

# 1 Einleitung

## 1.1 Physiologie des Knochens

### 1.1.1 Osteoblasten

Osteoblasten sind verantwortlich für die Synthese der organischen Knochenbestandteile (Kollagen Typ I, Glykoproteine und Proteoglykane) und sezernieren außerdem Alkalische Phosphatase, deren Aktivität einen Indikator zur Abschätzung der Osteoblastentätigkeit darstellt. Die von den Osteoblasten gebildete, noch nicht verkalkte Grundsubstanz wird als Osteoid bezeichnet. Die Zellen, die vollständig von Osteoid umgeben sind, heißen Osteozyten. Reife Osteozyten liegen in verkalkter Grundsubstanz und erhalten diese auch (Kühnel, 1995; Junqueira und Carneiro, 1996).

Die Knochengrundsubstanz besteht zu 25% aus organischen Verbindungen (bis zu 95% macht das Kollagen aus) und zu 50% aus Mineralien; Vorherrschend sind Phosphat mit 50% der Mineralienmenge und Calcium mit 35%. Auf den gesamten Menschen bezogen sind 99% des Calciums im Knochen deponiert (Junqueira und Carneiro, 1996).

### 1.1.2 Osteoklasten

Osteoklasten sind bewegliche und stark verzweigte Riesenzellen mit 50 oder mehr Zellkernen, die Knochengrundsubstanz enzymatisch abbauen. Osteoklasten entstammen dem hämatopoetischen Makrophagen-Monozyten-System (Kühnel, 1995). Ein Osteoklast kann in der gleichen Zeit die Knochenmenge abbauen, die von 100 - 150 Osteoblasten aufgebaut wird (Junqueira und Carneiro, 1996).

### 1.1.3 Osteogenese und Mineralisation

Knochen entsteht durch zwei verschiedene Bildungsmechanismen:

- Durch direkte Knochenbildung = desmale Ossifikation (Mesenchymzellen differenzieren sich unmittelbar zu Osteoblasten) und
- Durch indirekte Knochenbildung = enchondrale Ossifikation (das Skelettstück wird zunächst als Knorpel angelegt und dann durch Knochengewebe ersetzt) (Kühnel, 1995; Junqueira und Carneiro, 1996).

Bei der desmalen Osteogenese findet die Mineralisation im Osteoid statt, das aus viel Kollagen Typ I und verhältnismäßig wenig Grundsubstanz besteht (Fitton-Jackson, 1957; Bernard und Pease, 1969; von der Mark und von der Mark, 1977). Bei der enchondralen Kalzifizierung verläuft die Mineralisation in einer Matrix aus relativ wenig Kollagen Typ II und sehr viel Grundsubstanz (Dhem et al., 1987).

Die für die Mineralisation notwendige Kristallbildung in der jeweiligen Grundsubstanz geht von Mineralisationszentren, so genannten „Foci“ aus (Neumann und Neumann, 1953). Über die Beschaffenheit dieser Foci bestehen in der Literatur verschiedene Ansichten. Als Foci beschrieben wurden bisher:

- Kollagenfibrillen in der Matrix (Glimcher, 1959; Landis et al., 1977; Boskey, 1981),
- Glykosaminoglykane oder Proteoglykane (Bernard und Pease, 1969; Dell'Orbo et al., 1982; Linde et al., 1989),
- Komplexbildungen von Phospholipiden mit Calcium in der Zellmembran (Boskey, 1978),
- Matrixvesikel, die eine Speicherung von Calcium und eine Aktivität von Alkalischer Phosphatase aufweisen (Anderson 1969 und 1976; Hsu und Anderson, 1984) und
- degenerierte Osteoblasten mit apatithaltigen Vesikeln (Zimmermann et al., 1991; Zimmermann, 1992 und 1994).

Auch die Alkalische Phosphatase der Osteoblasten ist am Mineralisationsprozess beteiligt. Durch ihre hydrolytische Aktivität entstehen Phosphationen für die Präzipitation von Calciumphosphatsalzen (Bellows et al., 1991). Mit dem Grad der Mineralisation steigt die Calciumkonzentration im Knochen (Penttinen, 1972).

## 1.2 Physiologie des Knorpels

Knorpel entwickelt sich aus Mesenchym, das aus dem Mesoderm entsteht (von der Mark und Conrad, 1979). Die Mesenchymzellen differenzieren sich zu den Chondroblasten, die die Knorpelgrundsubstanz produzieren. Chondroblasten, die sich vollständig mit Grundsubstanz eingemauert haben, werden zu Chondrozyten, die in glattwandigen Höhlen der Knorpelmatrix liegen. Die eingeschlossenen Chondrozyten können sich noch teilen, so dass isogene Knorpelzellgruppen entstehen. Sie produzieren aber auch weiterhin Matrix und Kollagen (von der Mark und Conrad, 1979; Kühnel, 1995; Junqueira und Carneiro, 1996; Pizette und Niswander, 2001).

Die Knorpelmatrix besteht zu ca. 70% aus Wasser. Von der verbleibenden Trockensubstanz sind 40% - 50% Glykane (Hyaluronsäure und Proteoglykane, die Wasser binden können), 40% - 50% Kollagen (v.a. Typ-II-Kollagen) und bis zu 10% Mineralien (Junqueira und Carneiro, 1996; Malda et al., 2003).

Durch die Proteoglykane in der Knorpelmatrix kann Knorpel auch anschwellen. Die Kollagenfasern stehen jedoch einer Schwellung entgegen, dies führt zur Entstehung eines Schwellendrucks, der auch die mechanischen Eigenschaften des Knorpels ausmacht (Malda et al., 2003).

## 1.3 Wirkungen von Sauerstoff und Druck auf Knochen- und Knorpelgewebe

### 1.3.1 Die Wirkung von Sauerstoff auf Knochen

Durch Sauerstoff wird sowohl die Aktivität der Osteoklasten, als auch die der Osteoblasten und Fibroblasten verstärkt, zusätzlich findet eine Angiogenese statt (Gray und Hamblen, 1976; Breinbauer et al., 1996; Sawai et al., 1996).

Der lokale Sauerstoffdruck im Knochen ist einer der wichtigsten Faktoren für die Differenzierung von Osteoblasten aus Mesenchymzellen und das Verhalten von Knochenzellen (Bassett und Herrmann, 1961; Shaw und Bassett, 1967; Hall, 1970; Gray und Hamblen, 1976; Sawai et al., 1996). Unter Hyperoxie steigen im Knochen die Konzen-

trationen von Calcium, Magnesium und Phosphor an, das Knochengewicht nimmt zu und ebenso der Kollagengehalt (Niinikoski et al., 1970; Penttinen, 1972; Gray et al., 1980).

Zusätzlich wird unter erhöhten Sauerstoffkonzentrationen die Knochensynthese verbessert (Shaw und Bassett, 1967; Prasad und Reynolds, 1968; Lewis und Irving, 1970). Zur Wirkung der Sauerstoffkonzentration auf die Knochenresorption finden sich in der Literatur gegensätzliche Angaben. Dies beruht auf dem Phänomen, dass unter Sauerstoffdrücken von 0 – 0,5 bar (= 0 – 375 mmHg) die aktive Knochenresorption steil zunimmt, darüber kehrt sich dies jedoch um und die Resorption sinkt mit steigenden Sauerstoffdrücken wieder ab (Gray und Hamblen, 1976 und Gray et al., 1978).

Im Gegensatz zur Hyperoxie wird unter Hypoxie die Knochenheilung verzögert, Kollagensynthese und Mineralisation nehmen ab (Niinikoski und Hunt, 1972).

### **1.3.2 Die Wirkung von Druck auf Knochen**

Die Knochenresorption durch Osteoklasten wird unter erhöhtem Druck verringert (Gray und Hamblen, 1976). Gleichzeitig wird unter erhöhtem Druck mehr Calcium in den Knochen eingebaut, die Bruchfestigkeit des Knochens wird somit erhöht. Umgekehrt wird bei vermindertem Druck die Kalzifikation gehemmt und die Bruchfestigkeit sinkt. Außerdem werden die Mineralisation und der Calciumeinbau stärker gehemmt als die Synthese von organischer Knochensubstanz (Penttinen 1972).

