HBO in der Neurotraumatologie

2

Die Neurotraumatologie, als wissenschaftliches und klinisches Teilgebiet verschiedener Arbeitsbereiche der Medizin, wie der Neurologie, Neurochirurgie, Neuro-Intensivmedizin, Rehabilitationsmedizin sowie Neuropsychologie, hat in den letzten Jahrzehnten deutliche Fortschritte erzielt. So wissen wir heute, dass nach dem traumatischen Ereignis unterschiedlichste physiologische und molekularbiologische Schädigungskaskaden in Gang gesetzt werden und sich in Bezug auf die verschiedenen posttraumatischen Zeitfenster neue therapeutische Strategien ergeben (Wallesch et al. 2005). In den nachfolgenden Kapiteln wird die aktuelle Datenlage zur Wirkung der HBO beim Schädel-Hirn-Trauma (SHT) sowohl im Akutstadium als auch in der Behandlung der sich aus dem Trauma ergebenden Spätfolgen untersucht. Besonderer Fokus in diesem Kapitel ist dabei auf die darin beschriebene low-pressure HBO gelegt.

2.1 HBO beim akuten Schädel-Hirn-Trauma

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) stellt eine akute traumatische Schädigung des Gehirns mit begleitender Weichteil- und Schädelknochenverletzung bedingt durch direkte oder indirekte Gewalteinwirkung auf den Kopf dar (Beynon et al. 2011; Stocker et al. 2000). Während die indirekt einwirkende Kraft über Translations- und/oder Rotationsbewegungen des Gehirns gegenüber der Dura bzw. Schädelkallotte zu Akzelerations-/Dezelerationstraumata führt, stehen bei einer direkten Krafteinwirkung auf den Schädel Rissquetschwunden, Frakturen sowie Prellungen der Hirnrinde mit Zerreißungen von Hirngewebe und Blutgefäßen im Vordergrund (Stocker et al. 2000). Kausal stellen Stürze mit 52,2 % gefolgt von Verkehrsunfällen mit 26,3 % die häufigsten SHT-Ursachen dar. Deutlich seltener treten Schädel-

© Springer Fachmedien Wiesbaden 2016

D. Maurer, *Hyperbare Oxygenation in Neurologie und Neurotraumatologie,*
essentials, DOI 10.1007/978-3-658-13025-1_2

Tab. 2.1 Glasgow Coma Scale (GCS). (Beynon et al. 2011)

Glasgow Coma Scale			
Punkte	Augen öffnen	Verbale Antwort	Motorische Reaktion
6	–	–	Gezielt auf Aufforderung
5	–	Orientiert	Gezielt auf Schmerzreiz
4	Spontan	Desorientiert	ungezielt auf Schmerzreiz
3	Auf Ansprache	Einzelne Worte	Beugesynergismen auf Schmerzreiz
2	Auf Schmerzreiz	Einzelne Laute	Strecksynergismen auf Schmerzreiz
1	Kein Öffnen	Keine verbale Reaktion	Keine Reaktion auf Schmerzreiz

Hirn-Traumata im Rahmen von Sportverletzungen, Gewaltdelikten oder suizidalen Handlungen auf (Zweckberger et al. 2011).

Bezüglich der Klassifikation des SHT hat sich die Einteilung nach der Glasgow-Coma-Scale (GCS) basierend auf dem klinisch-neurologischen Bewusstseinszustand des Patienten durchgesetzt. Die Einteilung erfolgt dabei in leichtes SHT (GCS 13–15), mittelschweres SHT (GCS 9–12) sowie schweres SHT (GCS < 9) (Beynon et al. 2011). Tabelle 2.1 fasst die einzelnen Parameter der GCS zusammen:

2.1.1 Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas

Pathophysiologisch kann das Schädel-Hirn-Trauma in 4 Stadien unterteilt werden (Ray et al. 2002):

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

Die primäre Hirnschädigung wird durch das Trauma selbst ausgelöst und stellt eine direkte neuronale und axonale Schädigung des Hirngewebes mit Störung des zerebralen Blutflusses und Metabolismus dar (Beynon et al. 2011; Werner et al. 2007).

Bedingt durch die fokale zerebrale Ischämie auf dem Boden traumatischer Gefäßverletzungen kommt es über einen Shift zur anaeroben Glykolyse mit vermehrter Akkumulation von Laktat zur Azidose des Hirngewebes. Durch Störung der

mitochondrialen, oxidativen Phosphorylierung mit konsekutiver ATP-Depletion resultiert ein Ausfall der membranständigen Ionenpumpen, gefolgt von einer intramitochondrialen Ca^{2+}-Überladung (Werner et al. 2007). Die massive Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren, wie Glutamat und Aspartat, löst eine Überaktivierung der NMDA-Rezeptoren mit konsekutivem intrazellulärem Einstrom von Na^{+}, K^{+} und Ca^{2+} aus. Kalzium führt zur Aktivierung von Lipidperoxidasen, Proteasen und Phospholipasen, wodurch in weiterer Folge die intrazelluläre Konzentration von freien Fettsäuren und freien Radikalen steigt. In Verbindung mit der Aktivierung von Caspasen, Translokasen und Endonukleasen tragen all diese Prozesse zu strukturellen DNA- und Membranschädigungen mit nachfolgend nekrotischem sowie apoptotischem Zelluntergang bei (Stocker et al. 2000; Werner et al. 2007). Durch mikrovaskuläre Schädigungen sowie Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke mit Zunahme der Gefäßpermeabilität kommt es zum Auftreten eines interstitiellen, vasogenen Ödems. Im späteren Verlauf ist dieses vasogene Permeabilitätsödem oft mit einem zytotoxischen intrazellulären Hirnödem kombiniert, welches durch den Zusammenbruch der zellmembranösen Ionenpumpe mit konsekutiver Einschwemmung osmotisch wirksamer Substanzen ausgelöst wird (Stocker et al. 2000; Zweckenberger et al. 2011). Die Zunahme des intrakraniellen Volumens durch Hirnödem und Hämatome (epidural, subdural, intrazerebral) bedingt eine sukzessive Steigerung des intrakraniellen Drucks (ICP) mit Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und somit eine weitere Sauerstoffunterversorgung des Gehirns. Dieser Circulus vitiosus aus ICP-Anstieg, Abnahme des zerebralen Blutflusses und Ischämie ist die Grundlage für die nachfolgende sekundäre Hirnschädigung (Beynon et al. 2011).

