HBO-Protokoll beim SHT, wird ersichtlich, dass in den klinischen Studien vorrangig mit 1,5 ATA und 60-minütiger Behandlungsdauer oxygeniert wird. Der Vorteil dieser „low-pressure-HBO“ liegt neben dem bereits angesprochenen verbesserten, oxidativen Glukosemetabolismus vor allem in der

Sicherheit der HBO hinsichtlich der Sauerstofftoxizität. So waren in 3 prospektiven, randomisierten Studien von Rockswold et al. bei 1826 HBO-Sitzungen an insgesamt 130 Patienten lediglich 10 Fälle von transienter, pulmonaler Nebenwirkung durch die HBO zu beobachten. Anzeichen neuronaler Toxizität bestanden bei keinem der hyperoxygenierten Patienten (277-279). Hinsichtlich der Effektivität der low-pressure HBO in Bezug auf die obig beschriebenen Mechanismen der Neuroprotektion muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass die Studien zur Apoptose und Neuroinflammation unter einem Druck von 2,8-3,0 ATA durchgeführt wurden und daher die experimentellen Ergebnisse nur unter Vorbehalt auf den klinischen Bereich übertragen werden können (268-272).

Die derzeit aussagekräftigsten Ergebnisse der HBO in der klinischen Anwendung beim schweren SHT (GCS<9) liefern die prospektiven, randomisierten Studien der Gruppe um Rockswold von 1992-2013 (277-279). In der ersten prospektiven RCT konnte bei einer HBO mit 1,5 ATA / 60 Minuten eine signifikante Reduktion der Mortalität von 32% in der Kontrollgruppe auf lediglich 17% in der HBO beobachtet werden. In einer Subgruppenanalyse lag bei den HBO-Patienten mit einem GCS von 4-6 sowie ICP \geq 20mmHG (> als 20 Minuten) sogar eine 50% geringere Mortalitätsrate als in den Kontrollgruppen vor (277). In zwei weiteren klinischen Studien wurde einerseits die Effektivität der HBO beim schweren SHT hinsichtlich des zerebralen Metabolismus und der Senkung des ICP evaluiert und andererseits ein Vergleich zwischen HBO und NBO gezogen. Zudem erfolgte die Beurteilung einer HBO+NBO-Kombination beim schweren SHT (278, 279). Es zeigte sich, dass durch die „low-pressure-HBO“ klinisch eine signifikante Verbesserung des aeroben, zerebralen Stoffwechsels sowie Senkung des ICP erreicht werden kann. Im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichneten die HBO-Patienten einen Anstieg des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO₂: cerebral metabolic rate of oxygen) um 32%, wobei jedoch nur diejenigen Patienten mit eingangs normalem bzw. reduziertem CBF signifikante prä- und posttherapeutische Unterschiede aufwiesen. Zudem war eine signifikante Abnahme der lokalen Laktatkonzentration im Mikodialysat um 13% durch die HBO und 7% durch die NBO zu sehen. Auch der Laktat-Pyruvat-Quotient, ein Marker für den anaeroben, mitochondrialen Stoffwechsel, zeigte eine signifikante Senkung um 10% durch die HBO und lediglich 3% durch die NBO. Dass die HBO in der Verbesserung des oxidativen,

zerebralen Stoffwechsels der NBO signifikant überlegen ist, wird auch bei der Betrachtung des gemessenen Gewebesauerstoffpartialdrucks ersichtlich, welcher bei 51% der HBO-Patienten, jedoch nur bei 5% der NBO-Patienten über den dafür essentiellen 200mmHg lag. Auch der intrakranielle Druck unterfuhr nur bei hyperbarer Oxygenierung eine signifikante Senkung (279).

In einem Supplement zur RCT von 2010 untersuchten Rockswold et al. 2013 die Effektivität einer kombinierten HBO+NBO-Therapie beim schweren SHT, ausgehend von der Beobachtung, dass die Veränderungen der Parameter des zerebralen Stoffwechsels (CMRO₂, Laktat, L/P-Ratio) nicht während der HBO sondern erst in der posttherapeutischen Phase 6-24 Stunden nach HBO eintraten. Demnach wurden die Patienten der Behandlungsgruppe an drei aufeinander folgenden Tagen einer Oxygenierung mit 1,5 ATA für 60 Minuten, gefolgt von 1,0 ATA für 180 Minuten unterzogen. Die Studie zeigte, dass durch die HBO+NBO-Kombination ein Anstieg des pO₂ in der traumatischen Penumbra um 600% gegenüber der Kontrollgruppe resultierte. Die Laktatkonzentration im Mikrodialysat lag 14% unter dem Wert der Kontrollgruppe und auch der Laktat-Pyruvat-Quotient wurde deutlich gesenkt. Ebenso lag der ICP in der HBO+NBO-Gruppe während der Therapie signifikant unter der Kontrollgruppe, wobei dieser Unterschied sogar bis zur nächsten HBO+NBO-Sitzung persistierte. Laut Rockswold et al. kann demnach beim SHT von einem HBO+NBO-Synergismus ausgegangen werden, indem durch die HBO Mechanismen im Gehirn in Gang gesetzt werden, die in der posttherapeutischen Phase die Nutzung des erhöhten pO₂ erlauben. Dies spiegelt sich auch in der Mortalität wider, welche in dieser Studie um 26% gesenkt werden konnte (278). Derzeit noch widersprüchlich wird die Frage nach dem funktionellen neurologischen Outcome, gemessen anhand der Glasgow-Outcome-Skala, beantwortet. Während in einer frühen Studie von Holbach et al. 33% der HBO-Patienten und nur 6% der Kontrollgruppe ein „günstiges“ funktionelles Ergebnis aufwiesen, war bei Rockswold et al. 1992 kein signifikanter Unterschied im GOS zwischen den Studiengruppen zu sehen (266, 277, 280). Lediglich die Kombination aus HBO und NBO zeigte eine signifikante Besserung des GOS um 36% (278).

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse sowohl aus dem experimentellen als auch klinischen Sektor wird in einem aktuellen systematischen Cochrane-Review der Routineeinsatz der HBO beim Schädel-Hirn-Trauma nicht empfohlen. Zwar

wurde basierend auf den Daten sieben eingeschlossener, klinischer HBO-Studien eine absolute Mortalitätsrisikosenkung von 15% sowie eine NNT von 7 zur Vermeidung eines Todesfalls als statistisch signifikant bewertet, jedoch war hinsichtlich des neuro-funktionellen Outcomes kein auf die HBO zurückzuführender Benefit festzustellen. Zudem muss die Verbesserung des GCS von 2,68 Punkten durch die HBO in Abhängigkeit von initialen GCS-Wert gesehen werden, da beispielsweise eine Verbesserung von 12 auf 15 Punkte einen deutlichen Benefit darstellt, ein Anstieg von 3 auf 6 Punkten für den Patienten jedoch nur eine geringe Verbesserung seines kritischen Zustand ausmacht (281). Nach K.K. Jain sollten bei der additiven Anwendung der HBO im Therapiekonzept des SHT folgende Konditionen erfüllt sein (3).

1. In die Behandlung des Patienten sollte ein(e) Neurochirurg(in) involviert sein.
2. Die HBO sollte innerhalb 12 Stunden nach Trauma initiiert werden, ausgenommen bei einer akuten, bedrohlichen Verschlechterung des klinischen Zustandsbildes des Patienten.
3. Eine konstante ICP-Messung muss durchgeführt werden.
4. Mehrere Methoden zur Senkung des ICP, wie Hyperventilation für die ersten 48 Stunden nach Trauma sowie Erwägung eines Barbituratkomas sollten angewandt werden.
5. Ein erfahrenes HBO-Team sollte hinzugezogen werden.
6. Ein HBO-Protokoll mit einem Behandlungsdruck zwischen 1,5-2,0 ATA sollte durchgeführt werden.
7. Die HBO kann dabei in Abhängigkeit vom klinischen Status, ICP, Messungen des zerebralen Metabolismus, Bildgebung und CBF-Werten im 4,6,8 oder 12 Stundenintervall wiederholt werden.
8. Zentralvenöse Messungen von Blutzucker, pH und Laktat sind nötig. Ziel ist das Erreichen geringster Laktatkonzentrationen sowie ein Anstieg des pH.
9. Der zerebrale Perfusionsdruck sollte über 70mmHg liegen.
10. Den Patienten sollte eine antikonvulsive Medikation verabreicht werden.

3.4.2 HBO in der Behandlung von Spätfolgen nach Schädel-Hirn-Trauma

Nach einem Schädel-Hirn-Trauma leiden etwa 20% der überlebenden Patienten an Folgeschäden, welche nicht mit einer unabhängigen Lebensführung vereinbar sind. Bei weiteren 40% stellen sich persistierende Beschwerden ein, welche zu Problemen in der Bewältigung alltäglicher Aufgaben führen (282). Dabei können die Spätfolgen nach SHT in folgende 4 Kategorien unterteilt werden (282):

1. Neurologische Folgen:

Dazu zählen unter anderem Dysfunktionen der zerebralen Hemisphären, Läsionen der Hirnnerven, posttraumatische Epilepsien und motorische Störungen.

2. Neuropsychologische Folgen:

Hierbei stehen Veränderungen kognitiver Funktionen, wie z.B. Störungen der Gedächtnisleistung im Vordergrund.

3. Psychiatrisch-psychopathologische Folgen:

Neben Persönlichkeitsstörungen und Psychosen manifestieren sich auch emotionale Störungen, Depressionen und Angststörungen.

4. Psychosoziale Folgen:

Es können Änderungen der Freizeitgestaltung, des Arbeits- und Sozialverhaltens, des familiären Zusammenlebens sowie von Sexual- und Suchtverhalten beobachtet werden.

Mit zunehmender Häufigkeit werden nach SHT Angststörungen, wie Panikstörungen, Phobien, Zwangsstörungen sowie das posttraumatische Belastungssyndrom, kurz PTBS diagnostiziert (282). Die PTBS ist als eine verzögerte bzw. protrahierte Folgereaktion auf ein schweres psychisches Trauma mit einer Symptomtrias aus intrusiven Rekolektionen, Vermeidungsverhalten und vegetativer Übererregtheit definiert.

Symptomgruppen	Symptome
Intrusive Rekolektionen („Intrusionen“)	<ul style="list-style-type: none">▪ wiederholtes Erleben des Traumas in sich aufdrängenden Erinnerungen („flashbacks“), Träumen oder Alpträumen▪ plötzliches Handeln oder Fühlen, als ob das Trauma wiederkehrt▪ Intensive psychische und körperliche Belastung bei Ereignissen, die das Trauma symbolisieren oder ihm ähnlich sind

Vermeidungsverhalten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vermeiden von Gedanken, Gefühlen, Gesprächen, Aktivitäten, Orten sowie Menschen oder Erinnerungen, die mit dem Trauma verbunden werden ▪ Unfähigkeit, sich an wichtige Aspekte des Traumas zu erinnern ▪ Gleichgültigkeit gegen andere Menschen ▪ Teilnahmslosigkeit der Umgebung gegenüber ▪ Gefühl von Betäubtsein und emotionaler Stumpfheit ▪ Anhedonie
Vegetative Übererregtheit („Hyperarousal“)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ein- und Durchschlafstörungen ▪ Reizbarkeit bis hin zu Wutausbrüchen ▪ Konzentrationsschwierigkeiten ▪ übertriebene Schreckreaktion ▪ übermäßige Wachsamkeit („Hypervigilanz“)

Tab. 34: Charakteristische Symptome der posttraumatischen Belastungsstörung (283)

Das Vollbild der PTBS tritt dabei meist erst mit einer Latenz von wenigen Wochen bis Monaten nach Mono- oder Kumulativtrauma in Erscheinung. Obgleich bei einem Viertel der Patienten mit PTBS innerhalb des ersten Krankheitsjahres eine Spontanremission zu beobachten ist, zeigen doch mehr als 30% der PTBS-Patienten eine Chronifizierung der Symptomatik über mehrere Jahre hinaus. Diese chronifizierten PTBS-Fälle gehen in ihrem Verlauf häufig mit psychiatrischen Komorbiditäten, wie depressiven Erkrankungen, Angststörungen, Substanzabhängigkeit oder andauernden Persönlichkeitsveränderungen einher (283). Die Entwicklung einer PTBS aus einem SHT heraus galt nach früherer Meinung als unmöglich, da durch die gestörte Bewusstseinslage während des SHT sowie durch die posttraumatische Amnesie die Bildung von Trauma-bezogenen Erinnerungen verhindert wird. Jedoch zeigen Berichte über PTBS-Fälle nach SHT mit posttraumatischer Amnesie, dass sich ein SHT und die Entwicklung einer chronischen PTBS nicht gegenseitig ausschließen (282, 284). Die Ausbildung einer PTBS kann dabei über Mechanismen wie Angstkonditionierung, Rekonstruktion von Erinnerungen sowie Traumatisierung durch postamnestische Erlebnisse ablaufen (284).

Eine weitere, vor allem nach mildem SHT beobachtete Spätfolge stellt das postkontusionelle Syndrom (PKS) dar. Das PKS, welches vor allem in den ersten Wochen nach SHT in Erscheinung tritt, beschreibt einen Symptomkomplex aus Beschwerden auf somatischer, kognitiver, behavioraler

sowie affektiver Ebene. Folgende Symptome kennzeichnen das PKS, wobei nach der ICD-10 zur PKS-Diagnose 3 oder mehrere Symptome vorliegen sollten (282, 285):

1. Kopfschmerzen
2. Benommenheit / Schwindel
3. Müdigkeit
4. Konzentrationsstörungen / Probleme beim Lösen intellektueller Aufgaben
5. Gedächtnisstörungen / Vergesslichkeit
6. Schlafstörungen
7. Reduzierte Toleranz gegen Stress und emotionale Erregung
8. Alkoholunverträglichkeit

Zusätzlich zu den obigen Beschwerden können Symptome wie Angst, Depression, Verlust von Selbstvertrauen sowie die Befürchtung einer ständigen Hirnschädigung hinzukommen, welche die primären Symptome verstärken (282, 285). Hinsichtlich des Verlaufs des PKS, ist bei einer Mehrzahl der Patienten mit einer Erholung binnen 3-6 Monate nach Trauma zu rechnen. Andererseits zeigen 15% der Patienten auch noch ein Jahr nach SHT Symptome des PKS, so dass in diesen Fällen von einem persistierenden PKS gesprochen werden muss (282). Bei der diagnostischen Zuordnung psychischer Folgeschäden nach SHT stellt sich die Problematik der Überlappung der einzelnen Syndrome. So weisen eine Vielzahl von Patienten Symptome auf, die sowohl der PTBS als auch PKS zugeordnet werden können (282, 284, 286). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass beide Syndrome bei einem Patienten auch simultan vorliegen können. In einer kürzlich publizierten Studie über die Prävalenz von chronischem Schmerzsyndrom, PTBS und PKS bei Soldaten des Irakkriegs, wiesen 42,1% der Soldaten mit SHT Beschwerden aller drei Symptomkomplexe auf. Nachfolgende Grafik beschreibt die prozentuale Verteilung der Symptome der 340 untersuchten Kriegsveteranen (287).

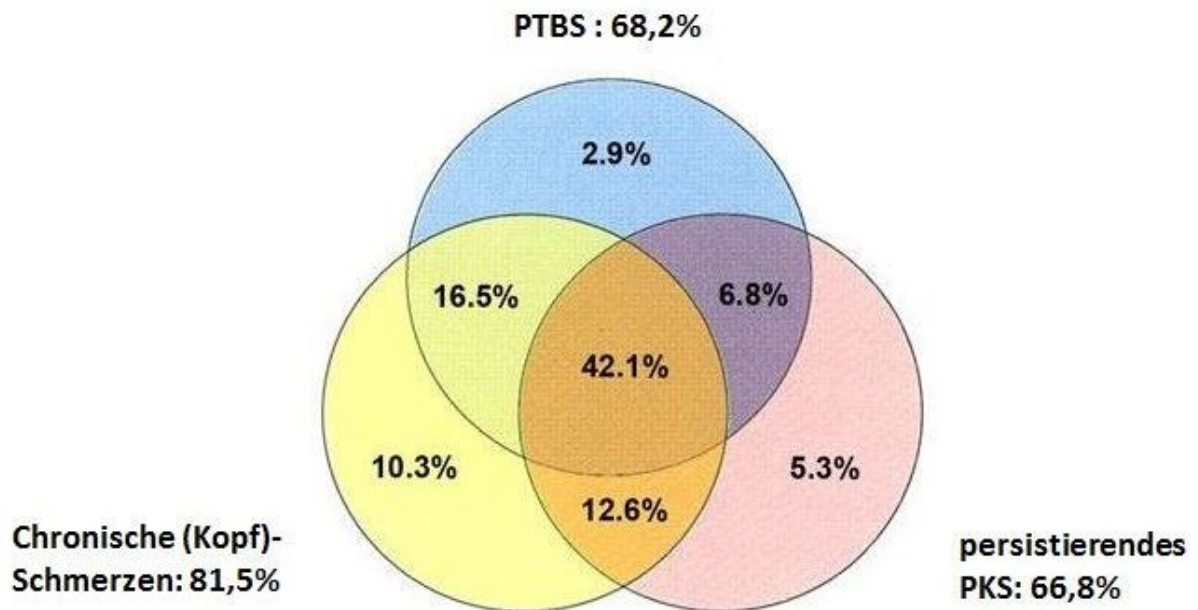


Abb. 38: Häufigkeitsverteilung der Symptomtrias PTBS, PKS und chronisches Schmerzsyndrom (287, 288)

Betrachtet man die Überlappungen der Symptome hinsichtlich der morphologischen Veränderungen, so lassen sich neuropathologische Gemeinsamkeiten der PTBS und PKS ausmachen. So weisen beide Syndrome pathologische Veränderungen und Volumenreduktionen des Hippocampus auf (288, 289). Es wird davon ausgegangen, dass durch die traumatische Schädigung des präfrontalen Kortex dessen hemmende Wirkung auf die Amygdala gestört ist, woraus die gesteigerten Angstreaktionen der PTBS resultieren (284). Globale und regionale Störungen des zerebralen Blutflusses nach SHT, welche mittels der Einzelphoton-Emissionscomputertomographie (SPECT) verifiziert werden konnten, Schädigungen der Axone der langen Bahnen sowie neurometabolische Veränderungen bilden die neuropathologische Basis des PKS (282, 289).

Therapeutisch wird bei der PTBS eine Kombination aus psychotherapeutischen Verfahren und pharmakologischer Intervention herangezogen. Medikamente der ersten Wahl sind die selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI), wobei in Österreich Sertralin und Paroxetin zur Behandlung der PTBS zugelassen sind. Die Psychotherapie beim PTBS ist nach einem phasenorientierten Vorgehen,

bestehend aus Stabilisierung, Traumabearbeitung und Rehabilitation aufgebaut (283).

Beim PKS wird in der frühen posttraumatischen Phase eine körperliche sowie kognitive Schonung empfohlen. Psychotherapeutisch zeigen eine Psychoedukation, kognitive Verhaltenstherapie sowie die neurokognitive Rehabilitation positive Ergebnisse. Medikamentös werden beim PKS zumeist Antidepressiva verschrieben, wobei auch hier den SSRI sowie Tricyclischen Antidepressiva der Vorzug gewährt wird (289). Aktuell wird beim PKS nach der Akutphase ein progressives aerobes Training mit symptomfreier, kontrollierter Belastung empfohlen, da sich dadurch deutliche Verbesserungen der kognitiven Funktionen zeigen (289).

Für die kombinierte Diagnose PTBS und PKS nach SHT liegt jedoch derzeit keine effektive Therapie vor, weshalb vor Entwicklung eines Therapiekonzepts für beide Erkrankungen folgende Fragen zu klären sind (290, 291):

- Kann das Therapiekonzept der PTBS ohne SHT auch zur Behandlung der PTBS-Symptome mit zugrunde liegendem SHT beziehungsweise zusätzlichem PKS herangezogen werden?
- Können sich durch das SHT oder PKS Therapien ergeben, die sich auf die PTBS potentiell nachteilig auswirken?
- Können sich durch die PTBS Komplikationen für die Behandlung bzw. Rehabilitation des SHT ergeben?

Die Anwendung der HBO im chronischen Stadium nach zerebralen Läsionen (>1 Monat nach Hirnschädigung) geht auf die klinischen Berichte des amerikanischen HBO-Forschers und Gründer des Ocean Hyperbaric Centers in Florida, Richard A. Neubauer aus den 1980-90er Jahren zurück. Die Gruppe um Neubauer setzte die low-pressure HBO mit 1,5 ATA im Spätstadium von neurologischen Erkrankungen, wie globaler zerebraler Ischämie, Koma oder SHT ein und beobachtete dabei enorme Verbesserungen der neurologischen sowie kognitiven Funktionen der Patienten (3). Die aktuellen Erkenntnisse zur HBO bei chronischem SHT bzw. in der Behandlung der Spätfolgen basieren vor allem auf den experimentellen und klinischen Untersuchungen der Gruppe um den amerikanischen HBO-Mediziner Paul G. Harch (290, 292, 293). In der ersten experimentell durchgeführten Studie zur Anwendung der low-pressure HBO im Spätstadium nach SHT wurden Ratten

ab dem 51.Tag nach Trauma insgesamt 78 HBO-Anwendungen bei 1,5 ATA / 90 Minuten unterzogen. Neben einer signifikanten Verbesserung des räumlich-gedanklichen Leistungsvermögens, beurteilt durch das Morris-Wasserlabyrinth, wiesen die hyperoxygenierten Tiere am Versuchsende nach 120 Tagen im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine signifikant höhere zerebrovaskuläre Gefäßdichte im Hippocampus auf. Zudem konnte in der HBO-Gruppe die Korrelation aus verbesserter kognitiver Verhaltensleistung und erhöhter hippocampaler Gefäßdichte signifikant bestätigt werden. Diese Korrelation ist auch aus neurophysiologischer Sicht nachvollziehbar, da das räumliche Denken vor allem im Hippocampus gesteuert wird. Der Hippocampus entspricht in diesem Experiment der periläsionellen Zone mit neurologischer Restfunktion (=traumatische Penumbra), die durch eine HBO-induzierte Vaskularisierung aufrechterhalten wird (292). Auf diesen Erkenntnissen aufbauend wurde 2009 erstmals die low-pressure HBO bei einem Patienten mit der kombinierten Diagnose PTBS und PKS nach SHT eingesetzt. Der 25-jährige US-Soldat mit explosionsbedingtem SHT berichtete über seit 3 Jahren bestehende multiple PKS-Symptome sowie im Krankheitsverlauf hinzukommender PTBS. Die HBO-Behandlung erfolgte bei 1,5 ATA / 60 Minuten, 2-mal täglicher Anwendung mit insgesamt 39 Tauchgängen. Bereits nach der ersten HBO berichtete der Patient über ein komplettes Sistieren seiner Kopfschmerzen und nach der 12.HBO konnten deutliche Verbesserungen der Schlafstörungen, Depressionen sowie Abgeschlagenheit festgehalten werden. Besonders eindrucksvoll war jedoch die Beobachtung, dass nach der 25.HBO die Symptome der PTBS vollständig verschwanden. So konnte der Soldat in einer zweiten Evaluierung nach der 37. HBO über eine entscheidende Verbesserung der Symptome Kopfschmerz, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Depression, Fatigue, Unausgeglichenheit, Konzentrations- und Merkschwächen sowie über eine komplette Remission der PTBS berichten. Die nachfolgend abgebildeten, parallel durchgeführten Messungen des zerebralen Blutflusses anhand der SPECT-Darstellung zeigen ebenfalls deutliche Verbesserungen nach der HBO (293).

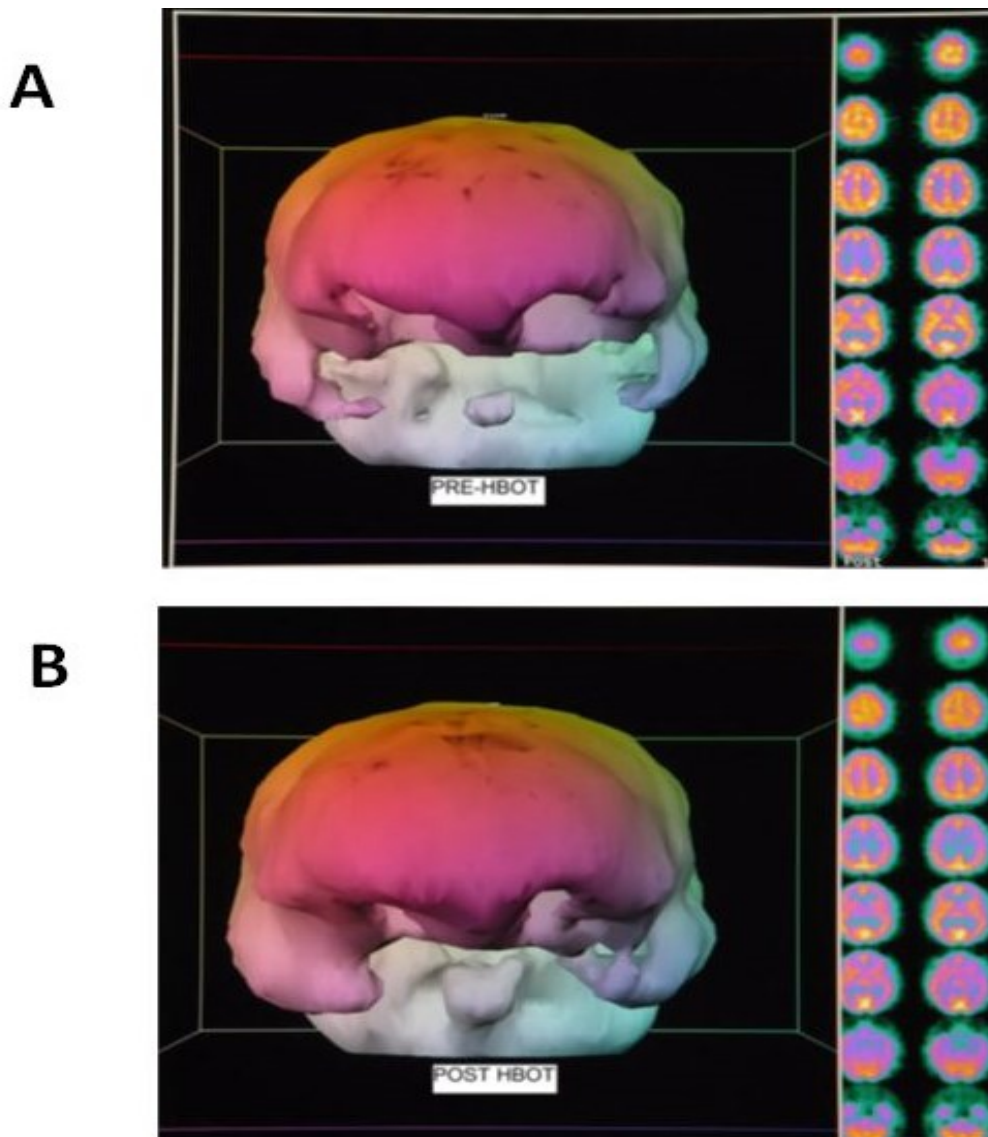


Abb. 39: SPECT-Analyse der zerebralen Durchblutung vor und nach HBO beim SHT (293)

Wie in Abb.39.A ersichtlich, sind in der SPECT-Darstellung vor der HBO bilaterale, orbito-frontale und temporale Defizite der Hirndurchblutung sowie eine diffuse Heterogenität des zerebralen Blutflusses erkennbar. Nach Beendigung des HBO-Zyklus jedoch zeigen genau diese Bereiche eine deutliche Verbesserung der zerebralen Durchblutung bei generell homogener Verteilung des zerebralen Blutflusses (vgl. Abb.39B) (293).

