

**Die Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) im
Therapiekonzept der
Migräne**

**in Druckkammerzentren des
Verbandes Deutscher Druckkammerzentren**



**Verband Deutscher
Druckkammerzentren**

Nach der Literatur leiden 5 - 10 % der Bevölkerung unter Migräne. Oft berichten die betroffenen Patienten über eine schon vieljährige Leidensgeschichte. Trotz vieler Behandlungsversuche konnte ihnen nicht ausreichend geholfen werden.

Der **Pathogenese** der Migräneerkrankung liegt eine Veränderung in der Tonisierung von Ästen der Aorta carotis externa und interna zugrunde und kann in zwei Phasen eingeteilt werden:

In **der ersten Phase** kommt es zu einer Gefäßverengung vorwiegend intracranieller Arteriolen, der eine Thrombozyten - Aggregation mit nachfolgender Freisetzung von Serotonin vorausgeht. Aufgrund hypoxischer Zustände kann es zu neuronalen Reizerscheinungen und Ausfallsymptomen (Infarkte, Artikulationsstörungen etc.) kommen. Die **zweite, vasodilatatorische** Phase löst den Schmerz aus. Es kommt zu einer passiven Erweiterung der Gefäße, zu einer Herabsetzung der Schmerzschwelle durch in das umliegende Gewebe diffundierende Serotonin und zu einer Plasmakinin-induzierten Auslösung der Schmerzen.

Da das Atmen von reinem Sauerstoff bei normalem Umgebungsdruck bereits eine etablierte Behandlung der Migräne darstellt (siehe DÄB), stellen wir Ihnen die Hyperbare Sauerstoffatmung heute als einen neuen Therapieansatz zur Migränebehandlung vor - neben dem bereits bekannten Einsatz bei Wundheilungsstörungen (diabetisches Fußsyndrom, Bestrahlungsfolgen usw.), akuten Innenohrerkrankungen (Hörsturz) u.a.

Die Therapie bei der Migräne-Behandlung mit Hyperbarem Sauerstoff (HBO)

Vor allem in therapieresistenten Fällen mit zu lang anhaltender (mehrtägiger) Anfallsdauer kann die Therapie mit HBO im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes helfen. Durch die vermehrte Zufuhr von Sauerstoff unter der HBO-Therapie in der Druckkammer wird die Schwellung der Nervenzellen reduziert. Sauerstoff führt zur Gefäßzusammenziehung und damit Ausschwemmung der Ödeme mit anschließender Verbesserung der Durchblutung, der Zellstoffwechsel normalisiert sich. Der akute Anfall wird oft schon nach wenigen Atemzügen O₂ unter hyperbaren Bedingungen beendet, die Patienten werden beinahe schlagartig schmerzfrei (Evidenzklasse 1).

Eine Anfallfrequenzminderung bis hin zur kompletten Beschwerdefreiheit ist nach den vorliegenden Erfahrungen wahrscheinlich, auch wenn die Rationale dazu aus der Literatur und dem pathophysiologischen Kenntnisstand noch nicht ohne weiteres nachvollziehbar ist.

Für die Indikationen Migräne bzw. vasomotorischer Kopfschmerz, relevante Therapie - Effekte:

- die Reduktion der Thrombozytenaggregationstfähigkeit mit Verhinderung einer Serotoninausschüttung. Der für die Herabsetzung der Schmerzschwelle verantwortlichen Serotonin - Ausschüttung wird entgegen gewirkt (L 7)
- ein vasokonstriktorischer Effekt hebt die durch nachfolgenden Serotoninmangel im Gefäßlumen ausgelöste schmerzhafte Dilatation der Gefäße auf (L 7)
- Antagonisierung hypoxischer Reaktionen in der vasokonstriktorisches Phase aufgrund einer bis zu zwanzigfachen Steigerung der Sauerstoffkonzentration im Blut (hyperoxische Vasokonstriktion),
- Reduktion von Ödemen an der Arterienwand (L 7)

Aufgrund der physikalischen und physiologischen Vorgänge während der hyperbaren Sauerstoffbehandlung ist ein Zusammenhang zwischen Hyperbarer Sauerstofftherapie (HBO, d.h. Sauerstoffatmung unter erhöhtem Umgebungsdruck) und Schmerzreduktion nachvollziehbar. Migräne - Patienten werden bei adjuvanter HBO nach dem Therapieschema 240-30 (240kPa mit 30 Min 100% Sauerstoff) behandelt:

- Vorstellung des Patienten im Therapiezentrum
- ausführliches Arzt - Patientengespräch - Beratung
- Ausschluss von Gegenanzeigen für eine Hyperbare Sauerstofftherapie
- Aushändigung eines Schmerz - Fragebogens und eines Schmerztagebuches
- Erstbehandlung zur Anfallskupierung und als Wirksamkeitstest
- Ggf. Folgebehandlungen zur Rezidivprophylaxe (bis zu 10x)
- ggf. 14 tägig eine HBO -Intervallbehandlung bei erheblicher Anfallsbelastung zur Prävention.

Bisher im akuten Anfall behandelte Patienten berichteten über ein Verschwinden der Kopfschmerzen noch während der Therapie, zumindest über eine drastische Schmerzreduzierung. Darüber hinaus konnte eine wesentliche **Verlängerung der schmerzfreien Intervalle** erreicht werden.

Die Einnahme von zum Teil teuren und immer wieder auch mit Nebenwirkungen behafteter Medikamente kann mit Hilfe der HBOP reduziert oder vermieden werden - ein Effekt, der auch zu einer Budgetentlastung beitragen kann. Eine Progredienz von beeinträchtigenden Nebenwirkungen längerfristiger Medikationen mit hochpotenten Antiphlogistika, Ergotaminderivaten oder Serotoninantagonisten kann vermieden werden. Die bisherigen Ergebnisse geben für in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkte Patienten Anlass zu neuer Hoffnung. Eine Chronifizierung des Beschwerdebildes, eine Ausweitung der Sekundärschädigungen durch Medikamentennebenwirkungen sowie kostenintensive rezidivierende Ausfallszeiten können vermindert werden.

Aufgrund dieser Erkenntnisse erscheint die Erweiterung des Therapiekonzeptes um die HBO nicht nur wegen einer Verbesserung des Therapieerfolgs, sondern auch zur Minimierung von Therapiefolgeschäden angeraten.

Da die HBO in der Regel eine adjuvante Methode darstellt, ist die Weiterführung der bisher durch Sie durchgeführten ärztlichen Maßnahmen weiterhin indiziert, um den endgültigen Behandlungserfolg zu sichern. Insgesamt kann durch die Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen und durch Einsatz der HBO im Rahmen einer frühzeitigen ambulanten Versorgung eine häufig langwierig rezidivierende und möglicherweise nebenwirkungsträchtige Therapie abgekürzt werden.

Therapieziel

Das therapeutische Ziel bei Migräne liegt in der Durchbrechung des akuten Anfalls, der Reduktion der Schmerzintensität und der vegetativen Nebenwirkungen sowie der Verkürzung der Anfallsdauer und -frequenz.

Daraus folgt

- eine Medikamentenreduktion (Reduktion von Nebenwirkungen und Kosten),
- geringere Arbeitsausfallzeiten (Kosten, Arbeitsplatzrisiko)
- und eine verbesserte Lebensqualität für die Patienten.

Das Ausmaß der Beeinträchtigung und der sozialen Isolierung dieser Patienten wird deutlich, wenn man berücksichtigt, dass Migränepatienten durchschnittlich für einen Monat pro Jahr nicht an sozialen Ereignissen teilnehmen können, durchschnittlich 16 Tage nicht ihrer Arbeit nachgehen können und weitere 16 Tage keine Freizeitaktivitäten ausüben können [27, 29]. Weiterhin sind der medikamentösen Therapie durch das Nebenwirkungsspektrum Grenzen gesetzt. Kontraindikationen wie ausgeprägte Magenempfindlichkeit bei hochdosierter ASS-Gabe, koronare Herzerkrankungen, arterieller Hypertonus oder AVK bei Sumatriptan stellen demgegenüber für eine Behandlung mit HBO häufig keine Kontraindikation dar.

Nach den vorliegenden Studien ist ein ausreichender Sauerstoffpartialdruck von mindestens 2 bar für die erfolgreiche Behandlung des akuten Migräneanfalls erforderlich. Der Effekt der HBO gilt jedoch hinsichtlich des prophylaktischen Wertes noch nicht als gesichert. Der akute Migräneanfall lässt sich jedoch durchbrechen; dazu liegen zwei kontrollierte Studien vor.

Therapieablauf

Nach erfolgreicher Eignungsuntersuchung kommen die Patienten zur Behandlung, sobald sie den Beginn eines Migräneanfalls verspüren.

Zur Unterbrechung eines akuten Anfalls genügt eine einmalige HBO-Anwendung. Zur Senkung der Anfallshäufigkeit ist es sinnvoll in den folgenden Tagen bis zu 10 weitere Anwendungen zu absolvieren. Bei zuvor häufigen Anfällen können weitere 6 Behandlungssitzungen in 14tägigen Abständen helfen.

Die Häufigkeit der HBO-Anwendungen zur Auffrischung richtet sich nach den individuellen Reaktionen des Patienten.

Wenn Sie Fragen zu dieser Therapiemöglichkeit haben, rufen Sie uns bitte an und vereinbaren Sie zunächst einen unverbindlichen Gesprächstermin.

