

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
und Radiologische Onkologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. Schmitt

**Behandlung radiogener Spätfolgen durch HBO  
( Hyperbare Oxygenierung )  
Eine Beobachtungsstudie bei 80 Patienten**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf**

vorgelegt von

Annette Ulrike Bürger  
2003

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med dent. Wolfgang H.-M. Raab  
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. U.M. Carl  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. K.A. Hartmann

## **Danksagung**

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. G. Schmitt danke ich für die freundliche Bereitstellung des Themas. Herrn PD Dr. med. Ulrich Carl danke ich für die motivierende und engagierte Anleitung und Beratung bei der Studiendurchführung und deren Auswertung.

Herrn Dipl. mat. Sascha Ahrweiler danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung mittels SAS.

Frau Carmen Auweiler gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Bilddokumentation. Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die finanzielle und moralische Unterstützung, mit der sie mein Studium ermöglicht haben.

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
1.1 HISTORISCHER ÜBERBLICK.....	6
1.2 EPIDEMIOLOGIE .....	8
1.3 PATHOPHYSIOLOGIE UND STRAHLENBIOLOGIE .....	9
1.4 THERAPIEMÖGLICHKEITEN .....	10
1.5 HYPERBARE OXYGENIERUNG ( HBO) - EIN KURZER HISTORISCHER RÜCKBLICK.....	11
1.6 HBO – EINSATZ IN DER STRAHLENTHERAPIE .....	11
1.6.1 HBO als Radiosensitizer .....	11
1.6.2 HBO in der Behandlung radiogener Spätfolgen.....	12
1.7 ZIELE DER ARBEIT .....	13
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>14</b>
2.1 PATIENTEN.....	14
2.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten .....	14
2.1.2 Lokalisation der Primärtumoren .....	14
2.1.3 Therapieformen.....	14
2.1.4 Bestrahlungsdosis .....	15
2.1.5 Korrelation des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Radiotherapie mit der Latenzzeit bis zum Auftreten der radiogenen Spätfolgen. ....	15
2.2 METHODE DER AUSWERTUNG.....	15
2.3 GESUNDHEITLICHE VORRAUSSETZUNGEN FÜR DIE ÜBERDRUCKBEHANDLUNG .....	16
2.4 HYPERBARE SAUERSTOFFTHERAPIE.....	17
2.5 PHYSIKALISCHES PRINZIP DER HYPERBAREN OXYGENIERUNG .....	18
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>20</b>
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV .....	20
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung .....	20
3.1.2 Lokalisation der Primärtumoren .....	21
3.1.3 Therapiearten.....	21
3.1.4 Bestrahlungsdosis .....	22
3.1.5 Latenzzeit bis zum Auftreten von späten Strahlentherapie-Nebenwirkungen .....	23
3.1.6 Korrelation zwischen Bestrahlungsdosis und Zeitraum bis zum Auftreten der RT-NW .....	24
3.1.7 Korrelation zwischen Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung und Latenzzeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen .....	25
3.1.8 Anzahl der HBO-Sitzungen.....	26

3.2 MERKMALSAUSPRÄGUNG DER PATIENTEN .....	26
3.2.1 Symptome bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren .....	27
3.2.2 Tumoren im Bereich des Thorax und des Oberbauches .....	29
3.2.3 Tumoren im Bereich der Extremitäten .....	30
3.2.4 Tumoren im Analbereich .....	31
3.2.5 Tumoren im Genitalbereich .....	32
3.2.6 Einfluss der HBO auf die Strahlenproktitis .....	33
3.2.7 Gesamtauswertung .....	33
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>36</b>
4.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN .....	36
4.2 BESTRAHLUNGSDOSIS .....	37
4.3 RADIOGENE SPÄTFOLGEN - WANN UND BEI WEM IST DAMIT ZU RECHNEN ? .....	38
4.4 METHODEN .....	39
4.4.1 HBO Behandlungsschema .....	39
4.4.2 Methoden der Auswertung und Scoresysteme .....	40
4.4.3 Methodenanalyse .....	41
4.5 ERGEBNISSE .....	42
4.5.1 Nebenwirkungen im Bestrahlungsfeld von Kopf-Hals-Tumoren .....	42
4.5.2 Bestrahlungsfolgen von Tumoren im Thorax- und Rumpfbereich .....	44
4.5.3 Spätfolgen nach Bestrahlung von Extremitätentumoren .....	45
4.5.4 Strahleninduzierte Proktitis und Enteritis nach Radiatio von Anal- und Genitaltumoren .....	45
4.5.5 Neurologische Folgeerscheinungen nach Strahlentherapie .....	46
4.6 KOMPLIKATIONEN UND NEBENWIRKUNGEN DES VERFAHRENS .....	47
4.7 BEDEUTUNG FÜR KLINIK UND FORSCHUNG .....	49
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>50</b>
<b>6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>51</b>
<b>7. BILDANHANG .....</b>	<b>52</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>54</b>
<b>9. LEBENS LAUF .....</b>	<b>62</b>

### 1. Einleitung

Der Einsatz ionisierender Strahlung ist ein etabliertes Therapieverfahren bei der Behandlung maligner Tumoren. Strahlentherapeutische Spätfolgen von Normalgewebe im Bereich von Tumorbestrahlungsfeldern können Monate bis Jahre nach einer Radiotherapie auftreten und die Lebensqualität, der den Tumor überlebenden Patienten, stark einschränken. Sie stellen dann ein Problem für den Strahlentherapeuten dar, da nach Applikation einer bestimmten Energiedosis die Strahlenreaktion im Gewebe eigengesetzlich abläuft, ohne dass eine Beeinflussung möglich ist (*Hartmann et al, 1996*).

#### **1.1 Historischer Überblick**

Ionisierende Strahlung wird bereits seit der Jahrhundertwende zur Bekämpfung maligner Tumoren eingesetzt. Die erste Strahlenbehandlung wurde durch Leopold Freund im Jahre 1896 in Wien durchgeführt und beschrieben (*Willers et al, 1998*). Freund bestrahlte bei einem fünfjährigen Mädchen einen großen behaarten Naevus pigmentosus des Rückens. Er erreichte mit seiner Behandlung als gewünschte Wirkung einen Haarausfall, verursachte jedoch mit der Bestrahlung auch ein schweres Ulcus (*Willers et al, 1998*).

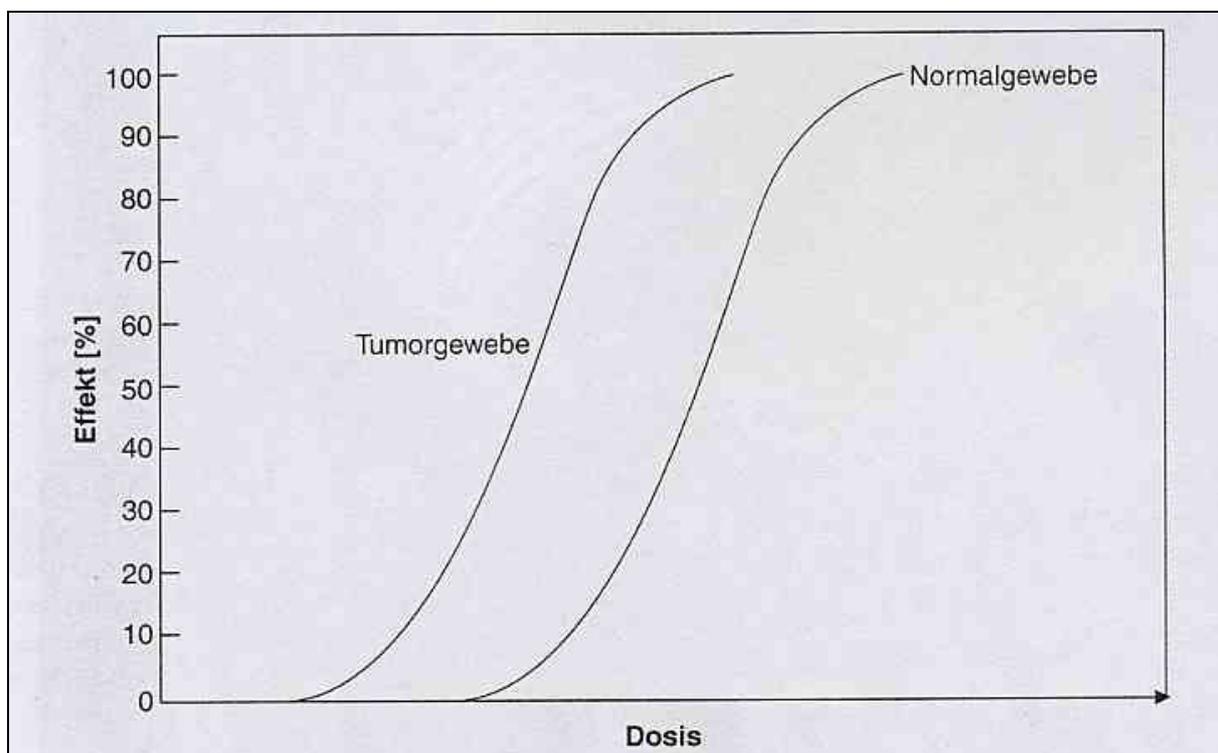
Im Januar des gleichen Jahres veröffentlichte Wilhelm Konrad Röntgen sein erstes Manifest über eine neue Art von Strahlen (*Rockwell, 1998*). Studien über diese neuen Strahlen wurden unmittelbar im Anschluss an die Veröffentlichung weit verbreitet durchgeführt (*Miller, 1995*). Bereits nach wenigen Monaten wurde über eine Reihe verschiedener Veränderungen von Normalgewebe berichtet, die vor allem unter den Wissenschaftlern auftraten, die den ungeschützten Röntgenröhren ausgesetzt waren (*Rockwell, 1998*).

Die frühe Forschung im Bereich der Strahlenbiologie war vor allem durch die fehlende technische Möglichkeit limitiert, die abgegebene Strahlendosis zu messen. Holzknicht berichtete im Jahre 1902 über die Entwicklung eines Chromoradiometers, mit dem es ihm gelang, eine zwar ungenaue, aber praktikable Dosismessung durchzuführen (*Willers et al, 1998*). Auf diese Art konnte bald eine empirische Größe für die zum Erfolg führende Dosis gefunden werden. Holzknicht hielt dabei - gegenläufig zu heutigen Erkenntnissen - eine Verkürzung der Behandlungsdauer für rationeller im Vergleich zu der bisher praktizierten

fraktionierten Behandlung, bei der sich Mediziner langsam, durch klinische Beobachtungen geleitet, an die benötigte Dosis herantasteten (*Willers et al, 1998*).

Nachdem sich diese neue Therapie zunehmend etablierte hatte, begann die klinische Radiotherapie sich als eigenständige medizinische Disziplin zu entwickeln, als Coutard und Hantant auf dem internationalen Onkologiekongress in Paris 1922 zeigten, dass fortgeschrittene Larynxkarzinome geheilt werden konnten, ohne katastrophale therapiebedingte Folgen zu induzieren (*Perez und Brady, 1997*).

Bereits 1936 hat Holthusen jedoch die enge therapeutische Breite der Strahlentherapie erkannt und im folgenden Schema dargestellt:



**Abbildung 1.1: Modellhafte Darstellung der Wirkungsweise der Strahlentherapie nach Holthusen.** Er ging dabei davon aus, dass Normalgewebe weniger strahlenempfindlich sind als Tumoren und somit eine relativ höhere Dosis tolerieren für einen Effekt. Geht man idealerweise von einer Parallelverschiebung der beiden Kurven aus, so wird deutlich, dass Strahlendosen im oberen Tumoreffektbereich auch Effekte im Normalgewebe haben.

Dies bedeutet, dass für eine lokale Tumorsanierung radiotherapeutische Nebenwirkungen der Preis sein können (*Carl et al, 1999*).

## 1.2 Epidemiologie

Die Nebenwirkungen einer Strahlentherapie sind sehr vielfältig. Die Häufigkeit, mit der sie auftreten, ist unter anderem abhängig von der Strahlendosis, der zeitlichen und räumlichen Dosisverteilung, sowie von individuellen Patientenfaktoren (*Carl et al, 1998*). Die Tumorinzidenz in der Bundesrepublik Deutschland ist aufgrund fehlender, flächendeckender Krebsregister nicht genau zu beziffern (*Gerok et al, 2000*). Schätzungen gehen davon aus, dass die Gesamtinzidenz für maligne Tumoren (ohne nicht melanotischen Hautkrebs) in der Bundesrepublik Deutschland bei 425 pro 100.000 Einwohnern liegt (*Batzler et al, 1999*).

Aufgrund der aktuellen demographischen Entwicklung mit steigender Lebenserwartung und in Anbetracht der direkten Beziehung zwischen Alter und Tumorentwicklung, ist zusätzlich damit zu rechnen, dass die absolute Anzahl der Krebserkrankungen in Zukunft weltweit rasant zunehmen wird (*Gerok et al, 2000*).

Man geht davon aus, dass ein Drittel bis die Hälfte (*Frödin, 1996*) aller Tumorpatienten im Laufe Ihrer Krankheitsgeschichte mindestens einmal bestrahlt wird. Wiederum die Hälfte dieser Patienten wird mit kurativer Zielsetzung bestrahlt, so dass man von einem entsprechend verlängertem Überleben ausgehen kann.

Die Häufigkeit von strahlentherapeutischen Spätfolgen wird je nach Bestrahlungsfeld, Bestrahlungsart und Dosis von verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich beziffert.

Mitarbeiter des niederländischen Cancer Institutes schätzten die Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen nach Radiatio wegen Prostata-CA > Grad II (RTOG/EORTC) auf 14 % der Patienten und auf 8 % > Grad III (*Boersma, 1998*).

KANG und Mitarbeiter, der ebenfalls Patienten nach Bestrahlung wegen Prostata-CA untersuchte, fand lediglich eine Häufigkeit von 1 % für schwere, aber 39 % für leichte gastrointestinale Nebenwirkungen (*Kang et al, 2002*). In einer retrospektiven Studie von 159 Patientinnen, die wegen eines Endometrium-CA bestrahlt wurden, fanden WEISS und Mitarbeiter radiogene Spätfolgen der Beckenregion Grad I und II bei 18,8 % und Grad III und IV bei 1,8 % der Frauen (*Weiss et al, 1999*). Eine brasilianische Untersuchung bezifferte die Häufigkeiten von RT-NW (Strahlentherapeutische Nebenwirkungen) nach Bestrahlung von Zervixkarzinomen mit 11-16 % (*Ferringo et al, 2001*). Ähnliche Werte fanden BERCLAZ und Mitarbeiter mit 10 % (*Berclaz et al, 2002*). Blasenkomplikationen nach Bestrahlung des Beckens treten in 5,7-11,5 % der Fälle auf (*Peusch-Dreyer et al, 1999*), (*Buglion, 2002*).

Für das Auftreten von schweren Nebenwirkungen nach Radiatio wegen HNO-Tumoren gaben

MUNKER und Mitarbeiter eine Häufigkeit von 34 % an (*Munker et al, 2001*), während JENSEN und Mitarbeiter eine Inzidenz von nur 10 % fanden (*Jensen et al, 1994*). In einer weiteren Quelle geht man von 5-15 % aus (*Hartmann et al, 1996*).

Nicht vital bedrohliche, aber Lebensqualität mindernde Nebenwirkungen wie Xerostomie scheinen aber auch einige Jahre nach Bestrahlung noch bei 15-20 % der Betroffenen aufzutreten (*Solans et al, 2001*).

### 1.3 Pathophysiologie und Strahlenbiologie

Elektromagnetische Strahlung wie Röntgen- und Gammastrahlung entfaltet ihre Wirkung im Gewebe auf indirekte Weise. Durch einen Energietransfer in Form von Absorption durch die Gewebemoleküle kommt es zu einer Ionisierung dieser exponierten Moleküle. Da der Körper zu 70 % aus Wasser besteht, ist die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit den Wassermolekülen am größten. Die so entstandenen geladenen OH-Radikale weisen nun ihrerseits ein hohes Reaktionspotential auf und sind in der Lage die molekularen Verbindungen der DNA zu zerstören (*Glag et al, 1999*), (*Rydberg, 2001*). Hierin besteht zum einen der therapeutische Effekt in der Tumorbehandlung, zum anderen liegt hier der Grund für die Nebenwirkungen des Normalgewebes.

Die im Bestrahlungsfeld liegenden Normalgewebe sind heterogen und dementsprechend unterschiedlich stark strahlensensibel (*Marx, 1995*); in ihren Reaktionsmustern auf Radiatio sind sie den neoplastischen Zellen zwar sehr ähnlich, unterscheiden sich allerdings unter anderem in ihrer Regenerationsfähigkeit.

Dosisfraktionierung, Supervoltage, Einsatz von Radiosensitizer etc. konnten die Nebenwirkung im Normalgewebe zwar minimieren, dennoch besteht weiterhin regelmäßig ein individuelles Risiko, Nebenwirkungen zu entwickeln (*Curren, 1998*), (*Van Kampen et al, 2001*).

Nach der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) werden akute Strahlennebenwirkungen von den chronischen Spätfolgen unterschieden (*Haase et al, 1996*). Die akuten Strahlennebenwirkungen sind in der Regel reversibel und beginnen meist während der Therapie, die chronischen Spätfolgen sind durchweg irreversibel. Chronische Nebenwirkungen können Monate bis Jahre nach Therapie auftreten. Eine Häufung zeigt sich nach etwa einem Jahr, aber auch Zeiträume von 30 und mehr Jahren wurden beobachtet (*Arndt et al, 1999*). Als zugrunde liegender Pathomechanismus werden Schädigung von

Parenchymzellen, Fibrosierung und Zerstörung von Endothelzellen in Kapillaren beschrieben (*Hopewell, 1974*), (*Sminia, 1995*), (*Van der Kogel et al, 1974*), (*Okunieff et al, 1998*), (*Hope-Stone, 1986*), (*Howe et al, 1995*), (*Rodemann, 1995*), (*Ang et al, 1993*).

Die direkte Schädigung von Parenchymzellen kann oft langfristig kompensiert werden. Erst der nutritive Versorgungsengpass und die Hypoxie durch Endothelschäden mit Mikrotraumen führt zum Vollbild der schweren Nebenwirkungen (*Carl und Hartmann, 2002*).

### 1.4 Therapiemöglichkeiten

Neben den Präventivmassnahmen wie Reduktion des Bestrahlungsvolumens, Dosisfraktionierung, Einsatz von Radiosensitizern oder Radioprotektiva (*Curren, 1998*), (*Van Kampen et al, 2001*), sind die Therapiemöglichkeiten von radiogenen Spätfolgen gering und beschränken sich meist auf eine symptomatische Therapie.

Eine Therapieoption, die alle Nebenwirkungen zu behandeln vermag, existiert nicht, vielmehr müssen die entsprechend auftretenden Symptome sehr unterschiedlich angegangen werden.

Neben der chirurgischen Sanierung von Osteoradionekrosen (ORN), die am häufigsten im Bereich der Kieferknochen nach Radiatio von Kopf-Hals-Tumoren beschrieben werden, zeigte eine französische Studiengruppe erstmals einen therapeutischen Effekt einer antifibrotischen und rheologischen Behandlung mittels Pentoxifylline (PTX), Tocopherol (Vit.-E) und Clodronat (*Delanian und Lefaix, 2002*).

