

Abschlussbericht des

Gemeinsamen Bundesausschusses
nach § 91 Abs. 7 SGB V
“Krankenhausbehandlung“

Methode:
Hyperbare Sauerstofftherapie

Indikation:
Schädel-Hirn-Trauma

Laut Bekanntmachung im
Bundesanzeiger Nr. 57, Seite 4431, vom 23. März 2005

1	Einleitung	3
2.	Grundlagen des Schädel-Hirn-Traumas	3
3.	Informationsgewinnung	8
4.	Entscheidungsfindung und –begründung	9
5.	Anlagen	12
5.1	Anlage 1: Suchstrategie „Hyperbare Sauerstofftherapie“	12
5.2	Anlage 2: Literaturliste HBO bei Schädel-Hirn-Trauma	17
5.3	Anlage 3: Bewertung der primär eingeschlossenen Studien	26

1. Einleitung

Die Überprüfung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO), Teilindikation HBO beim Schädel-Hirn-Trauma (SHT), im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V¹ wurde mit Datum vom 05.11.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“² fortgesetzt.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11933 vom 04.06.2002, der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, Seite 565 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Ausschusses Krankenhaus bzw. seines Rechtsnachfolgers wurde die Indikation HBO beim Schädel-Hirn-Trauma (SHT) in der Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V vom 21.12.2004 nach vorheriger Vorbereitung im Unterausschuss Methodenbewertung beraten. Einzelheiten des Verfahrens sind in den Verfahrensrichtlinien des ehemaligen Ausschusses Krankenhaus (Bundesanzeiger Nr. 77, Seite 8893 vom 24.04.2002) festgelegt. - Die Verfahrensrichtlinien sind kraft Gesetzes gemäß Art. 35, § 6 Abs. 4 GMG weiterhin gültig und wurden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner konstituierenden Sitzung vom 13.01.2004 bestätigt. - Nach Abschluss der Überprüfung aller beantragter Indikationen der HBO erfolgt ein zusammenfassender Gesamtbericht.

2. Grundlagen des Schädel-Hirn-Traumas

2.1 Definition

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) entsteht durch Gewalteinwirkung auf den Kopf, in deren Folge offene und gedeckte Verletzungen auftreten. Beide Verletzungsarten können mit intrakraniellen Blutungen (epidural, subdural, subarachnoidal, intrazerebral) einhergehen.

Die Einteilung des SHT in Schweregrade erfolgt unter Verwendung von Scores. International gebräuchlich ist die „Glasgow Coma Scale“, welche unter Berücksichtigung der Reaktionen auf einen Stimulus eine Einteilung nach Abschätzung der Schwere der SHT erlaubt (Glasgow Coma Score, GCS).

¹ i.d.F. des GKV-Gesundheitsreformgesetzes vom 22.12.1999 (BGBl I 2626, 2639); geändert durch Art.1 Nr.6 Fallpauschalengesetz vom 23.4.2002 (BGBl I 1412)

² i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

Glasgow Coma Scale (Teasdale und Jennett, 1974)

Variable	Reaktion	Punkte
λ Eye opening	None	1
	To pain	2
	To voice	3
	Spontaneously	4
λ Verbal	None	1
	Incomprehensible	2
	Garbled words	3
	Confused speech	4
	Oriented speech	5
λ Motor	Flaccid	1
	Abnormal extension	2
	Abnormal flexion	3
	Normal flexion	4
	Localizing pain	5
	Follows commands	6

Aus der Summe der Punkte (Score) ergibt sich die Zuordnung:

GCS	3 – 8	Schweres	SHT
GCS	9 – 12	Mittelschweres	SHT
GCS	13 – 15	Leichtes	SHT

2.2 Epidemiologie

280.000 Patienten werden in Deutschland jährlich wegen eines Schädel-Hirn-Traumas (SHT) stationär behandelt. In der Mehrzahl der Fälle liegt ein „leichtes SHT“ vor, für annähernd 10.000 Patienten ist das SHT tödlich (Tabelle 1). Das SHT verursacht Kosten in Höhe von 500.000.000 € p. a.

Inzidenz:	340 / 100.000
Mortalität:	11,5 / 100.000
Stationär behandelte Fälle:	279.029
- Davon „commotio cerebri“	73 %
- Mittelgesichtsfrakturen	12 %
- Schädelfrakturen	6 %
- Hirnverletzungen	9 %

Todesfälle: 9.415 (davon 68,4 % prästationär)

Tabelle 1: Epidemiologie des SHT in Deutschland (Stand: 2000; nach W.I. Steudel, 2001)

2.3 Ätiologie / Pathophysiologie

Leitsymptom des schweren SHT ist die Bewusstseinsstörung, häufig vergesellschaftet mit zerebraler Ischämie.

Da das Gehirn einen hohen O₂-Verbrauch jedoch keine O₂-Speicher aufweist, ist es deutlich Ischämie gefährdeter als andere Organe. Wenn die Ischämie persistiert, ist der Hirntod unvermeidlich. Die therapeutische Intervention hat das primäre Ziel, die Hirndurchblutung wieder herzustellen und damit die Ischämiefolgen einzugrenzen. Der Verlauf der zerebralen Thanatogenese lässt sich fünf Phasen zuordnen:

1. Unterbrechung der Durchblutung und O₂-Versorgung (global, lokal, regional). Bei einer regionalen Ischämie kann die Perfusion durch kollateralen Blutfluss aufrecht erhalten werden. Es entsteht ein Bereich der Hypoperfusion (Pänumbra), der den Ischämiebereich umgibt und der nach Wiedereinsetzen der normalen Durchblutung eine restitutio ad integrum erwarten lässt.
2. Zusammenbruch der Energieproduktion/Übergang von aerobem auf anaeroben Metabolismus.
3. Entstehung einer intrazellulären Laktatidose/terminale Depolarisation der Zellmembran.
4. Das ischämisch induzierte Energieversagen hemmt die hochspezifischen Transportsysteme für die Kontrolle der Glutamat-Konzentration (Glutamat-Transporter). Das konsekutiv erhöhte extrazelluläre Glutamat stimuliert den N-methyl-D-aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor: agonistenabhängiger Kalziumkanal) mit der Folge unkontrollierten Kalziumeinstroms in die Zelle („Exzitotoxizität“). Infolge interaktiver Stimulation spannungsabhängiger Kalziumkanäle resultiert ein Circulus vitiosus.
5. Bei Reperfusion und Wiedereinsetzen der O₂-Versorgung fallen durch Verstoffwechslung der Arachidonsäure freie Sauerstoffradikale an, die die Zellmembran angreifen. Dieser „Reperfusionsschaden“ ist durch Schädigung der Bluthirnschranke und Hirnödemen gekennzeichnet.

Dieser Phasenverlauf ist zeitkritisch, d.h. Ergebnis begrenzend ist die Dauer der Ischämie. Deshalb ist die zerebrale *Protektion* effektiver als die *Reanimation*. Treibende Kraft der Hirndurchblutung ist der zerebrale Perfusionsdruck (CPP), die Differenz aus arteriellem Mitteldruck (MAP) und intrakraniellm Druck (ICP):

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

Um ischämische zerebrale Sekundärschäden zu vermeiden, muss der CPP mindestens 70 mmHg betragen. Das schwere SHT geht bei 70-80 % der Patienten mit einer Zunahme des ICP einher, dessen Höhe mit der Mortalität korreliert. Da das Gehirn in der unnachgiebigen Schädelkapsel eingeschlossen ist, erhöht jede Substanzzunahme den ICP. Komponenten des intrakraniellen Volumens sind das Hirnparenchym (80 %), das Blut (12 %) und der Liquor cerebrospinalis (8 %). Jede Volumenänderung einer Komponente bewirkt kompensatorisch eine entgegengesetzte Änderung einer oder beider anderen Komponenten (Monro-Kellie-Hypothese). Wenn z.B. durch Einblutung oder Hirnödemen das Parenchymvolumen zunimmt, kommt es zur Liquorverschiebung in extrakranielle Räume. Wenn die Reserveräume aufgebraucht sind, folgt die Massenverschiebung des Gehirns in Richtung Foramen magnum und letztlich die Einklemmung am Tentoriumschlitz. Beim schweren SHT sind die intrakraniellen Regelmechanismen beeinträchtigt. Dies betrifft die Autoregulation der Hirndurchblutung und die CO₂-Reagibilität der Hirngefäße.

Das Hirnödem als Komplikation des SHT mit erheblicher prognostischer Bedeutung wird (grob) in vasogen und zytotoxisch unterteilt. Meist liegen beide Komponenten vor. Bei 50 % der an schwerem SHT sterbenden Patienten besteht eine therapierefraktäre intrakranielle Hypertonie, bei der der quantitative Beitrag des posttraumatischen Hirnödems noch

ungeklärt ist. Es wird angenommen, dass die traumatische Hirnschwellung ein komplexes Phänomen ist, an dem das vasogene und zytotoxische Hirnödem sowie die zerebrale Vasokongestion mit wechselnden Anteilen beteiligt sind.

2.4 Klinik

Das klinische Bild ist bestimmt durch Dauer und Grad der Bewusstseinsstörung, der Störung der Vitalfunktionen und der neurologischen Ausfälle (z.B. der motorischen Funktion der Extremitäten). Die klinische Bewertung erlaubt die Einteilung nach der Glasgow Coma Scale (GCS) bereits durch den Notarzt. Für alle Patienten ist eine Kreislaufstabilisierung mit dem Ziel eines ausreichenden CPP vorrangig.

2.5 Prognose

Durch Fortschritte der Notfallrettung, der bildgebenden Verfahren, der Neuroanästhesie und der Intensivmedizin hat sich die Prognose des schweren SHT in den letzten 20 Jahren deutlich gebessert. Da die Wirksamkeit der Behandlung in der Frühphase die höchste Effizienz aufweist, ist eine weitere Prognoseverbesserung in erster Linie von einer Optimierung der Akutbehandlung in der Prähospitalphase zu erwarten.

Für den Verlauf ist die Wiederherstellung der O₂-Versorgung durch Stabilisierung des CPP und die Senkung eines erhöhten ICP richtungweisend: Bei 90 % aller Autopsien nach schweren SHT werden im Gehirn ischämische Läsionen nachgewiesen.

2.6 Diagnostik

Initial wird neben der obligaten Diagnostik ein CCT mit Kontrolle nach 24 Stunden gefordert. Im Vordergrund der weiteren intensivmedizinischen Überwachung stehen die Messung des ICP entweder manometrisch im Seitenventrikel oder fiberoptisch im Gewebe (alternativ epi- oder subdural) und die invasive Messung des MAP.

Für ein weiterführendes elektroneurophysiologisches Monitoring kommen das EEG - mit sehr eingeschränktem Stellenwert für die Komaprognostik - und die evozierten Potentiale (EP) zur Anwendung. Neben akustisch evozierten Potentialen (AEP) werden somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) genutzt.

Zur qualitativen Beurteilung der Hirndurchblutung findet die transkranielle Doppler-Sonographie Anwendung, die nichtinvasiv die Blutflussgeschwindigkeit erfasst.

Wegen der Bedeutung von Ischämie und Hypoxie bei schwerem SHT ist auch die kontinuierliche Überwachung des Hirnstoffwechsels (zerebrale Oximetrie) angezeigt.

Zur Verfügung stehen die - artefaktanfällige - Bulbusoximetrie, die lokale Messung des Sauerstoff-Partialdrucks im Gewebe (ptiO₂) und die Überwachung der regionalen O₂-Sättigung durch Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS). Letzteres ist ein nichtinvasives Verfahren, dessen Nutzen noch nicht gesichert ist.

2.7 Therapie

Grundsätzlich richtet sich die Behandlung des Patienten mit schwerem SHT gegen die Hypoxie, die Hyperkapnie und die Hypotonie, welche entscheidende Faktoren für die Entstehung einer sekundären Hirnschädigung sind.

Allgemein:

1. Im Vordergrund stehen die intensivmedizinischen Grundmaßnahmen (Intubation/Tracheotomie und Beatmung).
2. Das Flüssigkeitsmanagement dient der Volumensubstitution mit dem Ziel einer schnellen Wiederherstellung normaler Kreislaufverhältnisse.
3. Vermeidung von Hyperthermie, Hypo- und Hyperglykämie.

4. Gewährleistung ausreichender Energie- und Proteinzufuhr (unter Umständen parenteral).
5. Sedierung und Analgesie: Den Erfordernisse der neurologischen Beurteilung (klinische Untersuchung der Hirnstammfunktion und des motorischen Anteils der GCS) Rechnung tragend und einer kritischen Zunahme des ICP entgegenwirkend.
6. „minimal handling“.