Kosten:

Wir unterstützen den Patienten mit einem vor Behandlungsbeginn gestellten Kostenübernahmeantrag bei seiner privaten Krankenkasse, Berufsgenossenschaft und der Beihilfe. Eine sichere Kostenerstattungssituation besteht derzeit nicht.

Angehörige gesetzlicher Krankenkassen tragen die Kosten vorerst selber. Sie sollten den schriftlichen Ablehnungsbescheid Ihrer Krankenkasse aufbewahren, um die Kosten eventuell bei der Steuerklärung als besondere Belastung geltend machen zu können und um bei einer Änderung der Erstattungspraxis nochmals mit Ihrer Kasse zu verhandeln.

Vor der ersten Behandlung muss eine eingehende Untersuchung zum Ausschluss von Behandlungsrisiken erfolgen, eine sogenannte Drucktauglichkeitsuntersuchung.

Ärztliche Leistungen und die HBO werden nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) liquidiert. Auf Wunsch stellen wir dem Patienten die Abrechnungsfibel des Verbandes Deutscher Druckkammerzentren e.V. (VDD e.V.) zur Verfügung.

Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P.: Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD005219.

Comment in: Curr Pain Headache Rep. 2009 Apr;13(2):89-90.

BACKGROUND: Migraine and cluster headaches are severe and disabling. Migraine affects up to 18% of women, while cluster headaches are much less common (0.2% of the population). A number of acute and prophylactic therapies are available. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is the therapeutic administration of 100% oxygen at environmental pressures greater than one atmosphere, while normobaric oxygen therapy (NBOT) is oxygen administered at one atmosphere.

OBJECTIVES: To assess the safety and effectiveness of HBOT and NBOT for treating and preventing migraine and cluster headaches.

SEARCH STRATEGY: We searched the following in May 2008: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, DORCTIHM and reference lists from relevant articles. Relevant journals were hand searched and researchers contacted.

SELECTION CRITERIA: Randomised trials comparing HBOT or NBOT with one another, other active therapies, placebo (sham) interventions or no treatment in patients with migraine or cluster headache.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Three reviewers independently evaluated study quality and extracted data.

MAIN RESULTS: Nine small trials involving 201 participants were included. Five trials compared HBOT versus sham therapy for acute migraine, two compared HBOT to sham therapy for cluster headache and two evaluated NBOT for cluster headache. Pooling of data from three trials suggested that HBOT was effective in relieving migraine headaches compared to sham therapy (relative risk (RR) 5.97, 95% confidence interval (CI) 1.46 to 24.38, $P = 0.01$). There was no evidence that HBOT could prevent migraine episodes, reduce the incidence of nausea and vomiting or reduce the requirement for rescue medication. There was a trend to better outcome in a single trial evaluating HBOT for the termination of cluster headache (RR 11.38, 95% CI 0.77 to 167.85, $P = 0.08$), but this trial had low power. NBOT was effective in terminating cluster headache compared to sham in a single small study (RR 7.88, 95% CI 1.13 to 54.66, $P = 0.04$), but not superior to ergotamine administration in another small trial (RR 1.17, 95% CI 0.94 to 1.46, $P = 0.16$). Seventy-six per cent of patients responded to NBOT in these two trials. No serious adverse effects of HBOT or NBOT were reported.

AUTHORS' CONCLUSIONS: There was some evidence that HBOT was effective for the termination of acute migraine in an unselected population, and weak evidence that NBOT was similarly effective in cluster headache. Given the cost and poor availability of HBOT, more research should be done on patients unresponsive to standard therapy. NBOT is cheap, safe and easy to apply, so will probably continue to be used despite the limited evidence in this review.

PMID: 18646121 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hyper- bzw. normobare

Sauerstofftherapie

zur Behandlung von Migräne

und Clusterkopfschmerzen

Cochrane Review

Hintergrund und Fragestellung

Zu den häufigsten akuten, primären Kopfschmerzarten zählen die Migräne und der Clusterkopfschmerz. Beide führen in der Regel zu schweren Beeinträchtigungen der Lebensqualität bei den betroffenen Patienten und zeichnen sich neben dem Schmerz durch eine Vielzahl weiterer Symptome aus [11]. Die Migräne tritt in Verbindung mit vegetativen Begleiterscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Lichtscheu, Lärm- und Geruchsempfindlichkeit, auf. Der Clusterkopfschmerz ist definiert als ein attackenartig auftretender, streng einseitiger, meist periorbitaler Schmerz, der in Form von „Clusterperioden“ abläuft und mit weiteren autonomen Symptomen, wie Rhinorrhö oder Lakrimation, assoziiert ist [24].

Epidemiologie und volkswirtschaftliche

Bedeutung

Gegenwärtig leiden etwa 6–7% der Männer und 15–18% der Frauen unter Migräne, während ca. 0,2% der Bevölkerung von Clusterkopfschmerz betroffen sind [20]. Die volkswirtschaftlichen und gesundheitsökonomischen Folgen schwerer Migräne werden durch Behinderung in den Alltagsverrichtungen, die bis zur Arbeitsunfähigkeit führen können, hervorgerufen. Schätzungen zufolge verursacht der entstehende Produktivitätsausfall bei den amerikanischen Arbeitgebern Kosten zwischen 5,6 und 17,2 Mrd. \$/Jahr [17].

Momentaner Forschungsstand

Schon vor vielen Jahren wurden erste klinische Erfolge der Anwendung von Sauerstoff, der bei normalem Umgebungsdruck in einer hohen Dosierung appliziert wurde (Normobaric Oxygen Therapy, NBOT), veröffentlicht [13]. Der zugrunde liegende

pathophysiologische Mechanismus wurde in der sauerstoffbedingten Vasokonstriktion peripherer zerebraler Widerstandsgefäße angesiedelt [14]. Dieser Zusammenhang führte zu der Vermutung, dass durch eine hyperbare Sauerstofftherapie (Hyperbaric Oxygen Therapy, HBOT) der therapeutische Effekt noch weiter zu steigern wäre, was insbesondere bei der Behandlung medikamentös resistenter Kopfschmerzen von Interesse sein könnte.

Die HBOT besteht in der Applikation von 100% Sauerstoff bei einem Umgebungsdruck über dem Atmosphärendruck (1,0 absolute, 1,0 ATA). Der Patient inhaliert den Sauerstoff in einer druckdichten Kammer, wobei der Druck entsprechend einem standardisierten Protokoll erhöht wird. Es ist dadurch möglich, einen bis zu 20-fach höheren Sauerstoffgesamtgehalt im Blut und damit auch einen größeren

Sauerstoffanteil im Gewebe zu erzielen [16]. Außerdem werden weitere therapeutische Effekte der HBOT in der Wirkung als Serotoninagonist und Modulator der Substanz P vermutet [5, 6]. Allerdings verursacht der hohe physikalische Druck infolge des oxidativen Stresses die Bildung freier Sauerstoffradikale, sodass schädigende Effekte der HBOT nicht gänzlich auszuschließen sind [23].

In dieser quantitativen, systematischen Übersichtsarbeit nach den Empfehlungen der Cochrane Collaboration wurde deshalb die Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der NBOT bzw. HBOT im Rahmen der akuten und prophylaktischen Behandlung von Patienten mit Migräne und Clusterkopfschmerz untersucht.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

In der Analyse wurden alle randomisierten Studien berücksichtigt, die die Wirksamkeit von HBOT bzw. NBOT bei Patienten mit Migräne (mit oder ohne Aura) oder Clusterkopfschmerz untersuchten. Die Daten aller Studienteilnehmer sollten unabhängig von deren Alter und Geschlecht berücksichtigt werden. Die Klassifikation der Kopfschmerzen erfolgte entsprechend der Definitionen der International Headache Society (IHS) [11]. Alle Studien, die entweder die NBOT mit der HBOT, einer spezifischen Kontrolltherapie oder keiner Behandlung in ihrer Wirksamkeit verglichen, sollten

eingeschlossen werden. Als Vergleichs-gruppe wurden alle standardisierten Therapieregimes zum akuten und prophylaktischen Management – auch Kombinationstherapien – anerkannt.

Definition relevanter Studienendpunkte

Als Endpunkte wurden die nachfolgenden klinischen Ergebnisse aus den publizierten Studien extrahiert und für die Analyse berücksichtigt.

Primäre Endpunkte

Behandlung bei akuter Schmerzsymptomatik.

- Anteil der Patienten mit kompletter Remission bzw. fast vollständiger Schmerzreduktion an 2 Messzeitpunkten (Migräne nach ca. 1 bzw. 2 h; Clusterkopfschmerz nach ca. 15 bzw. 30 min);
- Anteil der Patienten mit deutlicher Schmerzreduktion an 2 Messzeitpunkten, d. h. von „moderater Schmerz/ schwerer Schmerz“ zu „leichter Schmerz/kein Schmerz“ (Migräne nach ca. 1 bzw. 2 h; Clusterkopfschmerz nach ca. 15 bzw. 30 min);
- Anteil der Patienten, der über 24 h schmerzfrei blieb.

Prophylaxe einer Attacke/eines Anfalls.

- Attackenhäufigkeit,
- Anzahl der Schmerztage,
- Zeitraum bis zur Einnahme von Notfallmedikamenten,
- Anzahl der krankheitsbedingten Fehltag.

Sekundäre Endpunkte Behandlung bei akuter Schmerzsymptomatik.

