

Hyperbare Sauerstofftherapie kann das Fibromyalgie-Syndrom verringern - prospektive klinische Studie

[Shai Efrati](#)^{1, 2, 3, 4,*}, [Haim Golan](#)^{3, 5}, [Yair Bechor](#)², [Yifat Faran](#)⁶, [Shir Daphna-Tekoah](#)^{6, 7}, [Gal Sekler](#)⁸, [Gregori Fishlev](#)^{2, 3}, [Jacob N. Ablin](#)^{9, 3}, [Jacob Bergan](#)^{2, 3}, [Olga Wolkow](#)^{3, 5}, [Mony Friedman](#)^{2, 3}, [Eshel Ben-Jacob](#)^{1, 4, 8, 10,*} und [Dan Buskila](#)¹¹

Mario D. Cordero, Wissenschaftlicher Redakteur

Abstrakt

Hintergrund

Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) ist eine anhaltende und schwächende Erkrankung, die schätzungsweise die Lebensqualität von 2-4% der Bevölkerung beeinträchtigt, wobei das Inzidenzverhältnis von Frauen zu Männern 9: 1 beträgt. FMS ist ein wichtiges repräsentatives Beispiel für die Sensibilisierung des zentralen Nervensystems und wird mit abnormaler Gehirnaktivität in Verbindung gebracht. Zu den wichtigsten Symptomen gehören chronische, weit verbreitete Schmerzen, Allodynie und diffuse Druckempfindlichkeit sowie Müdigkeit und Schlafstörungen. Das Syndrom ist immer noch schwer fassbar und refraktär. Das Ziel dieser Studie war es, die Wirkung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBOT) auf die Symptome und die Gehirnaktivität bei FMS zu untersuchen.

Methoden und Erkenntnisse

Eine prospektive, aktive Kontroll- und Crossover-Studie. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in behandelte und Crossover-Gruppen eingeteilt: Die Patienten der behandelten Gruppe wurden zu Beginn und nach HBOT untersucht. Die Patienten in der Crossover-Kontrollgruppe wurden dreimal untersucht: zu Studienbeginn, nach einer Kontrollphase ohne Behandlung und nach HBOT. Die Auswertungen bestanden aus einer körperlichen Untersuchung, einschließlich Tender-Point-Zählung und Schmerzschwelle, einer umfassenden Bewertung der Lebensqualität und einer Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) zur Beurteilung der Gehirnaktivität. Das HBOT-Protokoll umfasste 40 Sitzungen, 5 Tage/Woche, 90 Minuten, 100% Sauerstoff bei 2ATA. Sechzig Patientinnen im Alter von 21 bis 67 Jahren, bei denen mindestens 2 Jahre zuvor FMS diagnostiziert wurde, wurden eingeschlossen. HBOT führte in beiden Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung aller FMS-Symptome mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Die Analyse der SPECT-Bildgebung ergab eine Korrektur der abnormalen Gehirnaktivität: Abnahme der



Hyperaktivität hauptsächlich im hinteren Bereich und Erhöhung der reduzierten Aktivität hauptsächlich in den frontalen Bereichen. Nach dem Kontrollzeitraum wurde bei keinem der Parameter eine Verbesserung beobachtet.

Schlüsse

Die Studie liefert Hinweise darauf, dass HBOT die Symptome und die Lebensqualität von FMS-Patienten verbessern kann. Darüber hinaus zeigt sich, dass HBOT Neuroplastizität induzieren und abnorme Gehirnaktivität in schmerzbezogenen Bereichen von FMS-Patienten signifikant korrigieren kann.

Registrierung der Testversion

ClinicalTrials.gov [NCT01827683](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01827683)

Einleitung

Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) ist eine anhaltende und schwächende Erkrankung, die schätzungsweise die Lebensqualität von 2-4% der Bevölkerung beeinträchtigt, wobei das Inzidenzverhältnis von Frauen zu Männern 9: 1 beträgt. FMS ist nach Arthrose die zweithäufigste Erkrankung, die von Rheumatologen beobachtet wird [1]. Zu den bestimmenden Symptomen des FMS gehören chronische, weit verbreitete Schmerzen, starke Schmerzen als Reaktion auf taktilen Druck (Allodynie), anhaltende Muskelkrämpfe, Schwäche der Gliedmaßen, Nervenschmerzen, Muskelzuckungen, Herzklopfen und diffuse Druckempfindlichkeit sowie Müdigkeit, Schlafstörungen und kognitive Beeinträchtigungen. Zu diesen Beeinträchtigungen gehören Probleme mit dem Kurz- und Langzeitgedächtnis, die Konsolidierung des Kurzzeitgedächtnisses, eine beeinträchtigte Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, eine reduzierte Aufmerksamkeitsspanne und eine eingeschränkte Multitasking-Leistung. FMS ist eine anhaltende Erkrankung mit Symptomen, die verheerende Auswirkungen auf das Leben der Menschen haben, einschließlich eingeschränkter Fähigkeit, sich an alltäglichen Aktivitäten zu beteiligen, eingeschränkter Fähigkeit, außerhalb der Arbeit zu arbeiten, und Schwierigkeiten, normale Beziehungen zu Familie, Freunden und Arbeitgebern aufrechtzuerhalten [2]. Diese Einschränkungen können bei vielen FMS-Patienten zum Auftreten von Angstzuständen und Depressionen führen.

Herausforderndes Syndrom

FMS ist nicht vollständig verstanden, zum Teil, weil es keine Hinweise auf ein einzelnes Ereignis gibt, das Fibromyalgie "verursacht". Vielmehr können viele körperliche und/oder emotionale Stressoren Symptome auslösen oder verschlimmern. Dazu gehörten bestimmte Infektionen wie eine Viruserkrankung oder Lyme-Borreliose sowie emotionale oder körperliche Traumata [3, 4]

Die Etablierung geeigneter diagnostischer Kriterien ist ebenfalls eine Herausforderung [5, 6]. Das American College of Rheumatology (ACR) führte 1990 die erste Fibromyalgie-Klassifikation ein [7]. Im Laufe der Zeit stießen diese Kriterien sowohl auf konzeptionelle als auch auf praktische Einwände [6]. Zum Beispiel wussten viele Ärzte nicht, wie sie die

Tenderpunkte bewerten sollten [6]. Ein weiterer Vorbehalt betraf die Tatsache, dass wichtige Merkmale wie Müdigkeit und kognitive Symptome nicht in die Kriterien von 1990 einbezogen wurden. Einige stellten die Gültigkeit der Definition von Fibromyalgie als einzigartiges Syndrom in Frage, da sich die Symptome mit denen anderer Erkrankungen wie dem chronischen Müdigkeitssyndrom überschneiden [8]. Um die Schwierigkeiten zu lösen, die mit der Klassifikation und Diagnose von FMS verbunden sind, schlugen Wolfe et al. [6] neue, einfache praktische Kriterien vor, die keine Ausschreibungsprüfung erfordern und dennoch fast 90% der Fälle, die nach den ACR-Klassifikationskriterien von 1990 diagnostiziert wurden, korrekt klassifizieren.

Wie bei vielen anderen Syndromen gibt es auch bei FMS keine wirksame Heilung und keine vereinbarte Behandlung – die vorgeschlagene Behandlung hängt von der Klassifikation der Wahl ab. Diejenigen, die FMS als neurologische Störung betrachten, befürworten die Pharmakotherapie. Alle aktuellen Behandlungen, wie verschreibungspflichtige Medikamente, Aerobic-Übungen und kognitive Verhaltenstherapien, bestehen aus Symptommanagement [1, 9, 10]. Es hat sich gezeigt, dass integrierte Programme, die auf diesen Behandlungen basieren, Schmerzen und einige andere Symptome lindern, jedoch mit begrenzter Wirksamkeit [10].

Assoziation mit Veränderungen der Gehirnaktivität

Das Ausmaß der Schmerzempfindung wird durch die entsprechenden Sensoren, die am Ort des Schmerzes aufzeichnen, und durch die Verarbeitung dieser Informationen im Gehirn bestimmt. Der Vergleich zwischen der SPECT-Bildgebung von FMS-Patienten und gesunden Probanden ergab eine erhöhte Aktivität im somatosensorischen Kortex und eine reduzierte Aktivität im frontalen, cingulären, medialen temporalen und Kleinhirnkortikum [11, 12]. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Studien überein, die auf fMRT-Bildgebung basieren [13]. Andere fMRT-Studien fanden heraus, dass depressive Symptome mit der Schmerzreaktion in Bereichen des Gehirns assoziiert waren, die an der Interpretation und Zuordnung der Schmerzempfindung beteiligt sind, aber nicht in Bereichen, die an der sensorischen Verarbeitung des Eingangssignals beteiligt sind [14]. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass die verstärkte Schmerzempfindung bei FMS-Patienten weitgehend mit einer höheren Informationsverarbeitung im Gehirn verbunden ist. Es gibt jedoch eine anhaltende Kontroverse, in der viele Rheumatologen den gegenteiligen Standpunkt zu diesem Thema einnehmen. Wie wir in der Diskussion erklären, liefern unsere Ergebnisse - dass die Schmerzlinderung bei Patienten, die auf die HBOT-Behandlungen angesprochen haben, Hand in Hand mit Veränderungen der Gehirnaktivität geht - eine wichtige Bestätigung für die Idee, dass das Syndrom bei vielen FMS-Patienten mit einer abnormalen Schmerzverarbeitung im Gehirn verbunden ist. Dies steht im Gegensatz zu dem von anderen Rheumatologen geteilten Standpunkt, wonach FMS eine Art periphere Entzündung kleiner Fasern ist [15]. Es ist wahrscheinlich, dass Letzteres bei einigen Patienten die Ursache für FMS ist. Die Behauptung, dass dies die einzige Ursache ist, steht jedoch im Widerspruch zu einem breiten Korpus der Literatur. Zum Beispiel erklärt es nicht, warum FMS bei vielen Patienten nach einer traumatischen Hirnverletzung auftritt.

Untersuchungen des Hirnstoffwechsels mittels Einzelvoxel-Magnetresonanztomographie (1H-MRS) fanden bei Patienten mit Fibromyalgie Anomalien innerhalb des Hippocampus-Komplexes [16, 17]. Da der Hippocampus eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung

der kognitiven Funktionen, der Schlafregulation und der Schmerzwahrnehmung spielt, wurde vorgeschlagen, die metabolische Dysfunktion des Hippocampus mit diesen Symptomen bei FMS-Patienten in Verbindung zu bringen.

Die Beweise deuten darauf hin, dass der Schmerz bei Fibromyalgie in erster Linie auf Anomalien in den Schmerzverarbeitungswegen zurückzuführen ist, die als "Volumen" der zu hoch eingestellten Neuronen beschrieben werden können, und diese Übererregbarkeit der Schmerzverarbeitungswegen und die Unteraktivität der hemmenden Schmerzbahnen im Gehirn führen zu Schmerzerfahrungen bei der betroffenen Person. Da einige der neurochemischen Anomalien, die bei Fibromyalgie auftreten, auch Stimmung, Schlaf und Energie regulieren können, könnte dies erklären, warum Stimmungs-, Schlaf- und Müdigkeitsprobleme häufig komorbid mit Fibromyalgie einhergehen.

Auf der Suche nach einer Lösung – Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT)

Es liegt auf der Hand, dass neue Methoden untersucht werden sollten, um FMS-Patienten nachhaltig zu entlasten. Unsere Studie wurde durch die Idee motiviert, dass die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) eine abnormale Gehirnfunktion korrigieren kann, die den Symptomen von FMS-Patienten zugrunde liegt. Die Hypothese basiert auf neuen Studien, die zeigen, dass HBOT Neuroplastizität induzieren kann, die zu einer Reparatur chronisch beeinträchtigter Hirnfunktionen und einer verbesserten Lebensqualität bei Patienten nach Schlaganfall und leichten Schädel-Hirn-Traumata (mTBI) mit verlängertem Post-Concussion-Syndrom (PCS) führt, auch Jahre nach dem Hirninfarkt [18–20] (siehe [Diskussion](#) Abschnitt für weitere Details). Wie in der Diskussion erläutert, ist es plausibel, dass eine Erhöhung der Sauerstoffkonzentration durch HBOT den Gehirnstoffwechsel und die Gliafunktion verändern kann, um die FMS-assoziierte abnorme Aktivität des Gehirns zu korrigieren. Es wurde bereits gezeigt, dass die Exposition gegenüber hyperbarem Sauerstoff bei verschiedenen Zuständen und Pathologien eine signifikante entzündungshemmende Wirkung induziert [21–24]. So wurde auch gezeigt, dass repetitive HBOT Schmerzen abschwächen kann, indem sie die Produktion von Gliazell-Entzündungsmediatoren reduziert [25, 26].

Vor etwa einem Jahrzehnt stellten Yildiz et al. (2004) [27] eine signifikante Verringerung der Anzahl und Schwelle der Ausschreibungspunkte nach HBOT fest. Die Wirkung von HBOT war nicht auf FMS beschränkt. Ähnliche Verbesserungen nach HBOT wurden bei komplexem regionalem Schmerzsyndrom [28–30], idiopathischer Trigeminusneuralgie [31], Migräne [32], Cluster-Kopfschmerzen [33] und anderen Schmerzzuständen [34, 35] berichtet. Studien mit Tiermodellen zeigten auch, dass HBOT Schmerzen bei chronischen Schmerzzuständen lindern kann [36, 37].