Nach diesem Erfolg wurde die erste klinische Studie zur low-pressure HBO bei explosionsbedingter SHT mit PKS und/oder PTBS initiiert und 2012 veröffentlicht. Ziel dieser Studie war die Evaluierung der prä- und posttherapeutischen Unterschiede durch die HBO hinsichtlich des klinisch-neurologischen sowie neuro-

morphologischen Ergebnisses. Das HBO-Protokoll entsprach dem des Fallberichts von 2009, die maximale HBO-Anzahl lag bei 40 Tauchgängen. Eine Kontrollgruppe war nicht eingeschlossen. 80% der Patienten berichteten nach der 40.HBO über eine deutliche Linderung ihrer Beschwerden. So wurden bei 44-93% der Patienten Verbesserungen der somatischen, kognitiven und psychischen Symptome des PKS sowie der Symptome des PTBS festgehalten, wobei diese Veränderungen von 92% der Patienten im Follow up nach 6 Monaten bestätigt wurden. Im physikalischen Status zeigten 87-100% der Patienten deutliche Verbesserungen der am häufigsten diagnostizierten Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen. Zudem konnte bei 64% der Patienten, welche zuvor unter psychoaktiver und/oder analgetischer Medikation standen, eine deutliche Dosisreduktion bzw. Absetzen der Medikamente erzielt werden. Anhand mehrerer durchgeführter psychometrischer Tests wurden deutliche Verbesserungen der intellektuellen Fähigkeiten beobachtet, wobei ein durchschnittlicher Anstieg des Intelligenzquotienten um 14,8 Punkte festgehalten werden konnte. Nach der 40.HBO erfüllten 8 von 14 Patienten nicht mehr die Diagnosekriterien der PTBS. Die Darstellung des zerebralen Blutflusses mittels SPECT-Imaging konnte sowohl nach der ersten wie auch 40. HBO signifikante Verbesserungen des zerebralen Blutflusses zeigen, wobei die deutlichsten Veränderungen in der weißen Substanz bzw. am Übergang zur Substantia grisea in der präzentralen, temporalen, thalamischen sowie occipitalen Region zu finden waren. Wie das nachfolgend aufgeführte kortikale Mapping zeigt, wiesen nach der 40. HBO deutlich mehr kortikale Regionen signifikante Verbesserungen des CBF auf, als nach der 1.HBO (rote Flächen = signifikante Verbesserungen des CBF) (290).

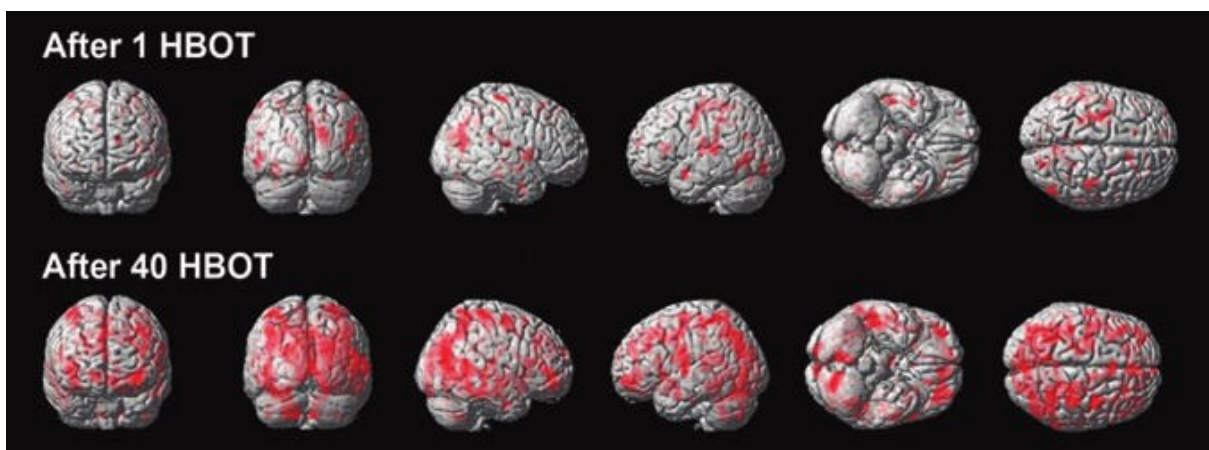


Abb. 40: Kortikales Mapping des CBF nach 1. und 40. HBO (290)

Dass die HBO zur deutlichen Besserung der Spätfolgen nach zerebraler Schädigung führt, wurde in der kürzlich veröffentlichten prospektiven Studie zur HBO bei Schlaganfall, Anoxie und SHT (HYBOBI: Hyperbaric Oxygen in chronic stable Brain Injury) klinisch bestätigt. Nach 60 low-pressure HBO-Anwendungen berichteten 20-51% der Patienten über deutliche Verbesserungen der Parameter Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit/Konzentration, Gleichgewicht/Koordination, Ausdauer und Schlaf. Zudem gaben 93% der Patienten an, dass sie an der Studie erneut teilnehmen würden. Objektive, standardisierte Tests konnten die klinischen Verbesserungen jedoch nicht bestätigen (294).

3.5 HBO bei verschiedenen Intoxikationen

Im nachfolgenden Kapitel wird die Rolle der HBO bei ausgewählten Vergiftungen dargestellt, wobei hierzu die größte experimentelle und klinische Datenlage bei der Kohlenmonoxidvergiftung vorliegt. Des Weiteren wird die HBO jedoch auch bei Blausäure- / Zyanidvergiftungen, Methämoglobinbildnern sowie bei der Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoffverbindungen herangezogen.

3.5.1 HBO bei der Kohlenmonoxidvergiftung

Kohlenmonoxid (CO) ist ein farb-, geruch-, und geschmackloses Gas, welches bei der unvollständigen Verbrennung von Kohlenstoff und kohlenstoffhaltiger Verbindungen entsteht (295). Trotz in den letzten Jahren rückläufiger Inzidenz, stellt die Kohlenmonoxidvergiftung noch immer die häufigste akzidentielle Intoxikation dar, wobei ursächlich vor allem defekte Koch- und Heizgeräte, Industrieabgase, Minenunfälle und Brände zu nennen sind. Daneben kommt die Vergiftung mit Autoabgasen vor allem in suizidaler Absicht vor. Gefährdete Berufsgruppen sind demnach z.B. Hochofenarbeiter, Heizer, Schmiede, Feuerwehrleute, Berg- und Tunnelarbeiter sowie Automechaniker (3, 295, 296).

Das im Körper befindliche CO liegt größtenteils in der Bindung mit Hämoglobin unter der Entstehung von CO-Hb (Kohlenmonoxid-Hämoglobin) vor. Dabei ist die Affinität des Kohlenmonoxids zum Hb etwa 200-250-fach höher als die des

Sauerstoffs. Das an Myoglobin (Mb) und den Cytochromen gebundene CO macht hingegen nur etwa 10-15% der gesamten CO-Menge aus, wobei die Bindung des Myoglobins an CO ca. 30-mal schneller als an O₂ verläuft (3, 297, 298). Durch diese Affinitätsunterschiede und folgende, sich daraus ergebende, pathophysiologische Mechanismen führt die CO-Vergiftung zur akuten Gewebehypoxie (297):

- Verminderung des O₂-Transportvolumens aufgrund der CO-bedingten Blockade des Hb;
- Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve unter CO mit verminderter O₂-Abgabe aus dem Rest-Hämoglobin an das Gewebe;
- Verminderung der über die Lunge aufgenommenen O₂-Menge durch Hb, ebenfalls bedingt durch die Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve;
- Verminderung der myokardialen Sauerstofftransport- und Speicherkapazität durch Myoglobinblockade bzw. CO-Mb-Bildung.

Neben der Blockade des Sauerstofftransfers zu den Zellen wird die Hypoxie bei der CO-Vergiftung jedoch auch auf zellulärer Ebene verursacht. Durch die Bindung von CO an die Cytochrom-c-Oxidase und das Cytochrom P₄₅₀ wird die mitochondriale Atmungskette gestört, woraus letztlich eine Abnahme der ATP-Synthese resultiert (3, 298).

Ähnlich wie beim Reperfusionssyndrom der akuten Ischämie führt auch die CO-Vergiftung zur Ausbildung von Thrombozyten-Leukozyten-Aggregaten, neutrophiler Degranulierung sowie gesteigerter Adhäsion am Gefäßendothel über β₂-Integrine. Durch die Interaktion neutrophiler Proteasen mit der endothelialen Xanthindehydrogenase wird diese verstärkt zur Xanthinoxidase umgewandelt. Von der Xanthinoxidase gebildete freie Sauerstoffradikale führen in weiterer Folge einerseits zur gesteigerten Apoptose und andererseits zur Lipidperoxidation (3, 298). Thom et al. konnten 2004 zeigen, dass das bei der Lipidperoxidation gebildete Malondialdehyd zu strukturellen Veränderungen des Myelin-Basischen Proteins führt und dadurch eine gesteigerte Lymphozytenproliferation sowie Aktivierung der Mikroglia im ZNS resultiert. Dadurch ausgelöste neuroinflammatorische und degenerative Prozesse tragen zu neurologischen Schädigungen nach CO-Intoxikation bei und könnten die pathophysiologische

Grundlage des verzögert auftretenden neuro-psychiatrischen Syndroms (DNS, delayed neuropsychiatric syndrome) ausmachen, auf welches im Folgenden noch genauer eingegangen wird (299-301).

Nachfolgende Grafik gibt eine Übersicht über die pathophysiologischen Mechanismen der Kohlenmonoxidvergiftung, wobei aufgrund des hohen Blutflusses sowie Sauerstoffverbrauchs Schädigungen vor allem an Herz und Gehirn von entscheidender Bedeutung sind (298).

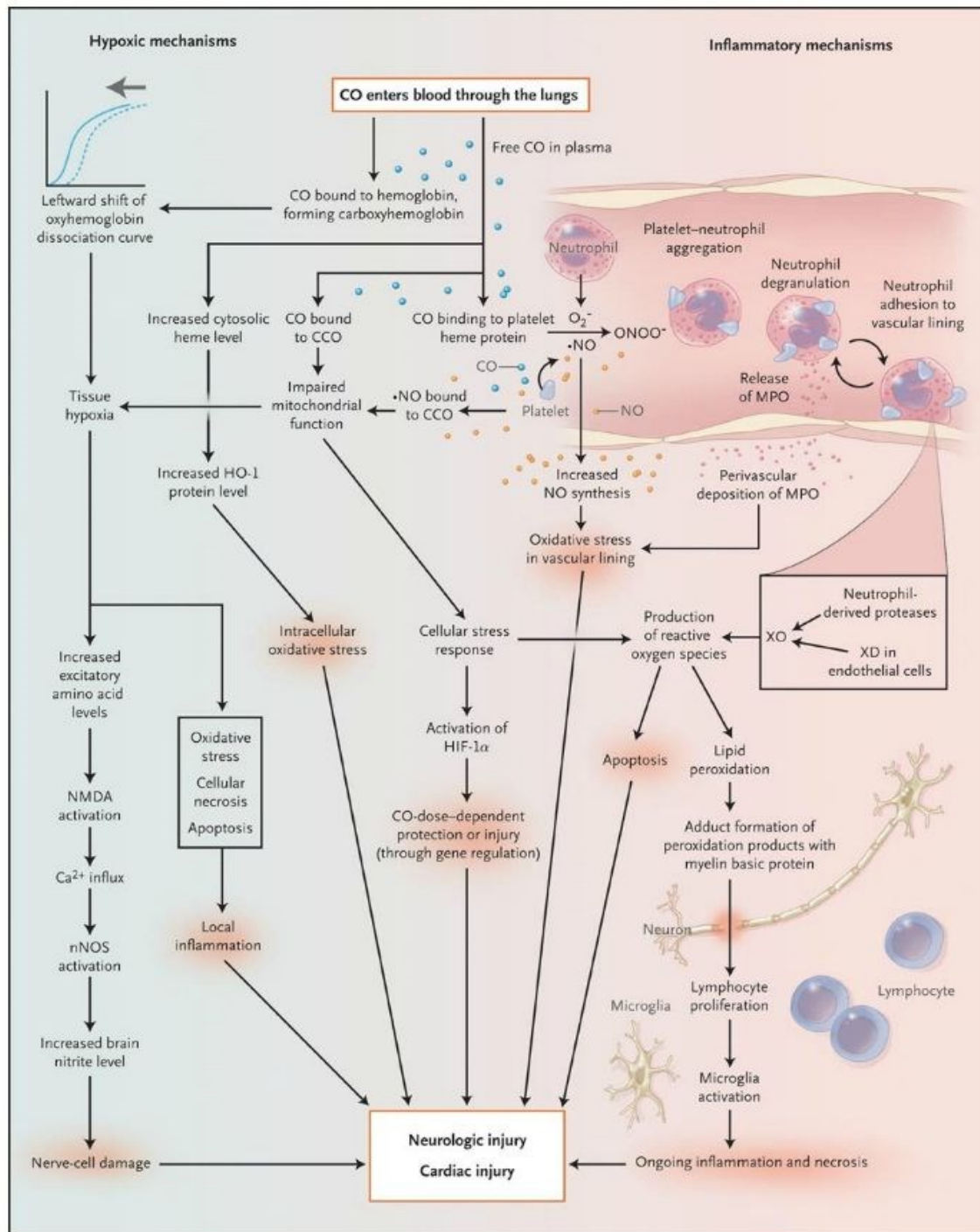


Abb. 41: Pathophysiologische Mechanismen der CO-Vergiftung (298)

Das klinische Bild der CO-Vergiftung ist vielfältig und unspezifisch, wobei die Ausprägung der Symptomatik sowohl von der Stärke als auch Dauer der CO-Exposition abhängig ist (298). Während akute, leichte bis mäßige Vergiftungen sich vor allem durch Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Ohrensausen, Sehstörungen, Tachyarrhythmien, Belastungsdyspnoe sowie

neuropsychiatrische Störungen mit teilweise manischen Rauschzuständen äußern, treten bei schweren Vergiftungen Konvulsionen, Bewusstseinsverlust und Koma in den Vordergrund. Nicht selten sind myokardiale und zentralnervöse Infarkte mit letalem Ausgang zu beobachten (295, 297, 298). Subakute Vergiftungen mit mehrstündiger CO-Exposition führen aufgrund der anhaltenden Hypoxie zum progredienten Kreislaufversagen mit Linksherzdilatation und Ausbildung eines Lungenödems (295, 297). Das oft in Lehrbüchern aufgeführte kirschrote Hautkolorit ist lediglich bei 20% der akuten und subakuten Intoxikationen zu sehen und demnach nicht als sicheres Zeichen der CO-Vergiftung zu verstehen (296, 297).

Entgegen früherer Meinung sind die Ausprägung der klinischen Symptomatik sowie das Risiko für das Auftreten neuro-psychiatrischer oder kardialer Spätschäden nicht direkt von der Höhe des CO-Hb-Spiegels abhängig. Ebenso wenig korreliert die klinische Verbesserung des Patienten mit der Abnahme des Carboxyhämoglobins (302). Eine erhöhte CO-Hb-Konzentration hat demnach keinen prognostischen sondern lediglich diagnostischen Wert, wobei die akute CO-Vergiftung mittels einer diagnostischen Triade aus Anamnese, klinischer Symptomatik und CO-Hb-Spiegel gesichert werden sollte (303).

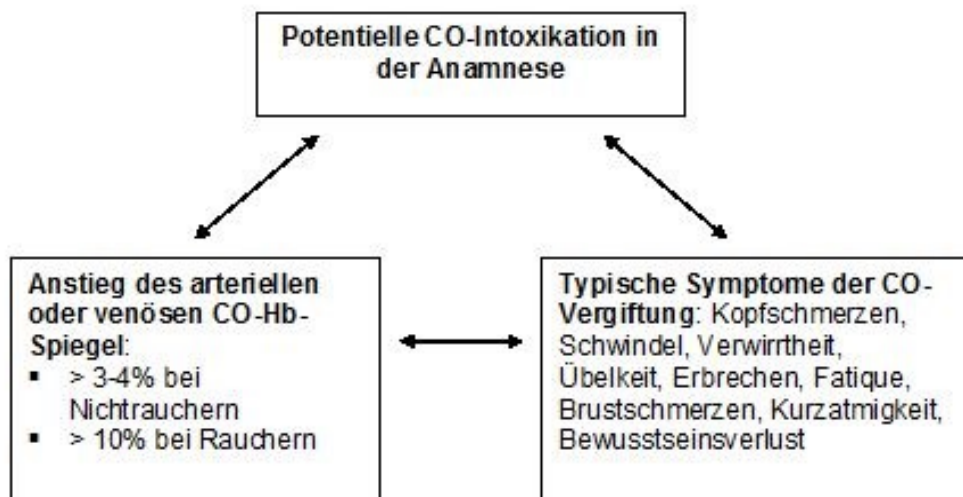


Abb. 42: Diagnostische Triade der Kohlenmonoxidvergiftung (303)

Wie in obiger Abbildung ersichtlich sind CO-Hb-Spiegel von 3-4% bei Nichtrauchern und zumindest 10% bei Rauchern außerhalb der physiologischen

Grenzen definiert. Der Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern ist darin begründet, dass ein Konsum von 15-20 Zigaretten/Tag zu einem Anstieg des CO-Hb auf 5-7% und 30-80 Zigaretten sogar zu CO-Hb-Werten von 11-21% führen (297, 303).

In der Bildgebung ist die CT das am häufigsten angewandte Verfahren zur Detektion von ZNS-Läsionen nach CO-Vergiftung, wobei hinsichtlich dieser Fragestellung die MRT als die sensitivere Maßnahme angesehen wird. Typische radiologische Befunde der CO-Intoxikation stellen symmetrische hypodense Läsionen der Basalganglien, der weißen Substanz aber auch der Frontallappen dar, welche als Ausdruck von Demyelinisierungsprozessen nach Vergiftung aufzufassen sind. Ein initial unauffälliges CT bei komatösen Patienten kann jedoch nicht zum Ausschluss einer CO-Vergiftung herangezogen werden (3).

Hinsichtlich der Folgeschäden ist das verzögert auftretende neurologische Syndrom (DNS) mit einer Inzidenz von 15% eine der häufigsten Komplikationen nach Kohlenmonoxidvergiftung. Dabei treten beim DNS mit einer Latenz von 2-40 Tagen neuro-kognitive und psychiatrische Symptome wie Aphasie, Apraxie, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, motorische Störungen sowie Halluzinationen, Desorientiertheit, Demenz und verschiedene psychotische Zustandsbilder in Erscheinung (301, 304, 305). Aufgrund der Latenz zwischen CO-Vergiftung und Beginn der DNS-Symptomatik kann die Entwicklung dieses Syndroms alleine nicht auf die Gewebhypoxie im Akutstadium der Intoxikation zurückgeführt werden. Vielmehr scheinen Schädigungsprozesse wie die Lipidperoxidation, Freisetzung von Sauerstoffradikalen, strukturelle Alteration des Myelin-Basischen Proteins und daraus resultierende Demyelinisierungsprozesse verantwortlich zu sein (299, 306, 307).

Vom DNS abzugrenzen ist das so genannte persistierende neurologische Syndrom (PNS), welches sich in ähnlicher Symptomatik direkt aus der akuten CO-Vergiftung entwickelt und keine Latenzphase aufweist (308). Generell muss von 25-50% der Patienten, die im Rahmen einer CO-Vergiftung bewusstlos waren bzw. einen CO-Hb-Spiegel von mehr als 25% hatten mit kognitiven Langzeitstörungen gerechnet werden (304).

Therapeutisch ist eine präklinische, unmittelbare 100%-ige Sauerstoffgabe mit hohem Flow ($\geq 15\text{l/min}$) die primär einzuleitende Maßnahme. Dabei sollte bei bewusstseinsklaren, spontan atmenden Patienten die O_2 -Gabe über

Gesichtsmaske mit dichtem Maskensitz und bei vigilanzgestörten, respiratorisch insuffizienten Patienten über eine endotracheale Intubation mit kontrollierter Beatmung sichergestellt werden (296, 298, 303). Ist eine hyperbare Oxygenierung nicht verfügbar, so sollte die normobare Sauerstoffgabe mindestens bis zum Abfall des CO-Hb auf 3% in Verbindung mit einer deutlichen, klinischen Verbesserung für gewöhnlich 6 Stunden fortgeführt werden (303).

Die Rationale für den Einsatz der HBO bei der CO-Intoxikation ist primär in den Gasgesetzen begründet. Nach dem Henry'schen Gesetz steigt mit zunehmendem Umgebungsdruck der Anteil des im Plasma gelösten Sauerstoffs an, so dass bei 3 ATA etwa 6-7 vol% O₂ im Plasma gelöst vorliegen und somit die O₂-Extraktionsrate erythrozytenunabhängig bilanziert werden kann. Des Weiteren führt die Oxygenierung des Plasmas zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit folglich besserer O₂-Abgabe an das Gewebe. Dem Massenwirkungsgesetz zur Folge bewirkt die Erhöhung des inspiratorischen O₂-Partialdrucks eine schnellere Elimination des CO aus seiner Bindung am Hämoglobin und auch Myoglobin (296, 297). Wie in nachfolgender Grafik ersichtlich kann durch die HBO die Eliminationszeit des CO-Hb auf etwa 1/10 des Wertes unter normobarer Oxygenierung gesenkt werden.

Eliminationszeiten für CO unter verschiedenen Atmungsbedingungen:

- 1 ATA, Luftatmung: 230-320 Minuten
- 1 ATA, 100% O₂ : 90 Minuten
- 2 ATA, 100% O₂ : 35 Minuten
- 3 ATA, 100% O₂ : 22 Minuten

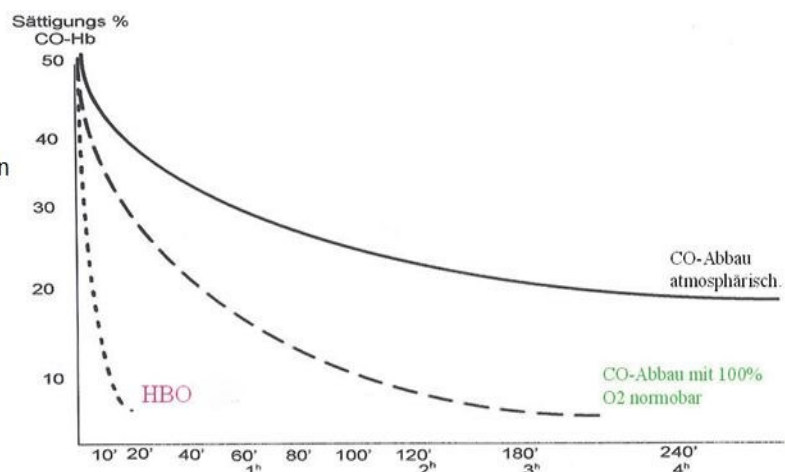


Abb. 43: CO-Hb-Elimination unter normobarer und hyperbarer Oxygenierung (296, 297)

K.K. Jain zur Folge kann demnach die Diskussion über den Wert der normobaren und hyperbaren Sauerstofftherapie bei der schweren CO-Vergiftung als beendet angesehen werden, da zum einen ein pO_2 von 1800 mmHg bei 2,5 ATA einem pO_2 von 760 mmHg unter normobaren Bedingungen eindeutig überlegen ist und zum anderen die konventionellen O_2 -Gesichtsmasken selten einen pO_2 über 600 mmHg gewährleisten (3).

Die Überlegenheit der HBO ist nach experimentellen Studien von Brown und Piantadosi jedoch weniger hinsichtlich der CO-Hb-Elimination von Bedeutung sondern betrifft vielmehr die Reoxygenierung der Cytochrom-c-Oxidase und somit die Wiederherstellung der aeroben Energiebereitstellung (309, 310). Obgleich im Rattenexperiment die CO-Hb-Elimination der 2,5 ATA-Gruppe 45 Minuten nach Intoxikation der normobaren Oxygenierung überlegen war, lagen die CO-Hb-Werte beider Gruppen nach 90 Minuten wieder annähernd auf dem Ausgangsniveau vor Intoxikation. Der Oxidationsstatus der zerebralen CCO war jedoch in der HBO-Gruppe bereits nach 10 Minuten wieder auf dem prätoxischen Level, wohingegen unter 1,0 ATA nur 80% des initialen Oxidationsstatus erreicht werden konnten (309).

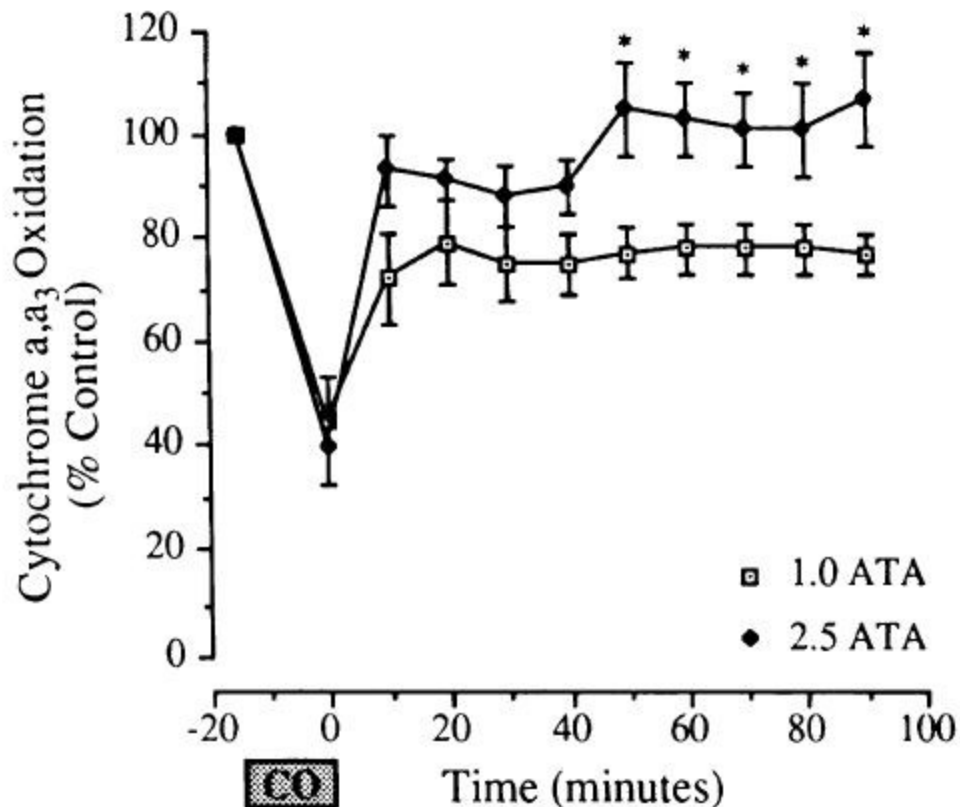


Abb. 44: Reoxygenierung der CCO im Vergleich HBO vs. NBO (309)

Neben der Reoxygenierung der mitochondrialen CCO wird durch die HBO eine Hemmung der leukozytenabhängigen Lipidperoxidation induziert. So tritt wie bei der Reperfusion nach akuter Ischämie auch bei der CO-Intoxikation eine HBO-vermittelte Hemmung der β_2 -Integrin-abhängigen Leukozytenadhäsion und –diapedese ein. Als Folge daraus wird weniger Xanthindehydrogenase zu Xanthinoxidase transformiert, die Bildung freier Radikale reduziert und letztlich sowohl die Apoptose als auch Lipidperoxidation gehemmt (vgl. Abb.41) (298, 307, 311, 312). Dass dieser Effekt primär durch hyperbaren Sauerstoff erzielt wird, zeigte die tierexperimentelle Studie von Thom et al. 1993. Sowohl die Konversion der Xanthindehydrogenase zur Xanthinoxidase als auch die Adhäsion der neutrophilen Granulozyten konnte lediglich durch die HBO mit 3,0 ATA signifikant gehemmt werden. Die Applikation von 100%-igem Sauerstoff bei 1,0 ATA konnte beide Mechanismen nicht entscheidend beeinflussen. Nachdem in diesem Experiment zwischen der HBO und Kontrollgruppe kein Unterschied in der MPO-Aktivität sowie Leukozytenzahl festzustellen war, gehen die Autoren davon aus,

dass die HBO bei der CO-Vergiftung nicht die leukozytäre Chemotaxis sondern lediglich die Adhäsion am Gefäßendothel hemmt. In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass der CD-18-Ligand am neutrophilen Granulozyten zwar exprimiert wurde, jedoch funktionslos blieb (312).