Chronische Strahlencystitiden können topisch mit Formalintherapie, Sucralfaten sowie steroidalen und nicht steroidalen Therapeutika behandelt werden. Bei Teleangiektasien und Blutungen empfiehlt sich eine endoskopische Katheterablation, z.B. mittels Argon-Plasma-Koagulation. Resistente Blutungen und andere Komplikationen wie Fistelbildungen sollten chirurgisch saniert werden. Ein häufiges Problem ist jedoch, den Anschluß an vitales Gewebe herzustellen (*Tagkalidis und Tjandra, 2001*), (*Hayne et al, 2001*), (*Zimmermann und Feldmann, 1998*). Demgegenüber lässt die Therapie mit HBO (Hyperbare Oxygenierung) einen kausalen Ansatz erwarten (*Hartmann et al, 1996*).

## **1.5 Hyperbare Oxygenierung ( HBO) - Ein kurzer historischer Rückblick**

Die HBO-Therapie findet ihren Ursprung bereits Ende des 19. Jahrhunderts, als die Anwendung von Druckluft bei den verschiedensten Erkrankungen in Mode kam.

Während des zweiten Weltkrieges wurde der Einsatz von Druckkammern zur Behandlung von Tauchern vor allem durch die englische und amerikanische Marine vorangetrieben (*Strelow, 1984*). Im Jahre 1956 hat BOERMA die Überdruckmedizin in Form der hyperbaren Oxygenation wieder eingeführt. Er führte in einem unter Druck stehenden Operationsaal eine Operation am offenen Herzen durch. In Boermas Klinik wurde der erste Gasbrand erfolgreich mittels Überdruck behandelt (*Strelow, 1984*), (*Drakhshan, 1995*).

Beinahe zeitgleich wurden in Schottland die ersten Kohlenmonoxydvergiftungen mit hyperbarem Sauerstoff therapiert. Seither wurde viel mit Einpersonenkammern und begehbaren Druckkammern experimentiert (*Strelow, 1984*). Erste Erfahrungen bei der Behandlung radiogener Spätnebenwirkungen stammen aus den siebziger Jahren (*Glassburn et al, 1977*).

## **1.6 HBO – Einsatz in der Strahlentherapie**

Neben den bereits anerkannten Indikationen der hyperbaren Oxygenierung im Bereich der Dekompressionskrankheit, arterielle Luft- oder Gasembolien, Kohlenmonoxyd-Vergiftungen, clostridiale Myonekrose und nekrotische Weichteilinfektionen (*Almeling, 1997*) findet die HBO-Therapie auch zunehmend ihren Platz in der Strahlentherapie.

### 1.6.1 HBO als Radiosensitizer

Für die therapeutische Wirkung einer Strahlenbehandlung von Tumoren ist die Konzentration respektive der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe von besonderer Bedeutung (*Carl, 1997*).

In verschiedenen tierexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass mit Hilfe der HBO die Oxygenierung auch im Tumorgewebe signifikant erhöht werden kann. (*Brizel et al, 1995*), (*Hartmann et al, 2001*).

Diese sensibilisierende Wirkung des Sauerstoffs für ionisierende Strahlung im Gewebe macht man sich therapeutisch zunutze. Die gegenüber Normalgewebe bessere Wirkung im Tumor

ergibt sich aus der eingeschränkten Reparaturfähigkeit von Tumoren für ionisierende Strahlung.

### 1.6.2 HBO in der Behandlung radiogener Spätfolgen

Im Falle des Auftretens von radiogenen Spätfolgen resultiert ein hypoxischer, hypozellulärer und hypovaskulärer Gewebekomplex (vgl. Kapitel 1.3). Für die Wundheilung essentiell ist die Bildung einer Kollagenmatrix, welche wiederum eine Voraussetzung für die Angiogeneese darstellt (*Prockop et al, 1979*), (*Hunt und Pai, 1972*).

Weitere Voraussetzung für die Neoangiogenese ist die Stimulierung von Angiogeneseaktivatoren wie MDAF (Macrophage derived angiogenesis factor) und MDGF (Macrophage derived growth factor), die von Makrophagen sezerniert werden. Physiochemotaktischer Faktor zum Anlocken der Makrophagen in das Wundgebiet ist dabei ein entsprechend grosser Sauerstoffgradient zwischen gesundem Gewebe und Wundareal.

Charakteristisch für bestrahltes Gewebe ist jedoch, dass - im Gegensatz zu normalen Wunden mit zentraler Gewebeschädigung und gesundem Umgebungsgewebe – ein diffuser Gewebeschaden vorliegt mit nur geringem Sauerstoffgradient. Ein solcher Gradient kann mittels HBO erzeugt werden, so dass die Neoangiogenese dem Sauerstoffgradienten folgend zu einer Erhöhung der Kapillardichte führt, die bis zu 80 % des Normalwertes erreichen kann. Dieser Prozess ist selbstlimitierend, da mit zunehmender Angiogenese der Sauerstoffgradient sinkt (*Marx et al, 1990*).

Somit stellt die HBO-Therapie eine Therapiemöglichkeit dar, mit der späte Strahlenfolgen ursächlich behandelt werden können.

## **1.7 Ziele der Arbeit**

Studien zur Kontrolle und Optimierung der Therapie radiogener Spätfolgen sind vor allem durch die hohe Dunkelziffer und Negierung dieser Nebenwirkung, sowie deren Resistenz gegenüber konventionellen und symptomatischen Therapiemethoden erschwert, so dass selbst in strahlentherapeutischen Zentren die Fallzahl für einzelne Symptomgruppen recht gering ist.

Zusätzlich sind zur Erhebung von Therapieergebnissen genaue Definitionen und Scoresysteme notwendig. Diese existieren von verschiedenen Institutionen, unterscheiden sich jedoch alle, wenn auch zum Teil nur in geringem Maße, voneinander.

Diese Tatsache macht es um so schwerer, Ergebnisse mit anderen Studien zu vergleichen, und in einen Gesamtkontext der aktuell in der Literatur veröffentlichten Werke zu stellen.

Diese Arbeit soll einen Beitrag leisten, um die Notwendigkeit von prospektiv randomisierten Studien in diesem Gebiet aufzuzeigen und deren Durchführung in zeitlicher und finanzieller Hinsicht zu rechtfertigen.

Sie kann und will aufgrund Ihrer Konzeption keine statistisch fassbare Therapiebeurteilung bieten. Sie stellt aber die Beobachtung des Behandlungsverlaufes - für diese bislang noch in der Erprobung stehende Therapiemethode- des hier untersuchten großen Kollektivs dar.

Zudem soll ein zu den eigenen Ergebnissen vergleichender Literaturüberblick geboten werden.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

80 Patienten zeigten im Verlauf nach Radiotherapie typische Veränderungen von Haut, subkutanem Fettgewebe, Weichteilen, Knochen u.a., die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprachen.

Aufgrund des heterogenen Spektrums der Primärtumoren und den damit verbundenen unterschiedlichen Bestrahlungsfeldern handelt es sich bei den Nebenwirkungen um sehr unterschiedliche Symptome und Merkmale.

Zu Beginn dieser Arbeit im Jahre 1998 wurden die Akten stationärer Aufenthalte sowie die Unterlagen der Strahlentherapeutischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gesichtet, soweit die Patienten am hiesigen Institut bestrahlt und nachbehandelt wurden.

Bei extern bestrahlten Patienten wurden die Informationen von den Hausärzten, aus Arztbriefen und Patientenakten der jeweiligen Institute akquiriert.

Alle relevanten Informationen wurden zunächst auf einem Vordruck eingetragen und anschließend in eine Datenbank eingegeben.

Folgende Informationen wurden dabei berücksichtigt:

#### **2.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten**

Das Patientenkollektiv wurde zunächst nach Geschlechts- und Altersverteilung beschrieben. Dabei wurde das Alter zum Zeitpunkt des Auftretens der radiogenen Folgen berücksichtigt. Der Altersdurchschnitt (arithmetisches Mittel) wurde berechnet und der Median sowie der Altersgipfel wurden ermittelt (Tabelle 3.1).

#### **2.1.2 Lokalisation der Primärtumoren**

Da bestimmte Spätfolgen mit bestimmten Bestrahlungsfeldern vergesellschaftet sind, wurden die Patienten entsprechend der Lokalisation des Primärtumors in fünf anatomische Gruppen unterteilt (Abbildung 3.1).

#### **2.1.3 Therapieformen**

Neben einer solitären Radiatio erhielten einige Patienten Kombinationstherapien. Die Population wurde daher in vier Gruppen eingeteilt: Radiatio, kombinierte

Radiochemotherapie, Operation und Radiatio sowie eine Tripeltherapie bestehend aus Operation, Radiatio und Chemotherapie (Abbildung 3.2).

### 2.1.4 Bestrahlungsdosis

Die Patienten erhielten aufgrund unterschiedlicher Primärtumoren differierende Bestrahlungsdosen. Diese wurden beschrieben.

Die Summendosis im Zielvolumenbereich wurde mit der Latenzzeit bis zum Auftreten der radiogenen Spätfolgen korreliert.

Die Signifikanz wurde mittels des Statistik-Programms SAS berechnet.

### 2.1.5 Korrelation des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Radiotherapie mit der Latenzzeit bis zum Auftreten der radiogenen Spätfolgen.

Die Signifikanz wurde mit Hilfe des Statistik-Programms SAS berechnet.

## **2.2 Methode der Auswertung**

Um zu einer Gesamtaussage zu kommen, wurden die Symptome in Anlehnung an die RTOG/EORTC und LENT/SOMA Scores bezüglich ihrer Merkmalsausprägung in drei Grade eingeteilt. Klinische Untersuchung und bildgebende Diagnostik wurden bei allen Patienten angewandt, um Aufschluss über diese Alterationen zu geben und sie entsprechend des Score-Systems zu kategorisieren. Es ist zu bedenken, dass späte RT-NW bisweilen nicht von einem Rezidiv abzugrenzen sind.

Jedem Symptom wurde durch Codierung die Merkmalsintensität zugeteilt. Mit Null wurde der Normalzustand bezeichnet, d.h. bei Symptomfreiheit wurde diese Ziffer vergeben. Geringe bis mäßige Merkmalsausprägung wurde mit der Ziffer eins codiert. Bei starker Merkmalsausprägung wurde die zwei zugeordnet. Mittels Datenbank wurden diese Codes registriert. Verglichen wurden dabei diese Merkmale vor und nach der Behandlung mit der hyperbaren Sauerstofftherapie. Eine Veränderung durch die HBO-Therapie von zwei auf null und von eins auf null wurde als komplette Abheilung gewertet. Als Besserung wurde die Reduktion von zwei auf eins beurteilt. Das Persistieren der Symptome in gleicher Intensität wurde als „keine Änderung“ in die Wertung aufgenommen. Ausgewertet wurden die Ergebnisse mit Hilfe von Tabellenkalkulation und graphischer Darstellung über das Computer-Programm Excel.

### 2.3 Gesundheitliche Voraussetzungen für die Überdruckbehandlung

Die HBO-Therapie fand nach Überprüfung der Kammertauglichkeit statt. Hierzu gehören neben einer gründlichen klinischen Untersuchung die Lungenfunktionsprüfung, eine Röntgenthoraxaufnahme, ein Elektrokardiogramm sowie eine Untersuchung durch einen Facharzt der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, ob Tubenbelüftungsstörungen vorliegen. Des Weiteren mussten anamnestisch Kontraindikationen für die Therapie ausgeschlossen werden.

Absolute und relative Kontraindikationen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

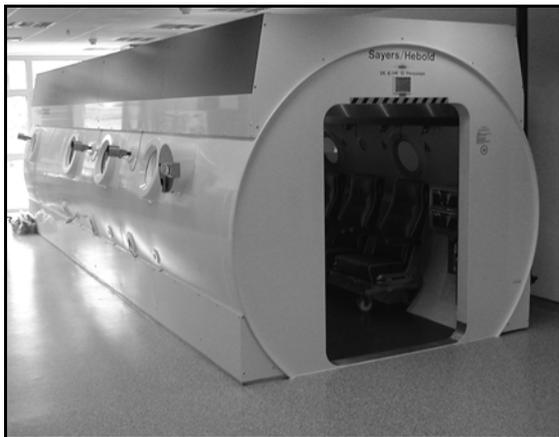
<u>Absolute Kontraindikationen</u>	<u>Relative Kontraindikationen</u>
Anamnestisch bekannter Spontanpneumothorax Trauma	Neurologische Ausfälle nach Schädel-Hirn-
Z.n. Thorakotomie mit eingeschränkter Pleurabeweglichkeit	Tubenbelüftungsstörungen
Lungenemphysem	Kortikoidmedikation
Relevante obstruktive/restriktive Ventilationsstörungen	Aneurysma
Schwangerschaft	Katarakt
Psychiatrische Erkrankungen	Z.n. Stapesplastik bei Otosklerose
Nicht beherrschbare klaustrophobische Reaktionen	
Manifeste Krampfleiden, auch wenn medikamentös eingestellt und seit längerem anfallsfrei	
Z.n. Schädel-Hirn-Trauma mit nachfolgender erhöhter Krampfbereitschaft	
Dekompensierte Herzinsuffizienz	
Herzinfarkt < 6 Monate oder mit hämodynamischen Folgen	
Prinzmetal-Angina	
Höhergradige Rhythmusstörungen und AV-Blockierungen, WPW-, LGL-, Sick-Sinus-Syndrom	
Unbekannte und nicht sicher druckfeste Schrittmacher	
Verlegung der Nasennebenhöhlen-Ostien oder des äußeren Gehörgangs (akut oder chronisch)	
Akut fieberhafte Erkrankungen	
Neuritis Nervi optici	
Nicht eingestellte Hyperthyreose	
Z.n. Tympanoplastik Typ I-III < 3 Monate	

---

**Tabelle 2.1: Kontraindikationen der HBO-Therapie (Almeling und Weslau, 1996).**

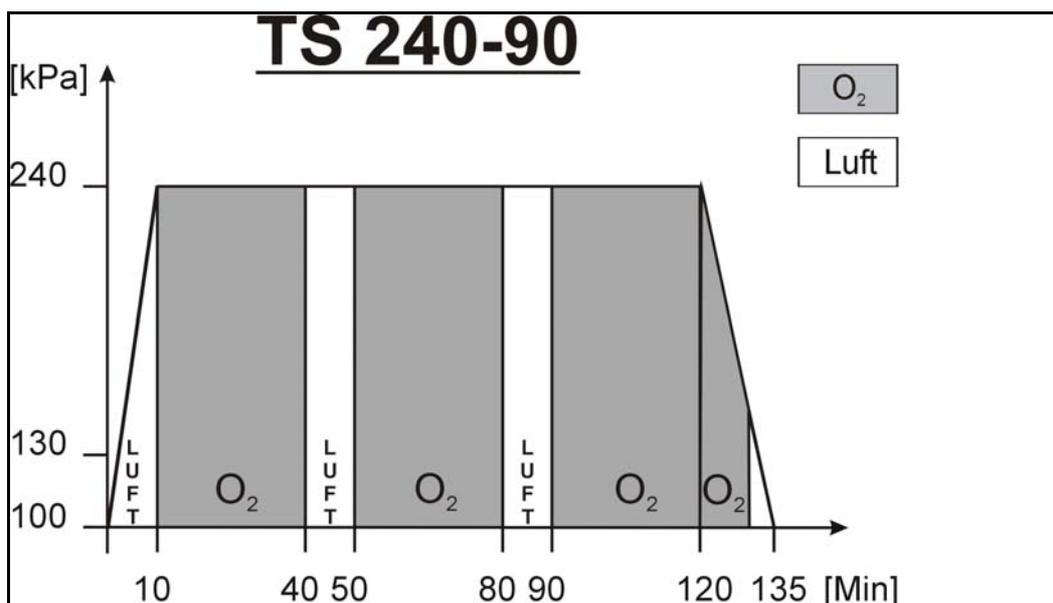
## 2.4 Hyperbare Sauerstofftherapie

Die behandelten Patienten erhielten eine Therapie nach dem sogenannten Problemwundenschema nach Marx, wie bei Hartmann beschrieben (*Hartmann et al, 1996*). Den Patienten wurde dabei über eine Maske 100 % Sauerstoff zum Atmen angeboten, während sie in einer Mehrpersonenkammer sitzend einem Überdruck ausgesetzt waren.



**Abbildung 2.1 und 2.2: Mehrpersonendruckkammer von innen und außen. Hier können gleichzeitig mehrere Patienten nebeneinander behandelt werden.**

Die Behandlung erfolgte in drei Phasen von jeweils 30 Minuten bei einem absoluten Druck von 240 kPa. Nach jeder dieser Phasen erfolgte eine zehnmünütige isopressive Luftatmungsphase, so dass eine komplette HBO Sitzung inklusive der zu berücksichtigenden Kompressions- und Dekompressionsphase 135 Minuten dauerte.



**Abbildung 2.3: Therapieschema nach Marx (*Hartmann et al, 1996*).**

Die HBO Anwendungen wurden an den jeweils fünf aufeinanderfolgenden Wochentagen mit Aussparung der Wochenenden durchgeführt.

Die Vorgabe der Gesamttherapieeinheiten erfolgte aufgrund von bisherigen klinischen Ergebnissen, die eine Mindest-HBO-Anzahl von 15 Behandlungen bei radiogenen symptomatischen Ödemen, sowie 40 Behandlungen bei Weichteil- und Osteoradionekrosen, Proktitiden und Zystitiden vorsieht. Je nach Therapieerfolg wurde die Gesamttherapie individuell ausgedehnt bzw. abgekürzt. Die Anzahl der einzelnen Therapieeinheiten (HBO-Sitzungen) wurde dokumentiert.

### 2.5 Physikalisches Prinzip der Hyperbaren Oxygenierung

Zwei grundlegende Voraussetzungen sind notwendig, um von der HBO als medizinische Therapiemethode zu sprechen. Der Patient atmet zum einen reinen Sauerstoff (100 %) und wird gleichzeitig einem Überdruck ausgesetzt, der im therapeutischen Bereich zwischen 150 und 300 kPa liegt (*Weslau et al, 1998*).

Unter Normalbedingungen wird Sauerstoff (O<sub>2</sub>) im Blut zum größten Teil an Hämoglobin (Hb) gebunden transportiert. 1 g Hb bindet dabei maximal 1,39 ml O<sub>2</sub>. Bei der Blutgasanalyse findet man einen etwas kleineren Wert (1,34 - 1,36 ml O<sub>2</sub>), was man darauf zurückführt, dass ein geringer Teil des Hämoglobins in bindungsinaktiver Form vorliegt. Für praktische Zwecke wird angenommen, dass 1 g Hb in vivo 1,34 ml O<sub>2</sub> bindet (Hüfner-Zahl). Mit Hilfe

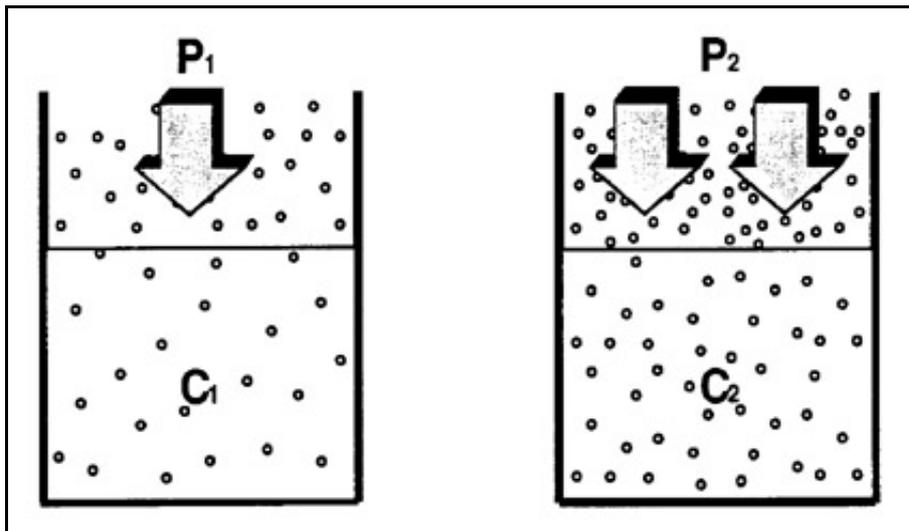
der Hüfner-Zahl und der Hb-Konzentration (15 mg %) lässt sich somit die maximale O<sub>2</sub>-Bindungskapazität der Erythrocyten berechnen:

$$(O_2)_{\max} = 1,34 \text{ (ml O}_2\text{/g Hb)} \times 150 \text{ (g Hb/l Blut)} = 0,2 \text{ (l O}_2\text{/l Blut)}$$

Dieser O<sub>2</sub>-Gehalt gilt allerdings nur, wenn das Blut mit einem sauerstoffreichen Gasgemisch [pO<sub>2</sub> > 300 mmHg (entsprechend 39,87 kPa)] äquilibriert wird (*Schmidt, Thews, 1995*).