Der Crossover-Ansatz

Es besteht ein anhaltendes Dilemma hinsichtlich der angemessenen Scheinkontrolle zum Testen der Auswirkungen von HBOT. Die Standardanforderung für eine ordnungsgemäße Scheinkontrolle lautet: *"Medizinisch unwirksame Behandlung von Erkrankungen, die dazu bestimmt ist, den Empfänger davon abzuhalten, zu wissen, welche Behandlung verabreicht wird."* Naiv könnte man annehmen, dass die Unterbringung der Patienten in der HBO₂ Kammer bei normaler Luft (21% Sauerstoff) und normalem Druck (1,0 Atm) kann als richtige Kontrolle dienen. Damit sie jedoch einen erhöhten Druck spüren, wie es bei der Scheinsteuerung erforder-

lich ist, muss der Kammerdruck auf 1,3 Atm oder höher erhöht werden. Das Problem ist, dass das Einatmen normaler Luft bei 1,3 atm den gelösten Gewebesauerstoff um 50% oder mehr erhöhen kann, was zu signifikanten physiologischen Effekten führt. Daher ist Raumluft bei 1,3 atm keine "unwirksame Behandlung" und kann nicht als angemessene Scheinkontrolle dienen, wie es die Placebo-Definition erfordert. Wir entschieden uns für den Crossover-Ansatz, mit dem wir die Wirkung von HBOT bei Patienten nach Schlaganfall und bei Opfern von mTBI im späten chronischen Stadium erfolgreich getestet hatten [18, 19]. Bei diesem Ansatz werden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Eine, die Testgruppe, erhält zwei Monate täglich HBO₂ Behandlungen, während die andere, die Kontrollgruppe, während dieser Zeit ohne Behandlungen auskommt. Letzterer erhält dann zwei Monate später die gleichen Behandlungen. Zu den Studienendpunkten gehören neben den physiologischen Auswertungen auch verblindete detaillierte computergestützte klinische Auswertungen mit SPECT-Scans, die für alle Patienten blind verglichen wurden. Der Crossover-Ansatz [18, 19] hat einen dreifachen Vorteil, da er einen Vergleich zwischen Behandlungen zweier Gruppen, zwischen Behandlung und Nichtbehandlung derselben Gruppe sowie zwischen Behandlung und Nichtbehandlung in verschiedenen Gruppen ermöglicht. Dies wird im Diskussionsabschnitt näher erläutert.

Das Ziel unserer aktuellen Studie war es, den HBOT-Effekt auf die Gehirnaktivität und das Wohlbefinden von FMS-Patienten zu bewerten und nach Übereinstimmungen zwischen Veränderungen der Gehirnaktivität, wie sie durch SPECT-Bildgebung beurteilt werden, und Verbesserungen der FMS-Symptome zu suchen.

Methodik

Das Protokoll für diese Studie und die unterstützende CONSORT-Checkliste stehen als unterstützende Informationen zur Verfügung. siehe [S1-Protokoll](#) der klinischen Studie, S1-Einwilligungserklärung, [S1-CONSORT-Checkliste](#). Die Studie wurde als prospektive klinische Studie durchgeführt, die am Überdruckinstitut und der Forschungseinheit des Assaf-Harofeh Medical Center, Israel, durchgeführt wurde. Die Rekrutierung der Patienten begann im Mai 2010 und endete im Dezember 2012. Das Protokoll wurde vom Assaf-Harofeh Institutional Review Board genehmigt. Alle Patienten unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung.

Teilnehmer

Einschluss Die sechzig Teilnehmer waren Patienten im Alter zwischen 21 und 67 Jahren, bei denen mindestens 2 Jahre vor dem Einschluss Fibromyalgie diagnostiziert wurde. Die Diagnose Fibromyalgie basierte auf zwei Kriterien: (1) Symptome von weit verbreiteten Schmerzen, die sowohl oberhalb als auch unterhalb der Taille auftreten und sowohl die rechte als auch die linke Körperseite betreffen; (2) Physischer Befund von mindestens 11 von 18 Ausschreibungspunkten.

Ausschlüsse Die Ausschlüsse erfolgten aufgrund einer mit HBOT unvereinbaren Thoraxpathologie, einer Innenohrerkrankung, Klaustrophobie und der Unfähigkeit, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Rauchen war während der Studie nicht erlaubt.

Protokoll und Endpunkte

Nach der Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung wurden die Patienten zur Ausgangsbewertung eingeladen. Die eingeschlossenen Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt (1:1-Randomisierung): eine **behandelte** Gruppe und eine **Crossover-Gruppe**. Zu den Endpunkten der Studie gehörten die Bewertung der Anzahl der Tenderpoints, der Schmerzschwelle, der funktionellen Beeinträchtigung (Fibromyalgia Impact Questionnaire – FIQ)[[38](#)], des Schweregrads der Symptome (SCL-90-Fragebogen)[[39](#)] und der Lebensqualität ([SF-36-Fragebogen](#))[[40](#), [41](#)]. Darüber hinaus umfassten die Studienendpunkte die Beurteilung der Hirnaktivität nach SPECT-Bildgebung. Die Auswertungen wurden von Ärzten und Neuropsychologen durchgeführt, die für den Einschluss der Patienten in die Kontroll-Crossover oder in die behandelten Gruppen verblindet waren.

Die Patienten in der behandelten Gruppe wurden zweimal untersucht – zu Beginn der Studie und nach 2 Monaten HBOT. Die Patienten in der Crossover-Gruppe wurden dreimal untersucht: zu Studienbeginn, nach 2-monatiger Kontrollperiode (keine Behandlung) und nach anschließender 2-monatiger HBOT-Behandlung ([Bild 1](#)). Die Post-HBOT-Auswertungen sowie die SPECT-Scans wurden mehr als 1 Woche (1-4 Wochen) nach dem Ende des HBOT-Protokolls durchgeführt. Das folgende HBOT-Protokoll wurde praktiziert: 40 tägliche Sitzungen, 5 Tage/Woche, je 90 Minuten, 100% Sauerstoff mit Luftpausen bei 2,0ATA.

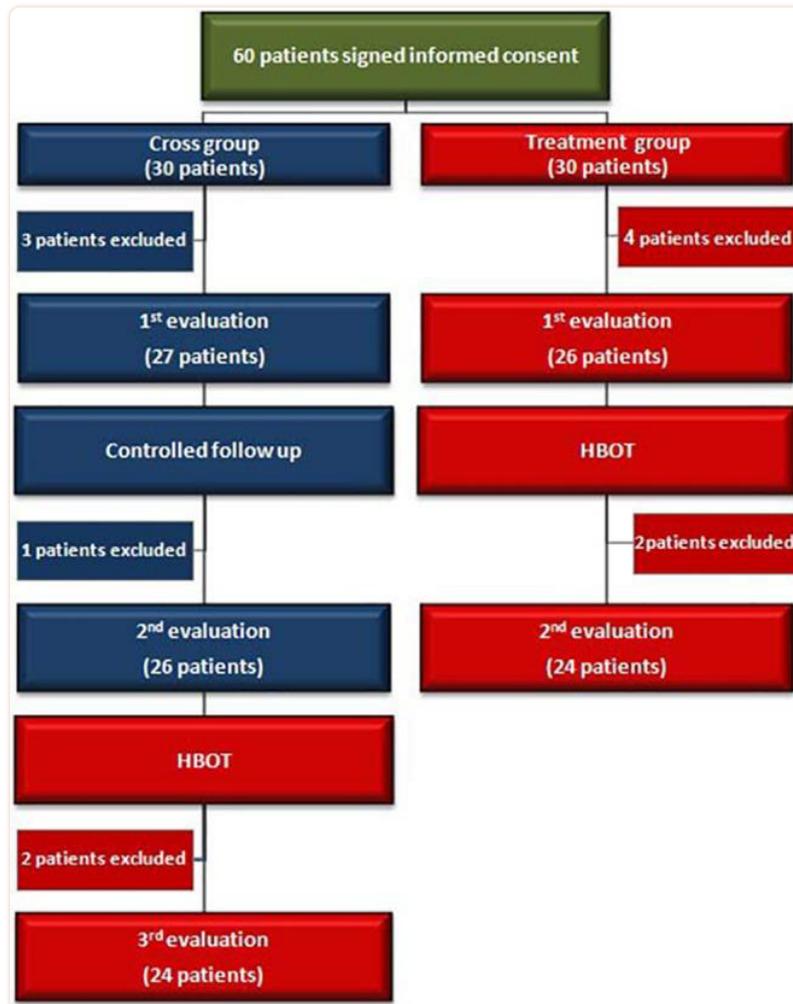


Bild 1

Flussdiagramm der Patienten in der Studie.

Die Patienten wurden im Rahmen des Studienprotokolls nicht an einer anderen Rehabilitation oder Schmerzintervention beteiligt. Das detaillierte klinische Studienprotokoll, eine Kopie der Einwilligungserklärung und die CONSORT 2010 Checkliste mit Informationen sind als unterstützende Informationen 1, 2 und 3 beigefügt (S1-Protokoll, [S1-Einwilligungsformular](#), [S1-CONSORT-Checkliste](#)). Wir weisen darauf hin, dass Informationen über den Stichprobenumfang, die nachweisbare Änderung und die Parameter zur Berechnung der Trennschärfe im Abschnitt "Statistische Überlegungen" in S1 enthalten sind und behandelt werden.

Beurteilung des Syndromzustandes

Bewertung der Ausschreibungspunkte und der Schmerzschwelle Das Schmerzreaktionsniveau wurde quantitativ in Bezug auf die Beurteilung des Tenderpoints von einem Rheumatologen bewertet, der für die Gruppenzuordnung verblindet war. Die Druckempfindlichkeit wurde manuell beurteilt und mit einem Dolorimeter quantifiziert. Eine Zählung von 18 Tenderpunkten an neun symmetrischen Stellen wurde durch Daumenabtasten durchgeführt. Der manuelle Druck, der auf einen Tenderpunkt ausgeübt wurde, betrug ca. 4 kg/cm² (getestet

mit einem Dolorimeter). Dreizehn Punktstellen (neun Tender-Point-Stellen und vier Kontrollstellen) wurden mit einem Dolorimeter weiter untersucht. Die Empfindlichkeitsschwelle wurde mit einem Chatillon-Dolorimeter, Modell 719-20, gemessen, das eine maximale Skala von 9 kg hat, mit einer Neopren-Stopfenfußplatte mit einem Durchmesser von 1,4 cm (Pain Diagnostics & Thermography Inc., New York, USA)[41]. Alle Dolorimetermessungen der 13 Punktstellen sowie eine Gesamtpunktzahl wurden von einem Rheumatologen (D.B.) durchgeführt, der für die Patientengruppe verblindet war.

Funktionelle Beeinträchtigung Eine validierte hebräische Version des Fibromyalgie-Impact-Fragebogens (FIQ)³⁸ wurde verwendet, um den Grad der funktionellen Beeinträchtigung zu bewerten. Der erste Teil des FIQ konzentriert sich auf die Fähigkeit des Patienten, tägliche Aufgaben auszuführen (z. B. Fahren, Putzen usw.) und enthält 10 Items mit Antworten von 0 bis 3, wobei 0 = "immer fähig" und 3 = "nie in der Lage" ist. Die Item-Scores wurden normalisiert und lagen im Bereich von 0 bis 10 für die Einheitlichkeit, wobei 10 die schlechteste körperliche Funktion darstellte. Der Mittelwert der Items ergibt einen einzigen physikalischen Funktionswert. Die interne Konsistenz des FIQ-Fragebogens wurde unter Verwendung des internen Cronbach-Alpha-Maßes berechnet. Die Reliabilität betrug $\alpha = 0,844$ zum Zeitpunkt der ersten Datenerfassung und $\alpha = 0,907$ zum zweiten Zeitpunkt der Datenerfassung.

Psychische Belastung Die Symptom-Checkliste (SCL-90)[39] wurde verwendet, um das Ausmaß der psychischen Belastung zu untersuchen. Dieser Fragebogen besteht aus 90 Items, die 9 klinische Subskalen messen: Somatisierung, Besessenheitszwang, zwischenmenschliche Sensibilität, Depression und Angst, Feindseligkeit, phobische Angst, paranoide Vorstellungen und Psychotizismus. Jeder Subskala wird eine 5-stufige Likert-Skala von 0 bis 4 zugeordnet, wobei eine höhere Punktzahl einer höheren Belastung entspricht. Die interne Konsistenz des SCL-90-Fragebogens wurde unter Verwendung des internen Cronbach-alpha-Maßes berechnet. Wir haben mit $\alpha > 0,95$ eine sehr hohe Zuverlässigkeit festgestellt.

Bewertung der Lebensqualität

Die Lebensqualität (QoL) wurde mit dem Fragebogen SF-36 [40, 41] bewertet. Diese gesundheitsbezogene QoL-Messung enthält 36 Items, und der Gesundheitszustand wird in drei Bereichen bewertet: funktioneller Status, Wohlbefinden und Gesamtbewertung der Gesundheit. Die hebräische Übersetzung des SF-36 wurde in einer erwachsenen Allgemeinbevölkerung validiert, und unsere Gruppe hat die hebräische Version bei Patienten mit weit verbreiteten Schmerzen, sowohl im Zusammenhang mit als auch ohne FMS, weiter untersucht[42]. Die SF-36 enthält acht Subskalen: körperliche Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit und Rolleneinschränkungen, die auf körperliche und emotionale Probleme, psychische Gesundheit, Vitalität, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheit zurückzuführen sind. Jede Skala generiert eine Punktzahl von 0 bis 100, wobei eine hohe Punktzahl eine bessere Gesundheit und weniger Körperschmerzen anzeigt. Die interne Konsistenz des SF-36-Fragebogens wurde unter Verwendung des internen Cronbach-Alpha-Maßes berechnet. Wir haben mit $\alpha > 0,85$ eine sehr hohe Zuverlässigkeit gefunden.

Funktionelle Bildgebung des Gehirns

Die Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) des Gehirns wurde mit 925–1.110 MBq (25–30 mCi) Technetium-99m-methyl-cysteinat-Dimer (Tc-99m-ECD) 40–60 min nach der Injektion unter Verwendung einer Dual-Detektor-Gammakamera (ECAM oder Symbia T, Siemens Medical Systems) mit hochauflösenden Kollimatoren durchgeführt. Die Daten wurden in 3-Grad-Schritten erfasst und iterativ mit der Dämpfungskorrektur der Chang-Methode ($\mu = 0,12/\text{cm}$) rekonstruiert [43].

Die regionale Analyse der zerebralen Blutflussveränderung wurde durchgeführt, indem Vor- und Nachbehandlungsstudien zusammengeführt wurden, die auf die mediane Gehirnaktivität normalisiert wurden. Die SPECT-Bilder wurden mit NeuroGam (Segami Corporation) zur Identifizierung von Brodmann-Kortikalarealen und zur Berechnung der mittleren Durchblutung in jedem Brodmann-Areal (BA) in den Talairach-Raum umgeleitet. Alle SPECT-Analysen wurden unter Verblindung für die Labor- und klinischen Daten durchgeführt.

