

## **Einführung**

Das dreiatomige Sauerstoffmolekül Ozon gewinnt zunehmend an Aktualität in Umweltfragen und in der Medizin. Beim Aspekt Umwelt stehen zwei Problemkreise in der Diskussion:

Das natürliche Ozongas in der Atmosphäre als Schutzschicht bzw. Filter für die kurzweilige, energiereiche Ultraviolettstrahlung des Sonnenlichtes und ihr anthropogen verursachter Abbau mit den sogenannten Ozonlöchern über Arktis und Antarktis.

Zum anderen das anthropogene Ozon beim Sommersmog als Leitsubstanz für andere, ebenfalls gebildete Photooxidantien bzw. radikalische Substanzen als potentielle Atemgifte.

Diese beiden Problemkreise gehen mit Gesundheitsgefahren und daraus resultierenden medizinischen Konsequenzen einher. Im ersten Fall ist dies die Gefährdung des Menschen durch die zunehmende, intensive UVB-Strahlung mit dem Auftreten von Erythemen und Melanomen, im zweiten Falle die Gefahr von Befindlichkeitsstörungen und pathologischer Veränderung von Lungenfunktionsparametern bei Risikopersonen mit Ozonempfindlichkeit.

## **Medizinisches Ozon als Pharmakon**

Gasförmige Arzneimittel sind ungewöhnlich und bedürfen besonderer Applikationsformen. Für medizinische Ozon-Sauerstoff-Gemische wird Sauerstoff nicht nur als Generatorgas zur Herstellung des entsprechenden Ozongemisches eingesetzt, sondern dient gleichzeitig als Lösungsmittel im Bereich von 0,05 bis maximal 5 Vol.% Ozon, entsprechend dem praktisch angewandten Konzentrationsbereich von 1 bis 100 µg/ml Ozon.

### Herstellung und Messung:

Im Gegensatz zum technischen bzw. Smog-Ozon wird das in der Medizin gebräuchliche Ozon aus reinem medizinischen Sauerstoff auf dem Wege der stillen elektrischen Entladung hergestellt; Sauerstoffkonzentratoren oder Sauerstoff-Luft-Gemische können aufgrund des Stickstoffanteils und einer möglichen Stickoxidbildung in der Entladungsröhre nicht verwendet werden.

Wie bei anderen Pharmaka handelt es sich bei dem medizinischen Ozon um ein klar definierten Wirksamkeitsbereich. Mit einer Halbwertszeit von 55 min in einer Ozon-resistenten 50-ml-Einmalspritze muss das medizinische Ozon jeweils am Ort der Verwendung hergestellt und seiner entsprechenden Anwendungsform zugeführt werden. Da die Ozonkonzentration und Zerfallsgeschwindigkeit von verschiedenen Parametern wie Temperatur, Druck, Volumenstrom usw. extrem abhängig ist, sollten medizinische Ozongeneratoren mit einer Konzentrationsmesseinrichtung ausgestattet sein, die eine kontinuierliche Konzentrationsbestimmung gestattet.

Überschüssig erzeugtes Ozon, im Generatorgas oder nach lokaler Anwendung ist stets vollständig in Sauerstoff umzuwandeln, um Geruchs- und Atemwegsbelästigung zu unterbinden; entsprechend muss das System mit leistungsstarken Katalysatoren ausgestattet sein.

Die bis 1994 gültige maximale Arbeitsplatzkonzentration von  $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (MAK-Wert) entfiel durch die Einstufung nach III.B 1995. Als Grenzwert für den Innenraum wird die minimale Immissionskonzentration von  $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Raumluft vorgeschlagen.

### Reaktivität:

Während im «Ozon Smog» eine Vielzahl unspezifischer und unkontrollierter radikalischer Kettenreaktionen ablaufen, insbesondere durch die Mischung mit  $\text{NO}_x$ -Radikalen, erweist sich das reine Ozon-Sauerstoff-Gemisch unter physiologischen Bedingungen als ein therapeutisches Agens mit selektiver Reaktivität.