Atemgase werden aber in der Lunge und in den Geweben auch in physikalisch gelöster Form ausgetauscht. Dabei ist die Konzentration eines gelösten Gases nach dem Henry-Dalton-Gesetz proportional zu dessen Partialdruck. Unter Normalbedingungen bedeutet dies einen Gehalt an physikalisch gelöstem Sauerstoff von ca. 0,3 ml O<sub>2</sub> / dl Blut (*Moon et al, 1996*).

Unter Hyperbarer Oxygenierung werden durch Atmung von 100% Sauerstoff sowohl der Volumenanteil als auch durch Erhöhung des Umgebungsdruckes der Druckanteil des Sauerstoffpartialdruckes erhöht.



**Abbildung 2.4:** Schematische Darstellung des Henry-Gesetzes: Durch den Gasdruck bedingt gehen Moleküle in Lösung (links). Wird der Druck erhöht, gehen entsprechend mehr Moleküle aus der Gasphase in Lösung (rechts). (Aus: *Handbuch Tauch- und Hyperbarmedizin; Almeling et al, 1999*)

Dadurch kann der gelöste Sauerstoff im Blutplasma z.B. bei reiner Sauerstoffatmung und einem Umgebungsdruck von 3 bar (300 kPa) auf 6,8 ml O<sub>2</sub> / dl Blut erhöht werden.

Dieses erhöhte Sauerstoffangebot kann nun therapeutisch bei Erkrankungen genutzt werden, die mit einer Minderversorgung der Gewebe einhergehen. In unserem Untersuchungskollektiv sind dies vor allem Patienten mit Weichteil- oder Osteoradionekrosen. Durch den hohen Sauerstoffpartialdruck macht man sich dabei vor allem die damit einhergehende Erhöhung der Reichweite der Sauerstoffmoleküle im Gewebe zunutze. Unter Normalbedingungen nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgte Gebiete können also im Überdruck per Diffusionem versorgt werden (Moon et al, 1996).

Zu einer antiödematösen Wirkung kommt es vor allem durch eine generelle Vasokonstriktion, die durch den hohen Sauerstoffgehalt des Blutes induziert wird (Moon und Camporesi, 1994). Trotzdem erreicht das Gewebe ein erhöhtes Sauerstoffangebot aufgrund der Sauerstoffanreicherung des Blutes und der Sauerstoffdiffusionsfähigkeit.

### **3. Ergebnisse**

In der folgenden Auswertung wird zunächst auf die Demographie des zu untersuchenden Patientenkollektives eingegangen.

Des weiteren erfolgt die Auswertung und Analyse der Therapieergebnisse.

#### **3.1 Patientenkollektiv**

##### **3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung**

Insgesamt wurden 80 Patienten mit HBO behandelt, davon 46 Männer und 34 Frauen.

Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der HBO Behandlung (arithmetisches Mittel) betrug für beide Geschlechter 58,11 Jahre, der Median 59 Jahre (Streuung 7 bis 81 Jahre).

Geschlechtsspezifisch ergab die Altersverteilung bei den Männern ein arithmetisches Mittel von 57,52 Jahren und einen Median von 59 (Streuung 7 bis 81 Jahre), bei den Frauen lagen ähnliche Werte vor: arithmetisches Mittel: 58,91 Jahre, Median 59 (Streuung 31 bis 79 Jahre). Dieses Patientenkollektiv verteilte sich wie folgt auf die Altersgruppen:

ALTER	MÄNNER		FRAUEN	
	absolute Häufigkeit (n)	relative Häufigkeit in %	absolute Häufigkeit (n)	relative Häufigkeit in %
≤ 49 Jahre	5	10,87	5	14,71
50-59 Jahre	22	47,83	13	38,24
60-69 Jahre	15	32,61	10	29,41
≥70 Jahre	4	8,70	6	17,65
Summe	46	100	34	100

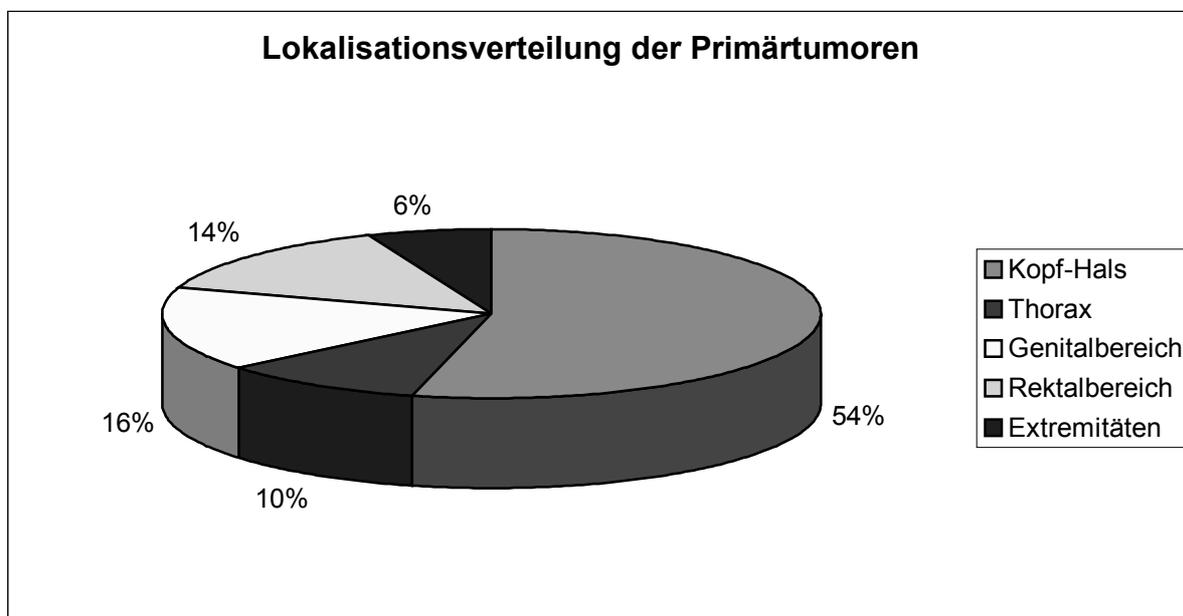
**Tabelle 3.1: Häufigkeitsverteilung der Patienten in Altersintervallen**

3.1.2 Lokalisation der Primärtumoren

Das Patientenkollektiv wies ein sehr heterogenes Spektrum bezüglich der Tumorlokalisation auf. 43 Patienten litten an Kopf-Hals-Tumoren. Hierunter fielen Tumoren des Epipharynx (Pars nasalis pharyngis), Oropharynx (Pars oralis pharyngis), Hypopharynx (Pars laryngea pharyngis); Tumoren des Kiefers sowie zwei Hirntumoren.

Primärtumoren, die im Genitalbereich lokalisiert waren, betrafen 13 Patienten, 11 wiesen ihren Primärtumor im Analbereich auf.

Von Tumoren im Bereich des Thorax waren acht Patienten betroffen, fünf Patienten litten an Tumoren der Extremitäten.



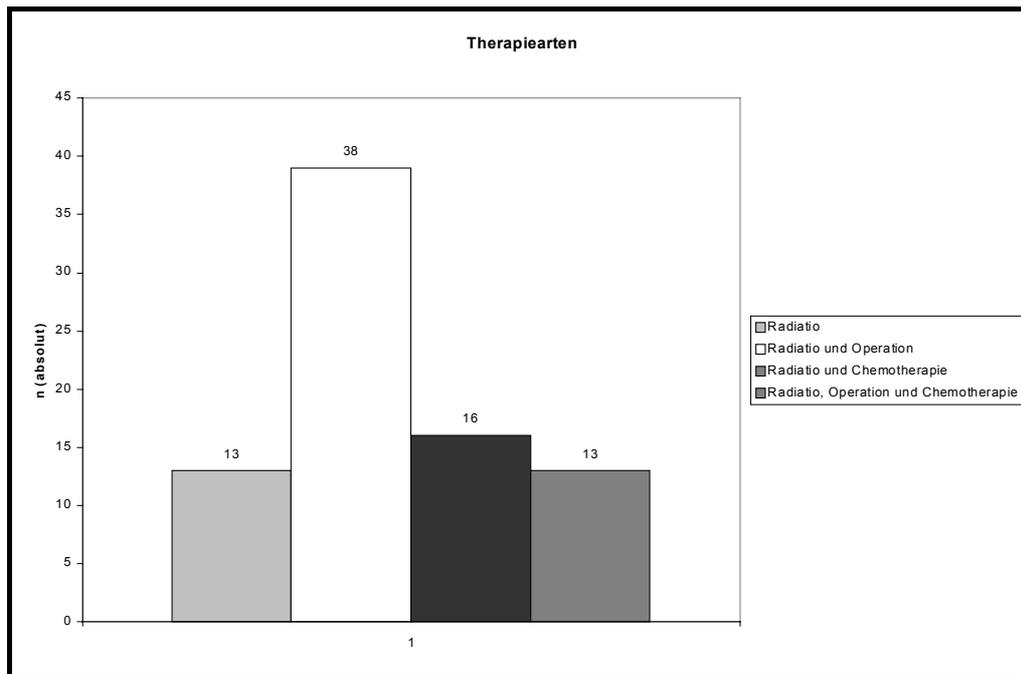
**Abbildung 3.1: Graphische Darstellung der anatomischen Verteilung der Primärtumoren**

3.1.3 Therapiearten

Von den in dieser Untersuchung erfassten 80 Patienten erhielten nur 13 eine reine Strahlentherapie, 67 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie.

38 Patienten wurden vor der Radiatio operiert, 16 Patienten wurden einer kombinierten Radio-Chemotherapie zugeführt.

Eine Tripeltherapie bestehend aus Operation, Radiotherapie sowie Chemotherapie erhielten 13 Patienten.



**Abbildung 3.2: Therapiearten der Patienten**

### 3.1.4 Bestrahlungsdosis

Die Dosis der Radiotherapie wurde für alle Patienten als Summendosis im Zielvolumenbereich angegeben. Das arithmetische Mittel lag bei 62,41 Gy, der empirische Median bei 60 Gy. (Maximum 120 Gy, Minimum 30 Gy). Die Standardabweichung betrug 13,91 Gy. Über 60 % der Patienten erhielten hierbei eine Summendosis zwischen 50 und 70 Gy.

Intervalle der Dosis in Gy	Anzahl der Patienten n (absolut )	Anzahl der Patienten in Prozent %	Arithmetisches Mittel ( X ) in Gy
30-39	2	2,5	30,3
40-49	6	7,5	40,8
50-59	16	20,0	53,9
60-69	34	42,5	62,1
70-79	15	18,75	71,5
80-89	3	3,75	83,3
90-99	2	2,5	90
> 100	2	2,5	110
Insgesamt	80	100	62,41

**Tabelle 3.2: Bestrahlungsdosis als Summendosis im Zielvolumenbereich in Dosisintervallen**

### 3.1.5 Latenzzeit bis zum Auftreten von späten Strahlentherapie-Nebenwirkungen

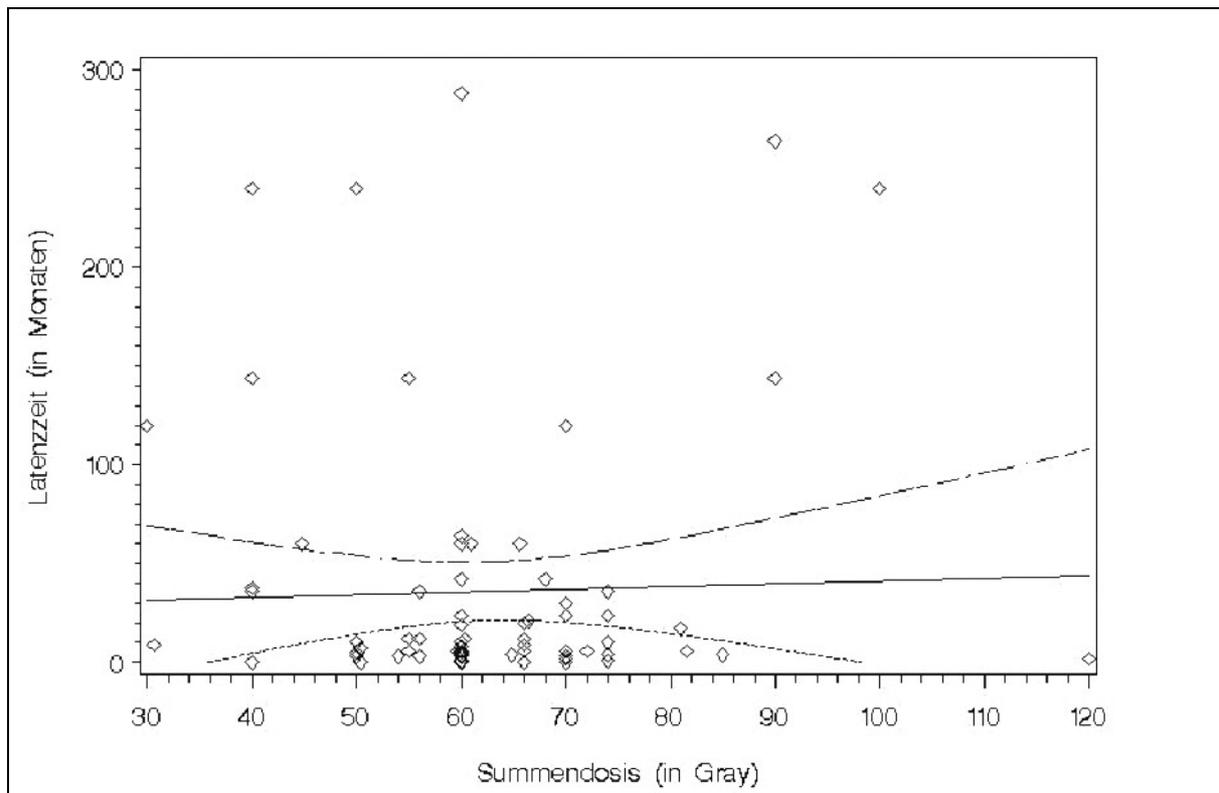
Das Zeitintervall zwischen Bestrahlung und Manifestation (entsprechend Dokumentation) der Strahlentherapie-Nebenwirkungen (RT-NW) betrug im Mittel (X) 36,01 Monate, im Median 6,5 Monate (Streuung 0 bis 288 Monate). Verteilt auf einzelne Zeitintervalle ergab sich, dass mehr als die Hälfte der Patienten innerhalb des ersten Jahres ihre Nebenwirkungen entwickelten, wobei ein großer Teil von ihnen (31,25 %) in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Therapie gesehen wurden (<3 Monate). In unser Kollektiv wurden die Patienten aufgenommen, da sich entgegen der üblichen Vorstellung einer raschen Reversibilität hieraus auch späte Folgen ergaben, die über die gesetzte Zeitspanne hinaus auch nach drei Monaten persistierten.

Über ein Drittel der Patienten (29 von 80, entsprechend 36,2 %) entwickelten jedoch erst jenseits der Fünfjahresgrenze ihre Spätfolgen. Zehn Prozent des Kollektives wiesen erst nach über zehn Jahren Nebenwirkungen auf.

Zeitspanne in Monaten (in Jahren)	Anzahl der Patienten (n)	Prozent der Patienten (%)
0-3 Monate	25	31,25
4-12 Monate (bis 1 Jahr)	26	32,5
13-60 Monate (2 bis 5 Jahre)	18	22,5
61-120 Monate (6 bis 10 Jahre)	3	3,75
> 120 Monate (> 10 Jahre)	8	10

**Tabelle 3.3: Darstellung der Zeitintervalle vom Zeitpunkt der Radiatio bis zur klinischen Manifestation der RT-NW**

### 3.1.6 Korrelation zwischen Bestrahlungsdosis und Zeitraum bis zum Auftreten der RT-NW



**Abbildung 3.3: Korrelation zwischen Summendosis im Zielvolumenbereich und der Latenzzeit bis zum Auftreten der radiogenen Spätfolgen.**

Die Summendosis im Zielvolumenbereich des Tumors lag im Durchschnitt bei 62,41 Gy.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug für die Abhängigkeit der Latenzzeit von der Summendosis 0,02985. Bei  $p = 0,7927$  kann die Nullhypothese für die Unkorreliertheit beider Größen nicht verworfen werden, ein statistischer Zusammenhang kann also für die Stichprobe von den hier untersuchten 80 Patienten nicht nachgewiesen werden.

3.1.7 Korrelation zwischen Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung und Latenzzeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen

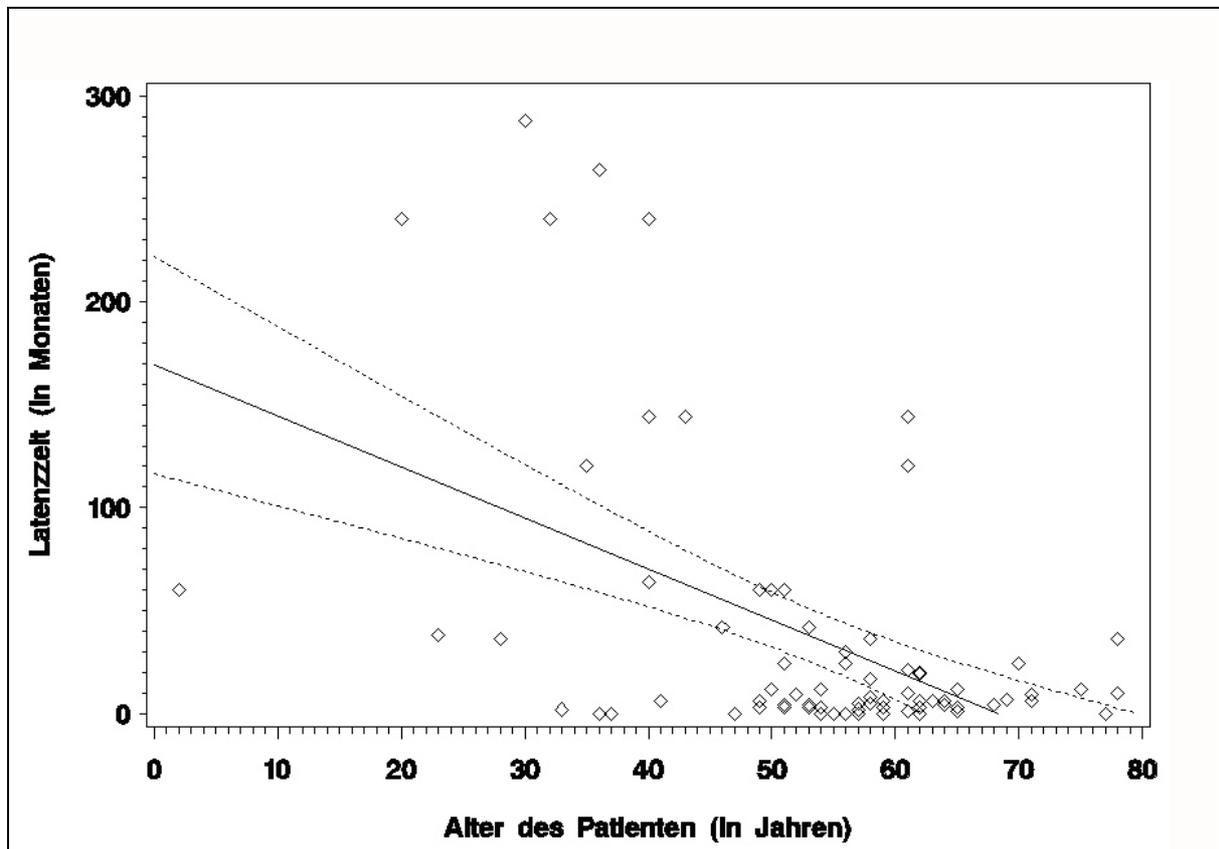


Abbildung 3.4: Korrelation zwischen Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Radiotherapie mit der Latenzzeit bis zum Auftreten der radiogenen Spätfolgen.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Radiotherapie wurde in Jahren angegeben. Das arithmetische Mittel betrug 53,825 Jahre, bei einer Standardabweichung von 13,55 Jahren (Minimum 2 Jahre, Maximum 78 Jahre).