- Grad der Kopfschmerzinderung bzw. -intensität, der motorischen Funktion bzw. Behinderung;
- Schmerzfremheit zum Messzeitpunkt (Migräne nach 4 h; Cluster nach 2 h);
- Rate an Patienten, die entweder Notfallmedikamente benötigten, über 48 h schmerzfrei waren bzw. unter Photo-phobie, Phonophobie oder Übelkeit und Erbrechen litten (nur Migränepatienten).

Prophylaxe einer Attacke/eines Anfalls.

- Behandlungserfolg aus Patientensicht,
- Häufigkeit „schwerer“ Attacken,
- Ergebnisse von Schmerzintensitätsskalen bzw. Fragebögen zur Lebensqualität, der motorischen Funktion bzw. der Behinderung und des ermittelten Kopfschmerzindex.

Unerwünschte Nebenwirkungen

- Rate an Patienten mit visuellen Störungen (kurz- und langfristig), mit Barotraumen (Ohr, Nasennebenhöhlen, Lungen; kurz- und langfristig) oder Schäden durch die Sauerstoff-toxizität (kurzfristig);
- jegliche anderweitig berichtete Nebenwirkung der angewendeten Therapie.

Suchstrategie

Die Suchstrategie orientierte sich an den Empfehlungen der Cochrane Collaboration. Folgende Datenbanken wurden dabei berücksichtigt:

- Central Register of Controlled Trials der Cochrane Library (CENTRAL, Ausgabe 3/2006),

- MEDLINE (1966 bis 2006),
- EMBASE (1980 bis November 2006), FCINAHL (1982 bis 2006)
- ein spezielles HBOT-Register (Database of Randomised Controlled Trials in Hyperbaric Medicine, DORC-THIM).

Die genaue Spezifikation der Suchworte bzw. des Aufbaus der Suchstrategie findet sich im entsprechenden Review in der Cochrane Library [2].

Datenextraktion/Qualitätsbeurteilung

Nach initialem Ausschluss offensichtlich irrelevanter Literatur überprüften 3 Re-viewer unabhängig voneinander die Volltexte aller Artikel, die die Einschlusskriterien erfüllten, extrahierten deren Studiendesign sowie die relevanten Ergebnisdaten und beurteilten die methodische Qualität mittels einer nach Schulz et al. [21] adaptierten Methode. Folgende Kriterien fanden darin Berücksichtigung:

- Prozess der Randomisierung,
- Durchführung einer verdeckten Therapiezuweisung (allocation concealment),
- Möglichkeit für einen Selektionsfehler nach erfolgter Zuweisung,
- Verblindungsstrategie.

Die Graduierung der Kriterien findet sich in der Vollversion der systematischen Übersichtsarbeit (Cochrane Review) in der Cochrane Library [2].

Statistische Auswertung

Die Resultate von Patienten mit Migräne und Clusterkopfschmerz wurden getrennt voneinander analysiert. Zur Prüfung der Heterogenität war der I²-Test

geplant, wo bei Werten $>30\%$ die Auswertung mittels des so genannten „random-effect model“ vorgesehen war. Im anderen Fall (I^2 -Wert >30) sollte das „fixed-effect model“ zur Anwendung kommen [3]. Das relative Risiko (RR) wurde zur Zusammenfassung dichotomer Daten herangezogen, während die gewichtete durchschnittliche Mittelwertsdifferenz („weighted mean difference“, WMD) zur Beurteilung kontinuierlicher Zielgrößen mithilfe der inversen Varianzmethode bestimmt wurde. Zur Beurteilung der Signifikanz wurden die

jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle (95%-CI) berechnet. Weitere Spezifikationen hinsichtlich der angewendeten statistischen Verfahren, der geplanten Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen finden sich in der Originalarbeit in der Cochrane Library [2].

Ergebnisse

Bei der systematischen Literatursuche konnten 23 potenzielle Artikel identifiziert werden, wobei bei einer ersten Durchsicht bereits 14 Studien

aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien ausgeschlossen wurden [2]. Die verbleibenden 9 Studien [4, 8, 9, 10, 12, 15, 18, 19, 22] konnten in die Datenanalyse dieses Reviews aufgenommen werden (**.Tab.1**).

Studienbeschreibung

Fünf Untersuchungen [8, 9, 12, 18, 22] mit insgesamt 103 Teilnehmern fokussierten auf die HBOT zur Therapie akuter Migräneattacken. Die übrigen 4 Artikel berich-

teten jeweils zur Hälfte über die Anwendung der NBOT [10, 15] bzw. HBOT [4, 19] bei 98 Clusterkopfschmerzpatienten. Einige Studien wurden im Crossoverdesign erstellt [10, 12, 15, 19, 22]. Insgesamt wurden die Daten von 158 Betroffenen nach einer Experimentaltherapie im Vergleich zu 155 nach einer Kontrollbehandlung analysiert.

Im Rahmen der Interventionsgruppen kamen unterschiedliche Sauerstoffdosierungen/Therapiesitzung zur Anwendung. Alle Migräneuntersuchungen mit der Ausnahme von Wilson et al. (2,4 ATA; [22]) führten die HBOT bei 2,0 ATA durch. Die Gesamtexpositionszeit variierte zwischen 30 min an 3 aufeinander folgenden Tagen [8] und 60 min als Einmalbehandlung [22]. Im Rahmen der Untersuchungen bei Clusterkopfschmerzen sahen die beiden Studien zur Anwendung der NBOT eine Therapiedauer von 15 min vor. Das Vorgehen zur Wirksamkeitstestung der HBOT im Rahmen der Clusterkopfschmerztherapie bei 2,5 ATA variierte zwischen einer 30-minütigen Einzelbehandlung [4] und mehreren 70-minütigen Sitzungen an aufeinander folgenden Tagen [19].

Bei den eingeschlossenen Studien unterschied sich die Kontrollbehandlung wie folgt: normale Luft bei 1,0 ATA [4] bzw. 2,0 ATA [8, 12], 10% Sauerstoff bei 2,0–2,5 ATA [9, 19], unbeschriftete Gaszylinder mit Luft bzw. Sauerstoff [10] und NBOT [18, 22].

Auch die jeweiligen Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien wurden unterschiedlich gehandhabt. Zur Krankheitsdefinition kamen in 2 Studien die Kriterien der IHS zum Einsatz [8, 19]. Drei Untersuchungen stützten sich auf die Empfehlungen des „Ad Hoc Comitee“ [1] zur Kopfschmerzklassifikation [4, 10, 12]. In weiteren Studien wurden die Betroffenen nach der Diagnose eines Neurologen bzw. Allgemeinärztes aufgenommen [9, 18, 22]. Kudrow et al. [15] definierten keine expliziten Kriterien zur Krankheitsdefinition im Rahmen des Einschlusses in die Studie.

Die meisten Studien untersuchten die Wertigkeit des Sauerstoffs in der Akuttherapie eines Kopfschmerzanfalls. Nur 2 Untersuchungen [8, 19] widmeten sich der präventiven Wirkung der getesteten Therapie. In der Mehrzahl der aufgenommenen Studien erfolgte der Vergleich mit

A. Schnabel · M. Bennet · F. Schuster · N. Roewer · P. Kranke

Hyper- bzw. normobare Sauerstofftherapie zur Behandlung von Migräne und Clusterkopfschmerzen. Cochrane Review

Zusammenfassung · Abstract

Zusammenfassung

Hintergrund und

Fragestellung. Ziel dieser

systematischen

Übersichtsarbeit war die Un-

tersuchung der Wirksamkeit

und Sicherheit der normo-

(NBOT) bzw. hyperbaren

Sauerstofftherapie (HBOT) bei

Patienten mit Migräne- und

Clusterkopfschmerz.

Material und Methoden. Die

Literatursuche konzentrierte

sich auf randomisierte Studien

gemäß den Empfehlungen der

der Akutbehandlung der Migräne.

Ferner war für die Terminierung

der Schmerzsymptome **Abstract**

Background. The aim of this

systematic re-view was to

assess the benefits and harms

of supplemental oxygen

(HBOT/NBOT) for treating and

preventing migraine and cluster

headaches.

Material and methods. All

randomized trials comparing the

effect of supplemental oxygen

on migraine or cluster headache

with those that exclude

supplemental oxygen were

included in this review. The

systemat-

Hyper- or normobaric oxygen therapy to treat migraine and cluster headache pain. Cochrane Review

Cochrane-Collaboration. Die

Analyse erfolgte mithilfe des

Programms RevMan 4.2.

Ergebnisse. Neun Studien mit

insgesamt 201 Patienten

wurden eingeschlossen. Fünf

Studien verglichen die HBOT

gegenüber einer Kontrolle bei

Migräne, während je 2 Studien

die Wirkung der HBOT bzw. der

NBOT bei Clusterkopfschmerz

untersuchten. Die zu-

sammenfassende Analyse

zeigte einen positiven Effekt

der HBOT in

ic search included all relevant

sources according to the

paradigms of the Cochrane

Collaboration. Data were

analyzed with RevMan 4.2.

Results. Nine trials involving

201 partici-

pants satisfied the inclusion

criteria. HBOT was effective in

relieving an acute migraine and

seemed to be sufficient in the

treatment of an acute cluster

attack. NBOT was effective in

terminating acute cluster

headache com-

matik bei Clusterkopfschmerz nach HBOT ein positiver Trend zu erzeichnen. NBOT war effektiv in der Akuttherapie von Clusterkopfschmerz gegenüber der Sham-Behandlung in einer Untersuchung, aber nicht gegenüber Ergotamin sublingual in einer weiteren Studie. Eine prophylaktische Wirkung war nicht nachweisbar. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Schlussfolgerungen. Es bestätigte sich die Hypothese, dass die HBOT eine akute Migräne bzw. die NBOT einen akuten Clusterkopfschmerz terminiert. Unter Aufwand-Nutzen-Überlegungen sind für die HBOT bei Migräne weitere Studien zur Patientenselektion erforderlich. Die NBOT wird – obgleich schlecht dokumentiert – wohl weiterhin als Standardtherapie bei Clusterkopfschmerz gelten.

