



Schmerzsyndrome

- Adjuvant behandelt mit
hyperbarem Sauerstoff (HBO) -

Dres. D. Göhmann, Chr. Heiden

Druckkammerzentrum im
Klinikum Traunstein

Institut für hyperbare
Sauerstoffbehandlung
und Tauchmedizin

Fon +49 (0) 861 159 67
Fax +49 (0) 861 158 89
Cuno-Niggel-Straße 3
D-83278 Traunstein
mail@hbo-traunstein.de
www.hbo-traunstein.de

Inhalt

EINLEITUNG

- 1 Reflexdystrophie (CRPS , M. Sudeck)**
- 2 Migräne / Cluster Kopfschmerz**
- 3 Fibromyalgie**
- 4 Myofasziale Schmerzen**

LITERATUR

Der Einsatz der HBO bei Schmerzsyndromen

Die wissenschaftliche Literatur bietet zunehmend auch hochrangige evidenzbasierte Studien zur HBO-Anwendung bei diversen Schmerzsyndromen. Sie bietet Evidenzklassen von 1a und 1b. Natürlich auch Fallberichte u.Ä. niedrigerer Evidenzklassen. Damit sind die Kriterien für eine Kostenübernahme bei Privatkassen erfüllt. („begründete Aussicht auf Linderung oder Heilung“).

Nachdem Schmerzpatienten nach guter Erfahrung mit HBO aus Amerika kommend den hier bis dahin nicht üblichen Einsatz dieser Therapie bei Schmerzsyndromen einforderten, haben wir hier in Kooperation mit der Schmerztagesklinik des Klinikums Traunstein (Leitung: Dr. med. D. Göhmann) inzwischen häufig die HBO erfolgreich einsetzen können.

Die hyperbare Sauerstofftherapie bietet insbesondere bei unzureichender Wirkung der üblichen Behandlungsmethoden einen weiteren Therapieansatz. Sie erfolgt adjuvant unter Fortführung der etablierten Maßnahmen.

Für die aufgeführten Schmerzsyndrome gibt es weitgehend definierte diagnostische Kriterien. Dennoch finden sich pathophysiologische Gemeinsamkeiten, die auch identische Therapieansätze begründen. Dazu gehört auch die hyperbare Sauerstofftherapie.

Schmerzsensibilisierung

Eine Schmerzsensibilisierung bei s.g. chronischen Schmerzsyndromen speziell Migräne, Cluster Kopfschmerz, Fibromyalgie, myofaszialen Schmerzsyndromen und Komplexen Regionalem Schmerzsyndrom (CRPS) beinhaltet einen dreigeteilten Circulus vitiosus, der sich aus mitochondrialer Dysfunktion, glialer Aktivierung und neuronaler Hyperexcitation zusammensetzt [Vasquez 2014]. Im Zusammenspiel resultiert eine Inflammation des Gehirns (Gliaaktivierung) mit zentraler Sensibilisierung und Aufrechterhaltung sowie Verstärkung von Schmerzen.

Entsprechend wirksam sind Behandlungen, die u.a. die mitochondriale Dysfunktion zum Ziel haben, wie dies bei der Sauerstofftherapie der Fall ist, indem der Circulus vitiosus auf mitochondrialer Ebene durchbrochen wird.

Dies zeigt sich bei der Wirksamkeit von hyperbarem Sauerstoff bei Cluster Kopfschmerz, Migräne, myofaszialen Schmerzen und CRPS. Allerdings handelt es sich hierbei z.T. um eine symptomatische Behandlung, die die Ursachen der mitochondrialen Fehlfunktion wie z.B. Coenzym-Q Mangel oder ein Mangel an Antioxidantien nicht berücksichtigt.

Auch die Ursache einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms als mögliche Ursache einer Fibromyalgie wird nur teilweise durch HBOT verbessert, da ein träger Vagotonus mit geringer bakterienreiniger Dünndarmperistaltik ebenfalls eine Rolle spielen könnte.

Sauerstoff in der Schmerzbehandlung

Sauerstoffinhalation unter Normaldruck (NBO) stellt in der Behandlung von Migräne und Cluster Kopfschmerz nichts Neues dar [Alvarez et al. 1940]. In der Behandlung von Cluster Kopfschmerz hat die normale Sauerstoffatmung heute einen festen Platz [Schnabel et al. Leitlinie 2008].

Es konnte nachgewiesen werden, dass Sauerstoff Kopfweg mindert indem der cerebrale Blutfluss gemindert wird [Kawamura et al. 1991]. HBO steigert die Menge des arteriellen Sauerstoffs erheblich mehr als NBO und führt deshalb evident zu wesentlich stärkerer Gefäßkonstriktion [Fife et al. 2004]. Daraus folgt die stärkere Wirkung der HBO in der Behandlung von Migräne und Cluster Kopfschmerz.

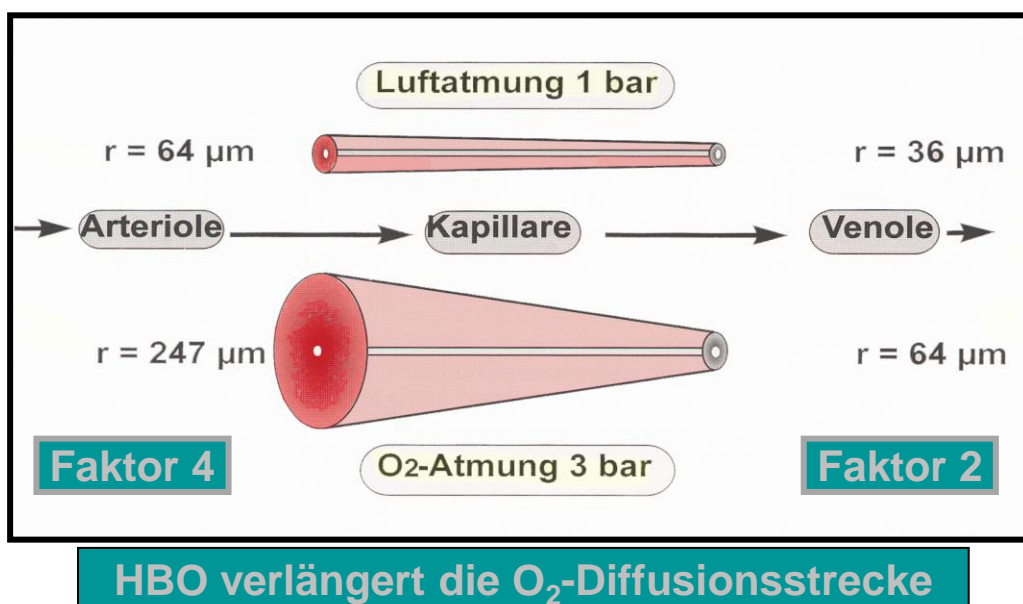
Zusätzlich zu dem vasokonstringierenden Effekt der HBO wird diskutiert, dass die HBO neurogene Effekte beeinflusst und damit zur Linderung von Kopfschmerz beiträgt. 1996 untersuchten Di Sabato et al. den Effekt der HBO auf Substanz P in der nasalen Mukosa bei Patienten mit Cluster Kopfschmerz. Unter HBO wurde beobachtet, dass die Immunreaktion gegen Substanz P reduziert war. 1997 untersuchte die Arbeitsgruppe die Bindung von Serotonin an Monozyten bei Cluster Kopfschmerzpatienten vor und nach HBO sowie Behandlung mit Luft. Es wurde eine Plateaubildung der Serotoninbindung in der HBO-Gruppe beobachtet. Deshalb wurde darauf geschlossen, dass Serotonin für die Wirkung von HBO eine Rolle spielt.

Die Studien zeigen, dass die HBO für akut betroffene Patienten, die auf andere Behandlungsmodalitäten unter Einschluss von NBO nicht reagierten und Medikamente kontraindiziert sind, eine Behandlungsalternative darstellt.

Physiologie der HBO-Anwendung

Therapeutischer Nutzen und Vorzüge der HBO-Therapie

O₂ gelangt in das zu versorgende Gewebe unabhängig vom Transportweg (Hämoglobin oder Plasma) immer nur per Diffusion aus physikalischer Lösung. In Abwesenheit aktiver Transportmechanismen ist dabei für die Erreichbarkeit der von einer Kapillare zu versorgenden Zelle allein der kapilläre pO₂ (Partialdruck) entscheidend. Dieser beträgt normalerweise bei atmosphärischer Luftatmung max. 100 mmHg und kann bei 3,0 bar O₂-Atmung mehr als 2000 mmHg erreichen. O₂ kann unter HBO durch Diffusion eine ca. viermal größere Strecke im Gewebe überwinden. Die HBO-Therapie erhöht den Sauerstoff-Diffusionsradius um eine Gewebekapillare (mit Plasma und Erythrozyten) durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruck in der Kapillare entsprechend dem Fick'schen Diffusionsgesetz (physikalisches Gasgesetz). Wenn bei Schmerzsyndromen durch Hypoxie, Schwellung, Zellfunktionsstörung pathologische Stoffwechsellvorgänge und mitochondriale Fehlfunktionen ausgelöst werden, geht es darum, wieder eine Normalisierung der Zelloxygenierung zu erreichen.