Änderungen, durchschnittliche Änderungen und normalisierte durchschnittliche Änderungen
Die Veränderungen der Perfusion in allen Brodmann-Bereichen für jeden Probanden wurden durch die Berechnung der prozentualen Differenz zwischen der Nachperiode und der Prä-/Baseline-Periode dividiert durch die Vor-/Baseline-Perfusion bestimmt. Die relative Veränderung, $R_{\text{Veränderung}}(i,n)$ des Brodmann-Bereichs (n) für Patient (i) ist definiert als:

$$R_{\text{change}}(i,n) = \frac{[PostA(i,n) - PreA(i,n)]}{[PreA(i,n)]}$$

Dabei stellen $PostA(i,n)$ und $PreA(i,n)$ die normalisierte Aktivität der n dar.^{heit} Brodmann-Bereich am Endpunkt bzw. Beginn des Bewertungszeitraums (entweder Behandlung oder Kontrolle). Beachten Sie, dass bei Multiplikation mit 100 $R_{\text{Veränderung}}(i,n)$ ist die prozentuale Differenz.

Eine gemittelte relative Veränderung,

$$\langle R_{\text{Veränderung}} \rangle (n) = \langle R_{\text{Veränderung}}(i,n) \rangle_i$$

wurde für jeden Brodmann-Bereich für jede Gruppe nach Studienphase (Kontroll- und Behandlungszeiträume der Crossover-Gruppe und Behandlungszeitraum der behandelten Gruppe) berechnet.

Ansprechgruppe Um den Zusammenhang zwischen Veränderungen der Gehirnaktivität gemäß SPECT-Bildgebung und Veränderungen des Schweregrads des Syndroms zu untersuchen, teilten wir die 48 Patienten in zwei Untergruppen ein, je nachdem, wie sie auf die Behandlung ansprachen. Konkret nutzen wir die Veränderungen in der Anzahl der Ausschreibungspunkte und die Höhe des Schwellendrucks als Klassifikatoren. Die 41 Patienten, die Verbesserungen in diesen Parametern zeigten, wurden als Responder (physiologisch verbessert) klassifiziert und einer Ansprechgruppe zugeordnet. Die anderen 7 Patienten wurden als Non-Responder eingestuft und einer Non-Response-Gruppe zugeordnet.

Signifikanz-Index

Die Gehirnaktivität wird durch Variationen zwischen den verschiedenen Orten des Gehirns angezeigt, und diese Variationen ändern sich im Laufe der Zeit entsprechend den ausgeführten Aufgaben. Diese inhärenten raumzeitlichen Variationen spiegeln sich in einer hohen Varianz der Gehirnaktivität in jedem Brodmann-Areal wider, die durch SPECT-Bildgebung gemessen wird. Die statistische Herausforderung, die sich aus der SPECT-Bildgebung ergibt, ist das niedrige Signal-Rausch-Verhältnis: Die Größe der nicht willkürlichen Veränderungen der Gehirnaktivität (nach der Behandlung) im größten Teil des Brodmann-Bereichs ist vergleichbar mit der Größe der willkürlichen Veränderung im Zusammenhang mit den inhärenten Variationen von Mensch zu Mensch und Zeit, die nicht mit der Behandlung zusammenhängen.

Um dieser Herausforderung gerecht zu werden, haben wir einen Signifikanzindex $I_{\sigma(n)}$ eingeführt, den Vergleich zwischen den Veränderungen der Gehirnaktivität in der Ansprechgruppe während der Behandlung und denen in der Crossover-Gruppe während des Kontrollzeitraums zu untermauern. Wir haben $I_{\sigma(n)}$ definiert als:

$$I_{\sigma(n)} = \{P_C(n) * [1 - P_R(n)]\}^{1/2}$$

wobei $P_C(n)$ ist der p-Wert der Änderung der SPECT-Messungen (berechnet im zweiseitigen t-Test) für die Post-Control-Periode der Patienten in der Crossover-Gruppe. In ähnlicher Weise ist $P_R(n)$ ist der p-Wert der Veränderung der SPECT-Messungen für die Zeit nach der Behandlung im Vergleich zur Vorbehandlungsphase der Patienten in der Ansprechgruppe (den Respondern). Die Begründung für den neuen Index ist, dass niedrigere Werte von $P_R(n)$, daher höhere Werte von $[1 - P_R(n)]$, entsprechen einer höheren Signifikanz der Veränderungen während der Behandlung. Auf der anderen Seite sind höhere Werte von $P_C(n)$ implizieren, dass die Veränderungen während der Kontrolle vor der Behandlung wahrscheinlich willkürlich variieren. Daher sind konsistente Veränderungen, die während der Behandlung gemessen werden, signifikanter. Der Signifikanzindex ist so definiert, dass beide Beiträge enthalten sind. Wir haben andere mutmaßliche Definitionen des Signifikanzindex getestet, z. B. $\{[P_C(n)] / [P_R(n)]\}$

^{1/2} Das stellt das Verhältnis zwischen der Signifikanz der Veränderungen während der Behandlung und den Veränderungen während der Kontrolle dar - und erzielte ähnliche Ergebnisse.

Statistische Analyse

Für die statistischen Auswertungen wurde die Software SPSS (Version 19, IBM Inc.) verwendet. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen (STD) ausgedrückt. Für jede abhängige Messgröße wurde eine Varianzanalyse nach dem Zeitpunkt der Datenerhebung (vor vs. nach HBOT) und nach der zugehörigen Gruppe (behandelt vs. Crossover) als unabhängige Messgrößen durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine wiederholte Einweganalyse der Varianz unter Verwendung der drei Zeitpunkte der Datenerhebung für die Crossover-Gruppe berechnet. Gegebenenfalls wurden Post-hoc-Vergleiche herangezogen.

gen, wie im Abschnitt "Ergebnisse" angegeben. Kategoriale Daten werden in Zahlen und Prozentsätzen ausgedrückt und durch einen Chi-Quadrat-Test verglichen. In Bezug auf die Analyse der Dolorimeterschwellen wurde für jeden Patienten ein Durchschnitt der Schwellenwerte berechnet, der im ANOVA-Modell verwendet wurde.

Die Stichprobengröße basierte auf der Annahme, dass eine Exposition bei der Dolorimeter-Bewertung (zu Studienbeginn) ohne zusätzliches Training eine Verbesserung von bis zu 8% (0,06 Dolorimeter-Änderung) in der zweiten Dolorimeter-Bewertung (nach HBOT) induzieren könnte, basierend auf Yildiz et al. [27]). Als Kriterium für den Stichprobenumfang wurde ein Schwellenwert von Ausschreibungsstandorten gewählt, da dies der geringere antizipante Effekt war. Der Stichprobenumfang wurde so berechnet, dass er eine Trennschärfe von 80 % liefert, um zu zeigen, dass HBOT eine Verbesserung des Dolorimeter-Schwellenwerts der Ausschreibungsstandorte um mindestens 87 % bewirkt. Dies basierte auf einer Potenzanalyse unter Verwendung der Normalnäherung für das Binomial mit einseitigem Alpha = 0,05. Beachten Sie, dass es auf einem Crossover-Design ohne Sequenzeffekt basiert.

Registrierung

Die Studie wurde offiziell in [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Identifier: [NCT01827683](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01827683), nachdem die Patientenrekrutierung aufgrund technischer Verzögerungen begonnen hatte. Die Autoren bestätigen, dass alle laufenden und verwandten Studien zu HBOT bei Fibromyalgie registriert sind.

Befund

Die Studie wurde zwischen Mai 2010 und Dezember 2012 durchgeführt. Sechzig Patientinnen unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung. Acht Patienten wurden vor der hyperbaren Sauerstoffbehandlung ausgeschlossen und weitere vier Patienten wurden während der Behandlung ausgeschlossen.

Ausschlüsse vor dem Studium

Sieben Patienten weigerten sich, die Druckkammer vor Beginn der Kontroll-/Behandlungsphase zu betreten (3 in der Crossover-Gruppe und 4 in der behandelten Gruppe). Ein Patient wurde während des Kontrollzeitraums in der Crossover-Gruppe ausgeschlossen.

Ausschlüsse in der Studie Vier Patienten entschieden sich, das Behandlungsprotokoll aufgrund von Schwindel, Klaustrophobie und der Unfähigkeit, sich durch "Ohrpumpen" an den hyperbaren Zustand anzupassen, abzubrechen (2 in der Crossover-Gruppe und 2 in der behandelten Gruppe).

Dementsprechend wurden 48 Patienten (24 in der behandelten Gruppe und 24 in der Crossover-Gruppe) in die abschließende Analyse eingeschlossen ([Bild 1](#)). Alle Patienten waren Frauen im Alter von 21 bis 67 Jahren, und die Zeit von der FMS-Diagnose bis zur Studienrekrutierung betrug 2 bis 22 Jahre mit einem Mittelwert von 6,5 Jahren.

Baseline-Merkmale Die Eigenschaften der Patienten sind zusammengefasst in [Tabelle 1](#). Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, gab es keinen signifikanten Unterschied in den eingeschlossenen Maßnahmen zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 1

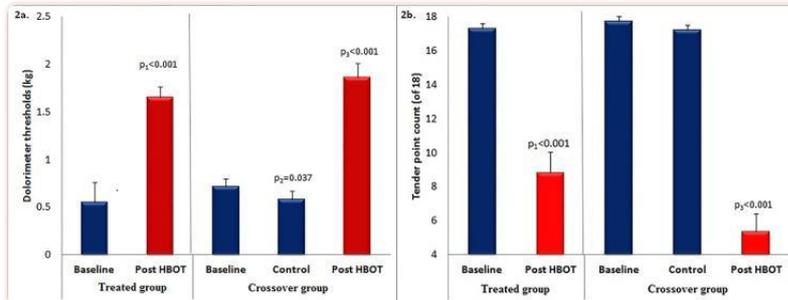
Demografie der Patientenmerkmale.

	Behandelte Gruppe (n = 24)	Crossover-Gruppe (n = 26)	p-Wert
Alter (Jahre)	50,4±10,9	48,1±11,1	0.677
Jahre der Ausbildung	17,1±3,5	14,8±3,0	0.019
Dauer der Fibromyalgie (Jahre)	6,75±5,9	6,2±5,1	0.735
Anzahl der Kinder	2,38±1,21	2,95±1,43	0.156
Familienstand: Verheiratet	21 (87.5%)	18 (69.2%)	0.239
Ledig	1 (4.1%)	5 (19.2%)	
Ehescheidung	2 (8.3%)	1 (3.8%)	
Witwe	0 (0%)	1 (3.8%)	
Lebensstil: Weltlich	19 (79.2%)	17 (65.3%)	0.662
Traditionell	4 (16.6%)	6 (23.1%)	
Religiös	1 (4.1%)	2 (7.6%)	
Geburtsort: Israel	20 (83.3%)	18 (69.2%)	0.297
UDSSR	0 (0%)	2 (7.6%)	
oder	4 (8.3%)	6 (23%)	
Wirtschaftlicher Status: Sehr schlecht	0 (0%)	1 (3.8%)	0.77
Schlecht	2 (8.3%)	2 (7.6%)	
Mittel	16 (66.7%)	18 (69.2%)	
Sehr gut	6 (25%)	5 (19.2%)	
Arbeit	16 (66.7%)	17 (77.3%)	0.425
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,9±5,8	27,2±4,7	0.849
Zuckerkrankheit	1 (4.1%)	2 (7.6%)	0.55
Dyslipidämie	9 (37.5%)	10 (38.5%)	0.859
Hypertonie	6 (25%)	5 (19.2%)	0.671

Die Wirkung auf den Schmerz

Bewertung der Ausschreibungspunkte Die Wirkung der hyperbaren Sauerstoffbehandlung auf die Schmerzen der Patienten, wie sie durch die Änderung der Dolorimeterschwelle der Tenderpunkte (siehe [Methoden](#)) beurteilt wird, ist zusammengefasst in [Bild 2](#) und in [Tabelle 2](#). [Abb. 2A](#) zeigt den Behandlungseffekt auf die Dolorimeterschwellen und [Abb. 2B](#) zeigt die

Auswirkungen auf die Anzahl der Ausschreibungspunkte. Aus der Abbildung geht hervor, dass die beiden Gruppen zu Beginn der Studie für beide Messgrößen (innerhalb des Standardfehlers) sehr nahe beieinander lagen. Es ist auch transparent, dass die HBOT-Behandlungen beider Gruppen zu statistisch signifikanten Verbesserungen sowohl der Mittelwerte sowohl der Dolorimeterschwellen als auch der Anzahl der Tenderpunkte führten.



[Bild 2](#)

Der HBOT wirkt sich auf Ausschreibungspunkte aus.

A) The effect on dolorimeter threshold. For both groups, the threshold level tripled after treatment (about 1.5, red bars, vs. about 0.5, blue bars). B) The effect on the number of tender points. The treatment led to significant reduction in the number of tender points in both groups: by a factor of 2 in the treated group and by a factor of 3 in the crossover group.

Table 2

Summary of the results of the tender points evaluation, physical function assessment, symptoms and quality of life questionnaires.

	Treated group			Crossover group				
	Baseline	Post HBOT	P ₁	Baseline	Control period	Post HBOT	P ₂	P ₃
Tender point count (of 18)	17.33±1.4	8.87±6.03	<0.001	17.71±0.69	17.24±1.15	5.35±4.47	0.56	<0.001
dolorimeter thresholds(kg) (9 tender sites)	0.55±1.7	1.65±0.81	<0.001	0.72±0.46	0.58±0.46	1.86±0.76	0.037	<0.001
Dolorimeter thresholds(kg) (4 control sites)	2±0.75	3.24±1.05	<0.001	2.19±0.51	1±0.53	2.29±0.76	0.05	<0.001
Physical Function Assessment (FIQ score)	3.76±0.73	2.51±1.14	<0.001	3.76±1.06	3.7±1.15	2.71±1.12	0.876	0.02
Symptom Check List (SCL-90 score)	0.88±0.47	0.66±0.4	0.004	1.23±0.64	1.08±0.62	0.71±0.27	0.296	0.009
Quality of life (SF-36 score)	3.15±0.44	3.48±0.45	<0.001	2.89±0.47	3.03±0.38	3.32±0.36	0.1	0.01

P₁- p values for comparison before and after HBOT in the treated group (paired t test).

