

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer

***Ergebnisse dreier quantitativer, systematischer Übersichtsarbeiten
(Cochrane Reviews) zur Wirksamkeit der Hyperbaren
Sauerstofftherapie***

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Alexander Schnabel

aus Münster

Würzburg, Februar 2008

Referent: Priv - Doz. Dr. P. Kranke

Koreferent: Prof. Dr. N. Roewer

Mündlicher Prüfer: Priv - Doz. Dr. W. Müllges

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2008

Der Promovend ist Arzt.

1 Einleitung	1
1.1 Evidenzbasierte Medizin	2
1.1.1 Definition	2
1.1.2 Geschichte	2
1.1.3 Praktische Umsetzung der EBM.....	3
1.1.4 Kritische Betrachtung der EBM-Leistungen.....	4
1.2 Bedeutung von quantitativen, systematischen Übersichtsarbeiten im Rahmen der EBM	5
1.2.1 Definition	5
1.2.2 Geschichte	5
1.2.3 Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit	6
1.2.4 Kritische Betrachtung von Übersichtsarbeiten.....	14
1.3 Cochrane Collaboration.....	17
1.3.1 Organisationsstruktur der Cochrane Collaboration.....	18
1.3.2 Aufbau der Cochrane Library	19
1.3.3 Besonderheiten eines systematischen Cochrane Reviews	20
1.4 Hyperbare Sauerstofftherapie	21
1.4.1 Definition	21
1.4.2 Biochemische und physikalische Effekte.....	21
1.4.3 Therapeutische Einsatzmöglichkeiten und Anwendung	22
1.4.4 Unerwünschte Nebenwirkungen.....	24
1.4.5 Ausblicke	24

2 Ergebnisse dreier systematischer Cochrane Reviews zur therapeutischen Anwendung der HBOT	24
2.1 Review zur Wirksamkeit der HBOT im Rahmen der Therapie chronischer Wunden	24
2.1.1 Hintergrund.....	24
2.1.2 Material und Methoden.....	28
2.1.3 Ergebnisse	32
2.1.4 Diskussion	41
2.2 Review zur Wirksamkeit der HBOT bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls	43
2.2.1 Hintergrund.....	43
2.2.2 Material und Methoden.....	45
2.2.3 Ergebnisse	49
2.2.4 Diskussion	57
2.3 Review zur Wirksamkeit der NBOT bzw. HBOT zur Behandlung von Migräne und Clusterkopfschmerzen	59
2.3.1 Hintergrund.....	59
2.3.2 Material und Methoden.....	62
2.3.3 Ergebnisse	66
2.3.4 Diskussion	75

3 Diskussion und Ausblicke.....	78
4 Literaturverzeichnis	84
5 Anhang.....	101
5.1 Tabellen zum Review zur Wirksamkeit der HBOT zur Therapie chronischer Wunden	101
5.2 Tabellen zum Review zur Wirksamkeit der HBOT zur adjuvanten Therapie des akut ischämischen Schlaganfalls	104
5.3 Tabellen zum Review zur Wirksamkeit der NBOT bzw. HBOT zur Therapie von Migräne- bzw. Clusterkopfschmerzen	107
5.3.1 RCT zur Therapie von Clusterkopfschmerzen.....	107
5.3.2 RCT zur Therapie von Migränekopfschmerzen.....	111
5.4 Abstrakts von Reviews zur Wirksamkeit der HBOT	116

1 Einleitung

“It is surely a great criticism of our profession, that we have not organized a critical summary, specialty or subspecialty, adapted periodically, of all relevant randomized controlled trials (117).“

Mit dieser kritischen Anmerkung regte Archibald Cochrane die Erstellung des ersten Registers über randomisierte, kontrollierte Studien (engl.: randomized controlled trial, RCT) an. Entsprechend gilt der Epidemiologe Cochrane als einer der herausragenden Persönlichkeiten in der Geschichte der Evidenzbasierten Medizin (engl.: evidence-based medicine; EBM), eine Bezeichnung, die später von Gordon Guyatt und David Sackett maßgeblich geprägt wurde (73). Obgleich im Grunde untrennbar mit einer wissenschaftlichen Herangehensweise an medizinische Fragestellungen verbunden, stellt die Entwicklung von Konzepten und Strategien, anhand derer ärztliches Handeln hinterfragt und bewertet werden kann, einen grundlegenden Umbruch im Verständnis der Medizin dar. Dies wird allerdings bis in die heutige Zeit von verschiedenen Seiten kritisch betrachtet (103; 133).

Hinsichtlich des Begriffs „Evidenz“ ergeben sich Schwierigkeiten: Dieser ist dem angloamerikanischen Sprachgebrauch (engl.: evidence) entlehnt und ins Deutsche übernommen worden. Aus linguistischer Sicht ist diese Übersetzung aber fehlerhaft, da „Evidenz“ eigentlich „Offensichtlichkeit“ bzw. „Klarheit“ bedeutet. Im Englischen versteht man aber unter „evidence“ „Beleg“ oder „Beweis“. Korrekter wäre es demnach, von „nachweisgestützter Medizin“ zu sprechen. Die Abkürzung EBM hat sich jedoch im deutschen Sprachraum als Terminus technicus etabliert, welcher in vielen Bereichen zu unterschiedlichen Zwecken ge-, mitunter auch missbraucht wird (104).

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand dreier quantitativer, systematischer Übersichtsarbeiten (Cochrane Reviews) die Möglichkeiten und Grenzen der EBM zu beleuchten. Dabei wird exemplarisch die Verwendung von hyperbarem Sauerstoff zur Therapie von chronischen Wunden, eines akuten ischämischen Schlaganfalls, sowie von Migräne- und Clusterkopfschmerzen untersucht. Bei den beiden zuletzt genannten Krankheitsbildern soll zusätzlich die Wirksamkeit des normobaren

Sauerstoffs getestet werden. Der Darstellung der Ergebnisse gehen Ausführungen zu den theoretischen Grundlagen der EBM voraus.

1.1 Evidenzbasierte Medizin

1.1.1 Definition

Unter EBM versteht man nach Sackett et al. die gewissenhafte, bewusste und vernünftige Nutzung der nach dem gegenwärtigen Wissensstand fundiertesten Ergebnisse für Entscheidungen in der individuellen medizinischen Versorgung von Patienten. In der Praxis erfordert dies die Integration von klinischer Expertise und Befunden aus systematischer Forschung: „Evidence-based medicine (EBM) is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values“ (151).

1.1.2 Geschichte

Die geistigen Grundlagen der EBM wurden im 18. und 19. Jahrhundert in Europa gelegt: Programme wie die „medical arithmetic“ forderten, dass ärztliches Handeln auf Befunden aus kontrollierten Experimenten beruhen müsse. In Deutschland zählen Bleuler und Martini zu den geistigen Vätern der EBM-Bewegung: Zu Beginn des 20. Jahrhunderts vertrat Bleuler als erster Wissenschaftler die Meinung, dass medizinische Therapien sich einer statistischen Überprüfung unterziehen müssten. Martini gilt als Begründer der epidemiologischen Forschung zu Beginn der dreißiger Jahre. Im Vorwort seines Buches „Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung“ schreibt er: „Wer eine besondere Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung für nötig erklärt, hält offenbar die einfache ärztliche Erfahrung für unzureichend“ (142).

Cochrane gab mit der Veröffentlichung seines Werkes „Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services“ (29) den Startschuss für die Entwicklung der EBM. Weitere seiner Arbeiten sorgten für eine stärkere Akzeptanz der epidemiologischen Forschung und kontrollierten Studien. Ende der achtziger Jahre bildete sich um Sackett eine Arbeitsgruppe an der McMaster University in Hamilton, Kanada, die das heutige Verständnis und die praktische Umsetzung der EBM entscheidend prägte.

1.1.3 Praktische Umsetzung der EBM

Heute bilden die Erstellung von quantitativen, systematischen Übersichtsarbeiten (engl.: quantitative systematic reviews) und Leitlinien (engl.: guidelines) die wesentlichen Realisierungsformen der EBM neben den zahlreichen klinischen Studien, die als unabdingbare Voraussetzung fungieren. Diese Anwendungsbereiche unterscheiden sich in der Zielsetzung und Breite des untersuchten Themas: Quantitative, systematische Übersichtsarbeiten geben meist zu einem eingegrenzten klinischen Problem mit wissenschaftlichem Hintergrund Auskunft. Eine Leitlinie gibt dagegen konkrete Handlungshinweise für ein breiteres thematisches Spektrum. Dabei ist es durchaus üblich, Ergebnisse quantitativer, systematischer Übersichtsarbeiten zu integrieren, da diese eine Zusammenfassung der verfügbaren „harten“ Daten zu einer Fragestellung bieten. Spezielle Empfehlungsklassen nehmen eine Bewertung entsprechend der vorhandenen Evidenz vor, die von „guter“ bis „schlechter Beweislage“ reicht (4).

Abb. 1: Evidenzlevel (4)

Evidenzlevel	Qualität der zugrunde liegenden Information
Ia	Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Randomisierte kontrollierte Studie
IIa	Kontrollierte Studie ohne Randomisierung
IIb	Quasi-experimentelle Studie
III	Deskriptive, nicht-experimentelle Studie
IV	Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen, klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

Hayward et al. (78) präsentierten eine Checkliste zur Beurteilung von Leitlinien aus Sicht der EBM. Entscheidend sind hierbei folgende Punkte, die zu beurteilen sind:

- die Validität,
- der mögliche Nutzen und
- die Integration in die praktische Anwendung.

Da bisher noch nicht alle Leitlinien in Deutschland gemäß den Vorgaben der EBM entwickelt wurden, ist eine kritische Überprüfung hinsichtlich einer potentiellen Weitergabe systematischer Fehler in die Patientenversorgung zu fordern.

1.1.4 Kritische Betrachtung der EBM-Leistungen

Die EBM wurde lange Zeit sehr kritisch beäugt und ist bis heute in der Fachwelt umstritten. Vorwürfe lauten, die EBM sei eine Kochbuchmedizin, die alte Erkenntnisse neu verpacken und die persönliche Erfahrung eines Arztes nur wenig berücksichtigen würde. Weiterhin ergäben sich oft Schwierigkeiten, die Ergebnisse aus einer definierten Studienpopulation auf den konkreten Fall eines Patienten zu übertragen. Außerdem nütze man die Methodik ausschließlich, um Behandlungskosten zu reduzieren und so häufig die Anwendung fortschrittlicher Therapien zu verhindern, deren Nachweis bisher noch nicht erfolgte. Am schwersten wiegt wohl das Vorurteil, EBM sei ein Modebegriff, der zu Werbezwecken missbraucht werde (142).

Zu den Errungenschaften zählt die Möglichkeit, neueste Forschungsergebnisse schneller in der Praxis umzusetzen. Das beständig zunehmende Wissen in der Medizin findet aber aufgrund des oftmals beklagten Zeitmangels der Ärzte nur langsam den Weg in die klinische Patientenversorgung. Unterstellt man wissenschaftlichen Artikeln eine Relevanz, so müsste z.B. ein Allgemeinmediziner in den für ihn wichtigen Zeitschriften täglich ca. 17 Artikel lesen, um auf dem neuesten Stand zu bleiben (36). Deshalb geht man Schätzungen zufolge von einer entsprechenden Zeitverzögerung von durchschnittlich zehn Jahren aus, bis die jeweils beste Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien in eine verbesserte klinische Praxis umgesetzt wird (11).

Weiterhin ermöglicht die Arbeit mit evidenzbasierten Leitlinien bzw. Reviews eine stärkere Kostenreduktion und günstigere Ressourcenausnutzung. Entscheidend dabei ist, dass wirkungslose und damit überflüssige Interventionen vermieden und Arbeitsabläufe rationaler gestaltet werden. Zudem müssen erwiesenermaßen effektive und mitunter Folgekosten einsparende Therapien breite Akzeptanz und rasche Anwendung finden.

1.2 Bedeutung von quantitativen, systematischen Übersichtsarbeiten im Rahmen der EBM

1.2.1 Definition

Verschiedene Formen der Übersichtsarbeit lassen sich durch ihre Definitionen klar voneinander abgrenzen.

Die „klassische“ Übersichtsarbeit (engl.: narrative review) berichtet umfassend zu einem übergeordneten Thema und liefert einen holistischen Überblick über ausgewählte Referenzen. Die Literaturbewertung und -suche erfolgen nicht nach vorher festgelegten Bedingungen. Deshalb spiegeln die Schlussfolgerungen dieser Artikel mitunter eher die Meinung der Autoren als die verfügbare Datenlage zum besprochenen Themenkomplex wider (106).

Hiervon zu unterscheiden ist die systematische Übersichtsarbeit, die eine explizite und zumeist enger gefasste Fragestellung behandelt. Es erfolgt eine Zusammenfassung aller hierzu verfügbarer Literatur, die anhand von vorher festgelegten Kriterien identifiziert und beurteilt wurde. Die Ergebnisse können entweder qualitativ oder mittels einer Metaanalyse quantitativ dargestellt werden. Bei letzterem spricht man von einer quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit (10).

1.2.2 Geschichte

Schon im 18. Jahrhundert erkannte man den Wert von Literaturübersichten. Damals wurden erste Zusammenfassungen von wichtigen medizinischen Büchern veröffentlicht (27). Auch die statistischen Grundlagen der Metaanalyse reichen bis ins 17. Jahrhundert zurück. Man bemerkte, dass die Verknüpfung vieler Einzelresultate verlässlichere Ergebnisse lieferte als nur ein Einzelwert. Die heute noch gängige Methodik wurde von Glass (65) erstmals vorgestellt. In der Medizin wird die Wertigkeit dieser statistischen Auswertung bis heute kontrovers diskutiert. Systematische Reviews haben oftmals schon früh mögliche Anhalte für Therapieeffekte erkannt, die erst später in großen randomisierten Studien belegt wurden, wie z.B. die Wirksamkeit der Lysetherapie in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes (11). Einschränkung muss allerdings konstatiert werden, dass auch die Weitergabe von

„Fehlinformationen“ möglich ist und Metaanalysen falsch positive Erfolge medizinischer Interventionen generieren können. Deutlich wurde dies in der Annahme einer positiven Wirkung der Magnesiumgabe im Rahmen der Herzinfarkttherapie. Hier existieren mehrere Studien mit eher geringer Patientenzahl, die zusammengefasst das „statistisch signifikante“ Ergebnis der Metaanalyse generierten, welches in großen Folgestudien nicht bestätigt werden konnte.

Die Erstellung einer quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit orientiert sich an den folgenden Ausführungen von David Sackett, der das Vorgehen in fünf Schritten in seinem Buch „Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM“ (152) beschrieb.

1.2.3 Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit

Umwandlung eines Problems aus dem klinischen Alltag in eine beantwortbare Frage

Am Anfang einer jeden Übersichtsarbeit steht die Formulierung einer konkreten klinischen Frage. Inhaltlich sollten folgende Variablen definiert werden:

- die Population,
- die Intervention und Vergleichsintervention („Kontrolle“),
- die klinischen Endpunkte (engl.: outcomes) und
- das Studiendesign.

Hinsichtlich der Endpunkte ist darauf zu achten, dass sich diese auf klinisch relevante Parameter (z.B. Überlebensraten, Komplikationen, Lebensqualität etc.) beziehen und nicht ausschließlich auf „Surrogatparameter“, die trotz eines mangelndem Einflusses auf entscheidende Parameter vielfach Erwähnung finden. Als Surrogatparameter werden Endgrößen bezeichnet, die zwar Vorteile hinsichtlich der einfacheren Erfassung besitzen, die gleichzeitig jedoch weniger aussagekräftig und bedeutungsvoll für die Bewertung einer Intervention als andere Parameter (z.B. Mortalität) sind.

Identifikation relevanter Literatur

Im zweiten Schritt erfolgt eine möglichst umfassende, systematische Suche nach Originalarbeiten. Hierfür stehen im Wesentlichen drei Quellen zur Verfügung:

1. Primärliteratur in Datenbanken, wie Embase oder Medline,
2. Sekundärliteratur und
3. Literaturangaben von Originalartikeln.

Entscheidend für die hohe Qualität einer Übersichtsarbeit ist die Vollständigkeit der Literatursuche (Sensitivität).

Allerdings sind verschiedene Formen von Verzerrungen (engl.: bias) möglich, die Einfluss auf das Ergebnis und die abschließende Bewertung haben können. Der Auswahlfehler (engl.: selection bias) gliedert sich in den Publikationsfehler (engl.: publication bias) und Lokalisierungsfehler (engl.: location bias).

Unter dem Publikationsfehler versteht man die Gefahr, dass die Resultate vieler Studien keine Berücksichtigung finden, da sie nicht publiziert werden. Dabei fällt auf, dass Zeitschriften positive Ergebnisse meist schneller veröffentlichen als solche, die keine Vorteile der untersuchten Intervention zeigen konnten, auch wenn die Untersuchungen eine ähnlich gute methodische Qualität aufwiesen (106). Deshalb kann es für einige Fragestellungen von Bedeutung sein, sich nicht nur auf publizierte Studien zu stützen, sondern sich auch Zugang zu unpublizierten Untersuchungen (engl.: grey literature) zu verschaffen und bei entsprechender Eignung diese in die Ergebnisse zu integrieren. Zudem wird zur Beurteilung eines gegebenenfalls vorliegenden Publikationsfehlers vielfach eine entsprechende Untersuchung des Datenmaterials empfohlen (z.B. durch Generierung eines sogenannten „funnel plot“).

Verzerrungen bei der Suche und dem Einschluss der potentiell relevanten Literatur beinhalten den Sprachenfehler (engl.: english language bias), den Mehrfachpublikationsfehler (engl.: multiple citation bias) und den Zitierfehler (engl.: citation bias).

Bei der Untersuchung der Wirkung des Sprachenfehlers kamen Egger et al. zu dem Schluss, dass Studien, die keine Wirksamkeitsnachweise liefern konnten, v.a. in eher unbedeutenden Zeitschriften in der jeweiligen Landessprache publiziert und deshalb

nicht in die großen Datenbanken aufgenommen werden (50). Weiterhin fand man heraus, dass diese „negativen Studien“ in der Regel eine deutlich bessere methodische Qualität aufwiesen als Untersuchungen, deren Artikel in hochrangigen Zeitschriften veröffentlicht wurden (141). Relevante Ergebnisse können deshalb eine mangelnde Berücksichtigung erfahren, was zu einer Überschätzung eines vermeintlichen Therapieeffektes führen kann. Deshalb sollte bei der Literatursuche keine Einschränkung bezüglich der Sprache eines Artikels vorgenommen werden.

In Bezug auf den Mehrfachpublikationsfehler konnten mehrere Autoren zeigen, dass Studien mit signifikanten Resultaten oft mehrfach publiziert werden und deshalb häufiger in den Datenbanken zu finden sind (46; 164). Eine Doppelpublikation kann den „wahren“ Effekt bzw. die Sicherheit der getroffenen Aussage verfälschen, wenn die Daten als Ergebnisse zweier unterschiedlicher Referenzen in die Auswertung eingehen und damit deren Gewicht erhöhen.

Eine häufig genutzte Möglichkeit, weitere relevante Artikel zu identifizieren, besteht in der Auswertung der Literaturangaben. Allerdings birgt dies die Gefahr des Zitierfehlers. So tauchten z.B. Studien über Cholesterinsenker häufiger in den Literaturangaben auf, wenn sie einen positiven Therapieeffekt zeigten (143).

In der Regel beginnt die Literatursuche in den großen Datenbanken, wie Embase oder Medline. Zum Einsatz kommen in diesem Rahmen datenbankspezifische Suchwerkzeuge. Beispielhaft sei dies anhand der amerikanischen Datenbank Medline erläutert. Alle Einzelbegriffe, die die Fragekomponenten beschreiben, sollten als freie Textwörter bedacht werden. Weiterhin ist eine Orientierung an medizinischen Schlagwörtern, so genannten Medical Subject Headings (MeSH-Terms), die von Medline genutzt werden, um Literaturstellen zu indexieren, möglich. Anschließend kann man diese mittels der Boole'schen Operatoren („and“, „or“ und „not“) mit einzelnen freien Textwörtern verknüpfen, um die Sensitivität und Spezifität der Suche zu erhöhen. In erster Linie ist auf Vollständigkeit zu achten, so dass potentiell relevante Untersuchungen nicht vorzeitig ausgeschlossen werden (107). In diesem Zusammenhang ist die Präzision einer Suche entscheidend.

Zusätzlich werden Fachzeitschriften und Kongressbände per Hand durchsucht. Die Bedeutung dieses Vorgehens wird im Ergebnis der folgenden Studie deutlich:

Lediglich 40% aller bei einem Anästhesiologischen Kongress vorgestellten Abstrakts wurden in den folgenden fünf Jahren in Zeitschriften publiziert (71).

Durch Kontaktaufnahme zu führenden Experten auf dem jeweiligen Themengebiet lassen sich zusätzlich Ergebnisse laufender Studien gewinnen oder unter Umständen offene Fragen zu publizierten Studien beantworten.

Kritische Bewertung der Qualität der identifizierten Studien

Im nächsten Schritt erfolgt ein Auswahlprozess, ob die vorliegende Originalarbeit in der abschließenden Analyse berücksichtigt wird. Diese gliedert sich in eine inhaltliche und eine methodische Überprüfung.

Die Bewertungskriterien werden im Studienprotokoll vorher festgelegt, um einem potentiellen Auswahlfehler durch post hoc festgelegte subjektive Einschlussparameter vorzubeugen. Zentrale Punkte sind dabei:

- zufällige („randomisierte“), verdeckte Verteilung der Patienten (engl.: allocation concealment),
- verblindete Erfassung der Behandlungsergebnisse (engl.: blinding) und
- Angabe der Zahl der Studienabbrecher (engl.: drop-outs).

Konkrete Vorschläge zu diesem Vorgehen liefert das QUORUM-Statement, das wie das CONSORT-Statement Qualitätskriterien für die Durchführung quantitativer, systematischer Übersichtsarbeiten liefert (126).

Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Falle einer Metaanalyse werden die Einzelergebnisse zuerst extrahiert und anschließend mit einer speziellen statistischen Methodik in einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst. Dieser wird nach dem Informationsgehalt der eingeschlossenen Studien gewichtet berechnet. Dabei können sowohl dichotome als auch kontinuierliche Daten ausgewertet werden.

Verwendete Effektmaße

In der Regel werden entweder relative Effektmaße, z.B. das Relative Risiko (RR) und das Odds Ratio (OR), oder absolute Werte, wie die „Number needed to treat“ (NNT)

oder „Number needed to harm“ (NNH) bestimmt. Die Bedeutung der RR- und OR-Werte unterscheidet sich darin, dass das OR auch für Werte aus Fall-Kontroll-Studien berechenbar ist. Für prospektive Untersuchungen liefert allerdings das RR genauere, insbesondere „intuitiv verständlichere“ Ergebnisse (8). Beide Maße stellen Wahrscheinlichkeitsverhältnisse dar, deren Interpretation vergleichbar sind: Falls sich ein Wert von „1“ ergibt, sind die Interventionen in Experimental- und Kontrollgruppe gleich wirksam. Das RR drückt aus, um welchen Faktor sich ein Risiko (beispielsweise für einen definierten Endpunkt) in zwei Gruppen unterscheidet. Das OR (Chancenverhältnis) ist ein Maß dafür, um wieviel größer die Chance ist zu erkranken oder einen definierten Endpunkt aufzuweisen (im Sinne einer Quote) in der Gruppe mit Risikofaktor, verglichen mit der Gruppe ohne Risikofaktor. Die NNT stellt einen absoluten Endpunktwert bezüglich von Therapieeffekten (1/Absolute Risikoreduktion), die NNH zur Abschätzung von Nebenwirkungen dar. Eine weitere wichtige Größe zur korrekten Interpretation der NNT ist die Basisinzidenz in der Placebogruppe (engl.: control event rate; CER). Die in Metaanalysen beispielsweise zu zwei verschiedenen Interventionen berechnete NNT darf nur dann verglichen werden, wenn die Basisinzidenz in den Kontrollgruppen der Reviews vergleichbar war, da die Höhe der CER bei einem gegebenen RR alle absoluten Effektmaße beeinflusst (106).

Berechnung des Gesamteffektes

Anhand spezieller Gewichtungsfaktoren werden die für jede Studie einzeln ermittelten Effektivgrößen in einem Gesamtergebnis zusammengefasst. Eine große Patientenzahl, ein kleineres Konfidenzintervall (engl.: confidence interval; CI) und eine geringere Streuung der Daten führen zu einer Erhöhung dieses Faktors. Für die statistische Auswertung stehen zwei verschiedene Modelle zur Verfügung:

Das „fixed-effect model“ geht von der Annahme aus, dass ein bestimmter „wahrer“ Effekt für die Ergebnisse verantwortlich ist, der in allen Untersuchungen gleich groß ist, wenn die Resultate homogen verteilt sind. Hieraus lässt sich folgern, dass nur die Intervention zu dem beobachteten Ergebnis geführt hat und mögliche Unterschiede in den Resultaten sich zufällig ergeben haben.

Im Gegensatz dazu steht das „random-effect model“. Hier wird davon ausgegangen, dass es nicht einen einzigen „wahren“ Effektwert gibt, sondern eine Verteilung der Effekte, die von den Studienbedingungen abhängt. Hierfür können eine variable Datenlage, die in der Regel normalverteilt ist, und der Zufall verantwortlich sein. Kleinere Studien werden bei dieser Auswertungsstrategie im Verhältnis stärker gewichtet, was eine größere Gefahr für einen Publikationsfehler darstellt. Breitere Konfidenzintervalle entstehen bei vorliegender Studienheterogenität, da die Varianz mit in die Berechnung der Konfidenzintervalle einfließt. Deshalb ist davon auszugehen, dass dieses Model bei einer vorliegenden Heterogenität der Untersuchungen genauere Ergebnisse liefert als das „fixed-effect model“.

Graphische Darstellung

Die graphische Darstellung der Ergebnisse ist ein weiterer Bestandteil einer Metaanalyse, wobei am häufigsten der Forest Plot angewendet wird. Hier wird jede Studie durch ein Rechteck und der zusammenfassende Gesamtschätzer am unteren Ende mit Hilfe einer Raute symbolisiert. Letztere befindet sich in der Mitte einer horizontalen Linie, deren Spannweite dem Konfidenzintervall entspricht. Je kleiner dieses ist, desto geringer ist die Fehlerwahrscheinlichkeit des wahren Punktwertes und desto aussagekräftiger ist die Studie. Als Effektmaße werden das Relative Risiko bzw. die Odds Ratio auf einer in der Regel logarithmischen Skala aufgetragen. Ein vergleichbarer Effekt zwischen Experimental- und Kontrollgruppe liegt dann vor, wenn Werte gleich „1“ angenommen werden. Bei Werten größer „1“ wird durch die Intervention im Fall eines „wünschenswerten Outcomes“ (z.B. Überleben) eine Verbesserung erreicht (und umgekehrt). Als signifikant wird das Gesamtergebnis in der Regel dann deklariert, wenn das Konfidenzintervall den Wert „1“ nicht mit einschließt. Falls die NNT oder die NNH berechnet werden, liegt keine Signifikanz vor, wenn das obere Konfidenzintervall unendlich wird. Der Vorteil des Forest Plots liegt in der graphischen Veranschaulichung des berechneten Bewertungsfaktors, der durch Studien mit größeren Fallzahlen und geringerer Heterogenität beeinflusst wird. Zusätzlich werden die Höhe des Therapieeffektes durch die Lage des Schätzers und der Informationsgehalt (Gewicht) der Untersuchung in der Breite des Konfidenzintervalls deutlich.

Interpretation der Ergebnisse

Im letzten Schritt erfolgen eine kritische Bewertung der erhaltenen Resultate, sowie Überlegungen bezüglich der Bedeutung und der möglichen praktischen Umsetzung. Bei der Diskussion der Ergebnisse spielen in der Regel folgende Punkte eine Rolle:

- Qualität der eingeschlossenen Studien,
- Präzision und
- mögliche Heterogenität der Effektwerte.

Wichtig ist daher eine Prüfung der Ergebnisdaten auf eine mögliche Heterogenität, da sich diese entscheidend auf die Wahl der am besten geeigneten Auswertungsmethoden auswirkt. Die klinische Heterogenität zeichnet sich durch Unterschiede bezüglich der untersuchten Population, durchgeführten Intervention und der erfassten klinischen Endpunkte aus, während die methodische Heterogenität durch Variabilitäten bezüglich des verwendeten Studiendesigns und der Qualität der Durchführung charakterisiert wird.