Effekte der HBO

Physiologische Effekte der HBO

- Physikalische Lösung von Sauerstoff ist druckabhängig
- Ödemreduktion (Blut-Zufluss ist reduziert – Blut-Abfluss bleibt konstant) und durch anitnflammatorische Wirkung
- Verbesserte venöse Drainage
- Verbesserte Mikrozirkulation oxygeniert
- Oxygenierung auch ohne Hämoglobin
- Neoangiogenese
- Allg. Zellaktivierung, speziell bei Entzündung und Heilungsvorgängen
- Entzündungshemmung durch Reduktion von IL1, IL6, TNF-alpha und SP

Der adjuvante Einsatz der HBO ist sonst noch sinnvoll bei:

- Knochenmarködem (inkl. Morbus Ahlbäck)
- Knochennekrosen
- nicht beherrschbaren Infektionen
- Bestrahlungsfolgen (Radionekrosen)
- Innenohrerkrankungen (Hörsturz, akustische Schäden mit / ohne Tinnitus)
- Diabetischen und sonstigen nichtheilenden Problemwunden
- Akuten Durchblutungsstörungen (Augen, Crush-Syndrom etc.)

*(Deutsche Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V.)

Effekte der HBO – Ödemreduktion unterstützt Schmerzlinderung

Die HBO wird seit mehr als 20 Jahren auf dem Evidenzlevel 1b international erfolgreich und zu Lasten der jeweiligen Krankenversicherungssysteme zur Minderung von Ödemen eingesetzt. [Bouachour et al. 1996; Büttner et al. 2007; Nylander et al. 85; Shioda et al. 2009; Yashigita et al. 2010]

Die abschwellende Wirkung basiert auf:

- Sauerstoffinduzierte Vasokonstriktion der Arteriolen mindert den hydrostatischen Druck und damit die kapilläre Transsudation
- Venolen bleiben unverändert und damit auch der Abfluss
- Reabsorption aus Interstitium wird dadurch unterstützt
- Effekt hält über die Dauer der HBO an (Wells)
- ATP Schutz in Zellmembran
- Abbau des „venösen Poolings“
- Circulus Vitiosus: Ödem-Hypoxie-Vasodilatation wird unterbrochen

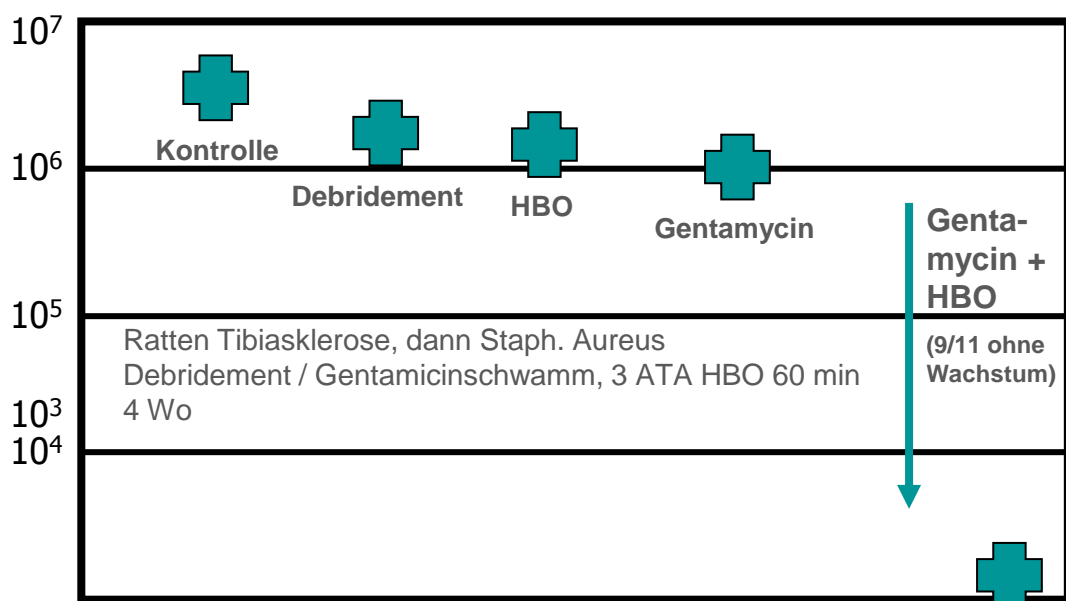
Effekte der HBO – Infektionsbeseitigung unterstützt Schmerzlinderung

Hyperbarer Sauerstoff unterstützt die Bekämpfung von schwer beherrschbaren Infekten auf 3 Wegen:

1. Direkt toxische Wirkung auf obligat und fakultativ anaerobe Bakterien
2. Steigerung der Funktion von Abwehrzellen (Leukozyten, Makrophagen)
3. Steigerung der Wirksamkeit von Antibiotika
4. Minderung der Entzündungsparameter bis auf mitochondriale Ebene

Diese Effekte sind eindeutig belegt.

Wie von Mendel et al. 2004 und 1999 gezeigt, unterstützt die HBO sowohl die Wirkung von Gentamycin (siehe Grafik) als auch von Cefazolin bei der Abwehr von Staph Aureus.



(Quelle: Mendel et al. Undersea Hyperb Med 31: 407; 2004)

1 Reflexdystrophie (CRPS / M. Sudeck / Algodystrophie / sympathische Reflexdystrophie)



Wenn die herkömmlichen Therapien für die Reflexdystrophie in vertretbarer Zeit keine ausreichende Erleichterung gebracht haben, ist der adjuvante Einsatz der HBO sinnvoll.

Fallserien und Einzelberichte haben gezeigt, dass auch nach jahrelangem Verlauf Linderung und auch Heilungen erzielt werden. Die HBO wird deshalb weltweit eingesetzt.

In Traunstein setzen wir die HBO dafür seit einigen Jahren ein. Die Ergebnisse sind generell gut. Es gibt aber auch Fälle, bei denen die Beschwerden nur gelindert werden oder nicht zufriedenstellend reagieren. Nach unserem Eindruck reagieren die Patienten im Stadium 1 besser.

Hochwertige Studien unter Evidenzkriterien liegen noch nicht vor. Die sehr variablen Symptome und Lokalisationen erschweren die Bildung ausreichend großer Patientengruppen.

1 Pathophysiologie des CRPS

Die Entstehung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) wird auf multifaktorielle Ursachen zurückgeführt. Diese beinhalten periphere und zentrale Sensibilisierung, Inflammation, veränderte sympathische und katecholaminerge Funktion, veränderte somatosensorische Repräsentation im Gehirn, genetische Faktoren und strittige psychophysiologische Interaktionen, die im Einzelnen noch unvollständig verstanden sind und deren Zusammenspiel noch nicht geklärt ist [Bruehl 2010].

Entzündungshypothese

Das CRPS beginnt i.d.R. mit einer Verletzung einer Extremität unabhängig von ihrem Ausmaß. Eine stärkere körperliche Belastung oder ein minimales mechanisches Trauma können bereits ausreichen, um über eine Freisetzung von Interleukin-6 (IL-6) bzw. Tumornekrosefaktor-alpha (TNF) eine initiale periphere Immun- und Entzündungsreaktion auszulösen [Huygen et al 2002; Langberg et al. 2002; Fischer 2006; Eberle 2010], die auf Grund mangelhafter Entzündungshemmung ungebremst weiter abläuft [Marinus 2011]. Durch Freisetzung von Zytokinen und Nerve Growth Factor (NGF1) kommt es zu einer lang anhaltenden peripheren Sensibilisierung von primär afferenten Neuronen [Sommer 2004; Pezet 2006; Oprea 2000; Vedder 1993] mit Erregung von Nozizeptoren, die zu einer neurogenen Inflammation führen. Über den Axonreflex kommt es zu einer retrograden Depolarisation und Freisetzung von Bradykinin, Calcitonin Growth Related Peptide (CGRP) und Substanz P (SP) als auch anderer Neuropeptide an den Nervenendigungen [Holzer 1998].

Durch frühzeitige Steroidbehandlung ist durch Unterdrückung der Zytokinproduktion eine erhebliche Besserung oder Heilung des CRPS zu erreichen, indem die Hemmung und Abheilung des Entzündungsprozesses unterstützt wird [Christensen 1982].

1 Pathophysiologie des CRPS

Eine Besserung der Symptomatik kann auch durch Behandlung mit Bisphosphonaten z.B. Pamidronat bewirkt werden, die die Aktivität der Osteoklasten hemmen [Cortret 1997].

Zumindest zu Beginn der Erkrankung scheint eine entzündungshemmende Behandlung die Chancen auf eine Besserung oder sogar Heilung der Symptomatik zu erhöhen, sodass angenommen werden könnte, dass bei CRPS-Patienten eine vermehrte Entzündungsneigung oder mangelnde Entzündungshemmung vorliegt.

Die Wirksamkeit der HBO-Therapie beruht möglicherweise auch bei CRPS u.a. auf ihrer entzündungshemmenden Wirkung, die sich z.B. bei Carrageenan – induziertem entzündlichem Ödem an Rattenpfoten zeigt aber auch bei Entzündungen die durch Freud's Adjuvant verursacht wird und sukzessive eine gliavermittelte Neuroinflammation des Rückenmarks bewirkt. [Wilson et al. 2004; Hui et.al 2013, Sutherland et al. 2015]

Auch bei experimenteller Sepsis durch intraperitoneale Gabe von Lipopolysaccharid bei Ratten kann durch die Entzündungshemmung unter HBO, die möglicherweise durch Hemmung von NF-kappaB vermittelt wird, deren Überlebensrate signifikant verbessert werden [Sakoda 2004].