Speziell:

1. Optimierung des CPP und des ICP. Zwei konkurrierende Therapieschemata kommen zur Anwendung:
 - Die CPP-orientierte Behandlung zielt auf die Augmentation der Hirndurchblutung durch Steigerung des CPP. Die medikamentöse Anhebung des arteriellen Mitteldrucks soll die Autoregulation aktivieren und damit über eine reaktive Vasokonstriktion das intrakranielle Blutvolumen (CBV) senken.
 - Das ICP-orientierte Konzept („Lund-Konzept“) strebt die Beseitigung des vasogenen Hirnödems und die Senkung des CBV an. Dazu werden der arterielle Mitteldruck ggf. medikamentös gesenkt und ein venöser Vasokonstriktor verabreicht.
2. Hyperventilation: Bei persistierender intrakranieller Hypertonie nach Ausschluss einer chirurgisch angehbaren Raumforderung. Ziel-paCO₂: 30-35 mmHg.
3. Senkung des ICP durch hyperosmolare Lösungen unter Berücksichtigung der Gefahr eines Overshoot-Rebound-Phänomens. Bei Bedarf wiederholte Verabreichung, jedoch unter Beachtung der Serumosmolarität (≤ 320 mosm/L).
4. Hochdosierte Barbiturattherapie unter EEG-Überwachung in Einzelfällen.

2.8 Theoretischer Ansatzpunkt der HBO

Theoretischer Ansatz für die Anwendung der HBO sind die Verbesserung der Oxygenierung des Hirngewebes, die Optimierung des Glukosestoffwechsels und die Steigerung der Hirndurchblutung durch Senkung des intrakraniellen Drucks (ICP). Die ICP-Senkung soll durch Abnahme des Hirnödems und des intrakraniellen Blutvolumens erzielt werden.

2.9 Literatur zur Einleitung

SHT-Manual. Primärversorgung des Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Pathophysiologie, Notfallmedizin, Klinik, Intensivmedizin. Jantzen JP, Piek J, Burchardi H (Hrsg.). Systemed Verlag, Lünen, 1998

Stedel WI. Epidemiology of head injuries in Germany. 6. Jahrestagung der Euroacademia Multidisciplinaria Neurotraumatologica (6th EMN Congress), Moskau 2001, Vortrag

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974; 2/7872:81-84

3. Informationsgewinnung

Die Informationsgewinnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ zielt bei der Vorbereitung des jeweiligen Beratungsthemas auf eine Feststellung des derzeit verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstandes einer Methode im Sinne von § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V ab.

Hierzu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die hiermit gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V eine umfassende aktuelle Literaturrecherche durch.

Externe Stellungnahmen zur Indikation Schädel-Hirn-Trauma wurden dem Ausschuss nicht vorgelegt.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die HBO, Teilindikation Schädel-Hirn-Trauma, erstellt und in folgenden Standarddatenbanken angewendet: The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, HSTAT, ISTAHC Database, TRIP Database, BIOSIS, CCMed, AWMF-Leitliniendatenbank und bei in der Cochrane Library nicht aufgenommenen HTA-Institutionen. Nachfolgend wurden aus den Ergebnissen die Literaturstellen identifiziert, welche sich mit der Indikation HBO beim Schädel-Hirn-Trauma befassen. Weiterhin wurde erneut während des Beratungsprozesses eine Recherche bezüglich aktueller Publikationen durchgeführt. Die genaue Recherchestrategie ist in Anlage 5.1 beigefügt.

Basierend auf den Verfahrensabläufen des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers wurde diese Liste zunächst gesichtet und die einzelnen Quellen entweder eingeschlossen und klassifiziert oder aber ausgeschlossen, wobei ein Ausschlussgrund angegeben wurde. Eine Auswertung von Tierstudien erfolgte nicht, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen und damit in das Versorgungssystem als limitiert anzusehen ist. Die gefundenen Literaturstellen sind in Anlage 5.2 beigefügt.

Im nächsten Schritt wurden dann die HTA-Berichte, systematischen Reviews und Leitlinien identifiziert.

HTA-Berichte/ Systematische Reviews	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Hyperbaric Oxygen Therapy in Québec. Montreal: AÉTMIS 2001 (CETS 2000) Agency for Healthcare Research and Quality. US Department of Health and Human Services. Hyperbaric Oxygen Therapy for Brain Injury, Cerebral Palsy, and Stroke. Evidence Report/Technology Assessment Number 85. AHRQ 2003 Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Hyperbaric oxygen treatment in Alberta – Technology Assessment Report. Edmonton: AHFMR 2003 Alternative Therapy Evaluation Committee for the Insurance Corporation of British Columbia. A Review of the scientific evidence on the treatment of traumatic brain injuries and strokes with hyperbaric oxygen. Brain Injury 2003; 17:225-236 Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen der Jahre 1999 und 2000 zur Bewertung der Hyperbaren Sauerstofftherapie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V mit dem Datum vom 11.04.2000 Medical Services Advisory Committee (MSAC). Hyperbaric oxygen therapy. November 2000 Assessment Report. Canberra: MSAC 2001 Medizinischer Dienst der Krankenversicherung. Projektgruppe 17 „HBO“. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO). Methodenbewertung bei 8 weiteren Indikationen. MDK 2000
--	---

Leitlinien	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC): Leitlinien zur Primärversorgung von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Zentralbl Neurochir 1997; 58:13-17 The Brain Trauma Foundation: Guidelines for the Management of Severe Head Injury. New York, 1995 und Journal of Neurotrauma 2000; 17:457-627
-------------------	---

Zur Überprüfung der Literatursynthesen wurden die zugrundeliegenden RTC ausgewertet:

Primärstudien (RCT)	Artru F, Chacornac R, Deleuze R. Hyperbaric oxygenation for severe head injuries. Preliminary results of a controlled study. Eur Neurol. 1976;14(4):310-8 Ren H, Wang W, Ge Z and Zhang J. Clinical, brain electric earth map, endothelin and transcranial ultrasonic Doppler findings after hyperbaric oxygen treatment for severe brain injury. Chinese medical journal 2000; 114 (4):387-90 Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA and Sherman RE. Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. Journal of Neurosurgery 1992;76: 929-934
----------------------------	--

Die ausführliche methodisch-biometrische Bewertung dieser Studien und HTA-Berichte findet sich in Anlage 5.3.

4. Entscheidungsfindung und -begründung

Basis der Entscheidungsfindung bildet die Fragestellung, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 137c SGB V ergibt: Erfüllt die HBO beim Schädel-Hirn-Trauma alleine oder in Ergänzung einer Standardtherapie – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Methoden – die Kriterien ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse?

In den recherchierten HTA-Berichten (AHRQ 2003, ATEC 2003) und HTA-ähnlichen Berichten (BUB 2000 und MDK 2000), in denen die Indikation SHT behandelt wird, sind Umfang und Qualität der Literaturrecherche und der Darstellung der HBO-Therapie beim SHT sehr unterschiedlich. Die detaillierteste Darstellung der Thematik erfolgt im HTA-Bericht der AHRQ. Unabhängig von dieser Einschränkung wird der Einsatz der HBO in keinem HTA-Bericht, der sich mit dieser Frage befasst, empfohlen.

Die Recherche nach Primärstudien ergab die gleichen kontrollierten Studien, die auch in den vorliegenden HTA-Berichten gefunden und bewertet wurden: Artru et al. (1976), Ren et al. (2001), Rockswold et al. (1992).

- Die Studie von Artru et al. (1976) ist eine randomisierte, kontrollierte Studie der Evidenzklasse IIa. In der Studie wird kein genereller positiver Effekt der HBO gefunden. Die Mortalität nach einem Jahr ist in der HBO-Gruppe 48 %, in der Kontrollen 55 %, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Ein Vorteil der HBO zeigt sich lediglich in einer Subgruppe für die Wiedererlangung des Bewusstseins nach einem Monat.
- Bei der Studie von Ren et al. (2001) handelt es sich formal um eine randomisierte, kontrollierte Studie der Evidenzklasse IIa. Mortalität ist kein Zielparame-ter und wird nur in der Diskussion kurz erwähnt.
- Die Studie von Rockswold et al. (1992) ist eine randomisierte, kontrollierte Studie der Evidenzklasse I. In der Studie wird ein positiver Effekt der HBO auf die Mortalität nach einem Jahr gefunden (HBO-Gruppe 17 %, Kontrollen 32 %, p = 0,037), in Bezug auf die Morbidität wird kein Unterschied zu den Kontrollen gefunden.

Zur Studie von Artru et al. (1976):

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse älterer Studien in die heutige Zeit ist immer kritisch zu hinterfragen. Auffallend ist die hohe Mortalität in der Arbeit von Artru et al. Obwohl ein direkter Vergleich mit aktuelleren Studien aufgrund der Unterschiede bei Einschluss- und Bewertungskriterien schwierig ist, wird die Studie von Artru aus dem Jahre 1976 mit einer Mortalität in der Kontrollgruppe von 55 % vom Gemeinsamen Bundesausschuss als veraltet und nicht übertragbar auf die heutige Versorgungsrealität bewertet. Sie bleibt daher auf die Entscheidungsfindung ohne Einfluss.

Zur Studie von Ren et al. (2001):

Im HTA-Bericht der AHRQ (2003) wird die Studie von Ren et al. (2001) als „retrospektive Kohortenstudie“ eingestuft. Der Gemeinsame Bundesausschuss teilt diese Einstufung nicht, sondern stuft die Studie formal in die Evidenzkategorie IIa ein. Dessen ungeachtet ist die Qualität der Studie aufgrund zahlreicher Mängel in Methodik und Dokumentation so gering, dass ihr Ergebnis keinen richtungsweisenden Einfluss auf die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses hat.

Zur Studie von Rockswold et al. (1992):

Die Ergebnisse der Studie von Rockswold et al. (1992) sind auch in der HBO-Gruppe ungünstiger als in aktuellen Studien an vergleichbaren Kollektiven ohne HBO [*Naredi S, Eden E, Zäll S, Stephensen H, Rydenhag B. A standardized neurosurgical/neurointensive therapy directed toward vasogenic edema after severe traumatic brain injury: Clinical results. Intensive Care Medicine 1998; 24:446-451. Eker C, Asgeirsson B, Grände P-O, Schalen W, Nordström C-H. Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. Critical Care Medicine 1998; 26:1881-1886*].

Dies macht die Analyse der von Rockswold et al. durchgeführten Standardtherapie erforderlich. Beide Studiengruppen bei Rockswold erhalten eine Standardtherapie, die durch ein Literaturzitat definiert wird [*Bergman TA, Rockswold GL, Haines SJ, Ford SE. Outcome of severe closed head injury in the Midwest. A review and comparison with other major head trauma studies. Minnesota Medicine 1987; 70:397-401*]. Die angegebene Quelle lässt diesbezüglich eine Reihe konkreter Fragen offen. So finden sich weder Hinweise zur medikamentösen Neuroprotektion (z.B. mit Kortikosteroiden) noch zur Kreislaufsteuerung (MAP, CPP). Mitgeteilt wird, dass alle Patienten maschinell beatmet und hyperventiliert wurden. Regelgröße der Ventilation war ein arterieller CO₂-Partialdruck (paCO₂) von 25–30 mmHg. Das Behandlungskonzept war ICP-orientiert, ausgerichtet auf einen intrakraniellen Druck (ICP) von <20 mmHg. Diese zielorientierte Behandlung beinhaltete neben der - obligaten - Hyperventilation fakultativ die Osmotherapie (Mannitol) und das „Barbituratcoma“.

Dieses Behandlungsmuster entspricht in mehrfacher Hinsicht nicht der heutigen Lehrmeinung [*Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC): Leitlinien zur Primärversorgung von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Zentralblatt Neurochirurgie 1997; 58:13-17*]:

- Das „Barbituratcoma“ bedarf gemäß der Leitlinie der Brain Trauma Foundation der elektrophysiologischen (EEG) und metabolischen (ptiO₂, sjvO₂) Überwachung [*The Brain Trauma Foundation: Guidelines for the Management of Severe Head Injury. New York, 1995. The Brain Trauma Foundation: Guidelines for the management of severe head injury. Journal of Neurotrauma 2000; 17:457-627*]. Bei Rockswold et al. ist keine dieser Überwachungen zur Anwendung gekommen, die Behandlung somit unkontrolliert erfolgt.
- Die rein ICP-orientierte Behandlung vernachlässigt die richtungsweisende Bedeutung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP = MAP - ICP) für die Hirndurchblutung. Der Stellenwert des CPP-orientierten Behandlungskonzepts ist von Ende der 80er Jahren an erkannt [*Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head*

injury. *Journal of Trauma* 1990; 30:933-941], die einschlägige Studie jedoch erst 1995 veröffentlicht worden [Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *Journal of Neurosurgery* 1995; 83:949-62]. Diese Ergebnisse konnten bei Durchführung der Studie von Rockswold et al. den Untersuchern somit nicht bekannt gewesen sein (Patientenrekrutierung von 1982 bis 1989).