### **1.3.3 Die Wirkung von Sauerstoff auf Knorpel**

Sauerstoff ist zur Ernährung von Knorpel essentiell, er ist aber auch ein Kontrollfaktor im Entwicklungs- und Wachstumsprozess von Knorpel und dabei für die Differenzierung von Knorpelzellen aus Mesenchymzellen entscheidend (Malda et al., 2003). Chondrozyten leben unter einem relativ geringen Sauerstoffdruck (ca. 20 mmHg), sind aber selbst nicht hypoxisch und reagieren relativ unempfindlich auf Hypoxie (Brighton und Hепенstall, 1971; Shapiro et al., 1997).

Unter niedrigen Sauerstoffkonzentrationen entwickeln sich aus Mesenchymzellen Knorpelzellen (Bassett und Herrmann, 1961; Niinikoski und Hunt, 1972). Dieser Schritt ist

jedoch reversibel, aus Chondrozyten können unter niedrigen Sauerstoffkonzentrationen auch wieder mesenchymale Zellen werden. Dabei sinkt zwar die Zellgröße, die biosynthetische Aktivität der Zellen und die Proliferationsfähigkeit nehmen aber zu (Nevo et al., 1988; Ysart und Mason, 1994; Grimshaw und Mason, 2000).

Die maximale Chondrogenese findet in vitro bei 10% – 15% Sauerstoff in der Atmosphäre statt (O`Driscoll et al., 1997; Grimshaw und Mason, 2000), eine Hemmung der Kollagenbildung und des Zellmetabolismus im Knorpel findet sich bei sehr niedrigen (1% – 5%) oder sehr hohen Sauerstoffkonzentrationen (90%) (Lane et al., 1977; Ysart und Mason, 1994; O`Driscoll et al., 1997; Lee und Urban, 2002).

Hyperoxie stört die Zellmetabolismen von Knorpel vor allem durch die Entstehung von freien Radikalen (Fridovich, 1978; Malda et al., 2003). Diese beschädigen Proteine, DNS und Lipide und führen zu Zellnekrosen (Janssen, 1993; Yuan, 1995).

#### **1.3.4 Die Wirkung von Druck auf Knorpel**

Knorpelgewebe wird physiologisch stets Druck ausgesetzt. Während der Kompression entwickelt sich ein hydrostatischer Druck mit Entstehung eines mechanischen Stimulus, ohne dass es zu einer Deformierung der Zellen kommt (Hansen et al., 2001).

Der mechanische Stimulus auf Stammzellen soll bereits den Weg zu einer Differenzierung der Zellen zu Chondrozyten bahnen (Bassett und Herrmann, 1961).

Ein erhöhter Druck führt im Knorpel zu einer Proliferation der Chondrozyten, wobei nur kurze Druckphasen diesen Effekt begünstigen; lange Phasen erhöhten Drucks hemmen das Zellwachstum (Hansen et al., 2001). Zusätzlich kann durch Phasen erhöhten Drucks auch die Kollagenproduktion gesteigert werden (Domm et al., 2000).

### **1.4 Definition der Hyperbaren Sauerstofftherapie**

Unter Hyperbarer Sauerstofftherapie (hyperbare Oxygenation = HBO) versteht man die intermittierende (periodische) Atmung von Sauerstoff mittels Aufenthalt innerhalb einer Behandlungskammer, wobei der Druck in der Kammer höher ist, als der Luftdruck auf Meereshöhe (Luftdruck auf Meereshöhe = 1 atm = 1,013 bar = 760 mmHg) (Moon et al., 1996; Frey et al., 1998; UHMS Committee Report, 1989 und 2003).

## 1.5 Geschichte und Entwicklung der Hyperbaren Sauerstofftherapie

Die Verwendung von erhöhtem Umgebungsdruck zur Behandlung von Krankheiten geht bis in das 17. Jahrhundert zurück. Henshaw versuchte in dieser Zeit, Erkrankungen des Atemtraktes mit Luft unter Überdruck zu behandeln (Moon et al., 1996; UHMS, 2003).

Die Anfänge der heutigen Hyperbaren Oxygenationstherapie liegen in den Jahren nach 1930 und im 2. Weltkrieg. Versuche wurden v. a. durch die Royal Navy und die U. S. Navy durchgeführt, um diese Methode zur schnelleren und sichereren Dekompression bei Kampftauchern anwenden zu können. Gleichzeitig wurde hyperbarer Sauerstoff zur Therapie für die Behandlung der Dekompressionskrankheit und der Gasembolie benutzt. Parallel wurde auch an der Vermeidung der bekannten Sauerstofftoxizität geforscht, v. a. an der Bemessung von noch ungiftigen, sicheren Sauerstofflimits (UHMS, 1989; Frey et al., 1998).

1960 präsentierten die Amsterdamer Chirurgen Boerema und Brummelkamp ihre ersten Publikationen über den Einsatz von hyperbarem Sauerstoff in der Intensivtherapie („Life without blood“). Durch ihre Versuche lieferten sie den Beweis, einen Organismus auch ohne Hämoglobin, nur allein mit Hilfe von physikalisch gelöstem Sauerstoff am Leben erhalten zu können (Boerema et al., 1960; Frey et al., 1998).

Ebenfalls in den sechziger Jahren behandelten Smith und Sharp in Glasgow zum ersten Mal einen Menschen nach Kohlenmonoxidvergiftung mit hyperbarem Sauerstoff (Smith et al., 1962; Frey et al., 1998).

1976 wurde in den USA von der Undersea and Medical Society (UMS), die sich ursprünglich nur mit der Tauch- und Unterwassermedizin beschäftigte, das Hyperbaric Oxygenation Committee gegründet. Es wurde beauftragt, Applikationsmöglichkeiten für die Hyperbare Sauerstofftherapie zu prüfen und zu entwickeln (UHMS, 1989 und 2003). Seit 1977 legt es alle drei bis vier Jahre eine Liste von Indikationen für die Behandlung mit Hyperbarer Sauerstofftherapie fest. Aus ihm entstand die Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) mit Sitz in Kensington, Maryland, USA (UHMS, 1989 und 2003; Moon et al., 1996; Frey et al., 1998).

In Europa führte die erste Konsensuskonferenz des „European Committee for Hyperbaric Medicine“ (ECHM) 1994 in Lille zur Vereinheitlichung der Indikationsstellungen und der Therapierichtlinien innerhalb der Europäischen Gemeinschaft. Für Deutschland hat die „Gesellschaft für Tauch- und Überdruck-Medizin“ (GTÜM) eigene Indikationsempfehlungen und Therapierichtlinien verabschiedet, die sich jedoch eng an die Empfehlungen der UHMS und des ECHM anlehnen (Frey et al., 1998).

## 1.6 Physikalische Grundlagen der Hyperbaren Sauerstofftherapie

Der Transport von Sauerstoff im Blut erfolgt zum Großteil chemisch gebunden an Hämoglobin. In einem Deziliter arteriellem Blut werden ungefähr 20 ml Sauerstoff in dieser Form transportiert (Greiling und Gressner, 1995; Schmidt und Thews, 1995; Frey et al., 1998). Bei einer normalen Hämoglobinkonzentration von 15 g/dl ergibt sich eine maximale Sauerstoffkapazität des Hämoglobins von 210 ml/l Blut (Greiling und Gressner, 1995)<sup>1</sup>. Daneben wird Sauerstoff im Blutplasma physikalisch gelöst, dabei wird die gelöste Gasmenge von dessen Partialdruck bestimmt (Schmidt und Thews, 1995).