Durch eine HBO-Therapie wird die TNF-Alpha Produktion bei chronischen konstriktiven Verletzungen reduziert, was zu einer Verminderung induzierter neuropathischer Schmerzen führt [Li 2011] aber auch die TNF-alpha Produktion, wie sie nach Ischämie-Reperfusion bei Ratten ausgelöst wird. [Yang Z et al. 2001]. Bei perianalem M. Crohn konnte ein Abfall von TNF-a; IL1 und IL 6 der zirkulierenden Monozyten unter HBO gemessen werden [Weisz G. J. et al 1997]. Somit könnte zumindest vermutet werden, dass ein ähnlicher Mechanismus auch bei CRPS greift.

1 Pathophysiologie des CRPS

Mitochondriale Beteiligung

Reaktive Sauerstoffradikale (ROS) sind an der Pathophysiologie des CRPS I mitbeteiligt. Das Muskelgewebe amputierter Extremitäten von CRPS I - Patienten zeigt eine reduzierte mitochondriale ATP-Produktion und Substratoxidation im Vergleich zu Muskelgewebe von Kontrollpersonen [Tan 2011]. Ob CRPS durch die mitochondriale Schädigung ursächlich bedingt oder als Folgeerscheinung anzusehen ist, bleibt unklar. Jedenfalls erscheint eine mitochondriale Stützung durch entsprechende Therapiemaßnahmen sinnvoll.

Neurogene Hypothese

Auf Grund der neurogenen Hypothese könnte CRPS als eine Schädigung der small fiber Neuronen erklärt werden, die für die **Freisetzung von CGRP und SP** verantwortlich sind [Oaklander 2009]. Die kleinen Nervenfasern (small fibers) sind besonders empfindlich auf Verletzungen und ihre Degeneration resultiert oft in Schmerzen [Llewelyn 1991] und Knochenveränderungen, die auf signifikante Weise durch axonale Degeneration der kleinen Nervenfasern beeinflusst werden [Hukkanen 1993]. Die Freisetzung der systemischen Entzündungsmediatoren kann zu einer neurogenen Dysregulation führen [Schinkel 2006], da eine Schädigung der kleinen Nervenfasern sowohl Schmerzen als auch trophische Veränderungen der Haut, Nägel und Haare verursachen, die auch bei Small Fiber Neuropathien vorkommen.

Das vermehrte Feuern der Nerven nach Verletzungen verursacht Neuroglia-Interaktionen zwischen Mikroglia, Astrozyten und Satellitenzellen der Spinalnervenganglien als Schlüsselmechanismus für chronische Schmerzen [Ji 2013]. Unter HBOT zeigte sich eine eindeutige **Verminderung von substance P** in der Nasenschleimhaut von Patienten mit Cluster Kopfschmerz [Di **Sabato** FD. 1996], so dass auch unter Annahme einer neurogenen Entstehungshypothese durch SP für die Wirksamkeit von Hyperbaren Sauerstoff eine pathophysiologische Grundlage angenommen werden könnte.

1 Rationale für die Anwendung des hyperbaren Sauerstoffs (HBO) bei CRPS

Symptome der Reflexdystrophie (CRPS / Sudeck / Algodystrophie / sympathische Reflexdystrophie) sind im betroffenen Gebiet (Extremitäten): Schmerzen, veränderte Hautfärbung, veränderte Schweißabsonderung und lokale Osteoporose [Hord et al. 2003]. Es wird angenommen, dass eine intensiviertere Aktivität des sympathischen Nervensystems pathophysiologisch bedeutsam ist. Frühe Diagnose und früher Therapiebeginn begünstigen die Prognose.

Stadium I: (entzündliches Stadium) ist durch teils brennende Schmerzen, Hypersensitivität und eine diffuse Weichteilschwellung mit Vasodilatation gekennzeichnet. Die Haut ist überwärmt, gerötet und blau-livide verfärbt. [AWMF Leitlinie; Yildiz et al. 2006]

Stadium II: (dystrophes Stadium nach ca. 3 Monaten) durch Vaskonstriktion kommt es zu trophischen Hautveränderungen (livide, glänzende Haut, Nagelveränderungen) und einer zunehmenden Empfindlichkeit von Weichteilen, Muskeln, Bändern, Sehnen und Knochen.

Stadium III: (atrophes ev. irreversibles Stadium) ist durch Muskelatrophie und Gelenkversteifungen charakterisiert.

Während der Erkrankung stellen sich Hypoxie und Azidose ein, die den Schmerz steigern und die Schmerztoleranz mindern. Die HBO hebt jede Hypoxie auf, reduziert Ödeme, steigert die Osteoblastenaktivität und mindert die fibröse Umwandlung.

1 Rationale für die Anwendung des hyperbaren Sauerstoffs (HBO) bei CRPS

Tuter et al. behandelten 1997 20 von 35 Patienten mit HBO und 15 Patienten analgetisch und multimodal. Eine deutliche Reduzierung der Schmerzintensität wurde in der HBO-Gruppe beobachtet.

Peach berichtete 1995 von einem Fall der allergisch auf Steroide, NRSA und zentral wirkende Analgetika war, der nach einer Sitzung mit HBO schmerzfrei wurde.

Kiralp et al. publizierten 2004 eine doppelt verblindete, randomisierte, Placebo kontrollierte Studie (**RCT**) an **71 Patienten** mit CRPS. 37 bekamen HBO (90 min 2,4 ATA) und 34 Placebo (normale Luft 90 min. 2,4 ATA) jeweils in 15 Sitzungen in der Druckkammer. Schmerz, Ödem und Bewegungsfreiheit wurden zu Therapiebeginn, -ende und nach 45 Tagen ausgewertet. Die HBO-Gruppe zeigte eine signifikante Reduzierung von Schmerz und Ödem und eine Zunahme der Beweglichkeit. Die HBO zeigte sich effektiv und gut verträglich.

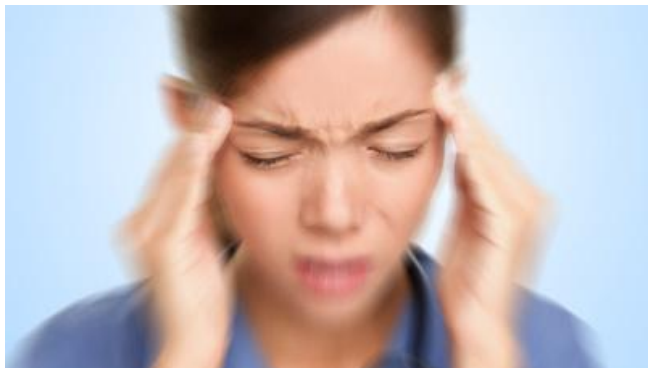
Die Schmerzlinderung wurde auf die Ödemreduzierung und Steigerung der Schmerztoleranz auf die Hypoxiebeseitigung zurückgeführt.

Lovisetti et al. beschrieben 1990 bei 13 von 15 Patienten mit M. Sudeck die HBO schon nach wenigen Behandlungen als sehr effektiv in der Ödemreduktion und der Schmerzlinderung. 14 Patienten waren an der unteren Extremität erkrankt. Technetium Kontrollen konnten bei 5 Patienten nach 20 HBO-Sitzungen erfolgen. Bei 4 Patienten war die vaskuläre Phase normalisiert. Bei 3 Patienten war die späte Phase (Knochen) gebessert.

2 Migräne und Cluster Kopfschmerz



Vincent van Goghs „Sternennacht“ gilt als ein künstlerisches Werk, in das Inspirationen durch Wahrnehmungsstörungen einer Migräne-Aura eingeflossen seien.



Migräne zeigt sich charakteristisch als Halbseitenkopfschmerz ev. mit Schwindel, Erbrechen und Sehstörungen Licht und/oder Geräuschempfindlichkeit mit oder ohne Aura [internat. Classification of headache disorders 2004]. Geschlechterverteilung der Migräne: 18% Frauen, 6% Männer, 4% Kinder [Lipton et al. 2001].

2 Migräne Übersicht

Der Einsatz der HBO bei Migräne kommt in Betracht, wenn die Anfälle sehr lange dauern und / oder mit den herkömmlichen Mitteln nicht zufriedenstellend zu behandeln sind. Die HBO stellt bei Kontraindikationen oder nicht ausreichender Wirksamkeit oder Verträglichkeit der „Goldstandardtherapie“ mittels Tryptanen eine interessante Reservetherapie dar, insbesondere, wenn andere Optionen nicht zur Verfügung stehen. In Einzelfällen gelang unter HBO-Schutz eine Entgiftung bei bestehendem Tryptanabusus. Nach Eignungsuntersuchung für die Exposition im Überdruck im Intervall kommen die Patienten im Migräneanfall. In der Regel sind sie nach 30 Minuten schmerzfrei.