- Die ICP-senkende Wirkung der hyperventilatorisch induzierten Hypokapnie ist seit Jahrzehnten bekannt und war über 25 Jahre lang Grundlage der Behandlung des SHT. Auch bei Rockswold et al. war diese Maßnahme bei allen Patienten obligater Bestandteil der Behandlung. Zwar ist seit 1970 bekannt, dass eine Absenkung des paCO_2 um 15-20 mmHg bei gesunden Probanden die Hirndurchblutung um 40 % (!) reduziert [Raichle ME, Posner JB, Plum F. Cerebral blood flow during and after hyperventilation. *Archives of Neurology* 1970; 23:394-403]. Der Beweis, dass diese Form der iatrogenen zerebralen Ischämie bei Patienten mit SHT im negativen Sinne ergebnisrelevant ist, wurde allerdings erst 1991 erbracht [Muizelaar JP, Marmarou A, DeSalles AA et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: A randomized clinical trial. *Journal of Neurosurgery* 1991; 75:731-739]. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Patienten durch Rockswold et al. (1983-1989) waren diese Daten noch nicht veröffentlicht.
- Zu der bei Rockswold et al. zur Anwendung gekommenen Standardtherapie gehört es, den paCO_2 routinemäßig, also prophylaktisch und ungeachtet des aktuellen ICP, auf 25-30 mmHg zu senken. Die heutige Lehrmeinung (Leitlinie der Brain Trauma Foundation, s.o.) steht dem entgegen: „Die prophylaktische Hyperventilation auf paCO_2 -Werte <35 mmHg während der ersten 24 h nach SHT ist zu vermeiden, weil sie den zerebralen Blutfluss in einer Phase senken kann, in der die Hirndurchblutung bereits beeinträchtigt ist.“

Aus den genannten Gründen ist die Übertragbarkeit der von Rockswold et al. mitgeteilten Ergebnisse auf die Versorgungsrealität in der Gegenwart nicht gegeben. Zur Begründung der Anwendung der HBO bei der Indikation SHT können diese Befunde nicht herangezogen werden.

Seit 1992 hat weder die Arbeitsgruppe von Rockswold noch eine andere Arbeitsgruppe eine überprüfende Untersuchung auf vergleichbarem Evidenzniveau durchgeführt. Dies wäre aber erforderlich, um die Ergebnisse der ohne Berücksichtigung der Empfehlungen der Brain Trauma Foundation (s.o.) durchgeführten Studie von Rockswold et al. (1992) auf die Versorgungsrealität in der Gegenwart zu übertragen. Ohne die interne Validität für das von Rockswold et al. untersuchte Kollektiv in Frage zu stellen, ist die externe Validität unklar. Weder anerkannte neurochirurgische noch HBO-medizinische Fachgesellschaften in Deutschland, Europa oder den USA propagieren den Einsatz der HBO bei SHT.

In der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur zum Thema HBO bei SHT gibt es keine Ergebnisse, die – auf der seit 1995 etablierten Standardtherapie (Brain Trauma Foundation, s.o.) aufsetzend – eine Ergebnisverbesserung durch HBO gezeigt hätten. Somit kommt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V zu der Auffassung, dass es sich bei der Methode der HBO beim SHT derzeit nicht um eine Methode handelt, die den Kriterien des § 137c SGB V gerecht wird.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend der Ziffer 5.4. der Verfahrensregeln kommt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V daher zu folgender Entscheidung:

Die hyperbare Sauerstofftherapie bei der Indikation Schädel-Hirn-Trauma erfüllt weder alleine noch in Kombination mit einer anderen Therapie die Kriterien des §137c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit keine Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

5. Anlagen

5.1 Anlage 1: Suchstrategie „Hyperbare Sauerstofftherapie“

Recherchierte Datenbanken

The Cochrane Library (einschl. NHS Datenbanken)
HSTAT
ISTAHC Database
TRIP Database
MEDLINE
EMBASE
CCMed
AMED
BIOSIS
Current Contents
AWMF

Recherchierte Institutionen

FDA
GAO
NIH
Medicare

Allgemeine Recherche (indikationenunspezifisch)

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: ohne Restriktionen
Recherchedatum: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1.	hyperbaric oxygenation	190
#2.	HYPERBARIC OXYGENATION single term (MeSH)	144
#3.	HBO	66
#4.	hyperbar* AND oxygen	310
#5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	312

Die identifizierten 312 Dokumente entfallen wie folgt auf die Teildatenbanken:

The Cochrane Database of Systematic Reviews17
 Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness6
 The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR)....274
 The Cochrane Database of Methodology Reviews0
 The Cochrane Methodology Register (CMR)0
 About the Cochrane Collaboration6
 Health technology assessment database (HTA)6
 NHS Economic evaluation database (NHS EED)3

Datenbank: MEDLINE

Recherchezeitraum: 1990-2002 bzw. 1998-2002

Datum der Recherche: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "Hyperbaric Oxygenation"[MESH]	6846
#2	Search HBO	1030
#3	Search hyperbaric AND oxygen*	7753
#4	Search hyperbar* AND oxygen* AND (treat* OR therap*)	2951
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4	7933
#6	Search #5 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	2146
#7	Search "Review Literature"[MESH] OR "Consensus Development Conferences"[MESH] OR "Meta-Analysis"[MESH] OR "Sensitivity and Specificity"[MESH] OR "Guidelines"[MESH] OR "Practice Guidelines"[MESH] OR "Randomized Controlled Trials"[MESH] OR "Controlled Clinical Trials"[MESH] OR "Random Allocation"[MESH] OR "Follow-Up Studies"[MESH] OR "Comparative Study"[MESH] OR "Evaluation Studies"[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	722663
#8	Search #6 AND #7 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	403
#9	Search #6 AND meta-analy* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	4
#10	Search #6 AND guideline* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	37
#11	Search #6 AND randomized controlled trial Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	27
#12	Search #6 AND randomized clinical trial Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	24
#13	Search #6 AND (randomized NEAR trial) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	0
#14	Search #6 AND random allocation Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	4
#15	Search #6 AND efficac* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	120
#16	Search #6 AND effectiv* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	211
#17	Search #6 AND efficien* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	49
#18	Search #6 AND specificity Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	31
#19	Search #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	675
#29	Search #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1998 to 2002, Human	292

In allen übrigen Datenbanken wurde mittels Freitextsuche mit den Suchbegriffen "oxygen*" und „hyperbaric“ recherchiert.

Indikationsspezifische Recherchen

Datenbanken: Medline, Embase

Recherchezeitraum: 1985-2003

Datum der Recherche: 04-2003

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	CT DOWN "HYPERBARIC OXYGENATION"	10860
#2	HBO	2200
#3	hyperbaric AND oxygen*	12670
#4	hyperbar* AND oxygen*	13251
#5	therap* OR treat*	6172922
#6	S=4 AND S=5	8864
#7	S=6 OR S=3 OR S=2 OR S=1	13428
#8	S=8 AND PY=1985 to 2003	7436
#9	CT DOWN ("human"; "human")	12258109
#10	S=8 AND S=9	5384
#11	CT DOWN ("CRANIOCEREBRAL TRAUMA"; "BRAIN INJURIES"; "BRAIN CONCUSSION"; "head injury"; "brain injury"; "maxillofacial injury"; "face injury"; "face fracture"; "jaw fracture"; "face fracture"; "jaw fracture"; "skull injury"; "orbit injury"; "skull fracture"; "jaw fracture"; "HEAD INJURIES, CLOSED"; "CRANIOCEREBRAL TRAUMA"; "BRAIN INJURIES"; "BRAIN CONCUSSION"; "BRAIN HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "BRAIN STEM HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "CEREBRAL HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "CRANIOCEREBRAL TRAUMA"; "BRAIN INJURIES"; "BRAIN CONCUSSION"; "head injury"; "brain injury"; "maxillofacial injury"; "face injury"; "face fracture"; "jaw fracture"; "BRAIN HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "BRAIN STEM HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "CEREBRAL HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "HEAD INJURIES, CLOSED"; "BRAIN CONCUSSION"; "INTRACRANIAL HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "BRAIN HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "BRAIN STEM HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "CEREBRAL HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "HEMATOMA, SUBDURAL, ACUTE"; "SUBARACHNOID HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "SKULL FRACTURES"; "SKULL FRACTURE, BASILAR"; "SKULL FRACTURE, DEPRESSED"; "CRANIOCEREBRAL TRAUMA"; "BRAIN INJURIES"; "BRAIN CONCUSSION"; "BRAIN HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "BRAIN STEM HEMORRHAGE, TRAUMATIC"; "CEREBRAL HEMORRHAGE, TRAUMATIC")	68428
#12	head OR brain OR craniocerebral OR cerebrocranial	1279368
#13	trauma* OR acut* OR lesion*	1933130
#14	S=12 AND S=13	245962
#15	S=11 OR S=14	278266
#16	S=15 AND S=10	272
#17	check duplicates: unique in s=16	207

Update der Recherche

Datenbanken: Medline, Embase, Biosis, Scisearch

Recherchezeitraum: 2002-2004

Datum der Recherche: 03-2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	(CT D ("HYPERBARIC OXYGENATION";"HYPERBARIC OXYGEN") OR UT=("HYPERBARIC OXYGENATION";"HYPERBARIC OXYGEN") OR IT=("HYPERBARIC OXYGENATION";"HYPERBARIC OXYGEN") OR SH=("HYPERBARIC OXYGENATION";"HYPERBARIC OXYGEN"))	12142
#2	FT=hbo	4172
#3	FT=hyperbaric AND FT=oxygen*	21255
#4	FT=hyperbar* oxygen*	19788
#5	1 OR 2 OR 3 OR 4	22594
#6	((CT D ("BRAIN INJURIES, ACUTE";"BRAIN INJURIES, ANOXIC-ISCHEMIC";"BRAIN INJURIES, HYPOXIC-ISCHEMIC";"BRAIN INJURIES, HYPOXIC";"BRAIN INJURIES, DIFFUSE";"BRAIN INJURIES";"BRAIN INJURIES, ANOXIC";"BRAIN INJURIES, FOCAL";"BRAIN INJURIES, CHRONIC";"BRAIN INJURED") OR UT=("BRAIN INJURIES, ACUTE";"BRAIN INJURIES, ANOXIC-ISCHEMIC";"BRAIN INJURIES, HYPOXIC-ISCHEMIC";"BRAIN INJURIES, HYPOXIC";"BRAIN INJURIES, DIFFUSE";"BRAIN INJURIES";"BRAIN INJURIES, ANOXIC";"BRAIN INJURIES, FOCAL";"BRAIN INJURIES, CHRONIC";"BRAIN INJURED") OR IT=("BRAIN INJURIES, ACUTE";"BRAIN INJURIES, ANOXIC-ISCHEMIC";"BRAIN INJURIES, HYPOXIC-ISCHEMIC";"BRAIN INJURIES, HYPOXIC";"BRAIN INJURIES, DIFFUSE";"BRAIN INJURIES";"BRAIN INJURIES, ANOXIC";"BRAIN INJURIES, FOCAL";"BRAIN INJURIES, CHRONIC";"BRAIN INJURED")) OR (CT D ("HEAD INJURIES, CLOSED";"HEAD INJURIES, MULTIPLE";"HEAD INJURIES, SUPERFICIAL";"HEAD INJURIES, PENETRATING, MISSILE";"HEAD INJURIES, OPEN";"HEAD INJURIES, BLUNT";"HEAD INJURIES, MINOR";"HEAD INJURIES, PENETRATING";"HEAD INJURIES, NONPENETRATING";"HEAD INJURIES") OR UT=("HEAD INJURIES, CLOSED";"HEAD INJURIES, MULTIPLE";"HEAD INJURIES, SUPERFICIAL";"HEAD INJURIES, PENETRATING, MISSILE";"HEAD INJURIES, OPEN";"HEAD INJURIES, BLUNT";"HEAD INJURIES, MINOR";"HEAD INJURIES, PENETRATING";"HEAD INJURIES, NONPENETRATING";"HEAD INJURIES") OR IT=("HEAD INJURIES, CLOSED";"HEAD INJURIES, MULTIPLE";"HEAD INJURIES, SUPERFICIAL";"HEAD INJURIES, PENETRATING, MISSILE";"HEAD INJURIES, OPEN";"HEAD INJURIES, BLUNT";"HEAD INJURIES, MINOR";"HEAD INJURIES, PENETRATING";"HEAD INJURIES, NONPENETRATING";"HEAD INJURIES") OR SH=("HEAD INJURIES, CLOSED";"HEAD INJURIES, MULTIPLE";"HEAD INJURIES, SUPERFICIAL";"HEAD INJURIES, PENETRATING, MISSILE";"HEAD INJURIES, OPEN";"HEAD INJURIES, BLUNT";"HEAD INJURIES, MINOR";"HEAD INJURIES, PENETRATING";"HEAD INJURIES, NONPENETRATING";"HEAD INJURIES"))	186862
#7	FT=brain injur* OR FT=head injur*	138679
#8	head OR crani* OR capitis OR brain* OR forebrain* OR skull* OR hemisphere OR intracran* OR orbit*	2950796

#9	injur* OR trauma* OR lesion* OR damage* OR wound* OR destruction* OR oedema* OR edema* OR fracture* contusion* OR concus* OR commotion* OR pressure*	5385285
#10	8 AND 9	684113
#11	6 OR 7 OR 10	748682
#12	5 AND 11	2124
#13	S=12 AND human	962
#14	S=13 AND PY>=2002	137
#15	check duplicates: unique in s=14	114