Der Partialdruck bezeichnet den von seinem Volumenanteil abhängigen Teildruck eines Gases in einem Gasgemisch, wobei die Summe aller Teildrücke den Gesamtdruck ergibt (Gesetz von Dalton). Dies bedeutet, dass in einem Gasgemisch eine Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks zu einer gleichzeitigen Erniedrigung der Partialdrücke anderer Gase führt (Frey et al., 1998). Durch einen hohen Sauerstoffpartialdruck wird z. B. der Partialdruck von Stickstoff stark vermindert (Moon et al., 1996).

Bei Atmung von Normalluft auf Meereshöhe wird das Blut in der Lunge auf einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 80 – 100 mmHg äquilibriert (Bock et al., 1994; Greiling und Gressner, 1995; Moon et al., 1996). Bei einem Sauerstoffpartialdruck von 110 mmHg ist das Hämoglobin zu 99% - 100% mit Sauerstoff gesättigt (Frey et al., 1998). Durch den S-förmigen Verlauf der Sauerstoffbindungskurve erkennt man, dass eine Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks den chemisch an Hämoglobin gebundenen Sau-

---

<sup>1</sup> Normalbereich der Hämoglobinkonzentration im Vollblut von Erwachsenen: Männer 13,0-18,0 g/dl, Frauen 12,0-16,0 g/dl (Greiling und Gressner, 1995).

erstoffanteil nicht mehr wesentlich steigern kann. Gleichzeitig ist das Hämoglobin auch bei einem deutlich reduzierten Sauerstoffdruck noch weitgehend gesättigt.

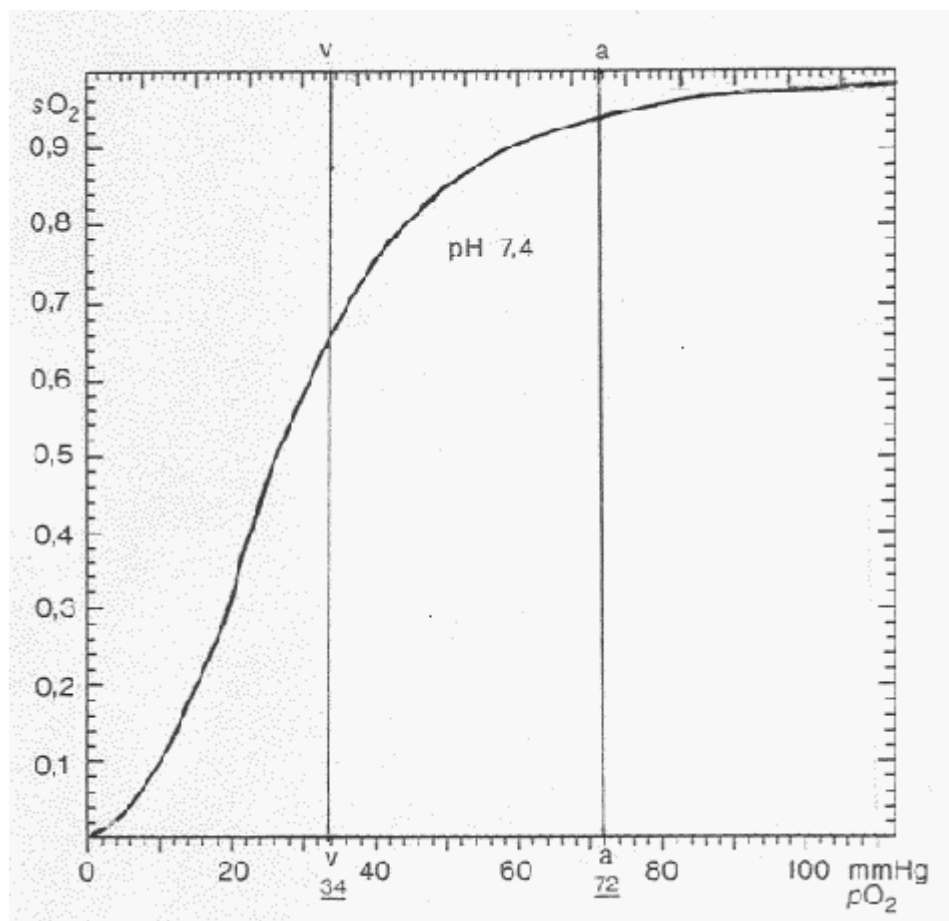


Abbildung 1: Sauerstoffbindungskurve. Die Ordinate zeigt die Sauerstoffsättigung ( $sO_2$ ) an, die Abszisse den Sauerstoffdruck ( $pO_2$ ) in mmHg. Im eingezeichneten Beispiel wird ein arterieller  $pO_2$  von 72 mmHg und ein venöser  $pO_2$  von 34 mmHg bei einem pH von 7,4 angenommen.

Die physikalisch gelöste Menge an Sauerstoff nimmt linear mit dem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks in der Lunge zu. Bei einer Atmung von 100%  $O_2$  und einem normalen Umgebungsdruck von 760 mmHg beträgt die physikalisch gelöste Sauerstoffkonzentration 2,1 ml / dl arteriellem Blut (Frey et al., 1998).

Unter hyperbaren Bedingungen wird der Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs wesentlich erhöht. Bei Atmung von reinem Sauerstoff und einem Überdruck von 3 bar (= 2250 mmHg) beträgt der Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs 6,8 ml / dl arteriellem Blut (Moon et al., 1996; Frey et al., 1998).



In Ruhe werden nur ca. 25% des chemisch gebundenen Sauerstoffs bei der Passage durch die Gewebekapillaren ausgeschöpft (arterio-venöse Sauerstoffdifferenz).

Als Konzentration ausgedrückt beträgt sie 4-6 ml O<sub>2</sub> / dl Blut (Bettinghausen, 1993; Schmidt und Thews, 1995; Frey et al., 1998). Unter hyperbaren Bedingungen von 3 bar (= 2250 mmHg) und Atmung von reinem Sauerstoff werden bereits 6,8 ml O<sub>2</sub> / dl Blut physikalisch gelöst. Somit ist das Plasma allein im Stande, genügend Sauerstoff zu transportieren, um den Sauerstoffbedarf der Körpergewebe erfüllen zu können (Boerema et al., 1960; Bettinghausen, 1993; Moon et al., 1996).

In den einzelnen Organen besteht allerdings ein sehr unterschiedlicher Sauerstoffbedarf und somit auch eine unterschiedliche Entsättigung des Blutes. Das Gehirn verbraucht 50 ml Sauerstoff in der Minute, das entspricht 20% der Menge, die ein ruhender Mensch in der Minute verbraucht. Bei Geweben, die in Relation zu ihrem Gewicht sehr viel Sauerstoff verbrauchen, kann es unter alleiniger Versorgung mit physikalisch gelöstem Sauerstoff trotzdem zu einer Minderversorgung kommen.

Zusätzlich wird unter hyperbaren Sauerstoffbedingungen der Diffusionsgradient bzw. der Diffusionsradius für Sauerstoff vergrößert. Mangeldurchblutete Gewebebezirke, die unter normalen Bedingungen nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden, können aufgrund des Überdrucks allein durch die Sauerstoffdiffusion versorgt werden (Ackermann und Brinkley, 1970; Moon et al., 1996).

Unter der Einwirkung von hyperbarem Sauerstoff kann auch bei einer Steigerung des Diffusionswiderstandes, z. B. durch Prozesse an der Zellmembran, mangeldurchblutetes Gewebe besser mit Sauerstoff versorgt werden (Hammarlund, 1994; Frey et al., 1998).

Zudem führt ein erhöhter Umgebungsdruck (nach dem Gesetz von Boyle-Mariotte)<sup>2</sup> zur Volumenverringerng von Gasblasen bei gleichzeitig zunehmender Dichte. Der Gasblaseninhalte wird dadurch bei gleichbleibender Temperatur schneller wieder in physikalische Lösung gebracht.

---

<sup>2</sup> Nach dem Gesetz von Boyle-Mariotte führt ein erhöhter Umgebungsdruck zur Volumenverringerng in Gasblasen. Die Dichte der Gase nimmt dabei durch die gleichbleibende Molekülzahl zu.