Cochrane Schlussfolgerungen. Es bestätigte sich die Hypothese, dass die HBO eine akute Migräne bzw. die NBOT einen akuten Clusterkopfschmerz terminiert. Unter Aufwand-Nutzen-Überlegungen sind für die HBOT bei Migräne weitere Studien zur Patientenselektion erforderlich. Die NBOT wird - obgleich schlecht dokumentiert - wohl weiterhin als Standardtherapie bei Clusterkopfschmerz gelten. (Schnabel et al. 2008 = 1a Evidenz für Anfallsterminierung). (risk ratio (RR) 6.21, 95% CI 2.41 to 16.00; 58 participants, three trials – Bennett et al. Cochrane 2015).

2 Migräne Übersicht

Bisher konnte ausschließlich die Anfallscoupiierung bewertet werden. Das hierzulande "übliche" Verfahren, anschließenden Behandlungsserien zur Reduzierung von Anfallshäufigkeit und Anfallsintensität anzuwenden wurde mangels entsprechender RCT-Studien nicht geprüft! Es liegt dafür also kein hochrangiger Evidenznachweis vor.

(Ein fehlender Evidenznachweis ist allerdings nicht gleichzusetzen mit "Unwirksamkeit"! Behandlungsansätze ohne Evidenznachweis können grundsätzlich durchaus wirksam sein - nur ist der entsprechende Nachweis noch nicht dokumentiert.)

Die HBO erfolgt bei Migränepatienten praktisch immer ambulant. Stationäre Behandlungskosten fallen also nicht an.

Generell ist die HBO sehr nebenwirkungsarm.

Basierend auf dem jetzt vorliegenden Cochrane Report für Migräne und den Fallserienberichten für das etablierte Verfahren muss für privat versicherte Patienten, speziell auch nach dem Urteil des OLG Koblenz vom Herbst 2008, eine Kostenübernahme bei Privatkassen zu erreichen sein.

Wie bei anderen HBO-Indikationen auch, sollten bei realistischer Erwartung nur solche Migränepatienten inkludiert werden, bei denen die herkömmlichen Behandlungsmethoden nicht geholfen haben oder nicht vertragen wurden.

2 Migräne Studien

Fife et al. wendeten 1989 die HBO mit unterschiedlichen Druckprofilen zwischen 1,3 und 2,6 ATA bei 26 sonst therapierefraktären Kopfschmerzpatienten an. Bei 24 von 26 Patienten verschwand der Kopfschmerz innerhalb von 16 Minuten. Die weiteren Symptome vergingen zusammen mit den Kopfschmerzen.

1992 behandelten **Fife** et al. 10 Patienten während eines Migräneanfalls 45 Minuten lang mit HBO oder Nitrox (10% Sauerstoff, 90% Stickstoff – Sauerstoffpartialdruck wie bei Luftatmung = Placebo). Bei 7 von 10 Patienten minderte sich der Schmerz unter HBO, bei 2 von 4 Patienten unter Nitrox. Wohl infolge der geringen Patientenzahl ergab sich statistisch kein Unterschied.

Myers et al.[1995] bewerteten die Wirksamkeit von 100% Sauerstoff normobar (1 ATA) und hyperbar (2 ATA) für 40 Minuten bei typischen Migräneanfällen. Das Ausmaß des Kopfschmerzes wurde mit Hilfe einer visuellen Analogskala vor nach der Sauerstoff-Exposition abgeschätzt. 20 Migränepatienten wurden randomisiert den 2 Behandlungsmodalitäten zugeordnet. Die Patienten waren verblindet in Bezug auf den angewendeten Druck. In der NBO-Gruppe erfuhr nur 1 Patient von 10 Erleichterung. Dagegen besserte sich der Kopfschmerz bei 9 von 10 Patienten in der HBO-Gruppe. Der Unterschied war signifikant. Nach Cross-over trat bei 9 von 10 Patienten der ursprünglichen NBO-Gruppe eine Besserung ein.

2 Migräne Studien

Wilson et al. nutzten 1998 eine VAS um den Rückgang des Migränekopfschmerzes nach NBO (1,1ATA) und HBO (2,4 ATA) zu dokumentieren. Sie werteten auch die mit Migräne einhergehende pericranielle Muskelverspannung auf Basis von manueller Palpation und Algometrie aus. Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte doppelt verblindete, Placebo kontrollierte Studie (**RCT**). Jeweils 8 Migränepatientinnen wurden der HBO- und NBO-Gruppe zugeordnet und spätestens 60 Minuten nach Einsetzen der Migräneattacke behandelt. Die HBO wurde 20 Minuten über das Ende der Schmerzen hinaus, aber nicht länger als 60 Minuten angewendet. Die NBO-Therapie dauerte jeweils 60 Minuten. Sowohl in der NBO- als auch in der HBO-Gruppe reduzierte sich die Muskelverspannung. In der HBO-Gruppe - nicht aber in der NBO-Gruppe zeigte sich eine signifikante Minderung des Schmerzes.

Eftedal et al. führten 2004 eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo kontrollierte Studie durch, um die prophylaktische Wirkung der HBO gegen Migräne-Anfälle zu ermitteln. Die Patienten wurden in die HBO-Gruppe (100% Sauerstoff, 2 ATA, 30 min) oder in die Kontrollgruppe (Luft 2 ATA, 30 min) randomisiert. Die Behandlungen erfolgten an 3 aufeinander folgenden Tagen in der Druckkammer. Die Patienten waren aufgefordert ein standardisiertes Migränetagebuch für die Zeit 8 Wochen vor und nach der Behandlung zu führen. Die Zahl der Anfälle, deren Intensität und Dauer, Begleitsymptome sowie Dosierung von Migräne verhindernden Medikamenten wurden aufgezeichnet. Als Erfolgsparameter wurden die durchschnittlichen Stunden mit Kopfschmerz aufgezeichnet. Auch wenn die Ergebnisse initial eine Reduktion der Schmerzstunden in der HBO-Gruppe anzeigten, waren die Unterschiede in jeder der Wochen zwischen den Gruppen nicht relevant.

2 Migräne Studien

Busch et al. veröffentlichten 2004 zum Stellenwert der hyperbaren Sauerstofftherapie in der symptomatischen Behandlung der Migräne die Ergebnisse bei 309 Patienten mit gesicherter Migräne und mind. 2 Anfällen/Monat. Ein standardisiertes Schmerztagebuch vor der therapeutischen Intervention verzeichnete die Anzahl „Migränetage“, Schwere der Anfälle und den Medikamentenverbrauch zur Auswertung. Die Patienten wurden an 10 Tagen möglichst kontinuierlich einmal täglich bei 200 kPa eine Stunde lang mit HBO behandelt. Danach führten die Patienten erneut drei Monate Schmerztagebücher.

Ergebnisse und Diskussion: 82 Patienten gaben ausweislich der Schmerztagebücher eine deutliche Symptomreduktion an. Kriterien waren hierbei entweder eine Reduktion der Anzahl der Migränetage um 50% und/oder eine Reduktion der Anfallsschwere (VAS) um mindestens 50 %. Eine nebenbefundlich festgestellte deutliche Reduktion des Schmerzmittelverbrauches entzog sich hinsichtlich der Heterogenität der Medikation einer sauberen Auswertung. Als besonders empfindlich für die HBO erwiesen sich Patienten, deren Migräne seit weniger als 5 Jahren evident ist. Schwerwiegende Zwischenfälle oder Unverträglichkeiten wurden nicht beobachtet.