5.2 Anlage 2: Literaturliste HBO bei Schädel-Hirn-Trauma

Anlage 2a: primär eingeschlossene Literaturstellen

- La terapia medica della ipertensione intracranica traumatica. [Medical therapy of traumatic intracranial hypertension]. *Rivista di Neurobiologia* 2002; 48 (Suppl): 139-95.
- Hyperbaric oxygen therapy for wound healing--part III. *Tecnologica MAP* 1999; (Suppl): 11-4.
- Brain resuscitation. *Heart & Lung* 1986; 15 (5): 537-8.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé.** Hyperbaric Oxygen Therapy in Québec. Montreal: AÉTMIS 2001 (CETS 2000)
- Agency for Healthcare Research and Quality. US Department of Health and Human Services.** Hyperbaric Oxygen Therapy for Brain Injury, Cerebral Palsy, and Stroke. Evidence Report/Technology Assessment Number 85. AHRQ 2003
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) - Hailey D.** Hyperbaric oxygen therapy - recent findings on evidence for its effectiveness. Edmonton: AHFMR 2003
- Alex J, Laden G, Griffin SC, Cowen ME, Cale ARJ, Guvendik L.** Hyperbaric oxygen for brain injury - The rationale behind the myth. *Clinical Intensive Care* 2002; 13 (2-3): 57-63.
- Alternative Therapy Evaluation Committee for the Insurance Corporation of British Columbia.** A review of the scientific evidence on the treatment of traumatic brain injuries and strokes with hyperbaric oxygen. *Brain Inj* 2003; 17 (3): 225-36.
- Artru F, Chacornac R, Deleuze R .** Hyperbaric oxygenation for severe head injuries. Preliminary results of a controlled study. *Eur Neurol* 1976; 14 (4): 310-8.
- Brown JA, Preul MC, Taha A.** Hyperbaric oxygen in the treatment of elevated intracranial pressure after head injury. *Pediatric Neuroscience* 1988; 14 (6): 286-290.
- Bullock MR, Stocchetti N.** Hyperoxia: Good or bad? *Journal of Neurosurgery* 2003; 98 (5): 943-4.
- Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen.** Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen der Jahre 1999 und 2000 zur Bewertung der Hyperbaren Sauerstofftherapie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V.
- Clifton GL.** Hypothermia and hyperbaric oxygen as treatment modalities for severe head injury. *New Horiz* 1995; 3 (3): 474-478.
- Colonna S, Coluccia B, Micella A, Gismondi A.** L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) nell'edema cerebrale acuto. Hyperbaric oxygen therapy in acute cerebral edema. *Minerva Anestesiologica* 1991; 57 (10): 976-7.
- Coluccia B, Indolfi A, Colonna S, Gismondi A.** L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) nelle lesioni ischemiche del cervello. Considerazioni a proposito di un caso clinico. Hyperbaric oxygen therapy in ischemic injuries of the brain. Considerations apropos of a clinical case. *Minerva Anestesiologica* 1991; 57 (10): 974-5.
- Comte P, Vérin P, Poisot D.** Syndrome de Purtscher. Traitement par l'oxygène hyperbare. Purtscher's syndrome. Treatment with hyperbaric oxygen. *Bulletin des Societes d'Ophtalmologie de France* 1986; 86 (8-9): 1075-6.
- Córdoba-Cabeza T, Pérez-Fonseca R, Morales-Vargas D, López A.** Oxigenación hiperbárica y restauración neurológica en niños con daño cerebral orgánico. Hyperbaric oxygenation and neurological recovery in children with organic brain damage. *Revista de Neurologia* 1998; 27 (158): 571-4.
- De Deyne CSI.** The acute care of traumatic brain injury. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001; 14 (5): 475-81.
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC):** Leitlinien zur Primärversorgung von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. *Zentralbl Neurochir* (1997) 58:13-17.
- Dolezal V.** Hyperbarická oxygenoterapie cévních mozkových a príhod a urazu hlavy. [Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Ictus and Brain Injuries]. *Prakticky Lekar* 2003; 83 (12): 708-10.
- Down J.** Treatment studies: efficacy vs. effectiveness. *J Neurosurg* 1994; 80 (5): 956
- Eicke BM, Tettenborn B.** Hyperbare Sauerstofftherapie in der Neurologie. [Hyperbaric oxygen therapy in neurological disorders]. *Aktuelle Neurologie* 1999; 26 (2): 60-67.

- Gal N.** The second international symposium on the treatment of children with cerebral palsy or brain injuries with high-pressure oxygen. *Harefuah* 2002; 141 (1): 112-3.
- Isakov I, Romasenko MV, Chudin AS, Shelkovskii VN.** Giperbaricheskaia oksigenatsiia v profilaktike psikhicheskikh narushenii u bol'nykh v ostrom periode tiazheloi cherepno-mozgovoï travmy. [Hyperbaric oxygenation in the prevention of mental disorders in patients during the acute period of severe craniocerebral injuries]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1984; 84 (5): 762-6.
- Kohshi K.** Hyperbaric Oxygen Therapy for Neurologic Emergency and Neurosurgical Diseases: A Systematic Review of the Literature. *Journal of UOEH* 2003; 25 (4): 419-33.
- Layon AJ, Mahla ME, Modell JH, Stachniak J, Black S, Fessler R.** Closed head injury and the treatment of sequelae after a motor vehicle accident. *Journal of Clinical Anesthesia* 1994; 6 (5): 437-49.
- Lee HC, Niu KC, Chen SH, Chang LP, Lee AJ.** Hyperbaric oxygen therapy in clinical application. A report of a 12-year experience. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1989; 43 (5): 307-16.
- Mao B, Lei D, Chen L.** [Clinical analysis of diffuse axonal injury]. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1996; 27 (4): 422-425.
- Marois P, Vanasse M, Essex C.** Hyperbaric oxygen therapy and cerebral palsy (multiple letters). *Developmental Medicine and Child Neurology* 2003; 45 (9): 646-8.
- McDonagh M, Carson S, Ash J.** Hyperbaric oxygen therapy for brain injury, cerebral palsy, and stroke. Rockville, MD: AHRQ. 2003
- Medical Services Advisory Committee (MSAC).** Hyperbaric oxygen therapy. Canberra: MSAC. 2001
- Medizinischer Dienst der Krankenversicherung. Projektgruppe 17 „HBO“.** Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO). Methodenbewertung bei 8 weiteren Indikationen. MDK 2000
- Neubauer RA, Gottlieb SF, Pevsner NH.** Hyperbaric oxygen for treatment of closed head injury. *Southern Medical Journal* 1994; 87 (9): 933-6.
- Neubauer RA, Gottlieb SF.** Hyperbaric oxygen for brain injury. *Journal of Neurosurgery* 1993; 78 (4): 687-8.
- Orishaka NI, Kharchenko AP, Dengub VV, Sutkovoi DA, Gorobets OB, Gaiduk I, Lomako LA, Smolanka VI.** Giperbaricheskaia oksigenatsiia v komplekse lecheniia postradavshikh molodogo i srednego vozrasta v ostrom periode posle legkoi cherepno-mozgovoï travmy. [Hyperbaric oxygenation in the comprehensive therapy of young and middle age patients in the acute period after mild craniocerebral trauma]. *Klinicheskaiia Khirurgiia* 1992; (12): 12-5.
- Rafikov AM, Kasumov RD, Kochubeev AV.** Izmeneniia dykhaniia i gemodinamiki u bol'nykh s cherepno-mozgovoï travmoy v usloviakh giperbaricheskoi oksigenatsii. [Changes in respiration and hemodynamics in patients with cranio-cerebral injury after hyperbaric oxygenation]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1990; 90 (6): 96-99.
- Rafikov AM.** Prognosticheskoe znachenie reaktsii neiroreanimatsionnykh bol'nykh v usloviakh giperbaricheskoi oksigenatsii. [Prognostic value of the reactions of resuscitated neurological patients during hyperbaric oxygenation]. *Anesteziol Reanimatol* 1990; (4): 31-5.
- Ren H, Wang W, Ge Z, Zhang J.** Clinical, brain electric earth map, endothelin and transcranial ultrasonic Doppler findings after hyperbaric oxygen treatment for severe brain injury. *Chinese Medical Journal* 2001; 114 (4): 387-90.
- Ren H, Wang W, Ge Z.** Glasgow Coma Scale, brain electric activity mapping and Glasgow Outcome Scale after hyperbaric oxygen treatment of severe brain injury. *Chin J Traumatol* 2001; 4 (4): 239-241.
- Rockswold GL, Ford SE.** Preliminary results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *MINN-MED* 1985; 68 (7): 533-5.
- Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE.** Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *Journal of Neurosurgery* 1992; 76 (6): 929-934.
- Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, Erickson CA, Sutton RL, Bergman TA, Biros MH.** Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *Journal of Neurosurgery* 2001; 94 (3): 403-11.
- Sukoff MH.** Effects of hyperbaric oxygenation. *J Neurosurg* 2001; 95 (3): 544-6.

- Sukoff MH, Ragatz RE.** Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurgery* 1982; 10 (1): 29-38.
- The Brain Trauma Foundation:** Guidelines for the Management of Severe Head Injury. New York, 1995 und *Journal of Neurotrauma* 2000; 17:457-627.
- Usenko LV, Kligunenko EN.** Giperbaroterapiia i adaptatsiia k tiazheloi cherepno-mozgovoï travme. [Hyperbaric oxygenation and adaptation to severe craniocerebral trauma]. *Anesteziol Reanimatol* 1993; (1): 45-51.
- Usenko LV, Kligunenko EN.** Mekhanizmy adaptatsii pri tiazheloi travme golovnogo mozga v usloviakh zashchity ego ot gipoksii farmakologicheskimi preparatami i giperbaricheskoi oksigenatsiei. [The mechanisms of adaptation in severe trauma to the brain under conditions protecting it from hypoxia with pharmacological preparations and hyperbaric oxygenation]. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni NN Burdenko* 1992; (1): 19-24.
- Zhou XZ, Feng ZC, Li H, Shi J, Zhong CX, Liu LH.** Comparison of the intervention methods for perinatal brain injury. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao Academic Journal of the First Medical College of PLA* 2002; 22 (5): 442-3.

Anlage 2b: primär ausgeschlossene Literaturstellen

- Accepted indications for hyperbaric therapy. *South Pacific Underwater Medicine Society Journal* 2003; 33 (2): 111-2.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Abu-Serriah MM, McGowan DA, Moos KF, Bagg J.** Extra-oral craniofacial endosseous implants and radiotherapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32 (6): 585-592.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Anderson DW.** Using hyperbaric oxygen therapy to heal radiation wounds. *Nursing* 2003; 33 (9): 50-53.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Ang E, Black C, Irish J, Brown DH, Gullane P, O'Sullivan B, Neligan PC.** Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. *Br J Plast Surg* 2003; 56 (2): 92-99.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Appleton I.** Wound healing: Future directions. *IDrugs* 2003; 6 (11): 1067-72.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Arnold AC, Levin LA.** Treatment of ischemic optic neuropathy. *Seminars in Ophthalmology* 2002; 17 (1): 39-46.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Bennett MH, Jonkers B, Trytko B.** Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury (Protocol for a Cochrane Review). 2003. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
Ausschlussgrund: Protokoll für geplanten Cochrane Review 2005
- Beppu T, Kamada K, Nakamura R, Oikawa H, Takeda M, Fukuda T, Arai H, Ogasawara K, Ogawa A.** A phase II study of radiotherapy after hyperbaric oxygenation combined with interferon-beta and nimustine hydrochloride to treat supratentorial malignant gliomas. *J Neurooncol* 2003; 61 (2): 161-170.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, Arai H, Ogasawara K, Ogawa A.** Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. *J Neurooncol* 2002; 58 (1): 47-52.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Blanc P, Boussuges A, Henriette K, Sainty JM, Deleflie M.** Iatrogenic cerebral air embolism: Importance of an early hyperbaric oxygenation. *Intensive Care Medicine* 2002; 28 (5): 559-63.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Bonoczk P, Panczel G, Nagy Z.** Vinpocetine increases cerebral blood flow and oxygenation in stroke patients: a near infrared spectroscopy and transcranial Doppler study. *Eur J Ultrasound* 2002; 15 (1-2): 85-91.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