Schlüsselwörter

Migräne · Clusterkopfschmerz · Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) · Normobare Sauerstofftherapie (NBOT) · Metaanalyse

pared to sham treatment, but not in comparison to sublingual ergotamine. There was no evidence for any prophylactic effects. Serious adverse effects were not noted in the trials investigated.

Conclusions. There is some evidence that HBOT is effective for termination of acute migraine. NBOT was similarly effective in cluster headache, however with sparse data. Because of costs and poor availability

HBOT cannot be regarded as a routine therapy. Further indications in the case of treatment failure using standard therapy need to be defined based on data of future clinical trials.

Keywords

Migraine · Cluster headache · Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) · Normobaric oxygen therapy (NBOT) · Meta-analysis

Tab. 1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Ätiologie, Beschreibung	Patientenanzahl	Experimentelle Therapie	Kontrolltherapie	Zielgrößen	Qualität der Methodik
Kudrow 1981 [15]	Episodischer bzw. chronischer Clusterkopfschmerz	50	NBOT 15 min	Ergotamintabletten	Anteil an Patienten mit vollständiger Remission der Schmerzen	Randomisierung nicht beschrieben Keine Verblindungsstrategie Crossoverdesign
Fogan 1985 [10]	Clusterkopfschmerz	19	NBOT 15 min	Inhalation von normaler Sauerstoff nach gleichem Protokoll	Subjektiver Schmerzverlust-Score (0-3)	Randomisierung nicht beschrieben Patienten und Untersucher verblindet Crossoverdesign
DiSabato et al. 1993 [4]	Episodischer Clusterkopfschmerz	13	H BOT (2.5 30 min)	Normale Inhalation mit Protokoll	Dauer der Attacke	Randomisierung nicht beschrieben Beurteilender Arzt verblindet
Nilsson Re-mahl et al. 2002 [19]	Episodischer bzw. chronischer Clusterkopfschmerz	16	H BOT (2.5 70 min)	Inhalation von Sauerstoff nach gleichem Protokoll	Verbesserung des Kopfschmerzindex (0-4) >50%	Randomisierung nicht beschrieben Patienten, Untersucher und beurteilender Arzt verblindet Crossoverdesign
Fife et al. 1992 [9]	Migräne	14	H BOT (2.0 45 min)	Inhalation von Sauerstoff nach gleichem Protokoll (2,0 ATA)	Anteil an Patienten mit Schmerzreduktion im Blanchard-Schmerz-Inventar (0-5)	Randomisierung beschrieben Patienten, Untersucher verblindet Crossoverdesign
Hill 1992 [12]	Migräne	8	H BOT (2.0 45 min)	Inhalation von normaler Sauerstoff nach gleichem Protokoll (2,0 ATA)	Anteil der Patienten mit kompletten bzw. fast vollständigem Schmerzverlust	Randomisierung nicht beschrieben Patienten, Untersucher verblindet Crossoverdesign
Myers u. Myers 1995 [18]	Migräne	20	H BOT (2.0 40 min)	Inhalation von 100% Sauerstoff bei 1 ATA nach dem Protokoll	Anteil an Patienten mit signifikantem Kopfschmerzverlust	Randomisierung nicht beschrieben Patienten, Untersucher verblindet Crossoverdesign
Wilson et al. 1998 [22]	Migräne mit Aura	8	HBOT 60 min	Inhalation von 100% Sauerstoff (NBOT) nach gleichem Protokoll (2.0)	Stärke des Kopfschmerzes (VAS) Schmerzen bei Palpation	Untersucher verblindet Crossoverdesign Randomisierung nicht beschrieben Patienten, Untersucher verblindet
Eftedal et al. 2004 [8]	Migräne mit/ ohne Aura	40	H BOT (2.0 30 min)	Normale Inhalation nach Protokoll (2.0)	Kopfschmerzstunden/Woche Anzahl der Kopfschmerztage/Woche Anzahl der Medikamentendosen/Woche Plasmaendothelin	Patienten, Untersucher verblindet

einer inaktiven Kontrolle (keine Alternativtherapie). In einer Untersuchung kam jedoch Ergotamintartrat sublingual [15], in einer anderen Studie NBOT [18] in der Kontrollgruppe zur Anwendung.

Methodische Qualität der Studien

Die methodische Qualität offenbarte einen mäßigen bis durchschnittlichen Standard gemäß den angelegten Kriterien nach Schulz et al. [21].

Nur eine Studie [9] beschrieb den Randomisierungsprozess adäquat, während eine Autorengruppe [15] völlig auf dieses Qualitätsmerkmal der Studienbeschreibung verzichtete. Zu den Patientencharakteristika

der jeweiligen Therapiegruppen konnten nur wenige Aussagen gemacht werden, da diese nur unzureichend beschrieben waren. Die Autoren sahen bis auf 2 Ausnahmen [4, 18], bei denen nur der ab-

schließend beurteilende Arzt verblindet war, eine doppelte Verblindungsstrategie (Patient/Untersucher) vor. Kudrow et al. [15] verzichteten als einzige auf eine Verblindung. Die Ursachen vorzeitiger Stu-

dienabbrecher wurden in allen Untersuchungen genau beschrieben. Zusätzlich stellten Eftedal et al. [8] auf Anfrage weitere Rohdaten zur Verfügung, sodass eine Intention-to-treat-Analyse möglich war.

Übersichten

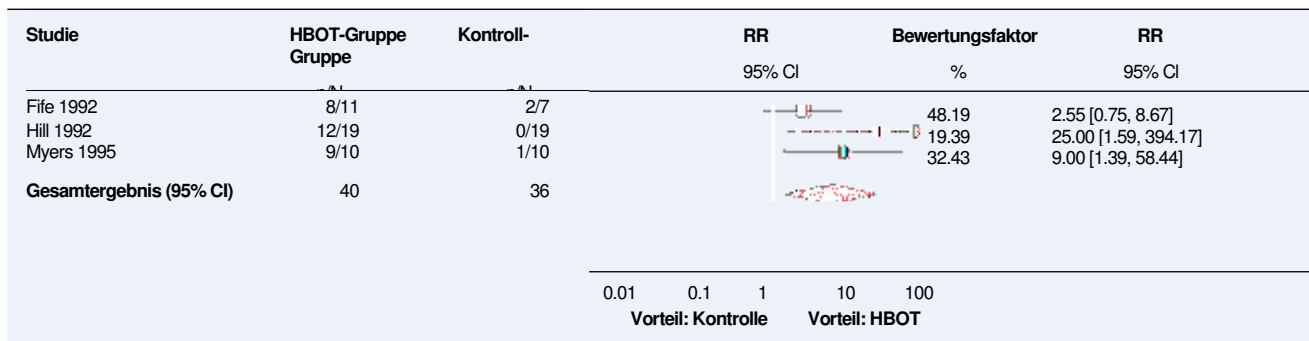


Abb. 1 8 Effektivität der HBOT zur Unterbrechung eines akuten Migräneanfalls. Forrest plot der Daten zum primären Endpunkt „Anteil an Patienten mit kompletter Remission einer akuten Attacke“

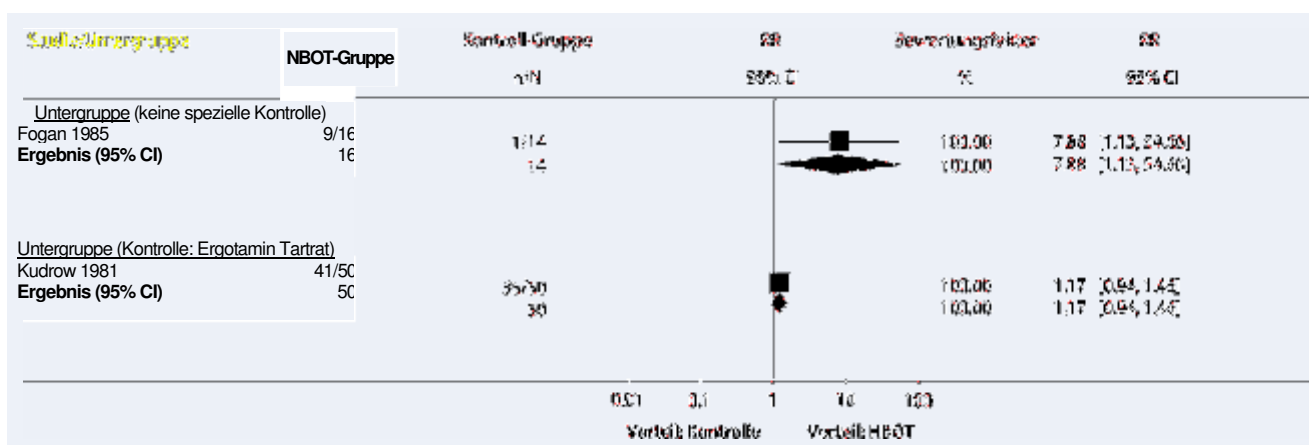


Abb. 2 8 NBOT zur Terminierung eines Anfalls bei Clusterkopfschmerz. Forrest plot zum primären Endpunkt „Anteil an Patienten mit kompletter Remission einer akuten Attacke“. Die Untergruppen zeigen die Ergebnisse für die Effektivität der NBOT ohne und mit aktiver Kontrolle (Ergotamin)

Primäre Endpunkte

Aussagen zur Migränetherapie

Drei Untersuchungen im Crossoverdesign [9, 12, 18] lieferten Daten von 43 Teilnehmern, von denen ein signifikant größerer Anteil eine deutliche Reduktion ihrer Schmerzen nach einer 40- bis 45-minütigen HBOT erfuhr (RR 5,97; 95%-CI 1,46–24,38; $p=0,01$;

.Abb. 1). Aufgrund einer signifikanten Heterogenität ($I^2=43\%$) erfolgte die Auswertung mittels des „random-effect model“. Die absolute Risikodifferenz zwischen HBOT- und Kontrollgruppe betrug 64%, was im Rahmen der beschriebenen Ausgangsinzidenz ohne Therapie

einer number-needed-to-treat (NNT) von 2 (95%-CI 1–2) entspricht.