Bezüglich der immunvermittelten, verspäteten Neuropathie (DNS) nach CO-Intoxikation konnte experimentell durch die HBO eine Hemmung der morphologischen Alterationen des MBP sowie der Lymphozyten- und Mikrogliaaktivierung beobachtet werden. Durch eine HBO mit 2,8 ATA / 45 min. wurden die morphologischen Veränderungen des MBP soweit reduziert, dass die Erkennung durch die Antikörper erhalten blieb. Bei den nicht hyperoxygenierten Ratten führten die Veränderungen am MBP zur signifikanten Proliferation von Lymphozyten und Aktivierung der Mikroglia. Diese reaktive Immunantwort blieb in der HBO-Gruppe aus. Da die Lymphozyten jedoch normal auf das Protein Concavalin A reagierten, scheint die HBO in diesem Modell keine direkte Immunsuppression über Lymphozytenhemmung zu haben (300). Wie in nachfolgender Grafik dargestellt kann demnach davon ausgegangen werden, dass durch die HBO-induzierte Hemmung der Lipidperoxidation weniger MDA zur Reaktion mit dem MBP zu Verfügung steht und somit die Veränderungen am MBP zu gering sind, so dass sie vom Immunsystem als Fremdprotein nicht erkannt werden.

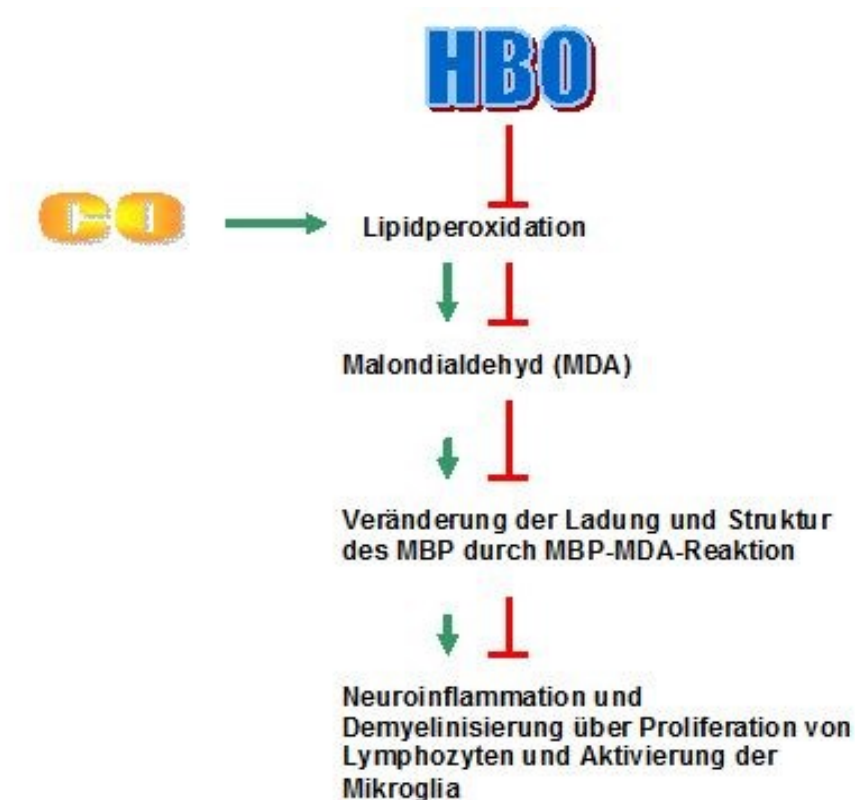


Abb. 45: Einfluss der HBO auf die immunvermittelte Neuropathie nach CO-Intoxikation (299, 300)

Dass sich dadurch die kognitive Leistung bzw. das Lernverhalten verbessert, konnte bei Thom et al. 2006 ebenfalls gezeigt werden, da die Ratten der HBO-Gruppe signifikant weniger Fehlversuche im Radial-Maze-Test aufwiesen als die CO-vergifteten Ratten ohne HBO (300).

Bei der Betrachtung der klinischen Studienlage zur HBO bei CO-Vergiftungen muss unterschieden werden, ob die HBO in der Akutphase unmittelbar nach Intoxikation oder zur Behandlung von chronischen Folgeschäden eingesetzt wird. Zudem liegt der Fokus der aktuellen klinischen Studien weniger in der raschen Senkung der CO-Hb-Spiegel durch die HBO, sondern vielmehr in der Prävention und Therapie neurologischer Residualschäden wie dem PNS und DNS. So konnten Weaver et al. 2002 in einer doppelblinden, randomisierten, klinischen Studie an 152 Patienten erstmals nachweisen, dass durch eine HBO bei Anwendung in der Akutphase nach CO-Intoxikation das Auftreten neurologischer Spätschäden signifikant gesenkt werden kann. Sechs Wochen nach CO-Vergiftung lag die Anzahl der Patienten mit kognitiven Störungen der HBO-Gruppe

bei 25%. Bei den NBO-Patienten hingegen verzeichneten 46% kognitive Spätschäden. Im Follow up nach 6 und 12 Monaten lag der Unterschied in Bezug auf das Auftreten kognitiver Störungen zwischen HBO- und NBO-Patienten bei 17 bzw. 15 %. Auch in den sekundären Endpunkten der Studie war eine Überlegenheit der HBO zu erkennen, da Patienten der HBO-Gruppe über deutlich weniger Probleme hinsichtlich Konzentration, Gedächtnisleistung und Aufmerksamkeit als die NBO-Patienten berichteten. Zudem war die Inzidenz von depressiven Störungen in der HBO-Gruppe geringer (313). Aufgrund der eindrucklichen Vorteile der HBO wurde die Studie vorzeitig abgebrochen und alle folgenden Patienten hyperoxygeniert (304, 313). In einer Re-Evaluierung des Patientenguts der Weaver-Studie von 2002 wurden die Risikofaktoren für die Entwicklung neurologischer Spätschäden ausgewertet und dann die Reduktion dieser Risikofaktoren durch die HBO bewertet. Dabei ergab die multivariate, logistische Regression, dass lediglich das Alter des Patienten (≥ 36 Jahre) sowie eine CO-Exposition länger als 24 Stunden direkte Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Spätschäden darstellen. Entgegen früherer Meinung ist das Kriterium Bewusstlosigkeit kein Prädiktor kognitiver Folgeschäden. Ebenso wenig kann aus der Art und Schwere der klinischen Erstsymptomatik sowie der Höhe des CO-Hb eine Vorhersage für das Eintreten von Spätschäden getroffen werden. Die Auswertung des Einflusses der HBO bei Patienten mit den Risikofaktoren Alter und CO-Expositionsdauer ergab, dass bei Patienten ≥ 36 Jahre die HBO das Auftreten neuro-kognitiver Folgeerscheinungen gegenüber den NBO-Patienten signifikant reduzierte. Ebenso war bei den Patienten mit prolongierter CO-Exposition in der HBO-Gruppe kein Fall von kognitiven Spätschäden zu verzeichnen. Die Schlussfolgerung aus diesen Analysen ist demnach, dass bei Patienten mit einem Alter von mindestens 36 Jahren, unabhängig vom initialen Bewusstseinszustand oder CO-Hb-Wert 4 Patienten mit der HBO behandelt werden müssten, um bei einem Patienten kognitive Folgeschäden zu vermeiden. US-amerikanischen Zahlen zufolge werden landesweit jährlich etwa 40000-50000 CO-Intoxikationen in der Notaufnahme registriert. Davon ist zumindest die Hälfte der Patienten älter als 36 Jahre. Es kann daher angenommen werden, dass ohne die HBO jährlich 10000 neue Fälle von kognitiven Folgeschäden aufgrund von CO-Vergiftungen in den USA auftreten. Durch die HBO könnten ca. 50% dieser Fälle verhindert werden (314).

Hinsichtlich des verspäteten neuropsychiatrischen Syndroms (DNS) nach CO-Vergiftung zeigt die aktuelle Studienlage, dass durch die HBO einerseits das Auftreten von DNS-Erkrankungen signifikant gesenkt werden kann und andererseits im chronischen Stadium deutliche Erfolge in der DNS-Therapie zu verzeichnen sind (301, 315). Thom et al. konnten durch eine HBO mit 2,8 ATA / 30 min. gefolgt von 2,0 ATA / 90 min. eine Reduktion der DNS-Inzidenz von 23% auf 0% verzeichnen, wobei die durchschnittliche Zeitverzögerung bis zur HBO bei lediglich 2 Stunden lag (315). In einer weiteren kleinen Fallserie mit 9 DNS-Patienten wurde die HBO zur Therapie des DNS 30-60 Tage nach CO-Intoxikation eingeleitet. Dabei wurden die Patienten mit 2,5 ATA / 120 min. 5-mal pro Woche hyperoxygeniert und serielle MRT- und SPECT-Aufnahmen sowie EKG-Messungen durchgeführt. Zudem wurde anhand des MMST und der klinischen Symptomatik der neurofunktionelle Zustand des Patienten bewertet. Nach 8-40 HBO-Anwendungen waren alle Patienten zur selbstständigen Lebensführung ohne Fremdhilfe fähig. Dies spiegelte sich in signifikanten Verbesserungen im MMST-Test um bis zu 15 Punkte wider. Beim schwersten DNS-Patienten dieser Studie blieb zunächst nach 20 HBO-Anwendungen eine klinische Zustandsbesserung aus, weswegen zunächst ein Abbruch der HBO diskutiert wurde. Nach 10 weiteren Tauchgängen zeigten sich jedoch drastische Verbesserungen der motorischen Funktion und des mentalen Status, so dass auch die nasogastrale Sonde entfernt werden konnte. Nach der 40. HBO befand sich der Patient schließlich in einem fast normalen neurofunktionellen Zustand mit lediglich leicht verlangsamten Reaktionszeiten. In der bildgebenden Diagnostik zeigte die SPECT nach mehreren HBO-Anwendungen deutliche Verbesserungen zuvor hypoperfundierter Areale im frontalen, temporalen und okzipitalen Kortex sowie in den Basalganglien. Jedoch konnte keine Korrelation zwischen MRT-Befunden und der klinischen Besserung ausgemacht werden, da die initial beschriebenen Schädigungen der weißen Substanz (white-matter-lesions) im Therapieverlauf keine Regression zeigten (301).

Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die klinische Studienlage zur HBO bei der Kohlenmonoxidvergiftung:

Autoren	Studiendesign	n	HBO-Beginn	HBO-Protokoll	Ergebnisse
Raphael et al. 1989 (316)	randomisiert, alle LOC-Patienten zur HBO	629	Akutphase	<u>NLOC</u> : 2,0 ATA /120 min. (+ 4 Std. NBO) vs. NBO für 6 Std. <u>LOC</u> : 1xHBO (2,0 ATA/120min.) vs. 2xHBO (jeweils + 4 Std. NBO)	<ul style="list-style-type: none"> keine erkennbaren Unterschiede zwischen den Studiengruppen hinsichtlich der Rate an vollständigen Erholungen im 1 Monats-Follow-up NLOC: keine Überlegenheit der HBO gegenüber der NBO erkennbar LOC: kein Vorteil einer 2-maligen HBO-Anwendung im Vergleich zu einer HBO ersichtlich
Ducasse et al. 1995 (317)	randomisiert, nicht verblindet	26	Akutphase (Delay ca. 53 min.)	2,5 ATA / 120 min. (+6 Std. NBO) vs. NBO	<ul style="list-style-type: none"> verbesserte Reaktion der HBO-Patienten auf den Vasodilatator Acetazolamid keine pathologischen EEG-Veränderungen in der HBO-Gruppe nach 21 Tagen (NBO: 4/10) schnellere CO-Hb-Elimination durch die HBO nach 2 Std., nicht jedoch nach 12 Std. komplette Remission der Akutsymptome bei den HBO-Patienten nach 12 Std. vs. 5 NBO-Patienten mit Symptomen (Kopfschmerzen, Lungenödem)
Thom et al. 1995 (315)	randomisiert, nicht verblindet, keine LOC-Patienten	65	Akutphase (Delay ca. 2 Std.)	2,8 ATA / 30 min + 2,0 ATA / 90 min. vs. NBO	<ul style="list-style-type: none"> keine Fälle von verspätetem neuropsychiatrischem Syndrom (DNS) in der HBO-Gruppe vs. 23% in der NBO-Gruppe
Scheinkestel et al. 1999 (318)	doppelblinde RCT	191	Akutphase	2,8 ATA / 60 min. (3-6 Wiederholungen) vs. NBO	<ul style="list-style-type: none"> schlechteres Outcome bei den HBO-Patienten in den neuropsychologischen Tests und hinsichtlich der DNS-Inzidenz als die NBO-Patienten 54% Drop-out-Quote zum 1-Monat-

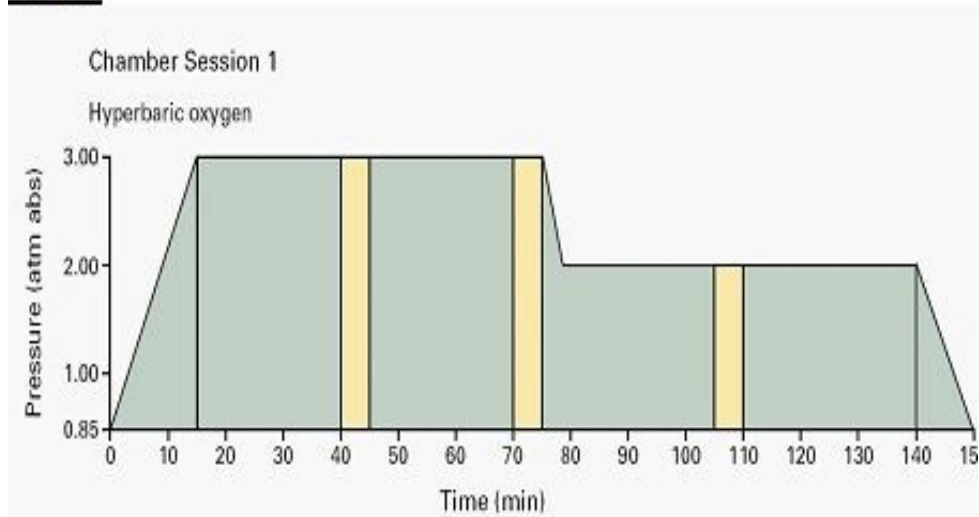
					Follow up; daher keine allgemeinen Konklusionen möglich
Weaver et al. 2002 (313)	doppelblinde RCT	152	Akutphase (Delay ca. 4,3 Std.)	1.HBO: 3,0 ATA /50 min. + 2,0 ATA / 60 min. vs. NBO 2.-3.HBO: 2,0 ATA / 90 min. vs. NBO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ signifikant geringere Rate an kognitiven Residualschäden in der HBO-Gruppe im Vergleich zur NBO-Gruppe (25% vs. 46%) nach 6 Wochen ▪ Persistenz dieser Ergebnisse im 6- und 12-Monats-Follow-up
Chang et al. 2010 (301)	nicht randomisiert, keine Vergleichsgruppe	9	chronisches Stadium (DNS)	2,5 ATA / 120 min., 5-mal/Woche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 8-40 HBO-Anwendungen waren alle Patienten zur selbstständigen Lebensführung ohne Fremdhilfe befähigt. ▪ deutliche Besserungen der DNS-Symptome sowie klinischen Befunde (EEG, EKP, MMST) ▪ deutliche Verbesserungen der lokalen zerebralen Perfusion im SPECT nach mehreren HBO-Anwendungen ▪ keine Korrelation zwischen der DNS-Symptomverbesserung und den MRT-Befunden (Persistenz der White-Matter-Lesions)
Annane et al. 2011 (319)	randomisiert, nicht verblindet, Studie A: nicht-komatöse Pat.; Studie B: komatöse Pat.	385	Akutphase	<u>Studie A:</u> 2,0 ATA/60 min +4 Std. NBO vs. NBO <u>Studie B:</u> 1xHBO (2,0 ATA/60 min.) vs. 2xHBO (2,0 ATA / 60 min.) [jeweils + 4 Std. NBO]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorzeitiger Abbruch beider Studien ▪ Studie A: kein erkennbarer Unterschied in den vollständigen Erholungsraten zwischen HBO- und NBO-Gruppe (58% HBO vs. 61% NBO) ▪ Studie B: signifikant mehr Patienten mit vollständiger Erholung in der Gruppe mit einer HBO als mit zwei Anwendungen (68% 1xHBO vs. 47% 2xHBO)
<u>Abkürzungen:</u>					
- LOC: bewusstloser Patient (loss of consciousness)					

- NLOC: nicht-bewusstloser Patient (no loss of consciousness)
- RCT: randomised controlled trial
- EEG: Elektro-Enzephalo-Gramm
- EKP: Ereigniskorrelierte Potentiale
- MMST: Mini-Mental-Status-Test

Tab. 35: Klinische Studien zur HBO bei der CO-Intoxikation

Wie in obiger Tabelle ersichtlich, erzielten die klinischen Studien von Raphael et al. 1989 sowie Annane et al. 2010 keine, die HBO favorisierenden Ergebnisse. So konnte nach einem Monat zwischen den Studiengruppen HBO und NBO kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rate vollständiger Genesungen beobachtet werden. Zudem war in diesem Zusammenhang kein Vorteil einer zweimaligen HBO gegenüber einer einzelnen Anwendung zu sehen (316, 319). Die Studie von Annane et al. 2010 wurde abgebrochen, nachdem signifikant mehr Patienten der Gruppe mit einer HBO eine vollständige Erholung zeigten als die mit 2 Anwendungen (319). Betrachtet man jedoch das bei beiden Studien angewandte HBO-Schema mit 2,0 ATA und stellt den beiden Studien die positiven Ergebnisse der Weaver-Studie gegenüber, so kann für das Scheitern von Raphael und Annane der zu niedrige Behandlungsdruck ursächlich festgehalten werden. Dies erklärt sich auch aus pathophysiologischer Sicht, da die Hemmung der β_2 -Integrin-abhängigen Leukozytenadhäsion nach Thom et al. erst bei 2,5-3,0 ATA eintritt (320, 321). Somit stellt sich die Frage nach dem für die CO-Intoxikation optimalen HBO-Protokoll. Hier existiert bis dato kein allgemein gültiges Behandlungsschema, obgleich mehrere Empfehlungen zur hoch dosierten HBO mit 3,0 ATA vorliegen (296, 297). Ein differenzierteres HBO-Protokoll mit unterschiedlichen Behandlungsdrücken und mehreren HBO-Anwendungen wurde bei Weaver et al. 2002 angewandt. Wie nachfolgend dargestellt, wurde die erste Hälfte des ersten Tauchgangs mit 3,0 ATA und die zweite Hälfte mit 2,0 ATA absolviert. Die 2. und 3. HBO-Anwendung verlief durchgehend bei 2,0 ATA. Alle drei Tauchgänge wurden innerhalb 24 Stunden abgehalten (313).

1. HBO:



2. und 3. HBO:

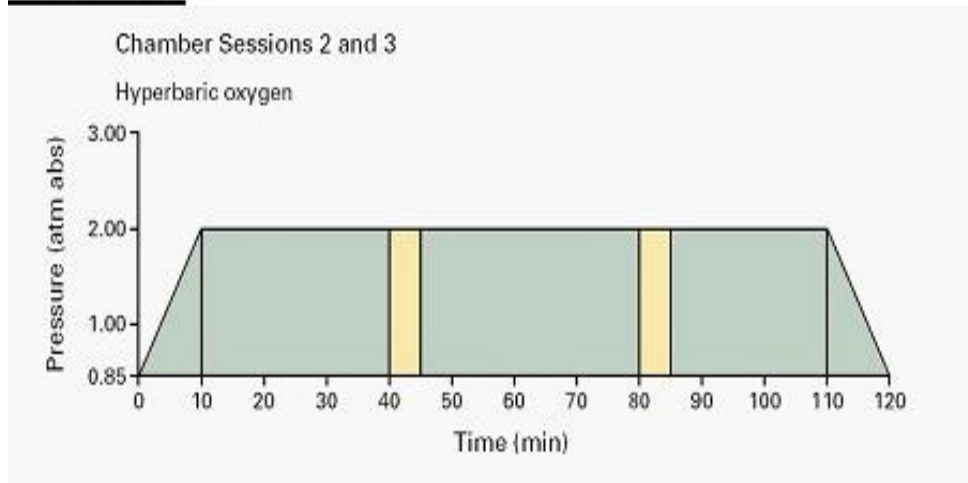


Abb. 46: HBO-Protokoll bei CO-Intoxikationen nach Weaver (313)

Dieses HBO-Protokoll ist insofern sinnvoll, als dass einerseits durch den hohen Behandlungsdruck der ersten Sitzung die Neutrophilenadhäsion effektiv gehemmt werden kann und andererseits in der 2. und 3. Anwendung keine weitere Schädigung durch überschießende Sauerstoffradikalbildung anzunehmen ist. Ob jedoch in der Akutphase nach CO-Vergiftung die Durchführung serieller Tauchgänge einer singulären Anwendung überlegen ist, ist letztlich nicht geklärt. Ein weiterer Klärungspunkt bleibt das HBO-Protokoll in der Behandlung des DNS in der chronischen Phase nach CO-Vergiftung. Obgleich die klinische Studie von Chang et al. mit 2,5 ATA / 120 min. gute Resultate erzielte, muss geklärt werden, ob in diesem Stadium nicht auch eine low-pressure HBO mit 1,5-2,0 ATA

ausreichen würde. Nachdem bei Chang et al. die klinische Besserung mit lokalen, zerebralen Perfusionsanstiegen im SPECT, jedoch nicht mit Regressionen der white-matter-lesions einherging, kann angenommen werden, dass die Effektivität der HBO beim DNS ähnlich wie beim Spätstadium nach SHT in einer Verbesserung der lokalen zerebralen Durchblutung begründet ist (301). Diese ist, wie im Kapitel Neurotraumatologie dargestellt, der zentrale Angriffspunkt der low-pressure HBO (290, 292, 293).

Von entscheidender Bedeutung bei der CO-Vergiftung ist jedoch das Delay zwischen Intoxikation und erster HBO-Anwendung. Bereits 1969 deuteten Goulon et al. anhand der physikalischen Untersuchung in einer retrospektiven Studie an, dass die HBO nur bei einem Beginn binnen 6 Stunden nach Intoxikation effektiv sei (322). Nach Thom et al. stellt sich demnach die Frage, ob in der Akutphase der CO-Vergiftung eine HBO bei einem Delay von mehr als 6 Stunden gegenüber der NBO noch einen Benefit hat und dieser die Kosten des Transports und der Therapie aufwiegt (315).

Bezüglich der Patientenselektion sind nach Empfehlung der UHMS alle Fälle von schweren CO-Vergiftungen, welche klinisch mit transienter oder prolongierter Bewusstlosigkeit, neurologischem Defizit, kardiovaskulären Störungen, schwerer Azidose und einem CO-Hb-Wert $\geq 25\%$ manifest werden, der HBO zuzuführen. Weaver et al. 2007 zufolge ist bei allen Patienten ≥ 36 Jahre und einer wiederholten oder prolongierten CO-Exposition (≥ 24 Stunden) eine HBO indiziert, da dadurch das Auftreten neuro-kognitiver Spätschäden signifikant gesenkt werden kann. Ebenso sollte das Symptom Bewusstlosigkeit nicht als Kriterium für oder gegen eine HBO festgelegt werden, da die Entwicklung eines DNS auch bei milden Intoxikationen ohne Bewusstseinsverlust möglich ist (298, 303, 314). Hopkins et al. fanden 2007 heraus, dass bei den hyperoxygenierten Patienten, welche Träger des ApoE4-Allels waren letztlich mehr Fälle von neurologischen Spätschäden verzeichnet wurden als bei den Patienten, denen dieses Allel fehlte. Demnach scheint der ApoE4-Genotyp die HBO-Wirkung bei der CO-Vergiftung negativ zu beeinflussen. Nachdem dieser Alleltyp jedoch nur bei 10-15% der Bevölkerung auftritt, scheint eine ausgedehnte Patientenselektion auch aus genetischer Sicht gerechtfertigt (323, 324).

Aufgrund der sauerstofftoxischen Wirkung auf den Fetus, welche tierexperimentell nachgewiesen wurde, steht eine Schwangerschaft als relative Kontraindikation zur

HBO im Raum. Dem steht jedoch gegenüber, dass bei schwangeren Frauen mit CO-Intoxikation die erforderliche Sauerstoffmenge 5-mal höher ist, als bei nicht Schwangeren, da die Elimination des fetalen CO-Hb weitaus langsamer als bei Erwachsenen verläuft. Nach erfolgreicher Behandlung einer 17-jährigen Schwangeren in der 37. Gestationswoche unter 2,4 ATA / 90 min. mit der Geburt eines gesunden Kindes, ist nach Empfehlung der Autoren eine HBO bei Schwangeren mit CO-Vergiftung unter folgenden Gesichtspunkten indiziert (3, 325):

- bei einem CO-Hb-Spiegel der Mutter von $\geq 20\%$ im Verlauf oder nach Exposition;
- bei neurologischen Störungen unabhängig vom initialen CO-Hb-Wert;
- bei fetaler Zustandsverschlechterung nach CO-Exposition in Form einer Tachykardie, Einengung der CTG-Bandbreite mit Fluktuationsabnahme sowie Abschwächung der Herztöne;
- bei persistierenden neurologischen Defiziten oder Zeichen fetaler Kreislaufdepression 12 Stunden nach der 1.HBO.

Trotz der positiven Ergebnisse der Weaver-Studie von 2002 sowie der aktuellen Daten zur Prävention und Therapie des DNS nach CO-Intoxikation kann das 2011 veröffentlichte Cochrane-Review von Buckley et al. keine abschließende Beurteilung hinsichtlich der Vermeidung neurologischer Spätschäden durch die HBO geben. Zur Klärung dieser Fragestellung sind demnach umgehend randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studien erforderlich (308).

3.5.2 HBO bei Blausäure- / Zyanidintoxikation

Wasserstoffzyanid (Blausäure, HCN), die Gasform von CN^- , entsteht bei der inkompletten Verbrennung von stickstoff- und kohlenstoffhaltigen Substanzen, wie Plastik, Wolle, Baumwolle, Seide und Papier. Neben Kohlenmonoxid ist es der bei Rauchgasvergiftungen am häufigsten beteiligte, toxische Grundstoff. So wurden beispielsweise bei 87% der Opfer des Flugzeugbrandes von Manchester im Jahr 1985 potentiell letale CN-Dosen gefunden, wohingegen nur 21% der Verstorbenen erhöhte CO-Hb-Werte ($>50\%$) aufwiesen. Dies zeigt, dass CN^- bei Rauchgasintoxikationen wohl der ausschlaggebende Mortalitätsfaktor ist, obgleich

im Allgemeinen dem Kohlenmonoxid die größere toxische Bedrohung zugeschrieben wird (326, 327).