- Brvar M, Mozina H, Osredkar J, Mozina M, Brucan A, Bunc M.** The potential value of the protein S-100B level as a criterion for hyperbaric oxygen treatment and prognostic marker in carbon monoxide poisoned patients. *Resuscitation* 2003; 56 (1): 105-109.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Calvert JW, Yin W, Patel M, Badr A, Mychaskiw G, Parent AD, Zhang JH.** Hyperbaric oxygenation prevented brain injury induced by hypoxia-ischemia in a neonatal rat model. *Brain Res* 2002; 951 (1): 1-8.
Ausschlussgrund: Tierstudien / Grundlagenforschung
- Chassaing N, Valton L, Kany M, Bonnet E, Uro-Coste E, Delisle M-B, Bousquet P, Géraud G.** Traitement d'un abcès rhino-cérébral mycotique par adjonction d'oxygénothérapie hyperbare. [Rhino-cerebral fungal infection successfully treated with supplementary hyperbaric oxygen therapy]. *Revue Neurologique* 2003; 159 (12): 1178-80.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Chavko M, Nadi NS, Keyser DO.** Activation of BDNF mRNA and protein after seizures in hyperbaric oxygen: implications for sensitization to seizures in re-exposures. *Neurochem Res* 2002; 27 (12): 1649-1653.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Cheng OS, Prowse S, Strong AJ.** Oscillations in the near-infrared signal in patients with severe head injury. *Acta Neurochir* 2002; 81 (Suppl): 135-7.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, Eichenhorn M, Zamarano L, Cianci P, Muhlbauer M, Porter AT, Fontanesi J.** Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer* 1997; 80 (10): 2005-12.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Coric V, Oren DA, Wolkenberg FA, Kravitz RE.** Carbon monoxide poisoning and treatment with hyperbaric oxygen in the subacute phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65 (2): 245-247.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Crosby LJ, Parsons LC.** Cerebrovascular response of closed head-injured patients to a standardized endotracheal tube suctioning and manual hyperventilation procedure. *The Journal of Neuroscience Nursing* 1992; 24 (1): 40-9.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Cubillana Herrero JD, Soler VA, Albaladejo D, I, Rodriguez Gonzalez-Herrero B, Minguez MN, Jimenez Cervantes-Nicolas JA.** [Susac syndrome as a cause of sensorineural hearing loss] Síndrome de Susac como causa de hipoacusia neurosensorial. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53 (5): 379-383.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Cunningham Jr LL, Nadler DM, Lee C.** Magnetic resonance imaging of the head and neck. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2003; 11 (1): 87-107.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Dearden NM.** Management of raised intracranial pressure after severe head injury. *British Journal of Hospital Medicine* 1986; 36 (2): 94-103.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Delanian S, Lefaix JL.** Radionecrose de l'os mature: connaissance physiopathologique recente motrice d'une therapeutique medicale innovante. [Mature bone radionecrosis: from recent physiopathological knowledge to an innovative therapeutic action]. *Cancer Radiother* 2002; 6 (1): 1-9.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Demchenko IT, Oury TD, Crapo JD, Piantadosi CA.** Regulation of the brain's vascular responses to oxygen. *Circ Res* 2002; 91 (11): 1031-1037.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Denays R, Makhoul E, Dachy B, Tondeur M, Noel P, Ham HR, Mols P.** Electroencephalographic mapping and 99mTc HMPAO single-photon emission computed tomography in carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1994; 24 (5): 947-952.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet

- Dohgomori H, Arikawa K, Kanmura Y.** Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in a child with suspected influenza-associated encephalopathy. *Can J Anaesth* 2003; 50 (2): 204
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Emmerova M, Barcal R, Hadravsky M, Ruzicka J, Bruhova H, Opatrny J, Berger J, Amblerova V, Vohlidka P, Trykarova J.** Hyperbaroxie v lecení apalického syndromu. [Hyperbaroxy in the treatment of apallic syndrome]. *Prakticky Lekar* 1996; 76 (7): 344-6.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Epifanova NM, Luzhnikov EA, Ishmukhametov AI, Khvatov VB, Kukshina AA, Fedorova NV, Kuksova NS, Bulaeva NI, Bulava GV, Lebedeva EO.** Dinamika toksikogipoksicheskoj entsefalopatii pod vozdeistviem kompleksnogo lecheniia s primeneniem giperbaricheskoi oksigenatsii. [Time course of toxic hypoxic encephalopathy during combined therapy including hyperbaric oxygenation]. *Anesteziol Reanimatol* 2002; (2): 17-20.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Essex C.** Hyperbaric oxygen and cerebral palsy: No proven benefit and potentially harmful. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003; 45 (3): 213-5.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Feldmeier JJ, Hampson NB.** A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med* 2002; 29 (1): 4-30.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Fledelius HC, Jansen EC, Thorn J.** Refractive change during hyperbaric oxygen therapy. A clinical trial including ultrasound oculometry. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80 (2): 188-190.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Friedman HI, Stonerock C, Brill A.** Composite earlobe grafts to reconstruct the lateral nasal ala and sill. *Ann Plast Surg* 50 2003; 50 (3): 275-281.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Gal TJ, Yueh B, Futran ND.** Influence of prior hyperbaric oxygen therapy in complications following microvascular reconstruction for advanced osteoradionecrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129 (1): 72-76.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Garcia-Salman JD, Cordoba-Ramos M.** Lo patológico y lo compensatorio en la isquemia cerebral: aspectos moleculares. [The pathological and the compensatory in cerebral ischemia: molecular aspects]. *Rev Neurol* 1999; 28 (8): 786-792.
Ausschlussgrund: Tierstudien / Grundlagenforschung
- Gembitskii EV, Kolomoets NM, Novozhenov VG.** Legochnye oslozhneniia pri tiazheloi sochetanno cherepno-mozgovoi travme (patogenez, klinika, diagnostika, lechenie). [Pulmonary complications in severe combined craniocerebral trauma (their pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment)]. *Klinicheskaja Meditsina* 1996; 74 (2): 12-6.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Gerstenbrand F, Neubauer R.** Hyperbaric oxygenation (HBO): A new therapeutic method in neurology. *European Journal of Neurology* 2003; 10 (Suppl 1): 222
Ausschlussgrund: Kongressabstract ohne eigenes empirisches Material
- Giebfried JW, Lawson W, Biller HF.** Complications of hyperbaric oxygen in the treatment of head and neck disease. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 1986; 94 (4): 508-12.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Golden ZL, Neubauer R, Golden CJ, Greene L, Marsh J, Mleko A.** Improvement in cerebral metabolism in chronic brain injury after hyperbaric oxygen therapy. *Int J Neurosci* 2002; 112 (2): 119-31.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Gonyon DL, Jr., Zenn MR.** Simple approach to the radiated scalp wound using INTEGRA skin substitute. *Ann Plast Surg* 2003; 50 (3): 315-320.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Gorman D, Drewry A, Huang YL, Sames C.** The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology* 2003; 187 (1): 25-38.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet

- Granstrom G.** Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontol* 2003; 2000 (33): 145-162.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Hart GB, Strauss MB.** Hyperbaric oxygen therapy. *Stroke* 2003; 24 (9): e153-e155.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Henze D, Bomplitz M, Radke J, Clausen T.** Reliability of the NeuroTrend sensor system under hyperbaric conditions. *Journal of Neuroscience Methods* 2004; 132 (1): 45-56.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Holbach KH.** Indikation und Ergebnisse der hyperbaren Sauerstofftherapie. [Indications for and results of hyperbaric oxygenation]. *Hefte Unfallheilkd* 1978; (132): 214-7.
Ausschlussgrund: veraltet
- Inoue M, Yasunaga A, Shibata S.** Hyperbaric oxygen therapy for central pontine myelinolysis: A case report. *Japanese Journal of Neurosurgery* 2000; 9 (11): 758-62.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Jain KK.** Hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34 (9): e153-e155.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Jerezek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R.** Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* 2003; 29 (5): 417-430.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Jerezek-Fossa BA, Orecchia R.** Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev* 2002; 28 (1): 65-74.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Klisch J, Spreer J, Bötöfür I, Gellrich N-C, Adler CP, Zentner J, Schumacher M.** Calvarial sclerosing osteomyelitis. *Pediatric Neurosurgery* 2002; 36 (3): 128-32.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Kohshi K, Katoh T, Abe H, Wong RM.** [Central nervous system involvement in patients with decompression illness]. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 2003; 45 (3): 97-104.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Kohshi K, Imada H, Nomoto S, Yamaguchi R, Abe H, Yamamoto H.** Successful treatment of radiation-induced brain necrosis by hyperbaric oxygen therapy. *J Neurol Sci* 2003; 209 (1-2): 115-117.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Kohshi K, Abe H, Mizoguchi Y.** Hyperbaric oxygenation and neurosurgery. *No to Shinkei Brain and Nerve* 2000; 52 (9): 759-65.
Ausschlussgrund: Einzelmeinungen ohne eigenes empirisches Material
- Krzyzak J, Gruszko J.** Kliniczne wskazania do leczenia hiperbaria tlenowa. [Clinical indications for treatment by hyperbaric oxygenation]. *Polski Tygodnik Lekarski* 1988; 43 (26): 827-31.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Larsson A, Engstrom M, Uusijarvi J, Kihlstrom L, Lind F, Mathiesen T.** Hyperbaric oxygen treatment of postoperative neurosurgical infections. *Neurosurgery* 2002; 50 (2): 287-295.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- LeDez KM.** Anesthesiology and hyperbaric medicine. *Canadian Journal of Anesthesia* 2002; 49 (1): 1-4.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Lehm JP, Bennett MH.** Predictors of middle ear barotrauma associated with hyperbaric oxygen therapy. *South Pacific Underwater Medicine Society Journal* 2003; 33 (3): 127-33.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Liu M, Zhu SM, Chen X.** Effect of hyperbaric oxygenation on cortisol and T lymphocyte subsets in patients with brain injuries. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao Bulletin of Hunan Medical University* 1999; 24 (6): 591-2.
Ausschlussgrund: Tierstudien / Grundlagenforschung
- Löscher WN, Trinkka E.** Late delayed postradiation spinal myoclonus or psychogenic movement disorder? *Movement Disorders* 2003; 18 (3): 346-9.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

- Macnab AJ, Gagnon RE, Gagnon FA, LeBlanc JG.** NIRS monitoring of brain and spinal cord - Detection of adverse intraoperative events. *Spectroscopy* 2003; 17 (2-3): 483-90.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ.** Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 2003; 63 (16): 1637-77.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- McCrorry P.** Should we treat concussion pharmacologically? The need for evidence based pharmacological treatment for the concussed athlete. *Br J Sports Med* 2002; 36 (1): 3-5.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Mitchell SJ.** Lidocaine in the treatment of decompression illness: a review of the literature. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28 (3): 165-174.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Morren G, Naulaers G, Lemmerling P, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H.** Quantitation of the concordance between cerebral intravascular oxygenation and mean arterial blood pressure for the detection of impaired autoregulation. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2003; 510: 403-8.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Moses S.** Hyperbaric oxygen at the Dead Sea. *Israel Medical Association Journal* 2002; 4 (9): 745-6.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Nagumo K, Nakamori A, Kojima S.** Spontaneous intracranial internal carotid artery dissection: 6 Case reports and a review of 39 cases in the literature. *Clinical Neurology* 2003; 43 (6): 313-21.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Nemiroff PM, Rybak LP.** Applications of hyperbaric oxygen for the otolaryngologist--head and neck surgeon. *American Journal of Otolaryngology* 1988; 9 (2): 52-7.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Neubauer RA, Hall-Dickenson MP.** High dose oxygen facilitates neurorehabilitation. *European Journal of Neurology* 2003; 10 (Suppl 1): 222
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Neubauer RA.** Hyperbaric oxygenation for cerebral palsy. *Lancet* 2001; 357 (9273): 2052-3.
Ausschlussgrund: Einzelmeinungen ohne eigenes empirisches Material
- Neubauer RA, James P.** Cerebral oxygenation and the recoverable brain. *Neurological Research* 1998; 20 (Suppl 1): S33-6.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Neubauer RA, Gottlieb SF, Miale A, Jr.** Identification of hypometabolic areas in the brain using brain imaging and hyperbaric oxygen. *Clin Nucl Med* 1992; 17 (6): 477-81.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Pagani M, Ansjon R, Lind F, Uusijarvi J, Sumen G, Jonsson C, Salmaso D, Jacobsson H, Larsson SA.** Effects of acute hypobaric hypoxia on regional cerebral blood flow distribution: A Single Photon Emission Computed Tomography study in humans. *Acta Physiologica Scandinavica* 2000; 168 (3): 377-83.
Ausschlussgrund: Tierstudien / Grundlagenforschung
- Peeters-Scholte C, Groenendaal F, Van Bel F.** Neuroprotectieve behandelingsstrategieën na perinatale hypoxie-ischemie. [Neuroprotective treatment strategies following perinatal hypoxia-ischemia]. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 2003; 71 (4): 138-43.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, Busch R.** Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71 (2): 119-24.
Ausschlussgrund: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
- Rafikov AM, Kasumov RD, Kokin GS, Pokrovskaja AI, Bersnev VP.** Giperbaricheskaia oksigenatsiia v neurotravmatologii. [Hyperbaric oxygenation in neurotraumatology]. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N.Burdenko* 1986; (5): 27-32.
Ausschlussgrund: Einzelmeinungen ohne eigenes empirisches Material
- Rockswold GL, Rockswold SB.** Hyperoxia. *J Neurosurg* 2003; 99 (6): 1111-12.
Ausschlussgrund: Stellungnahme zu einer Arbeit aus dem Bereich der klinischen Grundlagenforschung (J Neurosurg 2003; 98: 952-8)
- Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL, Cordell WH, Alonso RJ.** Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute

- Ischemic Stroke Trial Pilot Study. Stroke 2003; 34 (2): 571-574.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Schrod L, Walter J.** Effect of head-up body tilt position on autonomic function and cerebral oxygenation in preterm infants. Biol Neonate 2002; 81 (4): 255-259.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Shchukovskii VV, Zhdanov GG, Voskresenskaia ON, Kosiagina OL, Belov OV .** Vliianie rezhimov giperoksii na sostoianie perekisnogo okisleniia lipidov i gemostaz u bol'nykh s porazheniiami tsentral'noi nervnoi sistemy.Effects of hyperoxia regimes on the state of lipid peroxidation and hemostasis in patients with lesions of the central nervous system. Anesteziologiya i Reanimatologiya 1994; (5): 52-5.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Shi XY, Tang ZQ, Xiong B, Bao JX, Sun D, Zhang YQ, Yao Y.** Cerebral perfusion SPECT imaging for assessment of the effect of hyperbaric oxygen therapy on patients with postbrain injury neural status. Chin J Traumatol 2003; 6 (6): 346-349.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Shiramizu KM, Kreiger AE, McCannel CA.** Severe visual loss caused by ocular perforation during chalazion removal. American Journal of Ophthalmology 2004; 137 (1): 204-5.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Sloan AE, Arnold SM, St Clair WH, Regine WF.** Brain injury: Current management and investigations. Seminars in Radiation Oncology 2003; 13 (3): 309-21.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Smallwood P, Murray GB.** Neuropsychiatric aspects of carbon monoxide poisoning: a review and single case report suggesting a role for amphetamines. Ann Clin Psychiatry 1999; 11 (1): 21-27.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Sminia P, van der Kleij AJ, Carl UM, Feldmeier JJ, Hartmann KA.** Prophylactic hyperbaric oxygen treatment and rat spinal cord re-irradiation. Cancer Lett 2003; 191 (1): 59-65.
Ausschlussgrund: Tierstudien / Grundlagenforschung
- Stocchetti N, Furlan A, Volta F.** Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care 1996; 40 (5): 764-7.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Sutkovoii DA.** Pro- ta antyoksydantnyi status khvorykh na postradiatsiinu entsefalopatiiu ta ii korektsiia. [Pro- and antioxidant status of patient with postradiation encephalopathy and its correction]. Fiziol Zh 2003; 49 (3): 156-160.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Takenaka N, Imanishi T, Sasaki H, Shimazaki K, Sugiura H, Kitagawa Y, Sekiyama S, Yamamoto M, Kazuno T.** Delayed radiation necrosis with extensive brain edema after gamma knife radiosurgery for multiple cerebral cavernous malformations--case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 2003; 43 (8): 391-395.
Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet
- Terborg C, Birkner T, Schack B, Weiller C, Rother J.** Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation during vasomotor reactivity tests by a new near-infrared spectroscopy device. Cerebrovasc Dis 2003; 16 (1): 36-41.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Ugriimov UM, Shustin VA, Elinskii MP, Kesaev SA, Rafikov AM.** Opyt primeneniia giperbaricheskoi oksigenatsii v neirokhirurgicheskoi klinike. [Experience with the use of hyperbaric oxygenation in neurosurgical clinical practice]. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko 1977; (1): 3-8.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Umehara M, Sato M, Kashiwazaki Y, Terui H, Sato K, Sakamoto N, Joh S.** General anesthetic management of a patient with Arnold-Chiari deformity: Cerebral oxygen monitoring with near infrared spectroscopy. Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology 2002; 30 (3): 326-30.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant
- Usenko LV, Kligunenko EN.** Obmen biogennykh aminov pri tiazheloi travme golovnogo mozga pri razlichnykh sposobakh zashchity ego ot gipoksii. [Biogenic amine metabolism in severe brain trauma during various techniques of brain protection from hypoxia]. Anesteziologiya i

Reanimatologia 1993; (6): 51-6.

Ausschlussgrund: Tierstudien / Grundlagenforschung

Uszler JM, Neubauer RA, Gerstenbrand F. The acute and long-term ischemic penumbra: Duration and clinical significance. European Journal of Neurology 2003; 10 (Suppl 1): 223.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Varela-Hernandez A, Cerron-Rojas V, Herrera O, Infante J, Garcia-Calzada J, Casares F, Morciego SC. Hipertension endocraneal. [Endocranial hypertension]. Revista de Neurologia 2002; 34 (12): 1152-61.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Xie K, Wang P. Clinical study on effect of HBO plus electric stimulation on treatment for the vegetative state. Acta Neurochirurgica 2003; 87 (Suppl): 19-21.

Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet

Zhang JH, Singhal AB, Toole JF. Oxygen therapy in ischemic stroke. Stroke 2003; 34 (9): e152-e153.

Ausschlussgrund: gleiche Methode, jedoch anderes Indikationsgebiet

5.3 Anlage 3: Bewertung der primär eingeschlossenen Studien

1	Quelle	Agency for Healthcare Research and Quality. Hyperbaric oxygen therapy for brain injury, cerebral palsy, and stroke. Rockville, MD: AHRQ. 2003
2	Dokumenttyp	Zuordnung zu den folgenden Dokumenttypen: X HTA-Bericht ↑ Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse) ↑ Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese ↑ Evidenzbasierte Leitlinie ↑ Narrativer Review ↑ Nicht eindeutig zuordenbar
3	Bezugsrahmen	<i>Auftraggeber:</i> Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) US Department of Health and Human Services. <i>Verantwortliche Institution:</i> Oregon Health and Science University / Evidence-based Practice Center. Keine Hinweise auf Interessenkonflikte.
4	Indikation	Hirnverletzung, Zerebralparese, Schlaganfall
5	Fragestellung / Zielsetzung	Für Hirnverletzung: Einfluss der HBO auf Mortalität und Morbidität. Unerwünschte Wirkungen der HBO.
6	Methodik	Literaturrecherche in folgenden <u>Datenbanken</u> (2 Durchgänge; bis März 2001 / Juli 2003): Medline, PreMedline, EMBASE, HealthSTAR, CINAHL, Cochrane, DARE, AltHealthWatch, MANTIS, Health Technology Assessment Database. Manuelle Suche in den Literaturverzeichnissen der extrahierten Veröffentlichungen. <u>Weitere Quellen:</u> UHMS, Database of Randomised Controlled Trials in Hyperbaric Medicine, European Underwater and Baromedical Society, International Congress on Hyperbaric Medicine, National Baromedical Services. Textbook of Hyperbaric Medicine (ed K. Jain, 1999). Auswertung der Studien durch eine Expertengruppe (Technical Expert Advisory Group; TEAG) <u>Einschlusskriterien:</u> Intervention: HBO (FI 1,0 / ≥ 1 atm). Patienten: Hirnverletzung jeder Genese und aller Stadien. Klinische Originalarbeiten aller Designs. Keine Übersichten und Fallberichte. <u>Bewertung der Studien</u> bzgl. Randomisierung, Verblindung, Ausgangspunkten, Ergebniskriterien, Nachverfolgung, Ausfällen, Datenverluste, Statistik, externer und interner Validität. Einteilung in „gut“, „mäßig“ und „schlecht“. Tabellarische Darstellung der einzelnen Studien mit Bewertung. Keine Metaanalyse, keine Odds ratio, nnt, nnh.

7	Ergebnisse / Schlussfolgerungen	<p>Tabellarische Darstellung der Studienbewertung.</p> <p>In zwei randomisierten Studien wurde gezeigt, dass die Behandlung mit HBO die Mortalität und die Dauer der Bewusstlosigkeit senken kann. In einer dieser Studien erhöhte die HBO den Anteil funktionell ungünstiger Ergebnisse. Die Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse, was einer Bewertung entgegensteht, ob der Nutzen der HBO deren potentielle Risiken überwiegt.</p> <p>Pulmonale Komplikationen sind bei Patienten mit Hirnverletzungen unter HBO häufig. Das Risiko, einen zerebralen Krampfanfall zu erleiden, ist möglicherweise erhöht.</p> <p>Die verfügbaren Daten lassen eine eindeutige Schaden-Nutzen-Analyse nicht zu.</p>
8	Ökonomische Evaluation (sofern erfolgt)	Nicht erfolgt
8.1	Methodik der ökonomischen Evaluation	<i>Studiendesign der ökonomischen Evaluation:</i> Entfällt
8.2	Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	Entfällt
9	Fazit der Autoren	Die verfügbaren Daten lassen eine eindeutige Schaden-Nutzen-Analyse der HBO bei Patienten mit traumatischer Hirnverletzung nicht zu.
10	Abschließende Bewertung	<p>Der Ausschuss stimmt in der Bewertung der Studien von Artru et al. (1976), Rockswold et al. (1992) und Ren et al. (2001) nicht mit den Autoren des HTA-Berichts überein.</p> <p>Das Alter der Studie von Artru et al. (1976) wird nicht hinreichend kritisch gewürdigt, die Qualität der Rockswold-Studie unterschätzt. Eine weitere Studie, die der Gemeinsame Bundesausschuss in seine Bewertung mit einbezogen hat (Ren et al. 2001), wurde vom HTA-Bericht als nicht randomisierte, retrospektive Kohortenstudie mit schlechter Qualität bewertet und daher für die Entscheidungsfindung nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Ausgangsfrage des HTA-Berichts „Beeinflusst HBO die Mortalität und Morbidität bei Patienten mit SHT günstig?“ wird nicht beantwortet. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Rockswold-Studie auf die aktuelle Versorgungsrealität wurde nicht geprüft.</p>

1	Quelle	The Alternative Therapy Evaluation Committee for the Insurance Corporation of British Columbia. A Review of the scientific evidence on the treatment of traumatic brain injuries and strokes with hyperbaric oxygen. Brain Injury 2003; 17: 225-236
2	Dokumenttyp	Zuordnung zu den folgenden Dokumenttypen: ↑ HTA-Bericht ↑ Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse) X Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese ↑ Evidenzbasierte Leitlinie ↑ Narrativer Review ↑ Nicht eindeutig zuordenbar
3	Bezugsrahmen	Gutachten im Auftrag der Insurance Corporation of British Columbia. Alle Experten haben für das Gutachten ein Honorar erhalten; der Erstautor hat für die Veröffentlichung des Gutachtens zusätzlich ein Stipendium erhalten. Darüber hinausgehende Hinweise auf Interessenkonflikte finden sich möglicherweise dahingehend, dass Ergebnisse einer der ausgewerteten Originalarbeiten (Rockswold et al., 1992) deskriptiv anders dargestellt werden als von deren Autoren.
4	Indikation	Schädel-Hirn-Trauma und Schlaganfall. Ergebnisanalyse.
5	Fragestellung / Zielsetzung	Überlegenheit gegenüber Kontrolle, Komplikationen gegenüber Kontrolle.
6	Methodik	Literaturrecherche: Medline (PubMed), Embase, HealthSTAR. Beschränkungen: nur kontrollierte klinische Studien in englischer Sprache. Literaturhinweise von Experten, HBO-Protagonisten und -anwendern. Drei Suchläufe. Einzelne Betrachtung aller den Suchkriterien entsprechenden Veröffentlichungen.
7	Ergebnisse / Schlussfolgerungen	Keine Veröffentlichungen höherer Evidenzklasse ergaben Hinweise auf Nutzen oder Schaden durch HBO.
8	Ökonomische Evaluation (sofern erfolgt)	Nicht durchgeführt
8.1	Methodik der ökonomischen Evaluation	Entfällt
8.2	Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	Entfällt
9	Fazit der Autoren	Keine Hinweise auf Nutzen oder Schaden durch HBO bei den Indikationen SHT und Schlaganfall.
10	Abschließende Bewertung	Die Interpretation einer der bewerteten Studien (Rockswold et al., 1992) ist inkonsistent, die Ursache ist unklar. Davon abgesehen ist das Fazit der Autoren durch die zugrunde liegenden Studien validiert. Dieser Review bietet keinen Beleg für die nutzbringende Anwendung der HBO bei den Indikationen SHT oder Schlaganfall.

1	Quelle	Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO), Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen der Jahre 1999 und 2000 zur Bewertung der Hyperbaren Sauerstofftherapie gemäß §135 Abs.1 SGB V
2	Dokumenttyp	Zuordnung zu den folgenden Dokumenttypen: HTA-Bericht ↑ Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse) ↑ Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese ↑ Evidenzbasierte Leitlinie ↑ Narrativer Review X Nicht eindeutig zuordenbar
3	Bezugsrahmen	Entscheidung über Aufnahme der HBO in den Katalog der von der GKV zu zahlenden ambulanten Behandlungsverfahren Auftraggeber und für die Durchführung des Berichts verantwortliche Institution: ehemaliger Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
4	Indikation	Schädel-Hirn-Trauma (nur Seiten 100 und 403-408 des Berichts)
5	Fragestellung / Zielsetzung	Ist die HBO für die vertragsärztliche Versorgung anzuerkennen?
6	Methodik	<u>Literaturrecherche:</u> Berücksichtigte Datenbanken, Zeitraum und Suchstrategie sind offengelegt. Ein- und Ausschlusskriterien der Primärstudien für die Bewertung sind unklar. Keine Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen. Umgang mit methodisch problematischen Primärstudien unklar. Wichtigste Merkmale der eingeschlossenen Primärstudie beschrieben (Studiendesign, Patientencharakteristika, Einzelheiten der Interventionen, Messung der Zielkriterien), tabellarische Übersicht
7	Ergebnisse / Schlussfolgerungen	<u>Nutzen:</u> Therapeutischer Nutzen nicht abschließend geklärt. Die bisher einzige randomisierte einfach-blinde Studie könnte Vorteile hinsichtlich der Überlebensraten ergeben. Hinweise auf eine Verbesserung der klinischen Zustandsbilder existieren aber nicht. Es wird die Notwendigkeit einer Bestätigung der Ergebnisse durch weitere Studien betont. <u>Notwendigkeit:</u> Die HBO des SHT wird im Allgemeinen weder im klinischen Alltag erwogen noch spielt sie in der aktuellen Fachdiskussion eine nennenswerte Rolle.
8	Ökonomische Evaluation (sofern erfolgt)	<u>Wirtschaftlichkeit:</u> Angesichts der aktuellen Datenlage kann das Kriterium der Wirtschaftlichkeit derzeit als nicht erfüllt angesehen werden.
9	Fazit der Autoren	Eine Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung wird durch den Ausschuss nicht bestätigt.