Aussagen zur Clusterkopfschmerztherapie

Eine mögliche Wirksamkeit der HBOT zur Terminierung einer akuten Clusterkopfschmerzattacke deutete sich bei der Analyse einer Studie [4] an, da bei 86% der Patienten innerhalb von 20 min Schmerzfreiheit erreicht wurde (RR zugunsten der HBOT-Gruppe 11,38; 95%-CI 0,77–167,85; $p=0,08$).

Bei der Zusammenfassung der Ergebnisse der NBOT-Arme zweier Studien [10, 15] konnte gezeigt werden, dass die NBOT bei 76% der untersuchten 69 Pa-

tienten eine akute Clusterattacke beenden konnte. Der bei Fogan et al. [10] ermittelte signifikante Effekt gegenüber einer inaktiven Kontrolle (56 vs. 7%; RR zugunsten der NBOT-Gruppe 7,88; 95%-CI 1,13–54,66; $p=0,04$) konnte bei Kudrow et al. [15], die als Kontrollgruppe Ergotamin tartrat per sublingualer Gabe applizierten, nicht bestätigt werden (82 vs. 70%; RR zugunsten der NBOT-Gruppe 1,17; 95%-CI 0,94–1,46; $p=0,16$;

.Abb. 2).

Sekundäre Endpunkte

Eine Auswahl der Ergebnisse zur den sekundären Endpunkten soll im Folgenden deskriptiv skizziert

werden.

Ergebnisse zur Migränetherapie

Es zeigte sich keine Reduktion der Patientenzahl, die eine Notfallmedikation innerhalb der 1. Woche nach der HBOT in Anspruch nahm (HBOT 18 von 19 vs. Kontrolle: 12 von 15; RR zugunsten der Kontrolle 0,84; 95%-CI 0,64–1,11; $p=0,23$; [8]).

Die Zahl der Untersuchungsteilnehmer, die nach der HBOT über Übelkeit und Erbrechen klagte, war nicht vermindert (RR zu Ungunsten der Kontrollgruppe 1,27; 95%-CI 0,68–2,31; $p=0,46$).

Die zu beiden Berechnungen erstellten Sensitivitätsanalysen, die zum Ziel hatten, die ungleiche Verteilung der Studienabbrecher näher zu untersuchen, zeigten keine Veränderung dieser Ergebnisse [8].

- Nach der HBOT waren niedrigere Werte der gemessenen Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala (0 kein Schmerz; 10 stärkster Schmerz) nachweisbar (3,5 vs. 6,3; WMD 2,8 Punkte; 95%-CI 4,69–10,29; $p=0,46$; [22]).

Ergebnisse zur Migräne-Prophylaxe

- Es zeigte sich keine signifikante Wirkung der HBOT gegenüber der Kontrolle mit Blick auf die Anzahl der Kopfschmerztag/Woche in einer Studie [8]. Dies traf für mehrere Zeitintervalle nach der Intervention zu: 1 eine Woche 3,0 vs. 2,87; SD 0,13; 95%-CI -1,15–1,41; $p=0,84$, 14 Wochen 2,52 vs. 2,27; SD 0,25; 95%-CI -1,102–1,52; $p=0,7$, 18 Wochen 2,89 vs. 2,14; SD 0,75; 95%-CI -0,56–2,06; $p=0,26$.
- Zur NBOT in der Migräneverhütung lagen keine Daten vor.

Ergebnisse zur Clusterkopfschmerztherapie

- 86% der Patienten in der HBOT-Gruppe waren länger als 48 h schmerzfrei (RR zugunsten der HBOT-Gruppe 11,38; 95%-CI 0,77–167,85; $p=0,08$; [4]);
- die NBOT wies keine signifikant bessere Reduktion, gemessen mittels eines Schmerzintensitätsscores (0 keine Schmerzminderung, 3 vollständige Remission), gegenüber inaktiver Kontrolle auf (WMD zugunsten der NBOT-Gruppe 1,16; 95%-CI -1,25–3,57, $p=0,35$; [10]).

Ergebnisse zur Clusterkopfschmerzprophylaxe

- Die prophylaktische Wirksamkeit der HBOT wurde anhand des Kopfschmerzindex getestet. Dieser wurde aus dem Produkt des Schweregrades (0–4) und der Summe der Clusterattacken ermittelt. Die Behandlung wurde als effektiv angesehen, wenn der

Kopfschmerzindex um mehr als 50% in der Woche nach der Therapie im Vergleich zur Vorwoche abfiel. Eine Überlegenheit der HBOT war weder in Subgruppenanalysen (RR für episodischen Cluster 0,8; 95%-CI 0,31–2,06; $p=0,64$; RR für chronischen Cluster 3,0; 95%-CI 0,16–57,4; $p=0,47$) noch im Gesamtergebnis (36% vs. 38%; RR zugunsten der HBOT 0,95; 95%-CI 0,37–2,45; $p=0,92$) nachweisbar [19].

- Zur NBOT in der Prävention eines Clusterkopfschmerzes lagen keine Daten vor.

Nebenwirkungsanalysen von HBOT/NBOT

- Als einzige Autorengruppe berichteten Eftedal et al. [8], dass 2 Patienten aufgrund von Klaustrophobie und je ein Betroffener wegen eines oberen Luftweginfekts bzw. eines pathologischen Befundes im Röntgen-Thorax vorzeitig aus der Studie ausgeschieden seien. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht erwähnt.

Diskussion

Die Metaanalysen dieses Reviews basieren auf den Daten von 9 randomisierten Studien, die zum Zeitpunkt der systematischen Literatursuche den aktuellen Stand der Wissenschaft (publizierte und unpublizierte Daten) repräsentieren. Die grundsätzliche Gefahr einer Verzerrung der zusammengefassten Ergebnisse aufgrund einer tendenziell früheren oder häufigeren Publikation positiver Studienergebnisse („publication bias“) kann dennoch auch auf die

vorliegenden Ergebnisse zutreffen.

Es fand sich ein signifikanter Nachweis, dass die HBOT erfolgreich zur Beendigung einer akuten Migräne eingesetzt werden kann. Die Wirksamkeit der HBOT bzw. der NBOT zur Beendigung einer akuten Clusterkopfschmerzattacke war hingegen nicht so deutlich aufzuzeigen. Letzteres erstaunt umso mehr, als die Sauerstoffinhalation ein gängiges und häufig empfohlenes Verfahren zur Kupierung des Clusterkopfschmerzes ist.

Fünf Untersuchungen mit 103 Patienten beurteilten die Wirksamkeit der HBOT in der Akuttherapie der Migräne. Mit der Therapie des Clusterkopfschmerzes bei insgesamt 98 Betroffenen beschäftigten sich die übrigen 4 Artikel, wobei je 2 die NBOT bzw. HBOT prüften. Die methodische Qualität aller Studien konnte nur als durchschnittlich bis mäßig eingestuft werden: der Randomisierungsprozess wurde in keinem Artikel adäquat beschrieben; eine Studie [15] wurde unverblindet durchgeführt und 2 eingeschlossene Untersuchungen lagen nur als Abstracts vor. Ein weiteres Problem stellte die geringe Zahl an Studienteilnehmern dar. Außerdem war es nicht möglich, die akute und prophylaktische Wirkung der NBOT bei Migränepatienten zu untersuchen und angesichts mangelnder Daten die geplanten Subgruppenanalysen im Hinblick auf den Einfluss der applizierten Sauerstoffdosis und Behandlungsdauer zu erstellen. Die vorliegende Arbeit konnte deshalb weder eine Beurteilung dieser Parameter noch eine Empfehlung für das jeweils optimale Behandlungsprotokoll liefern.

Für einen primären klinischen Endpunkt konnten Daten dreier Migränestudien zusammengefasst werden. Es zeigte sich, dass eine 45-minütige HBOT bei 2,0 ATA einen akuten Migräneanfall beenden konnte. Bei der Bewertung dieses Ergebnisses muss allerdings berücksichtigt werden, dass eine signifikante Heterogenität nachzuweisen war. Die Wirksamkeit des Einsatzes der HBOT zur Terminierung akuter Clusterkopfschmerzen deutete sich nur schwach im Ergebnis einer sehr kleinen Untersuchung an: Bei 86% wurde die Attacke erfolgreich beendet. Dieser Behandlungserfolg war auch noch nach 48 h nachweisbar. Au-

Berdem zeigte sich überraschenderweise, dass die jahrzehntelange Empfehlung der NBOT zur Therapie akuter Clusterkopfschmerzen nur auf den Resultaten zweier Untersuchungen beruhte.