Der statistische Zusammenhang zwischen dem Alter und der Latenzzeit bis zum Auftreten der Spätfolgen wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Dieser betrug 0,5094. Die Nullhypothese, dass für beide Größen keine Korrelation besteht, kann bei  $P = 0,0001$  verworfen werden.

Für die hier betrachtete Stichprobe von 80 Patienten besteht also eine schwache Korrelation.

### 3.1.8 Anzahl der HBO-Sitzungen

Im Durchschnitt wurden bei den Patienten 32,78 HBO-Sitzungen durchgeführt. Die geringste Anzahl der Sitzungen betrug sieben, die höchste 70. Der Median betrug dabei 25 Therapieeinheiten. Die beiden Häufigkeitsgipfel lagen bei den empfohlenen 25 bzw. 40 Sitzungen. Ein Sauerstoffkrampfanfall war Grund für ein vorzeitiges Abbrechen der Therapie im Fall des Patienten, mit nur sieben HBO-Einheiten. Eine weitere Patientin musste die Therapie wegen eines sich entwickelnden, tumorbedingten Pleuraergusses vorzeitig beenden. In einem weiteren Fall wurde die Therapie wegen eines Tumorrezidivs abgebrochen, da sich bis zu diesem Zeitpunkt keinerlei Besserung eingestellt hatte. Somit wurde die Therapie bei zwei Patienten wegen eines Tumorrezidivs respektive Tumorprogredienz abgebrochen. Wegen der kompletten Abheilung der Symptome bei radiogen induzierter Proktitis nach bereits zehn Therapieeinheiten, konnte hier die Behandlung durch den frühen Erfolg beendet werden. Ein Barotrauma trat unter allen 80 Patienten nur einmal auf, und war hier Grund für den Abbruch der Therapie.

Anzahl der HBO-Therapieeinheiten	Anzahl der Patienten ( n )	Anzahl der Patienten in Prozent ( % )
<10	1	1,25
10-19	11	13,75
20-29	<b>34</b>	42,5
30-39	6	7,5
40-49	<b>20</b>	25
50-59	3	3,75
60-69	4	5
>70	1	1,25
Summe	80	100

**Tabelle 3.4: Anzahl der HBO-Therapieeinheiten pro Patient in Intervallangabe**

### **3.2 Merkmalsausprägung der Patienten**

Insgesamt wurden bei 80 Patienten 259 Endpunkte zur Auswertung gebracht.

Die Patienten wiesen im Durchschnitt 3,24 Merkmale auf, im Median waren dies drei Merkmale. Mindestens ein und höchstens sieben Symptome fielen dabei auf einen Patienten.

Um eine Aussage über den Therapieerfolg einzelner Symptome treffen zu können, wurde daher eine Zusammenfassung zu Symptomgruppen vorgenommen.

### 3.2.1 Symptome bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren

Das untersuchte Kollektiv setzte sich überwiegend (54 %) aus Patienten zusammen, die im Kopf-Hals Bereich bestrahlt wurden.

Symptome, die als Spätfolge der Radiatio in diesem anatomischen Gebiet auftraten, waren vor allem Xerostomie, Dysphagie, Ödeme, Geschmacks- und Geruchsverlust sowie Schmerzen. Des weiteren wurden Osteoradionekrosen der Kieferknochen, Weichteilnekrosen, Ulcerationen, Hautveränderungen sowie neurologische Symptome beobachtet.

Insgesamt wurden bei den 43 Patienten, die im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt wurden, 159 Einzelsymptome ausgewertet (Tabelle 3.5).

Merkmal	Komplette Abheilung	Besserung	Keine Änderung	Keine Angabe	Insgesamt ausgewertet
Xerostomie	8	12	8	1	29
Ödem	13	11	1	1	26
Schmerzen	13	7	3	/	23
Dysphagie	7	2	4	/	13
Geschmacks- und Geruchsverlust	5	4	3	/	12
Osteoradionekrose	0	5	5	/	10
Weichteildefekte	6	5	4	1	16
Hautdefekte	5	2	3	1	11
Motorische Störungen	0	2	1	/	3
Sensible Störungen	4	2	1	/	7
Mucositis	0	1	2	/	3
Trismus	3	3	0	/	6

**Tabelle 3.5: Ansprechen der radiogen induzierten Symptome im Bestrahlungsfeld von Kopf-Hals-Tumoren auf die HBO-Therapie.**

Xerostomie war mit 29 das am häufigsten vorkommende Merkmal dieser Patientengruppe. Bei knapp einem Drittel der Patienten konnte eine komplette Befreiung von diesem Symptom erreicht werden, bei 41 % der Betroffenen zeigte sich eine deutliche Besserung, während bei 28 % der Patienten keine Änderung erzielt werden konnte.

Wegen Ödemen wurden 26 Patienten behandelt. In der Hälfte der Fälle wurde eine komplette Heilung erreicht, bei 42 % der Betroffenen konnte eine deutliche Besserung und Linderung

der Symptome erreicht werden. Lediglich bei einem einzigen Patienten zeigte die HBO keine Wirkung.

57 % aller Patienten, die wegen Schmerzen behandelt wurden, waren nach der HBO Therapie komplett beschwerdefrei, weitere 30 % konnten sich über eine deutliche Schmerzlinderung freuen, und nur bei drei Patienten (13 %) blieb die Schmerzsymptomatik unbeeinflusst.

Dysphagie war bei insgesamt 13 Patienten Indikation zur HBO-Therapie. Sieben von ihnen (54%) konnten komplett geheilt werden, zwei von ihnen beschrieben eine deutliche Besserung und vier Patienten konnten keinerlei Änderung beobachten. Bei zwei Patienten konnte eine PEG-Sonde, mit der sie aufgrund ihrer Schluckstörungen ernährt wurden, entfernt werden, so dass eine normale, orale Nahrungsaufnahme wieder möglich war.

Nebendiagnostische Beschwerden durch Geschmacks- und Geruchsverlust nach Radiatio hatten zwölf Patienten. Fünf gewannen diese Sinneswahrnehmung komplett zurück, vier zeigten eine deutliche Verbesserung, und drei der Patienten konnten keine Veränderung feststellen.

Von neun Patienten, die wegen Osteoradionekrose einer HBO-Therapie zugeführt wurden, zeigte sich bei fünf Patienten eine Besserung, während bei vier Patienten keinerlei Änderung eintrat.

Unter Weichteildefekten, hierunter wurden Weichteilnekrosen, Ulcerationen und Fibrosen zusammengefasst, litten elf Patienten. Zwei von ihnen zeigten eine komplette Abheilung der Symptome, bei vier Patienten konnte eine deutliche Besserung erzielt werden, und bei weiteren vier Patienten zeigte sich keine Veränderung.

Über Hautsymptome klagten elf Patienten. Hierunter fielen Epitheliosen, Erytheme, Hyperpigmentierung, Teleangiektasien sowie Pruritus. Erfolgreich behandelt wurden dabei fünf Patienten, bei zweien zeigte sich eine Verbesserung der Symptome und bei drei Patienten trat keinerlei Änderung ein.

Acht Patienten klagten vor HBO Therapie über neurologische Symptome, sowohl der Motorik als auch der Sensorik. Unter die motorischen Symptome fielen Gangataxie und motorische Aphasie, die Patienten mit sensiblen Störungen litten an Dysästhsien, Parästhesien und einem L'hermitte Syndrom.

Die motorischen Symptome konnten zweimal (Gangataxie und motorische Aphasie) positiv beeinflusst werden, einmal zeigte sich keine Änderung.

Die komplette Abheilung von sensiblen neurologischen Symptomen konnte in drei Fällen erreicht werden, ein weiteres Mal zeigte sich eine klinische Besserung und einmal blieben die Symptome unbeeinflusst.

Eine Mucositis konnte in einem Fall klinisch deutlich gebessert werden, zweimal konnte keine Änderung erreicht werden. An einem Trismus litten sechs Patienten, von denen drei komplett geheilt und drei deutlich in ihrer Symptomatik gebessert wurden.

Ein Hirnödem, an dem ein Patient litt, blieb unbeeinflusst, ebenso eine Retinopathie, an der ein anderer Patient litt. Von einer Entzündung der Weichteile konnten zwei Patienten komplett geheilt werden, eine Mastoiditis blieb jedoch ohne Einfluss durch HBO.

An Heiserkeit litten zwei Patienten, von denen einer eine Verbesserung erfahren hatte, der andere Patient zeigte keine Änderung.

Die Symptomatik in einem Fall von Osteomyelitis konnte durch HBO gebessert werden.

### 3.2.2 Tumoren im Bereich des Thorax und des Oberbauches

Acht Patienten wurden in dieser Gruppe zusammengefasst. Vier von ihnen wurden wegen nicht-brusterhaltend operierter Mammacarcinome, einer wegen eines sich im oberen Mediastinum lokalisierten Non-Hodgkin-Lymphoms und einer aufgrund eines Bronchialcarcinoms bestrahlt.

Zwei Patienten litten an im Oberbauch lokalisierten Lymphomen, einmal handelte es sich ebenfalls um ein Non-Hodgkin-Lymphom, im anderen Fall um ein malignes Lymphom.

Hier wurden insgesamt 17 Endpunkte bewertet.

Merkmal	Komplette Abheilung	Besserung	Keine Änderung	Insgesamt
Weichteilnekrose Ulcer/Fistelung	3	1	1	5
Schmerzen	0	2	0	2
Hautsymptome	1	2	0	3
Xerostomie	1	0	0	1
Ödem	1	0	0	1
Plexopathie	0	0	2	2
Brechreiz	1	0	0	1
Lungenfibrose	0	0	1	1
Dyspnoe	0	1	0	1

**Tabelle 3.6: Ansprechen der radiogen induzierten Symptome im Bestrahlungsfeld von Thorax und Rumpf**

Bei einer Patientin, die wegen eines Mammacarcinoms mehrfach und sehr hochdosiert bestrahlt wurde, konnte eine komplette Einheilung der plastisch rekonstruierten Lappen erreicht werden. Eine weitere Patientin litt – ebenfalls wegen eines Mammacarcinoms bestrahlt – an einer Thoraxwandnekrose mit zwei ausgebildeten Fistelgängen, die vom Oberlappenbronchus ausgingen. Bereits nach 23 HBO Einheiten waren diese Fistelgänge nicht mehr durchgängig und nach 48 HBO Sitzungen war das nekrotische Areal komplett abgeheilt. Lediglich ein leichter Juckreiz der betroffenen Hautpartien blieb zurück.

Die Lungenfibrose, an der eine Patientin durch Bestrahlung wegen eines Bronchialcarcinoms litt, konnte objektiv nicht beeinflusst werden, die empfundene Luftnot besserte sich jedoch deutlich.

Eine Patientin musste die HBO-Therapie aufgrund eines Pleuraergusses vorzeitig nach 13 HBO Einheiten abbrechen. Zu diesem Zeitpunkt waren aber sowohl die Haut- als auch die Schmerzsymptomatik bereits deutlich rückläufig.

Die progrediente Plexopathie eines Patienten konnte zwar nicht verbessert werden, wurde aber in ihrer Dynamik aufgehalten.

### 3.2.3 Tumoren im Bereich der Extremitäten

Nur fünf Patienten litten an Tumoren, die im Bereich der unteren Extremitäten lokalisiert waren. Zweimal wurden Patienten wegen eines malignen Weichteiltumors am Unterschenkel bestrahlt. Ein Patient litt an einem malignen fibrösen Histiocytom, das am Oberschenkel lokalisiert war, ein Patient wurde wegen eines Hämangiopericytoms behandelt, und die letzte Patientin wurde aufgrund von Fersensporen bestrahlt.

Insgesamt wurden dabei 14 Endpunkte zur Auswertung gebracht.

An deutlich ausgeprägten Ödemen litten alle hier untersuchten Patienten. Dreimal konnte dieses Symptom vollständig aufgelöst werden, zweimal zeigte sich eine Besserung. Vier der fünf Patienten wiesen Weichtelnekrosen- und Ulcerationen auf. Dreimal konnte dabei eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden, in einem Fall war keine Änderung festzustellen. Bei einer dieser Patienten konnte auf eine Operation bei drohender Amputationsgefahr von zwei Zehen verzichtet werden, da der gefährdete Bereich bis auf einen kleinen Bezirk, der mit Restschorf bedeckt war, abheilte.

Ein durch Strahlung induziertes Erythem konnte einmal komplett geheilt und einmal nicht durch die HBO-Therapie beeinflusst werden, ebenso wenig wie die bei einem Patienten aufgetretene Peroneusparese.

Die Schmerzen, die zwei Patienten beschrieben, konnten in einem Fall komplett geheilt werden, einmal zeigte sich keinerlei Veränderung.

Zur Verdeutlichung hier noch mal eine kurze tabellarische Zusammenfassung:

Ausgewerteter Endpunkt	Komplette Abheilung	Besserung	Keine Änderung	Anzahl der ausgewerteten Endpunkte
Ödem	3	2	0	5
Weichteilnekrose	0	3	1	4
Erythem	1	0	1	2
Peroneusparese	0	0	1	1
Schmerzen	1	0	2	3

**Tabelle 3.7: Einfluss der HBO-Therapie bei Symptomen im Extremitätenbereich nach Radiatio.**

#### 3.2.4 Tumoren im Analbereich

Elf Patienten wurden in diesem Bereich bestrahlt. Fünfmal erfolgte dies wegen eines Analcarcinoms, fünfmal wegen eines Rectumcarcinoms und einmal wegen Knochenmetastasen im Os sacrum bei primären Mammacarcinom.

Hauptsymptom der in diesem Bereich bestrahlten Patienten war vor allen Dingen die Proktitis mit den entsprechenden Beschwerden wie Tenesmen, Blutungen und Diarrhöe.

Des weiteren wurden - wie auch in anderen Bereichen - Schmerzen, Ödeme, Nekrosen und Ulcerationen beobachtet:

Merkmal	Komplette Abheilung	Besserung der Symptome	Keine Änderung	Insgesamt
Proktitis	3	2	0	5
Schmerzen	4	1	1	6
Ödem	0	1	0	1
WHST(Wundheilungsstörungen)	2	0	0	2
Osteoradionekrose	1	1	0	2
Ulceration / Fistelung	0	2	1	3

**Tabelle 3.8: HBO-Behandlung radiogener Folgen nach Bestrahlung von Tumoren im Analbereich**

### 3.2.5 Tumoren im Genitalbereich

In diese Gruppe fielen 13 Patienten. Sechs Patientinnen wurden aufgrund eines Tumors des Uterus bestrahlt, einmal wegen eines Endometriumcarcinoms, viermal wegen eines Cervixcarcinoms und einmal wegen eines Corpuscarcinoms. Eine weitere Patientin litt an einem Ovarialtumor.

Zwei der Männer wiesen einen Hodentumor auf, ein Patient ein Peniscarcinom und drei der sechs Männer litten an einem Prostatacarcinom. 32 Merkmale wurden für diese Gruppe ausgewertet.

Eine radiogen induzierte Proktitis und Ödeme waren hier mit jeweils sechs und sieben mal die häufigsten Indikationsgründe für die HBO. Des weiteren klagten die Patienten über Schmerzen, Weichteilnekrosen und neurologische Symptome

Für einen Patienten konnten keine Angaben post HBO gemacht werden, da er nach einer Zwischenuntersuchung, bis zu der keine Änderung eingetreten war, nicht mehr zur Abschlussuntersuchung kam, und die Therapie eigenständig nach 38 HBO Einheiten abbrach.

Zur Anschauung hier eine weitere Tabelle:

Merkmal	Komplette Heilung	Besserung	Keine Änderung	Keine Angabe	Insgesamt
Ödem	3	2	2	0	7
Proktitis	2	3	0	1	6
Enteritis	0	2	0	0	2
Schmerzen	2	0	1	0	3
Weichteilnekrose/ Ulceration	2	0	2	0	4
Osteoradionekrose	0	1	1	0	2
Neurolog.Sympt. Motorik	0	2	3	0	5
Neurolog. Sympt. Sensorik	1	0	1	0	2
Dermatitis	0	1	0	0	1

**Tabelle 3.9: Ansprechen der radiogen induzierten Symptome im Bestrahlungsfeld von Genitaltumoren**

### 3.2.6 Einfluss der HBO auf die Strahlenproktitis

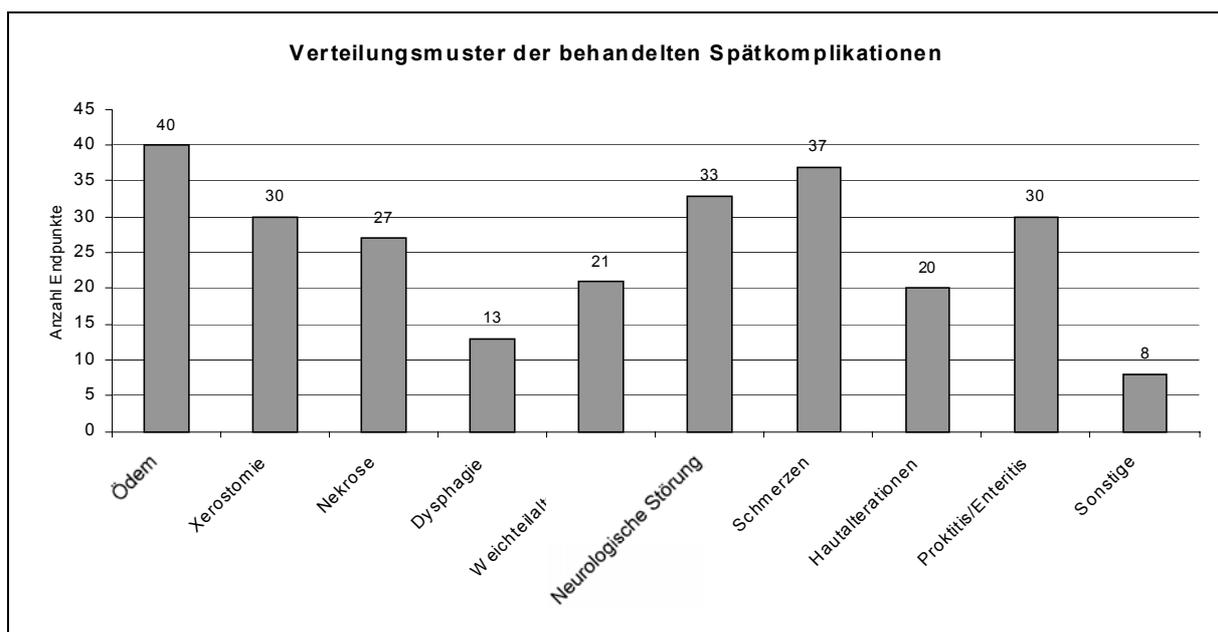
Um noch einmal die Wirksamkeit der HBO in Bezug auf die radiogen induzierte Proktitis beider Gruppen herauszuarbeiten, sollen im folgenden alle der hier zur Bewertung beigetragenen Einzelsymptome aufgeführt werden:

Merkmal	Komplette Abheilung	Besserung	Keine Änderung	Insgesamt
Tenesmen	3	1	1	5
Diarrhoe	2	2	0	4
Inkontinenz	2	0	2	4
Blutung	3	0	1	4

**Tabelle 3.10: Einfluss der HBO-Therapie auf strahleninduzierte Proktitis.**

### 3.2.7 Gesamtauswertung

Insgesamt wurden bei Patienten mit den verschiedensten Tumorlokalisationen 259 Symptome in Hinblick auf Ihr Ansprechen auf die HBO-Therapie untersucht. Dabei entfielen die meisten Nebenwirkungen auf die, von Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich. Dies waren vor allem Xerostomie, Dysphagie, Ödeme, Schmerzen und Nekrosen. Einen genauen Überblick bietet das folgende Diagramm.