Wasserstoffzyanid ist ein farbloses Gas, weist aber einen charakteristischen Geruch, ähnlich wie Marzipan oder Bittermadeln auf (295). Die toxische Wirkung des CN^- basiert auf der Blockade des Valenzwechsels im Cytochrom c der Cytochrom-c-Oxidase (Komplex IV) der Mitochondrien. Die Folge daraus ist, dass durch den Zusammenbruch der aeroben Energiebereitstellung in den Mitochondrien kein ATP mehr synthetisiert werden kann und daher über die Zunahme der Laktatproduktion eine zelluläre, metabolische Azidose resultiert. Somit hat die CN^- -Vergiftung die gleiche pathophysiologische Endstrecke wie die CO-Intoxikation (295, 326, 327). Im Gegensatz zu CO stört CN^- trotz der Bindung am Erythrozyten jedoch nicht den Transport von Sauerstoff (327).

Symptomatisch treten bei der Zyanidvergiftung unterschiedliche zentralvenöse, pulmonale sowie kardiovaskuläre Dysfunktionen auf, wobei häufig eine Korrelation zwischen CN^- -Konzentration, Expositionsdauer und klinischer Symptomatik besteht. Leichte Vergiftungen äußern sich häufig unspezifisch durch Kopfschmerzen, Schwindel, Wesensveränderung, Tachypnoe, Tachykardie und Hypertension. Bei schweren Intoxikationen hingegen kommt es zur zunehmenden Atem- und Kreislaufdepression mit Dyspnoe, Hypotension, kardialen Arrhythmien sowie Bewusstlosigkeit bis hin zum paralytischen Koma (326, 327).

Die massive CN^- -Vergiftung setzt rasch ein und beginnt mit einer initialen Hyperpnoe. Dies kommt dadurch zu Stande, dass die Zellen des Glomus caroticus die sofortige Blockierung der Atmungskette mit ATP-Abfall registrieren und im Rahmen der Gegenregulation zu einer massiven Stimulation des Atemzentrums führen. Dabei kann die Inspiration derart ausgeprägt sein, dass initial ein inspiratorischer Schrei (= cri cyanide, Zyanidschrei) hörbar ist. Der Tod tritt schließlich durch Atemlähmung ein, während der Herzschlag noch für 3-4 Minuten persistieren kann (295, 327).

Die Toxizität der Blausäure beginnt ab einer Konzentration von $0,1\mu\text{g/ml}$, die letale Dosis liegt bei Werten um $1,0\mu\text{g/ml}$ (326).

Diagnostisch ist neben der klinischen Präsentation das Vorliegen einer Laktatazidose ein Indikator für die CN^- -Vergiftung. Daneben kann eine erhöhte gemischtvenöse O_2 -Sättigung Hinweise geben. Nach Lawson-Smith et al. sollte

bei einer Rauchgasvergiftung bei folgender Symptomkonstellation von einer Zyanidbeteiligung ausgegangen werden (327):

1. Anzeichen einer neurologischen Störung wie Veränderung des mentalen Status, Konvulsionen oder Bewusstseinsverlust.
2. Nachweis von Ruß in Mund und Rachen sowie bronchialem Auswurf
3. Opfer von Brandunfällen mit einer metabolischen Azidose in der arteriellen BGA und einer Laktatkonzentration von über 8mmol/l. Ein Laktat von 10mmol/l stellt einen sehr sensitiven und spezifischen Indikator der CN-Intoxikation dar.

Bei der medikamentösen Therapie der Zyanidvergiftung stehen mehrere Antidote zur Verfügung, deren Wirksamkeit jedoch aufgrund ihrer Eigentoxizität zum Teil recht umstritten ist. Unter der Kenntnis, dass Zyanid durch das mitochondriale Enzym Rhodanese (= Thiosulfatsulfurtransferase) unter Sulfatverbrauch und Bildung von Rhodanid (Thiocyanat) abgebaut wird, ist die Gabe von Natriumthiosulfat als Katalysator der Rhodanidbildung in jedem Fall sinnvoll. Jedoch liegen bis dato keine klinischen Studien über die Effektivität von Natriumthiosulfat vor (295, 326, 327). Durch die Gabe von Hydroxycobalamin (OH-Cob) wird Zyanid über eine kovalente Bindung am Kobaltatom zu Cyanocobalamin, der stabilen Form von Vitamin B12 verstoffwechselt. Der Vorteil dieses Medikaments liegt neben dem geringen Nebenwirkungsprofil (passagere Rotfärbung von Haut und Urin, Urtikaria, Ekzem) vor allem darin, dass es nicht mit der Gewebeoxygenierung interferiert (295, 327). Die Alternative zu OH-Cob stellt die Induktion einer Methämoglobinämie durch die Gabe von Dimethylaminophenol (DMAP) dar. Durch eine transiente Methämoglobinämie von ca. 30% steht ein derart hoher Überschuss von dreiwertigem Eisen im Blut zu Verfügung, dass CN⁻ vom Cytochrom c dissoziiert und an Hb bindet. Der Nachteil der Methämoglobinbildung besteht jedoch darin, dass bei einer konkomitanten CO-Vergiftung, wie sie häufig bei Rauchgasvergiftungen vorliegt, eine weitere Verschlechterung des Sauerstofftransports und so der Gewebeoxygenierung resultiert. Zudem werden bei DMAP-Gabe häufig vasodilatatorische Effekte beschrieben, die bei Patienten mit Verbrennungsschock zur Aggravierung von Hypotension und Kreislaufkollaps führen (295, 326, 327).

In einer rezent durchgeführten, experimentellen Studie an Ratten wurde die Hypothese überprüft, ob die HBO bei der Zyanidvergiftung die Toxizität von CN^- reduzieren kann und in diesem Zusammenhang zu Veränderungen der CN-Konzentration im Blut führt. Dabei wurde in zwei Experimenten eine KCN-Intoxikation entweder intraperitoneal oder intraarteriell eingeleitet. Darauf folgte eine hyperbare Oxygenation mit 2,84 ATA / 90 min. entweder direkt nach Intoxikation oder mit einem Delay von 1,5 Stunden. Bei den intraperitoneal intoxikierten Tieren war gegenüber der Kontrollgruppe in den HBO-Gruppen ein signifikanter Anstieg der CN-Konzentration im Blut zu sehen, wobei die Gruppe mit der sofortigen HBO bis 1,5 Stunden, die Gruppe mit verspäteter HBO im Zeitraum zwischen 3 und 5 Stunden post Intoxikationem einen CN-Anstieg verzeichneten. Zudem war bei den intraarteriell vergifteten Ratten nach 5 Stunden in der HBO-Gruppe eine signifikant langsamere Reduktion der CN-Blutkonzentration als in der Kontrollgruppe zu beobachten. Fünf Stunden nach CN-Vergiftung wiesen die Ratten der akuten HBO-Gruppe (intraarteriell) und verspäteten HBO-Gruppe (intraperitoneal) einen tendenziellen Anstieg der CN-Blutkonzentration auf. Demnach scheint die HBO einen Shift des Zyanids vom intrazellulären/extravasalen Kompartiment zurück in den Intravasalraum herbeizuführen. Dafür scheinen folgende zwei Mechanismen verantwortlich zu sein (327, 328).

1. Die CN-Vergiftung induziert eine schwere metabolische Azidose durch welche wiederum die Aktivität der Rhodanase gehemmt wird. Auf der Basis der besseren Gewebeoxygenierung reduziert die HBO die metabolische Azidose, normalisiert den pH-Wert und führt dadurch zur Re-Aktivierung der Rhodanase. Als Folge daraus wird Zyanid vermehrt zu Thiozyanid verstoffwechselt, welches dann über Leber und Niere ausgeschieden wird (327, 328). Gegen diesen Mechanismus sprechen jedoch experimentelle Untersuchungen, die keine positive Beeinflussung der Rhodanase durch die HBO ausmachen konnten (328-330).
2. Der zweite, mögliche Mechanismus gründet darauf, dass durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruck eine kompetitive Hemmung der CN-CCO-Bindung, ähnlich wie bei der CO-Vergiftung induziert wird. Während die Bindung von Zyanid an der CCO unabhängig von der Sauerstoffkonzentration ist, scheint ein Anstieg von NO gegenüber CN^- kompetitiv zu wirken. In diesem Zusammenhang hat eine Reihe von

Untersuchungen gezeigt, dass durch die HBO, nicht jedoch NBO, ein signifikanter Anstieg der NO-Konzentration resultiert (328, 331-335) . Unter der Annahme des HBO-induzierten CN-Shifts von intrazellulär zu intravasal, brächte die HBO neue positive Effekte in der Therapie der Zyanidvergiftung mit sich. Erstens führt die HBO generell zu einer Verbesserung der Gewebeoxygenierung. Zweitens resultieren aus der Reoxygenierung der Cytochrom-c-Oxidase über CN-Verdrängung eine Wiederherstellung des zellulären aeroben Metabolismus und so ein Anstieg der ATP-Produktion. Drittens wirkt die HBO in Kombination mit einem CN-Antidot der Re-Intoxikation nach HBO-Beendigung entgegen. Da nach Beendigung der HBO durch das hohe CN-Konzentrationsgefälle zwischen Intra- und Extravasalraum die Gefahr der Zweitvergiftung besteht, sollte die HBO mit einem Antidot kombiniert werden, welches CN⁻ frühzeitig aus dem Blut entfernt. In diesem Zusammenhang erscheint die Gabe von Hydroxycobalamin sinnvoll, da dieses die Gefäßwände nicht passieren kann und demnach nur intravasal wirkt. Somit wird durch die Kombination von HBO und OH-Cob Zyanid einerseits aus dem Intrazellularraum entfernt und schließlich intravasal zu Vitamin B12 abgebaut (327, 328).

In Anbetracht der Ergebnisse der Lawson-Smith-Studie sowie der derzeit verfügbaren Antidots sind dringend weitere experimentelle Untersuchungen über den kombinierten Einsatz von HBO und CN-Antidot im Sinne eines Therapiesynergismus erforderlich um daraus eine klinische Anwendbarkeit der HBO bei der Zyanidvergiftung zu rechtfertigen.

3.5.3 HBO bei Vergiftungen durch Methämoglobinbildner

Die Fähigkeit des Hämoglobins Sauerstoff zu binden, hängt von der Oxidationsstufe des Eisenatoms im roten Blutfarbstoff ab. Nur zweiwertiges Eisen (Fe^{2+}) kann Sauerstoff reversibel binden. Über eine Oxidation des Fe^{2+} zu Fe^{3+} wird Hämoglobin zu Methämoglin (Met-Hb) transformiert. Im Körper geht Hämoglobin in Lösung unter Anwesenheit von Sauerstoff sukzessive in Met-Hb über. Jedoch sind im intakten Erythrozyten nur Spuren von Met-Hb zu finden, da dieses über die Met-Hb-Reduktase umgehend wieder zu Hb reduziert wird. Dieser

Prozess läuft über das Schlüsselenzym Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase unter NADPH-Verbrauch ab. Somit sind unter physiologischen Bindungen im menschlichen Blut lediglich Met-Hb-Spiegel von weniger als 1% nachweisbar (336).

Die Vergiftung mit Methämoglobinbildnern verläuft in Abhängigkeit von der jeweiligen Substanz über unterschiedliche biochemische Prozesse:

- direkte Oxidationsmittel: Bei Bleich- und Reinigungsmitteln, wie Natriumperchlorat, Natriumhypochlorit oder Wasserstoffperoxid kommt es über eine direkte Oxidation des Hämoglobins zur rasch einsetzenden Methämoglobinbildung mit Hämolyse, Met-Hb-Urie sowie akutem Nierenversagen (336, 337).
- gekoppelte Oxidation: Nach Intoxikation durch Nitrite erfolgt eine gekoppelte Oxidation, indem der Sauerstoff aus dem Oxyhämoglobin unter Bildung von Nitrat auf Nitrit übertragen wird. Gleichzeitig wird das Eisenatom im Hämoglobin auf die dreiwertige Oxidationsstufe überführt (336, 337).
- aromatische Amino- und Nitroverbindungen: Stoffe wie Anilin, bityklische Arylamine und Nitrobenzol, welche unter anderem für die Synthese von Farben, Klebstoffen, Pharmaka oder Pestiziden eingesetzt werden, müssen im Organismus erst zum eigentlichen Met-Hb-Bildner, den Arylhydroxylaminen / Nitrosoverbindungen umgewandelt werden. Da jedoch die Umwandlung des jeweiligen Amins zum Hydroxylamin bzw. der Nitroverbindung zum Nitrosoderivat einige Zeit benötigt, setzen Vergiftungen dieser Art eher verspätet ein. Jedoch kann ein Molekül der jeweiligen Amino- bzw. Nitroverbindung mehrere Hämoglobinmoleküle oxidieren, so dass im Verlauf der Vergiftung mit länger anhaltend hohen Met-Hb-Spiegeln zu rechnen ist (336, 337).

Das klinische Bild der akuten Methämoglobinämie ähnelt in Ausprägung und Verhalten dem der CO-Intoxikation. Im Gegensatz zum kirschroten Hautkolorit der CO-Vergiftung ist die Hautverfärbung bei der Methämoglobinvergiftung jedoch eher bläulich-grau. Methämoglobin selbst ist ab einem Blutgehalt von 15-30% schokoladenbraun verfärbt. Die weiteren Folgen der Vergiftung basieren auf einer Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff, wobei eine Korrelation von

Methämoglobinkonzentration und Art sowie Ausprägung der klinischen Symptomatik besteht. Ein Gehalt von mehr als 70% Met-Hb führt in der Regel zum letalen Ausgang. Nachfolgende Tabelle stellt eine Übersicht über die Symptomatik der Met-Hb-Vergiftung in Abhängigkeit mit der jeweiligen Methämoglobinkonzentration dar.

Met-Hb-Konzentration (g/dl)	%-Anteil am Gesamt-Hb	Symptome
< 1,5	< 10	meist symptomlos
1,5-3,0	10-20	Zyanose von Haut und Schleimhäuten, Braunfärbung des Bluts
3,0-4,5	20-30	Kopfschmerzen, Angstzustände, Benommenheit, Tachykardie
4,5-7,5	30-50	Fatigue, Konfusion, Schwindel, zunehmende Tachykardie und Tachypnoe
7,5-10,5	50-70	Koma, Krämpfe, kardiale Arrhythmien, Azidose, Blutdruckabfall, peripheres Kreislaufversagen
> 10,5	> 70	Tod

Tab. 36: Symptomatik der Methämoglobinvergiftung in Abhängigkeit von der Met-Hb-Konzentration (337-339)

Das therapeutische Ziel bei Patienten mit Methämoglobinämie besteht in der schnellstmöglichen Reversion des Met-Hb in die reduzierte Hämoglobinform. Phenothiazinfarbstoffe wie Methylenblau oder Toluidinblau können einerseits durch die Aufnahme von Elektronen Oxyhämoglobin zu Met-Hb oxidieren und wirken somit selbst als Met-Hb-Bildner. Andererseits beschleunigen diese Redoxfarbstoffe die körpereigene, enzymatische Rückbildung hoher Met-Hb-Spiegel, so dass sich zwischen Met-Hb-Bildung und Rückbildung ein Gleichgewicht bei etwa 10% Met-Hb einstellt. Somit werden hohe Met-Hb-Spiegel auf diese Gleichgewichtskonzentration reduziert und damit die Gefahr der

hypoxischen Gewebeschädigung abgewandt (336, 338). Bei lebensbedrohlichen Met-Hb-Vergiftungen werden zudem Austauschtransfusionen durchgeführt (339, 340).

Die Überlegung zur Anwendung der HBO bei Vergiftungen durch Met-Hb-Bildner basiert im Prinzip auf zwei biochemischen Mechanismen der HBO, welche bei diesem Krankheitsbild zur Wirkung kommen. Ersten wird durch die HBO die Bindung von Nitriten am Hämoglobin durch das hohe Sauerstoffangebot kompetitiv gehemmt, so dass hohe Methämoglobinspiegel rascher reduziert werden können. In dem Zusammenhang hat sich gezeigt, dass durch eine alleinige HBO bei 2,2 ATA die Methämoglobinämie pro Stunde um circa 5-8 % reduziert werden kann (341). Der zweite HBO-Effekt beruht auf der hohen Sauerstofflösung im Plasma unter hyperbaren Bedingungen, womit die Oxygenierung des Organismus temporär unabhängig von der Hb- bzw. Met-Hb-Konzentration gewährleistet ist. Dieser Effekt ist vor allem bei lebensbedrohlichen Met-Hb-Vergiftung mit Indikation zur Austauschtransfusion von Bedeutung, da bis zum Wiedererlangen ausreichender Hb-Spiegel die Sauerstoffversorgung über das Blutplasma überbrückt werden kann (340, 342).

Erstmalig wurde die HBO 1973 von Smith und Olson bei Patienten mit Methämoglobinämie in Kombination mit Methylenblau angewandt (343). Diesem Bericht folgten mehrere Case-Reports primär aus dem russischen Sprachraum (344, 345). Die aktuelle Datenlage stützt sich in erster Linie auf zwei Fallberichte über lebensbedrohliche Isobutylnitrit-Intoxikationen, bei welchen die HBO unterstützend eingesetzt wurde. Jansen et al. berichten über einen Fall einer akzidentiellen Isobutylnitrit-Intoxikation in dreifach letaler Dosis. Der Patient zeigte nach einer Gabe von 200mg Methylenblau keine klinische Besserung, jedoch im EKG eine zunehmende myokardiale Ischämie, so dass eine Blutaustauschtransfusion unter hyperbaren Bedingungen durchgeführt wurde. Die HBO lief dabei mit 2,8 ATA für 180 Minuten ab. Bereits drei Tage nach Intoxikation konnte der Patient wieder entlassen werden und wies im 1-Jahres-Follow up keine neurologischen Spätschäden auf (346). Bei einem weiteren, in suizidaler Absicht intoxikierten Fall wurde an der Universitätsklinik für Thorax- und hyperbare Chirurgie des LKH Graz eine therapeutische Kombination von Toluidinblau intravenös gefolgt von einer HBO nach dem CO-Vergiftungsprotokoll gewählt. Die Hyperoxygenierung erfolgte dabei mit 3,0 ATA für 60 Minuten, gefolgt von 2,2 ATA

für 30 Minuten. Die initiale Methämoglobinämie von 75% sank nach der Toluidinblau-Injektion auf 34,3%, nach der HBO sogar auf 2,2 %. Bereits zwei Stunden nach der HBO konnte die Patientin von der künstlichen Beatmung entwöhnt werden. Nachdem weder klinisch noch radiologisch Anzeichen einer zerebralen Ischämie beziehungsweise intrazerebralen Ödembildung bestanden, konnte die Patientin bereits am 3. Tag nach der HBO ohne neurologische Residualsymptomatik entlassen werden (342).

Bei der Zusammenschau der aktuellen klinischen Datenlage sowie der biochemischen HBO-Mechanismen bei der Met-Hb-Vergiftung lässt sich eine Empfehlung zum additiven HBO-Einsatz einerseits bei frustraner Redoxfarbstofftherapie und andererseits als Bridging-Verfahren während Blutaustauschtransfusionen aussprechen (340). Aufgrund der bis dato fehlenden experimentellen sowie klinischen Studienlage ist jedoch ein HBO-Einsatz im Sinne einer Fallentscheidung primär bei lebensbedrohlichen Vergiftungen mit Methämoglobinbildnern indiziert. Ebenso kann hinsichtlich des HBO-Protokolls derzeit lediglich auf die Erfahrungen des HBO-Einsatzes bei CO- und CN-Vergiftungen zurückgegriffen und somit die Anwendung des HBO-Protokolls nach Weaver 2002 (vgl. Abb.46) empfohlen werden (313).

3.5.4 HBO bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen

Tetrachlorkohlenstoff (syn. Tetrachlormethan, CCl_4), ein Vertreter der halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffe, ist eine wasserhelle, farblose, nicht brennbare, toxische Flüssigkeit mit chloroformartigem Geruch (347). Aufgrund seiner hervorragenden Fettlöslichkeit war CCl_4 früher in vielen Reinigungsmitteln in Wäschereien, Färbereien sowie in der Leder- und Schuhindustrie, aber auch in Fleckenentfernungsmitteln im Haushalt enthalten. Heute wird es jedoch aufgrund der hohen Toxizität fast nur mehr als Putzmittel für Maschinen sowie in der Herstellung von Fluorkohlenwasserstoffen für Kühl- und Pflanzenschutzmittel verwendet (347, 348). Die häufigsten Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen erfolgen durch Inhalation von CCl_4 -haltigen Dämpfen sowie durch perorale Aufnahme in akzidentieller oder suizidaler Absicht. Jedoch muss auch mit einer transdermalen Aufnahme bei Kontakt mit flüssigem Tetrachlormethan gerechnet werden (347).

Die tödliche Dosis von CCl_4 ist etwa bei einer Ingestion von 20-30 ml (entsprechend 32-48 g) erreicht, wobei die Tetrachlorkohlenstoffvergiftung generell in mehr als 90% der Fälle letal verläuft (348). Unter den halogenierten, aliphaten Kohlenwasserstoffen besitzt CCl_4 das höchste hepatotoxische Potential. Jedoch stellen hierbei nicht CCl_4 selbst, sondern die durch die hepatische Biotransformation gebildeten Radikale die toxischen Metabolite dar. Dabei erfolgt am endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle über die Cytochrom-P450-Oxidoreduktase die Reduktion von CCl_4 zum instabilen, hochreaktiven Trichlormethylradikal (CCl_3^*) (349, 350).

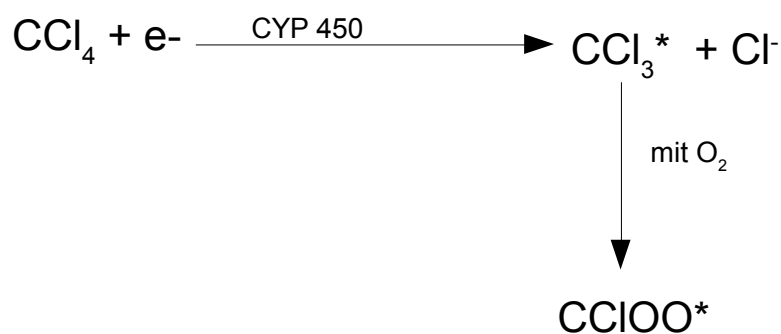


Abb. 47: Bildung von freien Radikalen aus Tetrachlorkohlenstoff (351, 352)

Unter Anwesenheit von molekularem Sauerstoff reagiert das CCl_3 -Radikal rasch zum zweiten hochreaktiven Metaboliten, dem Trichlormethylperoxid-Radikal (CCl_3OO^*) weiter. Im anaeroben Milieu hingegen wird Tetrachlorkohlenstoff gänzlich zum Trichlormethylradikal transformiert, welches dann unter Abspaltung eines Wasserstoffatoms aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren (muFs) zu Chloroform (CHCl_3) weiter reagiert. Da Chloroform jedoch nur aus CCl_3^* nicht aber aus CCl_3OO^* gebildet wird, ist es ein guter Indikator für die CCl_3 -Konzentration (349, 351). Sowohl das Trichlormethyl- als auch das Trichlormethylperoxid-Radikal führen durch die Reaktion mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren unter Bildung von freien Fettsäureradikalen zur Lipidperoxidation. Als Folge dieser Reaktion kommt es zur Membranschädigung am endoplasmatischen Retikulum und an den Mitochondrien der Leberzelle. Letztendlich resultiert daraus über massive zytosolische Anhäufung von Triglyzeriden und Calcium eine vor allem perivenös lokalisierte Leberzellnekrose (347, 349, 350). Molekularer Sauerstoff blockiert einerseits das hepatische CYP-450 und fördert andererseits die Reaktion von

CCl_3^* zu CCl_3OO^* . Diese Reaktionen laufen jedoch unter normobarer Luftatmung nur partiell ab. Demnach liegt die höchste CCl_3^* -Konzentration unter anaeroben Bedingungen vor und fällt mit zunehmendem Anstieg der hepatischen Sauerstoffkonzentration ab (351). Genau in dieser sauerstoffabhängigen Hemmung des CYP-450 und der gesteigerten Konversion von CCl_3^* zu CCl_3OO^* liegt der Angriffspunkt der HBO bei der Behandlung der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Unter dem Aspekt, dass CCl_3OO^* ein stärkeres Radikal als CCl_3^* und somit potenterer Lipidperoxidator ist, erscheint der HBO-induzierte Anstieg dieses Radikals primär paradox. Es hat sich jedoch gezeigt, dass neben Sauerstoff auch das Trichlormethylperoxid-Radikal zur Blockade der CYP-450-Oxidoreduktase führt und somit die Radikalbildung aus CCl_4 durch sich selbst inhibiert wird (350-352). Nachfolgende graphische Darstellung gibt einen Überblick über die Tetrachlorkohlenstoff-abhängige Lipidperoxidation in der Leber und die möglichen Angriffspunkte der HBO.