Eine Analyse der NBOT-Arme beider Studien wies eine Wirksamkeit bei 76% der aktiv behandelten Patienten aus. Allerdings zeigte sich die NBOT nicht einer medikamentösen Kontrollbehandlung mittels Ergotamin überlegen. Für die weiteren getesteten Zielparameter konnten keine signifikanten Wirksamkeitsnachweise erbracht werden. Bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen gelten die NBOT

bzw. HBOT als sichere und komplikationsarme Interventionen. Schwerwiegende Folgen, wie pulmonale Barotraumen, Todesfälle oder Verletzungen durch Druckkammerbrände, sollten bei der Therapieentscheidung stets mitberücksichtigt werden. Häufiger ist jedoch mit weitaus weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen, wie einer akuten Sehschwäche (z. B. Visusreduktion) und Barotraumatata, v. a. des Mittelohrs bzw. der Nasennebenhöhlen, oder klaustrophobischen Anfällen, wie von einer

**Der Schmerz
2·2008 | 135**

Autorengruppe berichtet. In den anderen Artikeln wurden keine weiteren Komplikationen benannt.

Fazit für die Praxis

Für die Anwendung der HBOT bei Migräne bzw. der NBOT bei Clusterkopfschmerz konnten in der Akuttherapie vereinzelt positive Effekte nachgewiesen werden. Die am besten untersuchten und gesicherten Effekte existieren zur Terminierung eines Migräneanfalls. Hier muss einschränkend angemerkt werden, dass die bisherigen Studien unselektierte Patientenkollektive untersucht haben, sodass ein Transfer auf Therapieversager im Rahmen der Standardtherapie der Migräne nur bedingt möglich ist. Als Routinetherapie ist die HBOT nicht zu empfehlen, da eine stationäre Aufnahme und dementsprechend hohe Kosten anfallen und sich deshalb nur für Patienten anbietet, bei denen sich die typischen Medikamente der ersten und zweiten Wahl als unwirksam herausgestellt haben [7].

Wenngleich die Datenlage bzgl. der Anwendung der NBOT bei Clusterkopfschmerzpatienten gerade gegenüber einer aktiven Kontrolle nicht als solide bezeichnet werden kann, wird sich aufgrund der Einfachheit und Sicherheit des Verfahrens und der geringen assoziierten Kosten diese Therapie wohl weiterhin behaupten.

Um jedoch gerade mit Blick auf die Migränetherapie bei Versagen anderer Alternativen klare therapeutische Empfehlungen für bestimmte Patientengruppen geben zu können, sind weitere randomisierte, kontrollierte Studien an enger umschriebenen Patientenkollektiven unerlässlich.

Korrespondenzadresse

PD Dr. P. Kranke

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg peter.kranke@t-online.de [ine.de](mailto:peter.kranke@t-online.de)

Danksagung. Die Autoren danken den Editoren der Cochrane Pain and Palliative Care Group für ihre Mithilfe bei der Erstellung dieser Übersichtsarbeit. Dem Verlag Wiley & Sons Ltd. danken die Autoren für die Genehmigung zur Publikation einer deutschsprachigen Kurzversion der systematischen Übersichtsarbeit. Zitat der Originalarbeit in der Cochrane Library: Bennet M, French C, Kranke P et al. (2007) Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. Cochrane Library (in press)

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Prof. Mike Bennett, MD, ist Medizinischer Direktor der Abteilung „Diving and Hyperbaric Medicine“ und Druckkammerbetreiber am Prince of Wales Hospital, Randwick, Australien. An seinem Zentrum werden nur sporadisch Patienten mit Migräne behandelt. Darüber hinaus besteht kein möglicher Interessenskonflikt der Autoren.

Literatur

1. Ad Hoc Committee of Classification of Headache (1962) Classification of headache. *JAMA* 179:717–718
2. Bennet M, French C, Kranke P et al. (2007) Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Library* (in press)
3. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177–188
4. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobazzo M (1993) Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 52:243–245
5. Di Sabato F, Giacobazzo M, Cristalli G et al. (1996) Effect of hyperbaric oxygen on the immunoreactivity to substance P in the nasal mucosa of cluster headache patients. *Headache* 36:221–223
6. Di Sabato F, Rocco M, Martelletti P, Giacobazzo M (1997) Hyperbaric oxygen in chronic cluster headaches: influence on serotonergic pathways. *Undersea Hyperb Med* 24:117–122
7. Dodick DW (2005) Triptan non-responder studies: implications for clinical practice. *Headache* 45: 156–162
8. Eftedal OS, Lydersen S, Helde G et al. (2004) A randomized, double blind study of the prophylactic effect of hyperbaric oxygen therapy on migraine. *Cephalalgia* 24:639–644
9. Fife CE, Meyer JS, Berry JM, Sutton TE (1992) Hyperbaric oxygen and acute migraine pain: preli-

- minary results of a randomised blinded trial. *Undersea Hyperb Med* 19:106–107
10. Fogan L (1985) Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 42:362–363
 11. Headache Classification Committee (2004) The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 24 [suppl]:9–160
 12. Hill RK (1992) A blinded, crossover controlled study of the use of hyperbaric oxygen in the treatment of migraine headache. *Undersea Hyperb Med* 19 [suppl]:106
 13. Horton BT (1956) Histaminic cephalgia: differential diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 31: 325–333
 14. Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J, Tfelt-Hansen P (1990) Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 336: 837–839
 15. Kudrow L (1981) Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 21:1–4
 16. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P (1998) Hyperbaric
 17. oxygen therapy. *BMJ* 317:1140–1143
 18. Lipton RB, Stewart WF, Scher AI (2001) Epidemiology and economic impact of migraine. *Curr Med Res Opin* 17 [suppl 1]:S4–12
 19. Myers DE, Myers RA (1995) A preliminary report on hyperbaric oxygen in the relief of migraine headache. *Headache* 35:197–199
 20. Nilsson Remahl AI, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E (2002) Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 22: 730–739
 21. Russell MB (2004) Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 3:279–283
 22. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG (1995) Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 273: 408–412
 23. Wilson JR, Foresman BH, Gamber RG, Wright T (1998) Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine with aura. *Headache* 38:112–115
 24. Yusa T, Beckman JS, Crapo JD, Freeman BA (1987) Hyperoxia increases H₂O₂ production by brain in vivo. *J Appl Physiol* 63: 353–358
 25. Pfaffenrath V (2001) Kopfschmerzen. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S654–678

Anmerkung Druckkammerzentrum Traunstein:

Die im vorangehenden Report bezüglich der Kosten gemachten Feststellungen treffen auf Verhältnisse in Deutschland nicht zu. Hierzulande wird die HBO insbesondere bei Migrainepatienten ausschließlich ambulant in der zuvor gemachten Größenordnung für Kosten durchgeführt.

Wilson JR, Foresman BH, Gamber RG, Wright T.: Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine with aura. Headache. 1998 Feb;38(2):112-5.

Department of Integrative Physiology, University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, USA.

Cephalalgia is one of the most common medical complaints and the search continues for relief. Early treatments for migraine included inhalation of 100% oxygen. It has been theorized that the increased levels of oxygen in the blood act as an alpha-adrenergic agent to alleviate headache pain through vasoconstriction and local metabolic effects. The presence of muscle tenderness during some migraine headaches has also been established.

The purpose of this study was to document relief of cephalalgia through use of a visual analog pain scale, algometry, and manual palpation. Female subjects with confirmed migraine were **randomly assigned** to begin with either the control (100% oxygen, no pressure) or hyperbaric treatment (100% oxygen, pressure). Manual palpation and algometry of 10 sites were done, bilaterally, by a trained specialist. Pain was evaluated with a visual analog scale.

Resolution of tenderness and edema following both treatments was observable by manual palpation while algometry showed no differences between the two. Subjective pain was significantly decreased following hyperbaric oxygen treatment but not following the control treatment.

Results suggest that hyperbaric oxygen treatment reduces migraine headache pain and that the patient's subjective assessment was the best indicator of relief.

PMID: 9529766 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Myers DE, Myers RA.: A preliminary report on hyperbaric oxygen in the relief of migraine headache. Headache. 1995 Apr;35(4):197-9

RCT cross over Studie

Department of Oral Medicine and Pathology, University of Pittsburgh School of Dental Medicine, PA 15261, USA.

Oxygen inhalation was early advocated as a treatment for migraine headache. It has been theorized that the efficacy of raising blood oxygen levels in vascular headache is mediated by vasoconstriction and metabolic effects. Hyperbaric oxygen can provide a much greater level of blood oxygenation than can provide a much greater level of blood oxygenation than normobaric oxygen, and in recent studies it has been used in the treatment of cluster headache.

The purpose of this study was to compare the effects of hyperbaric oxygen and normobaric oxygen in migraine. Twenty migraineurs were **divided randomly into two** groups and studied in a hyperbaric chamber during a typical headache attack. Global headache severity was measured by a verbal descriptor scale before and after exposure to oxygen. One group received 100% oxygen at 1 atmosphere of pressure (normobaric) while the other received 100% oxygen at 2 atmospheres of pressure (hyperbaric).

One of the 10 patients in the normobaric group achieved significant relief of headache symptoms, while 9 of 10 in the hyperbaric group found relief. Based on a chi-square test, this difference is significant at the **P < .005** level. Those patients who did not find significant relief from normobaric oxygen were given hyperbaric oxygen as above. All nine found significant relief.