P₂- p values for comparison before and after the control period in the crossover group (paired t test).

P₃- p values for comparison after the control period before and after HBOT in the crossover group (paired t test).

P₄- p-Werte für den Vergleich der behandelten Gruppe nach HBOT und des Crossovers nach dem Kontrollzeitraum (unabhängiger Stichproben-t-Test).

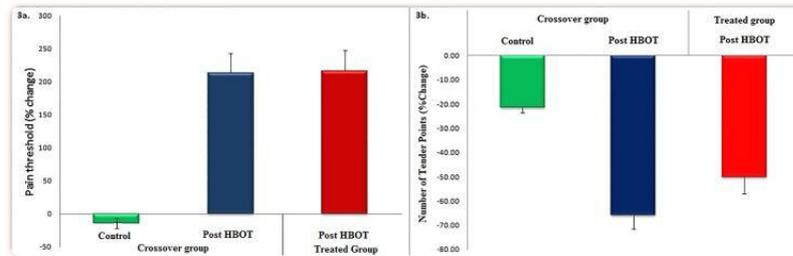
* Die Daten werden als Mittelwert± Standardabweichung dargestellt.

Wie in [Bild 2](#) und detailliert in [Tabelle 2](#) verbesserte sich der Dolorimeter-Schwellenwert nach HBOT signifikant in der behandelten Gruppe (mittlere Veränderung 1,11±0,79, p < 0,001) und in der Crossover-Gruppe nach HBOT (mittlere Veränderung 1,29±0,76, p < 0,001). Die Effektstärken waren groß: Die Cohen-d-Messungen betragen 1,3 bzw. 1,68. Die Anzahl der Tenderpunkte war nach HBOT in der behandelten Gruppe (mittlere Veränderung 8,46±5,36, p

< 0,001) und in der Crossover-Gruppe nach HBOT (mittlere Veränderung $11,54 \pm 4,93$, $p < 0,001$) signifikant reduziert. Die Effektstärken waren groß: Cohens D-Messungen betragen 1,5 bzw. 2,24.

Erwartungsgemäß wurde in der Crossover-Gruppe nach dem Kontrollzeitraum keine Verbesserung festgestellt, weder bei den Dolorimeter-Schwellenwerten noch bei der Punkteanzahl. Es ist ersichtlich, dass die Crossover-Gruppe zu Beginn und nach der Kontrollperiode die gleiche Gesamtpunktzahl hatte. Dieser Wert scheint höher zu sein als der Wert der behandelten Gruppe zu Beginn der Studie - 0,65 vs. 0,55, und der Post-HBOT-Dolorimeter-Schwellenwertwert der behandelten Gruppe scheint niedriger zu sein als der der Crossover-Gruppe - 1,65 vs. 1,85

Untersuchung der relativen Veränderungen Es gibt eine hohe Variabilität von Patient zu Patient in den Dolorimeterschwellen. Das Ausmaß der Änderung eines Dolorimeter-Schwellenwerts hat unterschiedliche Auswirkungen auf Patienten bei niedrigen oder hohen Basiswerten. Daher haben wir den Einfluss des HBOT auf die relative Änderung, d.h. die Änderung relativ zum Basiswert, untersucht. Wir berechneten für jede Person die relative Veränderung des Dolorimeter-Schwellenwerts für jede Periode (Kontrolle und HBOT für die Crossover-Gruppe und HBOT für die behandelte Gruppe). In [Abb. 3A](#) Wir zeigen die mittleren relativen Änderungen der Dolorimeterschwelle für die Crossover-Gruppe nach der Kontrollperiode und nach HBOT und für die behandelte Gruppe nach HBOT. Wir stellen fest, dass die Berechnung des Mittelwerts der relativen Veränderungen aussagekräftiger ist als die Berechnung der Veränderungen der Mittelwerte, insbesondere für kleine Gruppen mit hoher Variabilität von Patient zu Patient. Ein Blick auf die relativen Veränderungen verdeutlicht die Verbesserungen nach der HBOT-Periode im Vergleich zur Kontrollperiode der Crossover-Gruppe und der Baseline für die behandelte Gruppe. Die gleiche Analyse wurde für die Anzahl der Ausschreibungspunkte durchgeführt. In [Abb. 3B](#) Wir zeigen die mittleren relativen Veränderungen in der Anzahl der Ausschreibungspunkte für die Crossover-Gruppe nach dem Kontrollzeitraum und nach dem HBOT und für die behandelte Gruppe nach dem HBOT. Für die Kontrollgruppe verglichen wir auch die relativen Veränderungen während der Kontroll- + Behandlungsperioden (die kombinierte Periode) und während der Behandlungsdauer und fanden sie statistisch gleich ([S1-Datei](#)).

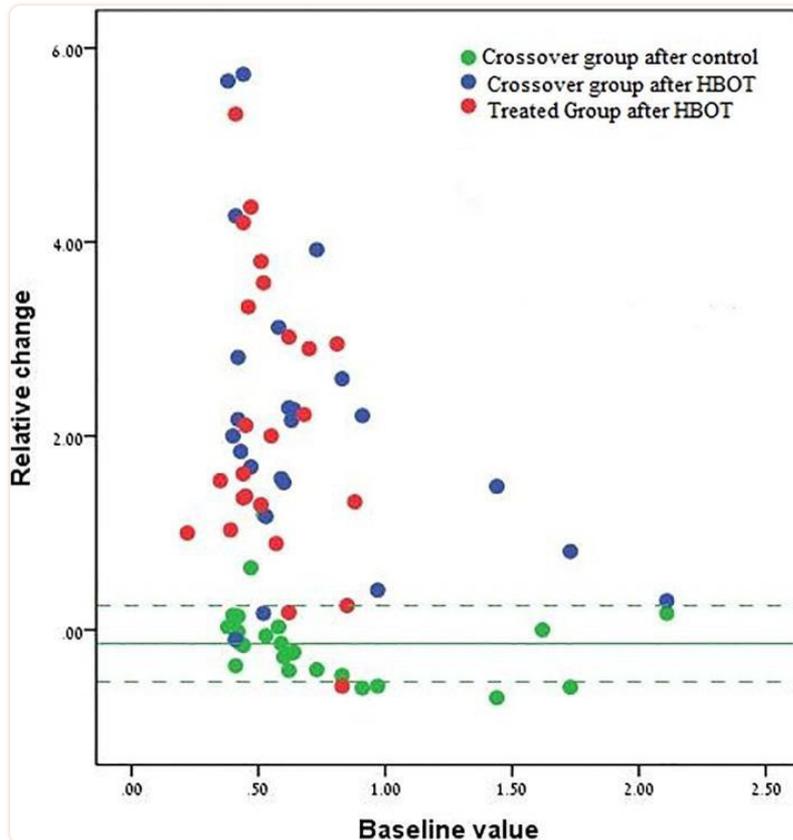


[Bild 3](#)

Einschätzungen der mittleren relativen Veränderungen des Schmerzniveaus.

A) Die mittleren relativen Änderungs- und Standardfehler in den Dolorimeter-Schwellenwerten für die Crossover-Gruppe nach der Kontrollperiode (grün) und nach HBOT (blau) und für die behandelte Gruppe nach HBOT (rot). B) Die mittleren relativen Änderungen und Standardfehler in der Anzahl der Ausschreibungspunkte für die Übergangsgruppe nach dem Kontrollzeitraum (grün) und nach dem HBOT (blau) und für die behandelte Gruppe nach dem HBOT (rot).

Streudiagrammanalyse der Dolorimeterschwelle In [Bild 4](#) zeigen wir ein Streudiagramm der relativen Änderungen des Dolorimeter-Schwellenwerts als Funktion der Basislinie. Die Ergebnisse verdeutlichen die Unterschiede zwischen der Kontrollperiode der Crossover-Gruppe und der Post-HBOT beider Gruppen. Bemerkenswert ist, dass abgesehen von 6 Patienten (3 aus der Crossover-Gruppe und 3 aus der behandelten Gruppe) alle anderen eine signifikante Verbesserung nach der Behandlung zeigten. Beachten Sie, dass im Allgemeinen die Verbesserung umso geringer ist, je höher der Ausgangsschwellenwert ist.



[Bild 4](#)

Streudiagramm der einzelnen relativen Änderungen der Dolorimeterschwelle.

Die Abbildung zeigt die relative Veränderung bei allen Patienten (y-Achse in der Einheitenänderung) in Abhängigkeit vom Ausgangswert. Für die behandelte Gruppe wird jeder Patient durch einen einzelnen roten Punkt dargestellt. Die relative Veränderung ist die Veränderung während der HBOT und der Ausgangswert ist der Wert vor der Behandlung. Für die Crossover-Gruppe wird jeder Patient durch zwei Punkte dargestellt: Ein grüner Punkt stellt die relative Veränderung während des Kontrollzeitraums dar, wobei die Baseline der Wert vor der Kontrolle ist. Ein blauer Punkt stellt die relative Veränderung während der Behandlung dar, wobei der Ausgangswert der Wert vor der Behandlung ist (der auch der Wert am Ende des Kontrollzeitraums ist). Die grüne Linie stellt die mittlere relative Veränderung in der Crossover-Gruppe nach dem Kontrollzeitraum dar und die grün gestrichelten Linien stellen die ± 1 std vom Mittelwert dar.

Die Auswirkungen auf körperliche Funktionen, psychische Belastung und Lebensqualität

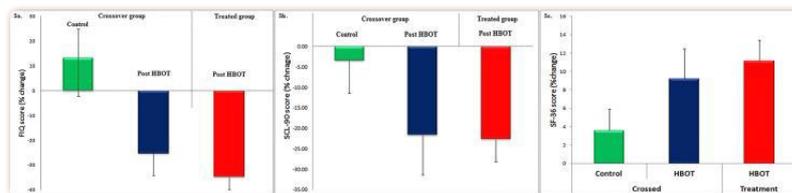
Die Auswirkungen von HBOT auf die körperlichen Funktionen, die psychische Belastung und die Lebensqualität sind detailliert beschrieben in [Tabelle 2](#).

Körperliche Funktionsbeurteilungen Der FIQ-Score verbesserte sich signifikant nach HBOT in der behandelten Gruppe (mittlere Veränderung $1,31 \pm 0,99$, $p < 0,001$) und in der Crossover-Gruppe nach HBOT (mittlere Veränderung $1,02 \pm 0,92$, $p = 0,05$). Die Effektstärken waren groß und mittel: Cohens D-Messungen betragen 1,29 bzw. 0,64. Erwartungsgemäß gab es nach dem Kontrollzeitraum keine Verbesserung des FIQ-Scores in der Crossover-Gruppe.

Psychische Belastung Der SCL-90-Score verbesserte sich signifikant nach HBOT in der behandelten Gruppe (mittlere Veränderung $1,10 \pm 0,79$, $p < 0,01$) und in der Crossover-Gruppe nach HBOT (mittlere Veränderung $1,29 \pm 0,76$, $p = 0,05$). Die Effektstärken waren mittel: Cohens D-Messungen betragen 0,66 bzw. 0,60. Wie erwartet, gab es nach dem Kontrollzeitraum keine Verbesserung des SCL-90-Scores in der Crossover-Gruppe.

Beurteilung der Lebensqualität Der SF-36-Score verbesserte sich signifikant nach HBOT in der behandelten Gruppe (mittlere Veränderung $0,34 \pm 0,33$, $p < 0,01$) und in der Crossover-Gruppe nach HBOT (mittlere Veränderung $0,23 \pm 0,39$, $p = 0,05$). Die Effektstärken waren groß: Cohens D-Messungen betragen 1,0 bzw. 0,58. Wie erwartet, gab es keine Verbesserung des SF-36-Scores in der Crossover-Gruppe nach dem Kontrollzeitraum.

Untersuchung der relativen Veränderungen Ähnlich wie bei den schmerzbezogenen Scores gibt es auch bei den FIQ-, SCL-90- und SF-36-Scores eine hohe Variabilität von Patient zu Patient. Daher haben wir auch die Wirkung des HBOT auf die relativen Veränderungen dieser Werte untersucht. Die in [Bild 5](#) zeigen signifikante Verbesserungen in allen Scores nach der Behandlung für beide Gruppen. In der [S1-Datei](#) zeigen wir einen Vergleich zwischen den relativen Veränderungen von FIQ, SCL-90 und SF-36 während der kombinierten und der Behandlungszeiträume für die Patienten in der Crossover-Gruppe (siehe Definition im Abschnitt Wirkung auf den Schmerz oben).



[Bild 5](#)

Bewertung der mittleren relativen Veränderungen der FIQ-, SCL-90- und SF-36-Werte.

Die Abbildungen zeigen die mittleren relativen Veränderungen und Standardfehler in den drei Messgrößen für die Crossover-Gruppe nach der Kontrollperiode (grün) und nach HBOT (blau) und für die behandelte Gruppe nach HBOT (rot). A) Mittlere relative Veränderungen und Standardfehler in der körperlichen Funktion, die durch den FIQ-Score bewertet werden. B) Mittlere relative Veränderungen und Standardfehler in der psychischen Belastung, die durch den SCL-90-Score bewertet wird. c) Mittlere relative Veränderungen und Standardfehler in der Lebensqualität, die durch den SF-36-Score bewertet werden.

SPECT-Bewertungen von Veränderungen der Gehirnaktivität

Motivation Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurden in früheren Studien SPECT-Bilder von FMS-Patienten mit denen von gesunden Probanden verglichen. Die Studien zeigten einen bemerkenswerten Unterschied in der Gehirnaktivität zwischen den beiden Gruppen. Insbesondere fanden sie heraus, dass FMS mit einer erhöhten Aktivität im somatosensorischen Kortex und einer reduzierten Aktivität im frontalen, cingulären, medialen temporalen und

Kleinhirnkortikum assoziiert ist [[11](#), [12](#)]. Diese Ergebnisse liefern eine ausgezeichnete unabhängige Kontrollreferenz, mit der Veränderungen der Gehirnaktivität nach HBOT verglichen werden sollten.