Die sekundäre Hirnschädigung tritt dabei Minuten, Stunden oder Tage nach dem initialen Trauma auf und führt vor allem auf dem Boden der zerebralen Ischämie zur Ausweitung des traumatischen Areals auf noch nicht irreversibel geschädigte Hirnregionen (= traumatische Penumbra) (Stocker et al. 2000). Sauerstoffpartialdruckmessungen von Hirngeweben nach SHT zeigen, dass bei einem pO_2 unter 10–15 mmHg eine Infarzierung des neuronalen Gewebes droht (Werner et al. 2007).

Durch den neuronalen Zelluntergang sowohl während der primären als auch sekundären Hirnschädigung werden vermehrt zelluläre Mediatoren, wie pro-inflammatorische Zytokine, Prostaglandine, freie Radikale sowie Komplementfaktoren freigesetzt, welche ihrerseits zur Induktion von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen führen. So kommt es wie beim Reperfusionsschaden nach akuten ischämischen Ereignissen auch beim SHT zur Gewebeinfiltration durch Leukozyten über den ICAM-1 – CD11/18 – Mechanismus. Durch mikrovaskuläre Obstruktionen

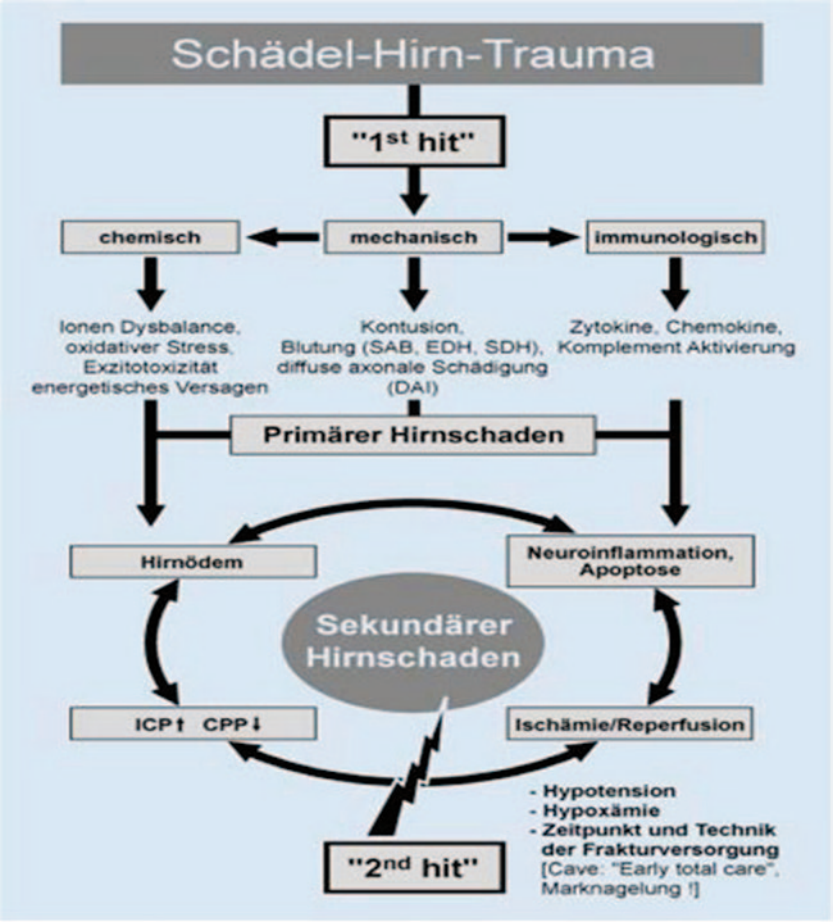


Abb. 2.1 Pathophysiologie des SHT – Mechanismen der primären und sekundären Hirnschädigung. (Stahel et al. 2005)

(„No-Reflow-Phänomen), BHS-Schädigungen sowie Freisetzung neurotoxischer Substanzen tragen daher auch die Prozesse der Neuroinflammation zur Aggravierung des sekundären Hirnschadens bei (Ray et al. 2002; Werner et al. 2007).

Abbildung 2.1 gibt einen Überblick über den Ablauf der primären und sekundären Hirnschädigung beim SHT.

Entgegen früherer Meinung, dass der neuronale Zelluntergang beim SHT rein über den nekrotischen Zelltodmechanismus abläuft, zeigen neue Erkenntnisse,

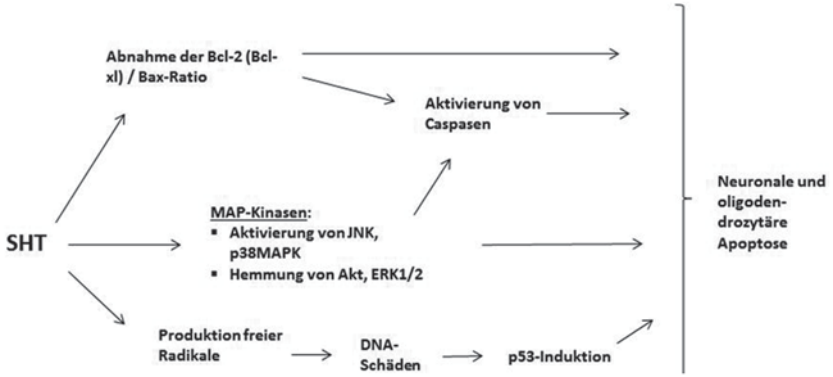


Abb. 2.2 Beeinflussung verschiedener Signaltransduktionswege der Apoptose durch das SHT. (Raghupathi et al. 2000)

dass neben der Nekrose im traumatischen Kerngebiet auch die neuronale Apoptose entscheidend zur Neurodegeneration nach SHT beiträgt (Werner et al. 2007; Raghupathi et al. 2000; Wong et al. 2005). Der programmierte neuronale Zelltod läuft dabei vor allem während der sekundären, posttraumatischen Phase des SHT in der Zone der traumatischen Penumbra ab und kann das funktionelle Outcome nach Schädel-Hirn-Verletzungen entscheidend negativ beeinflussen (Wong et al. 2005). Der Ablauf der Apoptose kann dabei einerseits über den extrinsischen Pathway durch Bindung von zytotoxischen T-Lymphozyten am TNF-Rezeptor ausgelöst werden oder andererseits nach DNA-Schädigungen auf intrinsischem (mitochondrialen) Weg über Freisetzung von proapoptotischen Faktoren aus Mitochondrien einhergehen. Während der extrinsische Pathway vor allem durch das initiale Trauma induziert wird, scheint der mitochondriale Apoptoseweg eine entscheidende Rolle in der Neurodegeneration der posttraumatischen Phase zu spielen (Wong et al. 2005). Abbildung 2.2 gibt einen Überblick über die nach SHT aktivierten Pathways der neuronalen und oligodendrozytären Apoptose.