The results suggest that hyperbaric (but not normobaric) oxygen may be useful in the abortive management of migraine headache. Possibilities for the mechanism of this effect, in addition to vasoconstriction, include an increase in the rate of energy-producing and neurotransmitter-related metabolic reactions in the brain which require molecular oxygen.

PMID: 7775175 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Busch R, C Falk, M Gehling: Stellenwert der hyperbaren Sauerstofftherapie in der symptomatischen Behandlung der Migräne. 2004

R.Busch, Druckkammerzentrum Kassel am Roten Kreuz-Krankenhaus, C.Falk, Schmerzambulanz Burgfeld-Krankenhaus Kassel, M. Gehling, Schmerzambulanz Klinikum Kassel, NN

Einleitung: Vaskuläre Kopfschmerzen vom Migräne-Typ haben eine hohe Inzidenz. Erst seit wenigen Jahren stehen mit den Tryptanen wirklich spezifisch wirksame Therapeutika zur Verfügung. Die Berichte von Patienten, die unter HBO-Therapie aus anderer Indikation eine deutliche Symptomlinderung der Migräne erlebten, wurden zahlenmäßig zu hoch, um durch Zufall erklärbar zu sein. Di Sabato und Fife berichteten schon früher über mögliche Einflüsse der HBO im zentralen Serotoninstoffwechsel beim verwandten Cluster-Kopfschmerz. Auch zur Migräne finden sich in der Literatur Einzelfallberichte.

Material und Methoden: 702 Patienten folgten dem Aufruf zu einem schmerztherapeutischen Migräne Screening. 309 Patienten erfüllten die engen Einschlusskriterien (gesicherte Migräne, min. 2 Anfälle/Monat, Fehlen von Kontraindikation für die HBO etc.) und führten vor der ther. Intervention ein standardisiertes Schmerztagebuch, welches insbesondere hinsichtlich der Kriterien Anzahl „Migränetage“, Schwere der Anfälle und Medikamentenverbrauch ausgewertet wurde. Danach wurden die Patienten an 10 Tagen möglichst kontinuierlich einmal täglich bei 200 kPa ges. Druck eine Stunde lang mit hyperbarem Sauerstoff in einer Druckkammer behandelt. Danach führten die Patienten erneut drei Monate Schmerztagebücher.

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

Schlussfolgerung: Die HBO kann bei Kontraindikationen oder nicht ausreichender Wirksamkeit der „Goldstandardtherapie“ mittels Tryptanen eine interessante Reservetherapie darstellen, insbesondere, wenn andere Optionen nicht zur Verfügung stehen.. In Einzelfällen gelang unter HBO-Schutz eine Entgiftung bei bestehendem Tryptanabusus. Bei derzeitigem Fehlen eines verwendbaren Tiermodells und den bekannten Schwierigkeiten einer „Doppelverblindung“ der HBO-Therapie kann bei „bestmöglicher“ Evidenz nur eine multizentrische, randomisierte Untersuchung mit ausreichenden Fallzahlen das vorliegende Ergebnis erhärten oder helfen, die Subgruppe der Therapieresponder schärfer zu definieren.

Literatur beim Verfasser: Zum Review freigegeben in 02/04

Literatur:

1. ALVAREZ, W.C. (1939): The new oxygen treatment for migraine. - Am. J. Dig. Dis. 728.
2. AMANO, T., MEYER, J.S., OKABE, T., SHAW, T., MORTEL, K.F. (1983): Cerebral vasomotor responses during oxygen inhalation. - Arch. Neurol. 40 , 277-282.
3. AMERY, W.K. (1982): Brain hypoxia: the turning-point in the genesis of the migraine attack? - Cephalgia 2, 83-109.
4. ANDERSON, B., HEYMAN, A., WAHLEN, R.E. (1965): Migraine like phenomenon after decompression from hyperbaric environments. - Neurology 15 , 1035-1040.
5. ANTHONY, M., HINTERBERGER, H., LANCE, J.W. (1967): Plasma Serotonin in migraine and stress. - Arch. Neurol. 16 , 544-552.
6. BUZZI, M.G., MOSKOWITZ, M.A. (1992): The trigeminovascular system and migraine. - Path. Biol. 40 , 313-317.
7. CARDELL, L.O., UDDMAN, R., EDVINSSON, L. (1994): Endothelins: a role in cerebrovascular disease. - Cephalgia 14 , 259-265.
8. COSTA, E., MEEK, J.L. (1974): Regulation of biosynthesis of catecholamines and serotonin in the CNS. Ann. Rev. Pharmacol. 14 , 491-511.
9. DALESSIO, D. (1981): The complexity of headaches. - Emerg. Med. 5 , 25-64
10. DI SABATO, F., FUSCO, B.M., PELAIÀ, P., GIACOVAZZO, M. (1993): Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. - Pain 52(2) , 243-245
11. DI SABATO, F., ROCCO, P., MARTELETTI, P., GIACOVAZZO, M. (1995): Effect of hyperbaric oxygen on 5-HT turnover in cluster headache. - Cephalgia 15 (Suppl.14) , 228
12. DI SABATO, F., GIACOVAZZO, M., CRISTALLI, G., ROCCO, P., FUSCO, B.M. (1995): Effect of hyperbaric oxygen on the immunoreactivity to substance P in the nasal mucosa of cluster headache patients. - Headache 36 , 221-223.
13. DI SABATO, F., ROCCO, P., MARTELETTI, P., GIACOVAZZO, M. (1997): Hyperbaric oxygen in chronic cluster headaches: influence on serotonergic pathways. - Undersea Hyperbaric Med. 24 , 117-122.
14. DOUGHERTY, J.H., LEVY, D.E., WEKSLER, B.B. (1979): Experimental cerebral ischemia produces platelet aggregates. - Neurology 29 , 1460-1465.
15. DRUMMOND, P.D., ANTHONY, M. (1985): Extracranial vascular responses to sublingual nitroglycerine and oxygen inhalation in cluster headache patients. Headache 25 ; 70-74.
16. ENSINK, F.B.M., SOYKA, D (1994): Migräne. Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens. 1. Aufl., 531 S., Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
17. FAIMAN, M.D., MEHL, R.G. (1973): Effect of high oxygen pressure on brain norepinephrine and serotonin turnover. - Eur. J. Pharmacol. 24 , 123-130.
18. FERRARI, M.D., SAXENA, P.R. (1993): On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. - Cephalgia 13 , 151-165.
19. FIFE, W.P., FIFE, C.E. (1989): Treatment of migraine with hyperbaric oxygen. - J. of Hyperbaric Medicine 4 , 7-15.
20. FIFE, C.E., MEYER, J.S., BERRY, J.M., SUTTON, T.E. (1992): Hyperbaric oxygen and acute migraine pain: preliminary results of a randomized blinded trial. - Undersea Biomed. Res. 12 , 106.

21. FISCHER, JAIN, BRAUN, JEHL (1988): Handbook of Hyperbaric Oxygen Therapy. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
22. FISCHER, B., LEHRL, S., JAIN, K.K., LARSONNEUR, B., PILGRAMM, M., SCHMUTZ, J., SCHNAITER, A. (1986): Veränderungen klinischer, biochemischer und mentaler Parameter unter hyperbarer Oxygenation (HBO). 1. Schweizer Symposium für HBM.
23. FOGAN, L. (1985): Treatment of cluster headaches. A double blind comparison of oxygen and air inhalation. - Arch. Neurol. 42 , 362-363.
24. FRIBERG, L., OLESEN, J., LASSEN, N.A., OLSEN, T.S., KARLE, A. (1994): Cerebral oxygen extraction, oxygen consumption, and regional cerebral blood flow during the aura phase of migraine. - Stroke 25 , 974-979.
25. FUSCO, B.M., MARABINI, S., MAGGI, C.A., FIORI, G., GEPATTI, P. (1994): Preventive effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache. - Pain 59 , 321-325
26. GOADSBY, P.J., EDVINSSON, L. (1993): The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. - Ann. Neurol. 33 , 48-56.
27. GÖBEL, H. (1995): Migräneprevalenz in Deutschland. - Der Schmerz 9 , 212-214.
28. GÖBEL, H., STOLZE, H., DWORSCHAK, M. HEINZE, A., CHRISTIANI, K.(1996): Achtzehnmonatige Langzeitanalyse der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Sumatriptan s.c. in der Akuttherapie von Migräneanfällen. - Nervenarzt 67., 471-483.
29. GÖBEL, H. (1996): Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis. 1. Aufl., 901 S., Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
30. HANNIGTON, E. (1978): Migraine - a blood disorder? - Lancet 501-503.
31. HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (1988): Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. - Pain. 8 (Suppl.7).
32. HECKL, R.W. (1986): Cluster-Kopfschmerz und chronisch paroxysmale Hemikranie. Wirksamkeit der Sauerstoffatmung. - Der Nervenarzt 57 , 311-313.
33. HERGET, H.F. (1995): Neuro- und Phytotherapie schmerzhafter funktioneller Erkrankungen. 5. Aufl., 249 S., Pascoe, Gießen.
34. HILL, K.R.Jr. (1992): A blinded, cross-over controlled study on the use of hyperbaric oxygen in the treatment of migraine headache. - Undersea Biomed. Res. 12, 5 , 106.
35. HORTON, B.P. (1952): Histaminic Cephalgia. - Lancet , 59.
36. HSU, P., ZAN-SHUN, W., YONG-XING, M. (1984): The effect of HBO on platelet aggregation, blood rheology, PaO₂ and cognitive function in the elderly. I: Proceedings of the 8th international congress of hyperbaric medicine. Long Beach Memorial Hospital, Long Beach CA, p.19.
37. ISAKOV, Y.V., PRAVDENKOVA, S.V., SHELKOVSKY, V.N. (1985): Hyperbaric oxygenation in ruptured cerebral aneurysms during the postoperative period. - Vopr. Neurokhir. 3 , 17-21.
38. JAIN, K.K. (1996): Textbook of Hyperbaric Medicine. 2. Aufl., 546 S., Hogrefe & Huber, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen.
39. JAIN, K.K., FISCHER, B. (1989): Oxygen in physiology and medicine. 1. Aufl., Thomas, Springfield.
40. KANGASNIEMI, P., SONNINEN, V., RINNE, U.K. (1972): Excretion of free and unconjugated 5-HIAA and VMA in urine and concentration of 5-HIAA ind. HVA in CSF during migraine attacks and free intervals. - Headache 12 . 62-65.