Häufig erweist es sich als vorteilhaft, Subgruppen entsprechend der vorgefundenen Variablen zu bilden und getrennte Berechnungen durchzuführen. Das entsprechende Vorgehen sollte im Studienprotokoll vorher festgelegt sein, um subjektive Verzerrungen durch die Autoren im Nachhinein zu vermeiden. Hierdurch lassen sich bestehende Heterogenitäten statistisch leichter berücksichtigen und erkennen. Allerdings sollte man nur für eine geringe Anzahl an bedeutsamen Studiencharakteristika Untersuchungen durchführen, da bei wiederholten Subgruppenanalysen fälschlicherweise signifikante Unterschiede auftreten können (Problem des multiplen Testens). Diese Ergebnisse sollten dann, in Analogie zum Vorgehen bei der Auswertung von randomisierten Studien, allenfalls der Hypothesengenerierung dienen.

Ebenso sind Untersuchungen notwendig, inwieweit die Daten bei unterschiedlichen Auswertungsstrategien voneinander abweichen, wenn Studien unterschiedlicher methodischer Qualität in Subgruppenanalysen berücksichtigt werden. Für diesen Fall besteht die Gefahr, dass Studien mit schlechter Qualität das Ergebnis negativ beeinflussen. Systematische Verzerrungen, wie u.a. der Auswahlfehler, können das Resultat der Metaanalyse verfälschen und so zu Fehlinterpretationen führen. Zur Aufdeckung dieser Fehler existieren u.a. folgende Möglichkeiten:

- Subgruppenanalysen und
- Trichtergraphiken (engl.: funnel plots).

Ergeben sich bei der Datenanalyse Hinweise auf entscheidende Einflussfaktoren, die eine breite Streuung der Effektwerte bewirken, ist es sinnvoll, deren Wirkung im Rahmen von Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Die Methode sieht vor, bestimmte Studien mit einer schlechteren Studienqualität nicht zu berücksichtigen und zu überprüfen, inwieweit sich das Ergebnis unter dieser Prämisse verändert. Für den Fall, dass sich das Ergebnis der Metaanalyse als nicht robust gegenüber diesem geänderten Szenario erweist, ist das Ergebnis mit großer Vorsicht zu interpretieren. Um eine subjektive Einflussnahme von Seiten der Autoren zu verhindern, sollte das genaue Vorgehen vorher im Protokoll festgehalten sein.

Unter einer Trichtergraphik versteht man die Auftragung eines geschätzten Behandlungseffektes einer Studie auf die Ordinate und die entsprechende Stichprobengröße auf die Abszisse. Untersuchungen mit wenigen Studienteilnehmern zeigen eine breitere Streuung an der Basis und führen zum Bild eines umgekehrten Trichters. Egger et al. konnten in einem Vergleich von je acht Metaanalysen und Einzeluntersuchungen zeigen, dass bei der Hälfte Ergebnisinhomogenitäten nachzuweisen waren (51). Kamen die Studien und die Metaanalysen zu diskordanten Resultaten, fiel eine deutliche Verteilungsasymmetrie der Trichtergraphiken auf, für die v.a. systematische Verzerrungen verantwortlich gemacht wurden. Folgende Ursachen konnten für solche Asymmetrien ermittelt werden:

- Auswahlfehler,
- echte Heterogenität, sofern die Effektstärke nicht zur Studiengröße passte, z.B. in Folge unterschiedlicher zugrunde liegender CER,
- eine schlechtere methodische Qualität (v.a. kleinerer Studien),
- Artefakte und
- Zufallsschwankungen.

Handlungsevaluation

Die abschließende kritische Beurteilung des eigenen Handelns stellt den letzten Schritt im EBM-Konzept von Sackett dar. Im Aufbau einer Übersichtsarbeit spiegelt

sich dies in einer abschließenden Bewertung wieder, die die klinische Relevanz und eine mögliche praktische Umsetzung beschreibt.

1.2.4 Kritische Betrachtung von Übersichtsarbeiten

Klassische Übersichtsarbeiten

Ziel bei der Erstellung von klassischen Übersichtsarbeiten ist die Formulierung wesentlicher Kernaussagen zum aktuellen Forschungsstand über eine bestimmte Thematik. Dabei werden zusätzlich zur momentan verfügbaren Literatur auch medizinische Grundlagen präsentiert, wodurch das in Lehrbüchern vermittelte Wissen repetiert, ergänzt und auf den neuesten Stand gebracht wird (106). Die Stärke dieser Fortbildungsartikel (engl.: educational reviews) liegt in der Tatsache, dass sie in der Regel leichter als Originalartikel zu lesen sind und sie den Leser nicht mit z.T. widersprüchlichen Primärdaten, die unausweichlich dann zu Tage treten, wenn man jegliche relevante Literatur erwähnt, konfrontieren.

Bei der Zusammenstellung der Publikationen ist es für die Autoren allerdings nur schwer zu vermeiden, sich nicht von der eigenen subjektiven Meinung leiten zu lassen, weshalb die Arbeiten für alle beschriebenen Fehlerformen sehr anfällig sind. Besonders erwähnenswert ist der Zitierfehler, der besagt, dass Verfasser dazu neigen, eigene bzw. Veröffentlichungen von befreundeten Forschergruppen bevorzugt darzustellen. Kleinere, aber potentiell für das Gesamtergebnis wichtige Arbeiten werden häufig ausgespart (106), so dass die getroffenen Aussagen vorsichtig zu bewerten sind. Umso kritischer ist dies, da die Zahl der Studien, die eine bestimmte Sichtweise befürworten, gewöhnlich zusammengezählt und die mit den häufigsten Stimmen versehene Meinung als Endergebnis präsentiert wird (49). Aufgrund dieser Auswertungsstrategie kommen die klassischen Übersichtsarbeiten häufig zu gegensätzlichen Resultaten, da geringe Unterschiede nicht berücksichtigt werden (32).

Quantitative, systematische Übersichtsarbeiten

Im Vergleich dazu bieten quantitative, systematische Übersichtsarbeiten den Vorteil, dass Studien nach einem vorher definierten Protokoll zusammengefasst werden.

Stärkere Aussagekraft als Einzelstudien

Durch das festgelegte Vorgehen werden die Gefahren durch systematische Verzerrungen deutlich reduziert. Methodisch einwandfreie Zusammenfassungen vieler kleiner Studien, die einen qualitativ hohen Standard aufweisen, können häufig große, aufwendige und mit hohem personellen und finanziellen Aufwand versehene Untersuchungen ersetzen (30). Vorausgesetzt, für eine Metaanalyse findet sich eine ausreichende Anzahl an Studien, ist es möglich, auch kleine Wirkunterschiede und bestehende Heterogenitäten aufzuzeigen und Aspekte für neue Forschungsfelder (z.B. Subpopulationen, Sekundärfragestellungen) herauszuarbeiten (163).

Aufdecken von Heterogenität als Chance

Einen weiteren Aspekt bei der Klärung von Heterogenität stellt die Frage der Generalisierbarkeit dar. Im Gegensatz zu einer Einzelstudie, deren Ergebnisse streng genommen nur für diejenigen Personen gelten, an denen die Intervention getestet wurde, bietet die Metaanalyse die Möglichkeit, Aussagen für eine größere Patientenzahl liefern zu können. Voraussetzung ist allerdings, dass sich homogene Ergebnisse – d.h. eine höhere externe Validität der Resultate – in unterschiedlichen Untersuchungsgruppen finden. Falls die Datenlage dagegen stark variiert, können Subgruppenanalysen verlässlichere Informationen als Einzelstudien bezüglich einer stärkeren Wirksamkeit in bestimmten Untersuchungsgruppen liefern. Eine quantitative, systematische Übersichtsarbeit deckt somit auch Lücken in der Evidenz auf und lenkt auf diese Weise den Blick auf neue Forschungsschwerpunkte, die dann im Rahmen weiterer Studien bearbeitet werden können.

Früherer Effektnachweis als Einzelstudien

Ein weiterer wichtiger Vorteil der quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit ist der frühzeitige Wirksamkeitsnachweis. Anhand der chronologischen Entwicklung des Summationsschätzers konnte dies am Beispiel der Wirkung von Betablockern in der Sekundärprophylaxe eines Herzinfarktes in einer kumulativen Metaanalyse gezeigt werden. Im Nachhinein wurde deutlich, dass eine 1977 durchgeführte Metaanalyse einen signifikanten Effekt hätte nachweisen können, während dies in einem Editorial 1981 noch bestritten wurde (49).

Methodische Qualitätsverbesserung von Studien

Zuletzt lässt sich anführen, dass die kritische Beurteilung der statistischen Methodik zur Qualitätsverbesserung von RCT beigetragen hat. Die Veröffentlichung des CONSORT-Statement, das inzwischen auch eine breite Akzeptanz in den Fachjournalen gefunden hat, ist in diesem Zusammenhang besonders bedeutsam.

Neben den genannten Vorteilen birgt diese Publikationsform auch mögliche Probleme, die bei der Anwendung berücksichtigt werden müssen.

Garbage-in-Garbage-out-Effekt

Der in den Sozialwissenschaften beschriebene „Garbage-in-Garbage-out-Effekt“ kritisiert, dass Ergebnisse von Metaanalysen häufig wenig valide sind, da Untersuchungen unabhängig von ihrer methodischen Qualität in die Berechnung miteinbezogen werden. Bedeutsam sind die folgenden Bereiche der Validität (31):

- die interne Validität – definiert durch das Zutreffen der Studienresultate für die untersuchten Umstände (z.B. Studienpopulation etc.),
- die Konstruktvalidität, die sich in der Eindeutigkeit der Zuordnung von abhängigen und unabhängigen Variablen zeigt,
- die Validität des statistischen Schlusses, die abhängig ist von dem Ausmaß an Kovariationen und
- die externe Validität, die die Generalisierbarkeit (z.B. auf ein anderes Patientenkollektiv, andere Vorerkrankungen etc.) beinhaltet.

Eine quantitative, systematische Übersichtsarbeit ist keine prospektive Untersuchung und deshalb methodisch nur so gut wie die eingeschlossenen Studien. Allerdings kann dies mittels Bewertungskriterien kontrolliert werden.

Schubladenproblem

Die Schwierigkeit, alle relevanten RCT zu identifizieren, ist ein weiterer ernstzunehmender Einwand, den Kritiker von Metaanalysen häufig betonen. Da die Autoren anhand selbst gewählter Kriterien und Suchstrategien versuchen, ein möglichst vollständiges Abbild der momentan verfügbaren Literatur zu erhalten, bestehen die Gefahren eines Publikations- bzw. Lokalisierungsfehlers. Durch die Zusammen-

fassung von Einzeldaten können sich diese Fehler in ihrer Wirkung weiter potenzieren, wodurch das Ergebnis einer Metaanalyse deutlich verzerrt werden kann. Lösungsmöglichkeiten bieten ein klar strukturiertes Studienprotokoll, ein gut organisierter Peer-Review oder die sich noch in den Kinderschuhen befindliche zentrale Studienregistrierung zur Vermeidung der Nichtbeachtung von Studien mit „nicht signifikantem Ergebnis“.

Äpfel-Birnen-Problem

Der schwerwiegendste Vorwurf ist sicherlich, dass innerhalb einer Metaanalyse – v.a. bei einer heterogenen Studienlage – unterschiedliche Variablen zusammengefasst werden, die eigentlich nicht vergleichbar sind. Falls die Heterogenität eine unabhängige Variable betrifft, kann diesem Phänomen mit Subgruppenanalysen begegnet werden (23). Ein strukturiertes Studienprotokoll, das u.a. die Ein- bzw. Ausschlusskriterien klar beschreibt, und ein gut organisierter Peer-Review können helfen, dieses Problem zu kontrollieren.

Eine wichtige Rolle bei der Erstellung und Verbreitung von hochwertigen systematischen, quantitativen Übersichtsarbeiten und der Disseminierung der Ideen der evidenzbasierten Medizin im Allgemeinen spielt die Cochrane Collaboration.

1.3 Cochrane Collaboration

Die Entstehungsgeschichte der Cochrane Collaboration ist untrennbar mit ihrem Mitbegründer und Namensgeber, dem britischen Epidemiologen Archibald Lemman Cochrane, verbunden. Er widmete sich speziell der Förderung von RCT, der Bewertung von Screening-Maßnahmen und der Versorgungsforschung. In seinem Buch „Effectiveness and Efficiency: Random reflections on Health Services“ (29) kritisierte er, dass die Möglichkeit eines Wirksamkeitsnachweises von den Ärzten vollständig abgelehnt werden würde. Sieben Jahre später regte er deshalb als erster Forscher die Gründung eines Registers über RCT an, welches der Gynäkologe Chalmers zu Untersuchungen aus der Perinatalmedizin zusammenstellte: „A classified bibliography of controlled trials in perinatal medicine, 1940-1984“. Mittels dieser Datenbank begann man, Metaanalysen zu erstellen und zu veröffentlichen. Als wichtiger Erfolg gilt die quantitative, systematische Übersichtsarbeit über die

Wirkung von Kortikosteroiden in der Lungenreifung von Frühgeborenen (33). Im Gedenken an Cochrane wurde 1993 unter der Initiative von Chalmers die Internationale Cochrane Collaboration gegründet (117).

Die Aufgaben dieser „Non-Profit-Gesellschaft“ gliedern sich in folgende Bereiche:

- Erstellung und Aktualisierung von systematischen Übersichtsarbeiten anhand der von der Gesellschaft vorgegebenen Richtlinien,
- Handsuche aller RCT,
- Präsentation der Ergebnisse in für alle Wissenschaftler zugänglichen Datenbanken sowie
- Öffentlichkeitsarbeit in Form von Fortbildungen und Arbeitstagen zu EBM-assozierten Themen.

1.3.1 Organisationsstruktur der Cochrane Collaboration

Der politische Kopf der Collaboration wird von der „steering group“ gebildet, in der gewählte Repräsentanten aller Gruppen vertreten sind. Sie ist für die strategische Ausrichtung der Gesellschaft und Wahrung der Prinzipien verantwortlich.

Weltweit stehen momentan 12 Cochrane Zentren zur Verfügung, die 15 weitere Zweigstellen unterhalten. Dort können Wissenschaftler methodische und logistische Unterstützung bei der Gründung von Reviewgruppen erfahren. Weiterhin gehören die Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen und die Repräsentation der Gesellschaft (Lobbyarbeit) zu den Aufgaben der Zentren. Hierdurch sollen wissenschaftliche Informationen in die Gesundheitsversorgung vor Ort integriert, sowie die Patienteninformation verbessert werden.

Die 51 inhaltlich-thematisch gegliederten Review-Gruppen bilden den Kern innerhalb der Cochrane Collaboration. In deren Zuständigkeitsbereich fallen die Erstellung und Aktualisierung von quantitativen, systematischen Übersichtsarbeiten sowie die Handsuche und Identifikation aller RCT in Kongressbänden und Zeitschriften. Dabei existiert jeweils eine Basis (engl.: editorial base), die für die Koordination, Planung und Qualitätssicherung verantwortlich ist.

Parallel zu den Review-Gruppen existieren so genannte „fields“. Dort werden krankheitsübergreifende Arbeiten zwischen verschiedenen Gruppen koordiniert, die über die einzelnen Themen hinausgehen oder sich auf weitere gesellschaftliche Themen verschiedener Länder erstrecken.

Die methodische Weiterentwicklung der Cochrane Gruppe obliegt den „methods groups“, die sich besonders mit Fragestellungen zur Statistik von quantitativen, systematischen Übersichtsarbeiten beschäftigen.

Medizinische Laien werden durch das „consumer network“ vertreten, dessen Ziel es ist, den Transfer der Reviewergebnisse in die Patienteninformation zu verbessern. Dem Patienten kann eine aktive Beteiligung am Gesundheitssystem statt einer passiven Konsumentenrolle ermöglicht werden.

Einer der Gründe, der zur Gründung der Cochrane Collaboration geführt hat, war die Intention, eine umfassende Bibliothek (engl.: library) in Form von elektronischen Datenbanken aufzubauen, auf die weltweit zugegriffen werden kann.

1.3.2 Aufbau der Cochrane Library

Die Cochrane Library gliedert sich dabei in folgende vier Datenbanken:

Cochrane Reviews

In dieser Datenbank sind alle ausgeführten Übersichtsarbeiten, Protokolle über momentan laufende bzw. geplante Publikationen und eine Zusammenstellung von Referenzen zu wissenschaftlichen und methodischen Aspekten der Reviewerstellung gespeichert und für Interessierte zugänglich. Alle Übersichtsarbeiten sollten in regelmäßigen Abständen aktualisiert werden. Seit 2005 wurde zusätzlich eine laienverständliche Version angefertigt, die im Internet neben den Abstrakts kostenlos zur Verfügung steht.

Andere (nicht Cochrane) Reviews

Dieser Teil enthält strukturierte und kommentierte Abstrakts von quantitativen, systematischen Übersichtsarbeiten, die nicht von Reviewgruppen der Cochrane Collaboration erstellt wurden. Das Zentrum des britischen Nationalen Gesundheits-

service der Universität von York ist für die Auswahl und kursorische Bewertung zuständig.

Clinical Trials

Dies ist die weltweit größte Datenbank mit RCT, wobei auch Untersuchungen enthalten sind, die nur auf Kongressen und nicht in elektronisch zugänglichen Medien publiziert wurden. Diese Referenzen wurden durch Handsuche in medizinischen Zeitschriften und Kongressbänden gewonnen.

Technology Assessments, Economic Evaluations

Der steigenden Bedeutung ökonomischer Fragestellungen in der Medizin trägt die Cochrane Library mit folgenden zwei Datenbanken Rechnung: Technology Assessment mit Informationen aus Abstrakts von Übersichtsarbeiten über verschiedene Technologien im Gesundheitswesen, die im Rahmen des globalen Health Technology Assessments (HTA) entwickelt wurden, und Economic Evaluations, die strukturierte Abstrakts zur Bewertung von ökonomischen Leistungen des Gesundheitswesens enthält.

Ein quantitativer, systematischer Cochrane Review zeichnet sich zusätzlich durch einen standardisierten Aufbau und besondere Qualitätskriterien aus.

1.3.3 Besonderheiten eines systematischen Cochrane Reviews

Zu Beginn der Arbeit wird der Titel bei der zuständigen Review-Gruppe registriert, um Doppelpublikationen zu vermeiden. Danach werden den Autoren ein Editor und ggf. weitere, an der Mitarbeit interessierte Wissenschaftler vermittelt. Im nächsten Schritt wird ein Protokoll in enger Absprache mit dem Verantwortlichen der Cochrane Collaboration angefertigt, in dem das Vorgehen und die geplanten Analysen genau beschrieben werden. Dies erfolgt standardisiert mittels einer speziell für die Review-Erstellung entwickelten Software (RevMan[®]) die im Internet kostenlos zur Verfügung steht. Bei der Qualitätsbeurteilung der Studien hat sich noch keine verbindliche Bewertungsskala durchsetzen können. Ebenso wird eine Verblindung der Reviewer noch intensiv diskutiert (95). Mittels standardisierter Formulare erfolgt die Datenextraktion. Für die Dateneingabe muss ein spezielles Auswertungsschema entwickelt

werden, an dessen Ende die Ergebnispräsentation in Form einer Metaanalyse stehen kann. Charakteristisch ist dabei die graphische Veranschaulichung in Form der bereits erläuterten Forest Plots. Die erhaltenen Resultate werden in einem standardisierten, strukturierten Text dargelegt und bei der Reviewgruppe eingereicht. Deren Leiter und der zugeteilte Editor beurteilen und verbessern die Arbeit. Nach dieser Abnahme und einem Peer-Review durch Experten wird die fertige Übersichtsarbeit in der nächsten Version der Cochrane Library veröffentlicht. Abschließend wird eine für medizinische Laien verständliche Zusammenfassung des Reviews angelegt. Eine wichtige Forderung der Gesellschaft an die Autoren ist die kontinuierliche Aktualisierung, um die Ergebnisse der Cochrane Library beständig aktuell zu erhalten.

Die herausragende Qualität der quantitativen, systematischen Übersichtsarbeiten (Cochrane Reviews) wurde in einer Studie von Jorgensen et al. bestätigt: Es zeigte sich, dass die Cochrane Reviews bezüglich der methodischen Ausführung im Vergleich zu anderen Übersichtsarbeiten besser abschnitten und unabhängige Schlussfolgerungen in ihren abschließenden Bewertungen zogen (98).

Das konkrete Erarbeiten der Cochrane Reviews soll nun anhand von drei konkreten Beispielen zur Wirksamkeit der Sauerstofftherapie (hyper- bzw. normobar) erläutert werden.

1.4 Hyperbare Sauerstofftherapie

1.4.1 Definition

Unter hyperbarer Sauerstofftherapie (engl.: hyperbaric oxygen therapy; HBOT) versteht man die Anwendung von 100 % Sauerstoff in der Atemluft, die den Druck auf Meereshöhe übersteigt (> 1 Atmosphäre [ATA]).

1.4.2 Biochemische und physikalische Effekte

Bei einem normalen Druck auf Meereshöhe (ca. 760 mmHg) beträgt die Sauerstoffkonzentration im Blutplasma 3 ml/l. Der Gesamtgehalt des Sauerstoffs im arteriellen Blut (CaO₂) errechnet sich aus folgender Formel:

$$\text{CaO}_2 = \text{Hb} * \text{SaO}_2 * 1,39 \text{ (Hüfner-Zahl)} + \text{PaO}_2 * 0,003$$

Hierbei stehen SaO_2 für die Sauerstoffsättigung und PaO_2 für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Die Formel verdeutlicht, dass bei dem im Blut unter physiologischen Bedingungen herrschenden Sauerstoffpartialdruck von 100 mmHg nur ca. 3 % des Sauerstoffs in physikalisch gelöster Form vorliegen.

Der Gesamtgehalt an Sauerstoff im Blut ist allerdings unter der Einwirkung von 3 ATA auf 6 ml/l steigerbar, wobei in erster Linie die „freie“, also gelöste Fraktion erhöht wird. Dies spielt v.a. eine Rolle bei der Therapie von Kohlenmonoxidvergiftungen und der Behandlung der Dekompressionserkrankung nach Tauchunfällen.

Ein weiterer Effekt der HBOT bei 3 ATA liegt in der Erhöhung der Sauerstoffspannung auf ca. 270 kPa im arteriellen Blut bzw. 53 kPa im Gewebe. Aufgrund des größeren Gradienten verbessert sich die Sauerstoffversorgung im Gewebe. Die hieraus resultierende Hyperoxie hat eine verstärkte Neoangiogenese durch eine verbesserte Kollagensynthese zur Folge, die besonders in hypoxisch geschädigten Zellverbänden wirksam wird.

Die Anwendung des hyperbaren Sauerstoffs bei arteriellen Gasembolien und bei der Dekompressionserkrankung zur Reduktion von Ischämien beruht einerseits auf den physikalischen Gesetzmäßigkeiten nach Boyle und Mariotte:

$$p \text{ (Füllungsdruck)} * V \text{ (Füllvolumen)} = \text{konstant}$$

Demzufolge führt eine Verdopplung des Umgebungsdrucks zu einem zweifach reduzierten Volumen der Gase. Andererseits spielt das so genannte Henry-Gesetz eine wichtige Rolle:

$$p \text{ (Gaspartialdruck)} = k \text{ (Henrykonstante)} * c \text{ (Konzentration in der Lösung)}$$

Es beschreibt die direkt proportionale Abhängigkeit der Löslichkeit eines flüchtigen Gases von dessen Partialdruck (114). Zusätzlich konnten in aktuellen Studien bakteriostatische, teilweise bakteriozide Effekte und eine ödemreduzierende Wirkung nachgewiesen werden, wodurch sich eine Erweiterung des Anwendungsspektrums ergeben könnte (5).

1.4.3 Therapeutische Einsatzmöglichkeiten und Anwendung

Das moderne Zeitalter der hyperbaren Sauerstofftherapie begann 1937, als Benke und Shaw diese zum ersten Mal zur Behandlung der Dekompressionserkrankung

einsetzen. In den Folgejahren wurde das Anwendungsgebiet der HBOT durch den Nachweis bei folgenden Erkrankungen zunehmend weiter ausgedehnt:

- strahlentherapeutische Schäden,
- Kohlenmonoxidvergiftungen und
- Osteomyelitis.

Danach verschwand die therapeutische Anwendung des hyperbaren Sauerstoffs weitestgehend aus dem wissenschaftlichen Blickfeld aufgrund der hohen assoziierten Kosten. Erst in den letzten Jahren entdeckte man den Wert der HBOT wieder (129). Zu den klassischen Anwendungsmöglichkeiten der HBOT als Monotherapie zählen heute u.a. die Dekompressionserkrankung, die arterielle Gasembolie, schwere Kohlenmonoxid- und Rauchgasvergiftungen. Weitere nachgewiesene und potentielle Einsatzgebiete sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Tab. 2: Mögliche weitere Anwendungen der HBOT (114)

Evidenzlevel der Studien	Indikationen
Hohes Evidenzlevel	Prävention und Therapie der Osteoradionekrose
	Heilung von Hauttransplantaten und Lappenplastiken
	Gasbrandinfektion durch Clostridium perfringens
Niedriges Evidenzlevel	Refraktäre Osteomyelitis
	Strahlenschäden
	Akute traumatisch bedingte zerebrale Ischämie
	Wundheilungsstörung
	Starke Anämie infolge Blutverlust

Zum Einsatz kommen heute sowohl Einzelkammern (engl.: monoplace chambers), als auch Kammern für mehrere Personen (engl.: multiplace chambers). Die Vorteile der Einzelkammern sind die geringen Kosten, größere Mobilität und die gesamte Versorgung der Kammer mit hyperbarem Sauerstoff, was aber ein höheres Brandrisiko mit sich bringt. Folgende Nachteile werden dabei in Kauf genommen:

limitierte Betreuungsmöglichkeiten und das häufigere Auftreten klaustrophobischer Anfälle.

1.4.4 Unerwünschte Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen der HBOT umfassen Barotraumen – v.a. im Mittelohr und in den Nasennebenhöhlen –, Lungenödeme bzw. -blutungen, epileptische Anfälle und den Ausbruch von Feuer in einer Kammer. Zu den leichteren, negativen Folgen zählen Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, klaustrophobische Anfälle und reversible Myopien. Generell gilt die HBOT als eine sichere Therapieform, wenn Drücke von 300 kPa und eine Dauer von 120 Minuten nicht überschritten werden (114).

1.4.5 Ausblicke

Da die HBOT in den letzten Jahren eine Renaissance erlebt, ist eine weitere Ausdehnung der Indikationen Gegenstand weltweiter, intensiver Forschung. Im Mittelpunkt stehen dabei u.a. die Anwendung bei chronischen Wunden, akutem ischämischen Schlaganfall und verschiedenen Kopfschmerzarten, wie Cluster- oder Migränekopfschmerzen.

2 Ergebnisse dreier systematischer Cochrane Reviews zur therapeutischen Anwendung der HBOT

2.1 Review zur Wirksamkeit der HBOT im Rahmen der Therapie chronischer Wunden (110)

2.1.1 Hintergrund

Definition

Von einer chronischen Wunde spricht man definitionsgemäß, sobald eine Kontinuitätsunterbrechung der Körperoberfläche vorliegt. Diese heilt entweder verzögert, rezidiert oder verschließt sich nicht gänzlich (172). Die Wunden werden entsprechend ihrer zugrundeliegenden Pathologien unterschieden: Diabetes mellitus

(DM; Diabetisches Fußsyndrom), chronische venöse Insuffizienz (CVI; Ulcus cruris), periphere, arterielle Verschlusskrankheit (PAVK; Ulcus arteriosus) und mechanischer Druck (Ulcus decubitalis).

Epidemiologie und volkswirtschaftliche Bedeutung

Etwa 1 % der Bevölkerung der westlichen Industrienationen erleidet mindestens einmal im Verlaufe des Lebens eine Ulzeration der unteren Extremität (14). Die volkswirtschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung lässt sich am Beispiel Großbritanniens verdeutlichen: Ca. eine Milliarde Pfund pro Jahr werden für die Behandlung der verschiedenen Ulzerationsformen aufgewendet (15).

Diabetische Fußulzera

In den westlichen Industrienationen treten Ulzera am häufigsten im Rahmen eines DM auf. 15 % aller DM-Kranken, die ca. 2 % der britischen Gesellschaft darstellen, sind von dieser Komplikation betroffen und verursachen den größten Anteil der Gesamtkosten für die Therapie chronischer Wunden. Die jährliche Inzidenz beträgt dabei zwischen 2,5 und 10,7 % (90; 115; 122; 166). Die Amputationsrate von Gliedmaßen ist 15 - 70mal höher als in der Normalbevölkerung. Die Rezidivquote liegt bei 66 % innerhalb von fünf Jahren.

Ulcus cruris venosus

Gefäßbedingte Ulzera sind in erster Linie eine Folge erhöhter Drücke im venösen System im Rahmen der CVI (34). Die Prävalenz liegt hierfür zwischen 1,5 - 3 pro 1000 Personen, welche im Alter jenseits von 80 Jahren allerdings deutlich ansteigt (25). In Großbritannien belaufen sich die jährlichen Therapiekosten alleine hierfür auf ca. 300 - 450 Millionen Pfund (24).