Gesetz von Boyle-Mariotte:  $P \times V = \text{konstant}$

P und V stehen für den Druck und das Volumen eines Gases.

Die Hyperbare Sauerstofftherapie nutzt diesen Effekt der druckbedingten Volumenabnahme von im Körper eingeschlossenen Gasblasen zur Therapie der Luft- oder Gasembolie und der Dekompressionskrankheit (Hammarlund, 1994; Moon et al., 1996; Frey et al., 1998).

## **1.7 Physiologische Veränderungen unter Hyperbarer Sauerstofftherapie**

### **1.7.1 Angiogenese unter Hyperbarer Sauerstofftherapie**

Intermittierende (periodische) Behandlungen mit HBO stimulieren die Angiogenese durch ein Sauerstoff-Gradienten-Phänomen, das auch bei der normalen Wundheilung und der dabei stattfindenden Gefäßneubildung nachweisbar ist (Breinbauer et al., 1996).

Der Sauerstoffdruck im zentralen Wundbereich ist sehr niedrig (0-5 mmHg), im umliegenden Gewebe jedoch normal (50-60 mmHg) (Niinikoski, 1969; Hunt und Pai, 1972). Der Sauerstoff-Gradient fungiert als Trigger des Wundheilungsprozesses. Die Angiogenese endet erst, wenn reguläre Bedingungen erreicht sind, d. h. wenn die unterschiedlichen Sauerstoffdrücke wieder ausgeglichen sind (Breinbauer et al., 1996). Der Sauerstoffdruck in einem Gewebe erhöht sich dabei proportional mit dem Grad der Angiogenese (Thorn et al., 1997).

Ein Sauerstoffdruck im Gewebe unter 20 mmHg führt zu einer verminderten Fibroblastenaktivität, einer verminderten Kollagenproduktion und somit auch zu einem verminderten Kapillarwachstum (Breinbauer et al., 1996). Die verstärkte Gefäßneubildung unter HBO lässt sich v. a. auf die gesteigerte Kollagensynthese zurückführen, diese wirkt wie ein Gerüst für die aussprossenden Kapillaren (Johnson et al., 1994).

Der angiogene Effekt des hyperbaren Sauerstoffs wirkt jedoch nicht nur in Weichgeweben, sondern ist auch bei der Knochenheilung zu beobachten (Dahlin et al., 1993). Weder die Knochenbildung (Osteogenese) noch die Knochenresorption kann ohne eine vorübergehende Gefäßversorgung und –neubildung (Vaskularisierung) statt-

finden. Eine frühe Vaskularisierung bedeutet ein frühes Knochenwachstum (Sawai et al., 1996).

### **1.7.2 Einfluss von hyperbarem Sauerstoff auf das zelluläre Immunsystem**

Hyperbarer Sauerstoff wirkt sich auch auf die Immunreaktionen des Körpers aus, insbesondere auf das zelluläre Immunsystem. So konnte der chemotaktische Effekt eines steilen Sauerstoff-Gradienten auf Makrophagen belegt werden (Knighton et al., 1983). Unter anaeroben Bedingungen ist die Phagozytosefähigkeit von Granulozyten und Makrophagen stark reduziert, im hypoxischen Bereich stellen diese Zellen ihre Funktion ein. Dadurch sind die Möglichkeiten zur Vernichtung von Fremdorganismen deutlich vermindert (Bettinghausen, 1993; Park et al., 1994; Breinbauer et al., 1996). Die Granulozyten benötigen daher für ihre mikrobielle Abwehr molekularen Sauerstoff zur Produktion von Abwehrstoffen wie Radikale, Peroxide und Superoxide (Hammarlund, 1994).

Der hyperbare Sauerstoff wirkt zudem auch auf die Verteilung der Abwehrzellen im Organismus. Eine einzige Behandlung mit HBO führt sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch zu einer Umverteilung der Lymphozyten im Blut und in allen lymphatischen Organen (Bitterman et al., 1993 und 1994).

### **1.7.3 Ödemreduzierung durch Hyperbare Sauerstofftherapie**

Durch die Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff kommt es nicht nur zu einer besseren Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff, sondern sie reduziert auch Ödeme mittels

- einer Engstellung von Gefäßen (Vasokonstriktion) (Oriani et al., 1992; Hammarlund, 1994; Frey et al., 1998),
- und durch eine direkte osmotische Wirkung des Sauerstoffs.

Erstere führt zu einer Verhinderung des Wundödems, letztere bewirkt, dass Wasser aus traumatisiertem Gewebe gezogen, und das Wundödem reduziert wird (Hills, 1972 und 1999).

## **1.8 Effekte auf Zellebene durch den Einsatz von hyperbarem Sauerstoff**

### **1.8.1 Stimulation der Glykosaminoglykansynthese durch hyperbaren Sauerstoff**

Glykosaminoglykane sind wichtige Bausteine in der frühen Wundheilung. Sie fördern die Migration und Proliferation von Reparaturzellen, binden Wasser, beeinflussen die Kollagenfaserbildung und regulieren die Wirkung von Wachstumsfaktoren (Roberts und Harding, 1994; Scott, 1998).

Die Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff führt zu einer erhöhten Synthese von Glykosaminoglykanen durch Fibroblasten (Oakley und Priestley, 1980; Roberts und Harding, 1994).

### **1.8.2 Einfluss von Hyperbarer Sauerstofftherapie auf mikrobielle Zellprozesse**

Erhöhte Sauerstoffdrücke beeinflussen mikrobielle Stoffwechselreaktionen:

- Hemmung der Aminosäure- und Proteinsynthese,
- negativer Einfluss auf die DNS- und RNS-Transkription,
- Verringerung enzymatischer Kofaktoren und
- Verschlechterung von Membrantransportfunktionen (Park et al., 1994; Breinbauer et al., 1996).

Der erhöhte Sauerstoffpartialdruck im Gewebe wirkt aber auch toxisch auf einige anaerobe und mikroaerophile Organismen. Verantwortlich für diese Schädigung ist deren Mangel an antioxidativen Abwehrmechanismen.

Unter HBO kommt es vermehrt zur Bildung von bakteriotoxischen aktivierten Sauerstoffspezies wie Wasserstoffperoxid und Sauerstoffradikalen (Breinbauer et al., 1996). Der erhöhte Anfall von freien Sauerstoffradikalen wirkt bakteriotoxisch sowohl auf anaer-

robe als auch aerobe Bakterien (Frey et al., 1998). Gleichzeitig fördert der hyperbare Sauerstoff die bakterizide Aktivität von Antibiotika (v. a. von Aminoglykosiden), die in einer hypoxischen Wunde nur schwer wirken können (Verklin und Mandell, 1977; Mader et al., 1987; Breinbauer et al., 1996).

### **1.8.3 Der Einfluss von hyperbarem Sauerstoff auf die Funktion von Lymphozyten**

Eine DNS-Schädigung durch Sauerstoffradikale wird für verschiedene Erkrankungen (z. B. Entwicklung von Karzinomen) verantwortlich gemacht (Loft und Poulsen, 1996; Rothfuss et al., 1998). Zelluläre Antioxidantien erscheinen daher notwendig für die Prävention von DNS-Schäden (Halliwell, 1994; Anderson, 1996; Speit et al., 2000). Sind die antioxidativen Verteidigungen einer Zelle nicht effektiv, kommt es durch freie Radikale auch zu Zellschäden. Dies bezeichnet man als „oxidativen Stress“ (Gutteridge, 1994; Rothfuss et al., 1998).

Auch HBO führt nach einer Behandlung zu einem erhöhten Niveau an freien Radikalen im menschlichen Blut und zu einer erhöhten Schädigungsrate der DNS in Lymphozyten (Rothfuss et al., 1998; Speit et al., 2000).