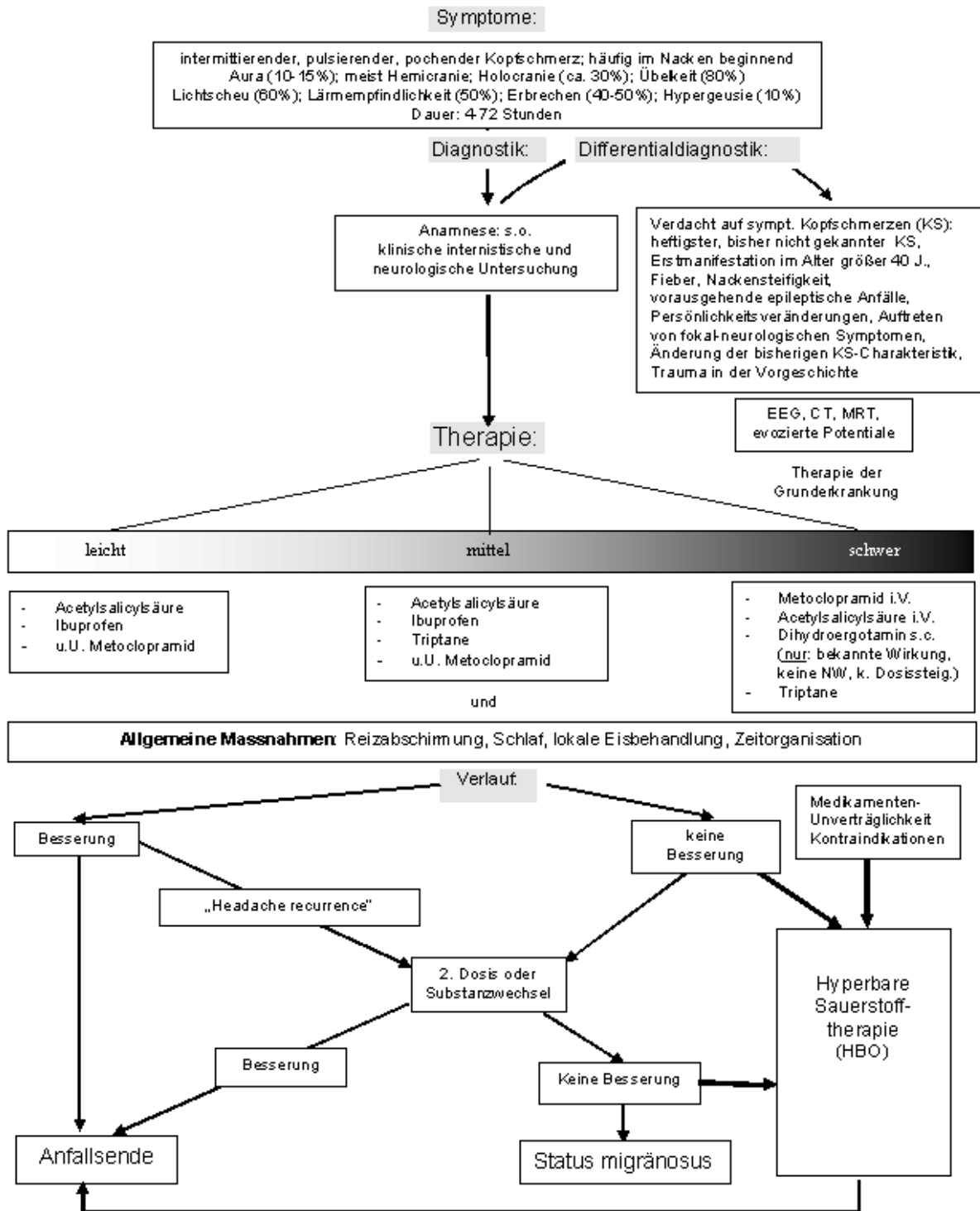
2 Migräne Studien

Tab. 1: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Ätiologie, Beschreibung	Patientenanzahl	Experimentalthherapie	Kontrolltherapie	Zielgrößen	Qualität der Methodik
Kudrow 1981 [15]	Episodischer bzw. chronischer Clusterkopfschmerz	50	NBOT (100 % O ₂): 15 min 7 l/min Behandlung von 10 Attacken	Ergotamin-tartrat Tabletten sublingual	Anteil an Patienten mit vollständiger Remission der Schmerzen	Randomisierung nicht beschrieben Keine Verblindungsstrategie Crossoverdesign
Fogan 1985 [10]	Clusterkopfschmerz	19	NBOT (100 % O ₂): 15 min Mindestens 6 Sitzungen	Inhalation von normaler Luft aus einem Zylinder mit gleichem Protokoll	Subjektiver Schmerzverlust-Score (0-3)	Randomisierung nicht beschrieben Patienten und Untersucher verblindet Crossoverdesign
Di Sabato et al. 1993 [4]	Episodischer Clusterkopfschmerz	13	HBOT (2,5 ATA): 30 min 15 Sitzungen alle 8 h über 5 Tage	Normale Luftinhalation mit gleichem Protokoll	Dauer der Attacke	Randomisierung nicht beschrieben Beurteilender Arzt verblindet
Nilsson Remahl et al. 2002 [19]	Episodischer bzw. chronischer Clusterkopfschmerz	16	HBOT (2,5 ATA): 70 min Zweimalige Behandlung mit einer Pause von 24 h	Inhalation von 10 % Sauerstoff nach gleichem Protokoll (2,0 ATA)	Verbesserung des Kopfschmerzindex (0-4) >50 %	Randomisierung nicht beschrieben Patienten, Untersucher und beurteilender Arzt verblindet Crossoverdesign
Fife et al. 1992 [9]	Migräne	14	HBOT (2,0 ATA): 45 min	Inhalation von 10 % Sauerstoff nach gleichem Protokoll (2,0 ATA)	Anteil an Patienten mit Schmerzreduktion im Blanchard-Schmerz-Inventar (0-5)	Randomisierung beschrieben Patienten, Untersucher verblindet Crossoverdesign
Hill 1992 [12]	Migräne	8	HBOT (2,0 ATA): 45 min Einmalige Anwendung	Inhalation von normaler Luft nach gleichem Protokoll (2,0 ATA)	Anteil der Patienten mit komplettem bzw. fast vollständigem Schmerzverlust	Randomisierung nicht beschrieben Patienten, Untersucher verblindet Crossoverdesign
Myers u. Myers 1995 [16]	Migräne	20	HBOT (2,0 ATA): 40 min Einmalige Behandlung	Inhalation von 100 % Sauerstoff bei 1 ATA (NBOT) nach dem gleichen Protokoll	Anteil an Patienten mit signifikantem Kopfschmerzverlust	Randomisierung nicht beschrieben Patienten, Untersucher verblindet Crossoverdesign
Wilson et al. 1998 [22]	Migräne mit Aura	8	HBOT (2,4 ATA): 60 min	Inhalation von 100 % Sauerstoff (NBOT) nach dem gleichen Protokoll	Stärke des Kopfschmerzes (VAS) Schmerzen bei Palpation	Randomisierung nicht beschrieben Untersucher verblindet Crossoverdesign
Eftedal et al. 2004 [8]	Migräne mit/ohne Aura	40	HBOT (2,0 ATA): 30 min 3 Sitzungen an 3 Tagen	Normale Luftinhalation nach gleichem Protokoll (2,0 ATA)	Kopfschmerzstunden/Woche Anzahl der Kopfschmerztage/Woche Anzahl der Medikamentendosen/Woche Plasmaendothelin	Randomisierung nicht beschrieben Patienten, Untersucher verblindet

2 Migräne - Behandlungsalgorithmus

Behandlungspfad akuter Migräneanfall



2 Cluster Kopfschmerz

Goldstandard in der Therapie des Cluster Kopfschmerzes ist die normobare Sauerstoffinhalation (NBO) [Schnabel et al. Leitlinie 2008]. Die Inhalation von 100% Sauerstoff über eine Gesichtsmaske (7 - 15 l/min über 15 - 20 min) ist bei 60 - 70% der Clusterpatienten wirksam. Bei den verbleibenden 30 - 40% der Patienten und Therapieversagen der sonstigen Behandlungsoptionen bietet sich ein Therapieversuch mit Sauerstoff unter hyperbaren Bedingungen (HBO) an. Einzelne Fallserien legen das nahe.

Weiss et al. wendeten 1989 HBO (2 ATA, 60 min.) bei einem Patienten mit Cluster an, der resistent gegen alle Behandlungsoptionen unter Einschluss von normobarer Sauerstoffinhalation war. In der 20. Minute HBO waren Schmerz und Nasenanschwellung komplett vergangen, traten aber nach 2,5 Stunden wieder auf. Eine zweite HBO-Beandlung erfolgte. Der Schmerz verging darauf und trat 7 Monate lang nicht wieder auf.

Pascual et al. behandelten 1995 4 Männer mit chronischem Cluster Kopfschmerz, die auf die Behandlungen nicht reagierten, mit insgesamt 10 Sitzungen HBO (70 min., 2.5 ATA) in 2 Wochen. Bei zwei Patienten reduzierten sich Anfallshäufigkeit und -dauer. Bei einem Patienten wurde nur die Anfallshäufigkeit reduziert. Der vierte Patient profitierte nicht.

Di Sabato et al. führten 1997 eine Placebo kontrollierte Studie an Patienten mit chronischem Cluster Kopfschmerz durch. Die Zahl der Anfälle und der Verbrauch an Analgetika änderte sich bei den Patienten nicht, die normale Luft bei Normaldruck (Placebo) atmeten. Wogegen die Patienten nach der HBO über eine Minderung ihrer Beschwerden berichteten

Di Sabato et al. verglichen 1993 HBO- und Placebo-Behandlung bei episodischem Cluster Kopfschmerz. Bei 6 von 7 Patienten der HBO-Gruppe wurden Verbesserungen und bei Keinem der Placebogruppe beobachtet. Bei 3 von 6 Patienten trat 6 Monate lang kein Anfall mehr auf. Deshalb ist anzunehmen, dass die HBO nicht nur bei akuten Anfällen effektiv ist, sondern auch prophylaktisch wirkt.

3 Fibromyalgiesyndrom

Behandlungsrationalale für HBO

Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist eine chronische muskuloskelettale Störung, typisch mit ausgedehnten Schmerzregionen und ausgesprochener Druckempfindlichkeit spezifischer anatomischer Strukturen (Druckstellen) [Bennett 1997]. Die Druckschmerztoleranz ist generell gemindert – nicht speziell – nur an den typischen Druckpunkten [Tunks et al. 19954].

Die Ätiologie des FMS ist weiterhin unbekannt. Es wird angenommen, dass die Krankheit multifaktoriell verursacht wird durch: Überanstrengung von Muskeln, schlechte Körperhaltung - spez. der Wirbelsäule - Schlafstörungen, psychogene Faktoren, lokale Hypoxie und vermindertes ATP [Fassbender et al.1973].