Hinsichtlich der Therapie des SHT ist die primäre Hirnschädigung als irreversibel aufzufassen, weshalb alle beim SHT angewandten therapeutischen Maßnahmen auf die Begrenzung des sekundären Hirnschadens ausgerichtet sind. Die primäre und intensivmedizinische Versorgung der SHT-Patienten, auf welche hier nicht näher eingegangen wird, ist nach den Guidelines der Brain Trauma Foundation (BTF) 2007 festgelegt (Brain Trauma Foundation et al. 2007). Ein zentrales Therapieziel hierbei stellt die Senkung des erhöhten ICP dar, mit dem Ziel des Erreichens eines zerebralen Perfusionsdrucks von 60–70 mmHg (Beynon et al. 2011).

2.1.2 Wirkmechanismen der HBO beim Schädel-Hirn-Trauma

Der Angriffspunkt der HBO, als adjuvante Maßnahme beim SHT, liegt in der Reoxygenierung der traumatischen Penumbra und somit in der Eindämmung der sekundären Hirnschädigung. Es hat sich gezeigt, dass durch eine HBO mit 1,5 ATA ein Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks im verletzten Hirngewebe auf bis zu 247 mmHg erzielt werden kann. Im Vergleich zur Luftatmung stellt dies einen pO_2-Anstieg um 500–600 % dar (Daugherty et al. 2004). Als Folge der Hyperoxie-induzierten zerebralen Vasokonstriktion unter HBO kommt es zur Reduktion des zerebralen Blutflusses und somit zur Senkung des ICP. Gleichzeitig wird durch den hohen Anteil, des im Blutplasma gelösten Sauerstoffs eine Aggravierung der zerebralen Hypoxie verhindert. So hat sich in experimentellen Studien gezeigt, dass durch die HBO eine Senkung des ICP von 25–37 % erreicht werden kann. In Kombination mit einer Hyperventilation und daraus resultierender Hypokapnie ist zudem eine weitere ICP-Senkung um 25 % möglich (Rockswold et al. 2007; Huang et al. 2011). Die Beeinflussung der zerebralen Durchblutung durch die HBO scheint jedoch abhängig von der Höhe des zerebralen Blutflusses (CBF) vor der HBO zu sein. So war bei Patienten mit initial erniedrigtem CBF durch die HBO ein Anstieg, bei Patienten mit eingangs erhöhtem CBF hingegen ein Abfall der zerebralen Durchblutung zu beobachten. Neben der ICP-Senkung führt die HBO beim SHT auch zur Verbesserung des oxidativen Stoffwechsels. Bei 1,5 ATA zeigt sich gemessen am Glukose-Oxidations-Quotient eine signifikante Verbesserung des aeroben Stoffwechsels bei gleichzeitiger Abnahme des anaeroben Parameters Laktat bzw. des Laktat-Pyruvat-Quotienten. Eine weitere Steigerung des Behandlungsdrucks auf 2,0 ATA führte jedoch wieder zur Abnahme des oxidativen Glukosemetabolismus und Anstieg der anaeroben Parameter. Die oxidative Glukoseutilisation scheint demnach besonders von einer low-pressure-HBO zu profitieren, auf welche im Späteren noch genauer eingegangen wird (Rockswold et al. 2007).

Die aktuelle experimentelle HBO-Forschung befasst sich vor allem mit der Beeinflussung von Apoptose und Neuroinflammation bei der Reduktion des sekundären Hirnschadens nach SHT. So war in mehreren experimentellen Studien bei den HBO-Tieren gegenüber den Kontrollgruppen eine signifikante Reduktion der TUNEL-positiven, apoptotischen Neurone in der Zone der traumatischen Penumbra zu sehen (Palzur et al. 2004; Vlodavsky et al. 2006; Wang et al. 2010). Palzur et al. 2004 verzeichneten beispielsweise durch die HBO eine Reduktion der TUNEL-positiven Zellen um 53 % in der SHT-Gruppe und sogar um 71,7 % in der SHT+Hypoxie-Gruppe. Dies ging mit einer gleichzeitigen Reduktion der traumatischen Hirnfläche um ca. 61 % einher (Palzur et al. 2004). Hinsichtlich des apoptotischen Pathways zeigt sich eine Beeinflussung des intrinsischen (mitochondrialen)

Mechanismus. Im Rattenexperiment führte die HBO sowohl bei den hypoxischen als auch nicht-hypoxischen SHT-Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der anti-apoptotischen Faktoren Bcl-2 und Bcl-xl gegenüber den nicht-hyperoxygenierten Ratten. Bei gleichzeitiger, wenn auch nicht signifikanter, Senkung des pro-apoptotischen Faktor Bax resultiert daraus ein deutlicher Anstieg der Bcl-2/Bax-Ratio (Vlodavsky et al. 2005). In einem ähnlichen Experiment wiesen Palzur et al. 2008 eine signifikante, HBO-abhängige Reduktion der Caspasen 3 und 9 sowie Wiederherstellung des mitochondrialen Transmembranpotentials nach SHT nach. Die Aktivität der Caspase 8 blieb dabei weitestgehend unbeeinflusst. Nachdem die Aktivierung der Caspase 9 nicht aber der Caspase 8 von der Öffnung der mitochondrialen Mikropore mPTP mit subsequenter Freisetzung von Cytochrom c abhängt, weisen sowohl der Erhalt des mitochondrialen Transmembranpotentials als auch die Reduktion der Caspase 9 auf eine HBO-induzierte Hemmung des mitochondrialen Apoptosepathways hin. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Tatsache, dass sowohl die Caspase 8 als auch das Bax-Protein entscheidende Effektoren der extra-mitochondrialen Apoptose sind und beide durch die HBO nicht signifikant beeinflusst wurden (Palzur et al. 2008).