Die DNS-Schäden werden jedoch nur nach der ersten HBO-Behandlung, nicht aber bei Folgebehandlungen gefunden (Speit et al., 2000). Bei einer Blutentnahme 24 Stunden nach der ersten HBO-Behandlung findet sich bereits eine antioxidative Verteidigung der Lymphozyten als Adaptation und als Schutzmechanismus vor DNS-Schädigung (Rothfuss et al., 1998; Speit et al., 2000).

## **1.9 Indikationen für Hyperbare Sauerstofftherapie**

Der Fachausschuss für Hyperbare Oxygenierung der Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) veröffentlicht regelmäßig eine Zusammenstellung von Krankheiten, bei denen sich der Einsatz von Hyperbarer Sauerstofftherapie als nützlich erwiesen hat. Neue Indikationen für hyperbaren Sauerstoff werden auf dem jährlichen Treffen des Hyperbaric Oxygen Committee geprüft (UHMS, 1989 und 2003; Frey et al., 1998).

Zurzeit bestehen dreizehn anerkannte Indikationen für die Hyperbare Oxygenierung:

1. Luft- oder Gasembolie
2. Kohlenmonoxidvergiftung
3. Clostridiale Myonekrose (Gasbrand)
4. Quetschverletzungen, Kompartmentsyndrom und weitere akute traumatische Ischämien
5. Dekompressionskrankheit
6. Verbesserung der Heilung ausgewählter „Problemwunden“
7. Außergewöhnlicher Blutverlust (Anämie)
8. Intrakraniale Abszesse
9. Nekrotisierende Weichteilinfektionen (subkutanen Gewebe, Muskeln, Faszien)
10. Therapieresistente Osteomyelitis
11. Bestrahlungsbedingte Gewebeschäden (Osteoradionekrose)
12. Gefährdete Haut- und Weichteiltransplantate
13. Verbrennungen

### **1.9.1 Luft- oder Gasembolie**

Unter Luftembolie oder Gasembolie versteht man das Eindringen von Luft oder Gasen in den Kreislauf mit Verlegung von kapillären Gefäßgebieten und nachfolgendem Perfusions- und Funktionsausfall. Intravasale Gasblasen führen zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems und zu einem embolischen Gefäßverschluss. Dies führt zu variierenden Graden der Ischämie im nachgeschalteten Gewebe (UHMS, 1989; Moon et al., 1999) und zu einer Schädigung der Gefäßwände, mit der Folge eines interstitiellen Ödems und eines intravasalen Flüssigkeitsmangels. Dies führt zu einer verminderten Gewebeoxygenierung (Frey et al., 1998).

Die Symptome sind in erster Linie abhängig vom Ort des Geschehens. Beispiele sind Symptome eines Herzinfarktes, eines apoplektischen Insultes oder einer Lungenarterienembolie (Frey et al., 1998; Moon et al., 1999). Die vielfältigen Symptome oder auch ein tödlicher Verlauf einer Luftembolie resultieren aus den unterschiedlichen Lokalisationen der Gefäßverschlüsse (UHMS, 1989 und 2003).

Eine Luft- oder Gasembolie beruht auf einem Druckgefälle zwischen der Luft und dem Blutkreislauf (UHMS, 1989; Mielke et al., 1996). Ursachen sind ärztliche Eingriffe, die Dekompressionskrankheit (s. 1.9.5), ein Lungen-Barotrauma bei Tauchern und traumatische Verletzungen (Mielke et al., 1996; Frey et al., 1998; Moon et al., 1999).

Die Hyperbare Sauerstofftherapie ist die einzige kausale Therapie zur Verminderung der Mortalität, der Morbidität und vor allem der Entwicklung von permanenten neurologischen Einschränkungen bei diesen Gasblasenerkrankungen.

Wirkungsweise:

1. Durch eine Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks wird das hypoxische oder ischämische Gewebe besser mit Sauerstoff versorgt (Ficksche Diffusionsgleichung)<sup>3</sup>.
2. Das Volumen und der Durchmesser der Gasblasen wird reduziert, die Blasen können weiter in die Peripherie geschwemmt werden, die infarzierten Bereiche werden dadurch kleiner (Gesetz von Boyle-Mariotte).<sup>4</sup>
3. Die bläschenförmigen Gase werden durch den Druck wieder in physikalische Lösung gezwungen und über die Lunge abgeatmet (Gesetz von Henry-Dalton)<sup>5</sup>.
4. Durch die Vasokonstriktion wird ein Ödem reduziert.  
(UHMS, 1989 und 2003; Mielke et al., 1996; Frey et al., 1998; Moon et al., 1999)

---

<sup>3</sup> Die bessere Versorgung von hypoxischem Gewebe unter HBO wird physikalisch durch die Ficksche Diffusionsgleichung erklärt:  $dm/dt = D \cdot A/d \cdot (c_1 - c_2)$

Der einfachste Stoffaustauschprozess ist die Diffusion. In Lösungen sind Atome und Moleküle frei beweglich und Konzentrationsunterschiede gleichen sich durch Diffusion aus. Man betrachtet zwei flüssigkeits- oder gasgefüllte Räume, in denen ein Stoff die Konzentration  $c_1$  in einem Raum und  $c_2$  im anderen Raum hat. Die Räume sind durch eine Schicht getrennt, welche die Fläche  $A$  und die Dicke  $d$  hat. Der Fluss des Stoffes  $m$  wird abhängig von der Zeit  $t$  betrachtet.  $D$  ist der Diffusionskoeffizient, der für den jeweiligen Stoff, das Lösungsmittel und eine bestimmte Temperatur einen konstanten Wert hat ( $dm/dt$  wird auch als Diffusionsrate bezeichnet) (Schmidt und Thews, 1995).

<sup>4</sup> Vergleiche Fußnote 2

<sup>5</sup> Das Henry-Dalton-Gesetz fasst den Gaspartialdruck und den Löslichkeitskoeffizienten zusammen:

$$C_x = k_x \cdot p_x$$

Die Konzentration ( $C$ ) eines in Flüssigkeit gelösten Gases ( $x$ ) ist bei konstanter Temperatur dem Teil- druck ( $p$ ) des Gases und seinem Löslichkeitskoeffizienten ( $k$ ) für diese Flüssigkeit proportional (Frey et al, 1998).

### 1.9.2 Kohlenmonoxidvergiftung

Kohlenmonoxid (CO) ist in Reinform ein farbloses, geruch- und geschmackloses, brennbares und eventuell explosives Gas. CO kann überall dort auftreten, wo kohlenstoffhaltige Substanzen unvollständig verbrennen, z. B. in Auspuffgasen von Motoren. Der Anteil von Kohlenmonoxid in der Atemluft beträgt normalerweise 0,003%, gefährlich wird es ab einer Konzentration von 0,02%. Das Kohlenmonoxid verbindet sich mit Hämoglobin, dieses Carboxyhämoglobin ist für den Sauerstofftransport blockiert (Frey et al., 1998). Zusätzlich hemmt Kohlenmonoxid auch die mitochondriale Elektronentransportkette und somit die zelluläre Atmungskette (Scheinkestel et al., 1999).

Erste Symptome einer Kohlenmonoxidvergiftung sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Brechreiz, Schwindelgefühl und optische sowie akustische Halluzinationen als Zeichen des allgemeinen Sauerstoffmangels (Frey et al., 1998). Es folgen Tachykardie, Schwäche, Atemnot, Bewusstlosigkeit und Tod. Die Organe mit dem höchsten spezifischen Sauerstoffverbrauch (Gehirn und Myokard) stehen bei der Schädigung im Vordergrund (Frey et al., 1998; UHMS, 2003).