Je nach Reaktionspartner verlaufen die Reaktionen nach unterschiedlichen Reaktionsmechanismen.

1. Ozonzerfall in molekularen Sauerstoff mit systemabhängigen Halbwertszeiten ( $2 \text{O}_3 \rightarrow 3 \text{O}_2$ ) im Gaszustand ( $t_{1/2} = 55 \text{ min}$  in 50-ml-Einmalspritze) oder auch in wässrigem Medium mit erheblich verlängerten Halbwertszeiten (in aqua bidest. Bei  $20^\circ\text{C}$ :  $t_{1/2} = 10 \text{ h}$ ).
2. Bei pH-Werten  $< 7,4$ , also unter physiologischen Bedingungen, ist der erste Reaktionsschritt in Gegenwart ungesättigter Fettsäuren, besonders mit isolierter Doppelbindung (Phospholipide der Zellmembran), in einer 1,3-dipolaren Addition anzusetzen, die unter Spaltung der Doppelbindung zu peroxidischen Folgeprodukten führt. (Im Gegensatz zur Autoxidation mit atmosphärischem Sauerstoff – vornehmlich mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren – über einen radikalischen Reaktionsmechanismus unter Anstoß einer Radikalkettenreaktion).
3. In Gegenwart von OH-Ionen, d.h. bevorzugt im alkalischen Medium bei pH-Werten  $> 8$ , ist zunehmend mit radikalischen Reaktionen unter Bildung von OH-Radikalen und in der Folge von Radikalkettenreaktionen zu rechnen. Bei physiologischen pH-Werten überwiegt demnach der ionische Reaktionsmechanismus, der zu den physiologisch gebildeten keine weiteren Radikale trägt. Entsprechend wirkt z.B. Vitamin E nicht als Antioxidans gegenüber Ozon, sehr wohl aber Vitamin C bzw. die ionisch und radikalisch reagierenden enzymatischen Antioxidantien.
4. Hydroperoxide als Reaktionsprodukt der Ozonolyse an Phospholipiden der Zellmembran gelangen auf diesem Weg, zumindest teilweise, in den intrazellulären Raum und beeinflussen den Zellstoffwechsel.

### Ozondosierungen. Guidelines. Standards. Qualitätssicherung:

Bezüglich der Konzentrationen und Dosierungen liegen bisher divergierende Empfehlungen vor. Sicherlich können die einschlägigen Dosierungen nur im Sinne einer Richtlinie ausgelegt werden und müssen im allgemeinen dem jeweiligen Patienten und dessen Krankheitsbild angepasst werden. Unabhängig davon ist die Aufstellung eines Dosierungsstandards, ausgehend von den therapeutisch effektiven bzw. toxikologisch unbedenklichen Bereich, unumgänglich und auch realisierbar. Die Wirksamkeit der auch auf Tagungen und Fortbildungen empfohlenen empirisch ermittelten niedrigeren Dosierungen ( $20\text{-}40 \mu\text{g}/\text{ml}$  Blut) sollte, auch um Verunsicherungen zu vermeiden, baldmöglichst beseitigt werden. Darüber hinaus lassen sich aus den Untersuchungen zur Wirkung des Ozons auf Erythrozyten und Lymphozyten Konzentrationsübersichten mit oberen und unteren Grenzbereichen recht gut konkretisieren. Schon damit ist die

Voraussetzung gegeben, eine indikationsbezogene Ozonkonzentration, Ozondosierung und Behandlungsfrequenz festzulegen mit dem Ziel, eine Standardisierung für die medizinische Ozonanwendung zu erarbeiten.