**Abbildung 3.5: Verteilungsmuster der behandelten Spät komplikationen in absoluten Zahlen angegeben**

Das Gesamtansprechen der Spätfolgen auf die HBO-Therapie zeigte, dass insgesamt 106 der 259 Symptome zur vollständigen Abheilung gebracht werden konnten. Dies entspricht 40,9 %. In gut einem Drittel der Fälle (88 von 259 Symptomen), entsprechend 33,9 %, konnte eine deutliche Besserung der Symptomatik erreicht werden.

In 23,5 % der Fälle, nämlich bei 61 Symptomen kam es durch die HBO-Therapie zu keiner Änderung. Eine Verschlechterung der Symptome durch die Therapie trat nicht auf. In einem einzigen Fall war eine vorübergehende Verstärkung der Symptome zu beobachten, die sich im Laufe der Therapie jedoch deutlich besserten und als positiv dem ausgehenden Merkmal gegenüber gewertet werden konnten. In fünf Fällen konnte keine Angabe nach HBO-Therapie gemacht werden.

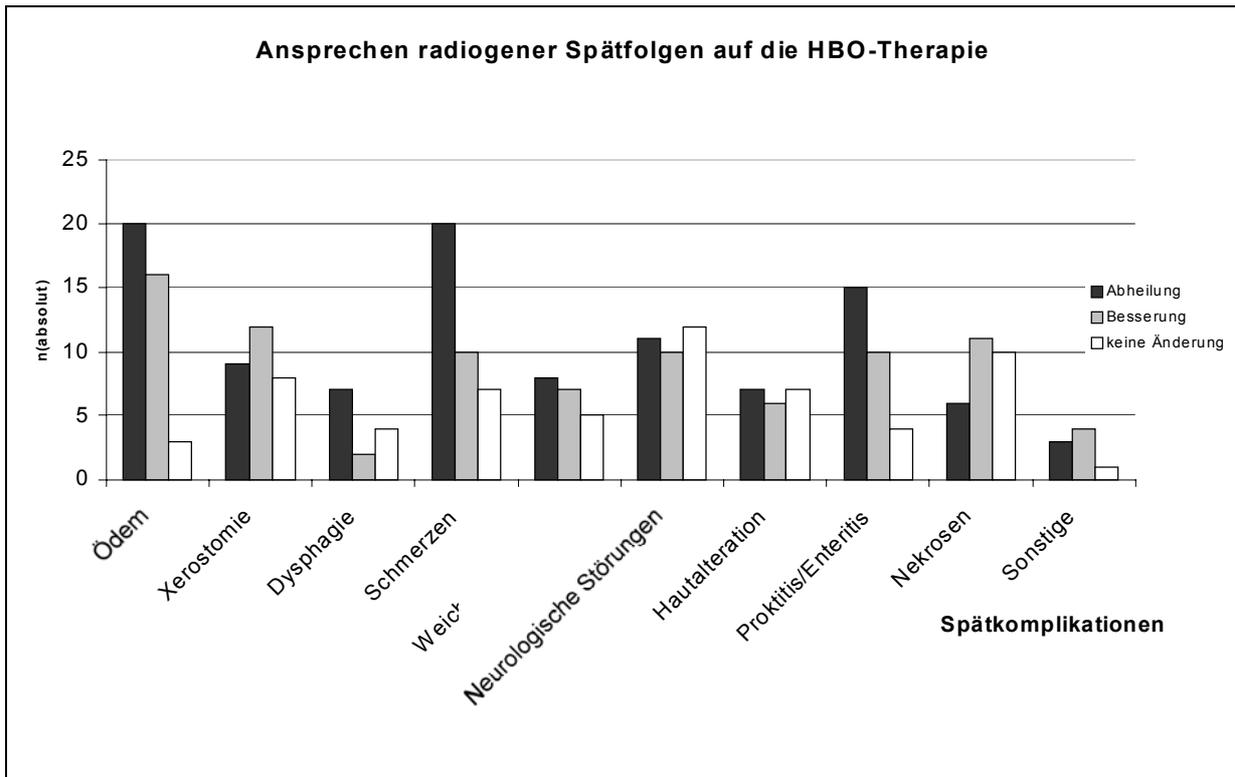
Insgesamt bedeutet dies, dass in 75 % eine Abheilung oder eine Symptombesserung erreicht werden konnte. Dabei waren am erfolgreichsten Ödeme, Dysphagie und Schmerzen behandelt worden. Im Bereich der Ödembehandlung konnten nahezu alle Patienten von ihrer Behandlung profitieren. In 90 % der Fälle kam es zu einer Ausheilung (50 %) bzw. zu einer Symptomreduktion (40 %). In lediglich drei Fällen konnte keine Besserung erreicht werden. Bei der Schmerztherapie wurden ebenfalls sehr gute Ergebnisse erzielt. Hier kam es in 81 % der Fälle zu einem Verschwinden (54 %) oder zumindest zur Schmerzlinderung (27 %). Keine Änderung erfuhren lediglich sieben Patienten (18,9%).

In der Proktitsbehandlung kam es zu vergleichbar guten Ergebnissen. 83 % der behandelten Patienten konnten von Ihren Symptomen befreit werden (50 %) oder eine Besserung feststellen (33%). Zu keiner Änderung kam es bei vier Patienten. (13,4 %)

Ein weniger gutes Ansprechen fand sich bei der Behandlung neurologischer Störungen. Hier konnten in einem Drittel der Fälle (11 von 33) die Patienten komplett geheilt werden, in 30 Prozent der Fälle (10 von 33) kam es zu einer Besserung der Symptome, bei 36 % der Patienten konnte jedoch keine Änderung erzielt werden.

Ähnlich verhielt es sich bei den Patienten, die wegen Osteoradionekrosen oder Weichteilnekrosen behandelt wurden. Hier kam es in sechs Fällen zu einer kompletten Ausheilung der Nekrosen, in elf Fällen konnte zumindest eine deutliche Besserung der Symptome erreicht werden. In zehn Fällen blieb das Ergebnis unverändert.

Eine Gesamtübersicht gibt Abbildung 3.6.



**Abbildung 3.6: Ansprechen der radiogenen Spätfolgen auf die HBO-Therapie in absoluten Zahlen**

### 4. Diskussion

Die vorliegende retrospektiv-deskriptive Arbeit verfügt mit 80 Patienten im Vergleich zu ähnlichen Untersuchungen über ein relativ großes Patientenkollektiv (*Filntisis et al, 2000*), (*Aanderud et al, 2000*), (*London et al, 1998*), (*Ashamalla et al, 1996*), (*McKenzie et al, 1993*), (*Lee et al, 1994*), (*Gouello et al, 1999*).

Die häufig große Zeitspanne zwischen Durchführung der Radiotherapie und dem Auftreten von Spätfolgen erschwert zusätzlich die Herstellung eines Zusammenhanges zwischen den RT-Nebenwirkungen und der eigentlichen Therapie. Dadurch ist nicht selten ein anderer als der Strahlentherapeut Ansprechpartner für die Patienten (*Herrmann et al, 1999*).

Die geringe Häufigkeit, mit der Patienten mit radiogenen Spätfolgen tatsächlich in strahlentherapeutischen Zentren betreut werden, die im Einzelfall dramatisch verlaufenden Krankheitsbilder und das Fehlen präziser und einheitlicher Evaluationskriterien erschweren das Durchführen großer prospektiver Studien.

Der Natur einer retrospektiven Untersuchung entsprechend, die die zur Behandlung angelegten Akten nach verwertbaren Daten durchsucht, sind die Fragestellungen, die verfolgt werden können, durch das Datenmaterial bestimmt und nicht vom Untersucher frei wählbar.

#### 4.1 Demographische Daten

Das Durchschnittsalter der Patienten lag zum Zeitpunkt der HBO-Behandlung für beide Geschlechter bei 58,11 Jahren, der Median bei 59 Jahren mit einer recht großen Streuung von sieben bis 81 Jahren. Eine ähnliche Altersverteilung fand sich lediglich in einer Studie, bei der Frauen mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren nach Uteruscarcinomen untersucht wurden (*Ferrigno et al, 2001*). In zwei weiteren Studien lag das Durchschnittsalter jeweils bei 71 und 72 Jahren (*Mayer et al, 2001*), (*Fransson et al, 2001*). Ein jüngeres Patientengut fand sich bei einer australischen Studie, die Patienten mit nasopharyngealen Tumoren untersuchte (*Rischin et al, 2002*).

Lediglich eine einzige Studie untersuchte auch den Effekt der HBO Therapie von strahlentherapeutischen Nebenwirkungen im Kindes- und Jugendalter, wobei sich hier ein Altersdurchschnitt von 14 Jahren ergab (*Ashamalla et al, 1996*).

Die Geschlechterverteilung im vorliegenden Untersuchungskollektiv war ausgeglichen mit 46 Männern (57,5 %) und 34 Frauen (42,5 %), was vor allem auf die heterogene Zusammensetzung des Kollektiv aus verschiedensten Tumoren und Lokalisationen der Bestrahlungsfelder zurückzuführen ist. Vergleichbare und gemischte Geschlechterverhältnisse finden sich vor allem bei den Studien, die Patienten mit Gastrointestinal- und Analtumoren (*John et al, 1996*), (*Mai et al, 2002*) und Kopf-Hals-Tumoren untersuchten (*Aanderud et al, 2000*), (*Flintis et al, 2000*), (*Munker, 2001*), (*Vudiniabola et al, 2000*), (*Rischin et al, 2002*).

Die meisten Autoren evaluieren jedoch Kollektive mit nur einer Tumorlokalisation. So kommt es zum Beispiel dazu, dass sich gerade im Bereich der Genitaltumoren nur eingeschlechtliche Untersuchungsgruppen ergeben. Einige Verfasser untersuchen lediglich Patienten mit Prostatatumoren (*Gardner et al, 2002*), (*Kang et al, 2002*), (*Fransson et al, 2001*), (*Mayer et al, 2001*), mit Uterustumoren (*Berclaz et al, 2002*), (*Buglione et al, 2002*), (*Feringo et al, 2001*) oder etwas generalisierter „gynäkologische“ Tumoren (*Holler et al, 2001*).

Dies führt zu einem zu recht kleinen Patientenkollektiv, zum anderen wird es der Sache der RT-NW nicht gerecht, da die Entstehung der Nebenwirkungen und Affektion des Normalgewebes nicht von der Art, der zur Strahlentherapie führenden Primärtumoren liegt, sondern am Bestrahlungsfeld, respektive dem Zielvolumen, der Bestrahlungsdosis und anderen Einflüssen. So kann es zum Beispiel sowohl bei Patientinnen mit Uterustumoren, als auch bei Patienten mit Prostatatumoren zu gastrointestinalen Nebenwirkungen kommen.

Um diesem Punkt gerecht zu werden, wurde in der vorliegenden Arbeit daher vor allem eine Zusammenfassung nach Symptomgruppen vorgenommen.

### 4.2 Bestrahlungsdosis

Die durchschnittlich verabreichte Dosis lag bei unserem Patientenkollektiv im Mittel bei 62,41 Gy (empirischer Median 60 Gy). Diese Dosis ist vergleichbar mit der in anderen untersuchten Kollektiven applizierten Dosis (*Fransson et al, 2001*), (*Rischin et al, 2002*).

In einer urologischen Studie, die die radiogenen Nebenwirkung nach Bestrahlung von Prostatacarcinomen untersuchte, wurden Patienten mit einer Hochdosistherapie behandelt und dementsprechend lag hier die Dosis deutlich höher bei 77,4 Gy (*Gardner et al, 2002*).

Bei Patienten, die wegen Analcarinomen bestrahlt wurden war die verabreichte Dosis insgesamt geringer und lag zwischen 40 und 50 Gy (*John et al, 1996*), (*Mai et al, 2002*).

### 4.3 Radiogene Spätfolgen - Wann und bei wem ist damit zu rechnen ?

Eine Vorhersage über das Auftreten und den möglichen Zeitpunkt des Auftretens von radiogenen Spätfolgen ist kaum machbar. In vorliegenden Kollektiv traten die Nebenwirkungen im Mittel 36 Monate nach Beendigung der Radiatio auf, die Streuung war jedoch sehr breit und lag im längsten Fall bei einer Latenzzeit von 24 Jahren. Ähnliche Spitzenlatenzzeiten werden vereinzelt in der Literatur beschrieben (*Delanian et al, 2002*), (*Carl und Hartmann, 2002*). In der ehemaligen DDR wurde in einer Analyse der von 1968 bis 1990 zentral erfassten Daten über Strahlenspätfolgen, eine unvergleichbar große Anzahl von Patienten, gezeigt, dass die Mittelwerte für verschiedene Arten von Strahlenschäden zwischen 2 und 4,5 Jahren lagen, was dem vorliegenden entspricht. Auch hier lag der Median meist weit unter dem Mittelwert, was darauf hinweist, dass bei den meisten Patienten die Strahlenfolgen relativ früh nach Therapie auftreten, die obere Grenze kann jedoch bei bis zu Jahrzehnten nach Radiatio liegen (*Herrmann et al, 1999*).

Eine Korrelation zwischen Bestrahlungsdosis und Latenzzeit konnte für unsere Untersuchungsgruppe nicht nachgewiesen werden; KURTMANN konnte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis zur Latenzzeit finden (*Kurtman, 2001*).

Neben der Dosis wird in der Literatur (*Carl und Hartmann, 2002*) der Umfang des Zielvolumens als bedeutsam diskutiert. Harte Zahlen fehlen zwar, aber Dosis und Volumen stehen offenbar in enger Korrelation, wobei die individuelle Empfindlichkeit bisher unberücksichtigt ist.

Eine schwache Korrelation fand sich für das Alter der Patienten. Dies steht im Gegensatz zu dem Ergebnis einer Studie aus dem Jahre 1998, die keinen Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und akuten oder späten Nebenwirkungen zeigen konnte (*Pignon et al, 1998*).

Es bleibt zwar unklar, wann genau mit Nebenwirkungen zu rechnen ist. Unabhängig davon wurden 63,75% innerhalb von zwei und 86,25 % der Nebenwirkungen in der vorliegenden Untersuchung innerhalb von fünf Jahren gesehen. Es bleibt jedoch anzumerken, dass die Inzidenzrate der späten RT-NW von der Tumorkontrolle maßgeblich beeinflusst wird: Bei vorzeitigem letalem Krankheitsverlauf werden RT-NW nicht mehr erlebt. Die Letalität kann

durch Tumorprogress aber auch durch das hohe Alter bei Diagnose und interkurrente Zweiterkrankungen bedingt sein. Letztere nehmen mit dem Lebensalter bei Diagnose zu.

### 4.4 Methoden

Im Folgenden sollen zum einen die Behandlungsmethoden in Form des von uns benutzten Behandlungsschemas, zum anderen die Methoden der Auswertung und die existenten Scoresysteme zur Einteilung der radiogenen Spätfolgen diskutiert werden.

#### 4.4.1 HBO Behandlungsschema

Im vorliegenden Patientengut konnte ein sehr unterschiedliches Ansprechen auf die HBO-Therapie beobachtet werden. Ausgehend von bisherigen klinischen Ergebnissen wurde eine Therapieplanung vorgenommen, die mindestens 15 HBO-Einheiten für radiogene symptomatische Ödeme sowie 40 Behandlungen bei Weichteil- und Osteoradionekrosen, Proktitiden und Cystitiden vorsah.

Da bei einigen Patienten die Symptome kontinuierlich mit Fortschreiten der Therapie zurückgingen, es bei anderen aber erst ab einer gewissen Schwellendosis zu einer Reduktion der Symptome kam, wurde - wenn indiziert - die Behandlung individuell verlängert oder im Falle der aufgetretenen Komplikationen frühzeitig abgebrochen. So kamen im Durchschnitt 33 HBO Behandlungseinheiten mit einer Streubreite von sieben bis 70 zum Einsatz. Dies entsprach der in der Literatur beschriebenen Handhabung in Rahmen anderer Studien, die die Streuung von 2- 60 (*Mayer et al, 2001*), 9-40 (*Ashamalla et al, 1996*), und 6-80 (*Filntisis et al, 2000*) angaben.

VUDINIABOLA und Mitarbeiter benutzten, wie in der hier vorliegenden Arbeit, das Behandlungsschema nach Marx (*Vudiniabola, 2000*), weitere Studien behandelten ihre Patienten auf vergleichbarem Drucklevel (200-240 KPa) und führten die Behandlung jeweils einmal täglich mit dem Schema nach Marx (vgl. Abb. 2.3) durch (*Mayer et al, 2001*), (*Ashamalla et al, 1996*), (*Del Pizzo et al, 1998*), (*Carl, 2001*), (*Gouello, 1999*).

In einer einzigen Untersuchung der DUKES UNIVERSITY behandelte man die Patienten zweimal täglich (*Filntisis et al, 2000*).

Alle Studien und Untersuchungen zeigten ähnliche Ergebnisse, so dass eine Therapie mit 15 HBO Einheiten zur Behandlung von Ödemen und 40 Behandlungseinheiten bei

Osteoradionekrosen mit 240 kPa im internationalen Kontext bestätigt wird. Inwieweit dieses Schema dem Optimum entspricht, bleibt Thema weiterer Studien.

### 4.4.2 Methoden der Auswertung und Scoresysteme

Die Beschreibung, Dokumentation und Klassifikation von therapeutischen Nebenwirkungen ist zwar ein wesentlicher Bestandteil der Onkologie, dennoch bereitete bei der Auswertung der RT-NW in dieser Studie die objektivierte Erfassung und Wertung der zu untersuchenden Endpunkte Probleme. Während man sich bei den akuten Nebenwirkungen weitgehend auf das CTC (the Common Toxicity Criteria system) einigen konnte, (*Trotti, 2002*) existieren noch immer zahlreiche Systeme für die Beschreibung und Einteilung radiogener Spätfolgen, die von den unterschiedlichsten Gruppen nach wie vor genutzt werden und somit eine Vergleichbarkeit von Studienergebnisse erschweren und behindern.

Am gebräuchlichsten ist nach wie vor die Einteilung gemäss der RTOG, die in der vorliegenden Untersuchung zum Vorbild genommen wurde.

In dem Untersuchungskollektiv war aufgrund des retrospektiven Charakters jedoch nicht mehr in allen Einzelheiten eine Zuordnung zu einem Schweregrad des RTOG-Scores möglich, so dass sich eine Einteilung in nur drei anstatt vier Schweregrade in Anlehnung an die RTOG ergab; dies wurde auch von anderen Autoren so gehandhabt (*London et al, 1998*).