HBO ist bei einer Kohlenmonoxidvergiftung mehrfach wirksam:

1. Durch den hohen Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs verbessert sich die Sauerstoffversorgung der Gewebe, die Hypoxie wird reduziert (Frey et al., 1998).
2. Durch das Sauerstoffüberangebot wird das Kohlenmonoxid eher vom Hämoglobin verdrängt, die Elimination des CO wird dadurch beschleunigt (Frey et al., 1998).
3. Durch die vasokonstriktorische Wirkung von HBO kann einem Hirnödem vorgebeugt werden (Moon und DeLong, 1999).
4. HBO beschleunigt die Abspaltung des Kohlenmonoxids aus der zellulären Atmungskette (Brown und Piantadosi, 1989; Moon und DeLong, 1999).

### 1.9.3 Clostridiale Myonekrose (Gasbrand)

Der Gasbrand ist ein durch das anaerobe Bakterium *Clostridium perfringens* ausgelöstes septisch-toxisches Krankheitsbild. Diese Erkrankung geht mit einer rasch prog-



dienten Kolliquationsnekrose der Weichgewebe und der Muskulatur einher (Miksits et al., 1992; Frey et al., 1998) und ist charakterisiert durch eine starke Intoxikation, ein ausgeprägtes Ödem, einen massiven Zelltod im Gewebe und einen variablen Grad an Gasproduktion durch die Bakterien (UHMS, 1989).

Die Wirkung des hyperbaren Sauerstoffs auf Anaerobier basiert auf der Bildung freier Sauerstoffradikale in der relativen Abwesenheit radikalabbauender Enzyme (Mielke et al., 1996). Der erhöhte Sauerstoffdruck unter HBO wirkt jedoch auch direkt bakteriostatisch und bakterizid auf die Clostridien (Kaye, 1967; Hill und Osterhout, 1972) und stoppt somit insbesondere die Toxinproduktion (Hammarlund, 1994).

Der frühzeitige Einsatz von hyperbarem Sauerstoff führt zu einer deutlichen Verminderung der Morbidität und Mortalität der clostridialen Myonekrose (Brummelkamp et al., 1961), in Kombination mit Intensivbehandlung, chirurgischem Vorgehen und einer antibiotischen Therapie. Das heißt, eine Kombination aller Mittel ist heute die Therapie der Wahl (UHMS, 1989; Frey et al., 1998).

#### **1.9.4 Quetschverletzungen, Kompartmentsyndrom und weitere akute traumatische Ischämien**

Quetsch- oder Crushverletzungen sind schwerwiegende Verletzungen einer Extremität mit vorübergehender verminderter Blutversorgung bis hin zu einer akuten Ischämie. Auch wenn die großen Gefäße chirurgisch wiederhergestellt werden können, bleibt die Mikroperfusion im Bereich der Quetschung gefährdet. Neben der schlechten Blutversorgung erschwert das oft massive Wundödem das Krankheitsbild (Strauss, 1981; UHMS, 1989; Breinbauer et al., 1996).

Durch den Einsatz von hyperbarem Sauerstoff kann das Plasma durch den physikalisch gelösten Sauerstoff das Gewebe versorgen. Zusätzlich wirkt HBO vasokonstriktiv und antiödematös (Oriani et al., 1992; Frey et al., 1998; UHMS, 2003). Die Mikrozirkulation wird durch diesen Effekt verbessert. Nicht zuletzt wird auch der Sauerstoffdruck im Gewebe selbst angehoben (UHMS, 1989; Breinbauer et al., 1996).

### 1.9.5 Dekompressionskrankheit

Als Dekompressionskrankheit bezeichnet man die Entstehung von Mikroblasen in Geweben und Kapillaren und die dadurch verursachten multiplen Ischämieschäden (UHMS, 1989; Mielke et al., 1996). Gefährdet sind Taucher bei Tauchgängen mit Pressluftgeräten und Arbeiter bei Arbeiten unter Überdruck, z. B. Druckkammerpersonal oder Arbeiter in Tunnelbaustellen (Frey et al., 1998; Moon et al., 1999).

Atemgase werden entsprechend ihrem Teildruck im Blut und im Gewebe gelöst (Mielke et al., 1996). Bei Einatmung von Pressluft wird auch der enthaltene Stickstoff unter erhöhtem Partialdruck eingeatmet. Er geht in den Körpergeweben vermehrt in Lösung, bis der Zustand einer gesättigten Lösung erreicht wird (Frey et al., 1998).

Nimmt beim Auftauchen der Druck im Körper ab, muss der im Überschuss gelöste Stickstoff aus den Geweben über die Alveolen in die Atemluft abgegeben werden. Bei einer zu raschen Druckverringerung gerät der Stickstoff im Organismus in den Zustand einer „kritischen Übersättigung“. Durch den Abfall des Umgebungsdrucks entstehen im Gewebe aus dem gelösten Gas Mikroblasen (Mielke et al., 1996; Frey et al., 1998; Moon et al., 1999).

Beispiele ischämisch bedingter Symptome sind:

1. Hautsymptome mit Juckreiz (sog. „Taucherflöhe“) und Verfärbungen durch Mikrozirkulationsstörungen der Haut,
2. Muskel- und Knochenschmerzen, sog. „Bends“ als akute Osteoarthralgien,
3. neurologische Manifestationen durch Entstehung von Gasbläschen in den Nervenzellen oder den versorgenden Gefäßen mit Lähmungen, Gefühlsstörungen und zerebralen Beeinträchtigungen bis hin zum „Dezerebrationssyndrom“,
4. kardiopulmonale Beschwerden durch intravasal entstehende Gasblasen und somit Symptome einer Gasembolie (s. 1.9.1) (UHMS, 1989 und 2003; Mielke et al., 1996; Frey et al., 1998; Moon et al., 1999).

Bei der Dekompressionskrankheit ist die möglichst frühzeitige Rekompensation die einzige kausale Therapieform (Rivera, 1964). Durch den Einsatz von Hyperbarer Sauerstofftherapie werden

1. die Gasblasen verkleinert (folgt aus dem Gesetz von Boyle-Mariotte),
2. die Gasblasen wieder in Lösung gezwungen (folgt aus dem Gesetz nach Henry-Dalton) und
3. die Sauerstoffversorgung der hypoxischen Gewebe verbessert (folgt aus dem Fickschen Gesetz) (UHMS, 1989; Hammarlund, 1994; Frey et al., 1998; Moon et al., 1999).

### **1.9.6 Verbesserung der Heilung ausgewählter „Problemwunden“**

Der Begriff „Problemwunde“ wird häufig für eine Gruppe von Wunden verwendet, die sich dadurch auszeichnen, dass sie minderversorgt und unter Umständen auch infiziert sind (z. B. Wunden bei diabetischem Fuß, Dekubituswunden, Ulcus cruris bei chronisch venöser Insuffizienz und Ulcera bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit). Eine übliche chirurgische oder medikamentöse Behandlung versagt oft bei der Therapie (UHMS, 1989).

Bei Messungen des Gewebesauerstoffdrucks in „Problemwunden“ oder auch in unmittelbarer Nachbarschaft dazu finden sich üblicherweise Drücke unter 20 mmHg (Sheffield, 1985). Bei einer Verminderung des Sauerstoffdrucks unter 30 mmHg wird die Fähigkeit von Granulozyten zur Phagozytose von Bakterien deutlich geschwächt (UHMS, 1989).

Die Bestimmung des transkutanen Sauerstoffdrucks bringt prognostische Aussagen für die Patienten mit Problemwunden während einer Therapie mit HBO und ist zudem ein Kontrollindex für die Qualität der Behandlung (Wattel et al., 1991).

Durch HBO wird:

1. die antibakterielle Aktivität von Leukozyten verstärkt,
2. die Kollagenproduktion für die notwendige Neovaskularisation gesteigert,
3. das Wundödem vermindert und
4. die Hypoxie aufgehoben. Sie ist somit Teil eines multidisziplinären Therapiekonzeptes (UHMS, 1989 und 2003; Hammarlund, 1994).

### **1.9.7 Außergewöhnlicher Blutverlust (Anämie)**

Die Anwendung von hyperbarem Sauerstoff bei einem außergewöhnlich hohen Blutverlust wird dann empfohlen, wenn medizinische oder religiöse Gründe eine Bluttransfusion verbieten (Mielke et al., 1996). Medizinische Gründe sind seltene Blutgruppenincompatibilitäten und eine idiopathische autoimmune hämolytische Anämie (UHMS, 1989).