Bei der lokalen Anwendung, z.B. superinfizierter Ulzera, ist der entsprechende Konzentrationsbereich fast visuell erkennbar: Hohe Ozonkonzentrationen von 80 bis 100 µg/ml dienen in Gegenwart von Feuchtigkeit der «Wundreinigung» bzw. Desinfektion, niedrige Konzentrationen von 10 bis etwa 40 µg/ml der «Wundheilung» bzw. Epithelialisierung. Werden dagegen nach der «Wundreinigung» weiterhin die hohen Konzentrationen eingesetzt, so wird diese gehemmt. Ozonkonzentrationen >80 µg/ml wirken offensichtlich zytotoxisch. Diese empirisch ermittelten Werte werden im Prinzip durch die Untersuchungen des Ozoneinflusses auf immunkompetente Zellen im Vollblut bestätigt.

Ozonkonzentrationen und Dosierungen bei der extrakorporalen Blutbehandlung  
Basierend auf den Ergebnissen der Grundlagenforschung der letzten Jahre lassen sich die aus der Praxis ermittelten Ozonkonzentrationen und -gesamtmengen konkretisieren.

Die im folgenden verwendeten Ozonkonzentrationen werden in der üblichen Masseinheit µg/ml angegeben, wobei darauf zu achten ist, ob es sich um:

- µg Ozon pro ml Ozon-Sauerstoff-Gemisch , um
- µg Ozon/pro ml Blut oder um die Ozongesamtmenge in
- µg pro gesamte Blutmenge bzw. pro Behandlung handelt.

Die Ozondosierung umfasst einen Bereich von 500 µg Ozon bis maximal 4000 µg Ozon pro Behandlung, bei Verwendung einer Blutmenge von 50 bis 100 ml.

Empirisch haben sich Konzentrationen von 10 bis 40 µg in Ausnahmefällen bis 60 µg Ozon pro ml Vollblut bei der grossen Eigenblut Behandlung als zellstoffwechselaktivierend und immun-modulierend erwiesen.

In-vitro-Untersuchungen haben ergeben, dass der Glutathionspiegel im Erythrozyten bei einer Ozonkonzentration von 9 µg Ozon pro ml Vollblut um ca. 4% abnimmt, womit wiederholt die Beeinflussung des Erythrozytenstoffwechsels über das Oxidationsschutzsystem des Pentose-Phosphat-Weges bestätigt wird, und dies bereits bei kleiner Ozonkonzentration.

Bei der Immunmodulation durch Ozon mit einer Aktivierung der immunkompetenten Zellen lässt sich aus konzentrationsabhängigen Zytokinmessungen entnehmen, dass der wesentliche Impuls für die Immunindikation bzw. die Zytokinfreisetzung bis zu einer Konzentration von 42 µg Ozon pro ml Vollblut erfolgt. Eine weitere Erhöhung der Ozonkonzentration bewirkt in der Regel nur noch einen geringfügigen weiteren Anstieg der entsprechenden Zytokine.

Gamma-Interferon (IFN-γ) zeigt ein erstes Maximum bereits bei einer Ozonkonzentration von 11 µg Ozon pro ml Vollblut, TNF-α und Interleukin-6 einen moderaten Anstieg bei 25 µg Ozon pro ml Vollblut und einen weiteren Anstieg erst bei 75 µg Ozon pro ml Vollblut.

## **Der therapeutische Einsatz des medizinischen Ozons**

*Grosse Ozon-Eigenblutbehandlung ( GEB) als systemische Anwendungsform:*

Bei der GEB wird dem Patienten unter aseptischen Kautelen 50-100 ml venöses Eigenblut entnommen, in einer Vakuumflasche mit Natriumzitat – extrakorporal in einem sterilen, geschlossenen, druckfreien System – mit dem medizinischen Ozon-Sauerstoff-Gemisch versetzt und als Tropfinfusion retransfundiert. Bei dem verwendeten Ozon handelt es sich

um eine Mischung aus reinstem Ozon und medizinischem Sauerstoff (0,05-5% Ozon = 1-100 µg/ml + 99,5-95% Sauerstoff). Dies ist im Gegensatz zum natürlichen und zum anthropogenen, verunreinigten Ozon in der Menge exakt vorgegeben (10-40 µg Ozon/ml Blut).