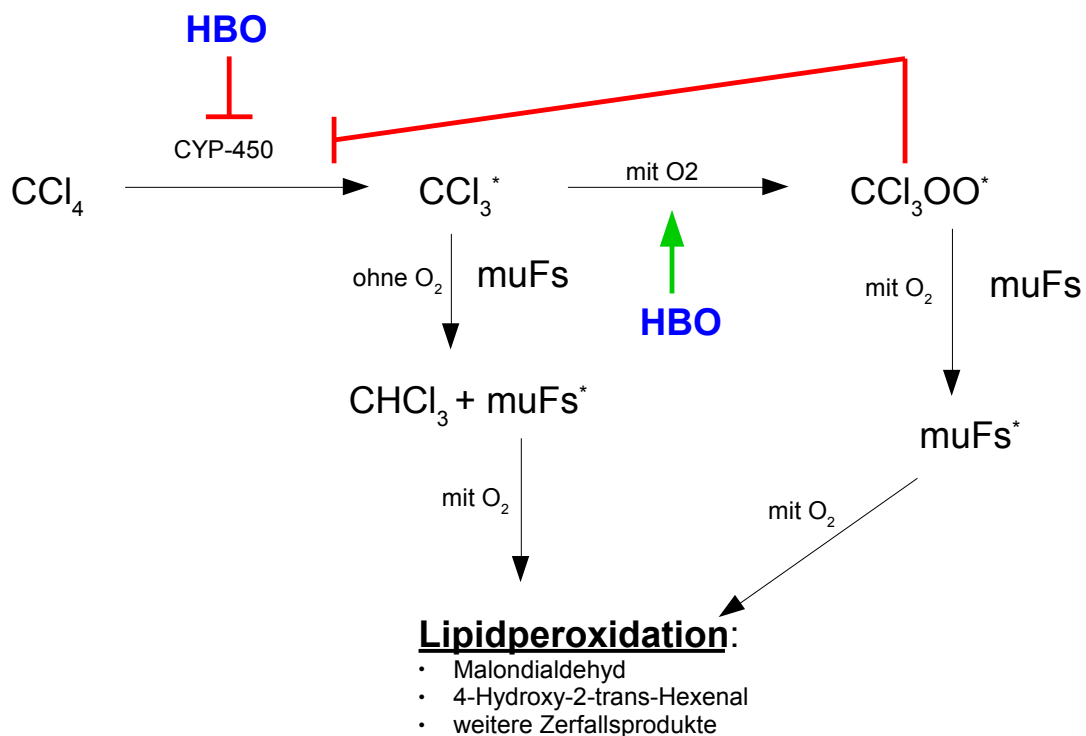


Abb. 48: CCl_4 -induzierte, hepatische Lipidperoxidation und Angriffspunkte der HBO (351, 352)

In einem Rattenexperiment von Burk et al. 1996 führte eine HBO bei 2,0 ATA / 180 min. nach oraler CCl_4 -Vergiftung zu einem signifikant geringeren Chloroformanstieg im Vergleich zur Normoxiegruppe. Nachdem Chloroform als

Marker für die Bildung von CCl_3 -Radikalen gilt, kann damit die HBO-induzierte Hemmung der CCl_4 -Transformation über CYP-450-Blockade belegt werden. Dass diese Hemmung ein HBO-spezifischer Effekt ist, zeigte sich, nachdem die hyperbare Sauerstoffumgebung durch Luftatmung ersetzt wurde. Unter normobarer, 21%iger Sauerstoffatmung war die Chloroformproduktion in allen Versuchsgruppen annähernd gleich. Dass die HBO tatsächlich die hepatische Lipidperoxidation hemmt, zeigte sich anhand der Bestimmung der Ethankonzentration als Marker für die zelluläre Lipidperoxidation. Die HBO führte zu einem signifikant geringeren Ethananstieg nach CCl_4 -Vergiftung und konnte diesbezüglich sogar die Depletion des hochpotenten Antioxidans Glutathion (GSH) kompensieren (351). Als Ausdruck des nekrotischen Zelluntergangs vor allem der zentrizonalen Leberzellen nach CCl_4 -Vergiftung kommt es bereits in den ersten 48 Stunden nach Intoxikation zu einem massiven Anstieg der Aminotransferasen ALT und AST im Serum (348). Bernacchi et al. konnten über die Transaminasenbestimmung 4 und 24 Stunden nach Intoxikation bei sofortiger HBO eine signifikante Abnahme der Leberzellnekrosebildung zeigen. Die Ratten, welche nach Intoxikation sofort mit 2,8 ATA / 90 min. hyperoxygeniert wurden, wiesen an beiden Messpunkten deutlich geringere AST- und ALT-Konzentrationen als die unbehandelten Tiere auf. Jedoch blieb bereits bei einer HBO mit einem 1-stündigen Delay nach Intoxikation eine signifikante Beeinflussung der Transaminasenwerte aus. In den histologischen Analysen der Rattenlebern konnte bei den umgehend hyperoxygenierten Tieren eine deutlich verminderte Nekrosebildung nach 4 und 24 Stunden bestätigt werden. Jedoch zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die sublethalen, ultrastrukturellen Zellschädigungen (Zellschwellung, Vakuolenbildung, nukleäre Kondensation). Die Lipidperoxidation wurde jedoch ähnlich wie bei Burk et al. 1996 durch eine sofortige Hyperoxygenierung auf das Niveau der nicht intoxikierten Kontrollgruppe eingedämmt. Allgemein zeigte sich durch eine HBO mit Beginn in der ersten Stunde nach CCl_4 -Vergiftung eine deutliche Abnahme der Mortalität und Morbidität der Versuchstiere. Weder eine HBO über einem Delay von 6 Stunden hinaus noch eine hyperbare Luftatmung konnten eine signifikante Protektion gegen die CCl_4 -Toxizität generieren (352).

Obwohl die protektiven Mechanismen der HBO bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung nicht gänzlich geklärt sind, wurde die HBO in

Einzelfällen vor allem in den 1970-80er Jahren klinisch bereits angewandt (353-355). So beschrieben Larcán et al. 1973 einen Fall, bei welchem 24 Stunden nach Vergiftung mit 150 ml CCl_4 und bereits präsenster Lebernekrose die HBO herangezogen wurde. Der Patient erholte sich vollständig und die Leberbiopsie am 12. posttherapeutischen Tag zeigte lediglich eine minimale zentrilobuläre Restnekrose (353). In wieweit dieses Ergebnis auf den Einfluss der HBO zurückzuführen ist, lässt sich jedoch aufgrund des langen Delays von 24 Stunden sowie in Anbetracht der Ergebnisse der aktuellen experimentellen Studien, letztlich nicht klären. Generell ist bei fehlender klinischer Studienlage die Anwendung der experimentellen Ergebnisse und theoretischen HBO-Modelle auf die Klinik sehr begrenzt. So liegen bis heute keine Daten über das bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen anzuwendende HBO-Protokoll mit Behandlungsdruck, -dauer sowie Anzahl der Wiederholungen vor. Auch erscheint das aus experimentellen Studien ableitbare kurze Delay von weniger als 4-6 Stunden in der klinischen Umsetzung problematisch. Demnach bleibt die HBO im Rahmen der Akuttherapie bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung weiterhin eine individuelle Fallentscheidung. Die Akuttherapie bei der CCl_4 -Vergiftung besteht neben der Sicherung der Vitalfunktionen, frühzeitigster primärer Giftentfernung (Auslösen von Erbrechen, instrumentelle Magenentleerung) vor allem in der mehrfachen oralen Gabe von Kohle und Glaubersalz, bei zusätzlicher EKG-Überwachung, Dauertropfinfusion und Heparinisierung (348). Bei einer CCl_4 -Ingestion von mehr als 0,3ml/kgKG bzw. mehr als 3-4 ml ist zudem eine Hyperventilationsbehandlung indiziert (348).

4. Diskussion

Im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte hat sich das Einsatzgebiet der hyperbaren Sauerstofftherapie auf der Basis zahlreicher experimenteller und klinischer Arbeiten enorm ausgeweitet. Das Erkennen neuer Wirkmechanismen der HBO sowie die Überarbeitung veralteter pathophysiologischer Konzepte führten zu einem neuen Verständnis der Sauerstoffwirkung auf den menschlichen Organismus unter hyperbaren Bedingungen.

So konnte bei verschiedenen bakteriellen und fungalen Knochen- und Weichteilinfektionen neben der bereits bekannten bakteriostatisch-bakteriziden HBO-Wirkung über freie Sauerstoffradikale sowie Anstieg der leukozytären Phagozytose experimentell ein Synergismus aus molekularem Sauerstoff und antibakteriellen bzw. antimykotischen Substanzen nachgewiesen werden. Dabei wurde durch die HBO bei der Behandlung der chronischen Osteomyelitis eine Potenzierung der antibakteriellen Wirkung sowohl von lokal verabreichtem Gentamicin als auch systemisch appliziertem Cefazolin erzielt (55, 56). Auch bei opportunistischen Pilzinfektionen war ein synergistischer Effekt bei der kombinierten Anwendung von HBO mit Amphotericin B, Caspofungin oder verschiedenerer Azol-Antimykotika gegen Zygomyceten zu beobachten (75). Neue Erkenntnisse über die molekularen HBO-Mechanismen konnten auch auf dem Gebiet der Wundheilung getroffen werden. Bei der Revaskularisierung chronischer Wunden führt die HBO neben der Induktion der Angiogenese über VEGF- und Angiopoetin-2 auch zur de novo-Gefäßentstehung über Mobilisation und Differenzierung von endothelialen Progenitorzellen (EPC) (111, 112). Dabei existiert bei beiden Mechanismen der Gefäßneubildung ein Sauerstoffparadoxon in der Aktivierung der Stickstoffmonoxidoxidase, da diese sowohl durch Hypoxie als auch Hyperoxie aktiviert wird (111, 112). Dieses Wechselspiel aus Hypoxie und Hyperoxie setzt sich auch im zweiten Hauptmechanismus der Wundheilung, der Kollagensynthese fort. Hier erfolgt durch das hypoxische Milieu der chronischen Wunde ein Anstieg der Prokollagensynthese. Zur posttranslationalen Hydroxylierung der Kollagenmoleküle sowie Kollagenquervernetzung sind jedoch lokale Sauerstoffkonzentrationen im Wundgebiet essentiell, welche bei chronischen Wunden oft nur unter hyperbaren Bedingungen erreicht werden können (103, 106, 114-116). Dass die Wirkmechanismen der HBO teilweise

paradox erscheinen, wird besonders an der Thematik der Sauerstoffradikalbildung ersichtlich. So wird durch die HBO einerseits die nötige Konzentration an freien Sauerstoffradikalen (ROS) für den oxidativen Burst durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen bereitgestellt (5). Andererseits führen die ROS über die Lipidperoxidation zu zellulären Membranschäden mit daraus resultierender Gewebnekrose, wie dies beim Ischämie-Reperfusionssyndrom der Fall ist (150, 152). Demnach scheint sich die Anwendung der HBO bei akuten Ischämien in Anbetracht der ROS-Freisetzung auf den ersten Blick auszuschließen. Rezente experimentelle Studien über den HBO-Einsatz bei akuten Ischämien sowie CO-Intoxikationen zeigen jedoch, dass durch die HBO trotz gesteigerter Radikalbildung eine Hemmung der Lipidperoxidation erreicht wird (150, 155, 311). Der Grund für dieses Phänomen findet sich in der HBO-vermittelten Hemmung der Leukozytenadhäsion- und diapedese während der Reperfusion zuvor ischämisch geschädigter Gewebe. Über die NO-abhängige Blockade der endothelialen ICAM-1-Expression sowie des leukozytären β_2 -Integrins CD11b/CD18 wird die Einwanderung von Leukozyten und die damit verbundene konsekutive Freisetzung freier Radikale bereits intravasal gehemmt und somit die Lipidperoxidation eingedämmt (150, 154, 158, 159). Zudem ist experimentell bei transienter hepatischer, renaler sowie zerebraler Ischämie (HBO bei LTX, NTX sowie ischämischem Insult) nach hyperbarer Oxygenierung ein signifikanter Anstieg der körpereigenen antioxidativen Enzyme SOD, GSH und CAT sowie des antioxidativ wirkenden Biliverdins und Ferritins beobachtet worden (204, 226, 235). Daraus kann abgeleitet werden, dass durch eine HBO-Präkonditionierung bzw. unmittelbarer Anwendung in der Reperfusionsphase der initiale ROS-Anstieg durch die gleichzeitige Hochregulierung der körpereigenen Antioxidantien abgepuffert wird und zudem der sekundären Radikalbildung durch Hemmung der Leukozyteneinwanderung entgegengewirkt wird. Letztlich kann dadurch die HBO-vermittelte Termination der Lipidperoxidation trotz ROS-Anstieg pathophysiologisch begründet werden.

Neue Erkenntnisse über die HBO-Wirkung auf zelluläre Prozesse der Signaltransduktion lieferten zahlreiche Studien auf dem Gebiet der Insultforschung sowie Neurotraumatologie (235, 241-243, 268-271). Im Speziellen konnte hierbei der HBO-Einfluss auf die verschiedenen Signaltransduktionswege der Apoptose belegt werden. Durch Verschiebung der Bcl-2/Bax-Ratio in die antiapoptotische

Richtung, Hemmung der Caspasen 3 und 9 sowie der HIF-1 α -Akkumulation bei gleichzeitiger Stabilisierung des mitochondrialen Transmembranpotentials führt die HBO zur Hemmung des mitochondrialen Apoptosepathways (268-272, 356). In Verbindung mit einer signifikanten Verbesserung des oxidativen Glukosemetabolismus sowie Hemmung der reperfusionsbedingten Neutrophileninvasion wird durch die HBO beim Schlaganfall die Penumbra-zu-Infarkt-Transformation sowie beim SHT die sekundäre Hirnschädigung eingedämmt (246, 266, 269, 275). Zudem lässt sich anhand experimenteller Ergebnisse ein neuroregenerativer HBO-Effekt nach Schädelhirntrauma sowie CO-Intoxikation erkennen. Wiederholte HBO-Anwendungen an Ratten nach SHT führten zur signifikanten Zunahme des Myelin-Basischen-Proteins (MBP) als Ausdruck einer gesteigerten Remyelinisierung geschädigter Axone der Substantia alba. Gleichzeitig war eine deutliche Verbesserung des neurofunktionellen Ergebnisses der Versuchstiere zu erkennen (276). Ein protektiver HBO-Effekt auf das MBP war auch bei CO-intoxikierten Ratten zu beobachten, indem, vermittelt durch die HBO-induzierte Hemmung der Lipidperoxidation, die strukturelle Alteration des MBP durch Malondialdehyd gehemmt wird. Die daraus resultierende Abnahme der Neuroinflammation sowie der axonalen Demyelinisierung trägt entscheidend zur Prävention der immunvermittelten, verspäteten Neuropathie (DNS) nach CO-Vergiftung bei (299, 300). Hinsichtlich der zerebralen Veränderungen durch die HBO bleibt jedoch der Einfluss hyperbaren Sauerstoffs auf die Blut-Hirn-Schranke weiterhin ungeklärt. Derzeit kann die HBO-induzierte passagere Öffnung der Blut-Hirn-Schranke für antibiotische Substanzen beim Hirnabszess experimentell nicht belegt werden (19, 357). Vielmehr scheint durch eine hochdosierte HBO die strukturelle Intaktheit der BHS gesichert zu werden. Experimentell war nach Hyperoxygenation eine signifikante Abnahme der BHS-Permeabilität mit reduzierter Hirnödembildung bei fokaler zerebraler Ischämie zu beobachten (20). Auch in der Anwendung der HBO bei verschiedenen Gewebsintoxikationen ergeben sich neue Einblicke in die HBO-Wirkmechanismen. So zeigt sich bei der CO-Vergiftung, dass entgegen früherer Meinung die Hauptwirkung der HBO nicht in der schnellstmöglichen Elimination der CO-Hb-Bindung, sondern vielmehr in der Wiederherstellung des mitochondrialen aeroben Stoffwechsels liegt. Hinsichtlich der Reduktion des CO-Hb war nach 90-minütiger Oxygenierung kein signifikanter Unterschied zwischen

normobarer und hyperbarer Beatmung auszumachen. Die Reoxygenierung der Cytochrom-c-Oxidase (CCO) läuft jedoch in hyperbarem Sauerstoffmilieu deutlich schneller und effektiver ab (309, 310). Die schnellstmögliche Rückführung der CCO in die oxidierte Form mit Lösung der CN-CCO-Bindung und Shift des Zyanids von intrazellulär nach intravasal spiegelt auch den HBO-Wirkmechanismus bei der Blausäure- / Zyanidvergiftung wider. In diesem Zusammenhang scheint die kombinierte Anwendung der HBO mit dem intravasal wirksamen CN⁻-Antidot Hydroxycobalamin sinnvoll, da durch eine rasche Metabolisierung des Zyanids zu Vitamin B12 die Gefahr der Re-Intoxikation nach HBO-Beendigung gemindert werden kann (327, 328). Bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung stehen wiederum die Hemmung der freien Radikalbildung sowie Lipidperoxidation im Zentrum der HBO-Wirkung. Auch hier erscheint unter dem Aspekt, dass molekularer Sauerstoff die Bildung des hochreaktiven Trichlormethylperoxid-Radikals (CCl₃OO^{*}) induziert, die Anwendung der HBO primär paradox. Da jedoch die CYP-450-abhängige Reaktion von CCl₄ zu CCl₃ neben hyperbarem Sauerstoff auch durch CCl₃OO^{*} selbst inhibiert wird, führt die HBO in Summation zur Abnahme der Radikalbildung aus CCl₄ (350-352).

Bei der Betrachtung des klinischen HBO-Einsatzes lässt sich anhand der aktuellen Datenlage indikationsübergreifend zunehmend eine Abwendung vom Konzept „möglichst viel Sauerstoff“ durch hohen Oxygenationsdruck und langer Behandlungsdauer erkennen. Dieser Paradigmenwechsel im Verständnis der HBO zeigt sich vor allem im Bereich der infektiologischen Erkrankungen, der Wundheilungsstörungen sowie der Neurotraumatologie. So war bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen eine bessere Mortalitätsreduktion bei 2,28 ATA (13,5 HBO-Anwendungen) im Vergleich zu 2,6 ATA (5 HBO-Anwendungen) zu beobachten. Obgleich diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Studienpopulationen keine statistische Signifikanz erzielten, scheint eine niedrigdosierte und dafür mehrfach wiederholte HBO bei den NSTIs einen größeren therapeutischen Benefit zu haben (48). Nachdem auch die Aktivität der T-Lymphozyten bei 2,5 ATA maximal induziert wird, eine weitere Druckerhöhung jedoch immunsuppressive Effekte nach sich zieht, ist eine Begrenzung des HBO-Drucks auf 2,5 ATA auch immunologisch zu begründen (3). Zudem zeigt sich bei invasiven fungalen Infektionen, dass der therapeutische Synergismus aus HBO

und Antimykotika bei 2,0 ATA sein Maximum erreicht hat. Ein weiterer Anstieg des Behandlungsdruckes auf 3,0 ATA führte zu keiner weiteren Reduktion der minimal inhibitorischen Konzentration (MIC) der in Tab.18 aufgeführten Antimykotika gegen Zygomyceten (75). In der klinischen Anwendung ist die Begrenzung des HBO-Drucks auf 2,0 ATA auch aus neurologischer Sicht vorteilhaft, da bei invasiven Mykosen mit vorrangig rhino-zerebraler Lokalisation generell mit einer reduzierten zerebralen Krampfschwelle zu rechnen ist (73, 74). Bei der Behandlung chronischer Wunden wie dem diabetischen Fußsyndrom sowie strahleninduzierter Weichteil- und Knochenschäden wurden die meisten klinischen Studien mit einem Oxygenationsdruck von 2,0-2,5 ATA durchgeführt (vgl. Tab.21 und Tab.24). Pathophysiologisch wird der Begrenzung des Behandlungsdrucks bei den Wundheilungsprozessen durch einen Ceilingeffekt der Angiogenese bei 2,0-2,5 ATA sowie Proliferationsmaximum der Fibroblasten bei einem pO_2 von 1875mmHG (entsprechend 2,4 ATA) Rechnung getragen (103, 106, 114). Bei Diabetikern scheint die maximale Fibroblastenproliferation bereits bei 2,0 ATA erreicht zu sein (113). Mit der Abstimmung des HBO-Protokolls auf die einzelnen Wundheilungsphasen des DFS stellten Faglia et al. in ihren klinischen Studien ein neuartiges Behandlungskonzept mit einer täglichen HBO bei 2,5 ATA in der Phase der Infektbekämpfung zur Potenzierung des antibakteriellen Effekts, gefolgt von einer HBO bei 2,2-2,4 ATA (5x pro Woche) in der Proliferations- und Reparationsphase der Wunde vor (124, 129).

Am deutlichsten sind die klinischen Vorteile einer niedrig dosierten HBO bei der Behandlung von chronischen Spätschäden nach Schädelhirntrauma zu sehen. Bei der von den amerikanischen HBO-Forschern Neubauer und Harch entwickelten „low-pressure-HBO“ werden Patienten mit neuro-psychiatrischen Spätschäden im chronischen Stadium des SHT einer wiederholten HBO mit 1,5 ATA unterzogen. Die dabei notwendige Anzahl der HBO-Sitzungen richtet sich primär nach der Verbesserung der klinischen Symptomatik, wobei hier durchaus HBO-Zyklen mit mehr als 25-40 Tauchgängen absolviert werden (290, 293). Klinisch zeigt die wiederholte low-pressure-HBO eine eindrucksvolle Verbesserung der Symptomatik der posttraumatischen Belastungsstörung sowie des postkontusionellen Syndroms (290, 293). Das morphologische Korrelat des klinisch sichtbaren HBO-Effekts kann dabei anhand zerebraler SPECT-Darstellungen belegt werden. Dabei ist bereits nach 25 HBO-Sitzungen eine

deutliche Verbesserung zuvor hypoperfundierter Areale im bilateralen, orbitofrontalen sowie temporalen Kortex bei generell homogener Verteilung des zerebralen Blutflusses zu finden (293). Auch die thalamische Hirnregion weist eine signifikante Verbesserung der lokalen Durchblutung auf (290). Experimentell werden diese Beobachtungen durch einen signifikanten Anstieg der zerebralen Gefäßdichte bei gleichzeitiger Verbesserung der kognitiven Verhaltensleistung der Versuchstiere bestätigt (292). Es ist daher anzunehmen, dass der zentrale Wirkmechanismus der low-pressure-HBO in der Revaskularisierung geschädigter Hirnareale mit Verbesserung des lokal zerebralen Blutflusses zu finden ist. Jedoch sollten hierbei auch die neuroregenerativen HBO-Effekte, wie die Hyperoxie-vermittelte axonale Remyelinisierung sowie das Konzept der HBO-induzierten Neurogenese miteinbezogen werden (276, 356). Zudem ist bei 1,5 ATA eine signifikante Verbesserung des zerebralen oxidativen Glukosemetabolismus zu beobachten, wobei jedoch bereits bei einem Druckanstieg auf 2,0 ATA ein erneuter Anstieg der anaeroben Stoffwechselprodukte folgt (266). In wieweit sich die low-pressure-HBO auch positiv auf die Hemmung der neuronalen Apoptose auswirkt, kann jedoch abschließend nicht beurteilt werden, da die experimentellen Studien zur Apoptose und Neuroinflammation mit einem HBO-Druck von 2,8-3,0 ATA geführt wurden (268-272). Dennoch wird klinisch auch in der Akutphase des SHT zur Eindämmung der sekundären Hirnschädigung vermehrt mit 1,5 ATA hyperoxygeniert (277-279). Ausgehend von der Beobachtung, dass die Veränderungen des zerebralen Stoffwechsels nicht während der HBO sondern vielmehr in der posttherapeutischen Phase 6-24h nach dem jeweiligen Tauchgang auftraten, wurde unter der Annahme eines HBO-NBO-Synergismus bei der Behandlung des akuten SHT eine kombinierte HBO+NBO-Therapie getestet. Dabei zeigte sich, dass, gemessen am GOS, durch eine HBO mit 1,5 ATA für 60 Minuten gefolgt von 1,0 ATA für 180 Minuten eine signifikante Verbesserung der Neurofunktionalität resultiert (278).

Weiterhin offen bleibt jedoch die Frage nach dem optimalen Behandlungsdruck beim akuten ischämischen Insult. Hier weisen experimentelle Studien auf eine lineare Korrelation zwischen erhöhtem Behandlungsdruck (2,5-3,0 ATA) und Begrenzung des Infarktolumens sowie Verbesserung der neuronalen Funktionalität nach transienter zerebraler Ischämie hin (244, 245). Klinisch war jedoch hinsichtlich des neurologischen Outcomes kein Unterschied zwischen einer

HBO bei 1,5 ATA und 2,5 ATA zu verzeichnen, wobei anhand der klinischen Datenlage derzeit generell keine die HBO-Anwendung favorisierende Aussage beim Schlaganfall getroffen werden kann (vgl.Tab.32) (248-250). Die Überlegenheit der hochdosierten HBO bei akuten ischämischen Ereignissen kann möglicherweise auf die dosis-abhängige Hemmung der Leukozytenadhäsion am Gefäßendothel zurückgeführt werden, welche nach derzeitiger Meinung erst bei 2,5-3,0 ATA signifikant blockiert wird (160, 312, 320).

Ausgehend vom Angriffspunkt der β_2 -Integrin-abhängigen Leukozytenadhäsion entwickelten Weaver et al. 2002 ein neues Behandlungskonzept bei der CO-Intoxikation, bei welchem die erste HBO-Anwendung aus einer Oxygenierung bei 3,0 ATA gefolgt von 2,0 ATA für je 60 Minuten besteht. Dabei wird in der ersten HBO-Phase durch Erreichen eines möglichst hohen Sauerstoffpartialdrucks der Hemmung der Leukozyteninvasion Rechnung getragen und durch die anschließende Reduktion auf 2,0 ATA die Sauerstofftoxizität sowie ROS-Bildung gemindert (313).

Neben der Begrenzung der Druckhöhe wird im klinischen HBO-Einsatz auch zunehmend die Behandlungsdauer pro Tauchgang verkürzt. So wird für die meisten HBO-Indikationen eine Behandlungsdauer von 90-120 Minuten pro Sitzung veranschlagt. Bei akuten kardialen sowie zerebralen Ischämien sowie bei den Indikationen aus dem Sektor Neurotraumatologie beträgt die Länge des jeweiligen Tauchgangs lediglich 40-90 Minuten (193, 194, 248-250, 278). In diesem Zusammenhang konnte bei der kardialen Ischämie gezeigt werden, dass eine Hyperoxygenierung bis zu 90 Minuten zur signifikanten Abnahme der Infarktfläche führt, eine weitere Verlängerung der Behandlungsdauer jedoch die Infarktausdehnung erneut aggraviert (191). Die Erklärung für dieses biphasische Verhalten von hyperbarem Sauerstoff ist in der ROS-bedingten Gewebsschädigung zu finden, indem diese durch die Hemmung der Leukozytenadhäsion sowie Hochregulierung der antioxidativen Enzyme zunächst egalisiert wird, nach Erschöpfung dieser Mechanismen jedoch eine erneute Zunahme der Lipidperoxidation über freie Sauerstoffradikale resultiert. Ob die ROS-bedingte Lipidperoxidation während einer der HBO folgenden normobaren Oxygenierung die positiven Effekte des beispielsweise beim akuten SHT beobachteten HBO+NBO-Synergismus zunichtemacht, bleibt eine noch zu klärende Frage bei der Diskussion über die Länge der HBO-Sitzungen.

Hinsichtlich des therapeutischen Zeitfensters der HBO lässt sich bei Erkrankungen, bei welchen die Hemmung des Ischämie-Reperfusionsschadens den zentralen Angriffspunkt der HBO darstellt eine deutliche Überlegenheit eines schnellstmöglichen HBO-Beginns festhalten. So ist bei traumatischen Gewebsverletzungen, Leber- und Nierentransplantationen sowie bei der Akuttherapie des ischämischen Insults ein therapeutischer Benefit sowohl in Bezug auf den morphologischen Parenchymerhalt als auch hinsichtlich des klinisch-funktionellen Ergebnisses fast ausschließlich bei einer HBO-Einleitung innerhalb 6 Stunden nach ischämischem Ereignis bzw. Reperfusionbeginn zu erzielen (162, 201, 202). Beim Myokardinfarkt scheint zudem eine Hemmung des kardialen Ischämie-Reperfusionsschadens durch die HBO lediglich innerhalb der ersten 30 Minuten nach Reperfusion effektiv zu sein (186). Durch ein derart kurzes Delay wird jedoch die klinische Anwendbarkeit der HBO beim Myokardinfarkt enorm limitiert. In Anbetracht der, durch eine HBO-Präkonditionierung nachgewiesenen Myokardprotektion, scheint jedoch eine HBO unmittelbar vor koronaren Rekanalisierungseingriffen bzw. Bypass-Operationen denkbar. Erste Untersuchungen weisen dabei auf eine mögliche Senkung der Restenoseraten nach PTCA-Eingriffen hin (195). Hinsichtlich der technischen Umsetzung ist hier durchaus eine Kombination von PTCA und flüssiger Sauerstofftherapie (AOT) während eines Herzkathetereingriffs zu diskutieren (192). Neben den akuten ischämischen Ereignissen ist die Verkürzung des Delays bis zur 1.HBO auch in der Akuttherapie des SHT die ausschlaggebende Variable für das klinische Outcome. Hier zeigte sich experimentell eine signifikante Reduktion von Hirnödemen, Insultfläche sowie neurologischem Defizit lediglich bei HBO-Behandlungen innerhalb der ersten 12 Stunden nach Trauma, wobei durch mehrere HBO-Anwendungen möglicherweise eine Ausweitung des therapeutischen Zeitfensters auf 48 Stunden erreicht werden kann (270). Auch in der Akutbehandlung der CO-Intoxikation scheint nach einer Zeitverzögerung von 6 Stunden die Überlegenheit der HBO gegenüber einer normobaren Sauerstoffbeatmung hinsichtlich der Prävention neuro-psychiatrischer Spätschäden aufgehoben zu sein (315, 322). Die Indikation zur HBO bei der Behandlung chronischer, zerebraler Läsionen nach Insult, SHT oder CO-Vergiftung ist demnach vielmehr in neuroregenerativer Absicht zu treffen.