41. KIM, C.S., McNAMARA, M.C., LAUDER, J.M., LAWSON, E.E. (1994): Immunocytochemical detection of serotonin content in raphe neurons of newborn and young adult rabbits before and after hypoxia. - *Int. J. Devl. Neuroscience* 12 , 499-505.
42. KUDROW ,L. (1981): Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. - *Headache* 21, 1-4.
43. KUDROW, L. (1989): An association of cluster headache onset and sustained oxygen desaturation. - *Cephalgia* 9 (Suppl.10) , 57-58.
44. LAMBERTSEN, C.J., KOUGH, R.H., COOPER, D.Y., EMMEL, G.L., LOESCHKE, H.H., SCHMIDT, C.F. (1953): Oxygen toxicity: effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3,5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. - *J. Appl. Physiol.* 5 , 471-486.
45. LAURITZEN, M. (1987): Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. - *Acta Neurol. Scand.* 113 Suppl. 1 , 40.
46. LEHMANN, H.J. (1984): Migräne und Tauchen. - *Dtsch. Med. Wschr.* 109, 114.
47. LEO, A.P.P. (1944): Spreading depression of activity in cerebral cortex. - *J Neurophysiol* 7 , 359-390.
48. MANZONI, G.C., MICELLI, G., ZANFERRARI, C., SANDRINI, G., BIZZI, P., NAPPI, G. (1991): Cluster Headache. Recent developments in clinical characterization and pathogenesis - *Acta Neurol. Napoli* 13(6) , 506-513.
49. MAY, A., WEILLER, C., KAUBE, H., LIMMROZH, V., MÜLLER, S., DIENER, H.C. (1995): Der Migränegenerator im Hirnstamm: PET-Studien in der akuten Migräneattacke. - *Der Schmerz* 9 Suppl.1., 9-10.
50. MILLER, J.D., LEDIGHAM, I.McA., JENNET, W.B. (1970): Effects of hyperbaric oxygen on intracranial pressure and cerebral blood flow in experimental cerebral edema. - *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 33, 745-755.
51. MILLS, J.F., HARDING, R.M. (1983): Acceleration. I. Long duration acceleration. II.Short duration acceleration. - *Brit. Med. J.* 286 , 1557-1559, 1630-1631.
52. MORALES, S., CASANOVA, P., CASTELLANOS, R.: Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine. 9th Internat. Congress on Hyperbaric Medicine, Sydney, Australia 1987.
53. MYERS, D.E., MYERS, R.A. (1995): A preliminary report on hyperbaric oxygen in the relief of migraine headache. - *Headache* 35, 4 , 197-199.
54. NAKAJIMA, S. (1983): Cerebral vasomotor responsiveness during 100% oxygen inhalation in cerebral ischemia. - *Arch. Neurol.* 40, 271-276.
55. NEUBAUER, R.A., GOTTLIEB, S.F., MIALE, A.Jr. (1992): Identification of hypometabolic areas in the brain using brain imaging and hyperbaric oxygen. - *Clin. Nucl. Med.* 17 , 477-481.
56. NILSON REMAHL, A.I.M., ANSJÖN, R., LIND, F., WALDENLIND, E. (1997): No prophylactic effect of hyperbaric oxygen during active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. 8th. Congress of the International Headache Society, Amsterdam (NL), 10.-14. June 1997.
57. PASCUAL, J., PERALATA, G., SANCHEZ, U. (1995): Preventive effects of hyperbaric oxygen in cluster headache. - *Headache* 35 , 260-261.
58. PFAFFENRATH, V., GERBER, W.D. (1992): Chronische Kopfschmerzen. 1. Aufl., Kohlhammer, Stuttgart.
59. PFAFFENRATH, V., DIENER, H.C., SOYKA, D., GROTEMEYER, K.H. (1992): Behandlung des Cluster-Kopfschmerzes. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. - *Münch. Med.Wschr.* 134, 154-158.

60. PICHLER, E., STRAUSS, A.(1976): Ophthalmodynamographische Untersuchungen bei experimentellen und Spontankopfschmerzen. S.191-193:- In: BAROLIN,G.S., SAURUGG,D., HEMMER,W. (1976): Kopfschmerz .1.Aufl., O.Spatz, München.
61. PORTA, M., GRANELLA, F., COPPOLA, A., LONGINI, C., MANZONI, G.C. (1991): Treatment of cluster headache attacks with hyperbaric oxygen. - Cephalgia 11 Suppl., 236-237.
62. RAFIKOV, A.M. (1992): Hyperbaric oxygen therapy of the cerebral diffuse vasospasm. XVIIIth Annual Meeting of EUBS, 15.-19.Sept. 1992, Basel, S.99-10.
63. RUIZ, J.S., BOULAY, G.H.du, ZILKHA, K.J., CLIFFORD ROSE, F. (1982): The abnormal CT scan in migraine patients, S.105-109. - In: CLIFFORD-ROSE, F., AMERY,W.K.(1982): Cerebral hypoxia in the pathogenesis of migraine. Pitman, London.
64. SCHMECK, J. , KOCH, T., VAN ACKERN, K. (1996): Endothelin: Pathophysiologische Wirkungen und therapeutische Aspekte. - Anästh. Intensivmed. 12 627 , 635.
65. SHALKEVICH, V.B.: Use of hyperbaric oxygenation in the therapy of transient cerebral circulation disturbances in the vertebro-basilar system. S. 294-295 - In: EFUNY, S.N.: Abstracts of the 7th International Congress of HBO medicine. USSR Academy of Sciences, Moscow , 294-295.
66. SJAASTAD, O. (1992): Cluster headache syndrome. London.
67. SKINHOJ, E., PAULSON, O.B. (1969): Regional blood flow in internal carotid distribution during migraine attack. - Brit. Med. J. 3 , 569-570.
68. SKINHOJ, E. (1973): Hemodynamic studies within the brain during migraine. - Arch. Neurol. 29 , 95-98.
69. SOYKA, D.(1996): Rationale Migränetherapie. 1. Kongreß der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie, 1.-2.3.96 Nürnberg, S.37-42.
70. SOYKA, D., DIENER, H.C., PFAFFENRATH, V., GERBER, W.D., ZIEGLER, A. (1992): Therapie und Prophylaxe der Migräne. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. - Münch. Med. Wschr. 134 , 149-153.
71. SPARACIA, B., SANSONE, A., GULOTTA,G. (1995): HBO. and cerebral blood flow. S.136-138. XXlth Meeting of EUBS 28.6.-1.7.95, Helsinki, Finland.
72. STOVNER, L.J., SJAASTAD, O. (1995): Treatment of cluster headache and its variants. - Curr. Opin. Neurol. 8, 243-247.
73. SUKOFF, M.H., RAGATZ, R.E. (1982): Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. - Neurosurgery 10 , 29-38.
74. SWERDLOW, B., DIETER, J.N. (1987): The thermographically observed effects of hyperoxia on vascular headache patients and non-headache individuals. - Headache 27, 533-539.
75. TAUBERT, K. (1994): Sauerstoff und Na-Pangamat bei Migräne. - Erfahrungsheilkunde 43, 265-271.
76. TRAYSTMAN, R.J., KIRSCH, J.R., KOEHLER, R.C. (1991): Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. - J. Appl. Physiol. 71 , 1185-1195.
77. WEISS, L.D., RAMASATRY, S.S., EIDELMAN, B.H. (1989): Treatment of a cluster headache patient in a hyperbaric chamber. - Headache 29 , 109-110.
78. WELCH, K.M.A., MEYER, J.S., TERAURA, T., HASHI, K., SHINMARU, S. (1972): Ischemic anoxia and cerebral serotonin levels. - J. Neurol. Sci. 16 , 85-92.

79. WELCH, K.M.A., CHABI, E., NELL, J.H., BARTOSH, K., CHEE, A.N.C., MATHEW, N.T., ACHAR, V.S. (1976): Biochemical comparison of migraine and stroke. - Headache 16 , 160-165.
80. WELCH, K.M.A., D'ANDREA, G., TEPLEY, N., BARKLEY, G., RAMADAN, N.M. (1990): The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. - Neurol. Clin. 8 , 817-828.
81. WOLFF, H.G., LENOX, W.G. (1930): Cerebral Circulation: XII. The effects on pia vessels of variations in the oxygen and carbondioxide concentrations of the blood. Arch. Neurol. - Psychiatry 23, 1097-1120.
82. YOUNG, D.B., VAN VLIET, B.N. (1992): Migraine with aura: a vicious cycle perpetuated by potassium-induced vasoconstriction. - Headache 32 , 24-34.