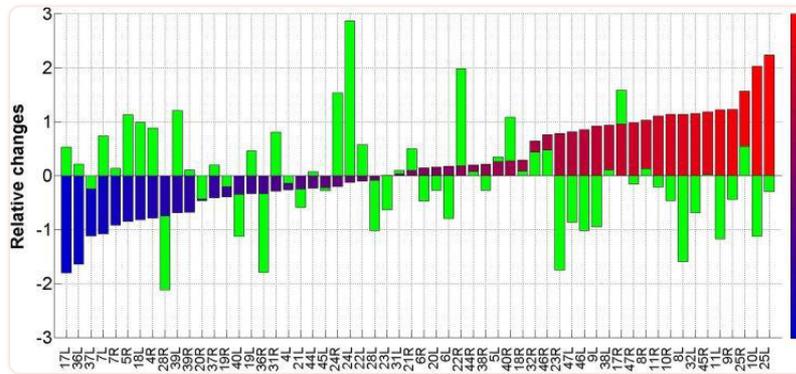
Vergleich innerhalb der Gruppe und zwischen Gruppen Der Crossover ermöglicht zwei Arten von Vergleichen: 1. innerhalb der Gruppe – zwischen den Veränderungen der FMS-Symptome und der Gehirnaktivität während des Kontrollzeitraums und während des Behandlungszeitraums bei den gleichen Patienten (der Crossover-Gruppe). 2. Zwischen den Gruppen – zwischen den Veränderungen während der Behandlung bei Patienten der Crossover-Gruppe im Vergleich zu Patienten der behandelten Gruppe. Noch überzeugender war die Übereinstimmung, die wir zwischen den Gehirnarealen fanden, deren Aktivität nach den HBOT-Sitzungen zu- oder abnahm, und den Gehirnarealen, von denen in früheren Studien gezeigt wurde, dass sie bei FMS-Patienten im Vergleich zu normalen Probanden eine reduzierte/verstärkte Aktivität aufwiesen. Um eine höhere Validität zu erreichen, wurden die Symptombewertung und die SPECT-Analyse von verblindeten Evaluationen und Evaluatoren durchgeführt: Die Tests des FMS-Zustands wurden mit computergestützten validierten Methoden durchgeführt und die SPECT-Analyse war blind für die Teilnahme der Patienten an der behandelten / Crossover-Gruppe.

Bei allen Patienten wurde eine Assoziations-Hirn-SPECT-Bildgebung durchgeführt und ausgewertet. Die Patienten in der behandelten Gruppe hatten zwei SPECT-Bildgebungen (vor und nach der Behandlung) und die Patienten in der Kontrollgruppe hatten drei SPECT-Bildgebungen (vor und nach der Kontrolle und nach der Behandlung). Ein Patient aus der Kontrollgruppe verpasste die SPECT-Bildgebung nach der Kontrolle (daher haben wir 23 Ergebnisse für die SPECT-bewertete Gehirnaktivität während des Kontrollzeitraums). In [S2 File](#) präsentieren wir detaillierte Ergebnisse der SPECT-Bildgebung für alle Brodmann-Areale (BAs) aller getesteten Patienten. Die NeuroGam-Software, die verwendet wird, um die SPECT-Messungen in Brodmann-Bereiche zu normalisieren und zu mitteln, schließt BAs mit kleinem Volumen aus den verfügbaren Daten aus, um inkonsistente Ergebnisse zu vermeiden. Daher wurden die folgenden BAs in dieser Studie nicht bewertet: Bilateral 1, 2, 3, 12, 26, 29, 30, 33, 34, 35, 41, 42, 43, 48, 52.

Assoziation vs. Korrelation Wir verwenden ausdrücklich den Begriff "Assoziation" anstelle von "Korrelation", da direkte mathematische Korrelationen zwischen den physiologischen Veränderungen und den Veränderungen der Gehirnaktivität schlecht definiert sind - es gibt keine Eins-zu-eins-Entsprechung zwischen den Brodmann-Arealen und den physiologischen Funktionen, da jede physiologische Funktion von Orten ausgeführt werden kann, die über mehrere Brodmann-Bereiche verteilt sind und umgekehrt. Wir möchten betonen, dass selbst in den Fällen, in denen Korrelationen definiert und berechnet werden können, Korrelationen keine Kausalität offenbaren. Darüber hinaus wird aus biologischer Sicht erwartet, dass die Veränderungen der Gehirnaktivität physiologische Veränderungen verursachen, die wiederum zu zusätzlichen Veränderungen der Gehirnaktivität führen können. Daher war es unser Ziel, zwischen den Veränderungen der Gehirnaktivität und den physiologischen Veränderungen keine mathematischen Korrelationen aufzuzeigen.

BA-Histogramm der mittleren relativen Veränderungen Um die Ergebnisse zusammenzufassen und zu bewerten, konstruierten wir Histogramme der mittleren relativen Veränderungen, $\langle R_{\text{Veränderung}} \rangle$ (n) für jede Brodmann-Fläche (n). So konstruieren Sie die in [Bild 6](#) berechneten wir für jeden Patienten (i) die relative Veränderung der SPECT-gemessenen Hirnaktivität,

$R_{\text{Veränderung}}(i,n)$ in jeder Phase der Prüfung (siehe Abschnitt [Methoden](#)). Dann berechneten wir die durchschnittlichen Änderungen, $\langle R_{\text{Veränderung}} \rangle(n)$ für die 41 Patienten (von 48) aus der behandelten Gruppe und der Crossover-Gruppe, die eine signifikante Verbesserung der FMS-Symptome nach HBOT zeigten (die im Methodenabschnitt erwähnte Reaktionsgruppe) und ordneten die Ergebnisse von der am stärksten reduzierten bis zur am stärksten erhöhten Aktivität. Die Veränderungen der BAs der Ansprechgruppe nach HBOT wurden mit denen der Patienten in der Crossover-Gruppe während des Kontrollzeitraums verglichen.



[Bild 6](#)

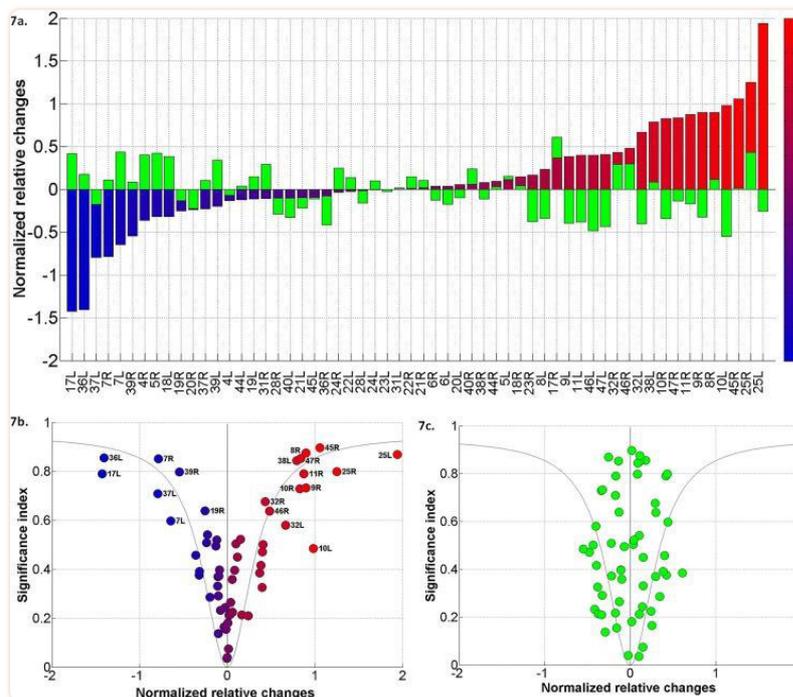
BA-Histogramm der mittleren relativen Veränderungen.

Die Abbildung zeigt das Histogramm, wie es im Text erläutert wird. Die Y-Achse zeigt die mittlere relative Änderung $\langle R_{\text{Veränderung}} \rangle(n)$ für den Brodmann-Bereich, der in der X-Achse angegeben ist. Die Ergebnisse für die Patienten der Ansprechgruppe nach der HBOT-Periode sind von hellblau (BA mit der stärksten Aktivitätsreduktion) bis hellrot (BA mit der höchsten Aktivitätserhöhung) eingefärbt. Die grünen Balken entsprechen den mittleren relativen Veränderungen bei den Patienten der Crossover-Gruppe nach dem Kontrollzeitraum.

Zur Quantifizierung der in [Bild 6](#) Um die statistische Signifikanz zu veranschaulichen, haben wir auch die Pearson-Korrelationen für die folgenden vier Kombinationen berechnet. 1. Die Korrelationen zwischen den Vektoren der mittleren relativen Veränderungen für die Antwortgruppe und den Vektoren für die Crossover-Gruppe während des Kontrollzeitraums. 2. Die Korrelationen zwischen den mittleren relativen Veränderungen während der Behandlung für die Gruppe von 41 Respondern und denen für die Gruppe von 7 Non-Respondern. 3. Die Korrelationen zwischen den mittleren relativen Veränderungen während der Behandlung für die gesamte Ansprechgruppe und denen für die Responder aus der behandelten Gruppe. 4. Die Korrelationen zwischen den mittleren relativen Veränderungen während der Behandlung für die gesamte Ansprechgruppe und denen für die Responder aus der Crossover-Gruppe. Die Korrelationen für die vier Kombinationen betragen -0,25, -0,05, 0,77 bzw. 0,68.

Normalisiertes BA-Histogramm der mittleren relativen Veränderungen In [Abb. 7A](#) Wir zeigen ein Histogramm, das dem oben genannten ähnlich ist, in dem wir jedoch die mittleren relativen Änderungen jedes BA (n) durch den entsprechenden Signifikanzindex I normalisiert haben, $\sigma(n)$ wie im Abschnitt "Methoden" definiert und erläutert. Um den Effekt der Normalisierung besser untersuchen zu können, haben wir 2-dimensionale Streudiagramme des Signifikanzindex im

Vergleich zu den normalisierten relativen Änderungen erstellt. In [Abb. 7B](#) Wir zeigen die Ergebnisse für die Patienten in der Ansprechgruppe nach der HBOT-Periode; in [Abb. 7C](#) Wir zeigen die Ergebnisse für die Patienten in der Crossover-Gruppe nach dem Kontrollzeitraum. Der Vergleich zwischen den beiden Streudiagrammen zeigt, dass nach der Behandlung auch die Brodmann-Areale, die große Veränderungen in der Hirnaktivität aufweisen, hohe Signifikanzfaktoren aufweisen (siehe [Abb 6](#) und [7 Mrd.](#)). Im Gegensatz dazu ist der Vergleich von [Abb. 7C und 7A](#) zeigt, dass nach der Kontrollperiode der Signifikanzindex für Brodmann-Areale, die große Veränderungen in der Gehirnaktivität aufweisen, niedrig ist. Die Korrelationen für die vier oben genannten Kombinationen, die für die normalisierten mittleren Veränderungen berechnet wurden, betrugen -0,28, -0,09, 0,66 bzw. 0,61.



[Bild 7](#)

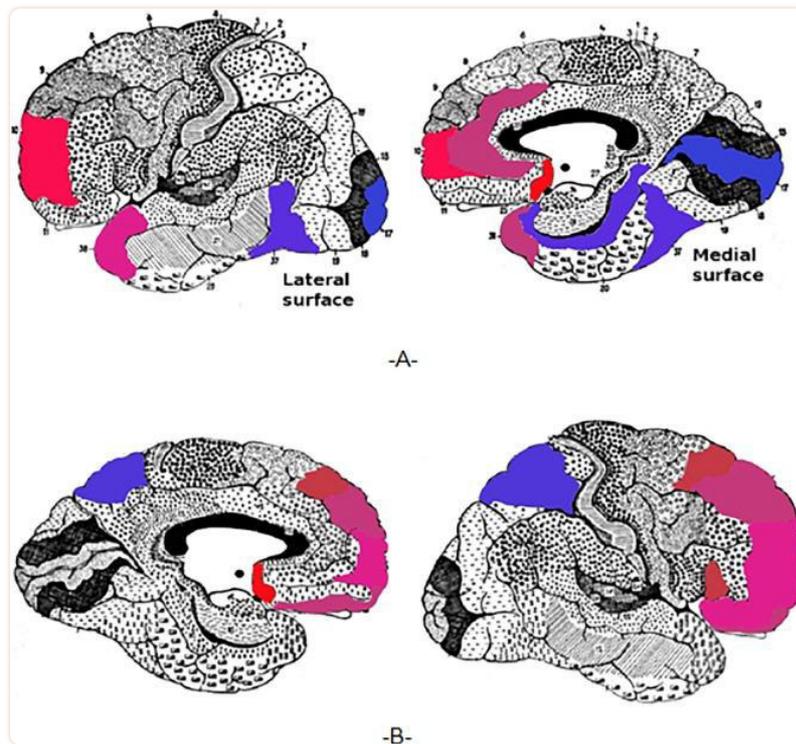
Die Auswirkung der Signifikanzindex-Normalisierung.

A) Normalisiertes BA-Histogramm der mittleren relativen Veränderungen. Die Abbildung ist in etwa wie folgt [Bild 6](#) aber die Y-Achse ist für die normalisierten Werte, also für $I_{\sigma}(n) \cdot \langle R_{\text{Veränderung}} \rangle (n)$ und nicht für $\langle R_{\text{Veränderung}} \rangle (n)$, die in [Bild 6](#). Die BAs innerhalb der Rechtecke sind diejenigen mit normalisierten mittleren relativen Änderungen kleiner als -0,6 oder größer als +0,6. B) Das zweidimensionale Streudiagramm $I_{\sigma}(n)$ vs. $I_{\sigma}(n) \cdot \langle R_{\text{Veränderung}} \rangle (n)$ für die Patienten der Ansprechgruppe nach der HBOT-Periode. C) Ähnliches Streudiagramm für die Patienten in der Crossover-Gruppe nach dem Kontrollzeitraum. Der Farbcode in (B) und (C) ist derselbe wie in (A). Die trichterförmige schwarze Kurve ist eine Anpassung der Ergebnisse in (B) an eine reziproke Lorentzsche Kurve: $f(x) = \{X_{\text{max}} \cdot \gamma \cdot [\pi \cdot (\gamma^2 + x^2)]^{-1}\}$ mit $X_{\text{max}} = 0.95$, $\gamma = 0.335$.