Es hat sich gezeigt, dass beim SHT bereits 10 min nach Trauma eine deutliche Infiltration des Hirngewebes mit polymorph-kernigen neutrophilen Granulozyten eintritt, welche ihr Maximum nach 48 h erreicht und bis zu 120 h persistieren kann (Vlodavsky et al. 2006; Hausmann et al. 1999; Royo et al. 1999). Sowohl die NBO als auch HBO führten im experimentellen SHT-Setting zur signifikanten Reduktion der Neutrophileninvasion vor allem in der inneren Schicht der peritraumatischen Zone. Hinsichtlich der Effektivität war jedoch die HBO der NBO deutlich überlegen. Des Weiteren war durch die HBO eine signifikante Hemmung der Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP-9) zu verzeichnen. Die MMPs, welche vor allem von invadierenden Entzündungszellen freigesetzt werden, tragen entscheidend zur Neuroinflammation und neuronalem Zelluntergang beim SHT bei. So wiesen MMP-9-Knockout-Mäuse signifikant geringere ischämische und traumatische Hirnläsionen als die Wildtyp-Tiere auf (Vlodavsky et al. 2006; Lo et al. 2002).

In Bezug auf das therapeutische Zeitfenster der HBO beim SHT konnten Wang et al. 2010 eine signifikante Überlegenheit einer frühzeitigen HBO, ähnlich wie beim ischämischen Insult nachweisen. Ratten mit einer HBO-Behandlung 3,6 und 12 h nach SHT zeigten eine signifikante Reduktion von Hirnödem und neurologischem Defizit gegenüber der Kontrollgruppe. Zudem war histologisch die Dichte der intakten Neurone in der Penumbra bei den hyperoxygenierten Tieren signifikant erhöht. Bei einem Delay von 24–72 h zwischen SHT und HBO konnten keine der obig genannten Veränderungen mehr beobachtet werden. Jedoch erzielte in diesen Gruppen die Anwendung von multiplen hyperbaren Oxygenationen nach

SHT eine Verlängerung des therapeutischen Zeitfensters auf 48 h. Bei der Gruppe mit 24-Std.-Delay zeigten 2 HBO-Anwendungen einen signifikanten Benefit hinsichtlich neurologischem Defizit und Neuronenerhalt. Die Tiere mit einer HBO nach 48 h wiesen nach 3–5 HBO-Anwendungen ähnliche neuroprotektive Effekte auf. Jedoch war zwischen 3 und 5 HBO-Wiederholungen kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Es scheint daher, dass bei einem Delay von 48 h beliebige HBO-Wiederholungen über 3 Anwendungen hinaus keinen weiteren therapeutischen Benefit zu haben scheinen (Wang et al. 2010). Dass aber eine repetitive HBO im Akutstadium nach SHT durchaus neuroregenerative Prozesse induziert, zeigt eine kürzlich durchgeführte experimentelle Studie an Ratten an der Medizinischen Universität Graz unter Zusammenarbeit der Kliniken für Neurologie, Neurochirurgie, Thorax- und hyperbare Chirurgie sowie dem Zentrum für Grundlagenforschung. Nach 3 Wochen und insgesamt 12 HBO-Anwendungen im Akutstadium nach standardisiertem Trauma konnte im ipsilateralen Kortex der HBO-Ratten eine signifikante Verkürzung der zentralen Überleitungszeit somatosensibel evozierter Potentiale gemessen werden. Gleichzeitig war ebenfalls nach 3 Wochen ein signifikanter Anstieg der 21,5 kDa-Isoform des Myelin-Basischen Proteins (MBP) zu beobachten. Aus diesen Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass die wiederholte Anwendung der HBO unmittelbar nach SHT zur Remyelinisierung geschädigter Axone in der weißen Substanz beiträgt. Dass sich dadurch auch die neuronale Funktionalität verbessert, wurde im selben Experiment ebenfalls bestätigt. Die Ratten der HBO-Gruppe zeigten nach der 12. HBO eine signifikante Verbesserung der sensomotorischen Funktion auf das Niveau der nicht traumatisierten Kontrollgruppe (Rotarod-Laufrad-Test) (Kraitsy et al. 2014).

2.1.3 Aktuelle klinische Datenlage zur HBO beim akuten Schädel-Hirn-Trauma

Betrachtet man das HBO-Protokoll beim SHT, wird ersichtlich, dass in den klinischen Studien vorrangig mit 1,5 ATA und 60-minütiger Behandlungsdauer oxygeniert wird. Der Vorteil dieser „low-pressure-HBO“ liegt neben dem bereits angesprochenen verbesserten, oxidativen Glukosemetabolimus vor allem in der Sicherheit der HBO hinsichtlich der Sauerstofftoxizität. So waren in 3 prospektiven, randomisierten Studien von Rockswold et al. bei 1826 HBO-Sitzungen an insgesamt 130 Patienten lediglich 10 Fälle von transienter, pulmonaler Nebenwirkung durch die HBO zu beobachten. Anzeichen neuronaler Toxizität bestanden bei keinem der hyperoxygenierten Patienten (Rockswold et al. 1992, 2010, 2013). Hinsichtlich der Effektivität der low-pressure HBO in Bezug auf die obig beschriebenen

Mechanismen der Neuroprotektion muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass die Studien zur Apoptose und Neuroinflammation unter einem Druck von 2,8–3,0 ATA durchgeführt wurden und daher die experimentellen Ergebnisse nur unter Vorbehalt auf den klinischen Bereich übertragen werden können.