Ulcus arteriosus, Ulcus decubitalis

Für das Ulcus arteriosus und decubitalis existieren bisher nur wenige epidemiologische Daten. Es konnte gezeigt werden, dass die PAVK im Gegensatz zu venösen Gefäßproblemen nur für 25 % der chronischen Wunden verantwortlich gemacht werden kann (34). Ein häufiges Problem scheint die Entwicklung von Dekubitalulzera zu sein, die als typische Komplikation in britischen Krankenhäusern

des National Health Service mit einer Prävalenz von 6 – 10 % beschrieben wird (134). Über die wirtschaftlichen Auswirkungen ist bisher wenig bekannt.

Da den Wunden unterschiedliche Pathologien zugrunde liegen, bestehen Unterschiede in den empfohlenen Behandlungsrichtlinien.

Standardisierte Behandlungsrichtlinien

Ulzera im Rahmen eines DM entstehen meist in einem Zusammenspiel von PAVK und Polyneuropathie. Deshalb stehen neben einer optimalen Blutzuckereinstellung auch die Behandlungskonzepte zu arteriellen Gefäßproblemen im Vordergrund.

CVI-bedingte Wunden entstehen hingegen durch hohe Drücke im Niederdrucksystem und die geringere Drainageleistung des Gewebes. Kompressionsverbände und physiotherapeutische Maßnahmen stehen deshalb an erster Stelle des therapeutischen Vorgehens (34).

Ein Ulcus arteriosus tritt in Folge einer verminderten Perfusion der unteren Extremitäten auf. Neben einer wirksamen Sekundärprävention der generalisierten Arteriosklerose – z.B. einer hinreichenden Blutdruckeinstellung – besteht die Therapieempfehlung in einer interventionellen Ballondilatation oder Bypassoperationen im betroffenen Gebiet zur Revaskularisation (116).

Dauerhafte hyperämische, nekrotische Hautareale, die häufig tiefere Schichten – inklusive Muskeln und Knochen – miteinbeziehen, stellen klinisch verschiedenartige Manifestationsformen von Dekubitalulzera dar. Verursacht werden sie durch dauerhaften Druck bzw. Scherkräfte. Die Prädilektionsstellen liegen v.a. über knöchernen Prominenzen (Os sacrum, Ferse, Trochanter major). Risikofaktoren sind höheres Alter, reduzierte Mobilität und Fehlernährung (7). Deshalb sind druckreduzierende Lagerungen des Patienten und besondere pflegerische Maßnahmen die entscheidenden Interventionen bei der Behandlung.

Chronische Wunden haben in der Regel jedoch eine multifaktorielle Genese. Deshalb handelt es sich bei dem hiervon betroffenen Klientel v.a. um ältere und multimorbide Patienten. Folgende Faktoren müssen bei einer effektiven Behandlung zusätzlich berücksichtigt werden: Schmerzlosigkeit im Wundgebiet, deren fortschreitende Vergrößerung und die häufige Therapieresistenz. Demzufolge erfordert eine

wirksame Therapie in der Regel ein multimodales Konzept, in dem möglicherweise auch die HBOT einen Platz finden könnte.

Momentaner Forschungsstand zur Anwendung der HBOT

Die HBOT wird seit über 40 Jahren als Behandlungsmöglichkeit für chronische Wunden genutzt (113). Für deren Einsatz spricht die Tatsache, dass diese Hautschäden meist eine Folge einer chronischen Gewebshypoxie sind. Die Wundheilung hat sich aber als ein äußerst komplexer und noch weitgehend unverstandener Prozess erwiesen. In der Akutphase der Wundheilung sind nach bisherigem Kenntnisstand ein reduzierter pH-Wert und hohe Laktatwerte aufgrund des Sauerstoffmangels die dominierenden Faktoren (97). In mehreren Untersuchungen wurde herausgefunden, dass einige Schritte in der Wundheilung, wie die Kollagenexpression, die Einwanderung von Fibroblasten (91) und die Bakterienabwehr durch Makrophagen (85), sehr sauerstoffabhängig sind. Aus diesen Gründen erscheint eine adäquate Sauerstoffversorgung im direkten Umfeld einer frischen Wunde für eine schnelle und wirkungsvolle Heilung äußerst wichtig zu sein (157).

Allerdings ist ein höherer Sauerstoffpartialdruck nicht bei allen Wundtypen gleich wirksam. So sind z.B. die Probleme eines Patienten mit arteriellen Gefäßverschlüssen durch eine eingeschränkte Perfusion bedingt, so dass der Sauerstoff das Wundbett nicht erreichen kann. Falls hingegen nur die Durchblutung in den Kapillaren eingeschränkt ist, kann ein hoher Sauerstoffdruck wirksam werden. Dies konnten Messungen transkutaner und implantierter Sauerstoffelektroden in minder-versorgten Geweben zeigen (157). In einem Behandlungsregime müssen zwei Faktoren berücksichtigt werden: Der Sauerstoff ist noch einige Stunden nach der Therapiesitzung in den Zellen nachweisbar, der Behandlungseffekt ist somit länger als vermutet (159). Außerdem zeigte sich unter experimentellen Bedingungen, dass die wiederholte „On-Off“-Exposition mit hyperbarem Sauerstoff eine Heilung im Vergleich zur Anwendung von NBOT oder Luft begünstigt (120).

Ziel dieses systematischen Reviews war, die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von hyperbarem Sauerstoff als Teil eines Behandlungsregimes von chronischen Wunden infolge von DM, CVI, PAVK und mechanischem Druck zu untersuchen.

2.1.2 Material und Methoden

Einschlusskriterien der Studien

Aufgenommen wurden nur RCT, die den Heilungseffekt bei chronischen Wunden nach der Behandlung mit und ohne HBOT verglichen. Die Daten jedes Patienten, der unter chronischen Wunden litt, wurden unabhängig von dessen Grunderkrankung analysiert. Eine chronische Wunde war definiert durch einen prolongierten Heilungsverlauf bzw. einen bisher erfolglosen Behandlungsversuch. Wundbehandlungsregime mit der HBOT als zusätzlicher Intervention sollten in ihrer Wirksamkeit geprüft werden. Als Kontrolltherapie war jede Standardtherapie zur Wundheilung akzeptiert.

Definition relevanter Studienendpunkte

Analysen folgender Effektivitätsdaten waren vorgesehen:

Primäre Endpunkte

- Anteil an Patienten mit geheilten Ulzera
- Anteil an Patienten mit größeren Amputationen proximal des Fuß- oder Handgelenkes (DM-, PAVK-Studien)

Sekundäre Endpunkte

- Lebensqualität (alle Wundformen)
- Rezidivrate (alle Wundformen)
- Heilungsdauer (alle Wundformen)
- Wundgrößenreduktion (DM-, CVI-, Dekubitus-Studien)
- Anteil an Patienten mit kleineren Amputationen an Hand oder Fuß (DM-, PAVK-Studien)
- Schmerzreduktion (CVI-, PAVK-Studien)
- Messungen des transkutanen Sauerstoffes (DM-Studien)

Unerwünschte Nebenwirkungen

- Anteil an Patienten mit visuellen Störungen (kurz- bzw. langfristig)

- Anteil an Patienten mit Barotraumen (im Ohr, in Sinusoiden und Lunge; kurz- bzw. langfristig)
- Anteil an Patienten mit Schäden durch die Sauerstofftoxizität (kurzfristig)

Suchstrategie

Die Suche nach potentiellen Publikationen war auf keinen Sprachraum begrenzt und beschränkte sich zunächst auf folgende Datenbanken: Cochrane Central Register of controlled Trials (CENTRAL), Medline und Embase. Folgende Suchstrategie kam zur Anwendung:

1. WOUNDS AND INJURIES explode all trees (MeSH)
2. ULCER explode all trees (MeSH)
3. SKIN ULCER explode all trees (MeSH)
4. FOOT ULCER explode all trees (MeSH)
5. LEG ULCER explode all trees (MeSH)
6. VARICOSE ULCER explode all trees (MeSH)
7. VENOUS ULCER explode all trees (MeSH)
8. DIABETIC FOOT explode all trees (MeSH)
9. (leg near ulcer*) or (foot near ulcer*)
10. (skin near ulcer*) or (diabetic near foot)
11. (skin near wound*) or (skin near burn*)
12. (varicose near ulcer*) or (venous near ulcer*)
13. (chronic near ulcer*) or (stasis near ulcer*)
14. (diabetic near ulcer*) or (arterial near ulcer)
15. (chronic near wound*) or (stasis near wound*)
16. (arterial near wound*) or (diabetic near wound*)
17. (plantar near ulcer*) or (heel near ulcer*)
18. (leg near injur*) or (foot near injur*)
19. (bed next sore)

- 20. (decubitus near ulcer*) or (pressure near ulcer*)
- 21. (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11)
- 22. (#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20)
- 23. (#21 or #22)
- 24. HYPERBARIC OXYGENATION explode all trees (MeSH)
- 25. (hyperbar* next oxygen*)
- 26. (high near pressure near oxygen*)
- 27. oxygen*:ti
- 28. (#24 or #25 or #26 or #27)
- 29. (#23 and #28)

Spezielle Berücksichtigung fand ein Register der Cochrane Reviewgruppe, das Specialised Trials Register of the Wounds Group, welches Zitate aus 19 elektronischen Datenbanken (inklusive Medline, CINAHL, Embase) und einer Handsuche in Journalen und Kongressbänden enthält.

Zusätzlich wurde angestrebt, weitere nicht publizierte Studien aus dem Gebiet der Hyperbarmedizin zu identifizieren und Experten auf diesem Gebiet um weitere Daten von RCT zu bitten. Außerdem wurde eine systematische Handsuche in relevanten Fachbüchern über Hyperbarmedizin (96; 105; 137), Zeitschriften (Undersea and hyperbaric Medicine, Hyperbaric Medicine Review, South Pacific Underwater Medicine Society [SPUMS] Journal, European Journal of Hyperbaric Medicine and Aviation, Space and Environmental Medicine Journal) und Kongressbänden (Undersea and Hyperbaric Medical Society, SPUMS, European Undersea and Baromedical Society, International Congress of Hyperbaric Medicine) durchgeführt. Eine Suche in einer speziellen Datenbank über RCT in der HBOT (DORCTHIM) anhand der Begriffe „hyperbaric oxygenation“, „wounds and injuries“, „ulcer“, „skin ulcer“, „diabetic foot“, „varicose ulcer“ und „foot ulcer“ rundete diesen Schritt ab.

Studienidentifizierung

Ein Reviewer war verantwortlich für die Handsuche und die Identifizierung relevanter Studien. Drei Autoren überprüften unabhängig voneinander zunächst die Abstrakts

und später die Volltexte potentiell relevanter Artikel hinsichtlich der Einschlusskriterien.

Datenextraktion/Qualitätsbeurteilung

Die Datenextraktion und Qualitätsbeurteilung erfolgte mittels speziell entwickelter Formblätter. Jeder Reviewer gab zuerst die Ergebnisse ein, bewertete die methodische Qualität anhand der Oxford-Scale nach Jadad (95) und empfahl den Ein- oder Ausschluss. Die angewandte Jadad Scale (max. 5 Punkte) berücksichtigte folgende Kriterien:

- die verwendete Randomisierung (max. 2 Punkte),
- die Art der Verblindung (max. 2 Punkte) und
- die Beschreibung von Studienabbrechern (max. 1 Punkt).

Statistische Auswertung

Die Datenanalyse wurde entsprechend der Ätiologie der Wunden durchgeführt. Falls die Ulcustypen in den Untersuchungen nicht ausreichend differenziert wurden, waren weitere Subgruppenanalysen geplant. Eine Prüfung der Heterogenität der Daten war mittels der I^2 -Analyse vorgesehen. Ab einer Variabilität von 30 % war diese als signifikant definiert, woraufhin die Auswertung der Ergebnisse mittels des „random-effect model“ erfolgen sollte. Trat dieser Fall nicht ein, wurde das „fixed-effect model“ genutzt. Für dichotome Daten, wie z.B. die Zahl der Wundheilungen, wurde das RR der HBOT- gegenüber der Kontrollgruppe berechnet. Um die statistische Signifikanz richtig einschätzen zu können, wurden jeweils das 95%-CI kalkuliert. Sofern die Datenlage ausreichend war, sollten die NNT und die NNH mit den entsprechenden 95%-CI bestimmt werden. Für kontinuierliche Daten der Wundgrößenreduktion, Heilungszeitdauer und Schmerzskalenveränderungen sollte der gewichtete mittlere Unterschied (WMD) berechnet werden. Zusätzlich wurde der WMD unter den verschiedenen ausgewerteten Gruppen kombiniert. Hierfür war ein statistisch signifikanter Unterschied definiert, wenn dessen CI den Wert 0 nicht miteinschloss. Die Methodik zur Beurteilung der Lebensqualität sollte von der Art der Daten innerhalb der eingeschlossenen Untersuchungen abhängig gemacht werden. Resultate der unerwünschten Nebenwirkungen nach der HBOT sollten als dichotome Größen

für Patienten mit bzw. ohne Komplikationen angegeben werden. Sensitivitätsanalysen waren bei inkonstanter Datenlage oder mangelnder Studienqualität geplant. Falls sich Hinweise auf ein unterschiedliches Ausgangsrisiko zwischen den eingeschlossenen Studien ergeben sollten, waren weitergehende Subgruppenanalysen vorgesehen. Ebenso wurden diese bei ausreichender Datenlage bezüglich folgender Kriterien erwogen:

- Wundschwere zu Beginn der Therapie,
- applizierte Sauerstoffdosis (Druckbereich, Zahl der Behandlungen) und
- Art der Kontrolltherapie.

2.1.3 Ergebnisse

Insgesamt konnten 19 potentiell relevante Publikationen zur Anwendung der HBOT bei chronischen Wunden identifiziert werden, von denen 13 Artikel nach dem Studium der Volltexte ausgeschlossen wurden. Einzelheiten zu den genauen Gründen sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Tab. 3 : Ursachen, die zum Ausschluss der potentiell relevanten Studien führten

Studie	Ausschlussgründe
Perrins et al. (140)	Akute Brandwunden
Holbach et al. (87)	Keine RCT
Heng et al. (81)	Topische Anwendung, keine HBOT
Baroni et al. (16)	Keine RCT
Oriani et al. (136)	Keine RCT
Faglia et al. (57)	Keine adäquaten Zielgrößen
Zamboni et al. (174)	Keine RCT
Heng et al. (82)	Topische Anwendung, keine HBOT
Kalani et al. (100)	Nicht alle Patienten randomisiert

Abidia et al. (1)	Keine adäquaten Zielgrößen
Chin et al. (28)	Keine adäquaten Zielgrößen
Whelan et al. (169)	Tierstudie
Kalani et al. (101)	Nicht alle Patienten randomisiert

Die übrigen sechs Studien (2; 42; 56; 77; 102; 118) wurden in diese quantitative, systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen, wobei weitere Details zu den Studien dem Anhang (s.S. 103 ff) zu entnehmen sind. Diese Untersuchungen wurden zwischen 1992 (42) und 2003 (2; 102) veröffentlicht und lieferten Daten von 191 Teilnehmern, wobei 100 eine HBOT und 91 eine Kontrolltherapie erhielten. In einer Studie (42) waren allerdings keine Angaben über die Gruppengröße der jeweiligen Therapiearme zu finden. In diesem Fall wurde eine gleich große Verteilung für Experimental- und Kontrollgruppe angenommen. Eine Studie untersuchte nur Patienten mit venösen Ulzera (77), während sich die übrigen fünf mit der Therapie der diabetisch bedingten Wunden beschäftigten.

Studienbeschreibung

Studienprotokolle zur Anwendung der HBOT bei diabetischen Ulzera

Die Studienprotokolle zur Anwendung der HBOT bei diabetischen Ulzera unterschieden sich bezüglich des Sauerstoffdrucks und der Dauer der Therapiesitzungen. Doctor (42) testete die HBOT bei 3,0 ATA über 45 Minuten, die übrigen bei 2,2 bzw. 2,5 ATA über 90 bzw. 120 Minuten. Der Behandlungsplan bestand aus durchschnittlich 30 bis 38 Sitzungen an fünf bis sechs aufeinanderfolgenden Tagen über einen Zeitraum von sechs Wochen. Eine RCT verlief allerdings nur über vier Sitzungen innerhalb von zwei Wochen (42), während Kessler et al. 20 Sitzungen an fünf Wochentagen in zwei Wochen durchführten (102). Zwei Autorengruppen testeten die HBOT gegen eine Placebobehandlung (2; 118), während in zwei Studien (42; 56) hierauf verzichtet wurde.

Der Beobachtungszeitraum nach den Interventionen unterschied sich beträchtlich: Lin et al. und Kessler et al. beurteilten die Therapieerfolge sofort nach der Behand-

lung (102; 118). Doctor et al. und Faglia et al. lieferten Daten bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (42; 56), eine Untersuchung berichtete über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (2).

Studienprotokolle zur Anwendung der HBOT beim Ulcus cruris

Bezüglich des Anwendungsgebietes beim Ulcus cruris konnte nur eine einzige Studie eingeschlossen werden. Hammarlund et al. untersuchten die Wirkung der HBOT (2,4 ATA) in 30 Sitzungen (jeweils 90 min) innerhalb von sechs Wochen (77). Die Kontrollbehandlung sah die Anwendung von Raumluft innerhalb eines identischen Studienprotokolls vor. Die Nachuntersuchungen erfolgten über 18 Monate.

Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien

Oxford-Scale (Jadad Score)

Die Studienqualität zu den diabetischen Fußulzera war sehr unterschiedlich: Drei Studien erzielten einen Score von zwei, da auf eine Verblindung bzw. Kontrollgruppe verzichtet worden war (42; 56; 102). Lin et al. und Hammarlund et al. erzielten einen Score von vier (77; 118), Abidia et al. hingegen von fünf Punkten (2).

Randomisierung

Abidia et al. und Hammarlund et al. beschrieben die Zuteilung der Teilnehmer in adäquater Art und Weise (2; 77). Weiterführende Informationen zur Durchführung des „Allocation Concealments“ lieferten Lin et al. (118). In den übrigen drei Studien (42; 56; 102) wurde die Randomisierung unzureichend dargestellt.

Beschreibung der Studienteilnehmer

Das Studienprotokoll sah verschiedene Einschlusskriterien vor. Drei Untersuchungen (56; 102; 118) klassifizierten die Wunden nach Wagner (167). Allerdings unterschieden sie sich in den Einschlusskriterien: Faglia et al. bezogen sich auf Patienten mit dem Wagner-Grad zwei bis vier (56), während Lin et al. und Kessler et al. bei Grad null bis zwei die Grenze zogen (102; 118). Abidia et al. untersuchten die Anwendung der HBOT bei Teilnehmern mit Läsionen, die älter als sechs Wochen waren und einen Durchmesser zwischen einem bis zehn Zentimeter aufwiesen (2). Doctor et al.

machten diesbezüglich keine genauen Angaben (42). Deshalb ist davon auszugehen, dass diese beiden RCT Patienten mit sehr variierenden Wunden einschlossen. Als Ausschlusskriterium gaben nur Abidia et al. eine geplante gefäßchirurgische Intervention an (2). Hammarlund et al. berichteten über Patienten mit einer mindestens seit einem Jahr bestehenden Fußulzeration, die bis zwei Monate vor Studienbeginn keinerlei Heilungstendenz zeigte (77). Ausgeschlossen waren Personen, die einen Nikotinabusus, DM oder Hauterkrankungen als weitere Diagnosen angegeben hatten.

Verblindungstechnik

Zwei Untersuchungen (42; 56) wurden unverblindet durchgeführt. Kessler et al. verblindeten nur den abschließend beurteilenden Arzt (102), während in den übrigen Studien die Patienten und betreuenden Therapeuten verblindet waren (2; 77; 118).

Angaben zu vorzeitigen Studienabbruchern

Daten vorzeitiger Studienabbrucher wurden bei den Berechnungen der Untersuchungen nicht berücksichtigt. Deshalb wurden Kalkulationen des günstigsten und schlechtesten Falls („best case“- bzw. „worst case“-Annahmen) bei der Verteilung von Drop-Outs durchgeführt, um deren Effekte auf das Ergebnis abschätzen zu können. Insgesamt lag die Zahl der Studienabbrucher bei neun (4,7 % der Gesamtpopulation).

Die Ergebnisse der Metaanalysen zu den ausgewerteten Endpunkten werden im Folgenden – getrennt nach Anwendungsgebiet – präsentiert.

Primäre Endpunkte zur Behandlung diabetischer Ulzera

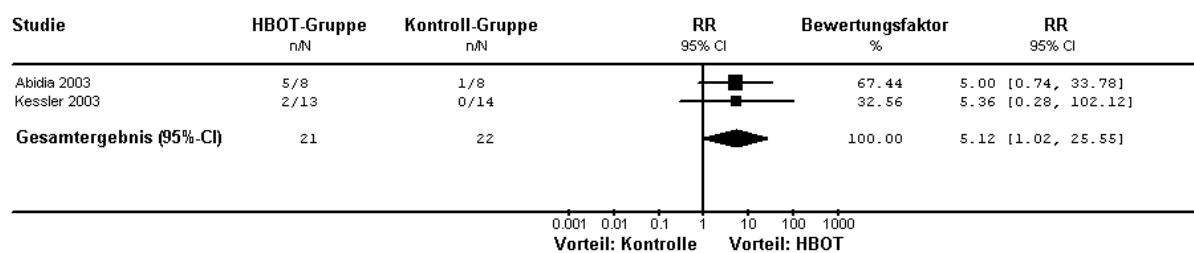
Anteil an Patienten mit einer kompletten Heilung

Der Anteil an Patienten mit einer kompletten Heilung wurde zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten – Behandlungsende, d.h. nach ca. zwei bzw. sechs Wochen, sechs Monaten, einem Jahr – erfasst.

Zum ersten Zeitraum konnten zwei RCT (2; 102) mit Daten von 36 Patienten (20,8 % aller DM-Patienten) zusammengefasst werden. Es zeigte sich ein signifikant gesteigerter Heilungserfolg nach der HBOT direkt nach der Beendigung des

Behandlungszyklus (RR: 5,12; 95%-CI: 1,02 - 25,55; p = 0,05) (s. Abb. 1). Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse über eine ungleiche Verteilung von Studienabbruchern erbrachte für die „best case“-Annahme und die „worst case“-Annahme einen statistisch signifikanten Effekt der HBOT (s. Tab. 4). Die berechnete NNT hierfür betrug 2 (95%-CI: 1 - 11).

Abb. 1: Forest Plot zu den Effektivitätsdaten über den primären Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer kompletten Heilung nach Therapieende“



Zu den beiden anderen Zeitpunkten konnte nur eine Studie (2) über 18 Patienten eingeschlossen werden. Die positiven Ergebnisse direkt nach Behandlungsende waren nach sechs Monaten (RR: 2,5; 95%-CI: 0,67 - 9,31; p = 0,17) bzw. einem Jahr (RR: 11,0; 95%-CI: 0,84 - 201,26; p = 0,09) nicht mehr nachweisbar. Auch Sensitivitätsanalysen bezüglich der Verteilung der Drop-Outs veränderten dieses Bild nicht mehr (s. Tab. 4).

Tab. 4: „Best case“-und „worst case“-Analyse der Behandlungseffekte nicht geheilter Ulzera nach der Kontrolltherapie

Sensitivitätsanalyse	Messzeitpunkt	RR	95%-CI	p
„best case“-Annahme	Therapieende	6,64	1,35 - 23,6	0,02
„worst case“-Annahme	Therapieende	3,11	0,90 - 10,77	0,02
„best case“-Annahme	6 Monate	3,0	0,81 - 11,08	0,10
„worst case“-Annahme	6 Monate	1,67	0,56 - 4,17	0,36
„best case“-Annahme	1 Jahr	13,0	0,84 - 201,26	0,07
„worst case“-Annahme	1 Jahr	5,0	0,72 - 34,73	0,08

Anteil an Patienten mit einer größeren Gliedmaßenamputation

Für den Anteil an Patienten mit einer größeren Gliedmaßenamputation (engl.: major amputation) konnten Daten von insgesamt 143 Teilnehmern (84,4 % aller ausgewerteten DM-Patienten) aus vier Studien (2; 42; 56; 102) zusammengefasst werden, die zu drei verschiedenen Zeitpunkten beurteilt wurden:

- bei Entlassung (42; 102),
- nach sieben Wochen (56) und
- nach einem Jahr (2).

Insgesamt waren 73 Patienten in der HBOT- und 70 Patienten in der Kontrollgruppe, wobei 40,5 % des Gesamtkollektives von Faglia et al. erhoben wurden (56). Es fand sich eine signifikant niedrigere Rate an größeren Gliedmaßenamputationen nach der Anwendung von hyperbarem Sauerstoff (RR: 0,32; 95%-CI: 0,11 - 0,91; p = 0,03). Heterogenität (I^2 : 0 %) spielte keine Rolle und dieses Ergebnis erwies sich auch in der Sensitivitätsanalyse als stabil (s. Tab. 5). Die berechnete NNT, um eine Amputation zu vermeiden, betrug 5 (95%-CI: 3 - 29).

Tab. 5: Sensitivitätsanalysen zur Vermeidung von großen Gliedmaßenamputationen

Sensitivitätsanalyse	RR	95%-CI	p
„best case“- Annahme	0,28	0,12 - 0,64	0,002
„worst case“- Annahme	0,41	0,20 - 0,84	0,02

Eine entsprechende Subgruppenanalyse bezüglich der Anzahl der Therapiebehandlungen lieferte folgendes Ergebnis: Bei mehr als 30 Behandlungen konnte ein signifikant positiver Effekt der HBOT aufgezeigt werden, der allerdings ebenso bei einer geringeren Anzahl auftrat. Aufgrund der vergleichbaren Effektgröße muss dieses Resultat allerdings mit Vorsicht betrachtet werden.

Der mögliche Einfluss einer aktiven Kontrolle wurde in einer weiteren Subgruppenanalyse untersucht. Es zeigte sich, dass der vorher positive Effekt der HBOT bei Einsatz einer spezifischen Kontrollbehandlung nicht mehr nachgewiesen werden konnte (RR für eine Amputation bei Testung vs. Kontrolltherapie: 1,0; 95%-CI: 0,07 - 13,37; p = 1,0; RR für Amputation bei Testung vs. Placebo: 0,27; 95%-CI = 0,11 - 0,66; p = 0,004).

Primäre Endpunkte zur Behandlung von venös bedingten Ulzera

Nur eine Studie über 16 Patienten (77) konnte zur Beurteilung der Wirkung einer HBOT beim venösen Ulcus cruris identifiziert werden.

Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung

Der Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung wurde 18 Wochen nach der HBOT beurteilt. Ein signifikanter Nachweis für eine stärkere Reduktion der Ulcusheilungen in der Experimentalgruppe konnte nicht erbracht werden (RR: 4,29; 95%-CI: 0,25 - 72,9; $p = 0,31$). Auch die Sensitivitätsanalyse bezüglich des Effekts unterschiedlicher Verteilungen der Studienabbrecher veränderte dieses Resultat nicht („best case“-Annahme: RR: 9,0; 95%-CI: 0,56 - 143,9; $p = 0,12$; „worst case“-Annahme: RR: 0,67; 95%-CI: 0,15 - 2,98; $p = 0,60$).

Sekundäre Endpunkte zur Behandlung diabetischer Ulzera

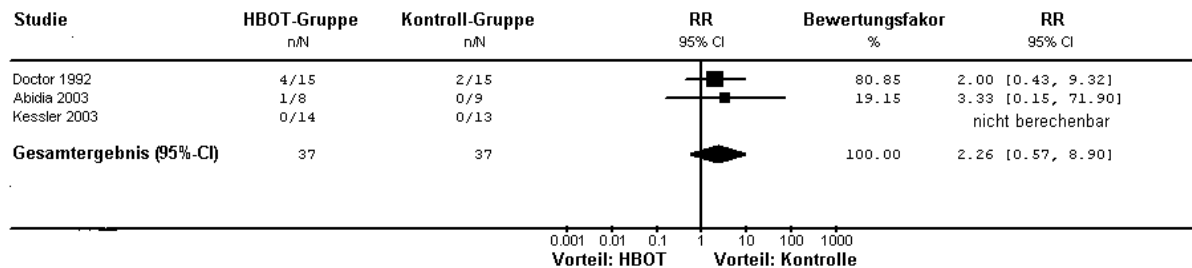
Anteil an Patienten mit einer kleineren Amputation

Für den Anteil an Patienten mit einer kleineren Amputation (engl.: minor amputation) konnten Ergebnisse von drei Untersuchungen (2; 42; 102) über 76 Teilnehmer zusammengefasst werden. Es fand sich keine signifikante Veränderung in der Amputationsrate nach der HBOT (RR: 2,26; 95%-CI: 0,57 - 8,9; $p = 0,25$) (s. Abb. 2). Auch dieses Resultat wurde weder durch eine starke Studienheterogenität beeinträchtigt ($I^2: 0\%$), noch zeigten die Sensitivitätsanalysen, die eine Fehlverteilung der Drop-Outs untersuchten, eine Veränderung (s. Tab. 6). Eine spezielle Sensitivitätstestung bezüglich der unbekanntenen Gruppenzuteilung einer Studie (42) konnte nur für den extremen Fall von 10 Personen in der HBOT- und 20 in der Kontrollgruppe eine Beeinflussung der Effektivitätsdaten nachweisen (RR für eine Amputation: 3,7; 95%-CI: 0,95 - 14,7; $p = 0,06$).