Die Studien zu den durch lokale Hypoxie der Druckpunkte verursachten Schmerzen bei FMS zeigen, dass generell der Sauerstoffpartialdruck der subkutanen Gewebe niedriger ist als bei Kontrollpatienten, dass in Geweben unter den Druckpunkten Vasokonstriktion besteht und die Kapillardichte und der Blutfluss in den darunter liegenden Muskeln auf niedrigerem Niveau verbleibt. [Yildiz et al. 2006]. Die örtlich umschriebene Hypoxie kann zu degenerativen Veränderungen in den Muskeln der FMS-Patienten führen [Fassbender et al.1973]. Verminderte Durchblutung mindert ATP und den Energiestoffwechsel und steigert die Konzentration von Milchsäure.

Gesteigerte Sauerstoffzufuhr gleicht das aus und vermeidet Gewebeschäden. HBO bewirkt während der Therapie Hyperoxie mit Anhebung des Sauerstoffpartialdruckes in allen Geweben weit über das physiologische Niveau hinaus. Das durchbricht den Teufelskreis von Hypoxie und Schmerz bei FMS Patienten.

3 Fibromyalgiesyndrom Grundlagen

HBO in der AWMF Leitlinie Fibromyalgiesyndrom 2012 - Kommentar Druckkammerzentrum Traunstein –

Bei Erscheinen der Leitlinie 2012 konnte die aktuelle Literatur nicht mit berücksichtigt werden.

Die zitierte RCT Studie [Yildiz 2004 s.u.] mag Qualitätsmängel haben. Sie bestätigt aber die positiven Ergebnisse anderer Studien niedrigerer Evidenzgrade, obwohl eine vergleichsweise kurze Behandlungsdauer angesetzt wurde. Die unten angeführte Studie [Efrati 2015] bestätigt diese Ergebnisse ebenfalls und zeigt darüber hinaus den am SPECT mess-baren Effekt im ZNS.

Wesentliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Der Hinweis auf „schwerwiegende Komplikationen“ in der Leitlinie ist nicht substantiviert. Alle zur Verfügung stehenden Auswertungen betonen, dass Nebenwirkungen sehr selten, in der Regel reversibel und nicht gravierend sind. (Literatur steht abrufbereit).

Mit der vorliegenden Literatur der Evidenzklasse 1b besteht eine begründete Aussicht auf Linderung / Heilung des FMS mittels HBO. Weitere Studien wären wünschenswert. Bei unzureichender Wirkung der geforderten multimodalen Therapie in schweren Verläufen steht mit der HBO eine weitere Therapieoption zur Verfügung, über die Patienten informiert werden sollten.

Fehlendes Ansprechen schwerer Verläufe auf multimodale Therapie - Starker klinischer Konsens: Patienten mit schweren Verläufen, die auf die in 8. genannten Maßnahmen nicht ausreichend ansprechen, sollen laut Leitlinie mit multimodalen Programmen nach dem deutschen Operationen- und Prozedurenschlüssel OPS und bei psychischer Komorbidität mit störungsspezifischer Psycho- und /oder medikamentöser Therapie behandelt werden.

3 Fibromyalgiesyndrom

Die klinische Diagnose beruht auf der Anamnese eines typischen Symptomkomplexes, klinischer Untersuchung und dem Ausschluss körperlicher Erkrankungen, welche diesen Symptomkomplex ausreichend erklären könnten.

Schmerzen in mehreren Körperregionen und Druckschmerzhaftigkeit von mindestens 11/18 Tender Points definiert. EL 2b

Kernsymptome: Muskelschmerzen wechselnder Lokalisation; Müdigkeit; Rückenschmerzen; Gelenkschmerzen wechselnder Lokalisation; Gefühl, schlecht geschlafen zu haben; Morgensteifigkeit; Zerschlagenheit am Morgen; Konzentrationsschwäche; Antriebsschwäche; geringe Leistungsfähigkeit und Vergesslichkeit

Schmerzen in mehreren Körperregionen können durch die Angabe von mindestens 7 von 19 vorgegebenen Schmerzorten im Widespread Pain Index WPI (deutsch: regionale Schmerzskala) erfasst werden.

Die Klassifikationskriterien des Amerikanischen Kollegiums für Rheumatologie (ACR) von 1990 definieren chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen (engl.: chronic widespread pain [CWP]), die länger als 3 Monate bestehen in:

Achsen skelett (Halswirbelsäule oder vorderer Brustkorb oder Brustwirbelsäule oder Lendenwirbelsäule) und rechte Körperhälfte und linke Körperhälfte und oberhalb der Taille und unterhalb der Taille

Anhand klinischer Charakteristika unterscheidet man unterschiedlich schwere Verlaufsformen. Eine allgemein anerkannte Schweregrad-einteilung existiert jedoch nicht.

[Fibromyalgiesyndrom - Eine interdisziplinäre S3 Leitlinie. Der Schmerz 2012; 26]

3 Fibromyalgiesyndrom RCT Studien

Efrati et al. zeigen in ihrer randomisierten, prospektiven, kontrollierten, Crossover-Studie an 60 weiblichen Patienten 2015, dass die HBO die Symptome bei FMS Patienten mit mindestens 2 Jahre bestehender Krankheit bessert und die Lebensqualität steigert. Darüber hinaus induziert die HBO Neuroplastizität und behebt abnormale Hirnaktivität in den schmerzrelevanten Arealen von FMS Patienten. Die HBO wurde in 40 Sitzungen / 5 pro Woche, 90 min mit 2ATA verabreicht.

Die HBO-Patienten wurden vor und nach der Therapie und die Kontrollgruppe vor und nach der Kontrollperiode und nach der Crossover-HBO ausgewertet: physische Untersuchung, Zahl der druckempfindlichen Punkte, Schmerzschwelle, extensive Ermittlung der Lebensqualität und SPECT zur Ermittlung von Hirnaktivität.

Beide Gruppen erfuhren eine signifikante Besserung der FMS-Symptome und ihrer Lebensqualität. Die SPECT-Analyse zeigte die Rückbildung abnormaler Hirnaktivität mit Minderung der vorwiegenden Hyperaktivität in der posterioren Region und Minderung der Aktivität frontal.

Während der Kontrollphase ergaben sich keine Änderungen.

Yildiz et al führten 2004 eine randomisierte, kontrollierte Studie an 50 FMS-Patienten mit 26 Patienten in der HBO Gruppe (15 mal 90 min 100% Sauerstoff 2,4ATA über 5/Woche) und 24 in der Kontrollgruppe durch (15 mal 90 min Luft bei 1ATA) durch. Ausgewertet wurde die Zahl der empfindlichen Druckpunkte, die VAS für Schmerzen und die Schmerzschwelle. Die Zahl der Druckschmerzpunkte und die VAS Bewertung reduzierten sich in der HBO-Gruppe. Die Schmerzschwelle stieg statistisch signifikant.

Larson et al. (2000) zeigten in einer Studie bei FMS-Patienten für Schmerzintensität, dass der Schmerz in Korrelation zu Stickoxid (NO) steht. Es wird angenommen, dass die HBO auch bei FMS den NO-Spiegel reduziert.

Demchenko et al. (2000) zeigten, dass NO bei der hyperoxischen Vasokonstriktion von Bedeutung ist. HBO reduziert den regionalen Blutfluss im Gehirn durch Senkung von NO. Man nimmt an, dass der HBO-Effekt bei FMS auch über die Senkung von NO wirksam ist.

4 HBO für myofasziale Schmerzen

Myofasziale Schmerzen (MFS) werden als Schmerz oder autonome Phänomene definiert, die auf aktive Triggerpunkte mit Fehlfunktion zurückgeführt werden. Leider werden myofasziale Schmerzen oft nicht als solche erkannt, nicht adäquat behandelt und verursachen daher unnötig Schmerzbelastung, Leiden und Behinderung [Travell et al. 1993].

Die wesentlichen klinischen Symptome sind Triggerpunkte, muskulärer Hartspann und lokale Muskelzuckungen auf Reizungen. Triggerpunkte sind Hauptursache myofaszialer Schmerzen und im Muskelbauch in der Mitte der Muskeln zu finden.

Die Bedeutung dieser Tenderpunkte ist noch ungeklärt, wenn auch Studien unspezifische Änderungen mit lokaler Ischämie nachwiesen. Die Einordnung der MFS hängt von der jeweiligen Pathophysiologie ab. Neuere Untersuchungen haben den diskutierten Circulus Vitiosus aus "Spasmus-Schmerz-Spasmus" ausgeschlossen. Die Pathophysiologie der MFS ist trotz der Definition von Travell et al. unklar.

Nach deren Ansicht basieren MFS auf: akuter Muskelüberbelastung > umschriebener Muskelschädigung > Rissen im sarcoplasmatischen Retikulum > freien Calciumionen > anhaltender Kontraktion > gesteigerter Belastung vulnerabler Muskelanteile > freier Calciumionen. Sie postulierten, dass freie Calciumionen und ATP zu anhaltender Kontraktion führt. Das verursacht lokal einen hypermetabolischen Zustand und lokale Vasokonstriktion.

Lokale Vasokonstriktion bewirkt lokale Ischämie, die in Kombination mit gesteigertem Energiebedarf zu histologischen Änderungen führt. Zusätzlich steigern Gewebsveränderungen die Freisetzung von Serotonin, Histamin und Kininen die ihrerseits zu lokaler Ischämie und Nervensensibilisierung führen [Travell et al. 1993; Lipton et al. 2005].