Die derzeit aussagekräftigsten Ergebnisse der HBO in der klinischen Anwendung beim schweren SHT (GCS < 9) liefern die prospektiven, randomisierten Studien der Gruppe um Rockswold von 1992–2013 (Rockswold et al. 1992, 2013). In der ersten prospektiven RCT konnte bei einer HBO mit 1,5 ATA/60 min eine signifikante Reduktion der Mortalität von 32 % in der Kontrollgruppe auf lediglich 17 % in der HBO beobachtet werden. In einer Subgruppenanalyse lag bei den HBO-Patienten mit einem GCS von 4–6 sowie ICP ≥ 20 mmHg (> als 20 min) sogar eine 50 % geringere Mortalitätsrate als in den Kontrollgruppen vor (Rockswold et al. 1992). In zwei weiteren klinischen Studien wurde einerseits die Effektivität der HBO beim schweren SHT hinsichtlich des zerebralen Metabolismus und der Senkung des ICP evaluiert und andererseits ein Vergleich zwischen HBO und NBO gezogen. Zudem erfolgte die Beurteilung einer HBO+NBO-Kombination beim schweren SHT (Rockswold et al. 2010, 2013). Es zeigte sich, dass durch die „low-pressure-HBO" klinisch eine signifikante Verbesserung des aeroben, zerebralen Stoffwechsels sowie Senkung des ICP erreicht werden kann. Im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichneten die HBO-Patienten einen Anstieg des zerebralen Sauerstoffumsatzes ($CMRO_2$: cerebral metabolic rate of oxygen) um 32 %, wobei jedoch nur diejenigen Patienten mit eingangs normalem bzw. reduziertem CBF signifikante prä- und posttherapeutische Unterschiede aufwiesen. Zudem war eine signifikante Abnahme der lokalen Laktatkonzentration im Mikodialysat um 13 % durch die HBO und 7 % durch die NBO zu sehen. Auch der Laktat-Pyruvat-Quotient, ein Marker für den anaeroben, mitochondrialen Stoffwechsel, zeigte eine signifikante Senkung um 10 % durch die HBO und lediglich 3 % durch die NBO. Dass die HBO in der Verbesserung des oxidativen, zerebralen Stoffwechsels der NBO signifikant überlegen ist, wird auch bei der Betrachtung des gemessenen Gewebesauerstoffpartialdrucks ersichtlich, welcher bei 51 % der HBO-Patienten, jedoch nur bei 5 % der NBO-Patienten über den dafür essentiellen 200 mmHg lag. Auch der intrakranielle Druck unterfuhr nur bei hyperbarer Oxygenierung eine signifikante Senkung (Rockswold et al. 2010).

In einem Supplement zur RCT von 2010 untersuchten Rockswold et al. 2013 die Effektivität einer kombinierten HBO+NBO-Therapie beim schweren SHT, ausgehend von der Beobachtung, dass die Veränderungen der Parameter des zerebralen Stoffwechsels ($CMRO_2$, Laktat, L/P-Ratio) nicht während der HBO sondern erst in der posttherapeutischen Phase 6–24 h nach HBO eintraten. Demnach wurden die Patienten der Behandlungsgruppe an drei aufeinander folgenden Tagen einer

Oxygenierung mit 1,5 ATA für 60 min, gefolgt von 1,0 ATA für 180 min unterzogen (NBO: normobare Oxygenierung). Die Studie zeigte, dass durch die HBO+NBO-Kombination ein Anstieg des pO_2 in der traumatischen Penumbra um 600 % gegenüber der Kontrollgruppe resultierte. Die Laktatkonzentration im Mikrodialysat lag 14 % unter dem Wert der Kontrollgruppe und auch der Laktat-Pyruvat-Quotient wurde deutlich gesenkt. Ebenso lag der ICP in der HBO+NBO-Gruppe während der Therapie signifikant unter der Kontrollgruppe, wobei dieser Unterschied sogar bis zur nächsten HBO+NBO-Sitzung persistierte. Laut Rockswold et al. kann demnach beim SHT von einem HBO+NBO-Synergismus ausgegangen werden, indem durch die HBO Mechanismen im Gehirn in Gang gesetzt werden, die in der posttherapeutischen Phase die Nutzung des erhöhten pO_2 erlauben. Dies spiegelt sich auch in der Mortalität wider, welche in dieser Studie um 26 % gesenkt werden konnte (Rockswold et al. 2013). Derzeit noch widersprüchlich wird die Frage nach dem funktionellen neurologischen Outcome, gemessen anhand der Glasgow-Outcome-Skala, beantwortet. Während in einer frühen Studie von Holbach et al. 33 % der HBO-Patienten und nur 6 % der Kontrollgruppe ein „günstiges" funktionelles Ergebnis aufwiesen, war bei Rockswold et al. 1992 kein signifikanter Unterschied im GOS zwischen den Studiengruppen zu sehen. Lediglich die Kombination aus HBO und NBO zeigte eine signifikante Besserung des GOS um 36 % (Rockswold et al. 1992, 2007, 2013; Holbach et al. 1974).

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse sowohl aus dem experimentellen als auch klinischen Sektor wird in einem aktuellen systematischen Cochrane-Review der Routineeinsatz der HBO beim Schädel-Hirn-Trauma nicht empfohlen. Zwar wurde basierend auf den Daten sieben eingeschlossener, klinischer HBO-Studien eine absolute Mortalitätsrisikosenkung von 15 % sowie eine NNT von 7 zur Vermeidung eines Todesfalls als statistisch signifikant bewertet, jedoch war hinsichtlich des neurofunktionellen Outcomes kein auf die HBO zurückzuführender Benefit festzustellen. Zudem muss die Verbesserung des GCS von 2,68 Punkten durch die HBO in Abhängigkeit von initialen GCS-Wert gesehen werden, da beispielsweise eine Verbesserung von 12 auf 15 Punkte einen deutlichen Benefit darstellt, ein Anstieg von 3 auf 6 Punkten für den Patienten jedoch nur eine geringe Verbesserung seines kritischen Zustand ausmacht (Bennet et al. 2012).

2.1.4 Kriterien für den klinischen HBO-Einsatz beim Schädel-Hirn-Trauma

Nach K. K. Jain sollten bei der additiven Anwendung der HBO im Therapiekonzept des SHT folgende Konditionen erfüllt sein (Jain 2009).

Konditionen für die additive Anwendung der HBO nach K. K. Jain (2009):

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

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

Nach einem Schädel-Hirn-Trauma leiden etwa 20 % der überlebenden Patienten an Folgeschäden, welche nicht mit einer unabhängigen Lebensführung vereinbar sind. Bei weiteren 40 % stellen sich persistierende Beschwerden ein, welche zu Problemen in der Bewältigung alltäglicher Aufgaben führen. Dabei können die Spätfolgen nach SHT in folgende 4 Kategorien unterteilt werden (Hütter et al. 2004).

Spätfolgen nach SHT:

1. *Neurologische Folgen:*
   Dazu zählen unter anderem Dysfunktionen der zerebralen Hemisphären, Läsionen der Hirnnerven, posttraumatische Epilepsien und motorische Störungen.

2. *Neuropsychologische Folgen:*
   Hierbei stehen Veränderungen kognitiver Funktionen, wie z. B. Störungen der Gedächtnisleistung im Vordergrund.
3. *Psychiatrisch-psychopathologische Folgen:*
   Neben Persönlichkeitsstörungen und Psychosen manifestieren sich auch emotionale Störungen, Depressionen und Angststörungen.
4. *Psychosoziale Folgen:*
   Es können Änderungen der Freizeitgestaltung, des Arbeits- und Sozialverhaltens, des familiären Zusammenlebens sowie von Sexual- und Suchtverhalten beobachtet werden.