Einige Autoren, die vor allem kleine Patientenkollektive auswerteten, wählten eine rein deskriptive Form bei der Erfassung der Nebenwirkungen, weil die RTOG und LENT-SOMA Scores erst ab 1996 verfügbar wurden (*Lee et al, 1994*), (*Filntisis et al, 2000*), (*Ashanalla et al, 1996*).

Eine Auswertung mittels Fragebogen wurde von AANDERUD und Mitarbeitern angewendet (*Aanderud et al, 2000*). Sie kamen dabei zu einer ähnlichen Aussage, indem sie die Behandlungsergebnisse in drei Gruppen für „unverändert“, „gebessert“ und „deutlich gebessert“ einteilten.

Auch die Methode des Telefoninterviews wurde in einer Studie genutzt (*Jensen et al, 1994*).

Das bestehende Scoresystem der RTOG (RTOG/EORTC) benutzten einige der Autoren für Ihre Bewertung (*Mayer et al, 2001*), (*John et al, 1996*).

VAN KAMPEN und Mitarbeiter sowie GOUELLO und Mitarbeiter benutzten das LENT/SOMA Scoresystem, welches als verbesserte Version der RTOG-Einteilung geschaffen wurde (*Seegenschmiedt, 1996*), (*Van Kampent et al, 2001*), (*Gouello et al, 1999*).

Einer Kombination aus den Scoresystemen RTOG und LENT bediente sich die Studiengruppe der HARVARD MEDICAL SCHOOL (*Gardner et al, 2002*). Ähnlich verhielt es sich bei MAI und Mitarbeitern, der für die akuten Nebenwirkungen den RTOG-Score und für die späten

RT-NW den LENT/SOMA Score nutzte (*Mai et al, 2002*).

Die bestehenden Scoresysteme scheinen zudem unvollständig zu sein. Im Mai 2002 veröffentlichten CARL und HARTMANN einen Bericht von 15 Patienten, die unter heterotoper Kalzifikation nach Strahlentherapie litten, ein Nebeneffekt, der im LENT/SOMA System nicht vorkommt (*Carl und Hartmann, 2002*).

Die Entstehung und Einführung eines objektiveren und vor allen Dingen standardisierten Scoresystems wird von verschiedenen Autoren gefordert (*Trotti, 2002*), (*Stone et al, 2002*) und ist nach Meinung der Autorin dringlich indiziert.

### 4.4.3 Methodenanalyse

In dieser retrospektiven Arbeit wurden 80 Patienten hinsichtlich Ihres Ansprechens auf eine HBO-Therapie untersucht. Dies stellt im Vergleich zu den in der Literatur veröffentlichten Studien (siehe Einleitung Diskussion) ein recht großes Kollektiv dar. Grundsätzlich stand die Machbarkeit im Vordergrund (analog Phase I), daher wurde auf ein Vergleichskollektiv weniger Wert gelegt.

Betrachtet man jedoch die Tatsache, dass es sich um Symptome und Krankheitsbilder handelt, die gegenüber anderen Therapiemethoden in den meisten Fällen resistent waren und sich die Patienten erst in letzter Instanz strahlentherapeutisch vorstellten, so wird klar, dass eine rasche und effiziente Behandlungsmethode angeboten werden musste, die, wie gezeigt, in vielen Fällen sehr effektiv war.

Eine Schwierigkeit bestand in der methodischen Auswertung. Nach wie vor existieren verschiedene Scoresysteme zur Einteilung von RT-NW, ein einheitlicher Konsens liegt noch nicht vor. Entsprechend des retrospektiven Charakters war es nicht möglich, eine genaue Zuordnung zu einem bestehenden System zu machen, da teilweise die notwendigen Angaben fehlten. Es wurde daher eine vereinfachte – an die RTOG-Einteilung angelehnte - verwendet.

Des weiteren wurde in dieser Untersuchung keine konsequente, alle Patienten umfassende Langzeitbeobachtung gemacht, so dass keine Aussage darüber gemacht werden kann, ob der Langzeiterfolg ebenso hoch liegt, wie die nach Therapie erreichten Ergebnisse.

## 4.5 Ergebnisse

Die in der Literatur veröffentlichten Studien zur Behandlung radiogener Spätfolgen mittels HBO-Therapie beschränken sich meist nur auf einen Symptomenkomplex oder ein anatomisches Bestrahlungsfeld. Im Folgenden sollen daher die einzelnen Unterpunkte –wie auch im Ergebnisteil dieser Arbeit - getrennt diskutiert werden.

### 4.5.1 Nebenwirkungen im Bestrahlungsfeld von Kopf-Hals-Tumoren

Bei 29 von 43 Patienten war Xerostomie eines der Symptome, die als Langzeitfolge nach Radiatio auftraten. Bei 72 % dieser Patienten konnte eine komplette Heilung oder Besserung beobachtet werden. Im Einzelfall bedeutete dies neben der reinen Symptombesserung auch eine Verbesserung der konsekutiven Effekte. Zwei der betroffenen Patientinnen, die aufgrund der Beschwerden eine Polydipsie und so eine Polyurie entwickelten, konnten sich nach HBO-Therapie wieder über eine ungestörte Nachtruhe freuen. Weitere Symptome wie Ödeme, die in 92 % der Fälle saniert wurden, Schmerzen, die in 87 % erfolgreich behandelt oder reduziert werden konnten sowie Dysphagie, finden in der bestehenden Literatur keine Erwähnung.

Gravierendere, aber durchaus seltenere Folgen waren die Osteoradionekrosen vor allem der Kieferknochen. Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten in fünf von neun Fällen eine deutliche Besserung. Diese Quote lag damit unter der in der Literatur beschriebenen Erfolgsrate. MOUNSEY und Mitarbeiter fanden bei 83 % ihrer 41 untersuchten Patienten eine signifikante Verbesserung i.S. einer deutlichen Reduktion der betroffenen Größe, Verschluss von Fistelgängen oder komplette Heilung der nekrotischen Areale (*Mounse et al, 1993*).

Eine 80-100 % prozentige Erfolgsrate wiesen weitere vier Studien in der Behandlung von Osteoradionekrosen der Kieferknochen auf (*McKenzie et al, 1993*),

(*Vudiniabola et al, 2000*), (*Curi et al, 2000*), (*David et al, 2001*). Der Grund für diese im Vergleich sehr hohen Heilungsraten liegt wahrscheinlich in der adjuvanten Anwendung der HBO in diesen Studien. Alle Autoren verwendeten die HBO als zusätzliches Therapieverfahren neben einer chirurgischen Sanierung. FELDMEIER und Mitarbeiter beschrieben neun Patienten, die nach Radiatio unter einer Nekrose im Bereich des Larynx litten. Alle Patienten behielten ihre Stimme, und allen Patienten mit Tracheostomie konnten die Kanülen erfolgreich entfernt werden (*Feldmeier et al, 1993*), ebenso wie einer unserer Patientinnen. Im Jahre 2000 fanden Wissenschaftler der DUKES UNIVERSITY in einer

Untersuchung von 18 Patienten mit Larynxnekrose ein ähnlich gutes Ergebnis: Bei 72 % der Patienten konnte die Stimme ebenfalls erhalten werden, gute Schluckbedingungen ermöglichten eine problemlose Nahrungsaufnahme und eine Laryngektomie konnte vermieden werden, was ebenfalls für einen unserer Patienten bei drohender Operation zutraf. Lediglich fünf Patienten dieser Untersuchungsgruppe sprachen nicht auf die HBO an, so dass ein operativer Eingriff vorgenommen werden musste (*Filntisis et al, 2000*).

In einer weiteren Untersuchung von 16 Patienten mit Radionekrose von Knochen und Knorpelgewebe konnten alle Patienten ein Operation umgehen, zwei tracheotomierte Patienten konnten ebenfalls dekanüliert werden (*London et al, 1998*).

Von den in unserer Studie an Weichteilnekrosen und Fibrosen leidenden elf Patienten konnten sechs Patienten geheilt oder deutlich gebessert die HBO-Therapie beenden. In der Literatur findet sich lediglich eine weitere Studie, die Weichteilalterationen im Kopf-Hals-Bereich nach Radiatio beschreibt, wobei es sich im Rahmen dieses Reportes um Patienten handelte, die neben Radiatio operativ behandelt wurden. Die auftretenden Probleme waren hier vor allem Wundheilungsstörungen, die postoperativ auftraten und nicht direkt mit unseren rein auf die Radiatio zurückzuführenden Weichteilalterationen zu vergleichen sind. Möglicherweise sind diese postoperativ auftretenden Weichteilveränderungen als weniger gravierend anzusehen und könnte der Grund für das erstaunlich gute Ergebnis mit nur einem von 15 als Non-Responder gelten (*Neovius et al, 1997*).

Die in der vorliegenden Untersuchung beschriebenen Hautveränderungen im ehemaligen Bestrahlungsfeld betrafen elf Patienten, von denen fünf Patienten von ihren Symptomen ganz befreit werden konnten, bei weiteren zwei Patienten zeigte sich eine klinische Besserung. In der verfügbaren Literatur fand sich keine Studie, die radiogenen Hautveränderungen oder deren Behandlung beschreibt.

### 4.5.2 Bestrahlungsfolgen von Tumoren im Thorax- und Rumpfbereich

Symptome, die in diesem Bestrahlungsfeld auftraten, waren Weichteilnekrosen, Schmerzen, Ödeme und andere. Bei einer Patientin, die post-operativ nach einer plastischen Rekonstruktion eines Hautlappens erhebliche Wundheilungsstörungen aufwies, konnte ein vollständiges Einheilen der Lappenplastik erreicht werden.

Die Thoraxwandnekrose einer ebenfalls wegen Mammacarcinom operierten Patientin heilte vollständig ab, die entstandenen Fistelgänge, die vom Oberlappenbronchus ausgingen schlossen sich komplett. Das hier gezeigte Ergebnis war im Individualfall überwältigend, kann aber nicht als repräsentativ für die Behandlung von radiogen induzierten Spätfolgen der Thorax- und Rumpfwand gelten. FELDMEIER und Mitarbeiter untersuchten im Jahre 1995 23 Patienten mit Weichteil- und Osteoradionekrosen in diesem Bereich (*Feldmeier, 1995*). Sechs von acht Patienten mit alleiniger Weichteilnekrose konnten komplett geheilt werden, bei den anderen beiden Patienten wurde die HBO-Therapie wegen eines Tumorrezidivs abgebrochen. Acht von 15 Patienten mit kombinierter Weichteil- und Osteoradionekrose konnten ebenfalls nebst chirurgischer Sanierung geheilt werden.

Der gleiche Autor veröffentlichte im Jahr darauf eine Untersuchung gleicher Art mit Patienten, die an Spätfolgen im Rumpf- und Becken litten. Hier erzielte er bei den 41 untersuchten Patienten eine Erfolgsquote von 81 % (*Feldmeier, 1996*).

Lediglich eine weitere Untersuchung beschäftigte sich mit den Folgeerscheinungen nach Strahlentherapie im Thoraxbereich. CARL und Mitarbeiter (*Carl et al, 2001*) konnte zeigen, dass sieben von 32 Patientinnen, die nach brusterhaltender Operation und Radiatio wegen eines Mammacarcinoms unter Ödemen, Schmerzen und Erythemen litten von ihren Symptomen befreit werden konnten, während alle Patientinnen der Kontrollgruppe unveränderte Symptome aufwiesen; dieser Unterschied war statistisch signifikant für die Einzelsymptome.

Die wenigen Studien, die zu diesem Thema veröffentlicht wurden, bringen anekdotische Beschreibungen und lassen daher keine eindeutige Wertung zu. Ihnen ist jedoch gemeinsam, dass HBO ein erfolgversprechender Therapieansatz sein kann. Weitere Untersuchungen in diesem Bereich sind zwingend notwendig.

### 4.5.3 Spätfolgen nach Bestrahlung von Extremitätentumoren

Da die Inzidenz von Extremitätentumoren recht gering ist, ist entsprechend die Zahl der bestrahlten Patienten und der damit potentiell auftretenden Nebenwirkungen klein. Bei dieser Tumorart handelt es sich zumeist um Sarkome. Meistens sind diese so aggressiv, dass Patienten noch vor Auftreten später und sehr später RT-NW an den Komplikationen oder Metastasen ihrer Erkrankung versterben.

In dem vorliegenden Untersuchungskollektiv behandelten wir fünf Patienten. Hierbei zeigte sich, dass vor allem Ödeme und Weichteilalterationen Probleme darstellten. Diese konnten ähnlich wie bei den Kopf-Hals-Tumoren erfolgreich behandelt werden. Bei drei Patienten bildeten sich die Ödeme komplett zurück, bei zweien konnten sie in ihrem Volumen reduziert werden. Weichteilnekrosen besserten sich in drei von vier Fällen.

In der Literatur findet sich nur eine einzige Quelle, die ebenfalls radiogene Spätfolgen von Extremitäten behandelt. FELDMEIER beschrieb eine 65 % prozentige Heilungsrate bei 17 untersuchten Patienten. Bei drei der fünf Patienten, die nicht auf die HBO ansprachen, wurde ein Tumorrezidiv festgestellt. Die HBO musste deshalb abgebrochen werden (*Feldmeier, 2000*).

### 4.5.4 Strahleninduzierte Proktitis und Enteritis nach Radiatio von Anal- und Genitaltumoren

Eine radiogen induzierte Proktitis mit den klinischen Symptomen Rektorrhagie, Diarrhöe, Tenesmen und Inkontinenz ist eine seltene, aber gefürchtete Folge von Bestrahlungen im Beckenbereich. Betroffen sind vor allem Patienten mit Prostatacarzinomen, Cervixcarzinomen sowie Rektum- und Analtumoren. In unserer Untersuchungsgruppe konnten 50 % der Patienten komplett von ihren Leiden befreit werden, in einem Drittel stellte sich klinisch eine deutliche Besserung mit Symptomreduktion ein. Dieses Ergebnis entspricht dem in der Literatur von anderen Autoren gezeigten Resultaten. MAYER und Mitarbeiter konnten bei allen ihren Patienten, die wegen Proktitis einer HBO-Therapie zugeführt wurden (n = 10) eine Heilung vorweisen (*Mayer et al, 2001*). Eine norwegische Studie, die radiogene Proktitis und Cystitis als Untersuchungsgegenstand verfolgte, konnte eine Verbesserung der proktitischen Beschwerden in 61 % der Fälle feststellen (*Aanderud et al, 2000*), eine französische Arbeitsgruppe kam mit einer Verbesserungsrate von 66 % auf ein fast identisches Ergebnis, (*Gouello et al, 1999*) welches auch nach mehreren Jahren (Follow-up 52

Monate) persistierte. Eine etwas niedrigere Erfolgsquote war das Ergebnis einer australischen Untersuchung mit etwas mehr als 50 % (*Woo et al, 1997*).

In Fallbeschreibungen berichten BEM und Mitarbeiterl von einer kompletten Abheilung von therapieresistenten anorektalen Ulzera in zwei Fällen (*Bem et al, 2000*).

Die strahleninduzierte Proktitis kann als gute Indikation für die Anwendung von Hyperbarem Sauerstoff angesehen werden mit erfolgsversprechenden Ergebnissen, vor allem auch wenn konventionelle Therapiemaßnahmen versagt haben (*Carl et al, 1998*).

### 4.5.5 Neurologische Folgeerscheinungen nach Strahlentherapie

Neurologische Nebenwirkungen nach Radiatio können unterschiedlichster Natur sein und hängen vor allem von der Lokalisation des betroffenen Nervengewebes ab.

In der vorliegenden Untersuchung stellten sich die neurologischen Symptome als die am schwersten zu beeinflussbaren Nebenwirkungen dar. Bei 36 % der Patienten konnte keinerlei Einfluss auf die entsprechenden neurologischen Ausfälle genommen werden, ein Drittel zeigte eine Verbesserung und ein weiteres Drittel konnte geheilt werden.

Erfolgreich behandelt wurden vor allem sensorische Merkmale, wie Geschmacks- und Geruchsverlust der HNO-Patienten sowie sensible Ausfälle. Paresen, Plexopathien und andere motorische Störungen waren schwerer zu therapieren.

Das vorliegende Ergebnis mit einer Erfolgsrate von 66 % ist aber durchaus als positiv zu werten. Studien hierzu sind rar. Eine Untersuchung beschreibt das Ansprechen von Patienten mit post-radiogener Myelopathie mit einer Stabilisierung oder Verbesserung in 66%, wobei nur neun Patienten in die Auswertung eingingen (*Angibaud et al, 1995*).

Keinen Einfluss auf neurologische Folgen im Rahmen einer RIBP (Radiation induced brachial plexopathy) zeigten PRITCHARD und Mitarbeiter in einer doppel-blind randomisierten Studie an 34 Patienten. Lediglich eine Verbesserung der Sensorik im Bereich des Warm/Kalt-Empfindens konnte beschrieben werden (*Pritchard et al, 2001*).

Möglicherweise entstehen die neurologischen Symptome sekundär durch Ödeme und den daraus resultierenden Druck, der auf die Nerven wirkt, während die Nerven selber zunächst unbeeinflusst bleiben. Eine HBO könnte in diesem Falle nur vor Fixierung des Schadens erfolgreich eingesetzt werden.

#### **4.6 Komplikationen und Nebenwirkungen des Verfahrens**

Die HBO gilt – sofern man sich an die Standardprotokolle hält, den Druck nicht höher als drei atm wählt und eine Behandlungszeit von 120 Minuten nicht überschreitet - als sicheres Verfahren (*Tibbels et al, 1996*).

Von den 80 hier behandelten Patienten, die insgesamt 779 Therapien von jeweils 90-minütiger Dauer erhielten, erlitt ein einziger Patient ein Barotrauma und ein Patient musste die Therapie wegen eines konvulsiven Ereignisses abbrechen. Im Vergleich zur aktuellen Literatur war die Rate der Nebenwirkungen damit relativ gering, was möglicherweise auf die gründliche Voruntersuchung der Patienten zurückzuführen ist, zum anderen aber auch an einer Publikationsbias liegen kann, da Nebenwirkungen und Komplikationen für besonders mitteilenswert gehalten werden und gegenüber komplikationslosen Behandlungen öfter herausgestellt werden.

Nach WESLAU (*1996*) liegt die Inzidenz von zerebralen Krampfanfällen, die meist als generalisierte Krämpfe mit Aura auftreten, nur bei etwa 0,12 Promille.

In der Regel bilden sich diese Anfälle direkt nach Absetzen der Maske, was einer Beendigung der Sauerstoffatmung gleichkommt, ohne Folgeschäden zurück (*Carl, 1997*).

Eine tierexperimentelle Studie wies nach, dass HBO, in prolongierter und massiv hyperbarer Form (6 atm) neurologische Schädigung induzieren kann, dies ist jedoch für den im therapeutischen Bereich liegenden Überdruck ohne Bedeutung (*Huang et al, 2000*).

Komplikationen, die aufgrund des Überdruckes im Bereich des Mittelohres zustande kommen, wurden von mehreren Autoren beschrieben (*Plafki et al, 2000*), (*Fernau et al, 1992*), (*Gonchar, 1993*). Dieses relativ harmlose Risiko, welches durch eine regelhafte Otoskopie verringert werden kann, steht einem großen Benefit gegenüber.

GONCHAR (*1993*) untersuchte 678 Patienten, die mit HBO behandelt wurden und fand bei 17,9 % Komplikationen im Bereich des Mittelohres und der Tuba Eustachii, wobei laut seinen Angaben 15,3 % der Beschwerden funktioneller Natur waren.