Entscheidend für die erfolgreiche klinische Anwendung der HBO auch im Hinblick auf die Erfüllung medizinisch-ökonomischer Vorgaben ist die Einführung von objektiven Patientenselektionskriterien zur HBO. Im Sinne der evidenzbasierten Medizin kann dadurch einerseits das für die jeweilige Indikation infrage kommende Patientenkollektiv vorab definiert werden und in letzter Konsequenz auch die Vergleichbarkeit internationaler multizentrischer Studien verbessert werden. Beispiele für die objektive Definierung des HBO-Patientenguts stellen die transkutane Oxymetrie beim diabetischen Fußsyndrom, die Grading-Systeme (Gustillo-Klassifikation, 5-Parameter-Evaluierung des Gesundheitsstatus) bei Crush-Verletzung und Kompartmentsyndrom sowie die Patientenselektionskriterien nach UHMS und Weaver bei der CO-Vergiftung dar (130, 162, 168, 298, 303, 314). Eine weitere Anforderung an die zukünftige experimentelle und klinische HBO-Forschung betrifft die Ausweitung international gültiger HBO-Behandlungsschemata, wobei hier mit dem Weaver-Protokoll bei CO-Vergiftungen sowie dem HBO-Schema bei Wundheilungen nach Faglia et al. bereits vielversprechende Behandlungsprotokolle vorgestellt wurden (124, 129). Auf der Basis der in dieser Arbeit ausgewerteten experimentellen und klinischen Datenlage kann einerseits festgehalten werden, dass bei vielen von der UHMS definierten HBO-Indikationen der experimentelle Wissensstand den klinischen HBO-Einsatz rechtfertigt, andererseits jedoch vor allem bei neueren Einsatzgebieten wie den akuten Ischämien oder traumatischen Hirnläsionen die neuen Erkenntnisse über die HBO-Wirkmechanismen im klinischen Ergebnis oft nicht sichtbar werden. Zudem ist bei vielen Krankheitsbildern trotz fundierter experimenteller Datenlage die Anzahl der klinischen Studien zu begrenzt um allgemeingültige Aussagen treffen zu können. In Anbetracht des Paradigmenwechsels im HBO-Verständnis und Abkehr vom Prinzip „möglichst viel Sauerstoff“ darf jedoch abschließend die Frage gestellt werden, ob nicht generell eine neue Definierung der Einsatzgebiete hinsichtlich einer HBO als Akuttherapie sowie HBO in der regenerativen Medizin getroffen werden soll.

5. Anhang

Glossar, Abkürzungen

A	Arteria
ACS	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
AGE	arterielle Gasembolie
AIDS	erworbenes Immundefektsyndrom (acquired immunodeficiency syndrome)
Akt	Genlokus der Proteinkinase B
ALT	Alanin-Aminotransferase
AmB	Amphotericin B
Ang-2	Angiopoetin 2
aP	alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATA	absolute technische Atmosphäre (atmosphere absolute)
atm	physikalische Atmosphäre
ATN	akute Tubulusnekrose
BAEC	bovine aortale Endothelzelle (bovine aortic endothelial cell)
BAX	Bcl-2 assoziierte X-Protein
BCL-2	B-cell-lymphoma-2-Protein
BCL-2-xl	B-cell-lymphoma-extra lage - Protein
BGA	Blutgasanalyse
BHS	Bluthirnschranke
Bnip3	BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting Protein 3
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen)
C Gas/Fl.	in Flüssigkeit gelöste Gasmenge
CABG	Koronararterienbypass (coronary artery bypass grafting)
CAT	Katalase
CBF	zerebraler Blutfluss

CCO	Cytochrom-c-Oxidase
CI	Quetschverletzung (crush injury)
CN	Zyanid
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
COX	Cyclo-Oxygenase
CPK	Kreatinphosphokinase
C-PTIO	2-(4-Carboxyphenyl)-4,4,5,5-Tetramethylimidazoline-1-Oxyl-3-Oxide potassium salt
CREB	cAMP element binding - Protein
CS	Kompartmentsyndrom
CTG	Kardiotokographie
DCS	Dekompressionserkrankung (decompression sickness)
DGF	verspätete Gewebefunktionsaufnahme (delayed graft function)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNS	verspätetes neuropsychiatrisches Syndrom (delayed neuropsychiatric syndrome)
DMAP	Dimethylaminophenol
e ⁻	freies Elektron
ECHM	europäisches Komitee für hyperbare Medizin
EEG	Elektroenzephalographie
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)
EKG	Elektrokardiographie
EKP	ereigniskorrelierte Potentiale
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxidoxidase
EPO	Erythropoetin
ERK 1/2	extrazellulär signalregulierte Kinase 1 und 2
GCS	Glasgow Koma Skala

GCSF	Granulozytenkolonie stimulierender Faktor
GOS	Glasgow Outcome Skala
γ -GT	gamma-Glutamyltransferase
GTÜM	deutsche Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin
H	Wasserstoff
H ⁺	Wasserstoffproton
HAT	hepatische Arterienthrombose (hepatic artery thrombosis)
Hb	Hämoglobin
HBO	Hyperbare Oxygenation
H ₂ CO ₃	Kohlensäure
HCN	Blausäure
HIF-1 α	Hypoxie-induzierter Faktor 1 alpha
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HO-1	Hämoxygenase 1
HUVEC	humane umbilical-venöse Endothelzelle (human umbilical vein endothelial cell)
ICAM-1	interzelluläres Adhäsionsmolekül 1
ICD-10	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (Version 10)
ICP	intrakranieller Druck
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1
IPRI	Ischämie-Präservations-Reperfusionsschaden
I-R	Ischämie-Reperfusionssyndrom /-schaden
JNK	c-Jun-N-terminale Kinase
K	Lösungskoeffizient
KbE	Koloniebildende Einheiten
KCN	Zyankali
kPa	Kilopascal
LDH	Laktatdehydrogenase

LTX	Lebertransplantation
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
Mb	Myoglobin
MBP	Myelinbasisches Protein
MDA	Malondialdehyd
MEO	maligne Otitis externa
Met-Hb	Methämoglobin
MIC	minimal-inhibitorische Konzentration
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMST	Minimental-Status-Test
MPO	Myeloperoxidase
mPTP	mitochondriale Permeabilitäts-Transitions-Pore
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NAD ⁺ /NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NBO	normobare Oxygenation
NF-κB	Nukleärer Faktor kappa B
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NSTI	nekrotisierende Weichteilinfektion (necrotizing soft tissue infection)
NTX	Nierentransplantation
O ₂	Sauerstoff
O ₂ [*]	Sauerstoffsuperoxidradikal
ÖGTH	Österreichische Gesellschaft für Tauch- und hyperbare Medizin
OH [*]	Hydroxidradikal

OH-Cob	Hydroxycobalamin
ONOO ⁻	Peroxynitrit
ORN	Osteoradionekrose
P	Druck
PAE	Postantibiotischer Effekt
P _a O ₂	arterielle Sauerstoffpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PCI	perkutane Koronarintervention
PDGF	platelet derived growth factor (Wachstumsfaktor)
PECAM-1	platelet endothelial cell - Adhäsionsmolekül
PGSL-1	P-Selektin-Glykoprotein-Ligand 1
PKS	Postkontusionelles Syndrom
PNS	persistierendes neurologisches Syndrom
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
p38MAPK	p38-mitogenaktivierte Proteinkinase
p53	Tumorsuppressorprotein 53
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
rH-ICAM-1	rekombinantes humanes ICAM-1
RNS	Ribonukleinsäure
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator
SBO	Schädelbasisosteomyelitis
SDF-1	stromal cell-derived Faktor 1
SDH	Succinyldehydrogenase
SHT	Schädelhirntrauma
SIRS	systemisches inflammatorisches Responsesyndrom
SOD	Superoxiddismutase

SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TCA	trizyklisches Antidepressivum
TcPO ₂	transkutaner Sauerstoffpartialdruck
TGF-β (1)	Transformierender Wachstumsfaktor beta (1)
Tie-2	Tyrosin-Proteinkinase-Rezeptor 2
UHMS	Underwater and Hyperbaric Medical Society
V	Volumen
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VGE	venöse Gasembolie
vol %	Volumenprozent
TUNEL	TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling
XDH	Xanthindehydrogenase
XO	Xanthinoxidase

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Cunningham Steelball	13
Abb. 2: Zusammenhang zwischen Volumen und Druck	15
Abb. 3: Sauerstoffbindungskurve	17
Abb. 4: Potentieller Mechanismus der HBOT auf HIF-1alpha	26
Abb. 5: Mechanismus der Sauerstofftoxizität.....	30
Abb. 6: Zusammenhang zwischen Sauerstoffpartialdruck und Atmungsdauer bei der Entstehung der Sauerstofftoxizität	32
Abb. 7: Einzelperson-Druckkammer	34
Abb. 8: Druckkammer des LKH.Univ.-Klinikum Graz	37
Abb. 9: Arterielle Gasembolie	42
Abb.10: US-Navy Tabelle 6 (modifiziert nach GTÜM /ÖGTH)	46
Abb. 11: Langzeitüberleben nach NSTI HBO vs. non-HBO	53
Abb. 12: 8-monatiger Säugling mit epiduralem Abszess während HBO	85
Abb. 13 Immunologische Vorgänge der Wundheilungsphasen	90
Abb. 14: Mögliche Mechanismen der EPC-Freisetzung durch Hypo- und Hyperoxie	94
Abb. 15: EPC-Homing am Wundgebiet durch HBO und SDF-1 α	96
Abb. 16: Kausalkette der Entstehung chronische diabetischer Fußulcera	99
Abb. 17: Klassifikation des diabetischen Fußsyndroms nach Wagner/Armstrong	100
Abb. 18: Heilungsraten DFS HBO vs. Placebo im 1-Jahres-Follow-up	102
Abb. 19: Marx-Protokoll bei der Behandlung der mandibulären ORN	112
Abb. 20: Leukozytenadhäsion- und Diapedese während Reperfusion	122
Abb. 21: Histologisches Assessment der Leukozytenadhäsion	124
Abb. 22: HBO-Beeinflussung der Leukozytenadhäsion nach I-R	126
Abb. 23: Ergebnisse der transkutanen Oxymetrie	138
Abb. 24: Diagnostik des akuten Koronarsyndroms	140

Abb. 25: Reduktion der kardialen Infarktfläche durch HBO	142
Abb. 26: Prinzip der flüssigen Sauerstofftherapie (aqueous oxygen therapy)	144
Abb. 27: IPRI der Leber bei klinischer Transplantatdysfunktion nach LTX	150
Abb. 28: Wirkung der HO-1 beim renalen I-R	158
Abb. 29: Histopathologische Veränderungen beim renalen I-R +/- HBO	159
Abb. 30: Zone der Penumbra beim ischämischen Insult	162
Abb. 31: Penumbra-zu-Infarkt-Transformation	162
Abb. 32: Reduktion der BHS-Schädigung durch die HBO	166
Abb. 33: Reduktion der Insultflächen HBO vs. Control im Zeitverlauf	167
Abb. 34: Insultflächenausdehnung HBO vs. Control nach Reperfusion	168
Abb. 35: Regressionsanalysen HBO-Druckanstieg – Infarktvolumen bzw. Garcia-Score	169
Abb. 36: Pathophysiologie des SHT – Mechanismen der primären und sekundären Hirnschädigung	178
Abb. 37: Beeinflussung verschiedener Signaltransduktionswege der Apoptose durch das SHT... ..	179
Abb. 38: Häufigkeitsverteilung der Symptomtrias PTBS, PKS und chronisches Schmerzsyndrom	189
Abb. 39: SPECT-Analyse der zerebralen Durchblutung vor und nach HBO beim SHT	192
Abb. 40: Kortikales Mapping des CBF nach 1. und 40. HBO	193
Abb. 41: Pathophysiologische Mechanismen der CO-Vergiftung	197
Abb. 42: Diagnostische Triade der Kohlenmonoxidvergiftung	198
Abb. 43: CO-Hb-Elimination unter normobarer und hyperbarer Oxygenierung	200
Abb. 44: Reoxygenierung der CCO im Vergleich HBO vs. NBO	202
Abb. 45: Einfluss der HBO auf die immunvermittelte Neuropathie nach CO-Intoxikation	204
Abb. 46: HBO-Protokoll bei CO-Intoxikationen nach Weaver	211
Abb. 47: Bildung von freien Radikalen aus Tetrachlorkohlenstoff	222
Abb. 48: CCl ₄ -induzierte, hepatische Lipidperoxidation und Angriffspunkte der HBO	223

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Luftzusammensetzung und Partialdrücke	16
Tab. 2: Sauerstoffmesswerte unter HBO	18
Tab. 3: Bildung freier Radikale	23
Tab. 4: Abwehrreaktionen gegen Hydroxylradikale	23
Tab. 5: Klassifikation hyperbarer Druckkammern	33
Tab. 6: Vor- und Nachteile von Einzelperson-Kammern	35
Tab. 7: Vor- und Nachteile der Mehrpersonendruckkammer	36
Tab. 8: Indikationen der HBO laut UHMS	38
Tab. 9: Indiaktionen der HBO laut ECHM	40
Tab. 10: Relative Kontraindikationen der HBO	40
Tab. 11: Studienergebnisse HBO bei NSTI (1998-2012)	59
Tab. 12: Einzelparameterauswertung Studienergebnisse HBO bei NSTI (1998-2012)	61
Tab. 13: Quantitative Evaluation der Osteomyelitis (aus Mendel et al. 2004)	63
Tab. 14: Studienergebnisse HBO bei Osteomyelitis (2002-2011)	68
Tab. 15: HBO-Schema bei chronisch refraktärer Osteomyelitis (Studienlage 2002-2011)	70
Tab. 16: Cierny-Mader-Klassifikation der Osteomyelitis	71
Tab. 17: Inhalte zukünftiger Studien zum Thema Osteomyelitisbehandlung mit HBO	72
Tab. 18: MIC-Reduktion gegen Zygomyceten durch HBO	75
Tab. 19: Bakterielle Erreger von Hirnabszessen	79
Tab. 20: Klinische Ergebnisse zur HBO beim Hirnabszess	84
Tab. 21: Klinische Studienergebnisse HBO bei diabetischem Fußsyndrom	106
Tab. 22: Studienergebnisse HBO bei ORN	113
Tab. 23: HBO bei chronischer Strahlenproktitis – Studienergebnisse Clarke 2008	115
Tab. 24: HBO bei hämorrhagischer Strahlenzystitis – Studienergebnisse 1995-2005	118

Tab. 25: 5-Parameter-Evaluierung des Gesundheitsstatus zur Patientenselektion bei Crush-Verletzung	131
Tab. 26: Indikationsempfehlung zur HBO bei Crush-Verletzungen	131
Tab. 27: Indikationsempfehlung zur HBO beim Kompartmentsyndrom	133
Tab. 28: Studienergebnisse – HBO bei CI und CS (aus Garcia-Covarrubias 2005).....	136
Tab. 29: Studienergebnisse Bouachour et al. 1996	137
Tab. 30: Ergebnisse der HOTMI-Studie (Auszug)	146
Tab. 31: Studienergebnisse Sharifi et al. 2004	147
Tab. 32: Klinische Studienergebnisse – HBO beim akuten ischämischen Insult	172
Tab. 33: Glasgow Coma Scale (GCS)	175
Tab. 34: Charakteristische Symptome der posttraumatischen Belastungsstörung	187
Tab. 35: Klinische Studien zur HBO bei der CO-Intoxikation.....	209
Tab. 36: Symptomatik der Methämoglobinvergiftung in Abhängigkeit von der Met-Hb-Konzentration	219

Referenzen

1. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: Its uses, mechanisms of action and outcomes. QJM. 2004 Jul;97(7):385-95.
2. Lampl L, Frey G, Fischer D, Fischer S. Hyperbaric oxygenation - utility in intensive therapy - part 1. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2009 Sep;44(9):578,85; quiz 586.
3. Jain KK. Textbook of hyperbaric medicine. 5th revised and updated edition ed. Göttingen Germany: Hogrefe & Huber Publishers; 2009.
4. Kindwall EP, Whelan HT. Hyperbaric medicine practice. second edition revised ed. Flagstaff Arizona USA: Best Publishing Company; 2004.
5. Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. Auflage (2006) ed. Mathieu, editor. Dordrecht Netherlands: Springer; 2006.
6. American association for hyperbaric awareness, AAHA-US [Internet].; cited 5/21/2012]. Available from: http://aaha-us.org/Home_Page.html.
7. Leopardi LN, Metcalfe MS, Forde A, Maddern GJ. Ite boerema--surgeon and engineer with a double-dutch legacy to medical technology. Surgery. 2004 Jan;135(1):99-103.
8. Scottish diving medicine [Internet].; cited 5/21/2012]. Available from: <http://www.sdm.scot.nhs.uk/>.
9. Seibt W. Physik für Mediziner. 5., unveränderte Auflage ed. Seibt W, editor. Stuttgart Germany: Georg Thieme Verlag; 2003.
10. Schmidt RF, Lang F. Physiologie des Menschen (mit Pathophysiologie). 30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage ed. Schmidt RF and Lang F, editors. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
11. Sauerstofftransport [Internet].; cited 5/22/2012]. Available from: <http://www.criticalcare.at/Physiologie/Sauerstofftransport.htm>.
12. Smolle-Juettner F. Hyperbare Chirurgie - Hyperbare Medizin; Vorlesung im Rahmen des Modul 17 (Viszerale Funktion und Intervention).

Medizinische Universität Graz - Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie. In press .

- 13.** Haltern C, Siekmann UP, Rump AF, Rossaint R. Hyperbaric oxygen therapy (HBO): Current standing. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2000 Aug;35(8):487-502.
- 14.** Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol.* 2009 Mar;106(3):988-95.
- 15.** Hof H, Dörries R. *Medizinische Mikrobiologie 3., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage* ed. Bob A. and Bob K., editors. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 2005.
- 16.** Haltern C, Siekmann UP, Rump AF, Rossaint R. Hyperbaric oxygen therapy (HBO): Current standing. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2000 Aug;35(8):487-502.
- 17.** Die Hyperbare Sauerstofftherapie - Institut für Überdruckmedizin in Regensburg, HBO, Hyperbare Sauerstofftherapie, [Internet].; cited 7/11/2012]. Available from: http://www.hboregensburg.de/107/HBO-Therapie/für_Ärzte/Physik-Physiologie.html.
- 18.** Mu J, Krafft PR, Zhang JH. Hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis: Where do we stand? *Med Gas Res.* 2011 Jun 27;1(1):14.
- 19.** Lampl L, Frey G, Fischer D, Fischer S. Hyperbaric oxygenation: Utility in intensive therapy - part 2. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2009 Oct;44(10):652-8.
- 20.** 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.* 2005 Aug;36(8):1679-83.
- 21.** Speit G, Dennog C, Eichhorn U, Rothfuss A, Kaina B. Induction of heme oxygenase-1 and adaptive protection against the induction of DNA damage after hyperbaric oxygen treatment. *Carcinogenesis.* 2000 Oct;21(10):1795-9.
- 22.** Dulak J, Deshane J, Jozkowicz A, Agarwal A. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in vascular pathobiology: Focus on angiogenesis. *Circulation.* 2008 Jan 15;117(2):231-41.
- 23.** Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.

- 24.** Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, Busch R. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med.* 2000 Feb;71(2):119-24.
- 25.** Monoplace hyperbaric chamber | oxygen therapy, hbo, oxywise [Internet].; cited 7/13/2012]. Available from: <http://www.oxywise.com/en/product/hyperbaric-chamber>.
- 26.** Medizinische Universität Graz [Internet].; cited 7/13/2012]. Available from: <http://www.meduni-graz.at/10091>.
- 27.** Indications for hyperbaric oxygen therapy - undersea and hyperbaric medical society [Internet].; cited 7/13/2012]. Available from: <http://membership.uhms.org/?page=Indications>.
- 28.** European Committee for Hyperbaric Medicine. 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. What are the levels of evidence presently supporting the accepted indications of HBO2? ; LilleE, December 3rd – 4th 2004;; 2004.
- 29.** Medizinische Universität Graz [Internet].; cited 7/13/2012]. Available from: <http://www.meduni-graz.at/13303>.
- 30.** Plafki C. Der Dekompressionsunfall in der Tauchmedizin. *Dt Ärztebl.* 1999 17. Dezember 1999;96(50):A-3248,A-3251.
- 31.** Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet.* 2011 Jan 8;377(9760):153-64.
- 32.** Neuman TS. Arterial gas embolism and decompression sickness. *News Physiol Sci.* 2002 Apr;17:77-81.
- 33.** Ziser A, Adir Y, Lavon H, Shupak A. Hyperbaric oxygen therapy for massive arterial air embolism during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Apr;117(4):818-21.
- 34.** Antonelli C, Franchi F, Della Marta ME, Carinci A, Sbrana G, Tanasi P, et al. Guiding principles in choosing a therapeutic table for DCI hyperbaric therapy. *Minerva Anesthesiol.* 2009 Mar;75(3):151-61.
- 35.** Taucherarzt.at - Behandlungstabellen nach Tauchunfall [Internet].; cited 7/18/2012]. Available from: <http://www.taucherarzt.at/229/Unfall/Beh.-Tabellen.html>.
- 36.** Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric oxygen: Applications in infectious disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2008 May;26(2):571,95, xi.

- 37.** Martinschek A, Evers B, Lampl L, Gerngross H, Schmidt R, Sparwasser C. Prognostic aspects, survival rate, and predisposing risk factors in patients with Fournier's gangrene and necrotizing soft tissue infections: Evaluation of clinical outcome of 55 patients. *Urol Int.* 2012 Jul 3.
- 38.** Wilkinson D, Doolette D. Hyperbaric oxygen treatment and survival from necrotizing soft tissue infection. *Arch Surg.* 2004 Dec;139(12):1339-45.
- 39.** Ustin JS, Malangoni MA. Necrotizing soft-tissue infections. *Crit Care Med.* 2011 Sep;39(9):2156-62.
- 40.** Hollabaugh RS, Jr, Dmochowski RR, Hickerson WL, Cox CE. Fournier's gangrene: Therapeutic impact of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Jan;101(1):94-100.
- 41.** Mindrup SR, Kealey GP, Fallon B. Hyperbaric oxygen for the treatment of Fournier's gangrene. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):1975-7.
- 42.** Soh CR, Pietrobon R, Freiburger JJ, Chew ST, Rajgor D, Gandhi M, et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections: A study of patients in the United States nationwide inpatient sample. *Intensive Care Med.* 2012 Jul;38(7):1143-51.
- 43.** Korhonen K, Hirn M, Niinikoski J. Hyperbaric oxygen in the treatment of Fournier's gangrene. *Eur J Surg.* 1998 Apr;164(4):251-5.
- 44.** Hassan Z, Mullins RF, Friedman BC, Shaver JR, Brandigi C, Alam B, et al. Treating necrotizing fasciitis with or without hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med.* 2010 Mar-Apr;37(2):115-23.
- 45.** Escobar SJ, Slade JB, Jr, Hunt TK, Cianci P. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy (HBO₂) for treatment of necrotizing fasciitis reduces mortality and amputation rate. *Undersea Hyperb Med.* 2005 Nov-Dec;32(6):437-43.
- 46.** Jallali N, Withey S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 2005 Apr;189(4):462-6.
- 47.** Korhonen K, Klossner J, Hirn M, Niinikoski J. Management of clostridial gas gangrene and the role of hyperbaric oxygen. *Ann Chir Gynaecol.* 1999;88(2):139-42.
- 48.** Mehl AA, Nogueira Filho DC, Mantovani LM, Grippa MM, Berger R, Krauss D, et al. Management of Fournier's gangrene: Experience of a university hospital of Curitiba. *Rev Col Bras Cir.* 2010 Dec;37(6):435-41.

- 49.** George ME, Rueth NM, Skarda DE, Chipman JG, Quickel RR, Beilman GJ. Hyperbaric oxygen does not improve outcome in patients with necrotizing soft tissue infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009 Feb;10(1):21-8.
- 50.** Massey PR, Sakran JV, Mills AM, Sarani B, Aufhauser DD, Jr, Sims CA, et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections. *J Surg Res*. 2012 Mar 28.
- 51.** Flanagan CE, Daramola OO, Maisel RH, Adkinson C, Odland RM. Surgical debridement and adjunctive hyperbaric oxygen in cervical necrotizing fasciitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 May;140(5):730-4.
- 52.** Ayan F, Sunamak O, Paksoy SM, Polat SS, As A, Sakoglu N, et al. Fournier's gangrene: A retrospective clinical study on forty-one patients. *ANZ J Surg*. 2005 Dec;75(12):1055-8.
- 53.** Chen CE, Ko JY, Fu TH, Wang CJ. Results of chronic osteomyelitis of the femur treated with hyperbaric oxygen: A preliminary report. *Chang Gung Med J*. 2004 Feb;27(2):91-7.
- 54.** Yu WK, Chen YW, Shie HG, Lien TC, Kao HK, Wang JH. Hyperbaric oxygen therapy as an adjunctive treatment for sternal infection and osteomyelitis after sternotomy and cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2011 Oct 17;6:141.
- 55.** Mendel V, Simanowski HJ, Scholz HC. Synergy of HBO₂ and a local antibiotic carrier for experimental osteomyelitis due to staphylococcus aureus in rats. *Undersea Hyperb Med*. 2004 Winter;31(4):407-16.
- 56.** Mendel V, Reichert B, Simanowski HJ, Scholz HC. Therapy with hyperbaric oxygen and cefazolin for experimental osteomyelitis due to staphylococcus aureus in rats. *Undersea Hyperb Med*. 1999 Fall;26(3):169-74.
- 57.** Shandley S, Matthews KP, Cox J, Romano D, Abplanalp A, Kalns J. Hyperbaric oxygen therapy in a mouse model of implant-associated osteomyelitis. *J Orthop Res*. 2012 Feb;30(2):203-8.
- 58.** Oguz E, Ekinci S, Eroglu M, Bilgic S, Koca K, Durusu M, et al. Evaluation and comparison of the effects of hyperbaric oxygen and ozonized oxygen as adjuvant treatments in an experimental osteomyelitis model. *J Surg Res*. 2011 Nov;171(1):e61-8.
- 59.** Chen CE, Shih ST, Fu TH, Wang JW, Wang CJ. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis: A preliminary report. *Chang Gung Med J*. 2003 Feb;26(2):114-21.

- 60.** Handschel J, Brussermann S, Depprich R, Ommerborn M, Naujoks C, Kubler NR, et al. Evaluation of hyperbaric oxygen therapy in treatment of patients with osteomyelitis of the mandible. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2007 Nov;11(5):285-90.
- 61.** Lentrodt S, Lentrodt J, Kubler N, Modder U. Hyperbaric oxygen for adjuvant therapy for chronically recurrent mandibular osteomyelitis in childhood and adolescence. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Feb;65(2):186-91.
- 62.** Ahmed R, Severson MA, Traynelis VC. Role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of bacterial spinal osteomyelitis. *J Neurosurg Spine.* 2009 Jan;10(1):16-20.
- 63.** Sandner A, Henze D, Neumann K, Kosling S. Value of hyperbaric oxygen in the treatment of advanced skull base osteomyelitis. *Laryngorhinootologie.* 2009 Oct;88(10):641-6.
- 64.** Flückiger A, Zimmerle W. Osteomyelitis. *Schweiz Med Forum.* 2001 7.Februar 2001(Nr.6):133-7.
- 65.** Cierny G,3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Sep;(414):7-24.
- 66.** Zimmerli W, Fluckiger U. Classification and microbiology of osteomyelitis. *Orthopaede.* 2004 Mar;33(3):267-72.
- 67.** Tiemann A, Diefenbeck M, Muckley T, Hofmann GO. Use of hyperbaric oxygenation in the therapy of osteitis--are there any new aspects? *Zentralbl Chir.* 2008 Aug;133(4):396-7.
- 68.** Bennett MH, Stanford R, Turner R. Hyperbaric oxygen therapy for promoting fracture healing and treating fracture non-union. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1)(1):CD004712.
- 69.** Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2008 May;14 Suppl 4:5-24.
- 70.** Wagner F. Opportunistic fungal infections: Diagnosis and therapy. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir.* 2000 25. Mai 2000;14(3):131-3.
- 71.** Tragiannidis A, Groll AH. Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Oct;15 Suppl 5:82-6.
- 72.** John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jul;11(7):515-7.