2.2.1 Posttraumatische Belastungsstörung und postkontusionelles Syndrom

Mit zunehmender Häufigkeit werden nach SHT Angststörungen, wie Panikstörungen, Phobien, Zwangsstörungen sowie das posttraumatische Belastungssyndrom, kurz PTBS diagnostiziert (Hütter et al. 2004). Die PTBS ist als eine verzögerte bzw. protrahierte Folgereaktion auf ein schweres psychisches Trauma mit einer Symptomtrias aus intrusiven Rekollektionen, Vermeidungsverhalten und vegetativer Übererregtheit definiert. Die Symptomgruppen des PTBS sind in Tab. 2.2 zusammengefasst:

Das Vollbild der PTBS tritt dabei meist erst mit einer Latenz von wenigen Wochen bis Monaten nach Mono- oder Kumulativtrauma in Erscheinung. Obgleich bei einem Viertel der Patienten mit PTBS innerhalb des ersten Krankheitsjahres eine Spontanremission zu beobachten ist, zeigen doch mehr als 30 % der PTBS-Patienten eine Chronifizierung der Symptomatik über mehrere Jahre hinaus. Diese chronifizierten PTBS-Fälle gehen in ihrem Verlauf häufig mit psychiatrischen Komorbiditäten, wie depressiven Erkrankungen, Angststörungen, Substanzabhängigkeit oder andauernden Persönlichkeitsveränderungen einher (Rothenhäusler und Täschner 2007). Die Entwicklung einer PTBS aus einem SHT heraus galt nach früherer Meinung als unmöglich, da durch die gestörte Bewusstseinslage während des SHT sowie durch die posttraumatische Amnesie die Bildung von Trauma-bezogenen Erinnerungen verhindert wird. Jedoch zeigen Berichte über PTBS-Fälle nach SHT mit posttraumatischer Amnesie, dass sich ein SHT und die Entwicklung einer chronischen PTBS nicht gegenseitig ausschließen (Hütter et al. 2004; Bryant et al. 2011). Die Ausbildung einer PTBS kann dabei über Mechanismen wie Angstkonditionierung, Rekonstruktion von Erinnerungen sowie Traumatisierung durch postamnestische Erlebnisse ablaufen (Bryant et al. 2011).

Tab. 2.2 Charakteristische Symptome der posttraumatischen Belastungsstörung. (Rothenhäusler und Täschner 2007)

Symptomgruppen	Symptome
Intrusive Rekollektionen („Intrusionen")	Wiederholtes Erleben des Traumas in sich aufdrängenden Erinnerungen („flashbacks"), Träumen oder Alpträumen
	Plötzliches Handeln oder Fühlen, als ob das Trauma wiederkehrt
	Intensive psychische und körperliche Belastung bei Ereignissen, die das Trauma symbolisieren oder ihm ähnlich sind
Vermeidungsverhalten	Vermeiden von Gedanken, Gefühlen, Gesprächen, Aktivitäten, Orten sowie Menschen oder Erinnerungen, die mit dem Trauma verbunden werden
	Unfähigkeit, sich an wichtige Aspekte des Traumas zu erinnern
	Gleichgültigkeit gegen andere Menschen
	Teilnahmslosigkeit der Umgebung gegenüber
	Gefühl von Betäubtsein und emotionaler Stumpfheit
	Anhedonie
Vegetative Übererregtheit („Hyperarousal")	Ein- und Durchschlafstörungen
	Reizbarkeit bis hin zu Wutausbrüchen
	Konzentrationsschwierigkeiten
	Übertriebene Schreckreaktion
	Übermäßige Wachsamkeit („Hypervigilität")

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

Folgende Symptome kennzeichnen das PKS, wobei nach der ICD-10 zur PKS-Diagnose 3 oder mehrere Symptome vorliegen sollten (Hütter et al. 2004; Reddy 2011):

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

Zusätzlich zu den obigen Beschwerden können Symptome wie Angst, Depression, Verlust von Selbstvertrauen sowie die Befürchtung einer ständigen Hirnschädigung hinzukommen, welche die primären Symptome verstärken (Hütter et al. 2004; Reddy 2011). Hinsichtlich des Verlaufs des PKS, ist bei einer Mehrzahl der Patienten mit einer Erholung binnen 3–6 Monate nach Trauma zu rechnen. Andererseits zeigen 15 % der Patienten auch noch ein Jahr nach SHT Symptome des PKS, so dass in diesen Fällen von einem persistierenden PKS gesprochen werden muss (Hütter et al. 2004). Bei der diagnostischen Zuordnung psychischer Folgeschäden nach SHT stellt sich die Problematik der Überlappung der einzelnen Syndrome. So weisen eine Vielzahl von Patienten Symptome auf, die sowohl der PTBS als auch PKS zugeordnet werden können (Hütter et al. 2004; Bryant 2011; Williams et al. 2010). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass beide Syndrome bei einem Patienten auch simultan vorliegen können. In einer kürzlich publizierten Studie über die Prävalenz von chronischem Schmerzsyndrom, PTBS und PKS bei Soldaten des Irakkriegs, wiesen 42,1 % der Soldaten mit SHT Beschwerden aller drei Symptomkomplexe auf. Nachfolgende Abb. 2.3 beschreibt die prozentuale Verteilung der Symptome der 340 untersuchten Kriegsveteranen (Lew et al. 2009).