Durch intermittierende Anwendung von HBO und die dadurch bedingte erhöhte physikalische Lösung von Sauerstoff im Plasma können die grundlegenden metabolischen Bedürfnisse des Körpers erfüllt werden, bis genügend vom Körper selbst gebildete Erythrozyten zur Verfügung stehen (UHMS, 1989; Mielke et al., 1996). Selbst hohe Blutverluste von mehr als 50% des gesamten Blutvolumens können so erfolgreich behandelt werden (Hart et al., 1987).

### **1.9.8 Intrakranielle Abszesse**

Der Terminus „intrakranieller Abszess“ beinhaltet die Krankheitsbilder cerebraler Abszess, subdurales Epyem und epidurales Epyem. Diese Erkrankungen gehen mit einer Mortalitätsrate von 20% einher (UHMS, 2003). Vor allem bei Patienten mit multiplen oder tief sitzenden Abszessen, bei Immundefizienz oder schlechtem Allgemeinzustand kann HBO die übliche Kombinationstherapie aus Antibiose und chirurgischem Management ergänzen. Die Mortalität konnte bei den bisher behandelten Patienten auf 2% gesenkt werden (Lampl et al., 1989; UHMS, 2003).

HBO wirkt in diesen Fällen durch die Kombination aus Bakteriotoxizität, Verminderung des Hirnödems und Aktivitätssteigerung des körpereigenen Immunsystems (Lampl et al., 1989; Frey et al., 1998; UHMS, 2003).

### **1.9.9 Nekrotisierende Weichteilinfektionen (subkutanes Gewebe, Muskeln, Faszien)**

Nekrotisierende Weichteilinfektionen werden häufig durch Mischinfektionen verursacht (Frey et al., 1998). Eine solche nekrotisierende Infektion geht häufig von traumatischen

oder chirurgischen Wunden aus, insbesondere bei Patienten, deren Immunsystem geschwächt ist. Die Infektion selbst bewirkt eine lokale Hypoxie im infizierten Gewebe und führt zu einer infektionsinduzierten okklusiven Endarteriitis (UHMS, 1989 und 2003).

Während einer Behandlung mit HBO kommt es zu einem erhöhten Auftreten freier Sauerstoffradikale, die sich bakteriotoxisch auf aerobe und anaerobe Bakterien auswirken (Frey et al., 1998). Grundsätzlich werden nekrotisierende Weichteilinfektionen mittels einer Kombination aus chirurgischen Eingriffen und systemischer Antibiotikagabe behandelt. Der Einsatz von Hyperbarer Sauerstofftherapie folgt erst bei Verschlechterung des Zustands unter der Therapie (UHMS, 1989 und 2003; Frey et al., 1998).

### **1.9.10 Therapieresistente Osteomyelitis**

Die Osteomyelitis ist eine Entzündung des Knochenmarks, meistens begleitet von einer Ostitis und Periostitis. Sie entsteht durch die Streuung von Eitererregern über die Blutbahn in den Knochen oder nach offenen Frakturen und traumatologischen Eingriffen (UHMS, 1989).

In einem osteomyelitischen Knochen ist der Sauerstoffdruck erniedrigt:

1. Die angesiedelten Mikroorganismen verbrauchen Sauerstoff,
2. die Infektion steigert den inflammatorischen Prozess, der Sauerstoffverbrauch wird dadurch erhöht,
3. die Infektion interferiert mit der lokalen Blutversorgung und reduziert so die Versorgung mit Sauerstoff (Niinikoski und Hunt, 1972).

Während der Hypoxie werden Kollagenvorstufen gebildet. Durch eine intermittierende HBO-Behandlung können diese vermehrt in funktionstüchtiges Kollagen umgewandelt werden (Bettinghausen, 1993). Zusätzlich kommt es zu einer Erhöhung der Osteoklasten- und der Fibroblastenaktivität (Mainous, 1982; Breinbauer et al., 1996) und zu einer Normalisierung der Leukozytenfunktion (Niinikoski et al., 1970; Hunt und Pai, 1972). Durch die Fibroblasten und ihr Kollagen wird die Angiogenese im osteomyelitischen Knochen ermöglicht (Breinbauer et al., 1996).

Im Zusammenhang mit chirurgischen Maßnahmen und einer gezielten Antibiose ist der Einsatz von HBO sinnvoll. Durch den erhöhten Sauerstoffdruck verbessert sich die Heilung der umgebenden Weichgewebe, die Osteoklasten werden stimuliert, die Immunabwehr des Körpers und die Wirkung von Antibiotika werden unterstützt. Außerdem wirkt der Sauerstoff schädigend auf Bakterien (UHMS, 1989 und 2003, Hammarlund, 1994).

### **1.9.11 Bestrahlungsbedingte Gewebeschäden (Osteoradionekrose)**

Jedes Gewebe wird durch eine therapeutische Bestrahlung hypoxisch, hypozellulär, ischämisch und fibrotisch (Marx, 1983; Breinbauer et al., 1996). Die Bestrahlung führt zu einer obliterierenden Endarteriitis und einer daraus resultierenden verminderten Mikrozirkulation (Lambert et al., 1997).

Die schwerwiegendste Nebenwirkung einer Bestrahlung im Bereich des Kopfes und der Kiefer ist die Osteoradionekrose (ORN). Diese ist eine nichtheilende, aseptische Knochenläsion, bei der das Knochenvolumen durch das hypozelluläre, hypovaskuläre und hypoxische Gewebe nicht mehr aufrecht gehalten werden kann (Marx, 1983; Jacobson et al., 1985; Keller, 1997). Bei einem Schwund des Weichgewebes über dem Kieferknochen wird der Knochen dem Speichel ausgesetzt und sekundär infiziert (Clayman, 1997).

Der Sauerstoffdruck in bestrahltem Gewebe liegt bei 5 –15 mmHg. Fibroblasten können in diesem Milieu zwar überleben, sind aber nicht mehr in der Lage, Kollagen zu produzieren. Unter HBO steigt der Sauerstoffdruck bis auf 100-250 mmHg an. Nach einer Sitzung sinkt der Druck wieder auf Ausgangswerte, dennoch werden die Fibroblasten für eine gewisse Zeit zur Kollagenproduktion angeregt. Es wird eine Neovaskularisation veranlasst, die die Gewebhypoxie rückgängig macht (Marx und Johnson, 1987; Marx et al., 1990; Lambert et al., 1997).

Mit jeder neuen Behandlung kommt es zu einer Erhöhung der zellulären Proliferation und der Gefäßknospung. Durch die Neovaskularisation wird im Gewebe ein Sauerstoff-

druckplateau erreicht, das bis zu 85% eines normalen, nicht vorbestrahlten Gewebes beträgt und bis zu vier Jahre anhält (Beehner und Marx, 1983; Larsen, 1997).

Mit dem Einsatz von HBO können viele Komplikationen chirurgischer Eingriffe in vorbestrahltem Gewebe vermieden werden, so durch eine verbesserte Wundheilung, eine Verminderung und Prävention von Gewebenekrosen und durch die Unterstützung der rekonstruktiven Chirurgie (UHMS, 1989 und 2003).

### **1.9.12 Gefährdete Haut- und Weichteiltransplantate**

Hyperbare Sauerstofftherapie wird auch bei Hauttransplantaten und Hautlappen, die durch schlechte Mikrozirkulation oder Gewebshypoxie gefährdet sind, erfolgreich angewendet (UHMS, 1989; Breinbauer et al., 1996).

Durch den Einfluss von hyperbarem Sauerstoff auf Transplantate werden bei der Heilung zunächst mehr Gefäße, aber auch im Durchmesser größere Gefäße gebildet (Nemiroff und Lungu, 1987). Zusätzlich wachsen die Gefäße auch tiefer in ein Transplantat hinein (Manson et al., 1980).