Das Ozon-Sauerstoff-Gemisch sollte das Blut gleichmässig in feinsten Verteilung durchperlen, vorzugsweise mit Hilfe des Mikroperlsystems, wobei das Ozon in Sekundenschnelle reagiert, während der Sauerstoff das Blut weiter durchperlt und sich oberhalb des Flüssigkeitspegels ansammelt.

Nach dem extrakorporalen Blutkontakt gelangt kein einziges Ozonmolekül, aber auch kein Sauerstoffmolekül zurück in das Gefässsystem, sondern nur die Reaktionsprodukte zwischen Ozon und den zellulären Bestandteilen des Blutes, d.h. die nichtradikalischen Ozonhydroperoxide. Die Lebenszeit des hochreaktiven Ozonmoleküls ist in Anwesenheit organischer Stoffe, wie Membranlipiden, ausserordentlich kurz (<1 s), d.h. die Ozonmoleküle sind vor der Retransfusion abgebaut !

### *Indikation und Applikationen:*

Die GEB ist speziellen Indikationsbereichen vorbehalten. Es handelt sich dabei um:

- periphere arterielle Durchblutungsstörungen (pAVK)
- zerebrale Durchblutungsstörungen (Insult, TIA)
- Durchblutungsstörungen des Auges (Retinopathien)
- Durchblutungsstörungen des Innenohrs (Hörsturz, Tinnitus)
- virale Erkrankungen (Hepatitis B, C, Herpes Simplex, Herpes Zoster)
- Immunschwäche
- komplementäre Therapie in der Geriatrie, Umweltmedizin und Onkologie.

### *Kontraindikation*

- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Favismus)
- Hyperthyreose
- Sichelzellanämie
- HIV-Infektion (späte Stadien, in denen die TH2-Zellpopulation die TH1-Zellen supprimiert und damit die Schutzfunktion der CD8-Zellen entfällt).

Bei der extrakorporalen Behandlung von Eigenblut mit medizinischem Ozon handelt es sich um eine risikoarme Therapieform. Ozon ist eine Substanz, die nicht selbst «verstoffwechselt» wird oder Rückstände bildet und dessen Stoffwechselmechanismus eine Anregung körpereigener Prozesse darstellt. Die Therapieerfolge werden mit der jahrzehntelangen Empirie durch zahlreiche Erfahrungsberichte und retrospektive Studien belegt.

Im Vordergrund des empirisch ermittelten Indikationsbereiches stehen die arteriellen Durchblutungsstörungen. Die pAVK, Stadien II a und b, besonders der unteren Extremitäten, gehören zu den Hauptindikationen der niedrig dosierten Ozontherapie. Nach den bisherigen Erfahrungen und dem heutigen Kenntnisstand gelingt es mit der Ozontherapie, den einzelnen Faktoren einer gestörten Mikrozirkulation entgegenzuwirken. Die eindrucksvollen Therapieerfolge der in ihrer Folge auftretenden topischen Veränderungen (Ulzera) in Kombination mit Ozonwasser-Umschlägen oder der transkutanen Beutelbegasung bzw. der Ozon-Vakuum-Begasung (Glocke) werden durch die systemische grosse Ozon-Eigenblutbehandlung unterstützt und stabilisiert.

Bei pAVK-Stadium III eignet sich die Ozontherapie als präoperatives Verfahren und wirkt postoperativ einer Restenosierung entgegen. Im Stadium IV gilt die Ozontherapie als ultima ratio.

Bei der Behandlung zentraler arterieller Durchblutungsstörungen, d.h. bei akuten Schlaganfall in Form des ischämischen Infarktes, besteht mit der nebenwirkungsarmen Ozontherapie (GEB und rektale Insufflation) die Möglichkeit, einen wirkungsvollen Einfluss auf den pathologischen Ablauf zu nehmen.

Weitere Indikationen der GEB sind akute und chronische Virusinfektionen (Hepatitis B, C, Herpes simplex, Herpes Zoster) und bakteriell bedingte Infektionen, autoimmune Störungen und Immunschwäche.