Betrachtet man die Überlappungen der Symptome hinsichtlich der morphologischen Veränderungen, so lassen sich neuropathologische Gemeinsamkeiten der PTBS und PKS ausmachen. So weisen beide Syndrome pathologische Veränderungen und Volumenreduktionen des Hippocampus auf (Risdall et al. 2011; Leddy

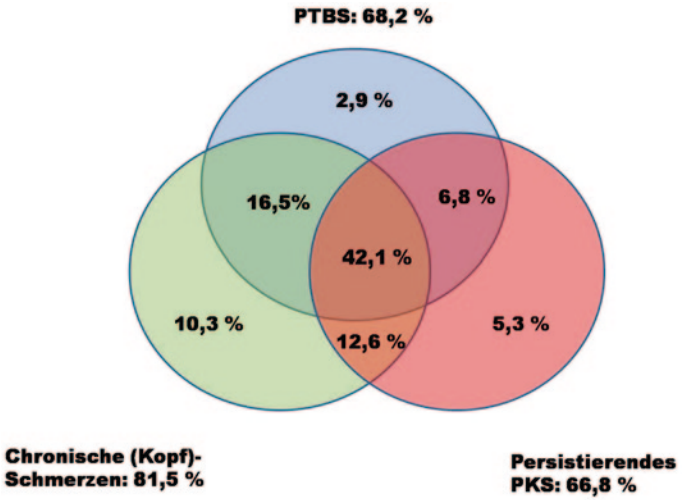


Abb. 2.3 Häufigkeitsverteilung der Symptomtrias PTBS, PKS und chronisches Schmerzsyndrom. (Lew et al. 2009; Risdall et al. 2011)

et al. 2012). Es wird davon ausgegangen, dass durch die traumatische Schädigung des präfrontalen Kortex dessen hemmende Wirkung auf die Amygdala gestört ist, woraus die gesteigerten Angstreaktionen der PTBS resultieren (Bryant 2011). Globale und regionale Störungen des zerebralen Blutflusses nach SHT, welche mittels der Einzelphoton-Emissionscomputertomographie (SPECT) verifiziert werden konnten, Schädigungen der Axone der langen Bahnen sowie neurometabolische Veränderungen bilden die neuropathologische Basis des PKS (Hütter et al. 2004; Leddy et al. 2012).

2.2.2 Therapie von PTBS und PKS

Therapeutisch wird bei der PTBS eine Kombination aus psychotherapeutischen Verfahren und pharmakologischer Intervention herangezogen. Medikamente der ersten Wahl sind die selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI), wobei in Österreich Sertralin und Paroxetin zur Behandlung der PTBS zugelassen sind. Die Psychotherapie beim PTBS ist nach einem phasenorientierten Vorgehen, bestehend aus Stabilisierung, Traumabearbeitung und Rehabilitation aufgebaut (Rothenhäusler und Täschner 2007).

Beim PKS wird in der frühen posttraumatischen Phase eine körperliche sowie kognitive Schonung empfohlen. Psychotherapeutisch zeigen eine Psychoedukation, kognitive Verhaltenstherapie sowie die neurokognitive Rehabilitation positive Ergebnisse. Medikamentös werden beim PKS zumeist Antidepressiva verschrieben, wobei auch hier den SSRI sowie Triczyklischen Antidepressiva der Vorzug gewährt wird (Leddy et al. 2012). Aktuell wird beim PKS nach der Akutphase ein progressives aerobes Training mit symptomfreier, kontrollierter Belastung empfohlen, da sich dadurch deutliche Verbesserungen der kognitiven Funktionen zeigen (Leddy et al. 2012).

Für die kombinierte Diagnose PTBS und PKS nach SHT liegt jedoch derzeit keine effektive Therapie vor, weshalb vor Entwicklung eines Therapiekonzepts für beide Erkrankungen folgende Fragen zu klären sind (Harch et al. 2012; Kennedy et al. 2007):

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

2.2.3 HBO-Einsatz bei chronischen Folgeschäden nach SHT – low pressure HBO

Die Anwendung der HBO im chronischen Stadium nach zerebralen Läsionen (> 1 Monat nach Hirnschädigung) geht auf die klinischen Berichte des amerikanischen HBO-Forschers und Gründer des Ocean Hyperbaric Centers in Florida, Richard A. Neubauer aus den 1980–1990er Jahren zurück. Die Gruppe um Neubauer setzte die low-pressure HBO mit 1,5 ATA im Spätstadium von neurologischen Erkrankungen, wie globaler zerebraler Ischämie, Koma oder SHT ein und beobachtete dabei enorme Verbesserungen der neurologischen sowie kognitiven Funktionen der Patienten (Jain 2009). Die aktuellen Erkenntnisse zur HBO bei chronischem SHT bzw. in der Behandlung der Spätfolgen basieren vor allem auf den experimentellen und klinischen Untersuchungen der Gruppe um den amerikanischen HBO-Mediziner Paul G. Harch et al. (2007, 2009, 2012). In der ersten experimentell durchgeführten Studie zur Anwendung der low-pressure HBO im Spätstadium nach SHT wurden Ratten ab dem 51. Tag nach Trauma insgesamt 78 HBO-Anwendungen bei 1,5 ATA/90 min unterzogen. Neben einer signifikanten Verbesserung des räumlich-gedanklichen Leistungsvermögens, beurteilt durch das Morris-Wasserlabyrinth, wiesen die hyperoxygenierten Tiere am Versuchsende nach 120 Tagen im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine signifikant höhere zerebrovaskuläre Gefäßdichte im Hippocampus auf. Zudem konnte in der HBO-Gruppe die Korrelation aus verbesserter kognitiver Verhaltensleistung und erhöhter hippocampaler Gefäßdichte signifikant bestätigt werden. Diese Korrelation ist auch aus neurophysiologischer Sicht nachvollziehbar, da das räumliche Denken vor allem im Hippocampus gesteuert wird. Der Hippocampus entspricht in diesem Experiment der periläsionellen Zone mit neurologischer Restfunktion (= traumatische Penumbra), die durch eine HBO-induzierte Vaskularisierung aufrechterhalten wird (Harch et al. 2007). Auf diesen Erkenntnissen aufbauend wurde 2009 erstmals die low-pressure HBO bei einem Patienten mit der kombinierten Diagnose PTBS und PKS nach SHT eingesetzt. Der 25-jährige US-Soldat mit explosionsbedingtem SHT berichtete über seit 3 Jahren bestehende multiple PKS-Symptome sowie im Krankheitsverlauf hinzukommender PTBS. Die HBO-Behandlung erfolgte bei 1,5 ATA/60 min, 2-mal täglicher Anwendung mit insgesamt 39 Tauchgängen. Bereits nach der ersten HBO berichtete der Patient über ein komplettes Sistieren seiner Kopfschmerzen und nach der 12. HBO konnten deutliche Verbesserungen der Schlafstörungen, Depressionen sowie Abgeschlagenheit festgehalten werden. Besonders eindrucksvoll war jedoch die Beobachtung, dass nach der 25. HBO die Symptome der PTBS vollständig verschwanden. So konnte der Soldat in einer zweiten Evaluierung nach der 37. HBO über eine entscheidende Verbesserung der Symptome Kopfschmerz,