Tab. 6: Sensitivitätsanalysen zu der Vermeidung von einer kleineren Amputation

Sensitivitätsanalyse	RR	95%-CI	p
„best case“-Annahme	1,7	0,5 - 6,2	0,45
„worst case“-Annahme	2,6	0,7 - 10,0	0,16

Abb. 2: Forest Plot zu den Effektivitätsdaten über den sekundären Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer kleineren Amputation“



Veränderung der transkutanen Sauerstoffspannung am Ende der Behandlung

Daten aus einer Studie (56) über 70 Patienten (36 [HBOT] vs. 34 [Kontrolle]) wurden auf eine Veränderung der transkutanen Sauerstoffspannung im betroffenen Fuß hin analysiert. In beiden Studienarmen wurde je ein Patient von dieser Berechnung ausgeschlossen. Es fand sich ein signifikant stärkerer Anstieg der transkutanen Sauerstoffspannung in der Experimentalgruppe (14 mmHg [HBOT] vs. 5 mmHg [Kontrolle]; WMD: 9 mmHg; 95%-CI: 4,7 mmHg - 13,3 mmHg; $p = 0,0001$).

Absolute Werte der transkutanen Sauerstoffspannung nach der Behandlung

Die Ergebnisse dreier Studien (2; 56; 118) über 117 Betroffene (62 [HBOT] vs. 55 [Kontrolle]) wurden zur Analyse des folgenden Endpunktes zusammengefasst: Absolute Werte der transkutanen Sauerstoffspannung in der betroffenen Extremität nach der Behandlung. Vier Patienten wurden bei der Auswertung der transkutanen Sauerstoffspannung nicht berücksichtigt. Die um 11,8 mmHg signifikant höhere Sauerstoffspannung wurde bei den HBOT-Patienten gemessen (95%-CI: 5,7mmHg - 17,8mmHg; $p = 0,0002$). Die entsprechende Studienheterogenität erwies sich als moderat (I^2 : 25,4 %).

Wundgrößenreduktion am Ende der Behandlung

Eine Untersuchung (102) konnte anhand der Daten von 28 Patienten (15 [HBOT] vs. 13 [Kontrolle]) zeigen, dass die Wundgrößenreduktion am Ende der HBOT (2 Wochen) signifikant war (WMD: 20,1 %; 95%-CI: 3,89 - 36,31; $p = 0,02$). Dieser

Effekt war allerdings vier Wochen später nicht mehr nachweisbar (WMD: 6,8 %; 95%-CI: 10,1 - 23,7; p = 0,43).

Zu den anderen geplanten Endpunkten bezüglich der Wirksamkeit des hyperbaren Sauerstoffs beim diabetischen Fußsyndrom, wie der kompletten Heilungsdauer, Lebensqualität und Rezidivquote, konnten keine Daten aus den eingeschlossenen Studien extrahiert werden.

Sekundäre Endpunkte zur Behandlung von venös bedingten Ulzera

Wundgrößenreduktion nach sechs bzw. 18 Wochen

Hammarlund et al. lieferten unterschiedliche Ergebnisse nach sechs bzw. 18 Wochen bezüglich der Wundgrößenreduktion (77): Zum ersten Messzeitpunkt fand sich eine signifikant stärkere Wundgrößenreduktion nach der HBOT-Behandlung, die sich allerdings bei der zweiten Beurteilung nicht mehr bestätigte (s. Tab. 7). Ein Grund hierfür könnte darin liegen, dass fünf Teilnehmer vorzeitig aus der Studie ausgeschieden waren (2 [HBOT] vs. 3 [Kontrolle]).

Tab. 7: Ergebnisse zur Wundgrößenreduktion venös bedingter Ulzera

Messzeitpunkt	Wundreduktion (HBOT)	Wundreduktion (Kontrolle)	WMD	95%-CI	p
6. Woche	35,7%	2,7%	33%	19% - 47%	0,00001
18. Woche	55,8%	29,6%	29,6%	-23,0% - 82,2%	0,27

Keine Daten fanden sich zu den folgenden vorgesehenen klinischen Endpunkten: Lebensqualität, Schmerzreduktion und Rezidivquote bei venösen Ulzera.

Resultate zu arteriell und druckbedingten Ulzera

Zu arteriellen und druckbedingten Ulzera konnten keine Studien identifiziert werden, die die Wirksamkeit der HBOT untersuchten.

Analyse von unerwünschten Nebenwirkungen

Zwei RCT (2; 42) stellten fest, dass keine Komplikationen nach der HBOT aufgetreten waren.

2.1.4 Diskussion

Das dargestellte Ergebnis dieser quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit stützt sich auf die Daten von sechs eingeschlossenen Untersuchungen, wobei fünf die Anwendung der HBOT bei diabetisch bedingten Wunden untersuchten.

Es fand sich ein signifikanter Nachweis, dass die HBOT die Heilung von Fußulzera bei Diabetikern begünstigte bzw. die Amputationsrate größerer Gliedmaßen reduzierte. Es konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass hierdurch auch die Heilung venös bedingter Läsionen beschleunigt wurde.

Sechs Studien, die über einen Zeitraum von elf Jahren publiziert wurden, mit den Ergebnissen von 191 Patienten, waren für die Datenanalyse verfügbar. Aufgrund der geringen Studienzahl waren nicht zu allen Fragestellungen Metaanalysen möglich. Weitere Probleme stellten die schlechte Studienqualität, die unterschiedlichen Einschlusskriterien für die Teilnehmer, die variablen klinischen Endpunkte sowie die spärlichen Informationen zu Methodik und Zielkriterien von vielen Studien dar. Die Gefahr für einen Auswahlfehler ist durchaus gegeben, da einerseits die Wundgröße bei Behandlungsbeginn in einigen Untersuchungen differierte und andererseits die Randomisierung nur schlecht beschrieben war. Ursprünglich waren Subgruppenanalysen in Bezug auf Wundgrad bei Aufnahme, Sauerstoffdosierung (Behandlungsprotokoll und Zahl der Sitzungen) und Vergleichstherapie geplant. Aufgrund der geringen Zahl der eingeschlossenen RCT und den unzureichenden Angaben in den Artikeln wurden die meisten jedoch für wenig aussagekräftig gehalten bzw. konnten nicht durchgeführt werden. Alleine der Einfluss der Behandlungshäufigkeit der HBOT und die Art der Kontrolle konnten für die diabetischen Ulzera untersucht werden. Die Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer waren nicht standardisiert und wurden oftmals nur unzureichend berichtet. Die diabetischen Fußläsionen wurden entweder nicht näher klassifiziert (42), als seit sechs Wochen bestehende Wunden (2) oder entsprechend der Einteilung nach Wagner (56; 102; 118) beschrieben. Das therapeutische Regime war in allen Untersuchungen vergleichbar: Die Sauerstoffdosierung betrug zwischen 2,2 ATA (56) und 3,0 ATA (42). Auch die Zahl der Behandlungen war ähnlich – mit einer Ausnahme von lediglich vier Sitzungen über vier Wochen (42).

Metaanalysen waren für diabetische Fußulzera bezüglich des Anteils an Patienten mit einer kompletten Heilung nach dem Therapieende und des Risikos für größere bzw. kleinere Amputationen durchführbar. Für die Zahl der kompletten Heilungen nach Behandlungsende konnte ein schwach signifikanter Effekt der HBOT nachgewiesen werden. Ebenso war das RR für eine größere Gliedmaßenamputation in der HBOT-Gruppe signifikant geringer. Obwohl die Heterogenität keine Rolle spielte, muss man bei der Bewertung berücksichtigen, dass 40 % der analysierten Patienten aus einer Studie (56) kamen. Die hieraus berechnete NNT von 5 muss deshalb ebenfalls mit Vorsicht beurteilt werden. Eine HBOT sollte jedoch durchgeführt werden, sofern entsprechende Möglichkeiten vorhanden sind und eine Kosten-Nutzen-Rechnung angestrebt wurde. In Bezug auf das Risiko für kleinere Amputationen konnten diese positiven Ergebnisse nicht bestätigt werden. Weiterhin war in einer RCT (102) berichtet worden, dass eine signifikante Wundgrößenreduktion nach Therapieende festgestellt worden war, die aber nach weiteren zwei Wochen nicht mehr signifikant war. Die beiden nicht-klinischen Endpunkte – Veränderungen der transkutanen Sauerstoffspannung während der Therapiesitzung und deren absolute Werte in Experimental- und Kontrollgruppe – zeigten eine signifikante Verbesserung unter der HBOT und bestätigten dadurch den vermuteten Effekt. Insgesamt sind diese Ergebnisse vergleichbar mit denen eines früheren Reviews (168). In Bezug auf die Lebensqualität und die Langzeitergebnisse nach der HBOT konnten keine Erkenntnisse gewonnen werden, da hier entsprechende Daten fehlen. Abidia et al. stellten eine Kostenanalyse vor, die im Mittel eine jährliche Einsparung von 296000 britischen Pfund pro Patient verspricht (56). Entscheidend hierfür ist ein Rückgang der Zahl der Arztbesuche für die Verbandswchsel auf 34 im Vergleich zu 137 in der Kontrollgruppe. Allerdings finden sich keine Angaben, wie diese Werte berechnet wurden.

Die Wirksamkeit der HBOT zur Behandlung venöser Ulzera beurteilte nur eine kleine Studie von Hammarlund et al. (77). Diese stellte eine signifikante Reduktion der Wundgröße sechs Wochen nach der Therapie fest. Allerdings bestätigte sich dieses Ergebnis nicht im nächsten Beobachtungszeitraum nach der 18. Woche.

Zu arteriell bedingten Ulzera und Dekubitus-Läsionen konnten keine relevanten Untersuchungen gefunden werden, weshalb der Effekt der HBOT nicht evaluiert werden

konnte. Keine der aufgenommenen RCT berichtete über schwere unerwünschte Nebenwirkungen. Aussagen zum Risiko-Nutzen-Verhältnis waren so unmöglich. Die möglichen Komplikationen sollten dennoch bei der Entscheidung zu einer HBOT mitberücksichtigt werden.

Bei der Bewertung aller Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit ist stets ein potentieller Publikationsfehler zu erwägen. Obwohl alle möglichen Anstrengungen unternommen wurden, unpublizierte Daten zu finden, ist nicht gänzlich auszuschließen, dass dieser Review v.a. Studien berücksichtigt, die eine HBOT eher favorisiert. Die geringe Zahl der eingeschlossenen Untersuchungen bzw. der Teilnehmer und die methodischen Unzulänglichkeiten limitieren zusätzlich die Aussagekraft dieser Übersichtsarbeit. Weitere große, methodisch einwandfreie RCT müssen deshalb geplant und durchgeführt werden, um einen relevanten Effekt der HBOT bei diesem gesundheitsökonomisch relevanten Erkrankungsspektrum nachzuweisen.

2.2 Review zur Wirksamkeit der HBOT bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls (21; 109)

2.2.1 Hintergrund

Definition

Der Schlaganfall ist definiert als ein neu aufgetretenes, neurologisches Defizit aufgrund einer akuten Durchblutungsstörung des Gehirns (18). Als Ursachen kommen thromboembolische Gefäßverschlüsse oder spontane Gefäßrupturen, die zu einer Hämorrhagie des Hirnparenchyms führen, in Frage.

Epidemiologie und volkswirtschaftliche Bedeutung

73 - 86 % aller Schlaganfälle sind durch eine zerebrale Ischämie bedingt (160). Berechnungen der Weltgesundheitsorganisation zufolge ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache. Murray und Lopez schätzten, dass im Jahre 1990 ca. 4,4 Millionen Menschen weltweit direkt oder indirekt an den Folgen eines cerebralen Insultes gestorben sind (127).

Bedeutsam sind die volkswirtschaftlichen Folgen für den Patienten und die Gesellschaft. Bei einem Drittel der Überlebenden ist ein Jahr nach dem Ereignis davon auszugehen, dass eine lebenslange, tägliche Betreuung nötig sein wird (18). Die Lebensqualität der Betroffenen ist deutlich v.a. durch kognitive Einschränkungen, Depressionen und motorische Defizite (z.B. Inkontinenz) reduziert (74). Zudem entstehen infolge des Schlaganfalls erhebliche Kosten für das jeweilige Gesundheitssystem: Für den Aufenthalt auf einer Spezialstation („Stroke Unit“) konnten Aufwendungen zwischen 3480 € und 5080 € ermittelt werden (43).

Standardisierte Behandlungsrichtlinien

Die Genese eines Insults findet auch bei den jeweils unterschiedlichen Behandlungsrichtlinien Berücksichtigung. Vor der Einleitung einer optimalen Therapie ist neben einer eingehenden klinischen Beurteilung eine entsprechende radiologische Diagnostik notwendig. Als Goldstandard gelten die computer- (CT) bzw. magnetresonanztomographische (MRT) Bildgebung, die einer symptomorientierten Untersuchung in der Differenzierung der Ursachen deutlich überlegen sind (169). Eine kontinuierliche Überwachung des neurologischen Status, der Vitalfunktionen und physiologischen Parameter (z.B. Blutdruck), die Frühmobilisation zur Vermeidung weiterer Komplikationen und eine wirksame Sekundärprophylaxe mit Acetylsalicylsäure sind die zentralen Behandlungsbausteine der Leitlinie der Europäischen Schlaganfallsinitiative (75). Eine intravenöse Thrombolyse wird nur unter strenger Beachtung der Kontraindikationen für die ersten drei Stunden nach dem Beginn der Symptome empfohlen. Außerhalb dieses Zeitraumes sollte sie nur als letzte therapeutische Option zum Zuge kommen, um eine Sauerstoffversorgung des infarzierten Hirngewebes aufrechterhalten zu können (6).

Momentaner Forschungsstand zur Anwendung der HBOT in der Therapie des Schlaganfalls

In den frühen siebziger Jahren wurde vermutet, dass eine adjuvante HBOT die Prognose eines Schlaganfalls verbessern könne (93). Die Grundlagenforschung konnte zeigen, dass die ionische Homöostase bei prolongiertem Verlauf nach einer ischämisch bedingten Hypoxie der Neurone empfindlich gestört wird, freie Sauerstoffradikale akkumulieren und in letzter Konsequenz einen irreversiblen Zelltod

verursachen (92). Diese Vorgänge können entweder sofort, stufenweise oder kontinuierlich innerhalb von Stunden oder Tagen einsetzen (144). Allerdings werden während der HBOT vermehrt freie Sauerstoffradikale gebildet, die für das Hirngewebe auch potentiell toxisch sein können. Von der HBOT verspricht man sich eine Reduktion dieser zerebralen Hypoxie und eine Verminderung des in der Folge entstehenden Hirnödems (84). Weitere erwünschte Effekte der Hyperoxie sind eine verminderte Lipidperoxidation, eine Verhinderung der Leukozytenaktivierung und die Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion (125). Die Penumbra – ein Gewebegebiet um das Infarktareal, in dem ein Blutfluss zwar noch möglich, aber durch das resultierende Hirnödem bedroht ist – kann durch eine gesteigerte Reperfusion vor weiteren Schäden geschützt werden (156).

Ziel dieser quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit war es deshalb, die Wirksamkeit und Sicherheit des adjuvanten Einsatzes der HBOT bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall zu prüfen.

2.2.2 Material und Methoden

Einschlusskriterien der Studien

Berücksichtigt wurden nur Ergebnisse von RCT. Die Analyse bezog sich auf die Daten jedes Studienteilnehmers – unabhängig von Alter oder Geschlecht –, der von einem akuten ischämischen Insult betroffen war. Eine Hirnblutung sollte als Ursache mittels CT- bzw. MRT-Bildgebung ausgeschlossen worden sein. Die adjuvante Anwendung der HBOT bzw. eine Placebo-Therapie als Kontrolle wurden in ihrer Wirksamkeit als Zusatz zu einer leitliniengerechten Behandlung verglichen. Die HBOT war mindestens einmal täglich mit Drücken zwischen 1,5 ATA und 3 ATA für 30 Minuten bzw. bis 120 Minuten durchgeführt worden.

Definition relevanter Studienendpunkte

Die lokalisierten Daten wurden zu folgenden drei Zeitpunkten ausgewertet:

1. Kurzfristiges Ergebnis: nach der Behandlung
2. Mittelfristiges Ergebnis: nach 4 - 8 Wochen
3. Langfristiges Ergebnis: am Ende des Follow-Ups

Ergebnisanalysen waren zu folgenden klinisch wichtigen Parametern geplant:

Primäre Endpunkte

- Mortalität
- Anteil an Patienten mit schwerwiegenden motorischen und sensiblen Funktionseinschränkungen (Unfähigkeit, sich selbständig anzukleiden oder zu essen, Bewusstseins Einschränkungen)

Sekundäre Endpunkte

- Anteil an Patienten mit einem bestimmten Punktwert auf einer Beurteilungsskala, der als „gutes neurologisches Outcome“ definiert war
- Ergebnisse funktioneller Beurteilungsskalen, wie z.B. der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Glasgow Outcome Scale, des Rancin Score oder Barthel-Index
- Durchschnittliches Volumen des infarzierten Gewebes in der CT- bzw. MRT-Bildgebung

Unerwünschte Nebenwirkungen

- Anteil an Patienten mit visuellen Störungen (kurz- oder langfristig)
- Anteil an Patienten mit Barotraumen (im Ohr, in Sinusoiden und Lunge; kurz- oder langfristig)
- Anteil an Patienten mit Schäden durch die Sauerstofftoxizität (kurzfristig)

Suchstrategie

Zur Identifizierung möglicher Studien wurde die Strategie der Cochrane Reviewgruppe (Cochrane Stroke Group) angewendet. Folgende Suchstrategie wurde für die systematische Recherche in der Datenbank Medline angewendet:

1. Cerebrovascular disorders/
2. exp Brain ischemia/
3. Carotid artery diseases/ or Carotid artery thrombosis/
4. exp Cerebrovascular accident/

5. exp Hypoxia-ischemia, brain/
6. Cerebral arterial diseases/ or Intracranial arterial diseases/
7. exp "Intracranial embolism and thrombosis"/
8. (brain or cerebr\$ or cerebell\$ or vertebrobasil\$ or hemispher\$ or intracran\$ or intracerebral or infratentorial or supratentorial or middle cerebr\$ or mca\$ or anterior circulation) adj5 (isch?emi\$ or infarct\$ or thrombo\$ or emboli\$ or occlus\$ or hypoxi\$).tw.
9. (isch?emi\$ adj6 (stroke\$ or apoplex\$ or cerebral vasc\$ or cerebrovasc\$ or cva or attack\$)).tw.
- 10.or/1-9
- 11.Hyperbaric Oxygenation/
- 12.Oxygen Inhalation Therapy/
- 13.Oxygen/ae, tu [Adverse Effects, Therapeutic Use]
- 14.atmospheric pressure/
- 15.Atmosphere Exposure Chambers/
- 16.(hyperbar\$ or HBO\$).tw.
- 17.(high pressure oxygen or 100% oxygen).tw.
- 18.((monoplace or multiplace) adj5 chamber\$).tw.
- 19.or/11-18
- 20.10 and 19
- 21.limit 20 to human

Diese Strategie wurde den jeweiligen Besonderheiten der folgenden Datenbanken angepasst: Cochrane Stroke Group Trials Register, CENTRAL, Embase, CINAHL und DORCTHIM. Zusätzlich wurde angestrebt, weitere unpublizierte Untersuchungen und Informationen über gerade laufende RCT durch Kontakte mit Experten in diesem Forschungsgebiet zu erhalten. Eine systematische Handsuche in Zeitschriften (Undersea and Hyperbaric, Hyperbaric Medicine Review, SPUMS, European Journal of Hyperbaric Medicine, Aviation, Space and Environmental Medicine Journal),

Büchern (96; 105; 137) und Kongressbänden (Undersea and Hyperbaric Medical Society, SPUMS, European Undersea and Baromedical Society, International Congress of Hyperbaric Medicine) vervollständigte die umfassende Literatursuche.

Studienidentifizierung

Alle mittels dieser Suchstrategie gefundenen Untersuchungen wurden von drei Autoren durchgesehen. Offensichtlich irrelevante Artikel wurden in diesem Stadium ausgeschlossen. Falls die Abstracts die Einschlusskriterien erfüllten, prüften drei Autoren deren Volltexte auf Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll.

Datenextraktion/Qualitätsbeurteilung

Die Daten der eingeschlossenen Studien wurden von drei Autoren unabhängig in eine standardisierte Datenextraktionstabelle übertragen, die für diesen Review erstellt worden war. Um weitere Informationen zu erhalten bzw. fehlende oder inkomplette Datensätze zu vervollständigen, wurden führende Wissenschaftler kontaktiert. Bei der Prüfung der methodischen Qualität der Originalarbeiten kamen folgende Kriterien nach einer adaptierten Methode nach Schulz zum Einsatz (155):

- Randomisierung,
- Zuteilungsprozess,
- Möglichkeit des Auftretens eines Auswahlfehlers nach der Zuteilung und
- Verblindung.

Statistische Auswertung

Die Analyse sah zunächst eine Testung auf eine potentielle Heterogenität der Daten mittels des I^2 -Tests vor. Sobald dieser positiv ausfiel ($I^2 > 30\%$), sollte zur Auswertung das „random-effects model“ herangezogen werden (37). Für den gegenteiligen Fall war die Zusammenfassung mit dem „fixed-effect model“ vorgesehen. Mögliche Ursachen und Effekte der Heterogenität wurden in spezifischen Sensitivitätsanalysen untersucht. Das RR sollte für dichotome Ergebnisse, der WMD für kontinuierliche Daten mithilfe der inversen Varianz-Methode berechnet werden. Zur Abschätzung der Signifikanz der Effekte wurden ferner die jeweiligen 95%-CI bestimmt. Funnel Plots sollten einen möglichen Publikationsfehler graphisch

darstellen. Wenn möglich, wurde auch die NNT bzw. NNH berechnet. Außerdem waren Sensitivitätsanalysen für fehlende Daten und bei schlechter Studienqualität vorgesehen. Folgende Untergruppen sollten gebildet und ausgewertet werden:

- Zeitraum zwischen der Erstmanifestation und der Durchführung der zugeteilten Therapie,
- angewandte Sauerstoffdosierung,
- Zahl der Behandlungssitzungen,
- Art der Kontrolltherapie und
- Infarktgröße zu Studienbeginn.

2.2.3 Ergebnisse

Bei der systematischen Suche wurden 962 potentielle Referenzen identifiziert. Nach der ersten Kontrolle wurden letztendlich 16 Artikel als relevant erachtet, wobei sechs weder als Volltext noch als Abstrakt vorlagen. Bei der weitergehenden Analyse wurden sieben Untersuchungen ausgeschlossen (s. Tab. 8).

Tab. 8: Ursachen, die zum Ausschluss der potentiell relevanten Studien führten

Studie	Ausschlussgründe
Sarno et al. (153)	Keine RCT (Fall Studie)
Holbach (87)	Keine RCT
Elinskii et al. (54)	Keine RCT (keine Kontrolle)
Efuni et al. (48)	Keine RCT (Fall Studie)
Kaasik (99)	Keine RCT (keine randomisierte Kontrolle)
Belokurov et al. (19)	Keine RCT (keine randomisierte Kontrolle)
Gusev et al. (72)	Review (nicht auf Schlaganfall bezogen)

Die verbleibenden drei RCT (9; 130; 150), die zwischen 1991 und 2003 publiziert worden waren, bildeten die Basis dieses systematischen Reviews. Genauere Details zu diesen Studien sind den Tabellen im Anhang (S. 103 ff.) zu entnehmen.

Studienbeschreibung

Anderson et al. untersuchten 39 Studienteilnehmer im Alter zwischen 20 und 90 Jahren, wobei Angaben zur Geschlechterverteilung fehlten (9). Es bestanden folgende Einschlusskriterien:

- Verdachtsdiagnose eines ischämischen Hirninfarktes,
- Punktergebnis > 20 Punkte in einem speziell für diese Studie entwickelten Test (0 = kein neurologisches Defizit; 100 = komplettes Defizit) und
- Erstmanifestation < zwei Wochen.

Alle Patienten wurden auf einer neurologischen Intensivstation betreut und erhielten täglich 400 Milligramm Vitamin A. Nach der randomisierten Zuteilung wurde die Experimentalgruppe in 15 einstündigen Sitzungen alle acht Stunden mit hyperbarem Sauerstoff (1,5 ATA) therapiert. Die Placebobehandlung erfolgte nach dem gleichen Regime mit Raumluft. Folgende Endpunkte wurden untersucht:

- Mortalität,
- Veränderungen einer gewichteten neurologischen Untersuchung (nach dem 5. Tag, der 6. Woche, sowie nach einem Jahr) und
- Infarktvolumen in der CT-Bildgebung (nach vier Monaten bzw. bei Tod).

34 Personen (13 Frauen; 21 Männer) im Alter zwischen 20 und 75 Jahren nahmen an der zweiten Studie (130) teil. Als Einschlusskriterien waren folgende Kriterien gefordert:

- typische neurologische Symptomatik eines Verschlusses der Arteria cerebri media,
- Punktwerte < 80 in der funktionalen Orgogozoskala (0 = größtes Defizit; 100 = kein Defizit) und
- Erstmanifestation < 24 Stunden.

Nach der Aufnahme in die Studie erhielten die Patienten neben einer neurologischen Intensivtherapie (pflegerische bzw. rehabilitative Maßnahmen, logopädische Betreuung und Ergotherapie) eine tägliche Behandlung mit 10000 Einheiten (E) Heparin (zweimal pro Tag je 5000 E). Das Studienprotokoll sah eine Randomisierung in eine

HBOT-Gruppe bzw. eine Kontrollgruppe vor. Die HBOT bestand aus täglichen Sitzungen über 40 Minuten, wobei Druckbereiche bis zu 2,5 ATA erzielt wurden. Die Placebothherapie sah das gleiche Protokoll bei Raumluft vor.

Als Endpunkte waren folgende Parameter definiert:

- Mortalität und
- Veränderungen in folgenden drei funktionellen Beurteilungstests (nach sechs Monaten, einem Jahr): Orgogozo-, Trouillas- und Rankin-Scale.

Rusyniak et al. (150) ermittelten Daten von 33 Teilnehmern (11 Frauen, 22 Männer). Die Patienten erschienen innerhalb von 24 Stunden mit den Symptomen eines Schlaganfalls in der Notaufnahme. Folgende Einschlusskriterien waren gefordert:

- Punktwert < 23 in der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (0 = kein Defizit; 30 = schwerstes Defizit) und
- Ausschluss einer Hirnblutung in der CT-Bildgebung

Anschließend wurden die Patienten randomisiert entweder dem HBOT- bzw. Placeboarm zugewiesen. Die HBOT bestand aus einer einmaligen, einstündigen Sitzung in einer Einzelkammer, in der Druckbereiche bis 2,5 ATA verwendet wurden. Die Kontrollgruppe erhielt normale Raumluft bei 1,14 ATA. Als Endpunkt wurden folgende Parameter erfasst:

- Mortalität (nach 90 Tagen),
- Veränderungen in drei funktionellen Beurteilungsskalen (NIHSS [nach 24 Stunden, 90 Tagen], modifizierter Rankin Scale, Barthel Index, Glasgow Coma Scale [nach 90 Tagen]),
- Anteil an Patienten (nach 24 Stunden, 90 Tagen) mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und
- Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen.

Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Studienqualität erwies sich insgesamt als gut bis sehr gut. Die Einzelheiten sind den folgenden Abschnitten zu entnehmen.

Randomisierung

Nur bei Rusyniak et al. war der genaue Ablauf der Randomisierung (versiegelte Briefumschläge) und verdeckten Zuteilung beschrieben (150). Aus den Artikeln der anderen beiden Autoren ging dies nicht eindeutig hervor.

Beschreibung der Studienteilnehmer

Alle Teilnehmer wiesen neurologische Symptome eines Schlaganfalls auf, dessen Erstmanifestation 24 Stunden zurücklag. Berücksichtigt wurden beide Geschlechter, wobei eine Untersuchung (9) keine Angaben zu deren Verteilung machte. Der Zeitraum zwischen der Erstmanifestation und der Aufnahme variierte zwischen den Studien: Nighoghossian et al. und Rusyniak et al. (130; 150) nahmen Patienten auf, die spätestens nach 24 Stunden zum ersten Mal von Ärzten gesehen worden waren, während Anderson et al. auch Betroffene noch zwei Wochen nach Auftreten eines Schlaganfalls in ihre Studie aufnahmen. Sowohl die Definition der Schlaganfallssymptomatik, als auch die Schwere zu Beginn der Therapie wurden von allen Autoren unzureichend beschrieben, so dass ein Vergleich der Daten problematisch war. Eine quantitative Auswertung der Zielparameter gestaltete sich als schwierig, da jeweils unterschiedliche neurologische und funktionelle Beurteilungsskalen verwendet wurden.