In einer weiteren Studie um FERNAU (*1992*) fand man eine Gesamtinzidenz von Mittelohrproblemen bei 27 von 33 Patienten.

PLAFKI und Mitarbeiter fanden im Rahmen einer prospektiven Studie bei insgesamt 782 untersuchten Patienten bei 3,8 % der Fälle barotraumatische Läsionen, 17 % der Patienten klagten über Otagien als Ausdruck von Druckausgleichsschwierigkeiten (*Plafki et al, 2000*).

Ein weiteres Risikoorgan für die Entwicklung von Nebenwirkungen durch die HBO ist die Lunge. Eine Reduktion der Vitalkapazität und der Compliance nach 24 h und mehr

kontinuierlicher normobarer Sauerstoffatmung wird durch den Lorraine-Smith-Effekt beschrieben und ist reversibel. Die Ausbildung einer Lungenfibrose wird erst nach längerer ununterbrochener Sauerstoffexposition begünstigt und ist bei normalen Kammerbedingungen gering (*Welslau, 1998*).

Eine gute Verträglichkeit der HBO-Therapie ist in der Literatur auch für Kinder und sogar für Schwangere (Sauerstoffüberdruckbehandlung wegen CO-Vergiftung) beschrieben.

(*Elkaharrat et al, 1991*), (*Van Hoesen et al, 1990*), (*Ashamalla et al, 1996*). Lediglich Angst und Nausea traten anfänglich bei einigen Kindern auf.

Klaustrophobie kann ebenfalls auftreten, ist aber in Mehrpersonenkammern weniger stark ausgeprägt als in Einzelpersonenkammern und trat in dem hiesigen Untersuchungskollektiv nicht auf.

Die Frage nach einem möglichen kanzerogenen Effekt durch HBO stammt aus den Anfängen der Hyperbaren Oxygenierung in der Benutzung als Radiosensitizer. FELDMEIER veröffentlichte hierzu im Jahre 1994 einen Review-Artikel und fand in zehn von 13 klinischen Studien und in zehn von zwölf Tierstudien diesen Effekt *nicht* bestätigt. Die Studien, die einen kanzerogenen Effekt zeigten, sind älteren Datums und würden nach Meinung des Autors dem heutigen Standard wissenschaftlicher Methoden nicht mehr standhalten. Eine aktuelle Metaanalyse des gleichen Autors belegt, dass der vermutete kanzerogene Effekt nicht gegeben ist (*Feldmeier, 2003*). Hinzu kommt, dass die Arbeiten, die einen positiven kanzerogenen Effekt zeigten nur über geringe Patientenzahlen verfügten.

Für die in dem vorliegenden Untersuchungskollektiv behandelten Patienten liegt aber eine zurückliegende *kurative* Radiatio vor; die hyperbare Oxygenierung wurde sekundär zur Behandlung der radiogen induzierten Spätfolgen appliziert. Voraussetzung für ein Tumorrezidiv ist aber das Vorhandensein von Tumorzellen, die auch ohne Sauerstofftherapie regelmäßig ein Rezidiv verursachen könnten.

Mögliche Pathomechanismen, die zu einem kanzerogenen Effekt führen könnten sind die Tumornutrition durch Sauerstoff, Immunsuppression und Toxizität durch freie Radikalformationen, die jedoch ebenfalls nicht durch Studien belegt werden konnten (*Feldmeier et al, 1994*).

Lediglich eine neuere Arbeit diskutiert eine durch HBO verursachte Genmutation durch Induktion von chromosomalen Alterationen, wobei es sich bei dieser Studie um eine in vitro Untersuchung von Maus Lymphomzellen handelt (*Rothfuss et al, 2000*).

Die Inzidenz für Nebenwirkungen und Komplikationen ist jedoch bei gründlicher Voruntersuchung der Patienten, Einhaltung der Kontraindikationen und standardisierter

Therapieanwendung mit Sauerstoffpausen als gering anzusehen. Die HBO-Therapie stellt so eine sehr effektvolle Methode bei relativ geringem Risiko dar.

### **4.7 Bedeutung für Klinik und Forschung**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die HBO-Therapie gute Ergebnisse in der Behandlung radiogener Spätfolgen haben kann. Den betroffenen Patienten konnte ein großer Teil ihrer Lebensqualität zurück geben werden.

Der zeitliche und finanzielle Einsatz für große, randomisierte und prospektive Studien wird nachdrücklich befürwortet, da die HBO-Therapie schon in der vorliegenden relativ kleinen Stichprobe überzeugende Ergebnisse erbracht hat.

### 5. Zusammenfassung

Bei den durch Radiotherapie verursachten Spätfolgen handelt es sich um zum Teil sehr lange nach der eigentlichen Therapie auftretenden Folgeerscheinungen, die bislang nur symptomatisch behandelt werden konnten. Bislang existierten keine kausalen Therapieoptionen.

Die Krankheitsverläufe sind individuell sehr verschieden und das Fehlen standardisierter Bewertungsmethoden sowie die meist kleinen Fallzahlen für bestimmte Symptomgruppen erschweren große prospektive Studien. Unsere Beobachtung verfügt mit insgesamt 80 Patienten über ein ausgesprochen großes Kollektiv.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Hyperbaren Oxygenierung auf die radiogen induzierten Spätfolgen auf ein heterogenes Symptomspektrum retrospektiv zu beschreiben und die Ergebnisse in Bezug zu Beobachtungen anderer Untersucher zu setzen und somit einen Beitrag zur aktuellen Literatur zu leisten.

Bezüglich des Nutzen einer HBO-Therapie zur Behandlung radiogener Proktitiden, Osteoradionekrosen der Kieferknochen und Weichteilnekrosen besteht Einigkeit darüber, dass die Patienten von dieser Methode profitieren; die Wirksamkeit des Verfahrens potenziert sich bei der Behandlung der Osteoradionekrosen, wenn sie adjuvant zur chirurgischen Sanierung angewandt wird.

Für die Behandlung neurologischer Symptome konnte bislang kein eindeutiger Vorteil gezeigt werden, wobei es sich um ein sehr wenig untersuchtes Phänomen handelt.

Die Nebenwirkungen und Komplikationen des Verfahrens sind gering.

Gemeinsam mit allen bisherigen Veröffentlichungen wird die Notwendigkeit prospektiv randomisierter Studien erkannt, die ein standardisiertes Messverfahren zur Bewertung der radiogenen Folgen voraussetzen. Notwendigkeit besteht auch für den Nachweis von Langzeiterfolgen.

Die vorliegenden Ergebnisse rechtfertigen den Einsatz der dafür notwendigen zeitlichen und finanziellen Mittel.

**6. Abkürzungsverzeichnis**

Im folgenden soll hier eine Übersicht über alle in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen gegeben werden. Bei erstmaligem Auftreten im Text werden diese nochmals in Klammern ausgeführt und als bekannt vorausgesetzt.

atm	atmosphärischer ; (1 atm $\approx$ 100 kPa)
bar	Druckeinheit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA	Carcinom
dl	deziliter
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer Internationale Fachorganisation für Europa
g	gramm, Gewichtseinheit
Gy	Gray , Einheit für Bestrahlungsdosis
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HBO	Hyperbaric Oxygenation
i.S.	im Sinne
KPa	Kilopascal ( physikalische Einheit für Druck )
LENT	Late effects normal tissue
ml	milliliter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule, Druckeinheit
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
ORN	Osteoradionekrose
PTX	Pentoxifylline
RIBP	Radiation induced brachial plexopathy
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group, internationale Fachorganisation für die USA
RT-NW	Radiotherapeutische Nebenwirkungen
SOMA	Akronym S = subjektive Kriterien, O = objektive Kriterien, M = Management A = Analyseverfahren
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

**7. Bildanhang**



**Bild 1:** 60 jähriger Pat., 3 Monate nach Kopf-Hals-Bestrahlung mit 56 Gy, Weichteildefekt von 5 x 8cm.



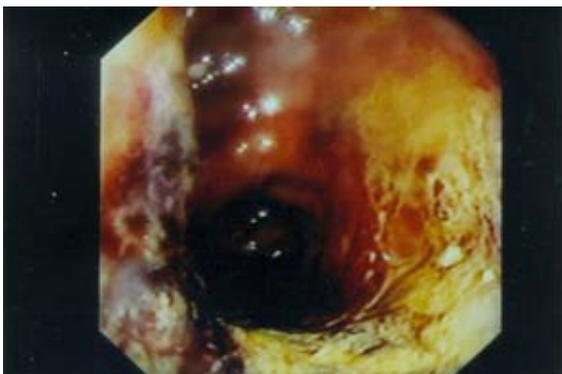
**Bild 2:** Z.n. 45 HBO-Behandlungen, Defekt auf 2 x 3 cm reduziert.



**Bild 3:** 65 jährige Pat. mit Hypopharynx-CA, Radiatio mit 60 Gy, nach Intervall von 11 Monaten Verschuß des Tracheostoma, Ulcusbildung nach 6 Monaten.



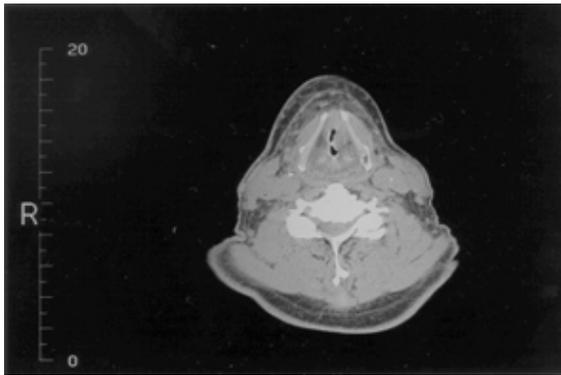
**Bild 4:** Z.n. 25 HBO-Behandlungen.



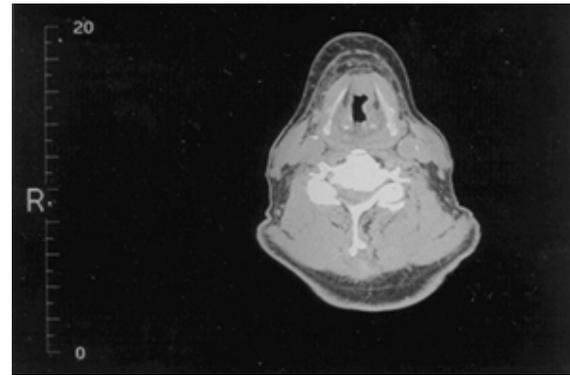
**Bild 5:** Bioptisch gesicherte, transfusionspflichtige, Hämorrhagische Proctitis 1Jahr nach Bestrahlung mit 60 Gy wegen Anal-CA.



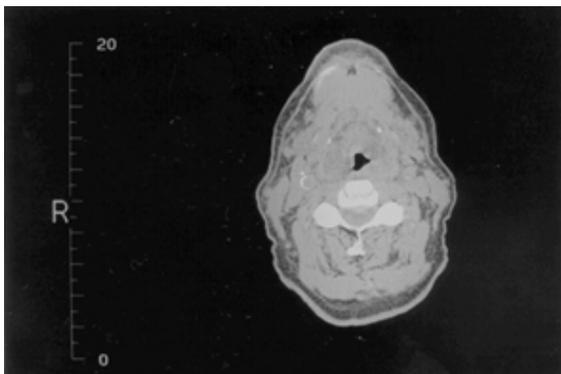
**Bild 6:** Therapieergebnis nach 45 HBO-Behandlungen.



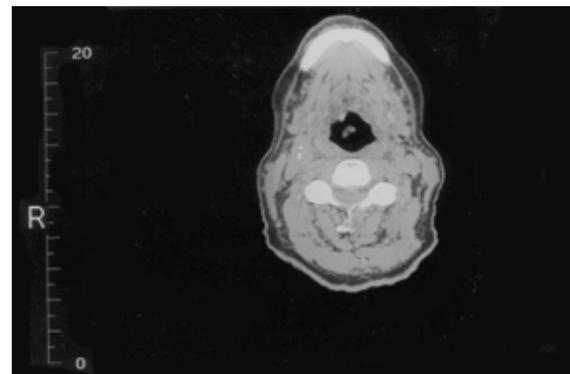
**Bild 7:** 60 jähriger Pat. mit Larynx-Ca, Radiatio mit 60 Gy.



**Bild 8:** Z.n. 25 HBO-Behandlungen.



**Bild 9:** CT vor HBO Therapie.



**Bild 10:** CT nach 25 HBO Behandlungen  
mittlerer Halsdurchmesser extern von 13 auf  
11 cm gesunken. Lumen vormals  
geschwollener Luftwege steigt von 2 cm<sup>2</sup> auf  
6 cm<sup>2</sup>.

**8. Literaturverzeichnis**

- Aanderud L.**, Thorsen E., Brattebo G., Forland M., Kristensen G.: Hyperbaric oxygen treatment for radiation reactions; Tidsskr Nor Legeforen 2000 Mar 30;120(9):1020-2
- Almeling M.:** Indikationen der HBO-Therapie; Expertenforum NRW: HBO im Gesundheitswesen, Mai 1997, FEZ, Forschungs- und Entwicklungszentrum Universität Witten-Herdecke
- Almeling M.**, Weslau W. (Hrsg.): Hyperbare Sauerstofftherapie. Qualitätsstandards. Archimedes. Kassel 1996. Se. 26-28
- Almeling M.**, Böhm, Weslau: Handbuch der Tauch- und Hyperbarmedizin, 5. Erg.Lfg. 06/1999, Kapitel II, 2.1., S. 21
- Ang K.K.**, Price R.E., Stephens L.C., Jiang G.L., Feng Y., Schultheiss T.E., Peters L.J.: The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, Vol. 25, pp.459-464
- Angibaud G.**, Ducasse J.L., Baille G., Clanet M.: Potential value of hyperbaric oxygenation in the treatment of post-radiation myelopathies. Rev Neurol (Paris) 1995 Nov;151(11):661-6
- Ashamalla H.L.**, Thom S.R., Goldwein J.W.: Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced sequelae in children. The University of Pennsylvania experience; Cancer 1996 Jun 1;77(11): 2407-12
- Batzler W.U.**, Schön D., Baumgardt-Elms C., Schüz J., Eisinger B., Stegmaier C., Lehnert M.: Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends; Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2. aktualisierte Ausgabe, ISBN 3-88718-153-0, S. 10-11
- Bem J.**, Bem S., Singh A.: Use of hyperbaric oxygen chamber in the manangement of radiation-related complications of the anorectal region; report of two cases and review of the literature. Dis Colon Rectum 2000 Oct;43(10):1435-8
- Berclaz G.**, Gerber E., Beer K., Aebi S., Greiner R., Dreher E., Buser K.: Long-term Follow-up of concurrent radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer: 12-Year survival after radiochemotherapy; Int J Oncol 2002 Jun;20(6):1313-18
- Boerma:** HBO-Theapie-System für die hyperbare Oxygenation; Maier und Roider, Innovative Medizinalalternative Prophylaxe, Alteglofseheim 1993
- Boersma L.J.**, Van den Brink M., Bruce A.M., Shouman T., Gras L., Te Velde A., Lebesque J.: Estimation of the Incidence of late bladder and rectum complications after High-dose conformal radiotherapy for prostate cancer, using Dose-Volume Histograms; Int J Radiat Oncol Biol Phys., Vol 41, No. 1, pp.83-92, 1998

- Brizel D.M.**, Lin S., Johnson J.L., Brooks J., Dewhirst M.W., Piantadosi C.A.:  
The mechanisms by which hyperbaric oxygen and carbogen improve  
tumor oxygenation; *British Journal of Cancer* ( 1995) 72, 1120-1124
- Buglione M.**, Toninelli M., Pietta N., Ambrosi E., Filippini M., De Stefani A., Vitali E.,  
De Tomasi D., Bertoni F., Caraffini B., Margrini S.M.: Post-radiation pelvic disease  
and uretral stenosis: Physiopathology and evolution in the patient treated for cervical  
carcinoma. Review of the literature and experience of the Radium Institute;  
*Arch Ital Urol Androl* 2002 Mar;74(1):6-11
- Carl U.M.**: *Deutsches Ärzteblatt, Sonderdruck*, 94. Jhrg. Heft 16, Seiten A-1065-  
1066, B-853-854, C-798-799. 18. April 1997
- Carl U.M.**, Bürger A., Hartmann K.A., Peusch-Dreyer D., Schmitt G.: Hyperbare  
Oxygenierung ( HBO) in der Behandlung von späten Strahlentherapie-  
Nebenwirkungen (RT-NW): Therapieergebnisse von 35 Patienten; *Experimentelle  
Strahlentherapie und klinische Strahlenbiologie* 7 ( 1998) 76-78 ISSN 1432-864X
- Carl U.M.**, Peusch-Dreyer D., Frieling T., Schmitt G., Hartmann K.A.: Treatment of  
Radiation Proctitis with Hyperbaric Oxygen: What is the Optimal Number of HBO  
Treatments ?; *Strahlenther Onkol* 1998;174:482-3(Nr.9)
- Carl U. M.**, Hartmann K.A., Sminia P., Van der Kleif A.: *Handbuch der Tauch- und  
Hyperbarmedizin*, 5. Erg.-Lfg. 6/99, Kapitel IV-3.5.1: Strahlentherapie und  
Strahlenbiologie
- Carl U.M.**, Feldmeier J.J., Schmitt G., Hartmann K.A.: Hyperbaric oxygen therapy for  
late sequelae in women receiving radiation after breast-conserving surgery;  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Mar 15;49(4):1029-31
- Carl U.M.**, Hartmann K.A.: Heterotopic calcification as a late radiation effect: report  
of 15 cases; *Br J Radiol* 2002 May;75(893):460-3
- Curi M.M.**, Dib L.L., Kowalski L.P.: Management of refractory osteoradionecrosis of  
the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen therapy; *Int J Oral Maxillofac  
Surg* 2000 Dec;29(6):430-4
- Curran W.J. Jr.**: Radiation Induced Toxicities; *Seminars in Radiation Oncology*,  
Volume 8, No. 4, Suppl. 1 (October), 1998: pp2-4
- David L.A.**, Sandor G.K., Evans A.W., Brown D.H.: Hyperbaric oxygen therapy and  
mandibular osteoradionecrosis: a retrospective study and analysis of treatment  
outcomes; *J Can Dent Assoc* 2001 Jul;67(7):384
- Del Pizzo J.J.**, Chew B.H., Jacobs S.C., Sklar G.N.: Treatment of radiation induced  
hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: long-term Followup; *J Urol* 1998  
Sep;160(3 Pt 1):731-3