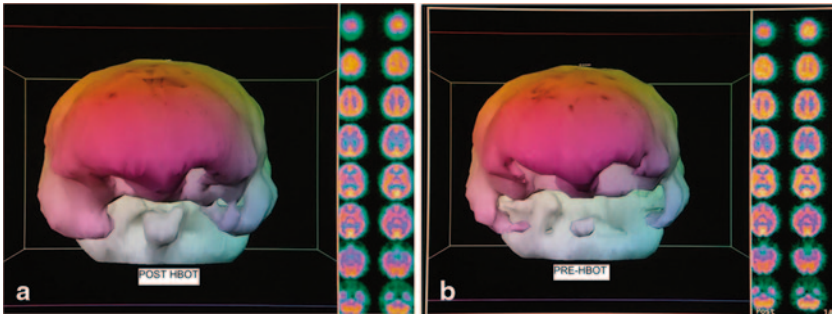


Abb. 2.4 SPECT-Analyse der zerebralen Durchblutung vor und nach HBO beim SHT. (Harch et al. 2009)

Schlafstörungen, Reizbarkeit, Depression, Fatigue, Unausgeglichenheit, Konzentrations- und Merkschwächen sowie über eine komplette Remission der PTBS berichten. Die in Abb. 2.4 abgebildeten, parallel durchgeführten Messungen des zerebralen Blutflusses anhand der SPECT-Darstellung zeigen ebenfalls deutliche Verbesserungen nach der HBO (Harch et al. 2009).

Wie in Abb. 2.4a ersichtlich, sind in der SPECT-Darstellung vor der HBO bilaterale, orbito-frontale und temporale Defizite der Hirndurchblutung sowie eine diffuse Heterogenität des zerebralen Blutflusses erkennbar. Nach Beendigung des HBO-Zyklus jedoch zeigen genau diese Bereiche eine deutliche Verbesserung der zerebralen Durchblutung bei generell homogener Verteilung des zerebralen Blutflusses (vgl. Abb. 2.4b) (Harch et al. 2009).

Nach diesem Erfolg wurde die erste klinische Studie zur low-pressure HBO bei explosionsbedingter SHT mit PKS und/oder PTBS initiiert und 2012 veröffentlicht. Ziel dieser Studie war die Evaluierung der prä- und posttherapeutischen Unterschiede durch die HBO hinsichtlich des klinisch-neurologischen sowie neuro-morphologischen Ergebnisses. Das HBO-Protokoll entsprach dem des Fallberichts von 2009, die maximale HBO-Anzahl lag bei 40 Tauchgängen. Eine Kontrollgruppe war nicht eingeschlossen. 80 % der Patienten berichteten nach der 40. HBO über eine deutliche Linderung ihrer Beschwerden. So wurden bei 44–93 % der Patienten Verbesserungen der somatischen, kognitiven und psychischen Symptome des PKS sowie der Symptome des PTBS festgehalten, wobei diese Veränderungen von 92 % der Patienten im Follow up nach 6 Monaten bestätigt wurden. Im physikalischen Status zeigten 87–100 % der Patienten deutliche Verbesserungen der am häufigsten diagnostizierten Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen. Zudem konnte bei 64 % der Patienten, welche zuvor unter psychoaktiver und/oder analgetischer Medikation standen, eine deutliche Dosisreduktion bzw. Absetzen der Medikamente

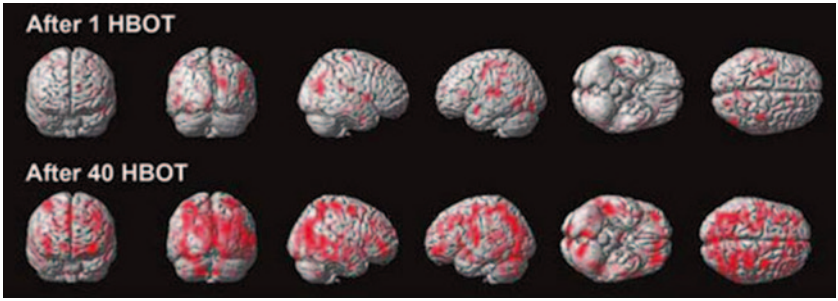


Abb. 2.5 Kortikales Mapping des CBF nach 1. und 40. HBO. (Harch et al. 2012)

erzielt werden. Anhand mehrerer durchgeführter psychometrischer Tests wurden deutliche Verbesserungen der intellektuellen Fähigkeiten beobachtet, wobei ein durchschnittlicher Anstieg des Intelligenzquotienten um 14,8 Punkte festgehalten werden konnte. Nach der 40. HBO erfüllten 8 von 14 Patienten nicht mehr die Diagnosekriterien der PTBS. Die Darstellung des zerebralen Blutflusses mittels SPECT-Imaging konnte sowohl nach der ersten wie auch 40. HBO signifikante Verbesserungen des zerebralen Blutflusses zeigen, wobei die deutlichsten Veränderungen in der weißen Substanz bzw. am Übergang zur Substantia grisea in der präzentralen, temporalen, thalamischen sowie occipitalen Region zu finden waren. Wie das kortikale Mapping in Abb. 2.5 zeigt, wiesen nach der 40. HBO deutlich mehr kortikale Regionen signifikante Verbesserungen des CBF auf, als nach der 1. HBO (rote Flächen = signifikante Verbesserungen des CBF) (Harch et al. 2012).

Dass die HBO zur deutlichen Besserung der Spätfolgen nach zerebraler Schädigung führt, wurde in der kürzlich veröffentlichen prospektiven Studie zur HBO bei Schlaganfall, Anoxie und SHT (HYBOBI: Hyperbaric Oxygen in chronic stable Brain Injury) klinisch bestätigt. Nach 60 low-pressure HBO-Anwendungen berichteten 20–51 % der Patienten über deutliche Verbesserungen der Parameter Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit/Konzentration, Gleichgewicht/Koordination, Ausdauer und Schlaf. Zudem gaben 93 % der Patienten an, dass sie an der Studie erneut teilnehmen würden. Objektive, standardisierte Tests konnten die klinischen Verbesserungen jedoch nicht bestätigen (Chiurchill et al. 2013).

http://www.springer.com/978-3-658-13024-4

Hyperbare Oxygenation in Neurologie und Neurotraumatologie

Klinische und experimentelle Anwendung bei Schlaganfall und Schädelhirntrauma

Maurer, D.

2016, IX, 40 S. 11 Abb. in Farbe., Softcover
ISBN: 978-3-658-13024-4