10	Abschließende Bewertung	<p>Die Autoren bewerten mit gesondertem Bewertungsbogen lediglich die Studie von Rockswold et al. (1992). Die Bewertung dieser Studie bildet die wesentliche Grundlage für die generelle Bewertung der HBO bei SHT. Die Übertragbarkeit des während der Studie (1983 bis 1989) vorhandenen allgemeinen Standes der medizinischen Erkenntnis auf die aktuelle Versorgungsrealität in 2000 angesichts der seit 1995 veröffentlichten Therapiestandards der Brain Trauma Foundation wird nicht bewertet.</p> <p>Insgesamt bietet die Auswertung des Berichts aufgrund seiner anderen Fragestellung (ambulante Versorgung) für den Beratungsauftrag im stationären Bereich keine über die Auswertung der Primärstudie von Rockswold et al. (1992) hinaus gehenden Erkenntnisse.</p>
-----------	------------------------------------	---

1	Quelle	Projektgruppe P17 „HBO“ der MDK-Gemeinschaft. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) – Methodenbewertung bei 8 weiteren Indikationen. November 2000.
2	Dokumenttyp	↑ HTA-Bericht ↑ Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse) X Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese ↑ Evidenzbasierte Leitlinie ↑ Narrativer Review ↑ Nicht eindeutig zuordenbar
3	Bezugsrahmen	Hintergrund (Kontext) der Publikation: Beim Arbeitsausschuss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen war der Entschluss gefasst worden, 8 weitere Indikationen zu beraten, darunter das Schädel-Hirn-Trauma.
4	Indikation	Schädel-Hirn-Trauma
5	Fragestellung / Zielsetzung	Klärung der Frage, ob der HBO-Behandlung bei dieser Indikation unter Berücksichtigung der publizierten Literatur eine therapeutische Evidenz zukommt.
6	Methodik	Die Suchstrategie für die Literaturrecherche (1960–2000) wird detailliert beschrieben. 98 Publikationen werden recherchiert, davon 37 thematisch relevante Quellen: Es handelt sich dabei um 6 Übersichtsarbeiten, 2 Kommentare/ Briefe, 19 tierexperimentelle Arbeiten und 11 klinische Datensätze (2 Fallberichte, 7 retrospektive, 1 prospektive unkontrollierte und 1 prospektiv-kontrollierte Studie). Die Auswertungen der 11 Studien werden offengelegt.
7	Ergebnisse / Schlussfolgerungen	Die sozio-ökonomische Bedeutung des Schädel-Hirn-Traumas (SHT) leitet sich aus der Zahl von jährlich ca. 650.000 Betroffenen (20.000 Kinder) in der BRD ab, von denen etwa 30.000 (500 Kinder) versterben und ein hoher Prozentsatz körperliche und geistige Behinderungen erleidet. Die Versorgungsstrategien stellen auch hier auf die prognostisch relevante Eindämmung des neurologischen Sekundärschadens ab. Der mechanische Primärschaden ist nicht beeinflussbar. Die etablierte Therapie des SHT folgt definierten Algorithmen, in der Regelversorgung des Sekundärschadens stehen erprobte (z.B. medikamentöse) Maßnahmen zur Verfügung. Die Propagierung der adjuvanten HBO erfolgt bereits seit Mitte der 60er Jahre. Die Rationale des Verfahrens setzt auf einer Reduktion des posttraumatischen Hirnödems durch Vasokonstriktion mit Senkung des intrazerebralen Drucks und Verbesserung des zellulären zerebralen Metabolismus auf. Ein ambulantes Regime steht nicht im Vordergrund; ob bestimmte Angaben zur protrahierten HBO hierauf hindeuten könnten, ist unklar. Die hyperbarmedizinischen Fachgesellschaften bewerten die Indikation unterschiedlich: Die UHMS führt das SHT in der Liste 1B (= „investigational indications“), das ECHM sieht in der „post-anoxischen Enzephalopathie“ (innerhalb von 6 Stunden post Trauma) eine „optionale“ Indikation. Die GTÜM e.V. listet das SHT nicht. Die verfahrens-/indikationsbezogene Prüfung der Anforderungssituation an notwendige Evaluationsstrategien ergibt keine schlüssigen Einwände gegen das Design verblindeter kontrol-

		liert randomisierter Studien. Diese könnten gegebenenfalls im Multicenteransatz umgesetzt werden (Überlegenheitsprüfung: Regelversorgung + HBO versus Regelversorgung). Tatsächlich ist eine solche auch hier bereits unternommen worden (Einfachverblindung!), der Therapiegewinn wurde als „enttäuschend“ bewertet. Insgesamt existiert keine externe Evidenz für den therapeutischen Nutzen des Verfahrens bei Vorliegen eines SHT, einen diesbezüglichen „allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ gibt es nicht. Das Verfahren ist bestenfalls experimentell zu nennen, alle Überlegungen zur Wirtschaftlichkeitsfrage sind angesichts dessen müßig.
8	Ökonomische Evaluation (sofern erfolgt)	Nicht erfolgt
8.1	Methodik der ökonomischen Evaluation	Entfällt
8.2	Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	Entfällt
9	Fazit der Autoren	<p>Das teils geäußerte Postulat, die HBO der traumatischen zerebralen Ischämien verbessere die neurologische Erholung bedeutsam, ist angesichts der derzeitigen Erkenntnisse unhaltbar. Es kann nicht der Schluss gezogen werden, mit ihrer Anwendung werde eine Versorgungslücke geschlossen. Die HBO des akuten und noch viel mehr des chronischen SHT steht bestenfalls in der klinischen Erprobung, d.h. auf einer "experimentellen Basis". Bevor es als Standardtherapie akzeptiert werden kann, ist das Verfahren gründlich zu untersuchen - insbesondere auch im Hinblick auf mögliche deletäre Effekte. Insofern wären zur klinischen Anwendung die Rahmenbedingungen des "geschützten Experimentes" zu fordern. Keine der Studien bildet konkret die (solitäre) HBO des chronischen Zustandes nach SHT ab, hier ist die Datenlage in umfassender Weise defizitär. Es kann folglich nicht davon ausgegangen werden, der Langzeit-Schädel-Hirn-Verletzte profitiere in irgend einer Weise von der Anwendung hyperbaren Sauerstoffs.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist insgesamt (akutes/chronisches SHT) schon theoretisch keine Aussage zur Wirtschaftlichkeit des Verfahrens möglich.</p>
10	Abschließende Bewertung	<p>Die von den Autoren herausgestellten methodischen Mängel der Studie von Rockswold (1992), die die Aussagekraft der Ergebnisse insgesamt in Frage stellen würden, werden vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht so schwerwiegend beurteilt.</p> <p>Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie von Rockswold (1992) auf die Versorgungsrealität angesichts der seit 1995 veröffentlichten Therapiestandards der Brain Trauma Foundation wurde nicht geprüft.</p> <p>Insgesamt bietet die Auswertung des Berichts für den Beratungsauftrag im stationären Bereich keine über die Auswertung der Primärstudie von Rockswold et al. (1992) hinaus gehenden Erkenntnisse.</p>

Kurzbewertung der weiteren eingeschlossenen HTA-Berichte

HTA-Bericht	Kommentar
<p>Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Hyperbaric Oxygen Therapy in Québec. Montreal: AÉTMS 2001 (CETS 2000)</p>	<p>2 Studien zum SHT werden identifiziert: Rockswold et al. 1992 (siehe Einzelauswertung) und eine weitere Studie von Cordoba-Cabeza et al. 1998. In letztere Studie wurde 1 Patient zum SHT eingeschlossen.</p> <p>Die Autoren des HTA-Berichts kommen zu dem Ergebnis, dass die zur Zeit verfügbaren Daten nicht ausreichen, um die Wirksamkeit der HBO-Therapie beim SHT zu belegen.</p> <p>Der Bericht enthält keine wesentlichen Informationen zur aktuellen Fragestellung des G-BA*, die über die Auswertung der Studie von Rockswold et al. (1992) hinausgehen.</p>
<p>Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). Hyperbaric oxygen therapy - recent findings on evidence for its effectiveness. Edmonton: AHFMR 2003</p>	<p>Indikation SHT: nicht evaluiert</p> <p>Mit Verweis auf andere HTA-Berichte, u.a. MSAC 2001, wird der Einsatz der HBO-Therapie nicht befürwortet.</p> <p>Der Bericht enthält keine wesentlichen Informationen zur aktuellen Fragestellung des G-BA* im Rahmen des Beratungsauftrags im stationären Bereich.</p>
<p>Medical Services Advisory Committee (MSAC). Hyperbaric oxygen therapy. November 2000 Assessment Report. Canberra: MSAC 2001</p>	<p>Indikation SHT: nicht evaluiert</p> <p>Das SHT gehört zu den Indikationen, die nicht evaluiert wurden, da es für diese entweder keine relevante Publikationen gab oder die HBO-Therapie keine klinische Akzeptanz findet.</p> <p>Der Bericht enthält keine wesentlichen Informationen zur aktuellen Fragestellung des G-BA* im Rahmen des Beratungsauftrags im stationären Bereich.</p>

* Gemeinsamer Bundesausschuss

1	Quelle	Artru F, Chacornac R, Deleuze R . Hyperbaric oxygenation for severe head injuries. Preliminary results of a controlled study. Eur Neurol 1976; 14 (4): 310-8. <i>Wurde die Studie in einer Zeitschrift mit einem Gutachterverfahren (Peer review) veröffentlicht?</i> Unbekannt / vermutlich ja
2	Studientyp betitelt als	Kontrollierte Studie
3	Studientyp nach Durchsicht	<i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i> X Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe ↑ Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe ↑ Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) ↑ Fall-Kontroll-Studien ↑ Kohorten-Studien ↑ Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) ↑ Fallserie ↑ Fallbericht / Kasuistik (case report) ↑ Nicht eindeutig zuzuordnen
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers	<i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den in den Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus unter Punkt 7 genannten Evidenzstufe:</i> ↑I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) X IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien ↑ IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe ↑ IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen ↑ III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Bezugsrahmen	Klinisch-wissenschaftliches Interesse. Keine Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte.
6	Indikation	Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstlosigkeit
7	Fragestellung / Zielsetzung	Effektivität der HBO-Therapie in der Behandlung von Schädel-Hirn-Traumata mit Bewusstlosigkeit
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	- Akutes SHT mit Bewusstlosigkeit. - Therapiebeginn HBO innerhalb von 4,5 Tagen. - Alter 5 - 70 Jahre (x = 30) - Verfügbarkeit der Druckkammer Ausschlusskriterien: - Offenes SHT - schwere Thoraxverletzung

9	Prüfintervention	Tägliche Druckkammerfahrt über 90 min: 10 min Kompression, 60 min O ₂ -Atmung bei 2,5 bar, 20 min Dekompression. Jeweils 1 Fahrt pro Tag für 10 Tage, danach 4 Tage Pause. Therapie bis zum Ableben oder Wiedererlangen des Bewusstseins. + „Standardtherapie“ (s.u. 10)
10	Vergleichsintervention	„Standardtherapie“, ggf. mit neurochirurgischer OP. Neurochirurgische Behandlung: Intubation/ Tracheostoma, prolongierte Beatmung mit Hyperventilation, Neuroleptika, Pethidin, Diazepam, Furosemid, Mannitol, Kortikosteriode, ACTH
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
12	Studiendesign	9 Subgruppen in Abhängigkeit von: - Alter des Pat. (<30 J./>30 J.) - Schwere des Traumas (adäquate Schmerzreaktion/nicht angepasste Schmerzreaktion) - neurochirurg. Operation (ja/nein) - Epidural-Hämatom (9. Subgruppe) Nach Subgruppen-Einordnung erfolgte Randomisierung in Prüf- und Vergleichsintervention innerhalb der Subgruppe
13	Zahl der Zentren	Monozentrische Studie
14	Randomisierung	Ja, nach Eingruppierung in eine von 9 Subgruppen, nicht detailliert beschrieben
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Randomisierung nach Stratifizierung. Randomisierungsverfahren nicht dargelegt. Keine Verblindung.
16	Verblindung der Behandlung	<i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung?</i> X Nein, offene Behandlung ∩ Patienten verblindet ∩ Behandler verblindet ∩ Patienten und Behandler verblindet
17	Beobachtungsdauer	Bis zum Ableben oder Wiedererlangen des Bewusstseins. Nachuntersuchung nach 1 Monat und 1 Jahr.
18	Primäre Zielkriterien	- Überleben - Dauer des „Komas“
19	Sekundäre Zielkriterien	Komplikationen
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Untersucht wurden 60 von 185 Patienten. Eine Poweranalyse wurde nicht durchgeführt.
21	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen: Stratifizierung nach Altersgruppen (<30 / >30 Jahre), Bewusstseinslage (adäquate vs. inadäquate Reaktion auf einen Schmerzreiz) und Operation (ja / nein). Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (drop-outs) dokumentiert und begründet? Nein ITT-Konzept wurde bei sekundär operierten Patienten angewandt (diese wurden als „nicht operiert“ gewertet). Keine Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm.