### **1.9.13 Verbrennungen**

Verbrennungswunden sind gekennzeichnet durch eine Koagulationszone mit einem vollständigen Kapillarverschluss, umgeben von einer Zone der Blutstase. Zusätzlich bildet sich ein starkes Ödem, auch in noch nicht direkt traumatisierten Gebieten (Mielke et al., 1996). Durch die Gefäßverschlüsse kommt es noch Tage nach der Verbrennung zu weiteren ischämisch bedingten Gewebenekrosen (UHMS, 1989).

HBO führt zu einer Reduzierung des Wundödems (Nylander et al., 1984; Oriani et al., 1992; Frey et al., 1998; Hills, 1999), vermindert die Infektionsrate der Verbrennungswunden (Kaiser et al., 1985; Breinbauer et al., 1996; Frey et al., 1998) und reduziert die Heilungszeit durch die Unterstützung der Gefäßneubildung und Epithelisierung (Johnson et al., 1994; Breinbauer et al., 1996).

Insgesamt führt der Einsatz von HBO bei Verbrennungen zu verkürzten Aufenthalten im Krankenhaus durch kürzere Heilungszeiten, zu einer Verringerung von chirurgischen Eingriffen (einschließlich Hauttransplantationen) und zu einer verminderten Mortalität (UHMS, 1989 und 2003).

## **1.10 Komplikationen und Kontraindikationen der Hyperbaren Sauerstofftherapie**

### **1.10.1 Komplikationen der Hyperbaren Sauerstofftherapie**

Komplikationen, die mit einer HBO-Behandlung einhergehen, lassen sich drei verschiedenen Druckphasen zuordnen.

#### 1. Kompressionsphase = Phase der Drucksteigerung in der Kammer

Diese Phase geht mit den häufigsten unter Überdruck auftretenden Komplikationen, den Barotraumen, einher. Es handelt sich dabei um Schädigungen, die aufgrund von Druckunterschieden zwischen der Umgebung und luftgefüllten Körperhöhlen entstehen. Bei steigendem Umgebungsdruck bildet sich in diesen Höhlen ein relativer Unterdruck (Wolf et al., 1990; Frey et al., 1998).

Das Mittelohrtrauma (unter Umständen mit einer Trommelfellruptur) ist die häufigste Komplikation einer HBO-Behandlung (UHMS, 1989 und 2003; Moon et al., 1996; Frey et al., 1998). Patienten mit Vorerkrankungen des oberen Atemtrakts oder mit einer allergischen Rhinitis sind auch durch Barotraumen der Nasennebenhöhlen gefährdet (UHMS, 1989).

#### 2. Isopressionsphase = Phase des gleichbleibenden Behandlungsdrucks

Diese Phase ist gekennzeichnet durch die Toxizität des hyperbaren Sauerstoffs selbst. Gefährdet sind v. a. das Gehirn und die Lunge. Nebenwirkungen an der Lunge äußern sich durch Hustenreiz, Luftnot, retrosternale Schmerzen und durch eine messbare Einschränkung der Vitalkapazität (Clark und Lambertsen, 1971; Moon et al., 1996; Thorsen



et al., 1998). Die Grenzen für eine Sauerstofftoxizität unter einer Therapie mit HBO sind heute gut bekannt. Unter Einhaltung dieser Maßgaben wurden auch bei Langzeituntersuchungen keine chronischen Spätschäden an der Lunge durch HBO festgestellt (UHMS, 1989 und 2003; Thorsen et al., 1998).

Schädigungen des ZNS durch Sauerstoff äußern sich oft plötzlich und ohne Vorwarnung. Manchmal zeigen sich zuvor uncharakteristische vegetative Symptome (z. B. Schwindel und Übelkeit) oder neurologisch-psychologische Symptome (z. B. Sehstörungen, akustische Halluzinationen) (Frey et al., 1998). Nur die sofortige Unterbrechung der reinen Sauerstoffatmung kann dann generalisierte tonisch-klonische Krämpfe mit Bewusstlosigkeit oder sogar Atemstillstand verhindern. Zerebrale Krampfanfälle können auch ohne Vorsymptome auftreten (Moon et al., 1996; Frey et al., 1998).

Als Prophylaxe gilt hier die intermittierende Behandlung mit HBO für jeweils 20 Minuten mit zwischengeschalteten fünfminütigen Pausen normaler Luftatmung und die Begrenzung des Drucks auf maximal 3 bar (= 2250 mmHg) (Hipp et al., 1996; Frey et al., 1998).

Die toxischen Effekte des Sauerstoffs beruhen auf der vermehrten Entstehung von Sauerstoffradikalen, die den zellulären Stoffwechsel, die zelluläre Energiegewinnung und die Zellmembranen schädigen können. So sind auch Einflüsse auf die Augen, endokrine Organe, Leber, Niere, Myokard und eine Hämolyse unter HBO-Therapie beschrieben worden (Frey et al., 1998).

### 3. Dekompressionsphase = Phase des nachlassenden Kammerdrucks

In dieser Phase ist aufgrund der Veränderung der Druckverhältnisse ebenfalls die Entstehung von Barotraumen möglich, durch den nachlassenden Kammerdruck kann bei zu schneller Druckverringern auch die Dekompressionskrankheit ausgelöst werden. Prophylaxe ist in diesem Fall der langsame Druckausgleich (Foster, 1992).

Eine schwerwiegende Komplikation in dieser Phase ist die Lungenüberdehnung. Besteht eine Einengung der Bronchien, kann sich die unter Druck stehende Luft hinter dieser Einengung während der Dekompression nicht genügend ausdehnen. Die Alveolar-membranen können dieser Dehnung nicht standhalten und reißen ein. Folgen können

ein Lungenparenchymschaden, ein Luftemphysem, ein Pneumothorax oder eine arterielle Luftembolie sein (Wolf et al., 1990; Frey et al., 1998).

### **1.10.2 Kontraindikationen gegen die Hyperbare Sauerstofftherapie**

Die einzige absolute Kontraindikation gegen eine Therapie mit hyperbarem Sauerstoff ist ein nicht versorgter Pneumothorax, da hier das Risiko der Entstehung eines Spannungspneumothorax besteht. Alle anderen Risiken oder Kontraindikationen müssen gegen die Vorteile einer HBO-Therapie sorgfältig abgewogen werden (UHMS, 1989).

Bedenken existieren bei Patienten mit vorbestehenden, unkontrollierten und akuten Krampfanfällen. Auch hohes Fieber erhöht das Auftreten von Sauerstoffkrämpfen (Foster, 1992). Wegen der Gefahr der Lungenüberdehnung ist bei Patienten mit Lungenerkrankungen Vorsicht geboten (Frey et al., 1998).

Über eine antivirale Wirkung der HBO ist bisher wenig bekannt. Durch die Interferenz mit der Interferonausschüttung als Reaktion des Körpers auf eine Virusinfektion haben Experimente bisher eine Verschlechterung der Infektion unter HBO gezeigt. Aus diesem Grund gelten akute Virusinfektionen bisher als Kontraindikationen (Foster, 1992).

Weitere relative Kontraindikationen sind die Optikusneuritis (Foster, 1992), eine kongenitale Sphärozytose wegen der Gefahr einer Hämolyse (Wirjosemito und Touhey, 1988) und vorangegangene chirurgische Eingriffe an Thorax und Mittelohr (Foster, 1992). Bisher wird noch kontrovers diskutiert, ob Schwangerschaft ebenfalls eine Kontraindikation gegen HBO darstellt. Eine mögliche Schädigung des Fetus durch die Sauerstofftoxizität besteht zwar, bei bisher mit HBO behandelten Frauen in allen Schwangerschaftsstadien kam es jedoch stets zu einer Verbesserung der Indikationssymptome, fetale oder mütterliche Schädigungen wurden nicht beschrieben (Van Hoesen et al., 1989; Foster, 1992).