- 73.** Barratt DM, Van Meter K, Asmar P, Nolan T, Trahan C, Garcia-Covarrubias L, et al. Hyperbaric oxygen as an adjunct in zygomycosis: Randomized controlled trial in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Dec;45(12):3601-2.
- 74.** Segal E, Menhusen MJ, Shawn S. Hyperbaric oxygen in the treatment of invasive fungal infections: A single-center experience. *Isr Med Assoc J.* 2007 May;9(5):355-7.
- 75.** Farina C, Marchesi G, Passera M, Diliberto C, Russello G, Favalli A. In vitro activity of amphotericin B against zygomycetes isolated from deep mycoses: A comparative study between incubation in aerobic and hyperbaric atmosphere. *Med Mycol.* 2012 May;50(4):427-32.
- 76.** Gudewicz TM, Mader JT, Davis CP. Combined effects of hyperbaric oxygen and antifungal agents on the growth of candida albicans. *Aviat Space Environ Med.* 1987 Jul;58(7):673-8.
- 77.** Giulivi C, Lavagno CC, Lucesoli F, Bermudez MJ, Boveris A. Lung damage in paraquat poisoning and hyperbaric oxygen exposure: Superoxide-mediated inhibition of phospholipase A2. *Free Radic Biol Med.* 1995 Feb;18(2):203-13.
- 78.** Garcia-Covarrubias L, Barratt DM, Bartlett R, Metzinger S, Van Meter K. Invasive aspergillosis treated with adjunctive hyperbaric oxygenation: A retrospective clinical series at a single institution. *South Med J.* 2002 Apr;95(4):450-6.
- 79.** Sokol-Anderson ML, Brajtburg J, Medoff G. Amphotericin B-induced oxidative damage and killing of candida albicans. *J Infect Dis.* 1986 Jul;154(1):76-83.
- 80.** Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, Camporesi EM, Farmer J. Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis.* 1988 May-Jun;10(3):551-9.
- 81.** Chen CN, Chen YS, Yeh TH, Hsu CJ, Tseng FY. Outcomes of malignant external otitis: Survival vs mortality. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(1):89-94.
- 82.** Hamzany Y, Soudry E, Preis M, Hadar T, Hilly O, Bishara J, et al. Fungal malignant external otitis. *J Infect.* 2011 Mar;62(3):226-31.
- 83.** Soudry E, Hamzany Y, Preis M, Joshua B, Hadar T, Nageris BI. Malignant external otitis: Analysis of severe cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 May;144(5):758-62.

- 84.** Diener HC, Weimar C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, editor. Stuttgart: Thieme Verlag Stuttgart; 2012.
- 85.** Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. Clin Infect Dis. 1997 Oct;25(4):763,79; quiz 780-1.
- 86.** Klein M, Pfister HW. Bacterial infections of the central nervous system. Nervenarzt. 2010 Feb;81(2):150-61.
- 87.** Diener HC, Putzki N. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4., überarbeitete Auflage ed. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, editor. Stuttgart: Thieme Verlag Stuttgart; 2008.
- 88.** Avtan SM, Kaya M, Orhan N, Arslan A, Arican N, Toklu AS, et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy on blood-brain barrier permeability in septic rats. Brain Res. 2011 Sep 15;1412:63-72.
- 89.** Bilic I, Petri NM, Krstulja M, Vuckovic M, Salamunic I, Kraljevic KS, et al. Hyperbaric oxygen is effective in early stage of healing of experimental brain abscess in rats. Neurol Res. 2012 Dec;34(10):931-6.
- 90.** Kutlay M, Colak A, Yildiz S, Demircan N, Akin ON. Stereotactic aspiration and antibiotic treatment combined with hyperbaric oxygen therapy in the management of bacterial brain abscesses. Neurosurgery. 2005 Dec;57(6):1140,6; discussion 1140-6.
- 91.** Kurschel S, Mohia A, Weigl V, Eder HG. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of brain abscess in children. Childs Nerv Syst. 2006 Jan;22(1):38-42.
- 92.** Kutlay M, Colak A, Yildiz S, Demircan N, Akin ON. Stereotactic aspiration and antibiotic treatment combined with hyperbaric oxygen therapy in the management of bacterial brain abscesses. Neurosurgery. 2008 Feb;62 Suppl 2:540-6.
- 93.** Baechli H, Schmutz J, Mayr JM. Hyperbaric oxygen therapy (HBO) for the treatment of an epidural abscess in the posterior fossa in an 8-month-old infant. Pediatr Neurosurg. 2008;44(3):239-42.
- 94.** Breier F, Walland T, Zikeli M. Wundmanagement und Pflegeinnovation - Wundambulanz, eine Perspektive ? Kozon V and Fortner N, editors. Wien: ÖGVP Verlag Wien; 2008.

- 95.** Schenk E. Hyperbare Sauerstofftherapie - HBO in der Behandlung chronischer Wunden. 1. gemeinsame Jahrestagung der schweizerischen und österreichischen Gesellschaft für Wundbehandlung; 1.-2.Juni 2007; Bregenz. Wien: Wiener Medizinische Wochenschrift, Jahrgang 4, Heft 6.07; 2007.
- 96.** Austrian Wound Assoziation [Internet]. Wien; cited 17.01.2013]. Available from: www.a-w-a.at.
- 97.** Lippert H. Wundatlas- Kompendium der komplexen Wundheilung. 3.Auflage ed. Stuttgart: Thieme-Verlag Stuttgart; 2012.
- 98.** Schumpelick V, Blesse N, Mommsen U. Kurzlehrbuch Chirurgie. 7.Auflage ed. Stuttgart: Thieme-Verlag Stuttgart; 2006.
- 99.** Thackham JA, McElwain DL, Long RJ. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review. Wound Repair Regen. 2008 May-Jun;16(3):321-30.
- 100.** Hirner A, Weise K. Chirurgie. 2., überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme Verlag Stuttgart; 2008.
- 101.** Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4:CD004123.
- 102.** Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. Br J Dermatol. 2010 Aug;163(2):257-68.
- 103.** Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: A review of the literature. Dermatol Surg. 2008 Sep;34(9):1159-69.
- 104.** Hopf HW, Rollins MD. Wounds: An overview of the role of oxygen. Antioxid Redox Signal. 2007 Aug;9(8):1183-92.
- 105.** Roy S, Khanna S, Wallace WA, Lappalainen J, Rink C, Cardounel AJ, et al. Characterization of perceived hyperoxia in isolated primary cardiac fibroblasts and in the reoxygenated heart. J Biol Chem. 2003 Nov 21;278(47):47129-35.
- 106.** Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD, et al. Hyperoxia and angiogenesis. Wound Repair Regen. 2005 Nov-Dec;13(6):558-64.

- 107.** Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg.* 2000 Nov;135(11):1293-7.
- 108.** Wahl P, Bloch W, Mester J. Moderne Betrachtungsweisen des Laktats: Laktat ein überschätztes und zugleich unterschätztes Molekül. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Traumatologie.* 2009;53(3):100-7.
- 109.** Schliemann C. Expression der Angiopoietine und ihres Rezeptors tie-2 im Knochenmark von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie [Dissertation]. Bonn: Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster; 2002.
- 110.** Lin S, Shyu KG, Lee CC, Wang BW, Chang CC, Liu YC, et al. Hyperbaric oxygen selectively induces angiopoietin-2 in human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Aug 23;296(3):710-5.
- 111.** Liu ZJ, Velazquez OC. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. *Antioxid Redox Signal.* 2008 Nov;10(11):1869-82.
- 112.** Gallagher KA, Liu ZJ, Xiao M, Chen H, Goldstein LJ, Buerk DG, et al. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha. *J Clin Invest.* 2007 May;117(5):1249-59.
- 113.** Brismar K, Lind F, Kratz G. Dose-dependent hyperbaric oxygen stimulation of human fibroblast proliferation. *Wound Repair Regen.* 1997 Apr-Jun;5(2):147-50.
- 114.** Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing--more than a nutrient. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):294-300.
- 115.** Falanga V, Qian SW, Danielpour D, Katz MH, Roberts AB, Sporn MB. Hypoxia upregulates the synthesis of TGF-beta 1 by human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 1991 Oct;97(4):634-7.
- 116.** Falanga V, Zhou L, Yufit T. Low oxygen tension stimulates collagen synthesis and COL1A1 transcription through the action of TGF-beta1. *J Cell Physiol.* 2002 Apr;191(1):42-50.
- 117.** Zhang Q, Chang Q, Cox RA, Gong X, Gould LJ. Hyperbaric oxygen attenuates apoptosis and decreases inflammation in an ischemic wound model. *J Invest Dermatol.* 2008 Aug;128(8):2102-12.

- 118.** Häring H-, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-, Mehnert H. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme Verlag Stuttgart; 2011.
- 119.** Lawall H, Reike H. Diabetic foot syndrome. Internist (Berl). 2009 Aug;50(8):936-44.
- 120.** Lobmann R. Diabetic foot syndrome. Internist (Berl). 2011 May;52(5):539-48.
- 121.** Waldhäusl W-, Gries FA, Scherbaum WA. Diabetes in der Praxis. 3. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2004.
- 122.** Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. J Foot Ankle Surg. 2008 Nov-Dec;47(6):515-9.
- 123.** Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: A prospective randomized study. Diabetes Care. 2003 Aug;26(8):2378-82.
- 124.** Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. Diabetes Care. 1996 Dec;19(12):1338-43.
- 125.** Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care. 2010 May;33(5):998-1003.
- 126.** Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: A double-blind randomised-controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003 Jun;25(6):513-8.
- 127.** Kalani M, Jorreskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. long-term follow-up. J Diabetes Complications. 2002 Mar-Apr;16(2):153-8.
- 128.** Kaya A, Aydin F, Altay T, Karapinar L, Ozturk H, Karakuzu C. Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? Int Orthop. 2009 Apr;33(2):441-6.
- 129.** Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Barbano P, et al. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot

care during the 1980s: Prognostic determinants for major amputation. *J Diabetes Complications*. 1998 Mar-Apr;12(2):96-102.

130. Niinikoski J. Hyperbaric oxygen therapy of diabetic foot ulcers, transcutaneous oxymetry in clinical decision making. *Wound Repair Regen*. 2003 Nov-Dec;11(6):458-61.

131. Reiser M, Kuhn F-, Debus J. *Duale reihe - Radiologie. 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage* ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.

132. Kauffmann G, Sauer R, Weber W. *Radiologie. 4., völlig überarbeitete Auflage* ed. Sauer R, editor. München: Elsevier/Urban und Fischer Verlag; 2011.

133. David LA, Sandor GK, Evans AW, Brown DH. Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: A retrospective study and analysis of treatment outcomes. *J Can Dent Assoc*. 2001 Jul-Aug;67(7):384.

134. Degener S, Strelow H, Pohle A, Lazica DA, Windolf J, Zumbe J, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of hemorrhagic radiogenic cystitis after prostate cancer. *Urologe A*. 2012 Dec;51(12):1735-40.

135. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3860-8.

136. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg*. 1990 Nov;160(5):519-24.

137. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987 Oct;64(4):379-90.

138. Thorn JJ, Kallehave F, Westergaard P, Hansen EH, Gottrup F. The effect of hyperbaric oxygen on irradiated oral tissues: Transmucosal oxygen tension measurements. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997 Oct;55(10):1103-7.

139. Shaw RJ, Dhanda J. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. part I: Treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jan;49(1):2-8.

140. Myers RA, Marx RE. Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr*. 1990;(9)(9):151-7.

- 141.** Pitak-Arnnop P, Sader R, Dhanuthai K, Masaratana P, Bertolus C, Chaîne A, et al. Management of osteoradionecrosis of the jaws: An analysis of evidence. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Oct;34(10):1123-34.
- 142.** Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gehanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 15;22(24):4893-900.
- 143.** Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: A randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Sep 1;72(1):134-43.
- 144.** Wannemacher M, Debus J, Wenz F. *Strahlentherapie*. 1. Auflage ed. Wannemacher M, Debus J, Wenz F, editors. Berlin/Heidelberg: Springer Verlag Berlin/Heidelberg; 2006.
- 145.** Corman JM, McClure D, Pritchett R, Kozlowski P, Hampson NB. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2200-2.
- 146.** Bevers RF, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *Lancet*. 1995 Sep 23;346(8978):803-5.
- 147.** Chong KT, Hampson NB, Corman JM. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology*. 2005 Apr;65(4):649-53.
- 148.** Der europäische Gesundheitsbericht 2012 [Internet]. Copenhagen, Denmark: Weltgesundheitsorganisation, Regionalbüro für Europa; 2013. Available from: www.euro.who.int.
- 149.** Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med*. 2011 Nov 7;17(11):1391-401.
- 150.** Buras JA, Reenstra WR. Endothelial-neutrophil interactions during ischemia and reperfusion injury: Basic mechanisms of hyperbaric oxygen. *Neurol Res*. 2007 Mar;29(2):127-31.
- 151.** Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull*. 2004 Oct 19;70:71-86.
- 152.** Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2001 Jun;94(6):1133-8.

- 153.** Bromme HJ, Loertzer H, Akcetin Z. Postischemic reperfusion injury. biochemical and methodological principles. *Urologe A*. 2002 Mar;41(2):159-63.
- 154.** Buras JA, Stahl GL, Svoboda KK, Reenstra WR. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: The role of NOS. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000 Feb;278(2):C292-302.
- 155.** Bosco G, Yang ZJ, Nandi J, Wang J, Chen C, Camporesi EM. Effects of hyperbaric oxygen on glucose, lactate, glycerol and anti-oxidant enzymes in the skeletal muscle of rats during ischaemia and reperfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Jan-Feb;34(1-2):70-6.
- 156.** Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B, Suchy H, Kucan JO. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*. 1993 May;91(6):1110-23.
- 157.** Hong JP, Kwon H, Chung YK, Jung SH. The effect of hyperbaric oxygen on ischemia-reperfusion injury: An experimental study in a rat musculocutaneous flap. *Ann Plast Surg*. 2003 Nov;51(5):478-87.
- 158.** Khiabani KT, Bellister SA, Skaggs SS, Stephenson LL, Nataraj C, Wang WZ, et al. Reperfusion-induced neutrophil CD18 polarization: Effect of hyperbaric oxygen. *J Surg Res*. 2008 Nov;150(1):11-6.
- 159.** Jones SR, Carpin KM, Woodward SM, Khiabani KT, Stephenson LL, Wang WZ, et al. Hyperbaric oxygen inhibits ischemia-reperfusion-induced neutrophil CD18 polarization by a nitric oxide mechanism. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Aug;126(2):403-11.
- 160.** Thom SR. Effects of hyperoxia on neutrophil adhesion. *Undersea Hyperb Med*. 2004 Spring;31(1):123-31.
- 161.** Wattel F, Mathieu D, Nevier R, Bocquillon N. Acute peripheral ischaemia and compartment syndromes: A role for hyperbaric oxygenation. *Anaesthesia*. 1998 May;53 Suppl 2:63-5.
- 162.** Strauss MB. The effect of hyperbaric oxygen in crush injuries and skeletal muscle-compartment syndromes. *Undersea Hyperb Med*. 2012 Jul-Aug;39(4):847-55.
- 163.** Jager C, Zeichen J. Acute lower leg compartment syndrome. *Oper Orthop Traumatol*. 2011 Feb;23(1):5-14.
- 164.** Krahn NE. Das akute Kompartmentsyndrom - funktionelle Resultate und Lebensqualität nach operativer Behandlung [Dissertation]. Bochum:

Chirurgische Klinik und Poliklinik der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil - Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum; 2005.

165. Carr JA. Abdominal compartment syndrome: A decade of progress. *J Am Coll Surg.* 2013 Jan;216(1):135-46.

166. Klaß A. Das Fußkompartmentsyndrom - eine experimentelle Studie [Dissertation]. Bochum: Chirurgische Klinik und Poliklinik der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil - Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum; 2002.

167. Gillani S, Cao J, Suzuki T, Hak DJ. The effect of ischemia reperfusion injury on skeletal muscle. *Injury.* 2012 Jun;43(6):670-5.

168. Peterson N, Stevenson H, Sahni V. Size matters: How accurate is clinical estimation of traumatic wound size? *Injury.* 2012 May 14.

169. Garcia-Covarrubias L, McSwain NE, Jr, Van Meter K, Bell RM. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injury and traumatic ischemia: An evidence-based approach. *Am Surg.* 2005 Feb;71(2):144-51.

170. Monies-Chass I, Hashmonai M, Hoere D, Kaufman T, Steiner E, Schramek A. Hyperbaric oxygen treatment as an adjuvant to reconstructive vascular surgery in trauma. *Injury.* 1977 May;8(4):274-7.

171. Shupak A, Gozal D, Ariel A. Hyperbaric oxygenation in acute peripheral posttraumatic ischemia. *J Hyperbaric Med.* 1987(2):7-14.

172. Strauss MB, Hart GB. Hyperbaric oxygen and the skeletal muscle-compartment syndrome. *Contemp Orthop.* 1989(18):167-74.

173. Radonic V, Baric D, Petricevic A, Kovacevic H, Sapunar D, Glavina-Durdov M. War injuries of the crural arteries. *Br J Surg.* 1995 Jun;82(6):777-83.

174. Matos LA, Hutson JJ, Bonet H. HBO as an adjunct treatment for limb salvage in crush injuries of the extremities. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc.* 1999(26(Suppl)):66-7.

175. Bouachour G, Cronier P, Gouello JP, Toulemonde JL, Talha A, Alquier P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma.* 1996 Aug;41(2):333-9.

- 176.** Mathieu D, Wattel F, Bouachour G, Billard V, Defoin JF. Post-traumatic limb ischemia: Prediction of final outcome by transcutaneous oxygen measurements in hyperbaric oxygen. *J Trauma*. 1990 Mar;30(3):307-14.
- 177.** Monash university (medicine, nursing and health sciences) - HOLLT-study [Internet]. Melbourne (Australia): Monash University; 2012; cited 17.04.2013]. Available from: www.hollt.org.
- 178.** Monash University Melbourne (Australia) - Alfred Hospital - Department of Epidemiology and Preventive Medicine. HOLLT: Hyperbaric oxygen in lower limb trauma - an international, multi-centre, randomised controlled trial - background and research protocol. In press 2009.
- 179.** Bauer T, Zahn R. Modern treatment in acute coronary syndrome. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012 Apr;137(14):722-5.
- 180.** Holschermann H, Tillmanns H, Bode C. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Hamostaseologie*. 2006 May;26(2):99-103.
- 181.** Post F, Munzel T. Acute coronary syndrome. A diffuse diagnosis. *Internist (Berl)*. 2010 Aug;51(8):953,4, 956-8, 960-2.
- 182.** Böcker W, Denk H, Heit P. *Pathologie*. 2.Auflage ed. München / Jena: Urban und Fischer Verlag; 2001.
- 183.** Ischemic reperfusion injury of the heart [Internet]. Waltham (MA), USA: Wolters Kluwer Health; 2012 [updated Apr. 22 2012; cited 5/1/2013]. Available from: www.uptodate.com.
- 184.** JENNINGS RB, SOMMERS HM, SMYTH GA, FLACK HA, LINN H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol*. 1960 Jul;70:68-78.
- 185.** Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007 Sep 13;357(11):1121-35.
- 186.** Sterling DL, Thornton JD, Swafford A, Gottlieb SF, Bishop SP, Stanley AW, et al. Hyperbaric oxygen limits infarct size in ischemic rabbit myocardium in vivo. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1931-6.
- 187.** Cabigas BP, Su J, Hutchins W, Shi Y, Schaefer RB, Recinos RF, et al. Hyperoxic and hyperbaric-induced cardioprotection: Role of nitric oxide synthase 3. *Cardiovasc Res*. 2006 Oct 1;72(1):143-51.
- 188.** Han C, Lin L, Zhang W, Zhang L, Lv S, Sun Q, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning alleviates myocardial ischemic injury in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008 Nov;233(11):1448-53.

- 189.** Kim CH, Choi H, Chun YS, Kim GT, Park JW, Kim MS. Hyperbaric oxygenation pretreatment induces catalase and reduces infarct size in ischemic rat myocardium. *Pflugers Arch.* 2001 Jul;442(4):519-25.
- 190.** Johnson LL, Schofield L, Bouchard M, Chaves L, Poppas A, Reinert S, et al. Hyperbaric oxygen solution infused into the anterior interventricular vein at reperfusion reduces infarct size in swine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Nov;287(5):H2234-40.
- 191.** Spears JR, Henney C, Prcevski P, Xu R, Li L, Brereton GJ, et al. Aqueous oxygen hyperbaric reperfusion in a porcine model of myocardial infarction. *J Invasive Cardiol.* 2002 Apr;14(4):160-6.
- 192.** O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR, Bartorelli AL, Trabattoni D, Oemrawsingh PV, et al. Acute myocardial infarction with hyperoxemic therapy (AMIHOT): A prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jul 31;50(5):397-405.
- 193.** Stavitsky Y, Shandling AH, Ellestad MH, Hart GB, Van Natta B, Messenger JC, et al. Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: The 'HOT MI' randomized multicenter study. *Cardiology.* 1998 Oct;90(2):131-6.
- 194.** Dekleva M, Neskovic A, Vlahovic A, Putnikovic B, Beleslin B, Ostojic M. Adjunctive effect of hyperbaric oxygen treatment after thrombolysis on left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004 Oct;148(4):E14.
- 195.** Sharifi M, Fares W, Abdel-Karim I, Koch JM, Sopko J, Adler D, et al. Usefulness of hyperbaric oxygen therapy to inhibit restenosis after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2004 Jun 15;93(12):1533-5.
- 196.** Kuse ER. Transplantation: Potential indication for antioxidants? *Dtsch Med Wochenschr.* 2009 Dec;134 Suppl 11:S425-6.
- 197.** Eurotransplant International Foundation - annual report 2011 [Internet]. Leiden, The Netherlands: Eurotransplant International Foundation; 2013; cited 27.05.2012]. Available from: www.eurotransplant.org.
- 198.** Transplant-Jahresbericht 2011 [Internet]. Wien: Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen - Gesundheit Österreich GmbH; 2012; cited 25.05.2013]. Available from: www.goeg.at.
- 199.** Drebber U, Dienes HP. Histopathology in liver transplantation. *Pathologe.* 2008 Feb;29(1):84-92.

- 200.** Muralidharan V, Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy and liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2007;9(3):174-82.
- 201.** Chen MF, Chen HM, Ueng SW, Shyr MH. Hyperbaric oxygen pretreatment attenuates hepatic reperfusion injury. *Liver*. 1998 Apr;18(2):110-6.
- 202.** Kihara K, Ueno S, Sakoda M, Aikou T. Effects of hyperbaric oxygen exposure on experimental hepatic ischemia reperfusion injury: Relationship between its timing and neutrophil sequestration. *Liver Transpl*. 2005 Dec;11(12):1574-80.
- 203.** Yamashita M, Yamashita M. Hyperbaric oxygen treatment attenuates cytokine induction after massive hemorrhage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000 May;278(5):E811-6.
- 204.** Yu SY, Chiu JH, Yang SD, Yu HY, Hsieh CC, Chen PJ, et al. Preconditioned hyperbaric oxygenation protects the liver against ischemia-reperfusion injury in rats. *J Surg Res*. 2005 Sep;128(1):28-36.
- 205.** Tran NQ, Malcontenti-Wilson C, Hammoud S, Millar I, Christophi C, Muralidharan V. Hyperbaric oxygen therapy reduces the severity of ischaemia, preservation and reperfusion injury in a rat model of liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2012 Feb;14(2):103-14.
- 206.** Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmuller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 Jun;9(6):612-20.
- 207.** Castro e Silva O, Sankarankutty AK, Martinelli AL, Souza FF, Teixeira AC, Feres O, et al. Therapeutic effect of hyperbaric oxygen in hepatic artery thrombosis and functional cholestasis after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2006 Jul-Aug;38(6):1913-7.
- 208.** Dubost T, Goubaux B, Duhalde M, Raucoules-Aime M, Wolkiewiez J, Gugenheim J. Use of hyperbaric oxygen for hepatic artery thrombosis following adult orthotopic liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol*. 2002 Mar;19(3):223-4.
- 209.** Franchello A, Ricchiuti A, Maffi L, Romagnoli R, Salizzoni M. Hyperbaric oxygen therapy in liver transplantation; is its use limited to the management of hepatic artery thrombosis? *Transpl Int*. 2010 Sep;23(9):e49-50.
- 210.** Mazariegos GV, O'Toole K, Mieles LA, Dvorchik I, Meza MP, Briassoulis G, et al. Hyperbaric oxygen therapy for hepatic artery thrombosis

after liver transplantation in children. *Liver Transpl Surg.* 1999 Sep;5(5):429-36.

211. Suehiro T, Shimura T, Okamura K, Okada T, Okada K, Hashimoto S, et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on postoperative morbidity of left lobe donor in living donor adult liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2008 May-Jun;55(84):1014-9.

212. Schmaderer C, Lutz J, Stangl M, Heemann U. Ischämie-/Reperfusionsschaden nach Nierentransplantation. *TransplantLINC.* 2005(10):15-25.

213. Haller H, Richter N, Brocker V, Gwinner W, Gueler F, Schwarz A. Current problems of kidney transplantation. *Internist (Berl).* 2009 May;50(5):523-35.

214. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet.* 2004 Nov 13-19;364(9447):1814-27.

215. Sommerer C, Schmidt J, Zeier M. Differentialdiagnose des akuten Nierenversagens nach Nierentransplantation. *Intensivmed.* 2005 27.September 2004;42(3):241-9.

216. Dieplinger G. Prävalenz der verzögerten Funktion von Nierentransplantaten (delayed graft function, DGF) und Prädiktion mittels demografischer und genetischer Marker [Dissertation]. München: Medizinische Poliklinik - Campus Innenstadt der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München; 2009.

217. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Mar;24(3):1039-47.

218. Malazai AJ, Worku DG, McGee J, Van Meter K, Slakey DP. The history of hyperbaric oxygen therapy and kidney transplant surgery. *Undersea Hyperb Med.* 2011 Jul-Aug;38(4):247-55.

219. Lillehei RC, Manax WG, Bloch JH, Eyal Z, Hidalgo F, Longerbeam JK. In vitro preservation of whole organs by hypothermia and hyperbaric oxygenation. *Cryobiology.* 1964 Nov-Dec;1(2):181-93.

220. Ladaga LG, Gault MH, Sheldon H, Maclean LD. Preservation of the dog kidney. *J Surg Res.* 1968 Oct;8(10):495-509.

221. Ladaga LG, Nabseth DC, Besznyak I, Hendry WF, McLeod G, Deterling RA, Jr. Preservation of canine kidneys by hypothermia and

hyperbaric oxygen: Long-term survival of autografts following 24-hour storage. *Ann Surg.* 1966 Apr;163(4):553-8.

222. Ramalho RJ, de Oliveira PS, Cavaglieri RC, Silva C, Medeiros PR, Filho DM, et al. Hyperbaric oxygen therapy induces kidney protection in an ischemia/reperfusion model in rats. *Transplant Proc.* 2012 Oct;44(8):2333-6.