- Delanian S., Lefaix J.L.:** Complete healin of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate; Br J Radiol 2002 May;75(893):467-9
- Drakhshan N.:** Dissertaiton: Die Geschichte der Sauerstofftherapie; 1995 an der HHU Düsseldorf, UB Düsseldorf +81 27 781 02
- Elkarrat D., Raphael J.C., Korach J.M., Jars-Guinestre M.C., Chastang C., Harboun C., Gajdos P.:** Acute carbon monoxide intoxication and hyperbaric oxygen in pregnancy; Intensive Care Med 1991;17(5):289-92
- Feldmeier J.J., Heimbach R.D., Davolt D.A., Brakora M.J.:** Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for severe laryngeal necrosis: a report of nine consecutive cases; Undersea Hyperb Med 1993 Dec;20(4):329-35
- Feldmeier J.J., Heimbach R.D., Davolt D.A., Brakora M.J., Sheffield P.J., Porter T.:** Does hyperbaric oxygen have a cancer-causing or –promoting effect ? A review of the Pertinent literatur; Undersea & Hyperbaric Medicin, Vol.21,No 4, 1994
- Feldmeier J.J., Heimbach R.D., Davolt D.A., Court W.S., Stegmann B.F., Sheffield P.J.:** Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for delayed radiation injury of the chest wall: a retrospective review of twenty-three cases; Undersea & Hyperbaric Medicin, Vol 22, No..4, 1995
- Feldmeier J.J., Heimbach R.D., Davolt D.A., Court W.S., Stegmann B.J., Sheffield P.J.:** Hyperbaric oxygen an adjunctive treatment for delayed radiation injuries of the abdomen and pelvis; Undersea Hyperbaric Med 1996;23(4)205-213 ( Pre-print)
- Feldmeier J.J., Heimbach R.D., Davort D.A., McDonough M.J., Stegmann B.J., Sheffield P.J.:** Hyperbaric oxygen in the treatment of delayed radiation injuries of the Extemities; Undersea Hyperb Med 2000 Springer; 27(1):15-9
- Feldmeier J.J., Carl U.M., Hartmann K.A., Sminia P.:** Hyperbaric Oxygen: Does it promote Growth or Recurrence of Malignancy; in press, Veröffentlichung in Undersea & Hyperbaric Medicine 2003
- Ferringo R., dos Santos Novaes P.E., Pellizzon A.C., Maia M.A., Fogarolli R.C., Gentil A.C., Savafoli J.V.:** High-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications; Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Aug 1;50(5):1123-35
- Fernau J.L., Hirsch B.E., Derkay C., Ramasastry S., Schaefer S.E.:** Hyperbaric oxygen Therapy: effect on middle ear and eustachian tube function; Laryngoscope 1992 Jan;102(1):48-52
- Filntisis G.A., Noon R.E., Kraft K.L., Farmer J.C., Scher R.L., Piantadosi C.A.:** Laryngeal radionecrosis and hyperbaric oxygen therapy: report of 18 cases and review of the literatur; Ann Otol Rhinol Laryngol 2000 Jun; 109(6):554-62

- Fransson P.**, Damber J.E., Tomic R., Modig H. Nyberg G. , Widmark A.: Quality of life and symptoms in a randomized trial of radiotherapy versus deferred treatment of localized prostate carcinoma; *Cancer* 2001 Dec 15;92(12):3111-9
- Frödin J.-E.**, Jonsson E., Möller T., Werkö L.: Radiotherapy in Sweden; *Acta Oncologica* Vol. 35, No. 8, pp. 967-979, 1996
- Gardner B.G.**, Zietman A.L., Shipley W.U., Skowronski U.E., McManus P.: Late normal tissue sequelae in the second decade after high-dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer; *J Urol* 2002 Jan;167(1):123-6
- Gerok W.**, Huber Ch., Meinertz Th., Zeidler H.( Hrsg.): Die Innere Medizin; Schattauer Verlag, 10. Auflage, 2000, S. 1243
- Glag M.:** aus: Handbuch der Tauch- und Hyperbarmedizin- 5. Erg.-Lfg. 06/99,Kapitel IV-3.5.1
- Glassburn J.R.**, Brady L.W., Plenk H.P.: Hyperbaric oxygen in radiation therapy; *Cancer* 39(1977)751-765
- Gonchar D.I.:** Complications of hyperbaric therapy and their prevention; *Aneteziol Reanimatol* 1993 May-Jun;(3):48-50
- Guello J.P.**, Bouachour G., Person B., Ronceray J., Cellier P., Alquier P.: The role of Hyperbaric oxygen therapy in radiation induced digestive disorders. 36 Cases; *Press Med* 1999 Jun 5;28(20):1053-7
- Haase W.**, Schnalbel K., Müller R.-P.: Leitlinien zu Dokumentation von Nebenwirkungen in der Radioonkologie; *Strahlenther Onkol* 172 (1996), (9)-(12) (Nr.4)
- Hartmann K.A.**, Almeling M., Carl U.M.: Hyperbare Oxygenierung zur Behandlung radiogener Nebenwirkungen; *Strahlenther Onkol* 172(1996);641-48(Nr.12)
- Hartmann K.A.**, van der Kleij A.J., Carl U.M.: Effects of hyperbaric oxygen and normobaric carbogen on the radiation response of the rat rhabdomyosarcoma R1H; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;Nov. 15;51(4):1037-44
- Hayne D.**, Vaizey C.J., Boulos P.B.: Anorectal injury following pelvic radiotherapy; *Br J Surg* 2001 Aug;88(8):1037-48
- Herrmann T.**, Arndt, Bares, Leisner, Sauer, aus: Editorial, Nachsorge von Strahlentherapiepatienten, *Strahlenther Onkol* 1999;175:89-92(Nr.3)
- Holler U.**, Hoecht S., Wudel E., Hinkelbein W.: Osteoradionecrosis after radiotherapy for gynecologic tumors; *Strahlenther Onkol* 2001 Jun;177(6):291-5
- Howe M.**, Germann G.: Die Behandlung von Strahlenschäden der Haut; *Hartmann WundForum* 4/1995, S.10-14

- Hope-Stone H.F.:** Radiotherapy in clinical Practice; Butterworth, 1986, chapter 1, pp 5-6
- Hopewell. J.W.:** The late vascular effects of irradiation; Brit. J. Radiol. 47 (1974), 157-158
- Huang K.L.,** Wu J.N., Lin H.C., Mao S.P., Kang B., Wan F.J., Prolonged exposure to hyperbaric oxygen induces neuronal damage in primary rat critical cultures; Neurosci Lett 2000 Nov 3;293(3):159-6
- Hunt T.K.,** Pai M.P.: The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis; Surg Gynecol Obstet 135 (1972), 61-567
- Jensen A.B.,** Hansen O., Joergensen K., Bastholt L.: Influence of late side-effects upon daily life after radiotherapy for laryngeal and pharyngeal cancer; Acta Oncologica Vol. 33, No.5, pp. 487-491, 1994
- John M.,** Flam M., Palma N.: Ten-year results of chemoradiation for anal cancer: focus on late morbidity; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 Jan 1;34(1):65-9
- Kang S.K.,** Chou R.H., Dodge R.K., Clough R.W., Kang H.S., Hahn C.A., Whitehurst A.W., Buckley N.J., Kim J.H., Joyner R.E., Montana G.S., Ingram S.S., Anscher M.S.: Gastrointestinal toxicity of transperineal interstitial prostate brachytherapy; Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 May 1;53(1):99-103
- Kurtman C.:** Toxicity outcome after three-dimensional conformal radiotherapy for early stage prostatic cancer; Radiat Med 2001 Mar-Apr;19(2):89-92.
- Lee H.C.,** Liu C.S., Chiao C., Lin S.N.: Hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic radiation cystitis: a report of 20 cases; Undersea Hyperb Med 1994 sep;21(3): 321-7
- London S.D.,** Park S.S., Gampper T.J., Hoard M.A.: Hyperbaric oxygen for the management of radionecrosis of bone and cartilage; Laryngoscope 1998 Sep;108(9):1291-6
- Mai S.K.,** Grieger J., Lachmann R., Bohrer M., Tiefenbacher U., Wenz F.: Radio-Chemotherapy for anal carcinoma- effectivity and late toxicity; Onkologie 2002 Feb;25(1):55-9
- Mayer R.,** Klemen H., Quehenberger F., Sankin O., Mayer E., Hackl A., Smolle-Juettner F.M.: Hyperbaric oxygen- an effective tool to treat radiation morbidity in prostate cancer; Radiother Oncol 2001 Nov;61(2):151-6
- McKenzie M.R.,** Wong F.L., Epstein J.B., Lepawsky M.: Hyperbaric oxygen and postradiation osteonecrosis of the mandible; Eur J Cancer B Oral Oncol 1993 Jul;29B(3): 201-207
- Miller R.W.:** Delayed effects of external radiation exposure: A brief history; Radiation Res. 144, S.160-169 ( 1995)

- Marx R.E.:** Hyperbaric Medicine Practice, BPC, 1995, Chapter 23, Radiation injury to Tissue, p. 448
- Marx R.E., Ehler W.J., Tayapongsak P., Pierce L.W.:** Relationship of oxygen dose to Angiogenesis Induction in irradiated tissue; Am J Surg 160 (1990), 519-524
- Moon R.E., Camporesi E. M.:** Clinical Care at altered enviromental pressure; in: Miller R.D., editor. Anesthesia. 4 th Edition. New York: Churchill Livingstone Inc.,1994: 2277-2306
- Moon R.E.:** Hyperbare Oxygenierung (HBO): Therapie mit Sauerstoff im Überdruck, Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1996; 31: 97-99
- Mounsey R.A., Brown D.H., O'Dwyer T.P., Gullane P.J., Koch G.H.:** Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionekrosis; Laryngoscope 1993 Jun;103(6):605-8
- Munker R., Purmale L., Ayedemir U., Reitmeier M., Pohlmann H., Schorer H., Hartenstein R.:** Advanced head and neck cancer: long-term results of chemo-radiotherapy, complications and induction of second malignancies; Onkologie 2001 Dec;24(6):553-8
- Neovius E.B., Lind M.G., Lind F.G.:** Hyperbaric oxygen therapy for wound complications after surgery in the irradiated head and neck: a review of the literature and a report of 15 consecutive patients; Head Neck 1997 Jul;19(4):315-22
- Okunieff P., Wang X., Rubin P., Finkelstein J.N., Constine L.S., Ding I.:** Radiation-Induced changes in bone perfusion and angiogenesis; Int J Radiation Oncology Biol Phys, Vol.42, No.4, pp.885-889,1998
- Perez C.A., Brady L.W.:** Principles and Practice of Radiation Oncology; Third Edition 1997, chapter 1, p.1-3
- Peusch-Dreyer D., Dreyer K.H.:** Kapitel Strahlencystitis IV-3.5.2.1; Handbuch Tauch- und Hyperbarmedizin- 5. Erg.-Lfg. 6/99.
- Pignon T., Gregor A., Schaake Koning C., Roussel A., Van Glabbeke M., Scalliet P.:** Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy; Radiotherapy and Oncology, Volume 46, Issue 3, March 1998, pp.239-48
- Plafki C., Peters P., Almelin M., Welslau W., Busch R.:** Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy; Aviat Space Environ Med 2000; Feb;71(2):119-24
- Pritchard J., Anand P., Broome J., Davis C., Gothard L., Hall E., Maher J., McKinna F., Millington J., Misra V.P., Pitkin A., Yarnold J.R.:** Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy; Radiother Oncol 2001 Mar;58(3):279-86

- Prockop D.J.**, Kivrikko K.I., Tuderman L., Guzman N.A.: The biosynthesis of Collagen and its disorders; NEJM 301 ( 1979), 77-85
- Rischin D.**, Corry J., Smith J., Stewart J., Hughes P., Peters L.: Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation; J Clin Oncol 2002 Apr 1;20(7):1845-52
- Rockwell S.:** Experimental Radiotherapy: A Brief History; Radiation Research 150,( Suppl.), S 157-169 (1998)
- Rodemann H.P.**, Bamberg M.: Cellular basis of radiation-induced fibrosis; Radio Oncol 35 (1995) 83-90
- Rothfuss A.**, Merk O., Radermacher P., Speit G.: Evaluation of mutagenic effects of hyperbaric oxygen ( HBO) in vitro. II. Induction of oxidative DNA damage and mutations in the mouse lymphoma assay; Mutat Res 2000 Nov 20;471(1-2):87-94
- Rydberg B.:** Radiation-induced DNA Damage and Chromatin Structure; Acta Oncologica Vol. 40, No.6, pp.682-685, 2001
- Schmidt, Thews:** Physiologie des Menschen, 26. Auflage, Springer Verlag, 1995  
Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes, S.608-609
- Seegenschiedt M.H.** ( Berichterstatter), Arbeitsgruppe: Haase W., Schnabel K., Müller R.-P., Leitlinien zur Dokumentation von Nebenwirkungen in der Radioonkologie; Strahlenther. Onkol. 172(1996), Nr. 4,( 9-12)
- Sminia P.:** Division of radiation injury to late responding normal tissues by hyperbaric Oxygen therapy ? In: Carl U.M. (ed): Proc. Hyperbaric oxygen in Radiation Therapy: Where do we stand ? Düsseldorf 8.-9.9.1995
- Solans S.**, Bosch J.A., Galofre P., Porta F., Rosello J., Selva-O'Callagan A., Viradell M.: Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrom) after radioiodine therapy; J Nucl Med 2001 May;42(5):738-43
- Stone H.B.**, McBride W.H., Coleman C.N.: Modifying normal tissue damage postirradiation; Report of workshop sponsored by the Radiation Research Program, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, September 6-8, 2000. Radiat Res 2002 Feb;157(2):204-23
- Strelow H.:** Die hyperbare Medizin – Möglichkeiten und Grenzen der Sauerstoff-Überdrucktherapie; Die Schwester-der Pfleger, 23. Jhrg., 12/1984
- Tagkalidis P.P.**, Tjandra J.J.: Chronic radiation proctitis; ANZ J Surg 2001 Apr;71(4):230-7
- Tibbles P.M.**, Edelsberg J.S.: Hpyerbaric Oxygen Therapy; Review Article, NEJM, June 20, 1996. Vol 334, No. 25, pp 1642-8

- Tjärnström J.**, Arnell P., Falkenberg M., Holmdahl L., Risberg B.: Hyperbaric Oxygen Treatment affects endothelial cell function; EUBS Newsletter, Vol. 5, No 2, pp.6-7, 1998
- Trotti A.:** The evolution and application of toxicity criteria; Semin Radiat Oncol 2002 Jan;12(Suppl 1): 1-3
- Van der Kogel A.J.**, Barendsen G.W.: Late effects of spinal cord irradiation with 300 kV X-rays and 15 MeV neutrons; Brit J Radiol 47 (1974) , 393-398
- Van Hoesen K.B.**, Camporesi E.M., Moon R.E., Hage M.L., Piantadosi C.A.: Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning ? A case report and literature review; JAMA 1990 May 23-30;273(20):2750
- Van Kampen M.**, Eble M.J., Lehnert T., Bernd L., Jensen K., Hensley F., Krempien R., Wannemacher M.: Correlation of intraoperatively irradiated volume and fibrosis in patients with soft-tissue sarcoma of the extremities; Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Sep 1;51(1):94-9
- Vudiniabola S.**, Pirone C., Williamson J., Goss A.N.: Hyperbaric oxygen in the therapeutic management of osteoradionecrosis of the facial bones; Int J Oral Maxillofac Surg 2000 Dec ;29(6):435-8
- Weiss E.**, Hirnle P., Bofinger A., Hess C., Bamberg M.: Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II; Radiotherapy and Oncology, Volume 53, Issue 1, Oct. 1999,p. 37-44.
- Welslau W.**, Almeling M.: Toxicity of hyperbaric oxygen ( HBO)- incidence of major CNS-intoxikations; Strahlenther Onkol 1996 Nov;172 Suppl.
- Welslau W.**, Rinneberg G., Almeling M., Tirpitz D., Hrsg: Welslau W.: Hyperbare Sauerstofftherapie; Archimedes-Verlags-GmbH, Kapitel 1, S.15, 1998
- Willers H.**, Heilmann H.-P., Beck-Bornholdt H.-P.: Ein Jahrhundert Strahlentherapie, Geschichtliche Ursprünge und Entwicklung der fraktionierten Bestrahlung im deutschsprachigen Raum; Strahlentherapie Onkologie 174; 1998:53-63 (Nr.2)
- Woo T.C.**, Joseph D., Ozer H.: Hyperbaric oxygen treatment for radiation proctitis; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Jun 1;38(3):619-22.
- Zimmermann F.B.**, Feldmann H.J.: Radiation proctitis. Clinical and pathological manifestations, therapy and prophylaxis of acute and late injurious effects of radiation on the rectal mucosa; Strahlenther Onkol 1998 Nov;174 Suppl 3:85-9

## **9. Lebenslauf**

- Persönliche Daten:** Annette Ulrike Bürger  
geb. am 27.12.1973  
in Haan, Rheinland
- Eltern:** Heribert Bürger, Dipl. Ing für Elektrotechnik, in Ruhestand  
Ursula Bürger, geb. Walter, Einzelhandelskauffrau, in Ruhestand
- Geschwister:** Stefan Bürger, Dipl. Ing. für Maschinenbau  
Corinna Bürger, Referendarin für Grundschullehramt und  
Schulpsychologie
- Schulbildung:** 1980-1984 Grundschule Steinkulle, Haan  
1984-1993 Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium Hilden, Abitur 1993  
1991 Parsippany-Hills High-School, NJ, USA
- Medizinstudium:** ab WS 93/94 **Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**
- Abschluss mit dem 3.Staatsexamen Herbst 2000
- an der **Université de Nantes (Frankreich)**,  
Studienjahr 1997/1998  
(ERASMUS-Stipendium der europäischen Union)
- Ärztliche Tätigkeit:** 01. März 2001- 31. August 2002 Assistenzärztin ( vgl. AIP)  
Abteilung für Innere Medizin,  
Kantonales Spital Walenstadt, Schweiz, CA Dr. med D. Schmidt
- Oktober- November 2002 Intern bei der Weltgesundheitsorganisation  
(WHO), Regional Office Barcelona
- Seit 01.02.2003 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und  
Operative Intensivmedizin, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf  
CA Dr. med. Zaune

Referent: PD Dr. med. U. M. Carl

## **Zusammenfassung**

### **Behandlung radiogener Spätfolgen durch HBO (Hyperbare Oxygenierung)**

#### **Eine Beobachtungsstudie bei 80 Patienten**

vorgelegt von Annette Bürger

**Einleitung:** Der Einsatz ionisierender Strahlung ist ein etabliertes Therapieverfahren bei der Behandlung maligner Tumoren. Strahlentherapeutische Spätfolgen von Normalgewebe im Bereich von Tumorbestrahlungsfeldern können Monate bis Jahre nach einer Radiatio auftreten. Die Behandlung dieser Spätfolgen durch HBO wurde in der vorliegenden Beobachtungsstudie beschrieben.

**Methode:** 80 Patienten, die im Verlauf nach Radiatio typische Veränderungen von Haut, Subkutanem Fettgewebe, Weichteilen, Knochen u.a. aufwiesen, wurden mittels HBO behandelt. Nach Überprüfung der Kammer-tauglichkeit fand die Therapie in einer Haux-Mehrpersonen-kammer entsprechend dem sogenannten Problemwundenschema nach Marx (TS 240/90) statt. Die Gesamtbehandlung betrug im Median 25 Therapieeinheiten (Streuung 7 bis 70). Bewertet wurden jeweils die einzelnen Nebenwirkungen in Anlehnung an den LENT-SOMA-SCORE der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Zusammenfassend wurden 259 Endpunkte in zehn Nebenwirkungsgruppen ausgewertet.

**Ergebnisse:** Das Gesamtansprechen der Spätfolgen auf die HBO-Therapie zeigte, dass insgesamt 106 der 259 Symptome zur vollständigen Abheilung gebracht werden konnten. Dies entspricht 40,9%. In gut einem Drittel der Fälle (88 von 259 Symptomen), entsprechend 33,9 % konnte eine deutliche Besserung der Symptomatik erreicht werden. In 23,5 % der Fälle, nämlich bei 61 Symptomen kam es durch die HBO-Therapie zu keiner Änderung.

**Schlussfolgerung:** Bezüglich des Nutzen einer HBO Therapie zur Behandlung radiogener Proktitiden, Osteoradionekrosen der Kieferknochen und Weichteilnekrosen besteht Einigkeit darüber, dass die Patienten von dieser Methode profitieren. Die Nebenwirkungen und Komplikationen des Verfahrens sind gering. Gemeinsam mit allen bisherigen Veröffentlichungen wird die Notwendigkeit prospektiv randomisierter Studien erkannt, die ein standardisiertes Messverfahren zur Bewertung der radiogenen Folgen voraussetzen.