Verblindungstechnik

In allen drei Untersuchungen wurde eine Placebo-Behandlung mit der HBOT in ihrer Wirksamkeit verglichen. Anderson et al. und Rusyniak et al. verblindeten laut Protokoll die Untersucher (9; 150). Die abschließend beurteilenden Ärzte waren nur in der Studie von Anderson et al. verblindet (9). Keiner der Autoren testete den Erfolg seiner Verblindungsstrategie.

Angaben zu vorzeitigen Studienabbruchern

Anderson et al. (9) zählten zwölf vorzeitige Studienabbrucher, Nighoghossian et al. (130) sieben Patienten und Rusyniak et al. (150) ebenfalls sieben Teilnehmer (s.Tab. 9).

Tab. 9: Angaben zu den Ursachen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch führten

Studie	Abbruchursache	HBOT-Gruppe [Patientenanzahl]	Kontrollgruppe [Patientenanzahl]
Anderson et al. (9)	Verweigerung weiterer Behandlungen	3	1
	Verweigerung der Nachkontrolle	1	5
	Re-Insult	1	0
	Tod	2	2
Nighoghossian et al. (130)	Verschlechterung des klinischen Zustandes	1	4
	Myokardinfarkt	1	0
	klaustrophobische Attacken	1	0
	Tod	0	1
Rusyniak et al. (150)	Tod	1	2
	Keine Angaben	0	4

Spezielle Sensitivitätsanalysen bezüglich der möglichen Verteilung der Studienabbrecher waren nicht notwendig, da alle Autoren über den Verlauf aller eingeschlossenen Patienten unter der Angabe von Gründen berichteten.

Intention-to-treat-Analyse

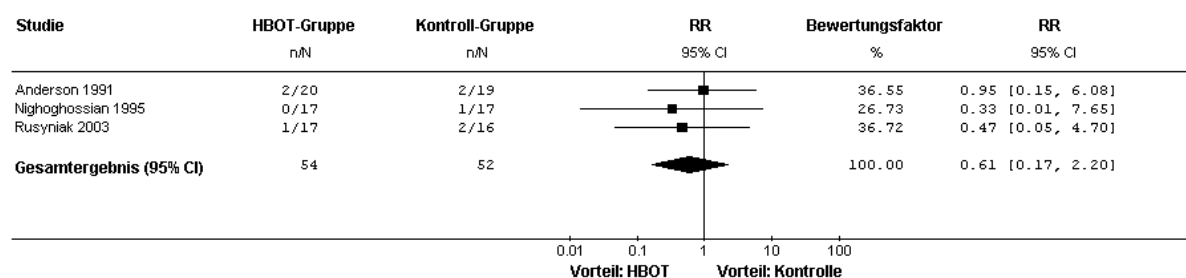
Berechnungen der NNH bzw. NNT wurden in zwei Untersuchungen (130; 150) durchgeführt, während Anderson et al. (9) bezüglich der Mortalität eine Intention-to-treat-Analyse anstrebten. Aufgrund der oben beschriebenen Problematik konnten die Daten der vorliegenden Studien nur für wenige klinisch relevante Zielparameter untersucht werden. In der Regel war nur eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse möglich.

Primäre Endpunkte

Mortalität nach drei bis sechs Monaten (Langzeit-Verlauf)

Bezüglich der Mortalität nach drei bis sechs Monaten konnten aus allen eingeschlossenen Studien die Ergebnisse von 106 Teilnehmern ausgewertet werden (s. Abb. 3). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität (6 % [HBOT] vs. 10 % [Kontrolle]). Das RR betrug für die Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff 0,61 (95%-CI: 0,17 - 2,2; $p = 0,45$). Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien ($I^2: 0\%$) ergaben sich nicht.

Abb. 3: Forest Plot zu den Effektivitätsdaten über den primären Endpunkt „Mortalität nach 6 Monaten“



Zum Endpunkt der schweren funktionalen Dysfunktion konnten keine Resultate ermittelt werden.

Sekundäre Endpunkte

Durchschnittlicher neurologischer Beurteilungs-Wert

Zum durchschnittlichen neurologischen Beurteilungs-Wert lieferten nur Anderson et al. Ergebnisse (9). Erfasst wurden die Daten zu folgenden drei Messzeitpunkten:

- Kurzzeitiger Verlauf: 5. Tag
- Mittelfristiger Verlauf: 6. Woche
- Langfristiger Verlauf: 1 Jahr

Ein besseres Ergebnis – d.h. ein geringer Punktwert – konnte in allen Beurteilungszeiträumen in der Kontrollgruppe beobachtet werden (s. Tab. 10).

Tab. 10: Punktwerte des durchschnittlichen neurologischen Beurteilungsscore

Messzeitpunkt	Punktwert (HBOT)	Punktwert (Kontrolle)	Standardfehler	95%-CI	p
5. Tag	43,8	38,5	5,3	7,5 - 18,1	0,42
6. Woche	31,4	28,3	5,6	15,1 - 26,2	0,13
1 Jahr	31,4	25,8	5,6	15,1 - 26,2	0,59

Verschiedene weitere funktionelle Beurteilungstests

Zu je zwei Messzeitpunkten (6. Monat, ein Jahr) konnte eine Verbesserung der motorischen Funktionen in einer Studie (130) mittels der Orgogozoscale (s. Tab. 11), des durchschnittlichen Trouillas Dysfunktionsscores (s. Tab. 12) und des modifizierten Rankin Scores (s. Tab. 13) bei den Patienten nachgewiesen werden, die mit hyperbarem Sauerstoff behandelt worden waren. Statistisch signifikant war dieses Ergebnis allerdings nur bei Messungen der Orgogozoskala bzw. Trouillaskala nach einem Jahr.

Tab. 11: Ergebnisse der Orgogozoscale zur Beurteilung der motorischen Funktion

Messzeitpunkt	Punktwert (HBOT)	Punktwert (Kontrolle)	Standardfehler	95%-CI	p
6. Monat	72,9	54,7	18,2	-5,2 - 41,6	0,13
1 Jahr	78,2	50,3	27,9	4,0 - 51,8	0,02

Tab. 12: Ergebnisse des durchschnittlichen Trouillas Dysfunktionsscores zur Beurteilung der motorischen Funktion

Messzeitpunkt	Punktwert (HBOT)	Punktwert (Kontrolle)	Standardfehler	95%-CI	p
6. Monat	4,6	6,1	1,5	-1,2 - 4,4	0,27
1 Jahr	4,1	6,3	2,2	0,15 - 4,3	0,04

Tab. 13: Ergebnisse des modifizierten Rankin Score zur Beurteilung der motorischen Funktion

Messzeitpunkt	Punktwert (HBOT)	Punktwert (Kontrolle)	Standardfehler	95%-CI	p
6. Monat	2,6	3,2	0,6	0,18 - 1,4	0,13
1 Jahr	2,4	3,0	0,6	0,18 - 1,4	0,13

Rusyniak et al. berichteten über den Anteil an Patienten, die einen „günstigen“ Krankheitsverlauf aufwiesen, welcher durch bestimmte Punktintervalle verschiedener Beurteilungsskalen definiert war (150). Zu allen Messzeitpunkten zeigte sich im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Resultaten ein günstigerer, allerdings nicht signifikanter Verlauf nach der Kontrolltherapie (s. Tab. 14).

Tab. 14: RR für ein "gutes neurologisches Outcome" in verschiedenen Testverfahren

Verwendeter Test	Messzeitpunkt	RR (Kontrolle)	95%-CI	p
NIHSS	24 Stunden	1,8	0,8 - 6,2	0,14
Rankin Score	90 Tage	1,9	0,8 - 4,5	0,14
Glasgow Coma Scale	90 Tage	1,8	0,8 - 3,7	0,13
NIHSS	90 Tage	1,7	0,7 - 4,1	0,24

Die Aktivitäten im täglichen Leben wurden in einer Studie anhand des Barthel Index beurteilt (150). Bei der Auswertung wurde der Anteil an Patienten, der eine bestimmte Punktzahl erreichte, berechnet: Die Kontrollbehandlung erwies sich der HBOT knapp überlegen, wobei das Ergebnis nicht signifikant war (RR für einen guten Verlauf nach HBOT: 0,8; 95%-CI: 0,43 - 1,6; p = 0,6).

Durchschnittliches Volumen des infarzierten Hirngewebes

Anderson et al. stellten fest, dass vier Monate nach der HBOT das durchschnittliche Infarktareal innerhalb der Kontrollgruppe kleiner war (WMD: 20,2 cm³; 95%-CI: -13,4 - 53,8; p = 0,24) (9).

Analyse von unerwünschten Nebenwirkungen

Das Auftreten eines Barotraumas der Ohren unter der Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff wurde in einer Studie (150) beschrieben (RR: 2,8; 95%-CI: 0,1 - 64,9;

$p = 0,51$). Zusätzlich traten klaustrophobische Attacken als Problem während der Behandlung auf. Anderson et al. zählten 15 Teilnehmer (39%), die deshalb die Untersuchung nicht zu Ende führen konnten, was vermutlich eine Folge des sehr intensiven Behandlungsregimes war (9).

2.2.4 Diskussion

Das Ergebnis dieser quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit setzt sich aus den Daten dreier eingeschlossener RCT zusammen.

Es wurde kein Nachweis dafür erbracht, dass die adjuvante Anwendung der HBOT bei der Therapie eines akuten, ischämischen Insultes eine Prognoseverbesserung der Mortalität sowie der körperlichen Funktionen bedingen kann. Es zeigte sich in einer Studie (130) eine signifikante Verbesserung nach der HBOT im Trouillas Dysfunktionstest und in einem deskriptiven klinischen Bewertungsbogen (Orgogozo-scale) nach einem Jahr. Allerdings konnten diese ermutigenden Ergebnisse in den Funktionsskalen anderer Studien nicht bestätigt werden.

Drei Studien, die über den Zeitraum von zwölf Jahren veröffentlicht wurden, gingen mit den Resultaten von insgesamt 106 Teilnehmern in diese Metaanalyse ein. Aufgrund der geringen Datenmenge waren die meisten geplanten Auswertungen nicht möglich. Ein weiteres großes Problem stellten die vielen unterschiedlichen funktionalen Beurteilungstests und die damit verbundene immense Skalenheterogenität dar. Eine gewichtete Zusammenfassung der Daten war deshalb nicht möglich. Der Sinn einer Auswertung der Ordinalskalen, wie z.B. Rankin oder Trouillas Scale, erscheint einer Untersuchung (165) zufolge als fraglich, um durchschnittliche Werte für Patientengruppen zu berechnen. Außerdem ist zu kritisieren, dass tendenziell schwerwiegende Infarktfolgen vielen geringen Defiziten gleichgesetzt werden und es somit schwierig ist, den Schweregrad eines Insultes adäquat einschätzen zu können (135). Ein Review zählte den NIHSS und Barthel Index zu den verlässlichsten Schlaganfallsscores (35). Variable Zeitintervalle zwischen der Erstmanifestation und Aufnahme in die Untersuchung, unterschiedliche Sauerstoffdosen oder Behandlungsprotokolle machten eine Aussage ebenfalls problematisch. Besonders deutlich wurde dies beim Vergleich der verwendeten therapeutischen Regime: Rusyniak et al. testeten die Wirksamkeit einer einmaligen Sitzung bei

2,5 ATA (150), während Nighoghossian et al. zehn tägliche Anwendungen (130) bzw. Anderson et al. 15 Behandlungen alle acht Stunden mit Drücken von jeweils 1,5 ATA durchführten (9). Eine Empfehlung bezüglich des erfolgversprechendsten Therapieprotokolls konnte dieser Review deshalb nicht geben. Die Subgruppenanalysen, die diese Punkte berücksichtigen sollten, waren aufgrund der wenigen zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich. Eine zusammenfassende Analyse bezüglich klinisch bedeutsamer Parameter war nur für die Mortalität möglich. Eine statistisch signifikante Reduktion konnte für die HBOT-Gruppe nicht nachgewiesen werden. Bei dieser Bewertung spielte die Heterogenität keine Rolle (I^2 : 0 %). Die deskriptive Auswertung der Schlaganfallsscores bzw. der funktionalen Beurteilungsskalen zeigte ein uneinheitliches Bild: Die von Nighoghossian et al. getesteten Orgogozo-, Trouillas- und modifizierten Rankin Scale wiesen tendenziell bessere Werte für die HBOT-Gruppe auf, die für die ersten beiden Tests im langfristigen Verlauf signifikant waren (130). Diese positiven Trends konnten allerdings in den anderen beiden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Eine Verminderung des Infarktolumens als Folge der HBOT konnte nicht nachgewiesen werden. Daten zu Veränderungen der Lebensqualität dieser Patienten standen für eine Beurteilung nicht zur Verfügung.

Bezüglich der unerwünschten Nebenwirkungen wurden ein Fall eines Barotraumas der Ohren (150) bzw. das Auftreten von klaustrophobischen Attacken bei 15 Patienten beschrieben (9). Schwerwiegende Komplikationen, wie Kammerbrand oder pulmonale Barotraumen, fanden keine Erwähnung. Unter strenger Beachtung dieser gefährlichen Folgen kann die HBOT deshalb als sichere und nebenwirkungsarme Intervention bezeichnet werden.

Eine abschließende Beurteilung dieser quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit muss ferner einen potentiellen Publikationsfehler beachten. Es ist nicht gänzlich auszuschließen, dass Untersuchungen, die die Anwendung der HBOT in einem schlechten Licht erscheinen lassen, nicht publiziert wurden. Aufgrund der momentan unzureichenden Datenlage ist die Durchführung weiterer groß angelegter RCT zu diesem Thema wünschenswert, die v.a. neue Informationen zu einem dem Schweregrad entsprechenden Behandlungsprotokoll oder dem optimalen Therapiebeginn liefern können.

2.3 Review zur Wirksamkeit der NBOT bzw. HBOT zur Behandlung von Migräne und Clusterkopfschmerzen (22; 153)

2.3.1 Hintergrund

Zu den häufigsten akuten, primären Kopfschmerzarten zählen neben dem Spannungs-, v.a. der Migräne- und der Clusterkopfschmerz. Diese beiden Typen verursachen außerordentlich schwere Beeinträchtigungen und Begleitsymptome. Migräne- und Clusterkopfschmerz sind aufgrund ihres Symptomkomplexes, des Krankheitsverlaufes, Schmerzcharakters und der Lokalisation klar voneinander abzugrenzen (79).

Migränekopfschmerz

Definition

Pulsierende, pochende, häufig halbseitige, anfallsartige Kopfschmerzen definieren eine Migräneattacke. Typischerweise nehmen sie bei körperlicher Anstrengung an Intensität zu und treten in Verbindung mit vegetativen Begleiterscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Lichtscheu, Lärm- und Geruchsempfindlichkeit auf (79). Eine Aura geht bei 15 % der Patienten einer Migräneattacke voraus. Die Zeitdauer zwischen den einzelnen Attacken beträgt zwischen vier und 72 Stunden. Kinder haben oft kürzere Anfälle, die sich durch ein häufigeres Auftreten von Übelkeit und Erbrechen auszeichnen (123).

Epidemiologie und volkswirtschaftliche Bedeutung

6 - 7 % der Männer und 15 - 18 % der Frauen leiden unter Migräneattacken (149). Frauen, bei denen die Lebenszeitprävalenz für eine Migräne größer als 25 % ist, sind bis zu dreimal häufiger betroffen als Männer.

Folgen von schwerer Migräne sind eine signifikant stärkere Behinderung und eine höhere Arbeitslosigkeit (119). Schätzungen zufolge verursacht der entstehende Produktivitätsausfall bei den amerikanischen Arbeitgebern Kosten zwischen 5,6 und 17,2 Milliarden US\$ pro Jahr (89; 138).

Clusterkopfschmerz

Definition

Die Definition der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (79) beschreibt den Cluster-Kopfschmerz als einen attackenartig auftretenden, einseitigen, extremen Schmerz. Das Punctum maximum projiziert sich meist auf den retroorbitalen Bereich. Typischerweise treten zeitgleich autonome Symptome, wie Rhinorrhoe, Lakrimation oder ein passageres Horner-Syndrom (Miosis, Ptosis, Enophthalmus) auf.

Die Clusterattacken beginnen gewöhnlich zur Nachtzeit und treten bis zu achtmal am Tag auf. Unterschieden werden ein episodischer Verlauf in 80 % der Fälle, wobei ein direkter Wechsel aus Krankheits- und symptomfreien Phasen besteht, und der wesentlich seltenere chronische Verlauf, der durch den Auftritt von einer „Cluster-Periode“ gekennzeichnet ist, die entweder durchgehend über den Zeitraum von mehr als einem Jahr andauert oder in der die symptomfreien Zwischenphasen kürzer als zwei Wochen sind.

Epidemiologie und volkswirtschaftliche Bedeutung

In großen amerikanischen Studien wurde herausgefunden, dass ca. 0,2 % der Bevölkerung von Clusterkopfschmerzen betroffen sind (120; 149). Verwandte ersten Grades sind im Vergleich zur Normalbevölkerung fünf bis achtzehnmal häufiger betroffen. Vererbungsfaktoren konnten bisher allerdings noch nicht identifiziert werden. Das Geschlechterverhältnis zwischen Männern und Frauen beträgt 3:1. Volkswirtschaftliche Auswirkungen waren bisher nicht Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Standardisierte Behandlungsrichtlinien

Die Behandlung von Kopfschmerzen gliedert sich in eine akute und präventive Therapie. Das Akutmanagement orientiert sich ausschließlich an den aktuellen Symptomen. Vorbeugende Maßnahmen zielen auf eine Reduktion der Anfallsfrequenz und -intensität bzw. eine Verbesserung der Lebensqualität und Motorik ab. In Untersuchungen konnte für die Kopfschmerzbehandlung gezeigt werden, dass Betroffene, die unter sehr schweren Attacken leiden oder bei denen die Akutmedikamente nicht mehr wirken, eine bessere Prognose für Schmerzfreiheit haben.

Migränebehandlung

Bei der Therapie akuter Migräneanfälle werden unspezifisch wirksame Medikamente (z.B. nichtsteroidale Analgetika) oder spezifische Wirkstoffe (Sumatriptan, Ergotamin und Dihydroergotamin) empfohlen (64). In der Mehrzahl der Fälle können die Attacken sofort beendet werden, wobei die Beschwerden nach 48 Stunden rezidivieren können (17). Eine stationäre Behandlung ist in der Regel nicht nötig. Es hat sich gezeigt, dass die Zahl derer, die nicht mehr auf die Medikamente ansprechen, sehr klein ist. Für diese Patientengruppe besteht die Option der intravenösen Applikation von Dihydroergotamin, Analgetika und Antiemetika. Die HBOT könnte evtl. eine weitere therapeutische Möglichkeit darstellen. Zur Sekundärprävention werden Wirkstoffe wie Betablocker, Amitriptylin, Valproat oder Gabapentin, die kognitive Verhaltenstherapie und Entspannungs- bzw. Biofeedbackverfahren empfohlen (64).

Clusterkopfschmerztherapie

Sumatriptan und die Inhalation von 100% Sauerstoff (engl.: normobaric oxygen therapy; NBOT) werden zur Terminierung von akuten Clusterkopfschmerzen angewendet. Ein präventives Therapieregime ist allerdings nicht klar definiert: Protektive Effekte wurden für die Einnahme von Ergotamin, Verapamil, Lithium und Steroiden nachgewiesen (52). Für das Patientenkollektiv der Therapieversager wurden in den letzten Jahren ermutigende Ergebnisse chirurgischer Eingriffe, z.B. der tiefen hypothalamischen Stimulation publiziert (122). Eine weitere potentielle Option könnte für diese Fälle die HBOT darstellen.

Momentaner Forschungsstand zur Anwendung der HBOT und NBOT in der Therapie und Prophylaxe von Migräne und Clusterkopfschmerzen

Klinische Erfolge der Sauerstoffanwendung in der Kopfschmerzbehandlung wurden schon 1956 veröffentlicht (88). Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus wurde in der sauerstoffbedingten Vasokonstriktion peripherer Zerebralgefäße vermutet (94). Allerdings wurde auch die für das Hirngewebe potentiell toxische Wirkung des Sauerstoffs erkannt: Der hohe physikalische Druck verursacht infolge des oxidativen Stresses die Bildung freier Sauerstoffradikale (173). In der Wirkung als Serotoninagonist bzw. als Modulator der Substanz-P-Antwort wurden weitere

mögliche therapeutische Effekte vermutet (40; 41). Diese Neurotransmitter spielen erwiesenermaßen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne (76). Deshalb könnte deren Beeinflussung durch die HBOT eine weitere Behandlungsoption bieten (161).

Diese quantitative, systematische Übersichtsarbeit untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von NBOT bzw. HBOT zur Behandlung von Migräne- und Clusterkopfschmerzen.

2.3.2 Material und Methoden

Einschlusskriterien der Studien

Alle RCT, die die Wirksamkeit von HBOT und NBOT bei Patienten mit Migräne- (mit/ohne Aura) und Clusterkopfschmerzen untersuchten, sollten in diese Untersuchung aufgenommen werden. Keine Einschränkungen bestanden bezüglich des Alters oder Geschlechts der Studienteilnehmer. Die Klassifikation der Kopfschmerzen erfolgte entsprechend der Definitionen der International Headache Society (79). Jede Behandlungsform mit Sauerstoff bei normalen Umgebungsdrücken und Drücken über 1,0 ATA sollte berücksichtigt werden. Als Kontrolltherapien waren alle anerkannten therapeutischen Optionen zugelassen.

Definition relevanter Studienendpunkte

Die Daten sollten jeweils nach Kopfschmerz- und Behandlungstyp getrennt ausgewertet werden. Folgende klinischen Endpunkte waren dabei von Relevanz:

Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit als Akutbehandlung

- Anteil an Patienten mit kompletter Remission bzw. fast vollständiger Schmerzreduktion zu zwei Messzeitpunkten (Migräne: nach einer bzw. zwei Stunden; Cluster: nach 15 bzw. 30 Minuten)
- Anteil an Patienten, die über 24 Stunden schmerzfrei blieben

Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit als präventive Maßnahme

- Attackenhäufigkeit
- Zeitraum bis zur Einnahme von Notfallmedikamenten
- Zahl der Kopfschmerz- bzw. der krankheitsbedingten Fehltag

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit als Akutbehandlung

- Grad der Kopfschmerzlinderung bzw. -intensität, der motorischen Funktion bzw. Behinderung
- Zeitdauer der Schmerzfreiheit zum Messzeitpunkt (Migräne: nach vier Stunden; Cluster: nach zwei Stunden)
- Anteil an Patienten, die entweder Notfallmedikamente benötigten, eine bleibende Schmerzfreiheit von 48 Stunden hatten, unter Photophobie, Phonophobie oder Übelkeit und Erbrechen litten (nur Migränepatienten)

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit als präventive Maßnahme

- Zahl der von den Patienten berichteten Behandlungserfolge
- Häufigkeit von Attacken, die von den Betroffenen als „schwer“ eingestuft wurden
- Ergebnisse von Schmerzintensitätsskalen bzw. Fragebögen zur Lebensqualität, motorischen Funktion bzw. Behinderung und des ermittelten Kopfschmerzindex

Unerwünschte Nebenwirkungen/Sicherheit

- Anteil an Patienten mit visuellen Störungen (kurz- oder langfristig)
- Anteil an Patienten mit Barotraumen (im Ohr, in Sinusoiden und Lunge; kurz- oder langfristig)
- Anteil an Patienten mit Schäden durch die Sauerstofftoxizität (kurzfristig)

Suchstrategie

Eine systematische Literatursuche, die auf keinen Sprachraum begrenzt war, berücksichtigte folgende Datenbanken: CENTRAL, Medline, Embase, CINAHL und

DORCTHIM. Folgende Suchstrategie, die die Autoren den Besonderheiten der jeweiligen Datenbank anpassten, wurde für Medline verwendet:

1. Headache/
2. exp Headache Disorders/
3. (headache\$ OR migrain\$ OR cephalgi\$ OR cephalalgi\$ OR cluster).tw.
4. or/1-3
5. Hyperbaric Oxygenation/ Oxygen Inhalation Therapy/
6. Oxygen/ae, tu, to [Adverse Effects, Therapeutic Use, Toxicity]
7. Hyperoxia/
8. Atmosphere Exposure Chambers/
9. (hyperbar\$ or HBO\$).tw.
10. (high pressure oxygen or 100% oxygen).tw.
11. ((monoplace or multiplace) adj5 chamber\$).tw.
12. or/5-12
13. 4 and 13
14. limit 14 to human

Zusätzlich bemühten sich die Reviewer um die Identifikation nicht publizierter Untersuchungen. Experten auf dem Gebiet der Migräne- bzw. Clusterkopfschmerzbehandlung und der HBOT wurden kontaktiert, um Daten aktuell laufender Studien und nicht veröffentlichte Artikel zu erhalten. Eine systematische Handsuche in entsprechenden Büchern (96; 105; 137), Zeitschriften (Undersea and Hyperbaric Medicine; Hyperbaric Medicine Review; SPUMS; European Journal of Hyperbaric Medicine; Aviation, Space and Environmental Medicine Journal) und Kongressbänden (Undersea and Hyperbaric Medical Society, SPUMS, European Undersea and Baromedical Society, International Congress of Hyperbaric Medicine) bildete den Abschluss.

Studienidentifizierung

Nach der ersten Suche schlossen zwei Reviewer zuerst diejenigen Referenzen aus, die die Einschlusskriterien offensichtlich nicht erfüllten. Anschließend wurden die Volltexte von drei Autoren unabhängig voneinander gelesen, um deren Eignung für den Einschluss in die Übersichtsarbeit zu beurteilen.

Datenextraktion/Qualitätsbeurteilung

Die Ergebnisse zu den angegebenen Studienendpunkten übertrugen drei Autoren in Datenextraktionstabellen, die speziell für diesen Review entwickelt worden waren.

Die Studienqualität wurde mittels einer adaptierten Methode von Schulz aufgrund folgender Kriterien beurteilt (155):

- Randomisierung,
- Zuteilungsprozess,
- Möglichkeit für das Auftreten eines Auswahlfehlers nach der Zuteilung und
- Form der Verblindung.

Statistische Auswertung

Die Resultate von Patienten mit Migräne- und Clusterkopfschmerz wurden getrennt analysiert. Zur Prüfung der Heterogenität war der I^2 -Test geplant, wobei Werte $> 30\%$ für deren Signifikanz definiert waren und eine Auswertung mittels des „random-effect model“ vorgesehen war. Für den gegenteiligen Fall sollte das „fixed-effect model“ zur Anwendung kommen (37). Das RR wurde zur Zusammenfassung dichotomer Daten herangezogen, während der WMD zur Beurteilung kontinuierlicher Zielgrößen mithilfe der inversen Varianzmethode bestimmt wurde. Falls die Artikel unterschiedliche Beurteilungsskalen für den selben Endpunkt benutzten, wurde ein standardisierter mittlerer Unterschied (SMD) berechnet. Nach Möglichkeit wurde auch eine Berechnung der NNT bzw. NNH angestrebt. Um die Signifikanz beurteilen zu können, war die Bestimmung der jeweiligen 95%-CI geplant. Die Möglichkeit eines Publikationsfehlers sollte anhand von Funnel Plots überprüft werden. Bei lückenhafter Datenlage sollten spezielle Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Dabei ging die „best case“-Annahme von dem Fall aus, dass alle der ursprünglich in

die Experimentalgruppe eingeschlossenen Patienten – im Gegensatz zum Studienarm, der die Placebo-Behandlung erhalten hatte – nur positive Ergebnisse erzielten. In der „worst case“-Annahme wurde entsprechend der umgekehrte Fall berechnet. Ähnliches war für den Fall schlechter Studienqualität geplant. Bei entsprechender Datenlage waren folgende Subgruppenbildungen zur Analyse vorgesehen:

- Applizierte Sauerstoffdosis (verwendete Druckbereiche, Sitzungsdauer, Zahl der Behandlungen),
- Migräne mit bzw. ohne Aura und
- Art der Kontrolltherapie.

2.3.3 Ergebnisse

In der systematischen Literatursuche konnten 23 potentiell relevante Artikel identifiziert werden. In einem ersten Durchgang wurden 14 Studien ausgeschlossen, wobei die Einzelheiten zu den Ursachen folgender Tabelle zu entnehmen sind.