Bewertung der Ergebnisse

Die Ergebnisse in [Bild 7](#) zeigen mehrere unterschiedliche Brodmann-Areale mit signifikanten normalisierten Veränderungen der Gehirnaktivität nach der HBOT-Periode. Genauer gesagt, in der Ansprechgruppe zeigten 10 BAs über +0,6 normalisierte mittlere Veränderungen

(Hyperperfusion) und 5 BAs zeigten unter $-0,6$ normalisierte mittlere Veränderungen (Hypoperfusion) nach der HBOT-Periode. Im Gegensatz dazu sind die normalisierten mittleren Veränderungen der Hirnaktivität für alle BAs innerhalb des Bereichs $(-0,6 - +0,6)$ nach der Kontrollperiode der Patienten in der Crossover-Gruppe gestreut. Darüber hinaus ändert sich die Streuung des normalisierten Mittelwerts, nachdem HBOT in eine bestimmte Trichterformverteilung passt ([Abb. 7B](#)), die sich signifikant von der Verteilung nach dem Kontrollzeitraum ([Abb. 7C](#)). In [Bild 8](#) Wir zeigen eine Projektion der oben genannten Befunde auf die Brain Maps. Zur Verdeutlichung haben wir den gleichen Farbcode wie in [Bild 7](#).



[Bild 8](#)

Projektion der signifikanten Veränderungen auf den Gehirnkarten.

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der normalisierten mittleren Veränderungen, wie sie auf den Gehirnkarten projiziert werden, linke BAs (A) und rechte BAs (B). Wir haben die BAs, die signifikante Veränderungen in der Aktivität zeigen, mit dem gleichen Farbcode wie in den Abbildungen eingefärbt [6](#) und [7](#) - von hellblau (BA mit der stärksten Aktivitätsreduktion) bis hellrot (BA mit der höchsten Aktivitätserhöhung).

Die Ergebnisse zeigten, dass nach der HBOT-Periode verbesserte Patienten (Responder) eine erhöhte Aktivität von BAs im Frontallappen (25L+R, 10L+R, 47R, 45R, 11R, 9R, 8R) und in BA 38L sowie eine reduzierte Aktivität von BAs im hinteren Gehirn (7L+R, 37L, 36L, 17L) aufweisen. Wie bereits erwähnt, haben frühere Studien gezeigt, dass FMS-Patienten die Gehirnaktivität bei BAs im frontalen Kortex und die Aktivität im hinteren Gehirn erhöht haben ^{11, 12}. Wir fanden heraus, dass nach der Behandlung BAs im hinteren Gehirn eine reduzierte Aktivität und BAs im frontalen Kortex eine erhöhte Aktivität zeigen. Daher deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die hyperbare Sauerstofftherapie bei FMS-Patienten zu positiven Veränderungen der Gehirnaktivität bestimmter BAs führt, von denen bekannt ist, dass sie bei diesen Patienten eine abnormale Aktivität aufweisen.

Im nächsten Abschnitt erwähnen wir, dass die Besserung infolge von HBOT zu einer signifikanten Verringerung der Einnahme von Schmerzmitteln durch die Patienten führte. Prinzipiell kann ein Teil der beobachteten Veränderungen in der SPECT-Bildgebung mit den Veränderungen in der Einnahme von Schmerzmitteln assoziiert sein. Obwohl diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, halten wir sie für unwahrscheinlich. Zunächst stellen wir fest, dass die Patienten seit langem (Jahre) Schmerzmittel einnehmen. Die Einnahme der Medikamente linderte die Schmerzen, kehrte aber den Zustand nicht um, während HBOT den Zustand umkehrte. Auch die Veränderungen in der Gehirnaktivität, wie sie durch das SPECT erkannt wurden, fielen mit einer Verbesserung der FMS-Symptome zusammen, so dass die meisten Patienten die Einnahme von Schmerzmitteln reduzieren oder ganz einstellen konnten. Mit anderen Worten, die plausible Kausalkette ist, dass die Veränderungen der Gehirnaktivität durch das HBOT induziert wurden, diese Veränderungen linderten die FMS-Symptome und linderten die Schmerzen, was zu einem verminderten Bedarf an Schmerzmitteln führte.

Veränderungen in der Einnahme von schmerzbezogenen Medikamenten

Die Schmerzlinderung infolge von HBOT führte in beiden Gruppen zu einer signifikanten Abnahme der Einnahme von Analgetika durch die Patienten. Genauer gesagt, 9 Patienten aus der behandelten Gruppe erhielten vor HBOT eine chronische tägliche Medikation mit Analgetika (5 nahmen zwei verschiedene Medikamente ein und 4 nahmen eines). Nach dem HBOT wurden 3 Patienten vollständig von der Medikation abgesetzt, 3 von 5 setzten die Einnahme von zwei Medikamenten fort und 3 von 4 setzten die Einnahme eines Medikaments fort, $p = 0,02$. In der Crossover-Gruppe erhielten 12 Patienten vor der HBOT eine chronische tägliche Medikation von Analgetika (2 mit zwei Medikamenten und 10 mit einem Medikament). Alle nahmen die Medikamente während des Kontrollzeitraums weiter ein. Infolge der HBOT-Periode hörten 5 Patienten auf, Medikamente zu nehmen, und alle anderen 7 Patienten nahmen ein Medikament ein, $p = 0,02$. In Bezug auf die chronische Einnahme von Antidepressiva setzten die 7 Patienten, die vor der HBOT chronisch behandelt wurden, in der behandelten Gruppe ihre Medikamente am Ende der Behandlung fort. In der Crossover-Gruppe setzten von den 12 Patienten, die zu Beginn und während des Kontrollzeitraums mit Antidepressiva behandelt wurden, 8 ihre Medikamente nach den HBOT-Behandlungen fort, $p = 0,04$.

Sicherheit und Nebenwirkungen

Fünf Patienten entschieden sich, den HBOT aufgrund von Schwindel, Klaustrophobie und der Unfähigkeit, den Ohrdruck durch "Ohrpumpen" einzustellen, abzusetzen. Dreizehn Patienten hatten ein leichtes Barotrauma, das sich spontan auflöste und sie nicht daran hinderte, das Behandlungsprotokoll abzuschließen.

Bemerkenswert ist, dass 14 Patienten (29%) über eine Zunahme der Schmerzen/Empfindungen während der ersten 10-20 Sitzungen berichteten. Am Ende der HBOT-Periode erfahren jedoch alle diese Patienten eine signifikante Verbesserung der Schmerzen und Verbesserungen der verschiedenen bewerteten Parameter in dieser Studie im Vergleich zum Ausgangswert.

Diskussion

Wir präsentierten eine prospektive klinische Studie zur aktiven Kontrolle zur Bewertung der Wirkung von HBOT bei Patientinnen im Alter von 21 bis 67 Jahren mit chronischem FMS. Die Zeitspanne von der FMS-Diagnose bis zur Rekrutierung der Studie betrug 2 bis 22 Jahre (Mittelwert 6,5 Jahre). Es wurde ein Crossover-Ansatz gewählt, um das HBOT-inhärente Scheinkontrollproblem zu überwinden (siehe [Diskussion](#) weiter unten). Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Eine, die behandelte Gruppe, erhielt zwei Monate HBOT; Die andere, die Kontrollgruppe, wurde in diesen zwei Monaten nicht behandelt und erhielt in den folgenden zwei Monaten eine Behandlung. Der Vorteil des Crossover-Ansatzes ist die Möglichkeit eines dreifachen Vergleichs – zwischen Behandlungen in zwei Gruppen, zwischen Behandlung und keiner Behandlung in derselben Gruppe und zwischen Behandlung und Nichtbehandlung in verschiedenen Gruppen.

Die Veränderungen in allen Messgrößen (Schmerzschwelle, Anzahl der Tenderpunkte, FIQ, SCL-90 und SF-36) wurden durch detaillierte computergestützte Auswertungen bewertet und mit Veränderungen der Gehirnaktivität verglichen, die durch SPECT-Bildgebung gewonnen wurden. Der HBOT führte in beiden Gruppen zu ähnlich signifikanten Verbesserungen. In der Crossover-Gruppe wurden während der Nicht-Behandlungsphase keine signifikanten Veränderungen festgestellt. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Befunden von Yildiz et al. überein [\[27\]](#). Die Analyse der Bildgebung des Gehirns zeigte eine signifikant erhöhte neuronale Aktivität nach einer zweimonatigen HBOT-Periode im Vergleich zur Kontrollperiode.

Funktionalität des Gehirns

Was die Ergebnisse besonders überzeugend macht, ist die gute Übereinstimmung zwischen den physiologischen Verbesserungen und den Veränderungen der Gehirnfunktionalität, wie sie durch die SPECT-Scans erkannt werden, sowie die gute Übereinstimmung mit der abnormalen Gehirnaktivität von FMS-Patienten. Wie in der Einleitung dargestellt, zeigte der Vergleich zwischen Gehirnaktivitäten von gesunden Probanden und FMS-Patienten, der durch SPECT-Bildgebung beurteilt wurde, eine höhere Aktivität im somatosensorischen Kortex und eine reduzierte Aktivität im frontalen, cingulären, medialen temporalen und zerebellären Kortex bei FMS-Patienten [\[11, 12\]](#). Wir haben auch erwähnt, dass diese Ergebnisse mit früheren Studien übereinstimmen, die auf fMRT-Bildgebung basieren [\[13\]](#). Die speziell entwickelten Analysen der HBOT-Bildgebung zeigten, dass die Verbesserungen des Syndromstatus mit Veränderungen in den Mustern der Gehirnaktivität gegenüber denen gesunder Probanden einhergingen. Genauer gesagt, bei den Response-Patienten führten HBOT-Sitzungen zu einer Verringerung der Gehirnaktivität im somatosensorischen Kortex und zu einer Verstärkung der Gehirnaktivität in den frontalen, cingulären, medialen temporalen und zerebellären Kortexen.

HBOT kann abnorme Gehirnaktivität korrigieren

Das Ausmaß der Schmerzempfindungen wird durch die sensorische Aufzeichnung und die Informationsverarbeitung (Interpretation) auf höherer Ebene im Gehirn bestimmt. Beweise aus früheren Studien deuten darauf hin, dass der Schmerz bei Fibromyalgie in erster Linie auf Anomalien in der Funktion der Schmerzverarbeitungswege zurückzuführen ist. In einfachen Worten kann es als Übererregbarkeit der Schmerzverarbeitungswege und Unteraktivität der hemmenden Schmerzbahnen im Gehirn beschrieben werden, was dazu führt, dass das betroffene Individuum Schmerzen erfährt. In der vorliegenden Studie fanden wir heraus, dass HBOT

chronisch abnorme Gehirnaktivität korrigieren kann – die Aktivität hyperaktiver Regionen (hauptsächlich posteriore Regionen) verringern und die Aktivität von unteraktiven Regionen (hauptsächlich frontale Bereiche) erhöhen kann, in guter Übereinstimmung mit dem aktuellen Wissen über die Reaktion des Gehirns auf Schmerzen.

Genauer gesagt, Gehirnareale, die als Reaktion auf Schmerzen aktiviert werden, sind S1, S2 (BA 1, 2 und 3), Inselrinde, anteriorer cingulärer Kortex (ACC), präfrontaler Kortex (PFC) und Thalamus [44]. Die Antizipation von Schmerzen aktiviert die vordere Insula, ACC und PFC. Es wurde auch gezeigt, dass rostrales ACC bei der Analgesie aktiviert wird [45]. Die Wirkung des ACC auf die Schmerzverarbeitung ist unklar, aber eine Option, die vorgeschlagen wurde, ist, dass die Freisetzung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA und / oder Opioide die Erregbarkeit von ACC-Neuronen reduziert, die absteigende Innervationen direkt oder indirekt an rostrale ventromediale Medulla-Neuronen senden [45]. Folglich kann dies dazu führen, dass weniger Schmerzinformationen vom Rückenmark zum Gehirn gelangen. So kann die Aktivierung des ACC und anderer frontaler Bereiche verhindern, dass Schmerzinformationen aus dem Rückenmark das Gehirn erreichen und somit die Aktivierung in den rostralen Bereichen, die diese Informationen erhalten, reduzieren.

Auf der Suche nach neuem Verständnis

Frühere Studien lieferten überzeugende Beweise dafür, dass HBOT Neuroplastizität induzieren kann, die zur Reparatur chronisch beeinträchtigter Gehirnfunktionen und zu einer verbesserten Lebensqualität bei Patienten nach Schlaganfall und Post-mTBI-Patienten mit verlängertem Post-Concussion-Syndrom führt, auch Jahre nach der Hirnverletzung [18–20]. HBOT kann die Reparatur von Hirnschäden infolge von Schlaganfall und SHT über eine Reihe komplizierter Mechanismen mit sich bringen [18, 19, 46]. Zum Beispiel ist bekannt, dass HBOT den vaskulären Reparaturmechanismus initiieren und den zerebralen Gefäßfluss verbessern, die Regeneration der axonalen weißen Substanz induzieren, das axonale Wachstum stimulieren, die Integrität der Blut-Hirn-Schranke fördern und Entzündungsreaktionen sowie Hirnödeme reduzieren kann [24, 46–52]. Auf zellulärer Ebene kann HBOT den Zellstoffwechsel verbessern, die Apoptose reduzieren, oxidativen Stress lindern und den Gehalt an Neurotrophinen und Stickstoffmonoxid durch die Verbesserung der mitochondrialen Funktion sowohl in Neuronen als auch in Gliazellen erhöhen und sogar die Neurogenese endogener neuraler Stammzellen fördern [24, 46–52]. Bei FMS-Patienten könnte angenommen werden, dass Gliazellen eine integrale Rolle bei der Pathogenese der zentralen Sensibilisierung und des chronischen Schmerzes spielen [53, 54]. Daher ist es plausibel, dass eine Erhöhung der Sauerstoffkonzentration durch HBOT den Gehirnstoffwechsel und die Gliafunktion verändern kann, um die FMS-assoziierte abnorme Aktivität des Gehirns zu korrigieren. Es wurde bereits gezeigt, dass die Exposition gegenüber hyperbarem Sauerstoff bei verschiedenen Zuständen und Pathologien eine signifikante entzündungshemmende Wirkung induziert [21–24]. Daher wurde auch gezeigt, dass repetitive HBOT Schmerzen abschwächen kann, indem sie die Produktion von Gliazell-Entzündungsmediatoren reduziert [25, 26]. Es kann aufschlussreich sein, in zukünftige Studien zusätzliche Modalitäten der Gehirnüberwachung wie EEG, fMRT und DTI einzubeziehen und die Veränderungen der Gehirnreaktion auf die Schmerzstimulation zusätzlich zu den Bewertungen von Veränderungen in der Basisaktivität zu testen, wie es in dieser "Proof of Concept" -Studie getan wurde.