4 Myofasziale Schmerzen

Ein ziemlich breites Spektrum von Therapien wird für MFS angewendet. Dazu gehören Ultraschall, galvanische Ströme im Hochvoltbereich, Kompression, Tiefenmassage und Trockeninjektionen.

Die für die MFS ursächlichen Triggerpunkte zeigen eine lokale Ischämie. Sie sind deshalb hypoxisch. Für den muskulären Hartspann ist wegen der Dauerkontraktion ebenfalls eine lokale Minderdurchblutung mit Hypoxie anzunehmen. Die klinische Erfahrung mit Linderung durch die Anwendung der HBO bestätigen diese Ergebnisse und Überlegungen. Die Steigerung des Sauerstoffpartialdruckes durch HBO in allen Geweben ist messbar und geht bei den üblichen Behandlungsdrucken bis zum Zwanzigfachen. Damit ist auch die Hypoxie in Muskeln reversibel.

Yildiz et al. haben 20 MFS Patienten mit HBO (90 min. 2.4 ATA) behandelt. Die Messungen von Schmerzschwellen wurden mittels Algometrie und VAS für Schmerzintensität ausgewertet. Nach der Behandlung waren die Schmerzschwellen angehoben und die Schmerzintensität signifikant gesenkt im Vergleich zu den Werten vor der HBO-Therapie. ($P < 0.001$). Es wird angenommen, dass das erreicht wird, weil der Circulus Vitiosus der pathophysiologischen Mechanismen von Hypoxie – Destabilisierung der Zellmembranen – Schmerz durchbrochen wird. Andererseits erscheint es vernünftig, anzunehmen, dass hohe Phosphatspiegel auf diese Weise ebenso reguliert werden [Yildiz et al. 2006].

Literatur zum Thema Schmerztherapie und HBO

Alvarez WC, Mason AY: Results obtained in the treatment of headache with the inhalation of pure oxygen. *Mayo Clin Proc* 1940, 15:616–618.

Ames BN et al. Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging. *Molecular Aspects of Medicine* 2005 26 (4-5) 363–378

AWMF S3 Leitlinie Fibromyalgiesyndrom 2012. www.AWMF.org

Beck E, Sieber WJ, Trejo R: Management of cluster head-ache. *Am Fam Physician* 2005, 71:717–724.

Bennett RM: The fibromyalgia syndrome. In *Textbook of Rheumatology*, edn 5. Edited by Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997:511–519.

Bruhl S. An Update on the Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome. *Anesthesiology* 2010; 113: 713–725.

Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 653–655.

Cortret B, Filipo R-M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Delcambre B. Treatment of Severe Recalcitrant Sympathetic Reflex Dystrophy: Assessment of Efficacy and Safety of the Second Generation Bisphosphonate Pamidronate. *Clinical Rheumatology* 1997; 16: 1

Demchenko IT, Boso AE, Bennett PB, et al.: Hyperbaric oxygen reduces cerebral blood flow by inactivating nitric oxide. *Nitric Oxide* 2000, 4:597–608.

Dennog C et al. Antioxidant status in humans after exposure to hyperbaric oxygen. *Mutation Research* 1999, 428: 83–89

Di Sabato F, Fusco BM, Pelala P, Giacobozzo M: Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 1993, 52:243–245.

Di Sabato F, Giacobozzo M, Cristalli G, et al.: Effect of hyperbaric oxygen on the immunoreactivity to substance P in the nasal mucosa of cluster headache patients. *Headache* 1996, 36:221–223.

Di Sabato F, Rocco M, Martelletti P, Giacobozzo M: Hyper-baric oxygen in chronic cluster headaches: influence on serotonergic pathways. *Undersea Hyperb Med* 1997, 24:117–122.

Dougherty WP et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on cerebral oxygenation and mitochondrial function following moderate lateral fluid-percussion injury in rats. *J Neurosurg* 2004, 101:499–504

Eberle T, Doganci B, Kramer H, et al. Mechanical but not painful electrical stimuli trigger TNF alpha release in human skin. *Exp Neurol* 2010; 221:246–50

Efrati S(1), Golan H(2), Bechor Y(3), Faran Y(4), Daphna-Tekoah S(5), Sekler G(6), Fishlev G(7), Ablin JN(8), Bergan J(7), Volkov O(2), Friedman M(7), Ben-Jacob E(9), Buskila D(10): Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome --prospective clinical trial. 1. *PLoS One*. 2015; 26: 1: **RCT**

Eftedal OS, Lydersen S, Helde G, et al.: A randomized, double-blind study of the prophylactic effect of hyper-baric oxygen therapy on migraine. *Cephalalgia* 2004, 24:639–644. **RCT**

Evanger K, Haugen OH, Irgens A, et al.: Ocular refractive changes in patients receiving hyperbaric oxygen administered by oronasal mask or hood. *Acta Ophthalmol Scand* 2004, 82:449–453.

Fassbender HG, Wegner K: Morphologie und Pathogenese des Weichteilrheumatismus. *Z Rheumaforsch* 1973, 32:355–374.

Literatur zum Thema Schmerztherapie und HBO

Feldmeier JJ: Hyperbaric Oxygen 2003: Indications and Results, The Hyperbaric Oxygen Committee Report. Edited by Feldmeier JJ. Kensington, MD: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2003.

Fenghua Li, MD,* Lili Fang, MD,* Shiwei Huang, MD,* Zhongjin Yang, MD,* Jyotirmoy Nandi, PhD,* Sebastian Thomas, MD,† Chung Chen, PhD,‡ and Enrico Camporesi, MD Hyperbaric Oxygenation Therapy Alleviates Chronic Constrictive Injury-Induced Neuropathic Pain and Reduces Tumor Necrosis Factor-Alpha Production *Anesth Analg* 2011;113:626–33)

Fife CE, Bookspan J, Fife WP: HBO Therapy in headache. In *Textbook of Hyperbaric Medicine*, edn 4, revised. Edited by Jain KK. Göttingen, Germany: Hogrefe & Huber Publishers; 2004:298–302.

Fife CE, Meyer JS, Berry JM, et al.: Hyperbaric oxygen and acute migraine pain: preliminary results of a randomized, blinded trial. *Undersea Hyperbaric Med* 1992, 19(suppl):106–107. **RCT**

Fife WP, Fife CE: Treatment of migraine with hyperbaric oxygen. *J Hyperbaric Med* 1989, 4:7–15.

Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exercise Immunology Review* 2006;12: 6-33

Graff-Radford SB: Myofascial pain: diagnosis and management. *Curr Pain Headache Rep* 2004, 8:463–467.

Han G., L Li, L Meng. Effects of hyperbaric oxygen on pain-related behaviours and nitric oxide synthase expression in a rat model of neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2013;18(3):137-141.

Harden RN et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010; 150: 268-74.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, edn 2. *Cephalalgia* 2004, 24(suppl 1):9–160.

Holzer P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 5–11.

Hord ED, Oaklander AL: Complex regional pain syndrome: a review of evidence-supported treatment options. *Curr Pain Headache Rep* 2003, 7:188–196.

Hui J., Zhang ZJ., Zhang X, Shen Y, Gao YJ: Repetitive hyperbaric oxygen treatment attenuates complete Freund’s adjuvant-induced pain and reduces glia-mediated neuroinflammation in the spinal cord. *The Journal of Pain*, 2013; 14 (7):747-758

Hu Q, Fang L, Li F, Thomas S, Yang Z.: Hyperbaric oxygenation treatment alleviates CCI-induced neuropathic pain and decreases spinal apoptosis. *Eur J Pain*. 2014 Nov 20. doi: 10.1002/ejp.618.

Hukkanen M. et al Rapid proliferation of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone growth and remodeling *Neuroscience* 1993; 54,4: 969-970

Hurley LL, Tizabi Y Neuroinflammation neurodegeneration, and depression. *Neurotox Res* 2013; 23(2): 133-144.

Huygen FJPA, Anke G. J. de BruijnAGJ. , Martha T. de Bruin MT, Groeneweg JG , Jan Klein J and Zijlstra FJ Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm* 2002; 11: 47–51.

Jain KK: HBO therapy in cardiovascular diseases. In *Textbook of Hyperbaric Medicine*, edn 4, revised. Edited by Jain KK. Göttingen, Germany: Hogrefe & Huber Publishers; 2004:305–320.

Jain KK: Indications, contraindications, and complications of HBO therapy. In *Textbook of Hyperbaric Medicine*, edn 4, revised. Edited by Jain KK. Göttingen, Germany: Hogrefe & Huber Publishers; 2004:73–79.

Literatur zum Thema Schmerztherapie und HBO

Ji R-R, Xu ZZ, Strichartz G, Serhan CN. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. –Trends in neurosciences, 2011; 34; 11: 599–609.

Ji R-R., Berta T., Nedergaard M.: Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? Pain 2013, 154, Supplement 1: 10-28

Kawamura J, Meyer JS, Terayama Y, Weathers S: Cerebral hyperemia during spontaneous cluster headaches with excessive cerebral vasoconstriction to hyperoxia. Headache 1991, 31:222–227.