223. Solmazgul E, Uzun G, Cermik H, Atasoyu EM, Aydinoz S, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy attenuates renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Urol Int.* 2007;78(1):82-5.

224. He X, Xu X, Fan M, Chen X, Sun X, Luo G, et al. Preconditioning with hyperbaric oxygen induces tolerance against renal ischemia-reperfusion injury via increased expression of heme oxygenase-1. *J Surg Res.* 2011 Oct;170(2):e271-7.

225. Gurer A, Ozdogan M, Gomceli I, Demirag A, Gulbahar O, Arikok T, et al. Hyperbaric oxygenation attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc.* 2006 Dec;38(10):3337-40.

226. Ferenbach DA, Kluth DC, Hughes J. Hemeoxygenase-1 and renal ischaemia-reperfusion injury. *Nephron Exp Nephrol.* 2010;115(3):e33-7.

227. Zwemer CF, Shoemaker JL, Jr, Hazard SW, 3rd, Davis RE, Bartoletti AG, Phillips CL. Hyperoxic reperfusion exacerbates postischemic renal dysfunction. *Surgery.* 2000 Nov;128(5):815-21.

228. Bayrakci B. Preservation of organs from brain dead donors with hyperbaric oxygen. *Pediatr Transplant.* 2008 Aug;12(5):506-9.

229. Schellinger PD, Kollmar R, Meyding-Lamade UK, Fiebich JB, Hacke W. Acute cerebral circulation problems. *Internist (Berl).* 2005 Sep;46(9):982-93.

230. Lichy C, Hacke W. Stroke. *Internist (Berl).* 2010 Aug;51(8):1003-11.

231. Weimar C, Weber R, Schlamann M, Hajjar K, Buck T, Diener HC. Diagnostic and treatment of acute ischemic stroke. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Mar;138(9):423-36.

232. Ringelstein EB, Nabavi DG. Der ischämische Schlaganfall - eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. 1:Auflage ed. Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann J, editors. Stuttgart: W.Kohlhammer Druckerei GmbH CO. KG, Stuttgart; 2001.

- 233.** Lou M, Eschenfelder CC, Herdegen T, Brecht S, Deuschl G. Therapeutic window for use of hyperbaric oxygenation in focal transient ischemia in rats. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):578-83.
- 234.** Das Penumbra-Konzept [Internet].: Asklepios Kliniken Schildautal. Available from: www.schlaganfall-seesen.de/das-penumbra-konzept.
- 235.** Li J, Liu W, Ding S, Xu W, Guan Y, Zhang JH, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against brain ischemia-reperfusion injury by upregulation of antioxidant enzymes in rats. *Brain Res*. 2008 May 19;1210:223-9.
- 236.** Veltkamp R, Siebing DA, Heiland S, Schoenfeldt-Varas P, Veltkamp C, Schwaninger M, et al. Hyperbaric oxygen induces rapid protection against focal cerebral ischemia. *Brain Res*. 2005 Mar 10;1037(1-2):134-8.
- 237.** JACOBSON I, LAWSON DD. The effect of hyperbaric oxygen on experimental cerebral infarction in the dog. with preliminary correlations of cerebral blood flow at 2 atmospheres of oxygen. *J Neurosurg*. 1963 Oct;20:849-59.
- 238.** Michalski D, Hartig W, Schneider D, Hobohm C. Use of normobaric and hyperbaric oxygen in acute focal cerebral ischemia - a preclinical and clinical review. *Acta Neurol Scand*. 2011 Feb;123(2):85-97.
- 239.** Atochin DN, Fisher D, Demchenko IT, Thom SR. Neutrophil sequestration and the effect of hyperbaric oxygen in a rat model of temporary middle cerebral artery occlusion. *Undersea Hyperb Med*. 2000 Winter;27(4):185-90.
- 240.** Miljkovic-Lolic M, Silbergleit R, Fiskum G, Rosenthal RE. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment in experimental focal cerebral ischemia are associated with reduced brain leukocyte myeloperoxidase activity. *Brain Res*. 2003 May 2;971(1):90-4.
- 241.** Li JS, Zhang W, Kang ZM, Ding SJ, Liu WW, Zhang JH, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning reduces ischemia-reperfusion injury by inhibition of apoptosis via mitochondrial pathway in rat brain. *Neuroscience*. 2009 Apr 10;159(4):1309-15.
- 242.** Li Y, Zhou C, Calvert JW, Colohan AR, Zhang JH. Multiple effects of hyperbaric oxygen on the expression of HIF-1 alpha and apoptotic genes in a global ischemia-hypotension rat model. *Exp Neurol*. 2005 Jan;191(1):198-210.

- 243.** Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005 May;25(5):554-71.
- 244.** Eschenfelder CC, Krug R, Yusofi AF, Meyne JK, Herdegen T, Koch A, et al. Neuroprotection by oxygen in acute transient focal cerebral ischemia is dose dependent and shows superiority of hyperbaric oxygenation. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(3):193-201.
- 245.** Veltkamp R, Warner DS, Domoki F, Brinkhous AD, Toole JF, Busija DW. Hyperbaric oxygen decreases infarct size and behavioral deficit after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2000 Jan 17;853(1):68-73.
- 246.** 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.* 2004 May;35(5):1175-9.
- 247.** 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.* 1995 Apr;26(4):627,34; discussion 635.
- 248.** Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL, et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke.* 1991 Sep;22(9):1137-42.
- 249.** Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke.* 1995 Aug;26(8):1369-72.
- 250.** 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.* 2003 Feb;34(2):571-4.
- 251.** Adams RJ, Meador KJ, Sethi KD, Grotta JC, Thomson DS. Graded neurologic scale for use in acute hemispheric stroke treatment protocols. *Stroke.* 1987 May-Jun;18(3):665-9.
- 252.** Orgogozo JM, Capildeo R, Anagnostou CN, Juge O, Pere JJ, Dartigues JF, et al. Development of a neurological score for the clinical evaluation of sylvian infarctions. *Presse Med.* 1983 Dec 29;12(48):3039-44.
- 253.** RANKIN J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. prognosis. *Scott Med J.* 1957 May;2(5):200-15.

- 254.** Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975 Mar 1;1(7905):480-4.
- 255.** Wallesch CW, Unterberg A, Dietz V. *Neurotraumatologie*. 1.Auflage ed. Wallesch CW, Unterberg A, Dietz V, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
- 256.** Beynon C, Unterberg AW. Severe traumatic brain injury. *Unfallchirurg*. 2011 Aug;114(8):713,21; quiz 722-3.
- 257.** Stocker R, Burgi U, Keller E, Imhof HG. Acute craniocerebral injury. pathophysiology, monitoring and treatment. *Anaesthesist*. 2000 Oct;49(10):913-26.
- 258.** Zweckberger K, Unterberg AW, Kiening KL. Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Trauma. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie (Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems)*. 2011;12(1):64-9.
- 259.** Ray SK, Dixon CE, Banik NL. Molecular mechanisms in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Histol Histopathol*. 2002 Oct;17(4):1137-52.
- 260.** Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007 Jul;99(1):4-9.
- 261.** Stahel PF, Ertel W, Heyde CE. Traumatic brain injury: Impact on timing and modality of fracture care. *Orthopade*. 2005 Sep;34(9):852-64.
- 262.** Raghupathi R, Graham DI, McIntosh TK. Apoptosis after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2000 Oct;17(10):927-38.
- 263.** Wong J, Hoe NW, Zhiwei F, Ng I. Apoptosis and traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2005;3(2):177-82.
- 264.** Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S1-106.
- 265.** Daugherty WP, Levasseur JE, Sun D, Rockswold GL, Bullock MR. Effects of hyperbaric oxygen therapy on cerebral oxygenation and mitochondrial function following moderate lateral fluid-percussion injury in rats. *J Neurosurg*. 2004 Sep;101(3):499-504.
- 266.** Rockswold SB, Rockswold GL, Defillo A. Hyperbaric oxygen in traumatic brain injury. *Neurol Res*. 2007 Mar;29(2):162-72.

- 267.** Huang L, Obenaus A. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury. *Med Gas Res.* 2011 Sep 6;1(1):21,9912-1-21.
- 268.** Palzur E, Vlodavsky E, Mulla H, Arieli R, Feinsod M, Soustiel JF. Hyperbaric oxygen therapy for reduction of secondary brain damage in head injury: An animal model of brain contusion. *J Neurotrauma.* 2004 Jan;21(1):41-8.
- 269.** Vlodavsky E, Palzur E, Soustiel JF. Hyperbaric oxygen therapy reduces neuroinflammation and expression of matrix metalloproteinase-9 in the rat model of traumatic brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006 Feb;32(1):40-50.
- 270.** Wang GH, Zhang XG, Jiang ZL, Li X, Peng LL, Li YC, et al. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment on traumatic brain injury in the rat. *J Neurotrauma.* 2010 Sep;27(9):1733-43.
- 271.** Vlodavsky E, Palzur E, Feinsod M, Soustiel JF. Evaluation of the apoptosis-related proteins of the BCL-2 family in the traumatic penumbra area of the rat model of cerebral contusion, treated by hyperbaric oxygen therapy: A quantitative immunohistochemical study. *Acta Neuropathol.* 2005 Aug;110(2):120-6.
- 272.** Palzur E, Zaaroor M, Vlodavsky E, Milman F, Soustiel JF. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen therapy in brain injury is mediated by preservation of mitochondrial membrane properties. *Brain Res.* 2008 Jul 24;1221:126-33.
- 273.** Hausmann R, Kaiser A, Lang C, Bohnert M, Betz P. A quantitative immunohistochemical study on the time-dependent course of acute inflammatory cellular response to human brain injury. *Int J Legal Med.* 1999;112(4):227-32.
- 274.** Royo NC, Wahl F, Stutzmann JM. Kinetics of polymorphonuclear neutrophil infiltration after a traumatic brain injury in rat. *Neuroreport.* 1999 Apr 26;10(6):1363-7.
- 275.** Lo EH, Wang X, Cuzner ML. Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: Role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases. *J Neurosci Res.* 2002 Jul 1;69(1):1-9.
- 276.** Kraitsy K, Ücal M, Grossauer S, Bruckmann L, Pflieger F, Ropele S, et al. Repetitive long-term hyperbaric oxygen treatment (HBOT) administered after experimental traumatic brain injury in rats induces significant remyelination and a recovery of sensorimotor function. In press 2013.

- 277.** Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE. Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg.* 1992 Jun;76(6):929-34.
- 278.** Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Liu J. A prospective, randomized phase II clinical trial to evaluate the effect of combined hyperbaric and normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, oxygen toxicity, and clinical outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2013 Jun;118(6):1317-28.
- 279.** Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Zhang X, Cerra CE, Bergman TA, et al. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010 May;112(5):1080-94.
- 280.** Holbach KH, Wassmann H, Kolberg T. Improved reversibility of the traumatic midbrain syndrome using hyperbaric oxygen. *Acta Neurochir (Wien).* 1974;30(3-4):247-56.
- 281.** Bennett MH, Trytko B, Jonker B. Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD004609.
- 282.** Hütter BO, Gilsbach JM. *Psychiatrie in der klinischen Medizin.* 1.Auflage ed. Arolt V and Diefenbach A, editors. Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt; 2004.
- 283.** Rothenhäusler HP, Täschner KL. *Kompendium praktische Psychiatrie.* 1.Auflage ed. Rothenhäusler HP and Täschner KL, editors. Springer-Verlag Wien; 2007.
- 284.** Bryant R. Post-traumatic stress disorder vs traumatic brain injury. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(3):251-62.
- 285.** Reddy CC. Postconcussion syndrome: A physiatrist's approach. *PM R.* 2011 Oct;3(10 Suppl 2):S396-405.
- 286.** Williams WH, Potter S, Ryland H. Mild traumatic brain injury and postconcussion syndrome: A neuropsychological perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Oct;81(10):1116-22.
- 287.** Lew HL, Otis JD, Tun C, Kerns RD, Clark ME, Cifu DX. Prevalence of chronic pain, posttraumatic stress disorder, and persistent postconcussive symptoms in OIF/OEF veterans: Polytrauma clinical triad. *J Rehabil Res Dev.* 2009;46(6):697-702.

- 288.** Risdall JE, Menon DK. Traumatic brain injury. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011 Jan 27;366(1562):241-50.
- 289.** Leddy JJ, Sandhu H, Sodhi V, Baker JG, Willer B. Rehabilitation of concussion and post-concussion syndrome. *Sports Health.* 2012 Mar;4(2):147-54.
- 290.** Harch PG, Andrews SR, Fogarty EF, Amen D, Pezzullo JC, Lucarini J, et al. A phase I study of low-pressure hyperbaric oxygen therapy for blast-induced post-concussion syndrome and post-traumatic stress disorder. *J Neurotrauma.* 2012 Jan 1;29(1):168-85.
- 291.** Kennedy JE, Jaffee MS, Leskin GA, Stokes JW, Leal FO, Fitzpatrick PJ. Posttraumatic stress disorder and posttraumatic stress disorder-like symptoms and mild traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev.* 2007;44(7):895-920.
- 292.** Harch PG, Kriedt C, Van Meter KW, Sutherland RJ. Hyperbaric oxygen therapy improves spatial learning and memory in a rat model of chronic traumatic brain injury. *Brain Res.* 2007 Oct 12;1174:120-9.
- 293.** Harch PG, Fogarty EF, Staab PK, Van Meter K. Low pressure hyperbaric oxygen therapy and SPECT brain imaging in the treatment of blast-induced chronic traumatic brain injury (post-concussion syndrome) and post traumatic stress disorder: A case report. *Cases J.* 2009 Jun 9;2:6538,1626-2-6538.
- 294.** Churchill S, Weaver LK, Deru K, Russo AA, Handrahan D, Orrison WW, Jr, et al. A prospective trial of hyperbaric oxygen for chronic sequelae after brain injury (HYBOBI). *Undersea Hyperb Med.* 2013 Mar-Apr;40(2):165-93.
- 295.** Fressmuth M. Toxische gase. In: Fressmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. *Pharmakologie und Toxikologie.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2012. p. 786-95.
- 296.** Muggenthaler KH, Busch R, Helm M, Lackner CK. Akute Kohlenmonoxidvergiftung - Pathophysiologie und Behandlung unter Berücksichtigung der Hyperbaren Oxygenation (HBO). *Notfall- und Rettungsmedizin.* 1999;2:51-9.
- 297.** Tirpitz D. Aktuelle Therapie der akuten Rauchgas- und CO-Intoxikation. *Prakt Arb med.* 2009(14):30-7.
- 298.** Weaver LK. Clinical practice. carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2009 Mar 19;360(12):1217-25.

- 299.** Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, Zhang J, Gimotty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Sep 14;101(37):13660-5.
- 300.** Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006 Jun 1;213(2):152-9.
- 301.** Chang DC, Lee JT, Lo CP, Fan YM, Huang KL, Kang BH, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med*. 2010 Jan-Feb;37(1):23-33.
- 302.** Kothe L, Radke J. Carboxyhemoglobin concentration in carbon monoxide poisoning. critical appraisal of the predictive value. *Anaesthesist*. 2010 Jun;59(6):529-34.
- 303.** Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Dec 1;186(11):1095-101.
- 304.** Leischker AH. Hyperbare Sauerstofftherapie kann neurologische Spätschäden vermeiden. *Aktuelles Wissen - Notfallmedizin*. 2003;29(3):88-90.
- 305.** Welslau W, van Laak U, Proehl J. HBO-Therapie bei CO-Intoxikationen. *TraumaBerufskrankh*. 2004;6(1):12-5.
- 306.** Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: The role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol*. 1999 Jan;9(1):69-92.
- 307.** Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993 Dec;123(2):234-47.
- 308.** Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD002041. doi(4):CD002041.
- 309.** Brown SD, Piantadosi CA. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest*. 1992 Feb;89(2):666-72.
- 310.** Brown SD, Piantadosi CA. Reversal of carbon monoxide-cytochrome c oxidase binding by hyperbaric oxygen in vivo. *Adv Exp Med Biol*. 1989;248:747-54.

- 311.** Thom SR. Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990 Sep 1;105(2):340-4.
- 312.** Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1993 Dec;123(2):248-56.
- 313.** Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2002 Oct 3;347(14):1057-67.
- 314.** Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: Risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Sep 1;176(5):491-7.
- 315.** Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: Prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med.* 1995 Apr;25(4):474-80.
- 316.** Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, Chastang C, Chasles V, Vercken JB, et al. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet.* 1989 Aug 19;2(8660):414-9.
- 317.** Ducasse JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP. Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: Hyperbaric or normobaric oxygenation? *Undersea Hyperb Med.* 1995 Mar;22(1):9-15.
- 318.** Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, Jones K, Cooper DJ, Millar IL, et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: A randomised controlled clinical trial. *Med J Aust.* 1999 Mar 1;170(5):203-10.
- 319.** Annane D, Chadda K, Gajdos P, Jars-Guinestre MC, Chevret S, Raphael JC. Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: Two randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2011 Mar;37(3):486-92.
- 320.** Thom SR, Mendiguren I, Hardy K, Bolotin T, Fisher D, Nebolon M, et al. Inhibition of human neutrophil beta2-integrin-dependent adherence by hyperbaric O₂. *Am J Physiol.* 1997 Mar;272(3 Pt 1):C770-7.
- 321.** Birmingham CM, Hoffman RS. Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: Two randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2011 Jul;37(7):1218; author reply 1219.

- 322.** Goulon M, Barois A, Rapin M, Nouailhat F, Grosbuis S, Labrousse J. Carbon monoxide poisoning and acute anoxia due to inhalation of coal gas and hydrocarbons: 302 cases, 273 treated by hyperbaric oxygen at 2 ata. *Ann Med Interne (Paris)*. 1969 May;120(5):335-49.
- 323.** Hopkins RO, Weaver LK, Valentine KJ, Mower C, Churchill S, Carlquist J. Apolipoprotein E genotype and response of carbon monoxide poisoning to hyperbaric oxygen treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):1001-6.
- 324.** ApoE4 erhöht nicht nur das Alzheimerrisiko [Internet].: *Ärztezeitung, Ärztezeitung Verlags-GmbH, Springer Medizin Verlag*; 2013 [updated 2013; cited 06.10.2013]. Available from: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/demenz/article/494985/apoe4-erhoeht-nicht-nur-alzheimerrisiko.html>.
- 325.** Van Hoesen KB, Camporesi EM, Moon RE, Hage ML, Piantadosi CA. Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and literature review. *JAMA*. 1989 Feb 17;261(7):1039-43.
- 326.** Maybauer DM, Traber DL, Radermacher P, Herndon DN, Maybauer MO. Treatment strategies for acute smoke inhalation injury. *Anaesthesist*. 2006 Sep;55(9):980,2, 984-8.
- 327.** Lawson-Smith P, Jansen EC, Hyldegaard O. Cyanide intoxication as part of smoke inhalation--a review on diagnosis and treatment from the emergency perspective. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011 Mar 3;19:14,7241-19-14.
- 328.** Lawson-Smith P, Jansen EC, Hilsted L, Johnsen AH, Hyldegaard O. Effect of acute and delayed hyperbaric oxygen therapy on cyanide whole blood levels during acute cyanide intoxication. *Undersea Hyperb Med*. 2011 Jan-Feb;38(1):17-26.
- 329.** Niknahad H, Khan S, O'Brien PJ. Oxygen dependence of hepatocyte susceptibility to mitochondrial respiratory inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 1995 Nov 27;50(11):1859-65.
- 330.** Isom GE, Way JL. Effects of oxygen on the antagonism of cyanide intoxication: Cytochrome oxidase, in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1984 Jun 15;74(1):57-62.
- 331.** Thom SR, Fisher D, Zhang J, Bhopale VM, Ohnishi ST, Kotake Y, et al. Stimulation of perivascular nitric oxide synthesis by oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Apr;284(4):H1230-9.

- 332.** Thom SR, Bhopale V, Fisher D, Manevich Y, Huang PL, Buerk DG. Stimulation of nitric oxide synthase in cerebral cortex due to elevated partial pressures of oxygen: An oxidative stress response. *J Neurobiol.* 2002 May;51(2):85-100.
- 333.** Pearce LL, Lopez Manzano E, Martinez-Bosch S, Peterson J. Antagonism of nitric oxide toward the inhibition of cytochrome c oxidase by carbon monoxide and cyanide. *Chem Res Toxicol.* 2008 Nov;21(11):2073-81.
- 334.** Pearce LL, Bominaar EL, Hill BC, Peterson J. Reversal of cyanide inhibition of cytochrome c oxidase by the auxiliary substrate nitric oxide: An endogenous antidote to cyanide poisoning? *J Biol Chem.* 2003 Dec 26;278(52):52139-45.
- 335.** Ohgami Y, Chung E, Shirachi DY, Quock RM. The effect of hyperbaric oxygen on regional brain and spinal cord levels of nitric oxide metabolites in rat. *Brain Res Bull.* 2008 Mar 28;75(5):668-73.
- 336.** Dekant W, Vamvakas S, Henschler D. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8.Auflage ed. Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K, editors. München: Urban und Fischer Verlag; 2001.
- 337.** Fressmuth M. Methämoglobinbildner. In: Fressmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg 2012; 2012. p. 797-800.
- 338.** Cortazzo JA, Lichtman AD. Methemoglobinemia: A review and recommendations for management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Aug 13.
- 339.** Methämoglobin-bildende Stoffe [Internet]. Leipzig: Universität Leipzig - Institut für medizinische Physik und Biophysik; 2013; cited 03.11.2013]. Available from: http://www.uni-leipzig.de/~biophys/fach2/toxikologie_2.pdf.
- 340.** do Nascimento TS, Pereira RO, de Mello HL, Costa J. Methemoglobinemia: From diagnosis to treatment. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008 Nov-Dec;58(6):651-64.
- 341.** Goldstein GM, Doull J. Treatment of nitrite-induced methemoglobinemia with hyperbaric oxygen. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1971 Oct;138(1):137-9.
- 342.** Lindenmann J, Matzi V, Kaufmann P, Krisper P, Maier A, Porubsky C, et al. Hyperbaric oxygenation in the treatment of life-threatening isobutyl

nitrite-induced methemoglobinemia--a case report. *Inhal Toxicol.* 2006 Dec;18(13):1047-9.

343. Smith RP, Olson MV. Drug-induced methemoglobinemia. *Semin Hematol.* 1973 Jul;10(3):253-68.

344. Ol'mezov VV, Ostanin VV, Borisov I, Barinov AV, Talalaev SF, Tikhonov AN, et al. Use of hyperbaric oxygenation and methylene blue in the treatment of a 10-year-old child with methemoglobin producer poisoning. *Anesteziol Reanimatol.* 2001 Jan-Feb;(1)(1):69.

345. Lukin-Butenko GA, Luzhnikov EA, Koldaev AA. Hyperbaric oxygenation in the complex treatment of acute poisoning with methemoglobin formers. *Klin Med (Mosk).* 1983 Sep;61(9):121-5.

346. Jansen T, Barnung S, Mortensen CR, Jansen EC. Isobutyl-nitrite-induced methemoglobinemia; treatment with an exchange blood transfusion during hyperbaric oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Nov;47(10):1300-1.

347. Daunderer M. Tetrachlorkohlenstoff. In: *ecomed Medizin*, editor. *Handbuch der Umweltgifte.* Ausgabe 6/2006 ed. Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH; 2006.

348. Gloxhuber C, Wirth KE, Wirth W. *Toxikologie.* 5.Auflage ed. Gloxhuber C, editor. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 1994.

349. Forth W, Henschler D, Rummel W, Foerstermann U, Starke K. *Allgemeine und spezielle pharmakologie und toxikologie.* 8., völlig überarbeitete Auflage ed. München und Jena: Urban & Fischer Verlag - Elsevier GmbH; 2001.

350. The MAK-Collection for occupational health and safety. Tetrachlormethan., Wiley-VCH-Verlag GmbH & Co.KGaA; 2000. 31.Januar 2000.

351. Burk RF, Lane JM, Patel K. Relationship of oxygen and glutathione in protection against carbon tetrachloride-induced hepatic microsomal lipid peroxidation and covalent binding in the rat. rationale for the use of hyperbaric oxygen to treat carbon tetrachloride ingestion. *J Clin Invest.* 1984 Dec;74(6):1996-2001.

352. Bernacchi A, Myers R, Trump BF, Marzella L. Protection of hepatocytes with hyperoxia against carbon tetrachloride-induced injury. *Toxicol Pathol.* 1984;12(4):315-23.

- 353.** Larcan A, Laprevote-Heully MC, Lambert H, Guine JM, Galoisy P. Intoxication by ingestion of a massive dose of carbon tetrachloride. recovery in probable relation to early hyperbaric oxygen therapy. *Eur J Toxicol Hyg Environ.* 1973 Nov-Dec;6(6):286-9.
- 354.** Montani S, Perret C. Hyperbaric oxygenation in experimental poisoning with carbon tetrachloride. *Rev Fr Etud Clin Biol.* 1967 Mar;12(3):274-8.
- 355.** Truss CD, Killenberg PG. Treatment of carbon tetrachloride poisoning with hyperbaric oxygen. *Gastroenterology.* 1982 Apr;82(4):767-9.
- 356.** Mu J, Krafft PR, Zhang JH. Hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis: Where do we stand? *Med Gas Res.* 2011 Jun 27;1(1):14.
- 357.** Avtan SM, Kaya M, Orhan N, Arslan A, Arican N, Toklu AS, et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy on blood-brain barrier permeability in septic rats. *Brain Res.* 2011 Sep 15;1412:63-72.

Lebenslauf

Persönliche Angaben



Name: Dominik Maurer
Geburtsdatum: 26.04.1987
Staatsangehörigkeit: Deutschland
Adresse: Sepp-Doetsch-Str.21 , D-94227 Zwiesel
E-Mail: maurer-frauenau@t-online.de

Schulischer und beruflicher Werdegang

Juni 2006 Abitur am Gymnasium Zwiesel (Bayern)
Juli 2006 – März 2008 Tätigkeit als Krankenfahrer bei der Firma Meditrans (Kranken- und Behindertentransport)
seit 2006 geprüfter Bergretter der Bergwacht Bayern (bis Studienbeginn 2008 im aktiven Dienst)
seit Oktober 2008 Student der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Praktika und Famulaturen

November 2006 - Januar 2007 Pflegepraktikum am Kreiskrankenhaus Zwiesel
August 2010 4-wöchige Famulatur am Kreiskrankenhaus Zwiesel
Abteilung Unfallchirurgie
Februar 2011 2-wöchige Famulatur am LKH – Univ. Klinikum Graz,
Medizinische Klinik , Abteilung Pulmologie
August 2011 4-wöchige Famulatur am Klinikum St. Elisabeth Straubing

I. Medizinische Klinik (Innere Medizin)

Februar 2012	2-wöchige Famulatur am Kreiskrankenhaus Zwiesel, Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin
Februar 2013	2-wöchige Famulatur am Klinikum der Elisabethinen Linz - 2. Interne Abteilung (Kardiologie)
März – April 2013	2-wöchige Famulatur am LKH – Univ. Klinikum Graz, Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie

Klinische Fächergruppen des 6. Studienjahres

Oktober – November 2013	Klinikum St. Elisabeth Straubing, I. Medizinische Klinik (2. Fächergruppe)
November – Dezember 2013	Klinikum St. Elisabeth Straubing, I. Chirurgische Klinik (1. Fächergruppe)
Januar 2014	Klinikum St. Elisabeth Straubing, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe (3. Fächergruppe)

Sprachkenntnisse

Deutsch (Muttersprache), Englisch (in Wort und Schrift)

Hobbys und Interessen

Alpiner und nordischer Skisport, Bergsteigen, Wandern, Reisen