Tab. 15: Ursachen, die zum Ausschluss der potentiell relevanten Studien führten

Ausgeschlossene Studien	Ausschlussgründe
Drummond et al. (45)	Keine RCT
Fife et al. (61)	Keine RCT (Fallstudie)
Fife et al. (58)	Review (keine neuen Daten)
Pascual et al. (139)	Keine RCT (Fallstudie)
Di Sabato et al. (40)	Keine RCT
Evers et al. (55)	Keine RCT
Di Sabato et al. (41)	Keine RCT
Mendizabal et al. (124)	Review (keine neuen Daten)
Green (67)	Review (keine neuen Daten)
Nilsson Remahl et al. (132)	Review (keine neuen Daten)
Ekbom et al. (53)	Review (keine neuen Daten)
Rozen (147)	Keine RCT (Fallstudie)

Rozen (148)	Review (keine neuen Daten)
Capobianco et al. (26)	Review (keine neuen Daten)

Die verbleibenden neun Studien wurden für die Datenanalyse dieses Reviews akzeptiert (39; 47; 59; 62; 83; 112; 128; 131; 171). Details zu diesen RCT sind dem Anhang (s. S. 103 ff.) zu entnehmen.

Studienbeschreibung

Fünf Untersuchungen (47; 59; 83; 128; 171) mit insgesamt 103 Teilnehmern beschäftigten sich mit der Therapie akuter Migräneattacken mittels hyperbaren Sauerstoffs. Die übrigen vier Artikel (62; 112) berichteten jeweils zur Hälfte über die Anwendung der NBOT bzw. HBOT bei 98 Clusterkopfschmerz-Patienten (39; 131). Fünf Studien wurden im Crossover-Design durchgeführt (62; 83; 112; 131; 171). Insgesamt wurden die Daten von 158 Betroffenen nach einer Experimentaltherapie mit Sauerstoff und von 155 nach einer Kontrollbehandlung analysiert.

Unterschiedliche Sauerstoffdosierungen pro Therapiesitzung wurden getestet. Alle Migräneuntersuchungen – mit der Ausnahme von Wilson et al., die die Wirkung des hyperbaren Sauerstoffs bei 2,4 ATA überprüften (171) – führten die HBOT bei 2,0 ATA durch. Die Gesamtexpositionszeit variierte zwischen 30 Minuten an drei aufeinander folgenden Tagen (47) und 60 Minuten als Einmalbehandlung (171). Bezüglich der Clusterkopfschmerzen sahen die beiden NBOT-Untersuchungen eine 15minütige Therapie vor (62; 112). Das Vorgehen zur Wirksamkeitstestung der HBOT bei 2,5 ATA variierte: Di Sabato et al. therapierten nur einmal für 30 Minuten (39), während Nilsson Remahl et al. sich für eine 70minütige Behandlung an mehreren aufeinander folgenden Tagen entschieden (131).

Alle Untersuchungsprotokolle mit der Ausnahme einer Studie (112) sahen den Vergleich mit einer Kontrollgruppe und eine doppelte Verblindungsstrategie vor. Bei den HBOT-Artikeln unterschied sich die Kontrollbehandlung folgendermaßen: normale Luft bei 1 ATA (39) bzw. bei 2 ATA (47; 83), 10 % Sauerstoff bei 2 - 2,5 ATA (59; 131) und NBOT (128; 171). Fogan et al. nutzten unbeschriftete Gaszylinder mit Luft oder Sauerstoff, um Patienten und beurteilende Ärzte zu verblinden (62).

Auch die jeweiligen Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien differierten. Hinsichtlich der Migräneuntersuchungen akzeptierten drei Autoren (59; 128; 171) Betroffene, deren Erkrankung von einem Neurologen bzw. Allgemeinarzt diagnostiziert worden war. Eftedal et al. (47) nutzten die offiziellen Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (79), Hill et al. (83) berücksichtigten hingegen die Definition des „Ad Hoc Comitee“ (AHC) des Nationalen Instituts für neurologische Erkrankungen und Blindheit (3). Zwei der Untersuchungen, die sich mit Clusterkopfschmerzen auseinandersetzten, gewichteten ebenso nach den Punkten der AHC (39; 62), während Nillson Remahl et al. (131) die Symptomatik nach den Kriterien des IHS bewerteten. Kudrow et al. definierten als einzige die Diagnose nicht, die zum Studieneinschluss führen sollte (112).

Die meisten Studien untersuchten die Wirksamkeit von Sauerstoff zur akuten Beendigung eines Kopfschmerzanfalls. Nur zwei Untersuchungen (47; 131) testeten die präventive Wirkung der NBOT bzw. HBOT. In der Regel wurde dabei die Wirkung des Sauerstoffs gegenüber einer inaktiven Kontrolle verglichen. Die Ausnahmen bildeten folgende beiden Studien:

- Kudrow et al. (112): sublingual zugeführte Ergotamintartrat Tabletten
- Myers et al. (128): NBOT

Die Autorengruppen beobachteten ihre Teilnehmer über eine Woche (131) bzw. zwei Monate (39; 47) jenseits des Behandlungszeitraumes.

Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien

Die methodische Qualität wurde als „mäßig“ bis „durchschnittlich“ beurteilt, wobei die Volltexte zweier Untersuchungen (59; 83) nicht vorlagen.

Randomisierung

In keiner Studie wurde der Randomisierungsprozess adäquat beschrieben. Eine Autorengruppe (39) konkretisierte die Randomisierung nicht, weshalb hier von keiner RCT ausgegangen wurde. Um deren Einfluss auf das Ergebnis zu evaluieren, wurden entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Gruppenzusammensetzungen in den Migränestudien

Die Patientencharakteristika der jeweiligen Therapiegruppen waren in allen Studien nur unzureichend beschrieben. Alle Teilnehmer wurden mittels der Kriterien anerkannter Organisationen beurteilt oder durch Neurologen bzw. Allgemeinmediziner diagnostiziert und überwiesen. Wilson et al. akzeptierten nur Patienten, bei denen schon mindestens seit 18 Monaten eine Migräne mit Aura diagnostiziert worden war (131). Zwei bis acht Attacken pro Monat innerhalb des letzten Vierteljahres waren hingegen die Einschlussvoraussetzungen für die Studie von Eftedal et al. (47), weil sie in erster Linie die prophylaktische Wirkung prüften. Alle anderen Untersuchungen nahmen Patienten während einer akuten Migräneattacke auf, da diese den Schwerpunkt auf die Erforschung der Akuttherapie legten.

Gruppenzusammensetzungen der Clusterkopfschmerzstudien

Auch hier wurden die Definitionen der gleichen Gesellschaften (3; 79) herangezogen. Kudrow et al. verzichteten auf eine Definition der genauen Einschlussdiagnose (112). Nilsson Remahl et al. untersuchten sowohl Betroffene mit episodischen, als auch chronischen Schmerzen, die mindestens sechs Attacken in der vorherigen Woche erfahren und bei denen diese erfahrungsgemäß mindestens über die nächsten vier Wochen angedauert hatten (131). In ihrer „floriden“ Phase wurden episodische Clusterpatienten von Di Sabato et al. untersucht (39). Keine Erwähnung zur Zusammensetzung der Therapiegruppen fand sich bei Kudrow et al. (112) und Fogan et al. (62).

Verblindungstechnik

Die Autoren wandten folgende Verblindungsstrategien an: Di Sabato et al. (39) und Myers et al. (128) verblindeten nur den abschließend beurteilenden Arzt, während alle anderen Studien zusätzlich noch die Patienten und Versuchsleiter in Unkenntnis über die Behandlung ließen. Kudrow et al. führten als einzige keine Verblindung durch (112).

Zahl der vorzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Patienten

Eine Studie machte Angaben zu vorzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Studienteilnehmern (47). Insgesamt beendeten sechs Personen den kompletten

Therapiezyklus nicht (1 [HBOT] vs. 5 [Kontrolle]). Folgende Gründe wurden dabei angegeben:

- Klaustrophobische Anfälle (2 Personen)
- Technische Probleme mit der Überdruckkammer (1 Person)
- Infektion des oberen Respirationstraktes (1 Person)
- Pathologischer Röntgen-Thorax Befund (1 Person)
- Keine näheren Angaben (1 Person)

Innerhalb der Crossover-Studien wurde bei einigen Patienten nur eine Therapie durchgeführt (59; 62; 112). Bei Hill et al. wurde ein Teilnehmer nicht behandelt und schied somit aus der Untersuchung aus (83).

Intention-to-treat-Analyse

Die meisten Autoren führten eine Intention-to-treat-Analyse durch. Daten von Patienten, die ausgeschlossen worden waren, bevor eine Behandlung begonnen oder die Vergleichstherapie abgeschlossen war, wurden nicht berücksichtigt. Eftedal et al. stellten auf Anfrage weitere Rohdaten zur Verfügung, um eine Intention-to-treat-Analyse zu ermöglichen (47).

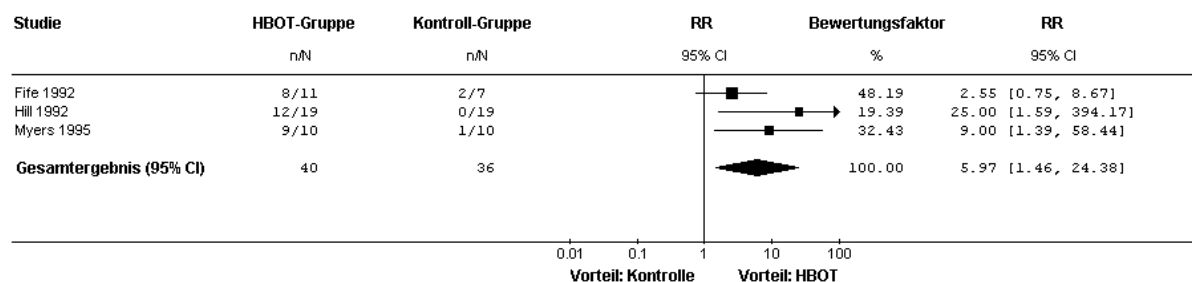
Primäre Endpunkte für Migränekopfschmerzen

Anteil an Patienten mit kompletter Remission einer akuten Attacke

Keine Studie berichtete über Patienten mit einer kompletten Remission. Allerdings gaben drei Untersuchungen im Crossover-Design (59; 83; 128) Daten über die Zahl von 43 Teilnehmern an, die innerhalb von 76 Sitzungen (40 [HBOT] vs. 36 [Kontrolle]) eine deutliche Reduktion ihrer Schmerzen nach einer 40- bis 45-minütigen HBOT erfuhren. Es zeigte sich eine signifikant größere Zahl an Patienten mit einer Remission von Kopfschmerzen nach einer Therapie mit hyperbarem Sauerstoff (RR: 5,97; 95%-CI: 1,46 - 24,38; $p = 0,01$) (s. Abb. 4). Eine signifikante Heterogenität konnte nachgewiesen werden ($I^2: 43 \%$). Deshalb erfolgte die Auswertung mittels des „random-effect model“. Die absolute Risikodifferenz zwischen HBOT- und Kontrollgruppe betrug 64 %. Entsprechend ergab sich für die

NNT, dass die Schmerzen der Hälfte aller behandelten Patienten (95%-CI: 1 - 2) gelindert werden konnten.

Abb. 4: Forest Plot zu Effektivitätsdaten über den primären Endpunkt „Anteil an Patienten mit kompletter Remission einer akuten Attacke“



Es fanden sich keine Studien, die die Auswirkungen der NBOT bezüglich dieses Parameters oder eine präventive Wirkung untersuchten.

Aussagen zur Prophylaxe von Attacken anhand der Zahl der Schmerztage

Es konnte nur eine Studie (47) mit 40 Teilnehmern (20 [HBOT] vs. 20 [Kontrolle]) zu diesem Endpunkt identifiziert werden. Bei der Analyse ergab sich keine signifikante Verminderung der durchschnittlichen Zahl an Schmerztage, die zu drei Zeitpunkten (nach einer, vier und acht Wochen) gemessen wurde (s. Tab. 16).

Tab. 16: Durchschnittliche Zahl der Kopfschmerztage nach der Therapie

Messzeitpunkt	HBOT [Tage]	Kontrolle [Tage]	Standardfehler	95%-CI	p
1. Woche	3,0	2,87	0,13	-1,15 - 1,41	0,84
4. Woche	2,52	2,27	0,25	-1,02 - 1,52	0,7
8. Woche	2,89	2,14	0,75	-0,56 - 2,06	0,26

Angaben zur Häufigkeit von Migräneattacken, Zeitdauer ohne Notfallmedikamente oder krankheitsbedingten Fehltagen konnten aufgrund fehlender Untersuchungen nicht gemacht werden. Ebenso untersuchte keine Studie die Wirksamkeit der NBOT zur Migräneprophylaxe.

Primäre Endpunkte für Clusterkopfschmerzen

Anteil an Patienten mit kompletter Remission einer akuten Attacke

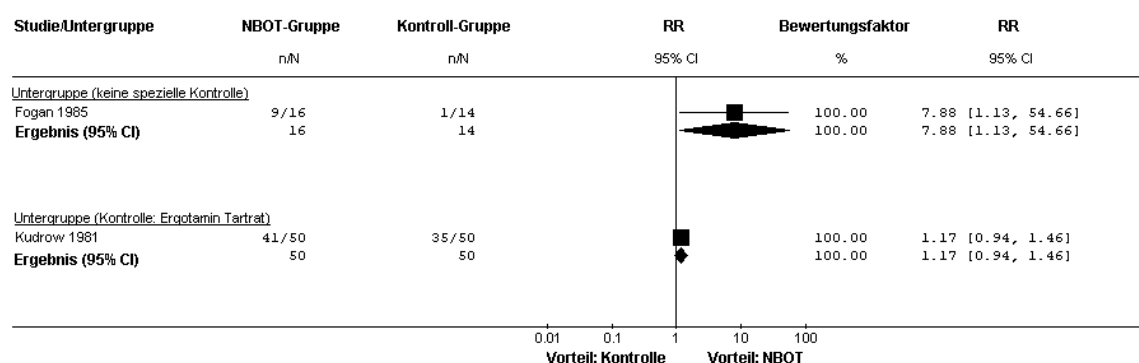
Nur eine kleine Untersuchung (39) über 13 Patienten, die mit hyperbarem Sauerstoff therapiert wurden, konnte folgendes, nicht signifikantes Ergebnis liefern: Innerhalb von 20 Minuten wurde bei sechs von sieben Patienten (86 %) ein akuter Clusterkopfschmerzanfall beendet (RR für die HBOT-Gruppe: 11,38; 95%-CI: 0,77 - 167,85; $p = 0,08$).

Der Einsatz der NBOT wurde zu diesem Endpunkt von zwei Studien (62; 112) beurteilt. Allerdings unterschied sich die getestete Kontrolltherapie, sodass eine zusammenfassende Auswertung nicht möglich war (s. Abb. 5).

Fogan et al. (62) testeten die NBOT vs. eine inaktive Kontrolle und identifizierten einen signifikant größeren Anteil an schmerzfreen Patienten in der Experimentalgruppe: 56 % (HBOT) vs. 7 % (Kontrolle) (RR: 7,88; 95%-CI: 1,13 - 54,66; $p = 0,04$). Die daraus berechnete NNT betrug 2 (95%-CI: 1 - 5).

Kudrow et al. (112) untersuchten 50 der insgesamt 69 Patienten in einer Studie im Crossover-Design. Sie verglichen die NBOT in der Experimentalgruppe mit der sublingualen Anwendung von Ergotamintartrat und fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen nach der Behandlung von mindestens sieben bis zehn Attacken: 82 % (NBOT) vs. 70 % (Ergotamintartrat) (RR: 1,17; 95%-CI: 0,94 - 1,46; $p = 0,16$).

Abb. 5: Forest Plot zu den Effektivitätsdaten über den primären Endpunkt „Anteil an Patienten mit kompletter Remission einer akuten Attacke“ unter dem Einfluss der Form der Kontrolltherapie



Keine der identifizierten Studien enthielt Daten zu den vorgesehenen Zielparametern, anhand derer die Wirksamkeit der Experimentalthherapie zur Prävention von Clusterattacken getestet werden sollte.

Sekundäre Endpunkte für Migränekopfschmerzen

Aussagen zur Akuttherapie anhand der Zahl der Patienten, die Notfallmedikamente benötigten

Die Untersuchung von Eftedal et al. (47) lieferte Zahlen von 40 Patienten zu diesem Endpunkt. Es zeigte sich keine signifikante Reduktion der Patientenzahl, die eine Notfallmedikation innerhalb der ersten Woche nach der Therapie in Anspruch nahm: 95 % (HBOT) vs. 80 % (Kontrolle) (RR für die Kontrolle: 0,84; 95%-CI: 0,64 - 1,11; $p = 0,23$) (s. Tab. 17) Eine durchgeführte Sensitivitätsanalyse bezüglich der Verteilung der Drop-Outs veränderte diese Aussage nicht („best case“-Annahme: RR: 0,94; 95%-CI: 0,75 - 0,19; $p = 0,63$). Die Analyse der „worst case“-Annahme konnte sogar für die Kontrolle eine signifikante Reduktion der Notwendigkeit einer Bedarfsmedikation zeigen (RR: 0,63; 95%-CI: 0,44 - 0,92; $p = 0,02$).

Aussagen zur Akuttherapie anhand der Zahl der Patienten, die nach der Behandlung über Übelkeit und Erbrechen klagten

Zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit für Übelkeit und Erbrechen nach der Behandlung konnten ausschließlich Daten einer Studie (47) herangezogen werden. Die Zahl der Untersuchungsteilnehmer, die nach der HBOT über Übelkeit und Erbrechen klagten, war nicht signifikant vermindert: 47 % (HBOT) vs. 60 % (Kontrolle) (RR in der Kontrollgruppe: 1,27; 95%-CI: 0,68 - 2,31; $p = 0,46$) (s. Tab. 17).

Die Sensitivitätsanalysen des „best case“ und „worst case“ bezüglich einer ungleichen Verteilung der Studienabbrecher veränderten dieses Ergebnis nicht (RR für „best case“-Annahme: 1,56; 95%-CI: 0,68 - 2,38; $p = 0,12$; RR für „worst case“-Annahme: 0,9; 95%-CI: 0,47 - 1,73; $p = 0,75$).

Tab. 17: Ergebnisdaten zu den sekundären Endpunkten „Anzahl an Patienten, die Notfallmedikamente benötigten“ bzw. „Anzahl an Patienten mit Übelkeit bzw. Erbrechen nach der Therapie“

Klinischer Endpunkt	HBOT [Patientenzahl]	Kontrolle [Patientenzahl]	RR	95%-CI	p
Einnahme von Notfallmedikamenten	18/19	12/15	0,84	0,64 - 1,11	0,23
Übelkeit/Erbrechen	9/19	9/15	1,27	0,68 - 2,31	0,46

Aussagen zur Akuttherapie anhand eines Schmerzintensitätsscores

Hierzu konnten Ergebnisse aus einer Untersuchung im Crossover-Design (171) über acht Patienten ausgewertet werden: Die Schmerzintensität – gemessen auf der visuellen Analogskala (0 = „kein Schmerz“; 10 = „stärkste Schmerzen“) – zeigte direkt nach der HBOT zwar geringere, aber nicht signifikante Werte: 3,5 Punkte (HBOT) vs. 6,3 Punkte (Kontrolle) (WMD: 2,8; 95%-CI: 4,69 - 10,29; p = 0,46). Auffällig war allerdings eine signifikant stärkere Schmerzreduktion nach der HBOT im Vergleich zu den Ausgangswerten (4,4 Punkte vs. 0,2 Punkte, p = 0,03).

Bezüglich der sekundären Endpunkte, die eine Beurteilung der prophylaktischen Wirksamkeit bei Migräneattacken ermöglichen sollten, konnten keine Daten aus den eingeschlossenen Studien ausgewertet werden.

Sekundäre Endpunkte zu Clusterkopfschmerzen

Aussagen zur Akuttherapie anhand des Anteils an Patienten, die über 48 Stunden schmerzfrei waren

Aus einer kleinen Studie (39) über 13 Teilnehmer konnten folgende nicht signifikanten Effektivitätsdaten zur HBOT extrahiert werden: In der Experimentalgruppe wurden 86 % der Patienten gezählt, die über 48 Stunden schmerzfrei waren (RR in HBOT-Gruppe: 11,38; 95%-CI: 0,77 - 167,85; p = 0,08).

Aussagen zur Akuttherapie anhand eines Schmerzintensitätsscores

Fogan et al. werteten in ihrer Untersuchung (Crossover-Design) die Veränderung eines Schmerzintensitätsscores (0 = keine Schmerzminderung; 3 = vollständige

Remission) aus (62). 16 Teilnehmer wurden mit einer NBOT behandelt, während 14 Betroffene in der Kontrollgruppe normale Luft inhalierten. Es zeigte sich keine signifikant stärkere Intensitätsreduktion des Schmerzes in der NBOT-Gruppe (WMD in der NBOT-Gruppe: 1,16; 95%-CI: -1,25 - 3,57; $p = 0,35$).

Möglichkeit zur Prävention von Attacken anhand der Auswertung des Kopfschmerzindex

Eine Studie (131) mit 16 Teilnehmern im Crossover-Design verglich die prophylaktische Wirksamkeit der Anwendung einer HBOT mit einer Kontrollbehandlung anhand des Kopfschmerzindex (HI). Zwölf Betroffene litten definitionsgemäß unter episodischem, vier unter chronischem Clusterkopfschmerz. Der verwendete HI ermittelte sich aus dem Produkt von Schweregrad (0 - 4) und der Summe der Clusterattacken. Die Behandlung wurde als effektiv angesehen, wenn der HI um mehr als 50 % in der Woche nach der Therapie im Vergleich zur Vorwoche abfiel. Es zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe 38 % der Teilnehmer eine effektive Minderung des Kopfschmerzindex erfuhren (HBOT: 36 %). Insgesamt konnte aber kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen festgestellt werden (RR für eine 50 % Reduktion des HI unter HBOT: 0,95; 95%-CI: 0,37 - 2,45; $p = 0,92$). Auch bei der Subgruppenanalyse von Patienten mit episodischen bzw. chronischen Clusterschmerzen ergab sich keine Veränderung des Bildes (RR für episodischen Cluster: 0,8; 95%-CI: 0,31 - 2,06; $p = 0,64$; RR für chronischen Cluster: 3,0; 95%-CI: 0,16 - 57,4; $p = 0,47$).

Analyse von Nebenwirkungen der HBOT/NBOT

Migränekopfschmerzen

Eftedal et al. (47) berichteten, dass zwei Patienten aufgrund von Klaustrophobie und je ein Betroffener wegen eines oberen Luftwegsinfektes bzw. eines pathologischen Röntgen-Thorax Befundes aus der Studie vorzeitig ausgeschieden seien.

2.3.4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit basieren auf den Daten von neun RCT, die über einen Zeitraum von 23 Jahren publiziert wurden.

Es fand sich ein signifikanter Nachweis, dass die HBOT erfolgreich zur Beendigung einer akuten Migräneattacke eingesetzt werden kann. Die Wirksamkeit der NBOT bzw. HBOT zur Beendigung einer akuten Clusterkopfschmerzattacke war allerdings nicht eindeutig aufzuzeigen.

Fünf Untersuchungen mit 103 Migränepatienten beurteilten die Wirksamkeit des hyperbaren Sauerstoffes zur akuten Behandlung (47; 59; 83; 128; 131). Mit der Therapie von Clusterkopfschmerzen bei 98 Betroffenen beschäftigten sich die übrigen vier Artikel, wobei je zwei RCT die NBOT (62; 112) bzw. HBOT (39; 131) prüften. Die methodische Qualität aller Studien konnte nur als durchschnittlich bis mäßig eingestuft werden: Der Randomisierungsprozess wurde in keinem Artikel adäquat beschrieben, eine Studie (112) wurde unverblindet durchgeführt und zwei eingeschlossene, unpublizierte Untersuchungen lagen nur als Abstrakts vor. Ein weiteres Problem stellte die geringe Zahl an Studienteilnehmern dar, weshalb es nicht möglich war, die akute und prophylaktische Wirkung der NBOT bei Migränepatienten zu untersuchen und die geplanten Subgruppenanalysen bezüglich der applizierten Sauerstoffdosis, Sitzungsdauer und Häufigkeit der Behandlungen durchzuführen. Weiterhin unterschieden sich die verwendeten Studienprotokolle in einigen Punkten: Fünf Studien (62; 83; 112; 131; 171) wurden im Crossover-Design durchgeführt. Außerdem nutzten die Autoren verschiedene Sauerstoffdosierungen und Therapiezyklen. So wandten Wilson et al. hyperbaren Sauerstoff bei 2,4 ATA (171), alle anderen Migräne-Untersuchungen aber bei 2,0 ATA an. Die Dauer einer Therapiesitzung betrug zwischen 30 und 60 Minuten. Eftedal et al. sahen ein Konzept mit drei Behandlungen vor (47), während die anderen Untersucher nur eine einmalige Anwendung untersuchten. Von den Clusterkopfschmerz-Untersuchungen applizierten die beiden NBOT-Studien Sauerstoff über 15 Minuten. Die Studien über die Anwendung von HBOT verwendeten Sauerstoff bei 2,5 ATA, Di Sabato et al. (39) über 30 Minuten innerhalb eines einmaligen und Nilsson Remahl et al. (131) über 70 Minuten in Form eines mehrmaligen Therapiezyklus. Eine Empfehlung für das optimale Therapieregime konnte dieser Review nicht liefern.

Eine Zusammenfassung von Effektivitätsdaten dreier Migränestudien (59; 83; 128) war nur für einen primären klinischen Endpunkt möglich: Es zeigte sich, dass eine 45minütige HBOT bei 2,0 ATA einen akuten Migräneanfall beenden konnte. Bei der

Bewertung dieses Ergebnisses muss allerdings berücksichtigt werden, dass eine signifikante Heterogenität (I^2 : 43 %) nachzuweisen war. Deshalb erfolgte die Metaanalyse mittels des „random effect model“. Die HBOT bietet sich als Behandlungsoption für Patienten an, bei denen sich die typischen Migräne-Medikamente als unwirksam herausgestellt haben (44). Als Routinetherapie ist sie nicht zu empfehlen, da eine stationäre Aufnahme und entsprechend hohe Kosten anfallen würden.

Die Wirksamkeit des Einsatzes der HBOT zur Terminierung akuter Clusterkopfschmerzen deutete sich nur schwach im Ergebnis einer sehr kleinen Untersuchung (39) an: Bei 86 % wurde die Attacke erfolgreich beendet und dieser Behandlungserfolg war auch noch nach 48 Stunden nachweisbar.

Außerdem zeigte sich überraschenderweise, dass die jahrzehntelang bestehende Empfehlung, eine NBOT (88) zur Terminierung von akuten Clusterkopfschmerzen durchzuführen, nur auf den Resultaten zweier Untersuchungen (62; 111) beruhte. Diese konnten nicht metaanalytisch zusammengefasst werden, da deren Kontrollbehandlungen unterschiedlich waren. Zudem fielen bei beiden Studien methodische Mängel auf, so dass die folgenden Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Fogan et al. (62) zeigten, dass nach einer 15minütigen NBOT ein signifikant größerer Teil der untersuchten 19 Patienten schmerzfrei war. Dies konnte in einer anderen Untersuchung (112) im Vergleich zur sublingualen Anwendung von Ergotamintartrat bestätigt werden. Allerdings war die Experimentaltherapie der medikamentösen Kontrollbehandlung nicht überlegen.

Für die weiteren getesteten Zielparameter konnten keine signifikanten Wirksamkeitsnachweise erbracht werden. Bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen hat sich die NBOT bzw. HBOT als eine sichere und komplikationsarme Intervention erwiesen: Eine Autorengruppe (47) erwähnte das Auftreten von klaustrophobischen Anfällen. In den anderen Artikeln wurden keine weiteren Komplikationen benannt. Die Möglichkeit schwerwiegender Folgen – pulmonale Barotraumen oder Verletzungen durch Kammerbrände – sollte bei der Therapieentscheidung aber mitberücksichtigt werden.

Obwohl alle Anstrengungen unternommen wurden, alle publizierten und nicht veröffentlichten Studien zu identifizieren, ist es dennoch möglich, dass v.a. Studien ausgewertet wurden, die positive therapeutische Resultate lieferten. Deshalb ist bei

der abschließenden Interpretation stets ein möglicher Publikationsfehler zu bedenken. Positive Effekte konnten für die Anwendung des hyperbaren Sauerstoffes bei Migränepatienten bzw. NBOT bei Clusterkopfschmerzen in der Akuttherapie nachgewiesen werden. Um hierfür allerdings klare therapeutische Empfehlungen herausgeben zu können, müssen weitere große RCT durchgeführt werden, insbesondere im Hinblick auf den Stellenwert der HBOT in der Migränebehandlung von Therapieversagern.

3 Diskussion und Ausblicke

Die Lösungsmöglichkeiten für eine bessere praktische Umsetzung der EBM werden im folgenden Titel eines Editorials beschrieben: „Getting evidence into practice needs the right resources and the right organisation“ (66).