Kiralp MZ, Yildiz S, Vural D, et al.: Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. J Int Med Res 2004, 32:258–262. **RCT.**

Langberg H, Olesen JL, Gemmer C, Kjaer M. Substantial elevation of interleukin-6 concentration in peritendinous tissue, in contrast to muscle, following prolonged exercise in humans. J Physiol 2002; 542: 985–990

Langberg H, Olesen JL, Gemmer C, Kjaer M. Substantial elevation of interleukin-6 concentration in peritendinous tissue, in contrast to muscle, following prolonged exercise in humans. J Physiol 2002; 542: 985–990

Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE: Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. Pain 2000, 87:201–211.

Li F. et al. Hyperbaric Oxygenation Therapy Alleviates Chronic Constrictive Injury–Induced Neuropathic Pain and Reduces Tumor Necrosis Factor-Alpha Production ,Anesthesia & Analgesia 2011, 113(3):626-33

Liewelyn JG, Gilbey SG, Thomas PK, King RHM Sural nerve morphometry in diabetic autonomic and painful sensory neuropathy. Brain, 1991 114 (2): 867-89

Lin HC: Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. JAMA. 2004 18; 292(7): 852-858

Lipton RB, Bigal ME: Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. Headache 2005, 45: S3–S13.

Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al.: Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001, 41:646–657

Lou M et al. Involvement of the mitochondrial ATP-sensitive potassium channel in the neuroprotective effect of hyperbaric oxygenation after cerebral ischemia. Brain Research Bulletin 69 (2006) 109–116

Lovisetti, G; Lovisetti, L; Favalli, A Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Sudeck's Syndrome Abstract of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. Joint Annual Scientific Meeting with the International Congress for Hyperbaric Medicine and the European Undersea Biomedical Society held 11-18 August 1990. Okura Hotel, Amsterdam, The Netherlands (<http://www.uhms.org>)

Lunia, Mk et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Delayed Oro-cecal Transit Time in Cirrhotic Patients with

Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihofner C, Kingery WS, van Hilten JJ. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. Lancet Neurol 2011; 10: 637–48.

Meeus M et al The role of mitochondrial dysfunctions due to oxidative and nitrosative stress in the chronic pain or chronic fatigue syndromes and fibromyalgia patients: peripheral and central mechanisms as therapeutic targets? Expert Opin. Ther. Targets (2013) 17(9) 1081- 1089

Literatur zum Thema Schmerztherapie und HBO

- Mehmet LA et al:** Hyperbaric Oxygen Prevents Bacterial Translocation in Thermally Injured Rats. *Journal of Investigative Surgery* 2002,15: 303-310,
Minimal and Early Hepatic Encephalopathy Abstract 2011 Department of Gastroenterology, GB Pant Hospital, New Delhi [www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(11\)60033.../abstract](http://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(11)60033.../abstract)
- Myers DE, Myers RA:** A preliminary report on hyperbaric oxygen in the relief of migraine headache. *Headache* 1995, 35:197–199. **RCT**
- Nicolson GL. et al** Mitochondrial Dysfunction and Chronic Diseases: Treatment With Natural Supplements *Altern Ther Health Med.* 2013; X 12-19
- Oaklander AL, Fields HL** Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy? *Annals of neurology*,2009 9; 65:629 – 638
- Opree A, Kress M.** Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *J Neurosci* 2000; 20: 6289–6293.
- Palzur E. et al.** Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen therapy in brain injury is mediated by preservation of mitochondrial membrane properties *Brain Research* 2008, 1221; 126 – 133
- Pascual J, Peralta G, Sanchez U:** Preventive effects of hyperbaric oxygen in cluster headache. *Headache* 1995, 35:260–261.
- Peach G:** Hyperbaric oxygen and the reflex sympathetic dystrophy syndrome: a case report. *Undersea Hyperb Med* 1995, 22:407–408.
- Pezet S, McMahan SB.** Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 507–38.
- Pimentel et al.** A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breathing testing *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (4): 450- 452
- Rossignol DA:** Hyperbaric oxygen treatment for inflammatory bowel disease: a systematic review and analysis. *Medical Gas Research* 2012, 2:6
- Sakoda M et al.** Potential role of hyperbaric oxygen exposure through intestinal nuclear factor-B *Crit Care Med* 2004 Vol. 32 (8) 1722-1729
- Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, et al.** Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006; 22:235–239.
- Schnabel A.,M. Bennet ·F. Schuster ·N. Roewer ·P.Kranke:** Hyper- bzw. normobare Sauerstofftherapie zur Behandlung von Migräne und Clusterkopfschmerzen. *Cochrane Review. Schmerz* 2008 ·22:129–136 DOI 10.1007/s00482-007-0581-0
- Scully et al:** Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. *Gastroenterol.* 2010; 105(10): 2035-2043
- Sommer C, Kress M.** Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett* 2004; 361: 184–87.
- Sutherland AM et al** Hyperbaric Oxygen Therapy: A New Treatment for Chronic Pain? *Pain Practice* 2016; 16 (5):620–628
- Tan ECT.** Mitochondrial dysfunction in muscle tissue of complex regional pain syndrome type I patients. *European Journal of Pain* 2011, 15(7): 708–715
- Thom SR et al.** Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy *J Appl Physiol* 2009, *J Appl Physiol* 2009, 106: 988–995,
- Thom SR,** Hyperbaric oxygen – its mechanisms and efficacy *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127(Suppl 1): 131S–141
- Thompson MJ:** The diagnosis and treatment of muscle pain syndrome. In *Physical Treatment and Rehabilitation.* Edited by Braddom RL. Philadelphia: WB Saunders Com-pany; 1996:934–956

Literatur zum Thema Schmerztherapie und HBO

- Thorsen E**, Aanderud L, Aasen TB: Effects of a standard hyperbaric oxygen treatment protocol on pulmonary function. *Eur Respir J* 1998, 12:1442–1445.
- Tibbles PM, Edelsberg JS: Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996, 334:1642–1648.
- Travell JG**, Simons DG: *Myofascial Pain Syndrome and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
- Tunks E**, McCain GA, Hart LE, et al.: The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia, and controls. *J Rheumatol* 1995, 22:944–952.
- Tuter NV**, Danilov AB, Poliakova LV: The treatment of a complex regional pain syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1997, 97:33–35.
- Urayama H**, Takemura H, Kasajima F, et al.: [Hyperbaric oxygenation therapy for chronic occlusive arterial diseases of the extremities]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1992, 93:429–433.
- Vasquez A**, *Naturopathic Rheumatology and Integrative Inflammolgy v3.5, 2014*
- Vasquez A**. *Mitochondrial Nutrition for Optimal Health and Performance: The Streamlined Digital Companion* excerpted from Dr Vasquez's Textbooks *Inflammation Mastery / Functional Inflammolgy Volume 1* and *Mitochondrial Nutrition Endoplasmatic Reticulum Stress in Primary Care 2nd Edition (2014)*
- Vasquez A**. *Pain Revolution for Migraine and Fibromyalgia: The Paradigm-Shifting Guide for Doctors and Patients Dealing with Chronic Pain (Inflammation Mastery & Functional Inflammolgy) A Three-Part Learning System of Text, Images, and Video; Digital Version 2016*
- Vedder H**, Aff olter HU, Otten U. Nerve growth factor (NGF) regulates tachykinin gene expression and biosynthesis in rat sensory neurons during early postnatal development. *Neuropeptides* 1993; 24: 351–57.
- Weiss LD**, Ramasastry SS, Eidelman BH: Treatment of a cluster headache patient in a hyperbaric chamber. *Headache* 1989, 29:109–110.
- Weisz G**, Lavy A, Adir Y, Melamed Y, Rubin D, Eidelman S, Pollac S. Modification of in Vivo and in Vitro TNF- α , IL-1, and IL-6 Secretion by Circulating Monocytes During Hyperbaric Oxygen Treatment in Patients with Perianal Crohn's Disease *J Clinical Immunology* 1997,17(2): 154–159
- Wilson JR**, Foresman BH, Gamber RG, Wright T: Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine with aura. *Headache* 1998, 38:112–115. **RCT**
- Yang Z**, Bosco G, Montante A, Ou X-I, Camporesi EM. Hyperbaric O₂ reduces intestinal ischemia-reperfusion-induced TNF- α production and lung neutrophil sequestration *European journal of Applied Physiology* 2001; 85: 96–103
- Yildiz S**, Aktas S, Cimsit M, et al.: Seizure incidence in 80,000 patient treatments with hyperbaric oxygen. *Aviat Space Environ Med* 2004, 75:992–994.
- Yildiz S**, Kiralp MZ, Akin A, et al.: A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res* 2004, 32:263–267. **RCT**
- Yildiz S**, MD, Gunalp Uzun, MD, M. Zeki Kiralp, MD: Hyperbaric Oxygen Therapy in Chronic Pain Management *Current Pain and Headache Reports* 2006, 10:95–100
- Zelinski LM** et al.: A Prolonged Nitric Oxide-Dependent, Opioid-Mediated Antinociceptive Effect of Hyperbaric Oxygen in Mice. *J Pain* 2008; in press
- Zhong-jin Yang** et al. Hyperbaric O₂ reduces intestinal ischemia-reperfusion-induced TNF- α production and lung neutrophil sequestration. *Eur JI of Appl Phys-* 2001, 85; 96-101
- Zhou Z**. et al. Protection of mitochondrial function and improvement in cognitive recovery in rats treated with hyperbaric oxygen following lateral fluid-percussion injury. *Journal of Neurosurgery* 2007,106 /4; 687-69