Eine unterstützende klinische Beobachtung für die Vorstellung, dass HBOT tatsächlich Neuroplastizität induziert und nicht nur eine "Schmerzmitteltherapie" ist, ist die Tatsache, dass eine signifikante Anzahl von Patienten während der ersten 10-20-Sitzung über eine Zunahme oder Veränderung der Schmerzempfindung berichtete. Infolge dieser Periode veränderter/erhöhter Schmerzempfindung berichteten die Patienten von einer umfassenderen Veränderung, die über die Schmerzlinderung hinausging, einschließlich einer Verbesserung der Schlafeigenschaften und der kognitiven Funktionen, mehr Energie für die täglichen Aufgaben und einer Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens. Die Verschlechterung der Symptome während der ersten Sitzung könnte mit HBOT-induzierten Stoffwechsel- und Schaltkreisveränderungen in Gehirnbereichen zusammenhängen, die mit der Schmerzinterpretation verbunden sind. Es kann Zwischenstadien im HBOT-induzierten Reparaturprozess des abnormalen Stoffwechsels und der Schaltkreise geben, in denen die Schmerzempfindung weiter verstärkt werden kann, bevor ein normaler Stoffwechsel und eine normale Schaltung erreicht werden. Derzeit ist dies jedoch nur eine plausible Idee, die zukünftige Studien erfordert. Dieses faszinierende Phänomen wurde nicht vorhergesehen, als die Studie entworfen wurde, so dass es nicht objektiv bewertet wurde. Weitere Studien sind notwendig, um dieses neu entdeckte Phänomen zu untersuchen.

Einschränkungen des Studiums

Die Studie unterliegt einigen Einschränkungen:

I. *Stichprobenumfang*. Es ist klar, dass größere klinische Studien erforderlich sind, um die hier vorgestellten Ergebnisse zu bestätigen. Neben der statistischen Diskussion über die Berücksichtigung der Stichprobengröße im Studienprotokoll (S1) war eine weitere Überlegung für die Aufnahme von sechzig Patienten in ein einziges klinisches Zentrum unser Versuch, zwischen zwei widersprüchlichen Einschränkungen zu optimieren: 1. Die Notwendigkeit einer vielfältigen Population, die behandelt wird, um die Ergebnisse für eine heterogenere Gruppe von Patienten zu verallgemeinern. 2. Die Notwendigkeit, physiologische Auswertungen für jeden der teilnehmenden Patienten durchzuführen, einschließlich wiederholter metabolischer Bildgebung des Gehirns. Weitere Studien sind in mehreren klinischen Zentren erforderlich, um die Ergebnisse in einer größeren heterogenen Patientenpopulation zu bewerten.

II. *Diagnostische Kriterien*. Wie bereits erwähnt, ist es wichtig, die richtigen diagnostischen Kriterien für FMS auszuwählen. Während die Studie im Jahr 2010 begann, wurden ihr Design und ihre Anwendung früher durchgeführt – lange bevor die neuen Kriterien von Wolfe et al. [6] vorgeschlagen und akzeptiert wurden. Im Bewusstsein der bereits erwähnten Einschränkungen, die mit den ACR-Kriterien von 1990 verbunden sind, haben wir die Ausschreibungspunkte jedoch quantitativ bewertet und zusätzliche funktionelle Beeinträchtigungen sowie psychische Belastungen und Bewertungen der Lebensqualität einbezogen. Rückblickend kann die von uns verwendete Bewertung als eine Kombination der Kriterien von 1990 und 2010 betrachtet werden. Zukünftige Studien könnten jedoch die Verwendung der neuen Kriterien von 2010 in Betracht ziehen.

III. *Keine Doppelverblindung*: Während die Einteilung in zwei Untergruppen zufällig erfolgte, ebenso wie die physiologischen Auswertungen und die SPECT-Auswertungen, wurden die Patienten aufgrund der oben genannten Placebo-Überlegungen nicht verblindet. Die nicht verblindete Identität der Patienten gegenüber den Untersuchern kann sich auf die Fragebögen

zur Selbsteinschätzung (FIQ, SCL und SF-36) auswirken. Die Übereinstimmung zwischen den Verbesserungen, wie sie sich in den Fragebögen zur Selbsteinschätzung und in den Schmerzschwellen und den SPECT-Analysen des Gehirns widerspiegelten, die verblindet durchgeführt wurden, untermauert die klinischen Befunde weiter. Darüber hinaus liefert der Zusammenhang zwischen den anatomischen Lokalisationen der Veränderungen im Hirnstoffwechsel, wie sie durch das SPECT nachgewiesen wurden, und den klinischen Befunden eine wichtige Validierung der Bewertung.

IV. *Scheinkontrolle*. Es gibt eine inhärente Schwierigkeit bei der Handhabung der Scheinkontrolle in HBOT-Studien, wie in der Einleitung erwähnt und weiter unten beschrieben.

V. *Vergleichende Studien*. Zukünftige Studien sind erforderlich, um HBOT mit anderen therapeutischen Interventionen für FMS-Patienten zu vergleichen

Das Dilemma der Scheinkontrolle

Die hyperbare Sauerstofftherapie umfasst zwei Wirkstoffe: Druck und Sauerstoff [46, 55]. Die Verwendung von Druck ist für die Erhöhung des Plasmasauerstoffs vorgesehen, aber die Druckerhöhung allein kann signifikante Auswirkungen auf zellulärer Ebene haben, insbesondere in Organen, die druckregulierend sind, wie Gehirn und Nieren [56–60]. Insbesondere kann jede Erhöhung des Schädeldrucks einen signifikanten Einfluss auf Neuronen, Gliazellen und die Funktion von Endothelzellen haben [56, 57, 60]. Zusammenfassend deuten zahlreiche Beobachtungen darauf hin, dass kleine Druckerhöhungen bei normalem oder sogar reduziertem Sauerstoffgehalt nicht als Placebo dienen können, da sie mindestens einen der beiden Wirkstoffe von HBO aktivieren.² Therapie – Druck und Sauerstoffgehalt im Gewebe.

Um das Druckgefühl zu erzeugen, muss der Kammerdruck 1,3 Atm abs oder höher betragen. Dies führte dazu, dass mehrere Studien fälschlicherweise HBO verwendeten.² Behandlung bei 1,3 Atm mit normaler Luft als Scheinkontrolle, wobei die Tatsache übersehen wird, dass unter solchen Bedingungen der Sauerstoffgehalt des Gewebes um mehr als 50% ansteigen kann, was möglicherweise zu signifikanten physiologischen Effekten aufgrund des erhöhten Drucks und der Sauerstoffversorgung des Gewebes führt. Daher sollten solche Dosen als Dosisvergleichsstudie und nicht als Scheinkontrolle betrachtet werden, wie es von Mukherjee *et al.* richtig getan wurde. Die zeigten, dass 1,3 Atm mit normaler Luft bei der Behandlung von Kindern mit CP wirksam ist [61].

Wie in der Einleitung erwähnt, haben wir, um das inhärente Scheinkontrollproblem zu umgehen, den Crossover-Ansatz gewählt, der bereits erfolgreich eingesetzt wurde, um die neurotherapeutischen Effekte von HBOT zu testen [18, 19, 55, 62]. Es ist klar, dass der "Placebo-Effekt" durch den Crossover-Ansatz nicht vollständig aufgelöst wird, aber was die Ergebnisse fundierter macht und darauf hindeutet, dass die Verbesserungen wahrscheinlich kein Placebo-Effekt sind, sind die folgenden: 1. Nur die Responder zeigten signifikante Veränderungen in der Gehirnaktivität, und die Veränderungen korrigierten die bekannte Anomalie in der Gehirnaktivität von FMS-Patienten. 2. Unerwarteterweise verschlechterten sich die Symptome bei vielen Patienten während der ersten 20 Sitzungen.

Blick in die Zukunft

Follow-up-Studien sind erforderlich, um die Dauerhaftigkeit der HBOT-Effekte auf FMS zu untersuchen. Es kann sein, dass einige Patienten mehr HBOT-Sitzungen benötigen. Die Frage, wie patientenspezifische Protokolle optimiert werden können, ist ein wichtiges Thema für die zukünftige Forschung. Wir gehen davon aus, dass die zukünftigen Sauerstoffdruck-Dosis-Wirkungs-Studien signifikante therapeutische Implikationen haben werden. Insbesondere kann auf der Grundlage früherer Studien bei mTBI-Patienten davon ausgegangen werden, dass bei einigen Patienten eine HBOT-Behandlung mit niedrigerem Druck und/oder niedrigerem Sauerstoffgehalt wirksam sein kann. Unsere Ergebnisse zu Veränderungen der Gehirnaktivität bei den ansprechenden Patienten deuten darauf hin, dass eine nicht-invasive Überwachung, z.B. durch EEG und fMRT, helfen kann, das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung zu beurteilen und personenspezifische Dosis-Wirkungs-Anpassungen zu entwickeln.

Schließlich

Diese Studie liefert Hinweise darauf, dass HBOT die Lebensqualität und das Wohlbefinden vieler FMS-Patienten verbessern kann. Es zeigt zum ersten Mal, dass HBOT Neuroplastizität induzieren und die Gehirnaktivität in schmerzbezogenen Bereichen von FMS-Patienten signifikant korrigieren kann. Darüber hinaus sind Studien erforderlich, um die optimale Dosis-Wirkungs-Kurve und den optimalen Behandlungszeitpunkt zu ermitteln. Die Beobachtung, dass Schmerzmerkmale schwanken und sich in den ersten 10 bis 20 Sitzungen vor ihrer Auflösung sogar verschlimmern können, verdient Aufmerksamkeit und zukünftige Untersuchungen. Da es derzeit keine Lösung für FMS-Patienten gibt und HBOT offensichtlich zu einer signifikanten Verbesserung führt, erscheint es sinnvoll, FMS-Patienten nach Möglichkeit jetzt von HBOT profitieren zu lassen, anstatt zu warten, bis zukünftige Studien abgeschlossen sind.

Ergänzende Informationen

S1 CONSORT Checkliste

CONSORT 2010 Checkliste.

(PDF-Datei)

[Klicken Sie hier, um weitere Daten anzuzeigen.](#) (136 KB, pdf)

S1 Einwilligungserklärung

Einwilligungserklärung.

(PDF-Datei)

[Klicken Sie hier, um weitere Daten anzuzeigen.](#) (181 KB, pdf)

S1-Datei

Zusätzliche Bewertung der innerhalb der Crossover-Gruppe.

(DOCX)

[Klicken Sie hier, um weitere Daten anzuzeigen.](#) (131K, docx)

S2-Datei

Zusätzliche Vergleiche zwischen Gruppen.

(DOCX)

[Klicken Sie hier, um weitere Daten anzuzeigen.](#) (448K, docx)

S1-Protokoll

Protokoll der klinischen Studie.

(PDF-Datei)

[Klicken Sie hier, um weitere Daten anzuzeigen.](#) (146 KB, pdf)

Bestätigungen

Wir danken Dr. Rachel Lev-Wiesel für die aufschlussreichen Diskussionen über die neurophysiologischen Auswirkungen von HBOT und die Hilfe bei der Datenanalyse. Wir danken den folgenden Personen für ihren wichtigen Beitrag zum Patientenmanagement während dieser Studie: Alona Esterin, Mazi Aski-Sela, Angela Chanimov, Malca Katovski, Lea Shkolnic, Eyal Malca, Vitali Triban. Wir danken Michal Ben-Jacob für ihre kritische Lektüre und Bearbeitung der beiden Versionen des Manuskripts.

Finanzierungsbescheid

Die Studie wurde durch den Forschungsfonds des Assaf-Harofeh Medical Center unterstützt. EB-J und G-S wurden durch ein Stipendium des Tauber-Familienfonds und des Maguy-Glass-Lehrstuhls für Physik komplexer Systeme unterstützt. Die Geldgeber spielten keine Rolle beim Studiendesign, bei der Datenerhebung und -analyse, bei der Entscheidung zur Veröffentlichung oder bei der Vorbereitung des Manuskripts.

Alle relevanten Daten befinden sich im Papier und in den unterstützenden Informationsdateien.