22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Dokumentation: Angaben, getrennt nach Behandlungsgruppen, liegen zum Teil in tabellarischer Form nachvollziehbar vor (Altersgruppen, Begleittherapien)</p> <p>Relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufung subduraler Hämatome in der HBO-Gruppe - Steroidbehandlung in der Kontrollgruppe <p>„Behandlungsgleichheit“ wird behauptet</p>																		
23	Ergebnisse	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 15%;">N</th> <th style="width: 15%;">1-Mo-Koma</th> <th style="width: 15%;">1-Mo-wach</th> <th style="width: 15%;">1-Mo-tot</th> <th style="width: 15%;">1-J-tot</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HBO</td> <td>31</td> <td>10</td> <td>13</td> <td>8</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Kontrolle</td> <td>29</td> <td>11</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table> <p>Insgesamt zeigt die Studie keinen Unterschied in der Mortalität zwischen HBO und Kontrollen. Nur in der Subgruppe <30 J. mit Hirnstammläsionen ohne supratentoriale Massenläsion (Subgruppe 5, 18 Pat.) war nach 1 Monat das Wiedererlangen des Bewusstseins in der HBO-Gruppe signifikant häufiger ($p < 0,03$).</p>		N	1-Mo-Koma	1-Mo-wach	1-Mo-tot	1-J-tot	HBO	31	10	13	8	15	Kontrolle	29	11	8	10	16
	N	1-Mo-Koma	1-Mo-wach	1-Mo-tot	1-J-tot															
HBO	31	10	13	8	15															
Kontrolle	29	11	8	10	16															
24	Unerwünschte Therapiewirkung	<p>11 Abbrüche der HBO wegen pulmonaler, hyperoxischer oder infektiologischer Komplikationen.</p>																		
25	Fazit der Autoren	<p>Wir haben keinen Hinweis für den Nutzen der HBO als Therapie für schwere Kopfverletzungen generell. Auf der anderen Seite fanden wir keinen nachteiligen Effekt, der durch die bekannten toxischen Effekte der HBO auf das gesunde ZNS und die Lungen bedingt gewesen sein könnte.</p> <p>Günstige Ergebnisse der HBO-Behandlung in einer Subgruppe rechtfertigen die weitere Erforschung.</p>																		
26	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte Studie. Die Darstellung der Methodik ist so lückenhaft, dass eine Bewertung der Qualität der Studie nicht möglich ist.</p> <p>Die Studie stammt aus dem Jahr 1975. Entsprechend hoch ist die Mortalität in beiden Gruppen. Der Behandlungsstandard beinhaltete damals - allgemein und in dieser Studie - standardmäßig die prophylaktische Hyperventilation und die Steroidgabe. Beide Verfahren sind seit 1995 als obsolet anzusehen (Brain Trauma Foundation, New York, 1995).</p> <p>Es ist nicht auszuschließen, dass die berichtete günstige Wirkung der HBO in einer Subgruppe die hyperoxische Kompensation der iatrogenen hypokapnisch induzierten zerebralen Ischämie reflektiert.</p> <p>Insgesamt lässt das Alter der Studie aufgrund der damals üblichen Standard-Therapieverfahren und der hohen Mortalitätsraten eine Übertragung der Studienergebnisse auf die heutige Versorgungsrealität nicht zu.</p>																		

1	Quelle	Ren H, Wang W, Ge Z and Zhang J. Clinical, brain electric earth map, endothelin and transcranial ultrasonic Doppler findings after hyperbaric oxygen treatment for severe brain injury. Chinese medical journal 2000; 114 (4):387-90
2	Studientyp betitelt als	Kontrollierte randomisierte Studie
3	Studientyp nach Durchsicht	<i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i> X Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe ↑ Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe ↑ Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) ↑ Fall-Kontroll-Studien ↑ Kohorten-Studien ↑ Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) ↑ Fallserie ↑ Fallbericht / Kasuistik (case report) ↑ Nicht eindeutig zuzuordnen
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers	↑ I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) X IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien ↑ IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe ↑ IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen ↑ III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Bezugsrahmen	Klinisch-wissenschaftliches Interesse. Kein Anhalt für inhaltliche relevanten Interessenkonflikt.
6	Indikation	Schweres Schädel-Hirn-Trauma (severe brain injury; SBI)
7	Fragestellung / Zielsetzung	Wirksamkeit und Mechanismen der HBO-Therapie bei dieser Indikation.
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: - stat. Aufnahme innerhalb 24 Std. nach SHT - GCS <8 Ausschlusskriterien: - offene Schädelverletzung - andere Organverletzungen
9	Prüfintervention	HBO: 100 % O ₂ -Atmung, 2,5 bar, 40-60 min, Behandlungszyklus: 1x tägl. für 10 Tage, anschließend 4 Tage Pause, 3-4 Behandlungszyklen
10	Vergleichsintervention	Standardtherapie (Dehydratation, Kortikosteroide, Antibiose)

11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
12	Studiendesign	Prospektive, randomisierte Studie
13	Zahl der Zentren	1 Zentrum
14	Randomisierung	angegeben, keine detaillierte Beschreibung
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Angaben
16	Verblindung der Behandlung	<i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung?</i> X Nein, offene Behandlung (wahrscheinlich, keine Ang.) ↑ Patienten verblindet ↑ Behandler verblindet ↑ Patienten und Behandler verblindet
17	Beobachtungsdauer	6 Monate
18	Primäre Zielkriterien	GCS-Evaluation BEAM Assay Endothelin-Konzentration im Plasma TCD-Befunde GOS Prognosis Assay
19	Sekundäre Zielkriterien	Keine
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	n = 55
21	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	55 eingeschlossene Patienten (35 HBO, 20 Kontrollen), keine Angaben über Drop Outs, Todesfälle innerhalb der ersten 3 Tage nach Trauma wurden nicht berücksichtigt.
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Tabelle 1 enthält nur Angaben über Durchschnittsalter, Geschlechtsverteilung, durchschnittl. GCS initial und CT-Befund (ausgedehnte Kontusion / Kontusion + Subduralhämatom / Kontusion + Epiduralhämatom / initiale Hirnstammverletzung). In den dokumentierten Faktoren ist eine Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen gegeben.
23	Ergebnisse	GCS: initial / nach 1 Zyklus / nach 3 Zyklen HBO: 5,1 / 10,1 (p<0,01) / 14,6 (p<0,001) Kontr.: 5,3 / 8,1 (n.s.) / 9,5 (n.s.) GOS Prognosis Assay nach 6 Monaten: - Good recovery or mild disability: HBO 83,7 %, Kontr. 30 % (p<0,01) - Middle to severe disability: HBO 26,3 %, Kontr. 70 % (p<0,001) Mortalität ist keine primäre Zielvariable, Erwähnung nur in der Diskussion.
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Nicht beschrieben
25	Fazit der Autoren	HBO kann den GCS, BEAM und die Prognose (GOS) verbessern, die Mortalität und die Morbidität senken. Einer der wichtigen Mechanismen der HBO bei SHT ist die Senkung des ICP.

26	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich formal um eine prospektive, randomisierte Studie.</p> <p>Die Qualität der Studie ist aufgrund zahlreicher Mängel in Methodik und Dokumentation aber gering (keine Angaben zu Patientenrekrutierung, Randomisierung, Untersucher-Verblindung, unterschiedlicher Beobachtungsdauer der verschiedenen Zielvariablen, drop outs, Patienten-Verluste für follow up, wichtigen Patienten-Variablen in Tabelle 1, Nebenwirkungen der Therapie und Details der Standardtherapie).</p> <p>Insgesamt ist die sehr knappe Dokumentation wenig vertrauenerweckend.</p> <p>Die Studienpatienten wurden entsprechend einem Therapiestandard behandelt, der z.B. die Kortikosteroidtherapie beinhaltet. Diese Maßnahme wird seit 1995 in der SHT-Therapie als obsolet betrachtet (Brain Trauma Foundation 1995 und 2000).</p> <p>Die Ergebnisse der Studie lassen sich daher nicht auf die heutige Versorgungsrealität übertragen.</p>
----	--------------------------------	--

1	Quelle	Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA and Sherman RE. Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain- injured patients with hyperbaric oxygen. Journal of Neurosurgery 1992;76: 929-934
2	Studientyp betitelt als	Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie. Bewertung durch Ethikkommission erfolgt
3	Studientyp nach Durchsicht	<i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i> X Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe ↑ Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe ↑ Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) ↑ Fall-Kontroll-Studien ↑ Kohorten-Studien ↑ Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) ↑ Fallserie ↑ Fallbericht / Kasuistik (case report) ↑ Nicht eindeutig zuzuordnen
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers	<i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den in den Verfahrensregeln des Ausschuss Krankenhaus unter Punkt 7 genannten Evidenzstufe:</i> X I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) ↑ IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien ↑ IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe ↑ IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen ↑ III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Bezugsrahmen	Kein Interessenkonflikt erkennbar.
6	Indikation	geschlossenes SHT
7	Fragestellung / Zielsetzung	Verbesserung der bisher üblichen Therapie durch zusätzliche HBO.
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einbezogen in die Studie wurden alle Patienten mit SHT, GCS < 9, 6-24 Stunden nach Aufnahme in die Klinik. Ausschluss von Patienten unter 6 h, weil in dieser Zeit schnelle Verschlechterung oder spontane Verbesserung eintreten kann. Randomisierung in HBO und Kontrollgruppe.
9	Prüf-Intervention	HBO: 100% O ₂ , 1,5 ATA, 60 min alle 8 Std. für 2 Wochen oder bis zum Hirntod oder klinischer Besserung (Befolgen einfacher Befehle).
10	Vergleichsintervention	Gleiche übliche Grundtherapie in beiden Gruppen.
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine

12	Studiendesign	prospektiv, kontrolliert, randomisiert, 2 Gruppen, parallel
13	Zahl der Zentren	1 Zentrum
14	Randomisierung	Ja, nicht näher beschrieben.
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Nicht beschrieben.
16	Verblindung der Behandlung	<i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung?</i> <input type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung <input type="checkbox"/> Patienten verblindet <input checked="" type="checkbox"/> Behandler verblindet <input type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet <i>Wie wurde die Verblindung durchgeführt?</i> Unabhängiger Untersucher (Bewerter).
17	Beobachtungsdauer	18 Monate
18	Primäre Zielkriterien	Glasgow-Outcome-Scale und Bewertung durch verblindeten Neurologen durch Zuordnung zu einer von 5 Gruppen (good recovery / moderately disabled / severely disabled / vegetative / dead) nach 6, 12 und 18 Monaten
19	Sekundäre Zielkriterien	ICP (intrakranieller Druck), BAEP (Akustisch evozierte Potentiale), SSEP (Somatosensibel evozierte Potentiale)
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	168 Patienten, keine Power-Analyse
21	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	168 Patienten (84 HBO, 84 Kontrolle), 4 Drop outs in der HBO-Gruppe (eingehend beschrieben), Intention to treat-Analyse, 2 Kontroll-Patienten für Follow up nach 12 Monaten verloren
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Gute Vergleichbarkeit beider Gruppen in 13 Faktoren, tabellarische Übersicht (Tabelle 1).
23	Ergebnisse	Mortalitätsraten: Alle Pat.: HBO 17%, Kontr. 32% (p=0,037) GCS initial 4-6: HBO 17%, Kontr. 42% (p=0,04) ICP initial >20mmHg: HBO 21%, Kontr. 48% (p=0,02)
24	Unerwünschte Therapiewirkung	HBO-Therapie musste in 4 Fällen wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden: - 2 Fälle mit neurologischen Nebenwirkungen (generalisierter Krampfanfall), - 2 Fälle mit Haematotympanon.
25	Fazit der Autoren	HBO-Therapie senkt die Mortalität, insbesondere in den Untergruppen mit initialem GCS 4-6, Massenläsionen und erhöhtem ICP. Die funktionale Erholung der überlebenden Patienten war in der HBO-Gruppe nicht befriedigend. Wie bei anderen Indikationen müssen auch hier Risiken und Nutzen der HBO abgewogen werden. Wir sind der Auffassung, dass die Bestimmung der optimalen Behandlungsfrequenz und -dauer weiterer Untersuchungen bedarf. Möglicherweise wäre eine geringere HBO-Dosis zu einem früheren Zeitpunkt effektiver gewesen. Wir untersuchen hierzu eine Kombination der HBO mit wirksamen Antioxidantien.

26	Abschließende Bewertung	<p>Gut geplante und durchgeführte prospektive, randomisierte Studie.</p> <p>Die Studienpatienten wurden 1983-1989 entsprechend dem damaligen Therapiestandard behandelt. Die Autoren zitieren hierzu eine Veröffentlichung aus 1987 (Bergman et al.), in der z.B. die prophylaktische Hyperventilation als Standard genannt wird. Diese Maßnahme wird seit 1995 in der SHT-Therapie als obsolet angesehen (Brain Trauma Foundation 1995 und 2000).</p> <p>Die Ergebnisse der Studie lassen sich daher nicht auf die heutige Versorgungsrealität übertragen.</p>
----	--------------------------------	---