Anwendungsmöglichkeiten von Ergebnissen systematischer Reviews in der Praxis

Im Laufe der letzten Jahre wurde der Vorteil evidenzbasierter Publikationen erkannt und entsprechend nach Möglichkeiten gesucht, diese in die praktische Arbeit zu integrieren. Folgende Punkte sind heute von zentraler Bedeutung: Einbindung in die Fortbildung des medizinischen Personals, Berücksichtigung bei der Erstellung von Health technology assessment (HTA) Berichten bzw. der Entwicklung von Leitlinien.

Spezielle Weiter- und Fortbildung

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass traditionelle Lehr- und Fortbildungsmethoden nicht mehr in der Lage sind, dem heutigen Anforderungsprofil gerecht zu werden. In Deutschland hat man in den letzten Jahren die Zeichen der Zeit erkannt und die EBM in die Aus- und Weiterbildung integriert: Seit 2002 existiert ein einheitliches „Curriculum Evidenzbasierte Medizin“, wobei dieses Themenspektrum auch in der neuen Approbationsordnung stärker berücksichtigt wurde. Die Effektivität von Kursen zu Methoden der Literaturrecherche oder der kritischen Bewertung medizinischer Studien wurde schon vor einigen Jahren nachgewiesen (146). Entsprechende Fähigkeiten sind in der Praxis von Vorteil, um die methodische Qualität und Wertigkeit eines Reviews abschätzen und evtl. unterschiedliche Empfehlungen gegeneinander abwägen zu können (13).

Erstellung von HTA-Berichten

Definitionsgemäß bezeichnet HTA die systematische Bewertung möglicher medizinischer Verfahren und Technologien in Bezug auf deren Auswirkung auf die Gesundheit, Gesellschaft und das Gesundheitssystem.

Im Blickpunkt steht eine Qualitätssteigerung der Versorgung. In Deutschland wurde 2001 die Deutsche Agentur für das HTA gegründet, um eine stärkere Verbreitung der Berichte zu erreichen. Deren wissenschaftliche Grundlage bilden stets Wirksamkeitsstudien auf hohen Evidenzleveln (z.B. systematische Übersichten). Allerdings hat sich bisher noch kein international einheitliches methodisches Format durchsetzen können. Zu den Anwendungsbereichen zählen verschiedene Bereiche der Qualitätssicherung oder Medizinökonomie, wie z.B. die Kosten-Nutzenbewertung bezüglich neuer Investitionen in medizinische Geräte (111).

Entwicklung von Leitlinien

Unter Leitlinien versteht man per Definition systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Ärzte. Dahinter verbirgt sich die Überzeugung, dass Behandlungserfolge auf erfahrungsabhängigen Vorgehensweisen und systematisch entwickelten standardisierten Richtlinien basieren. Die Zielsetzung liegt in einer exakten Beschreibung von Handlungsabläufen, um eine optimale Qualität der Gesundheitsversorgung gewährleisten zu können. Mittlerweile bilden auch Ergebnisse von quantitativen, systematischen Übersichtsarbeiten die Basis für die Entwicklung, um valide „evidenzbasierte Leitlinien“ zu erhalten (69). Allerdings fehlen häufig Informationen über weitere, für eine Leitlinie wichtige Zielgrößen, wie z.B. Lebensqualität. Es ist deshalb nicht ungewöhnlich, dass Evidenzlücken bei der Leitlinienentwicklung erkannt werden. In einer systematischen Übersicht (70) konnte unlängst gezeigt werden, dass die Arbeit mit Leitlinien die Patientenversorgung signifikant verbessern konnte. Deshalb zählt nicht nur in Deutschland die evidenzbasierte Leitlinie zur häufigsten Anwendungsform der EBM (63).

Praktische Anwendung der Resultate der Reviews zur Wirksamkeit der NBOT und HBOT

Folgende Resultate der quantitativen, systematischen Übersichtsarbeiten, die die Wirksamkeit des normo- bzw. hyperbaren Sauerstoffes untersuchten, können in Form von Leitlinien zur Anwendung kommen.

Ergebnisse des Reviews zur Wirksamkeit der HBOT bei chronischen Wunden

Diese Übersichtsarbeit (110) bezog sich auf Daten von 191 Patienten aus sechs eingeschlossenen Studien, von denen sich fünf thematisch mit der Behandlung von diabetischen Fußulzera beschäftigten.

Im Hinblick auf das Risiko eines Diabetikers für eine größere oder kleinere Amputation, für den Anteil an Patienten, die nach der HBOT vollständig geheilt waren, und die absoluten Werte der transkutanen Sauerstoffspannung am Behandlungsende konnten Ergebnisse zusammengefasst werden. Es zeigte sich, dass die HBOT die Zahl der größeren Amputationen reduzieren und die Anzahl der vollständig geheilten Ulzera direkt am Ende des Therapiezyklus erhöhen konnte. Es wurde berechnet, dass jeder fünfte Diabetiker, der mit hyperbarem Sauerstoff behandelt wurde, vor einer größeren Gliedmaßenamputation bewahrt werden konnte. Die absoluten Werte des transkutanen Sauerstoffs wiesen signifikant höhere Werte am Ende der Behandlung auf. Weiterhin wies die Analyse einer Studie eine signifikante Beschleunigung der Wundheilung nach der Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff nach. Für alle weiteren Wundformen konnten entweder keine Studien identifiziert werden oder eine signifikante Wirkung der HBOT war nicht nachzuweisen.

Eine konkrete Praxisempfehlung kann für die therapeutische Anwendung von hyperbarem Sauerstoff bei Diabetikern mit chronischen Wunden nur bedingt ausgesprochen werden. Ob eine drohende Gliedmaßenamputation eine HBOT rechtfertigt, muss im Einzelfall und unter Hinzuziehung einer Kosten-Nutzenanalyse entschieden werden.

Ergebnisse des Reviews zur Wirksamkeit der HBOT bei akut ischämischem Insult

Drei Untersuchungen mit den Ergebnissen von insgesamt 106 Schlaganfallpatienten waren Teil der folgenden quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit bezüglich der Wirksamkeit des hyperbaren Sauerstoffs (21; 109).

Zum klinischen Endpunkt der Mortalität konnten die Resultate aller Studien meta-analytisch ausgewertet werden: Nach sechs Monaten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe erkennbar. Bezüglich der funktionalen Skalen ergab sich ein uneinheitliches Bild, wobei in der Regel keine signifikante Verbesserung nach der Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff festzustellen war.

Momentan ist die Wirksamkeit der HBOT zur Behandlung eines ischämischen Schlaganfalls nicht nachgewiesen und eine derartige Therapie kann bei dieser Indikation nicht empfohlen werden.

Ergebnisse des Reviews zur Wirksamkeit der HBOT/NBOT bei Migräne- und Clusterkopfschmerzen

Abschließend wurde eine quantitative, systematische Übersichtsarbeit über insgesamt neun Studien mit 201 Teilnehmern vorgestellt, die die therapeutische Wirkung von normo- bzw hyperbarem Sauerstoff zur Therapie von Migräne- bzw. Clusterkopfschmerzen untersuchte (22; 154).

Aus der Ergebnisanalyse dreier Studien konnte signifikant nachgewiesen werden, dass durch die Anwendung von hyperbarem Sauerstoff eine akute Migräneattacke beendet werden kann. Weiterhin erwies sich die Inhalation von 100 % Sauerstoff bei 1 ATA zur akuten Behandlung des Clusterkopfschmerzes als signifikant wirksam. Eine prophylaktische Wirksamkeit der therapeutischen Sauerstoffanwendung bei Migräne- und Clusterkopfschmerzen konnte – teilweise aufgrund der geringen Datenlage – nicht aufgezeigt werden.

Die HBOT zur akuten Migränetherapie kommt nur für die Personen in Frage, die nicht auf typische Migränemedikamente (z.B. Triptane) ansprechen und einen stationären Aufenthalt in Kauf nehmen. Nach einer Kosten-Nutzenanalyse und in Absprache mit dem Patienten sollte die Entscheidung im Einzelfall getroffen werden.

Die NBOT zur Terminierung einer akuten Clusterattacke kann empfohlen werden, wobei aber größere Untersuchungen zur genaueren therapeutischen Einordnung sinnvoll wären.

Ausblicke

Forschungsbedarf

Auch wenn für einige Indikationsbereiche die therapeutische Relevanz von hyper- bzw. normobarem Sauerstoff deutlich wurde, machten die quantitativen, systematischen Übersichtsarbeiten doch deutliche Evidenzlücken deutlich. Spezielle Hinweise, die bei der Planung und Durchführung neuer RCT Beachtung finden sollten, konnten zu jedem Thema entwickelt werden. Ergebnisse aus diesen zukünftigen Untersuchungen werden beim regelmäßigen Update, zu dem alle Reviewautoren der Cochrane Collaboration lebenslang verpflichtet sind, berücksichtigt.

Cochrane Gesellschaft

Einer der Meilensteine in der jüngeren Geschichte der Cochrane Collaboration war 2003 die Kooperation mit der Verlagsgesellschaft John Wiley & Sons. Dadurch war eine bessere Vermarktung der Cochrane Library möglich. Diese Entwicklung hat sicherlich auch zur Anerkennung des „Impakt-Faktors“ (Science Citation Index) des Institute for Scientific Information beigetragen. Dies spiegelt die gestiegene Bedeutung der Cochrane Collaboration für die Wissenschaft, aber auch für die EBM-Bewegung wider.

Evidenzbasierte Medizin

Aus der heutigen Zeit sind die Errungenschaften der EBM nicht mehr wegzudenken. Das Selbstverständnis des Arztes hat dadurch eine deutliche Veränderung erfahren und kann als Teil einer sich im Wandel begriffenen Gesellschaft verstanden werden. Dem hat auch der deutsche Ärztetag 2002 Rechnung getragen, indem er sein neues Arztbild wie folgt definiert hat (38): „In der individuellen Behandlung eines kranken Menschen kann der Arzt seiner Aufgabe [...] nur gerecht werden, wenn er im Einvernehmen mit seinem Patienten gleichermaßen die Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und seine beruflichen Erfahrungen umsetzt.“ Eine deutsche Übersetzung von Sacketts Definition der „evidence based medicine“ hätte sicher nicht

besser sein können: „The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research” (151).

4 Literaturverzeichnis

1. Abidia A, Kuhan G, Laden G. The role of hyperbaric oxygen therapy for diabetic leg ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28(1): 48
2. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 513-8
3. Ad Hoc Committee of Classification of Headache: Classification of headache. *JAMA* 1962; 179: 717-8
4. AHCPR: Clinical Practice Guideline No 1. AHCPR Publication 1992; 92-0032: 100-7
5. Al Waili NS, Butler GJ, Beale J, Hamilton RW, Lee BY, Lucas P. Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. *Med Sci Monit* 2005; 11: RA279-RA289
6. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 483S-512S
7. Allman RM. Pressure ulcer prevalence, incidence, risk factors, and impact. *Clin Geriatr Med* 1997; 13: 421-36
8. Altman DG, Deeks JJ, Sackett DL. Odds ratios should be avoided when events are common. *BMJ* 1998; 317: 1318
9. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL, Loewenson RB. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke* 1991; 22: 1137-42

10. Antes G, Bassler G, Galandi D. Systematische Übersichtsarbeiten: Ihre Rolle in der Evidenz-basierten Gesundheitsversorgung. Dt Ärztebl 2000; 96: A616-A622
11. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: Treatments for myocardial infarction. JAMA 1992; 268: 240-8
12. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. J Intern Med 1993; 233: 485-91
13. Badgett RG, O'Keefe M, Henderson MC. Using systematic reviews in clinical education. Ann Intern Med 1997; 126: 886-91
14. Baker SR, Stacey MC, Jopp-McKay AG, Hoskin SE, Thompson PJ. Epidemiology of chronic venous ulcers. Br J Surg 1991; 78: 864-7
15. Banwell PE. Topical negative pressure therapy in wound care. J Wound Care 1999; 8: 79-84
16. Baroni G, Porro T, Faglia E, Pizzi G, Mastropasqua A, Oriani G, Pedesini G, Favales F. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. Diabetes Care 1987; 10: 81-6
17. Bateman DN. Sumatriptan. Lancet 1993; 341: 221-4
18. Bath PM, Lees KR. ABC of arterial and venous disease: Acute stroke. BMJ 2000; 320: 920-3
19. Belokurov MI, Golland AV, Kochetov AK. Hyperbaric oxygenation in hypoxic damage to the brain. Khirurgiia (Mosk) 1988; 104-6
20. Bennett KJ, Sackett DL, Haynes RB, Neufeld VR, Tugwell P, Roberts R. A controlled trial of teaching critical appraisal of the clinical literature to medical students. JAMA 1987; 257: 2451-4

21. Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, Kranke P, French C. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20(3): CD004954
22. Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, Kranke P. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*; in press
23. Bortz J, Döring N. *Forschungsmethoden und Evaluation*. Springer 2003; 3. Edition: 630
24. Bosanquet N. Cost of venous ulcers from maintenance therapy to investment programmes. *Phlebology* 1992; 1: 44-6
25. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br Med J (Clin. Res. Ed)* 1985; 290: 1855-6
26. Capobianco DJ, Dodick DW. Diagnosis and treatment of cluster headache. *Semin Neurol* 2006; 26: 242-59
27. Chalmers I, Trohler U. Helping physicians to keep abreast of the medical literature: Medical and Philosophical Commentaries, 1773-1795. *Ann Intern Med* 2000; 133: 238-43
28. Chin K, Xie Y, Abidia A, Laden G, Greenman J, Monson J. The relationship of hyperbaric oxygen therapy and vascular endothelial growth factor in diabetic patients with leg ulcers: a double-blind randomised controlled trial. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28(Suppl): 63
29. Cochrane AL: *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services*. Nuffield Provincial Hospitals Trust 1972; 1. Edition
30. Collins R, Keech A, Peto R, Sleight P, Kjekshus J, Wilhelmsen L, MacMahon S, Shaw J, Simes J, Braunwald E. Cholesterol and total mortality: need for larger trials. *BMJ* 1992; 304: 1689

31. Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med* 1997; 127: 210-6
32. Cooper HM, Rosenthal R. Statistical versus traditional procedures for summarizing research findings. *Psychol Bull* 1980; 87: 442-9
33. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 11-25
34. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000265
35. D'Olhaberriague L, Litvan I, Mitsias P, Mansbach HH. A reappraisal of reliability and validity studies in stroke. *Stroke* 1996; 27: 2331-6
36. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. *BMJ* 1995; 310: 1085-6
37. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-88
38. Deutscher Ärztetag: Entschlüsseungen zum Tagesordnungspunkt 2: Individualisierung oder Standardisierung in der Medizin? *Dt Arztebl* 2002; 99: A1558-A1592
39. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobazzo M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 1993; 52: 243-5
40. Di Sabato F, Giacobazzo M, Cristalli G, Rocco M, Fusco BM. Effect of hyperbaric oxygen on the immunoreactivity to substance P in the nasal mucosa of cluster headache patients. *Headache* 1996; 36: 221-3
41. Di Sabato F, Rocco M, Martelletti P, Giacobazzo M. Hyperbaric oxygen in chronic cluster headaches: influence on serotonergic pathways. *Undersea Hyperb Med* 1997; 24: 117-22

42. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992; 38: 112-4
43. Dodel RC, Haacke C, Zamzow K, Paweilik S, Spottke A, Rethfeldt M, Siebert U, Oertel WH, Schoffski O, Back T. Resource utilization and costs of stroke unit care in Germany. *Value Health* 2004; 7: 144-52
44. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005; 45: 156-62
45. Drummond PD, Anthony M. Extracranial vascular responses to sublingual nitroglycerin and oxygen inhalation in cluster headache patients. *Headache* 1985; 25: 70-4
46. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337: 867-72
47. Eftedal OS, Lydersen S, Helde G, White L, Brubakk AO, Stovner LJ. A randomized, double blind study of the prophylactic effect of hyperbaric oxygen therapy on migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 639-44
48. Efuni SN, Lebedeva RN, Shikunova LG, Demurov EA, Mutuskina EA. Hyperbaric oxygenation in the therapy of hypoxic brain damage. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1987; 24-7
49. Egger M, Smith GD. Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ* 1997; 315: 1371-4
50. Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997; 350: 326-9
51. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-34
52. Ekbohm K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002; 62: 61-9

53. Ekblom K, Waldenlind E. Cluster headache: the history of the Cluster Club and a review of recent clinical research. *Funct Neurol* 2004; 19: 73-81
54. Elinskii MP, Rafikov AM, Ivanova NE, Kesaev SA. Therapeutic use of hyperbaric oxygenation in ischemic strokes. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1984; 84: 1321-5
55. Evers S, Husstedt IW. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1996; 36: 429-32
56. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1338-43
57. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of diabetic foot ulcer. A randomised study. *Proceedings of the International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*. Bologna: Grafica Victoria 1996; 391-9
58. Fife CE, Meyer JS. Hyperbaric oxygen treatment of acute migraine headache. *Headache Quarterly* 1991; 2: 301-6
59. Fife CE, Meyer JS, Berry JM, Sutton TE. Hyperbaric oxygen and acute migraine pain: preliminary results of a randomised blinded trial. *Undersea Hyperb Med* 1992; 19: 106-7
60. Fife CE, Powell MG, Sutton TE, Meyer JS. Transcranial doppler evaluation of the middle cerebral artery from 1 ATA to 3 ATA PO₂. *Undersea Hyperb Med* 1994; 21 (Suppl): 77
61. Fife WP, Fife CE. Treatment of migraine with hyperbaric oxygen. *Journal of Hyperbaric Medicine* 1989; 4: 7-15
62. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen vs air inhalation. *Arch Neurol* 1985; 42: 362-3

63. Fritsche L, Jonitz G, Neumayer HH, Kunz R. Umsetzbarkeit und Umsetzung in die deutsche Praxis. Dt Ärztebl 2000; 97: A766-A767
64. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. Clin Ther 2004; 26: 1305-18
65. Glass GV. Primary, secondary, and Meta-Analysis of Research. Educational Reseacher 1976; 5: 3-8
66. Godlee F. Getting evidence into practice. Needs the right resources and the right organisation. BMJ 1998; 317: 6
67. Green MW. The emergency management of headaches. Neurologist 2003; 9: 93-8
68. Green S, McDonald S, Ling W, Farrell M, Ali R. Cochrane Collaboration: more than systematic reviews? Cochrane systematic reviews: time for an introduction and appraisal. Intern Med J 2005; 35: 3-4
69. Grimshaw J, Eccles M, Russell I. Developing clinically valid practice guidelines. J Eval Clin Pract 1995; 1: 37-48
70. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet 1993; 342: 1317-22
71. Guasch RG, Castillo J, Cifuentes I. The fate of abstracts presented at 1995 european society of anaesthesiologists congress. Eur J Anaesthesiol 2001; 18 (Suppl): A 2
72. Gusev EI, Kazantseva NV, Nifontova LA, Petukhov EB, Makarova LD, Zhuravlev AK, Lur'e BL, Snegireva TV, Vladimirov NV, Chevardov VI. Mechanisms of the therapeutic effect of hyperbaric oxygenation in minor differential pressure in stroke. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova 1990; 90: 34-40

73. Guyatt G, Cairns J (Evidence-Based Medicine Working Group). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5
74. Haacke C, Althaus A, Spottke A, Siebert U, Back T, Dodel R. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements. *Stroke* 2006; 37: 193-8
75. Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, Leys D, Kwiecinski H, Toni P, Langhorne P, Diener C, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Gunnar N, Bath P, Olsen TS, Gugging M. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-37
76. Hamel E. Current concepts of migraine pathophysiology. *Can J Clin Pharmacol* 1999; 6(Suppl A): 9A-14A
77. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 829-33
78. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 274: 570-4
79. Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 9-160
80. Helms AK, Whelan HT, Torbey MT. Hyperbaric oxygen therapy of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 417-26
81. Heng MC, Pilgrim JP, Beck F. A simplified hyperbaric oxygen technique for leg ulcers. *Arch Dermatol* 1984; 120: 640-5

- 82.Heng MC, Harker J, Csathy G, Marshall C, Brazier J, Sumampong S, Paterno GE. Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46: 18-2
- 83.Hill RK. A blinded, crossover controlled study of the use of hyperbaric oxygen in the treatment of migraine headache. *Undersea Hyperb Med* 1992; 19(Suppl): 106
- 84.Hills BA. A role for oxygen-induced osmosis in hyperbaric oxygen therapy. *Med Hypotheses* 1999; 52: 259-63
- 85.Hohn DC, MacKay RD, Halliday B, Hunt TK. Effect of O₂ tension on microbicidal function of leukocytes in wounds and in vitro. *Surg Forum* 1976; 27: 18-20
- 86.Holbach KH. Indications for and results of hyperbaric oxygenation. *Hefte Unfallheilkd* 1978; 214-7
- 87.Holbach KH, Wassmann H. Advantage of using hyperbaric oxygenation (HO) in combination with extra-intracranial arterial bypass (EIAB) in the treatment of completed stroke. *Acta Neurochir* 1979; 28 (Suppl): 309
- 88.Horton BT. Histaminic cephalgia: differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1956; 31: 325-33
- 89.Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999; 159: 813-8
- 90.Humphrey AR, Dowse GK, Thoma K, Zimmet PZ. Diabetes and nontraumatic lower extremity amputations. Incidence, risk factors, and prevention--a 12-year follow-up study in Nauru. *Diabetes Care* 1996; 19: 710-4
- 91.Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet.* 1972; 135: 561-7

92. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 1990; 27: 1-11
93. Ingvar DH, Lassen NA. Treatment of focal cerebral ischemia with hyperbaric oxygen. Report of 4 cases. *Acta Neurol.Scand.* 1965; 41: 92-5
94. Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 1990; 336: 837-9
95. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12
96. Jain KK. *Textbook of Hyperbaric Medicine.* Hogrefe und Huber 1999; 3. Edition.
97. Jensen JA, Hunt TK, Scheuenstuhl H, Banda MJ. Effect of lactate, pyruvate, and pH on secretion of angiogenesis and mitogenesis factors by macrophages. *Lab Invest* 1986; 54: 574-8
98. Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry-supported and other meta-analyses of the same drugs – secondary publication. *Ugeskr Laeger* 2006; 168: 4218-20
99. Kaasik AE, Dmitriev KK, Tomberg TA. [Hyperbaric oxygenation in the treatment of patients with ischemic stroke]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1988; 88: 38-43
100. Kalani M, Naderi N, Lind F. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage in diabetic foot lesions: three year follow-up. *Undersea Hyperb Med* 2000; 27(Suppl): 44-5
101. Kalani M, Jorneskog 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; 16: 153-8

102. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2378-82
103. Kienle GS, Karutz M, Matthes H, Matthiessen P, Petersen P, Kiene H. Evidenzbasierte Medizin – Konkurs der ärztlichen Urteilskraft. *Dt Ärztebl* 2003; 100: A2142-A2146
104. Kienle GS, Kiene H. Stiftung Warentest: "Die andere Medizin" Evidenz oder Eminenz-basiert? *Dt Ärztebl* 2005; 102: A3310
105. Kindwall EP, Whelan HT. *Hyperbaric Medicine Practice*. Best Publishing Company 1999; 2. Edition
106. Kranke P, Eberhart L. Systematische Übersichtsarbeiten in der Anästhesie – Erstellung, Bedeutung und Interpretation. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2002; 43: 399-410
107. Kranke P. Effective literature searching. Focusing the question and using PubMed queries. *Anaesthetist* 2004; 53: 286-9
108. Kranke P. Review of publication bias in studies on publication bias: meta-research on publication bias does not help transfer research results to patient care. *BMJ* 2005; 331: 638
109. Kranke P, Bennett M, Schnabel A, Wasiak J, French C, Kranke E, Roewer N. Hyperbare Sauerstofftherapie bei akuter zerebraler Ischämie: Eine quantitative systematische Literaturübersicht (Cochrane Review). *Nervenheilkunde* 2006; 25: 1-7
110. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Schnabel A, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds (Update). *Cochrane Database Syst Rev*; in press

111. Krüger-Brand HE. Health Technology Assessment: Evidenzbasierte Entscheidungshilfe. Dt Ärztebl 2004; 101: A170-A171
112. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache 1981; 21: 1-4
113. Kulonen E, Niinikoski J. Effect of hyperbaric oxygenation on wound healing and experimental granuloma. Acta Physiol Scand. 1968; 73: 383-4
114. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. BMJ 1998; 317: 1140-3
115. Lee JS, Lu M, Lee VS, Russell D, Bahr C, Lee ET. Lower-extremity amputation. Incidence, risk factors, and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study. Diabetes 1993; 42: 876-82
116. Leng GC, Davis M, Baker D. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD002000
117. Levin A. The Cochrane Collaboration. Ann Intern Med 2001; 135: 309-12
118. Lin TF, Chen SB, Niu KC. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. Undersea Hyperb Med 2001; 28(Suppl): 67
119. Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Epidemiology and economic impact of migraine. Curr Med Res Opin 2001; 17 (Suppl 1): S4-12
120. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. Am J Surg 1990; 160: 519-24
121. Mathew NT. Pathophysiology, epidemiology, and impact of migraine. Clin Cornerstone 2001; 4: 1-17
122. May A, Leone M. Update on cluster headache. Curr Opin Neurol 2003; 16: 333-40

123. Maytal J, Young M, Shechter A, Lipton RB. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology* 1997; 48: 602-7
124. Mendizabal JE, Umana E, Zweifler RM. Cluster headache: Horton's cephalalgia revisited. *South Med J* 1998; 91: 606-17
125. Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits reduces brain vascular permeability and blood flow. *Stroke* 1995; 26: 2307-12
126. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354: 1896-900
127. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-76
128. Myers DE, Myers RA: A preliminary report on hyperbaric oxygen in the relief of migraine headache. *Headache* 1995; 35: 197-9
129. Neubauer RA, Maxfield WS. The Polemics of hyperbaric medicine. *Journal of American Physicians and Surgeons* 2005; 10: 15-7
130. Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke* 1995; 26: 1369-72
131. Nilsson Remahl AI, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 2002; 22: 730-9
132. Nilsson Remahl AI, Laudon ME, Cordonnier C, Goadsby PJ. Placebo response in cluster headache trials: a review. *Cephalalgia* 2003; 23: 504-10
133. Niroomand F. Evidenzbasierte Medizin – Das Individuum bleibt auf der strecke. *Dt Ärztebl* 2004; 101: A1870-A1874

134. O'Dea K. The prevalence of pressure damage in acute care hospital patients in the UK. *J Wound Care* 1999; 8: 192-4
135. Orgogozo JM. Advantages and disadvantages of neurological scales. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(Suppl 2): 2-7
136. Oriani G, Meazza D, Favales F, Pizzi GL, Aldeghi A, Faglia E. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene. *Journal of Hyperbaric Medicine* 1990; 5: 171-5
137. Oriani G, Marroni A, Wattel F. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Springer 1996; 1. Edition
138. Osterhaus JT, Gutterman DL, Plachetka JR. Healthcare resource and lost labour costs of migraine headache in the US. *Pharmacoeconomics* 1992; 2: 67-76
139. Pascual J, Peralta G, Sanchez U. Preventive effects of hyperbaric oxygen in cluster headache. *Headache* 1995; 35: 260-1
140. Perrins DJ. Influence of hyperbaric oxygen on the survival of split skin grafts. *Lancet* 1967; 1: 868-71
141. Pittler MH, Abbot NC, Harkness EF, Ernst E. Location bias in controlled clinical trials of complementary/alternative therapies. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 485-9
142. Raspe R. Evidence based medicine: Modischer Unsinn, alter Wein in neuen Schläuchen oder aktuelle Notwendigkeit? *Z ärztl Fortbild* 1996; 90: 553-62
143. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992; 305: 15-9
144. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, Grossman RG, Caram P, Allen E. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989; 70: 222-30

145. Roeckl-Wiedmann I, Kranke P, Porzsolt F, Roewer N, Kranke P, Tramer MR, DerSimonian R, Laird N, Higgins JP, Thompson SG. Evidence-based medicine and anaesthesiology - six steps towards implementation into clinical practice. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38: 456-62
146. Rosenberg WM, Deeks J, Lusher A, Snowball R, Dooley G, Sackett D. Improving searching skills and evidence retrieval. *J R Coll Physicians Lond* 1998; 32: 557-63
147. Rozen TD. High oxygen flow rates for cluster headache. *Neurology* 2004; 63: 593
148. Rozen TD. Cluster headache: diagnosis and treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2005; 9: 135-40
149. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004; 3: 279-83
150. Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL, Cordell WH, Alonso RJ. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke* 2003; 34: 571-4
151. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2
152. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM. Churchill Livingstone 2000; 2. Edition
153. Sarno JE, Rusk HA, Diller L, Sarno MT. The effect of hyperbaric oxygen on the mental and verbal ability of stroke patients. *Stroke* 1972; 3: 10-5
154. Schnabel A, Bennett M, Schuster F, Roewer N, Kranke P. Hyper- or normobaric oxygen therapy to treat migraine and cluster headache pain: Cochrane Review. *Schmerz* 2007; in press

155. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408-12
156. Selman WR, Lust WD, Pundik S, Zhou Y, Ratcheson RA. Compromised metabolic recovery following spontaneous spreading depression in the penumbra. *Brain Res* 2004; 999: 167-74
157. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. *Hyperbaric Oxygen Review* 1985; 6: 46
158. Shin JH, Haynes RB, Johnston ME. Effect of problem-based, self-directed undergraduate education on life-long learning. *CMAJ* 1993; 148: 969-76
159. Siddiqui A, Davidson JD, Mustoe TA. Ischemic tissue oxygen capacitance after hyperbaric oxygen therapy: a new physiologic concept. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 148-55
160. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration*. *Stroke* 1997; 28: 491-9
161. Sumen G, Cimsit M, Eroglu L. Hyperbaric oxygen treatment reduces carrageenan-induced acute inflammation in rats. *Eur J Pharmacol* 2001; 431: 265-8
162. Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 123: 248-56
163. Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994; 309: 1351-5
164. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997; 315: 635-40

165. Van Gijn J. Measurement of outcome in stroke prevention trials. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2(Suppl 2): 23-4
166. Veves A, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJ. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia* 1992; 35: 660-3
167. Wagner FW. The diabetic foot. *Orthopedics* 1987; 10: 163-72
168. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg* 2003; 138: 272-9
169. Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, Cairns J. What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol Assess* 2004; 8: 180
170. Whelan HT, Buchmann EV, Dhokalia A, Kane MP, Whelan NT, Wong-Riley MT, Eells JT, Gould LJ, Hammamieh R, Das R, Jett M. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing in diabetic mice. *J Clin Laser Med Surg* 2003; 21: 67-74
171. Wilson JR, Foresman BH, Gamber RG, Wright T. Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine with aura. *Headache* 1998; 38: 112-5
172. Wysocki AB. Wound fluids and the pathogenesis of chronic wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1996; 23: 283-90
173. Yusa T, Beckman JS, Crapo JD, Freeman BA. Hyperoxia increases H₂O₂ production by brain in vivo. *J Appl Physiol* 1987; 63: 353-8
174. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, Pfeifer MA. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med* 1997; 24: 175-9

5 Anhang

5.1 Tabellen zum Review zur Wirksamkeit der HBOT zur Therapie chronischer Wunden

Studie	Doctor, 1992
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Keine Verblindung
Teilnehmer	30 Diabetiker mit einem chronischen Fuß-Ulcus
Intervention	<p>HBOT (3,0 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 Minuten lang • 4 Sitzungen über 4 Wochen <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardisiertes, multidisziplinäres Wundmanagementprogramm
Zielgrößen	Amputationen größerer bzw. kleinerer Teile der Extremitäten
Jadad-Score	2 Punkte

Studie	Faglia, 1996
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Keine Verblindung
Teilnehmer	70 Diabetiker mit Fuß-Ulzera, Wagner Grad 2 - 4
Intervention	<p>HBOT (2,2 - 2,5 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 Minuten lang • 39 Sitzungen über 6 Wochen <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardisiertes, multidisziplinäres Wundmanagementprogramm
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Amputationen größerer Teile der Extremitäten • Messung des transkutanen Sauerstoffes
Jadad-Score	2 Punkte

Studie	Lin, 2001
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Allocation Concealment nach der Entscheidung zum Einschluss • Patienten verblindet
Teilnehmer	29 Diabetiker mit Fuß-Ulzera, Wagner Grad 0 - 2
Intervention	<p>HBOT (2,5 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 120 Minuten lang • 30 Sitzungen über 30 Tage <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrolltherapie nicht spezifiziert
Zielgrößen	Messung des transkutanen Sauerstoffes
Jadad-Score	4 Punkte

Studie	Abidia, 2003
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Allocation Concealment zu Beginn • Teilnehmer, betreuende und beurteilende Ärzte verblindet
Teilnehmer	18 Diabetiker mit Fuß-Ulzera (>6 Wochen), Durchmesser: 1 - 10cm
Intervention	<p>HBOT (2,4 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 Minuten lang • 30 Sitzungen über 6 Wochen <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardisiertes, multidisziplinäres Wundmanagementprogramm
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit geheilten Ulzera • Amputationen größerer bzw. kleinerer Teile der Extremitäten • Messung des transkutanen Sauerstoffes
Jadad-Score	5 Punkte

Studie	Kessler, 2003
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Beurteilende Ärzte verblindet
Teilnehmer	28 Diabetiker mit Fuß-Ulzera (>3 Monate), Wagner Grad 1 - 3, Tiefe < 2 mm
Intervention	<p>HBOT (2,5 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 Minuten lang • 20 Sitzungen über 2 Wochen <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardisiertes, multidisziplinäres Wundmanagementprogramm
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit geheilten Ulzera • Amputationen größerer Teile der Extremitäten • Reduktion der Wundgröße • Messung des transkutanen Sauerstoffes
Jadad-Score	2 Punkte

Studie	Hammarlund, 1994
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Allocation Concealment zum Zeitpunkt des Einschlusses • Teilnehmer und beurteilende Ärzte verblindet
Teilnehmer	18 Patienten mit einem Ulcus cruris (>1 Jahr)
Intervention	<p>HBOT (2,5 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 Minuten lang • 30 Sitzungen über 6 Wochen <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • normale Luftinhalation im gleichen Protokoll
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit geheilten Ulzera • Reduktion der Wundgröße
Jadad-Score	4 Punkte

5.2 Tabellen zum Review zur Wirksamkeit der HBOT zur adjuvanten Therapie des akut ischämischen Schlaganfalls

Studie	Anderson, 1991	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Kein klares Allocation Concealment • Randomisierungsverfahren nicht beschrieben • Patienten, Untersucher, Behandlungsteam und beurteilender Arzt verblindet 	
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • 39 Patienten mit den Symptomen eines akut, ischämischen Insultes (bis 2 Wochen nach Beginn) • Punktwert > 20 in einem speziellen neurologischen Beurteilungsbogen (Wertebereich: 0 - 100) 	
Intervention	Standardisierte neurologische Intensivtherapie mit 400mg Vitamin E HBOT (1,5 ATA): <ul style="list-style-type: none"> • 60 Minuten • 15 Sitzungen alle 8 Stunden über 5 Tage Kontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • normale Luftinhalation mit gleichem Protokoll 	
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • gewichteter neurologischer Beurteilungsbogen (zu Beginn, 5.Tag, 6. Woche, 1 Jahr) • Infarktvolumen in der CT-Bildgebung (nach 4 Monaten) 	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	• Randomisierung	A
	• Allocation Concealment	A
	• Selektionbias	B
	• Verblindungsstrategie	A

Studie	Nighoghossian, 1995	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Kein klares Allocation Concealment • Unklare Verblindungsstrategie • Patienten verblindet 	
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • 34 Patienten mit der Bestätigung eines akut, ischämischen Insultes in der CT-Untersuchung (bis 24 Stunden nach Beginn) • Punktwert <80 im Orgogozo-Beurteilungsbogen (Wertebereich: 0 - 100) 	
Intervention	Standardisierte neurologische Intensivtherapie inklusive Low-Dose Heparin HBOT (1,2 ATA): <ul style="list-style-type: none"> • 40 Minuten • 15 Sitzungen alle 8 Stunden über 5 Tage Kontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • normale Luftinhalation mit gleichem Protokoll 	
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • gewichteter neurologischer Beurteilungsbogen (zu Beginn, 5.Tag, 6. Woche, 1 Jahr) • Infarktvolumen in der CT-Bildgebung (nach 4 Monaten) 	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	• Randomisierung	A
	• Allocation Concealment	A
	• Selektionbias	B
	• Verblindungsstrategie	A

Studie	Rusyniak, 2003	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Allocation Concealment (versiegelte Umschläge) • Patienten, Untersucher, Behandlungsteam und beurteilender Arzt verblindet 	
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • 33 Patienten mit der Symptomen eines akut ischämischen Insultes (bis 24 Stunden nach Beginn) • Punktwert < 23 im NIHSS 	
Intervention	<p>HBOT (2,5 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 Minuten • 15 Sitzungen alle 8 Stunden über 5 Tage <p>Kontrolle (1,14 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • normale Luftinhalation mit gleichem Protokoll 	
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • NIHSS (nach 24 Stunden, 90 Tagen) • Barthel Index, modifizierter Rankin Scale, Glasgow Coma Scale (nach 90 Tagen) • Mortalität • Unerwünschte Nebenwirkungen 	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	• Randomisierung	A
	• Allocation Concealment	A
	• Selektionbias	B
	• Verblindungsstrategie	A

5.3 Tabellen zum Review zur Wirksamkeit der NBOT bzw. HBOT zur Therapie von Migräne- bzw. Clusterkopfschmerzen

5.3.1 RCT zur Therapie von Clusterkopfschmerzen

Studie	Kudrow, 1981	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT zur Untersuchung der akuten therapeutischen Wirkung (Crossover-Design) • Randomisierung nicht beschrieben • Keine Verblindungsstrategie 	
Teilnehmer	50 Patienten mit der Diagnose eines episodischen (36 Teilnehmer) bzw. chronischen (14 Teilnehmer) Clusterkopfschmerzes	
Intervention	<p>NBOT (100% Sauerstoff):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 Minuten, 7 l/Minute • Behandlung von 10 Attacken <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Ergotamintartrat Tabletten sublingual in einem Intervall von 15 Minuten 	
Zielgrößen	Anteil an Patienten mit vollständiger Remission der Schmerzen	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	• Randomisierung	B
	• Allocation Concealment	C
	• Selektionbias	A
	• Verblindungsstrategie	C

Studie	Fogan, 1985	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT zur Untersuchung der akuten therapeutischen Wirkung (Crossover-Design) • Randomisierung nicht beschrieben • Patienten, Untersucher verblindet 	
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • 19 Patienten mit der Diagnose des Clusterkopfschmerzes 	
Intervention	<p>NBOT (100% Sauerstoff):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 Minuten • mindestens 6 Sitzungen <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalation von normaler Luft aus einem Zylinder mit gleichem Protokoll 	
Zielgrößen	Subjektiver Score entsprechend dem Schmerzverlust (0 - 3)	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	• Randomisierung	B
	• Allocation Concealment	B
	• Selektionbias	B
	• Verblindungsstrategie	A

Studie	Di Sabato, 1993	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT zur Untersuchung der akuten und prophylaktischen Wirkung • Randomisierung nicht beschrieben • Beurteilender Arzt verblindet 	
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • 13 Patienten mit der Diagnose eines episodischen Clusterkopfschmerzes 	
Intervention	<p>HBOT (2,5 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 Minuten • 15 Sitzungen alle 8 Stunden über 5 Tage <p>Kontrolle (2,5 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • normale Luftinhalation mit gleichem Protokoll 	
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Attacke 	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	• Randomisierung	C
	• Allocation Concealment	C
	• Selektionbias	A
	• Verblindungsstrategie	B

Studie	Nilsson Remahl, 2002	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT zur Untersuchung der akuten therapeutischen und prophylaktischen Wirkung (Crossover-Design) • Randomisierung nicht beschrieben • Patienten, Untersucher und beurteilender Arzt verblindet 	
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • 16 Patienten mit der Diagnose eines episodischen (12 Teilnehmer) bzw. chronischen (4 Teilnehmer) Clusterkopfschmerzes • mindestens 6 Attacken in der vorherigen Woche 	
Intervention	<p>Notfallschmerzmedikation, falls nötig</p> <p>HBOT (2,5 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 70 Minuten • zweimalige Behandlung mit einer Pause von 24 Stunden <p>Kontrolle (2,5 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalation von 10% Sauerstoff nach dem gleichem Protokoll 	
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des Kopfschmerzindex (Produkt aus Summe der Attacken und Schwere [0 – 4]) > 50 % • Jugularvenöse plasmatische Spiegel an gene-related Peptide (CGRP), vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) und Neuropeptid Y (NPY) 	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung 	B
	<ul style="list-style-type: none"> • Allocation Concealment 	B
	<ul style="list-style-type: none"> • Selektionbias 	C
	<ul style="list-style-type: none"> • Verblindungsstrategie 	A

5.3.2 RCT zur Therapie von Migränekopfschmerzen

Studie	Fife, 1992	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT (Crossover-Design) • Randomisierung beschrieben • Patienten, Untersucher verblindet 	
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • 14 Patienten mit der Diagnose einer Migräne durch einen Neurologen 	
Intervention	<p>HBOT (2,0 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 Minuten <p>Kontrolle (2,0 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalation von 10 % Sauerstoff mit gleichem Protokoll 	
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit signifikanter Schmerzreduktion mittels des Blanchard Schmerz Inventar (0 - 5) 	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung 	B
	<ul style="list-style-type: none"> • Allocation Concealment 	B
	<ul style="list-style-type: none"> • Selektionbias 	A
	<ul style="list-style-type: none"> • Verblindungsstrategie 	A

Studie	Hill, 1992	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT zur Untersuchung der akuten therapeutischen Wirkung (Crossover-Design) • Randomisierung nicht beschrieben • Patienten, Untersucher verblindet 	
Teilnehmer	8 Patienten mit der Diagnose einer Migräne	
Intervention	HBOT (2,0 ATA): <ul style="list-style-type: none"> • 45 Minuten • einmalige Anwendung Kontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • Inhalation von normaler Luft nach dem gleichen Protokoll 	
Zielgrößen	Anzahl der Patienten mit kompletten bzw. fast vollständigem Schmerzverlust	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	• Randomisierung	B
	• Allocation Concealment	B
	• Selektionbias	B
	• Verblindungsstrategie	A

Studie	Di Sabato, 1993	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT zur Untersuchung der prophylaktischen Wirkung • Randomisierung nicht beschrieben • Patienten, Untersucher verblindet 	
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • 40 Patienten mit der Diagnose der Migräne mit/ohne Aura • Auftreten in den vergangenen 3 Monaten: 2 - 8mal 	
Intervention	<p>HBOT (2,0 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 Minuten • 3 Sitzungen an 3 Tagen <p>Kontrolle (2,0 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • normale Luftinhalation mit gleichem Protokoll 	
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzstunden pro Woche • Anzahl der Kopfschmerztage pro Woche • Anzahl der Medikamentendosen pro Woche, die eine Attacke beenden • Endothelinspiegel (Plasma) 	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	• Randomisierung	B
	• Allocation Concealment	B
	• Selektionbias	C
	• Verblindungsstrategie	A

Studie	Myers, 1995	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT zur Untersuchung der akuten therapeutischen Wirkung • Randomisierung nicht beschrieben • Untersucher verblindet 	
Teilnehmer	20 Patienten mit der Diagnose einer Migräne durch einen Arzt	
Intervention	<p>HBOT (2,0 ATA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 Minuten • einmalige Behandlung <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalation von 100 % Sauerstoff bei 1 ATA (NBOT) nach dem gleichem Protokoll 	
Zielgrößen	Anteil der Patienten mit signifikantem Verlust der Kopfschmerzen	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	• Randomisierung	B
	• Allocation Concealment	B
	• Selektionbias	A
	• Verblindungsstrategie	B

Studie	Wilson, 1998	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • RCT zur Untersuchung der akuten therapeutischen Wirkung (Crossover-Design) • Randomisierung nicht beschrieben • Patienten, Untersucher verblindet 	
Teilnehmer	8 Patienten mit der Diagnose einer Migräne mit Aura durch einen Neurologen (Erstdiagnose: 18 Monate vor Studienbeginn)	
Intervention	HBOT (2,4 ATA): <ul style="list-style-type: none"> • 60 Minuten Kontrolle (1,1 ATA): <ul style="list-style-type: none"> • Inhalation von 100 % Sauerstoff (NBOT) nach dem gleichem Protokoll 	
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Stärke des Kopfschmerzes anhand der Visuellen Analogskala (0-10) • Zahl der Patienten mit perikraniellen Schmerzen bei Palpation • Schmerzmessung mittels des Dolorimeters an Triggerpunkten der perikraniellen Schmerzen 	
Methodische Beurteilung	Studienkriterium	Qualitätswert
	• Randomisierung	B
	• Allocation Concealment	B
	• Selektionbias	A
	• Verblindungsstrategie	A

5.4 Abstrakts von Reviews zur Wirksamkeit der HBOT

Eur J of Neurol 2006; 13 (Suppl. 2): 172-173. Kranke P, Schnabel A, Bennet M, Wasiaak J, French C, Roewer N. A quantitative systematic review of hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke.

Background and aims: It has been postulated that hyperbaric oxygen therapy (HBOT) may improve outcome in patients following acute stroke. Therefore, the aim of this review was to assess the effectiveness and safety of adjunctive HBOT in the treatment of acute ischaemic stroke.

Methods: We systematically searched all randomised controlled trials that compared the effect of adjunctive HBOT with no HBOT. Two authors extracted the data independently. Each trial was assessed for validity. Data were extracted and analysed with RevMan 4.2.

Results: Three randomised controlled trials (106 participants) satisfied the inclusion criteria. There were no significant differences in mortality rate at six months in those receiving HBOT compared to the control group (RR: 0.61; 95%-CI: 0.17 to 2.2, $p = 0.45$). Two of 15 scale measures of disability and functional indicated an improvement following HBOT, both at one year follow up: the mean Trouillas Disability Scale was lower with HBOT (WMD: 2.2 points reduction with HBOT; 95%-CI: 0.15 to 4.3, $p = 0.04$) and the mean Orgogozo Scale was higher (WMD: 27.9 points, 95%-CI: 4.0 to 51.8, $p = 0.02$). These improvements were not reflected in other trials or functional scales.

Conclusions: This systematic review has not found evidence to show that HBOT improves clinical outcomes when applied during the acute presentation of ischaemic stroke. While evidence from the three randomised controlled trials is insufficient to provide clear guidelines for practice, clinical benefit does not seem likely.

Aktuelle Neurologie 2006; 33 (9): 125. Schnabel A, Bennet M, Wasiaak J, French C, Roewer N, Kranke P. A quantitative systematic review of the hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke.

Background: It has been postulated that hyperbaric oxygen therapy (HBOT) may improve outcome in patients following acute ischaemic stroke. The aim of this review was to assess the effectiveness and safety of adjunctive HBOT in the treatment of acute ischaemic stroke.

Methods: A systematic search for all randomized controlled trials that compared HBOT in the treatment for acute ischaemic stroke in comparison to a control group (sham or placebo treatment) was performed (Cochrane Stroke Group Trials Register, Cochrane Central Register of controlled Trials, Medline, Embase, CINAHL, DORCTIHM, hand-search of journals and conference proceedings). Three authors extracted the data independently. Each trial was assessed for validity. Data were analysed with RevMan 4.2. For proportions (dichotomous outcomes) relative risk (RR) was used. Continuous data were converted to the mean difference (WMD) using the inverse variance method and an overall MD was calculated.

Results: Three randomised controlled trials (106 participants) matched the inclusion criteria. Analysis of the pooled data revealed no significant differences in the mortality after 6 months in the HBOT group compared to the control group (relative risk: 0.61, 95% confidence interval (CI): 0.17 - 2.2, $p = 0.45$). An improvement in 2 out of 15 functional scales was noted in the group receiving HBOT in comparison to the control group after 1 year follow up either: the mean Trouillas Disability Scale was lower after HBOT (WMD: 2.2 points reduction with HBOT, 95%-CI: 0.15 - 4.3, $p = 0.04$) and the mean Orgogozo Scale was higher (WMD: 27.9 points, 95%-CI: 4.0 - 51.8, $p = 0.02$). Other trials or functional scales didn't reflect these improvements. Report of adverse effects was poor and did not allow meaningful comparisons.

Results: No evidence of a clinical outcome improvement after an acute ischaemic stroke was found in this systematic review. Although evidence is insufficient to present clear directives, a clinical benefit doesn't seem to be likely.

Abstraktband Deutscher Anästhesiekongress 2007; PO 2.8.1. Schnabel A, Bennet M, Wasiaak J, French C, Roewer N, Kranke P. Normo- bzw. hyperbare Sauerstofftherapie zur Behandlung und Prophylaxe von Migräne- und Clusterkopfschmerz: Vorläufige Ergebnisse eines systematischen Reviews nach den Empfehlungen der Cochrane Collaboration

Fragestellung: Klinische Erfolge der Sauerstofftherapie in der Kopfschmerzbehandlung wurden schon früh publiziert. Deshalb lag das Ziel dieser quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit in der Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der therapeutischen bzw. prophylaktischen Anwendung von normo- bzw. hyperbarem Sauerstoff (NBOT/HBOT) bei Patienten mit Migräne- oder Clusterkopfschmerzen.

Material, Methoden: Die systematische Suche berücksichtigte alle relevanten Quellen gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration. Die Daten wurden mit Hilfe des Programms RevMan 4.2 (Cochrane Collaboration) analysiert und als Effektivitätsmaßzahl das jeweilige relative Risiko (RR) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) berechnet.

Ergebnisse: Neun randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 201 Patienten konnten in die Analyse eingeschlossen werden (HBOT bei akuter Migräne: 5 Studien, HBOT bei Clusterkopfschmerz: 2 Studien und NBOT bei Clusterkopfschmerz: 2 Studien). Die zusammenfassende Analyse attestierte der HBOT (einmalige, etwa 45 minütige Anwendung von hyperbarem Sauerstoff im Vergleich zu einer Kontrollbehandlung) eine gute Effektivität zur Therapie des Migräneanfalls (RR: 5,97; 95%-CI: 1,46 - 24,38, $p = 0,01$). Ferner zeigte sich ein Trend für ein besseres Outcome nach HBOT bei akutem Clusterkopfschmerz (RR: 11,38; 95%-CI: 0,77 - 167,85; $p = 0,08$), sowie eine positive Wirkung der NBOT zur Therapie des Clusterkopfschmerzes (RR: 7,88; 95%-CI: 1,13 - 54,66; $p = 0,04$). Eine prophylaktische Wirkung der therapeutischen Sauerstoffanwendung bei Migräne- und Clusterkopfschmerzen konnte nicht aufgezeigt werden (fehlende Daten bzw. keine Wirkung in einzelnen Studien). Schwerwiegende Nebenwirkungen (z.B. Barotrauma) wurden von keinem der Autoren berichtet.

Schlussfolgerungen: Dieser systematische Review über neun randomisierte, kontrollierte Studien bestätigte die Hypothese, dass die HBOT eine akute Migräne-

attacke beenden kann. Empfohlen werden kann diese Therapie aufgrund der hohen Behandlungskosten nur für Patienten, bei denen sich typische Migränemedikamente als unwirksam erweisen bzw. ungewöhnlich schwere und/oder lang anhaltende Attacken auftreten. Ebenso konnte die Wirksamkeit der NBOT zur Beendigung des akuten Clusterkopfschmerzes bestätigt werden. Weder die HBOT noch eine NBOT können gegenwärtig aufgrund der dürftigen Datenlage zur Prophylaxe beider Kopfschmerzformen empfohlen werden.

Danksagung

Diese Doktorarbeit möchte ich verschiedenen Personen in meinem Leben widmen, die mich während der Zeit der Fertigstellung stets nach Kräften unterstützt und gefördert haben.

An erster Stelle widme ich diese Arbeit der Frau an meiner Seite, die stets mit offenen Armen zuerst während des Studiums und nun der Arbeit als Assistenzarzt hinter mir steht. Sie geht mit mir meinen Weg und ich bin ihr sehr dankbar dafür.

An zweiter Stelle widme ich diese Promotion meiner Familie, die mich mein Leben lang durch Höhen und Tiefen begleitet hat und mir stets einen verlässlichen, rücksichts- und liebevollen Rückhalt geboten hat.

An dritter Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Betreuer, Priv - Doz. Dr. Kranke, bedanken, der mich bei der Erstellung über die Jahre hinweg stets zuverlässig und freundschaftlich betreut hat. Ihm verdanke ich die Förderung meines bisherigen wissenschaftlichen Werdeganges. Vertrauen und Freundschaft sind in der medizinischen Forschung nicht immer gegeben, weshalb ich unsere Kooperation sehr schätze.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die diese Promotion möglich gemacht haben: Prof. Dr. Roewer für die Übernahme des Koreferates, Priv - Doz. Dr. Müllges für die mündliche Prüfung und Frau Mewis für die Organisation der Promotion aus Sicht des Dekanates.

Lebenslauf

Zur Person

Alexander Schnabel

geboren am 08.03.1980 in Alzenau

ledig

Schulbildung

1986 – 1999

Grundschule und Gymnasium in Münnerstadt

Abschluss: Abitur (Note: 1,4)

Hochschulbildung

Oktober 2000 – Oktober 2002

Medizinstudium an der Universität Regensburg

September 2002

Ärztliche Vorprüfung (Note: 2,33)

Oktober 2002 – November 2006

Medizinstudium an der Universität Würzburg

September 2003

Erstes Staatsexamen (Note: 3,0)

März 2004

Beginn der Doktorarbeit zum Thema

„Ergebnisse dreier quantitativer, systematischer
Übersichtsarbeiten (Cochrane Reviews) zur
Wirksamkeit der Hyperbaren Sauerstoff-
therapie“

September 2005

Zweites Staatsexamen (Note: 2,0)

November 2006

Drittes Staatsexamen (Note: 2,0)

Praktische Tätigkeiten

1999 – 2000	Zivildienst im Rettungsdienst des Roten Kreuzes, Bad Kissingen Ausbildung zum Rettungsdiensthelfer
März 2003	Kardiovaskuläres Praktikum Rhön-Klinikum, Bad Neustadt
September 2003	Famulatur in der Anästhesiologischen Universitätsklinik, Freiburg
Februar/März 2004	Elective im Department of Anaesthesia and Pain Management des Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australien
August 2004	Famulatur in der Inneren Medizin Heinz-Kalk-Krankenhaus, Bad Kissingen
September 2004	Praxisfamulatur in der Radiologie, Würzburg
Dezember/Januar 2004/2005	Famulatur in der Pädiatrie Leopoldina-Krankenhaus, Schweinfurt
Februar 2005	Famulatur in der Gynäkologie Städtisches Klinikum, Lüneburg
März 2005	Famulatur in der Unfallchirurgie Gmunden, Österreich
Oktober 2005 - Februar 2006	PJ-Tertial in der Chirurgie Department of Surgery des Middlemore Hospital, Auckland, Neuseeland
Februar 2006 - Juni 2006	PJ-Tertial in der Anästhesiologie Leopoldina-Krankenhaus, Schweinfurt
Juni 2006 - September 2006	PJ-Tertial in der Inneren Medizin Klinikum Coburg

Berufliche Qualifikation

März 2007

Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums, Münster

Hobbies

Ehrenamtliche Mitarbeit im Rettungsdienst des Roten Kreuzes, Bad Kissingen

Sport (Schwimmen, Laufen, Radfahren, Skifahren)

Musik (Kontrabass, Klavier)

Reisen

Publikationsliste

Artikel

Bennet, M. H.; Wasiak, J.; Schnabel, A.; Kranke, P. & French, C. (2005). Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (3), Art. No.: CD004954.

Kranke, P.; Bennet, M.; Schnabel, A.; Wasiak, J.; French, C.; Kranke, E. & Roewer, N. (2006). Hyperbare Sauerstofftherapie bei akuter zerebraler Ischämie: Eine quantitative systematische Literaturübersicht (Cochrane Review). *Nervenheilkunde*, 25 (3), 177-183.

Hankey, G.J.; Bennet, M. H.; Wasiak, J.; French, C.; Kranke, P. & Schnabel, A. (2006). Hyperbaric oxygen therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*, 37, 1953-1954

Schnabel A.; Bennett M.; Schuster F.; Roewer N. & Kranke P. (2007) Hyper- or normobaric oxygen therapy to treat migraine and cluster headache pain: Cochrane Review. *Schmerz*, in press

Bennett, M.H.; Wasiak, J.; Schnabel, A. & Kranke, P. (2008) Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*, in press

Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Schnabel A & Debus S. (2008) Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds (Update). *Cochrane Database Syst Rev*; in press

5.4 Poster

Kranke, P.; Schnabel, A.; Bennet, M.; Wasiak, J.; French, C. & Röwer, N. (2006). A quantitative systematic review of hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Eur J of Neurol*,13 (Suppl. 2),172-173..

Schnabel, A.; Bennet, M.; Wasiak, J.; French, C.; Röwer, N. & Kranke, P. (2006). A quantitative systematic review of hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Aktuelle Neurologie*, 33 (9), 125

Schnabel, A.; Bennet, M.; Wasiak, J.; French, C.; Roewer, N. & Kranke, P. (2007). Normo- bzw. hyperbare Sauerstofftherapie zur Behandlung und Prophylaxe von Migräne- und Clusterkopfschmerz. *Abstraktband Deutscher Anästhesiekongress*, PO 2.8.1.