Referenzen

1. Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH. Die Wissenschaft der Fibromyalgie. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(9): 907–11. 10.4065/mcp.2011.0206 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Arnold LM, Crofford LJ, Mease PJ, Burgess SM, Palmer SC, Abetz L, et al. Patientenperspektiven auf die Auswirkungen von Fibromyalgie. *Patienten-Educ Couns.* 2008; 73(1): 114–20. 10.1016/j.pec.2008.06.005 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgie: von der Pathophysiologie zur Therapie. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(9): 518–27. 10.1038/nrrheum.2011.98 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Mease PJ. Chronischer weit verbreiteter Schmerz: von der peripheren zur zentralen Evolution. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011; 25(2): 133–9. 10.1016/j.berh.2011.04.001 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Wolfe F. Fibromyalgie. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(6): 715–6. 10.1002/art.24553 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. Das American College of Rheumatology vorläufige diagnostische Kriterien für Fibromyalgie und Messung der Symptomschwere. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(5): 600–10. 10.1002/acr.20140 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C., Goldenberg DL, et al. Das American College of Rheumatology 1990 Kriterien für die Klassifizierung von Fibromyalgie. Bericht des multizentrischen Kriteriausschusses. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(2): 160–72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. Die Assoziation oder Nicht-Assoziation der funktionellen somatischen Syndrome. *Psychosom Med.* 2007; 69(9): 855–9. [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Matthey A., Cedraschi C., Piguat V., Besson M., Chabert J., Daali Y, et al. Dualer Wiederaufnahmehemmer Milnacipran und Wirbelsäulenschmerzwege bei Fibromyalgie-Patienten: eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. *Schmerzmediziner.* 2013; 16(5): E553–62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Goldenberg DL. Multidisziplinäre Modalitäten bei der Behandlung von Fibromyalgie. *J Clin Psychiatrie.* 2008; 69 Suppl 2: 30–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Guedj E., Taieb D., Cammilleri S., Lussato D., de Laforte C., Niboyet J., et al. 99mTc-ECD-Hirnperfusion SPECT bei hyperalgetischer Fibromyalgie. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34(1): 130–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Guedj E., Cammilleri S., Niboyet J., Dupont P., Vidal E., Dropinski JP, et al. Klinische Korrelation von SPECT-Perfusionsanomalien im Gehirn bei Fibromyalgie. *J Nucl Med.* 2008; 49(11): 1798–803. 10.2967/jnumed.108.053264 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Funktionelle Magnetresonanztomographie zum Nachweis einer erweiterten Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgie. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(5): 1333–43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

14. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. Die Beziehung zwischen Depression, klinischem Schmerz und experimentellem Schmerz in einer chronischen Schmerzkohorte. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(5): 1577–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Uceyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Kleinfaserpathologie bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom. *Gehirn.* 2013; 136(Pt 6): 1857–67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Emad Y, Ragab Y, Zeinhom F, El-Khouly G, Abou-Zeid A, Rasker JJ. Hippocampus-Dysfunktion kann Symptome des Fibromyalgie-Syndroms erklären. Eine Studie mit Einzelvoxel-Magnetresonanztomographie. *J Rheumatol.* 2008; 35(7): 1371–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Wood PB, Ledbetter CR, Glabus MF, Broadwell LK, Patterson JC, 2. Platz. Hippocampus-Metabolitenanomalien bei Fibromyalgie: Korrelation mit klinischen Merkmalen. *J Schmerzen.* 2009; 10(1): 47–52. 10.1016/j.jpain.2008.07.003 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K, et al. Hyperbarer Sauerstoff induziert späte Neuroplastizität bei Patienten nach Schlaganfall - randomisierte, prospektive Studie. *PLoS One.* 2013; 8(1): E53716 10.1371/journal.pone.0053716 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, et al. Hyperbare Sauerstofftherapie kann das Post-Concussion-Syndrom Jahre nach leichter traumatischer Hirnverletzung verbessern - randomisierte prospektive Studie. *PLoS One.* 2013; 8(11): E79995 10.1371/journal.pone.0079995 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Boussi-Gross R, Golan H, Volkov O, Bechor Y, Hoofien D, Schnaider Beerli M, et al. Verbesserung von Gedächtnisstörungen bei Patienten nach Schlaganfall durch hyperbare Sauerstofftherapie. *Neuropsychologie.* 2014. [[PubMed](#)]
21. Bitterman N, Lahat N, Rosenwald T, Kinarty A, Melamed Y, Bitterman H. Wirkung von hyperbarem Sauerstoff auf die Gewebeverteilung von mononukleären Zelluntergruppen in der Ratte. *J Appl Physiol.* 1994; 77(5): 2355–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Bitterman N, Bitterman H, Kinarty A, Melamed Y, Lahat N. Wirkung einer einmaligen Exposition gegenüber hyperbarem Sauerstoff auf mononukleäre Blutzellen bei menschlichen Probanden. *Unterwasser Hyperb Med.* 1993; 20(3): 197–204. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Lee YS, Chio CC, Chang CP, Wang LC, Chiang PM, Niu KC, et al. Langzeithyperbarer Sauerstoff stimuliert die Neurogenese und schwächt die Entzündung nach ischämischem Schlaganfall ab. *Mediatoren entflammen.* 2013; 2013: 512978 10.1155/2013/512978 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Lin KC, Niu KC, Tsai KJ, Kuo JR, Wang LC, Chio CC, et al. Abschwächung der Entzündung, aber Stimulierung der Angiogenese und Neurogenese unter Verwendung von hyperbarem Sauerstoff bei Ratten mit Schädel-Hirn-Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72(3): 650–9. 10.1097/TA.0b013e31823c575f [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Hui J, Zhang ZJ, Zhang X, Shen Y, Gao YJ. Die wiederholte hyperbare Sauerstoffbehandlung mildert den gesamten adjuvans-induzierten Schmerz von Freund und reduziert die gliavermittelte Neuroinflammation im Rückenmark. *J Schmerzen.* 2013; 14(7): 747–58. 10.1016/j.jpain.2013.02.003 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Tai PA, Chang CK, Niu KC, Lin MT, Chiu WT, Lin CM. Abschwächung der experimentellen Rückenmarksverletzung durch hyperbaren Sauerstoff: Stimulierung der Produktion von vaskuloendothelialen und glialen Zelllinien-abgeleiteten neurotrophen Wachstumsfaktoren und Interleukin-10. *J Neurotrauma.* 2010; 27(6): 1121–7. 10.1089/neu.2009.1162 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, Keskin I, Ay H, Dursun H, et al. Eine neue Behandlungsmethode für das Fibromyalgie-Syndrom: hyperbare Sauerstofftherapie. *J Int Med Res.* 2004; 32(3): 263–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Peach G. Hyperbarer Sauerstoff und das Reflexsyndrom der sympathischen Dystrophie: ein Fallbericht. *Unterwasser Hyperb Med.* 1995; 22(4): 407–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Tuter NV, Danilov AB, Poliakova LV. [Die Behandlung eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms]. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsak.* 1997; 97(11): 33–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Kiralp MZ, Yildiz S, Vural D, Keskin I, Ay H, Dursun H. Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstofftherapie bei der Behandlung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms. *J Int Med Res.* 2004; 32(3): 258–62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Gu N, Niu JY, Liu WT, Sun YY, Liu S, Lv Y, et al. Hyperbare Sauerstofftherapie schwächt neuropathische Hyperalgesie bei Ratten und idiopathische Trigeminalneuralgie bei Patienten ab. *Eur J Schmerzen.* 2012; 16(8): 1094–105. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Wilson JR, Foresman BH, Gamber RG, Wright T. Hyperbarer Sauerstoff bei der Behandlung von Migräne mit Aura. *Kopfschmerzen.* 1998; 38(2): 112–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Di Sabato F, Rocco M., Martelletti P, Giacobozzo M. Hyperbarer Sauerstoff bei chronischen Cluster-Kopfschmerzen: Einfluss auf serotonerge Signalwege. *Unterwasser Hyperb Med.* 1997; 24(2): 117–22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Dall'Era MA, Hampson NB, Hsi RA, Madsen B, Corman JM. Hyperbare Sauerstofftherapie bei strahleninduzierter Proktopathie bei Männern, die wegen Prostatakrebs behandelt werden. *J Urol.* 2006; 176(1): 87–90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Yildiz S, Uzun G, Kiralp MZ. Hyperbare Sauerstofftherapie bei chronischer Schmerztherapie. *Curr Schmerz Kopfschmerz Rep.* 2006; 10(2): 95–100. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Chung E, Zelinski LM, Ohgami Y, Shirachi DY, Quock RM. Die hyperbare Sauerstoffbehandlung induziert bei Mäusen eine 2-Phasen-antinozizeptive Reaktion von ungewöhnlich langer Dauer. *J Schmerzen.* 2010; 11(9): 847–53. 10.1016/j.jpain.2009.12.004 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Gibbons CR, Liu S, Zhang Y, Sayre CL, Levitch BR, Moehlmann SB, et al. Beteiligung von Opioidrezeptoren im Gehirn an der anti-allodynschen Wirkung von hyperbarem Sauerstoff bei Ratten mit Ischiasnervquetsch-induzierten neuropathischen Schmerzen. *Gehirn-Res.* 2013; 1537: 111–6. 10.1016/j.brainres.2013.08.050 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Buskila D, Neumann L. Beurteilung der funktionellen Behinderung und des Gesundheitszustands von Frauen mit Fibromyalgie: Validierung einer hebräischen Version des Fibromyalgie-Impact-Fragebogens. *J Rheumatol.* 1996; 23(5): 903–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Peveler RC, Fairburn CG. Messung neurotischer Symptome mittels Selbstberichtsfrage: Validität des SCL-90R. *Psychol Med.* 1990; 20(4): 873–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. Die MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests der Datenqualität, der Skalierungsannahmen und der Zuverlässigkeit über verschiedene Patientengruppen hinweg. *Med Care.* 1994; 32(1): 40–66. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. Die MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometrische und klinische Tests der Validität bei der Messung von physischen und psychischen Gesundheitskonstrukten. *Med Care.* 1993; 31(3): 247–63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Neumann L., Berzak A., Buskila D. Messung des Gesundheitszustands bei israelischen Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom und weit verbreiteten Schmerzen und gesunden Personen: Nutzen der kurzen 36-Punkte-Gesundheitsumfrage (SF-36). *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 29(6): 400–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Jaszczak RJ, Chang LT, Stein NA, Moore FE. Ganzkörper-Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie mit zwei Szintillationskameras mit großem Sichtfeld. *Phys Med Biol.* 1979; 24(6): 1123–43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Mechanismen des menschlichen Gehirns zur Schmerzwahrnehmung und -regulation in Gesundheit und Krankheit. *Eur J Schmerzen.* 2005; 9(4): 463–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Petrovic P, Kalso E., Petersson KM, Ingvar M. Placebo und Opioid-Analgesie - Bildgebung eines gemeinsamen neuronalen Netzwerks. *Wissenschaft.* 2002; 295(5560): 1737–40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Efrati S, Ben-Jacob E. Reflexionen über die neurotherapeutischen Wirkungen von hyperbarem Sauerstoff. Expertenmeinung zu Neurotherapeutika. 2014. [[PubMed](#)]
47. Zhang JH, Lo T, Mychaskiw G, Colohan A. Mechanismen von hyperbarem Sauerstoff und Neuroprotektion bei Schlaganfall. *Pathophysiology.* 2005; 12(1): 63–77. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Gunther A., Kupperts-Tiedt L., Schneider PM, Kunert I., Berrouscho J., Schneider D., et al. Reduziertes Infarktvolumen und differentielle Wirkungen auf die Gliazellaktivierung nach hyperbarer Sauerstoffbehandlung bei Ratten-permanenter fokaler zerebraler Ischämie. *Eur J Neurosci.* 2005; 21(11): 3189–94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Chen Z., Ni P., Lin Y., Xiao H., Chen J., Qian G., et al. Läsion des visuellen Signalwegs und ihre Entwicklung während der hyperbaren Sauerstoffbehandlung: eine kühne fMRT- und DTI-Studie. *J Magn Reson Imaging.* 2010; 31(5): 1054–60. 10.1002/jmri.22142 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Huang L., Obenaus A. Überdruckbare Sauerstofftherapie bei Schädel-Hirn-Trauma. *Med Gas Res.* 2011; 1(1): 21 10.1186/2045-9912-1-21 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Neubauer RA, James P. Zerebrale Sauerstoffversorgung und das wiederherstellbare Gehirn. *Neurol Res.* 1998; 20 Suppl 1: S33–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Vlodavsky E, Palzur E, Soustiel JF. Die hyperbare Sauerstofftherapie reduziert die Neuroinflammation und die Expression der Matrix-Metalloproteinase-9 im Rattenmodell für traumatische Hirnverletzungen. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006; 32(1): 40–50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Milligan ED, Watkins LR. Pathologische und schützende Rollen von Gliazellen bei chronischen Schmerzen. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10(1): 23–36. 10.1038/nrn2533 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Schmidt HS. Aktivierte Mikroglia bei Nozizeption. *Schmerzmediziner.* 2010; 13(3): 295–304. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Efrati S., Ben-Jacob E. Wie und warum hyperbare Sauerstofftherapie Kindern mit Zerebralparese neue Hoffnung bringen kann - eine redaktionelle Perspektive. *Unterwasser Hyperb Med.* 2014; 41(2): 71–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Etzion Y, Grossman Y. Die druckinduzierte Depression der synaptischen Übertragung in der zerebellären Parallelfasersynapse beinhaltet die Unterdrückung von präsynaptischen Ca²⁺-Kanälen des N-Typs. *Eur J Neurosci.* 2000; 12(11): 4007–16. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Hanlo PW, Gooskens RJ, van Schooneveld M, Tulleken CA, van der Knaap MS, Faber JA, et al. Die Wirkung des intrakraniellen Drucks auf die Myelinisierung und die Beziehung zur neurologischen Entwicklung bei infantilem Hydrozephalus. *Dev Med Child Neurol.* 1997; 39(5): 286–91. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Berman S., Abu Hamad R., Efrati S. Mesangialzellen sind verantwortlich für die Orchestrierung der Nierenpodozytenverletzung im Zusammenhang mit maligner Hypertonie. *Nephrologie (Carlton).* 2013; 18(4): 292–8. 10.1111/nep.12043 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

59. Efrati S, Berman S, Goldfinger N, Erez N, Averbukh Z, Golik A, et al. Die verstärkte Produktion von Angiotensin II durch renale Mesangium ist verantwortlich für die Apoptose/Proliferation von Endothel- und Epithelzellen in einem Modell der malignen Hypertonie. *J Hypertonie*. 2007; 25(5): 1041–52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Johnson W, Nguyen ML, Patel R. Bluthochdruckkrise in der Notaufnahme. *Cardiol Clin*. 2012; 30(4): 533–43. 10.1016/j.ccl.2012.07.011 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Mukherjee A, Raison M, Sahni T, Arya A, Lambert J, Marois P, et al. Intensive Rehabilitation kombiniert mit hyperbarer Behandlung bei Kindern mit Zerebralparese: Eine kontrollierte Längsschnittstudie *Undersea Hyperb Med*. 2014. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Efrati S, Ben-Jacob E. Reflexionen über die neurotherapeutischen Wirkungen von hyperbarem Sauerstoff. *Experte Rev Neurother*. 2014; 14(3): 233–6. 10.1586/14737175.2014.884928 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]