Auch in der Sportmedizin, Geriatrie, Umweltmedizin (z.B. Detoxikation) und in der Onkologie wirkt Ozon als Immunmodulator und Sauerstoffliberator u.U. komplementär.

Aus hygienischen Gründen hat die Vorgehensweise bei der GEB unter streng aseptischen Kautelen zu erfolgen, entsprechend denjenigen bei der Durchführung einer Bluttransfusion. Bei der GEB wird die Integrität eines Abwehrmechanismus des Organismus, nämlich der Haut, durchbrochen und ein direkter Zugang zum Blutkreislaufsystem geschaffen, zunehmend mehr bei Patienten mit latenter oder permanenter Immunschwäche.

### *Rektale Ozon-Sauerstoff-Insufflation*

Dabei handelt es sich um eine der ältesten Applikationsformen der Ozontherapie. Basierend auf tierexperimentellen Untersuchungen und einer umfangreichen proktologischen Studie wird die rektale Insufflation mit dem Ozon-Sauerstoff-Gasgemisch zunehmend mehr als systemische Ozontherapie eingesetzt und bereits als Alternative zur GEB angesehen (vorzugsweise in der Kinderheilkunde). Die rektale Verabreichung des Ozon-Sauerstoff-Gemisches führt tierexperimentell zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes in der Darmwand und den Mesenterialgefäßen, der Vena portae und im Leberparenchym: ein Beweis für die Darmwanddiffusion.

### *Indikationen*

- Colitis ulcerosa
- Proktitis Stadium I und II
- Analfisteln und -fissuren
- Indikationen entsprechend GEB
- Hepatitis B und C
- Immunmodulation (komplementär in der Onkologie)

### *Methodik und Dosierungen*

Zum Darminsufflations-Set gehören:

Ozonvorratsbehälter mit Absperrventil, Dosierbalg mit Rückschlagventil, Schlauchverbinder mit Luer-Luer bzw. silikonisierte 50-ml-Einmalspritze und Rektalkatheter.

### *Dosierung*

- *Systemisch*: 10-20 µg Ozon-Sauerstoff-Gasgemisch/ml, Volumen 150-300 ml; Kinder: 10-20 µg/ml, Volumen 10-30 ml.
- *Lokal*: Bei Colitis ulcerosa hohe Konzentration des Ozon-Sauerstoff-Gasgemisches (60-80 µg/ml)

und kleine Volumina (50ml); nach Blutungsstillstand 40-60 µg/ml, anschliessend systemisch:

10-30 µg/ml, Volumen 300 ml.

Die rektale Ozontherapie ist einfach, kostengünstig und bei exakter Dosierung weitgehend nebenwirkungsarm.

Als adjuvante Therapie bei der Proktitis/Proktocolitis ist die rektale Insufflation wissenschaftlich begründet und zu empfehlen. Positiver Begleiteffekt ist ein allgemein stimulierender Einfluss auf die Psyche. Darüber hinaus findet die rektale Ozoninsufflation zunehmend Anwendung in der Pädiatrie, Sportmedizin, Geriatrie und komplementär in der Onkologie.

### *Kleine Ozon-Eigenblutbehandlung (KEB)*

#### *Unspezifische Reiztherapie (Umstimmungstherapie)*

#### *Indikationen*

- Acne vulgaris
- Allergien
- Adjuvans bei der Krebsbehandlung
- Immunaktivierung (Sportmedizin)

Dabei werden mit einer sterilen, pyrogenfreien 20-ml-Einweginjektionsspritze unter aseptischen Kautelen intravenös 5-10 ml Blut entnommen, in der Einwegspritze mit 10 ml Ozon-Sauerstoff-Gemisch vermischt und langsam intramuskulär reininjiziert.

#### *Topische Ozonanwendung*

Bei der lokalen Anwendung des Ozon-Sauerstoff-Gemisches in Form der Haut- bzw. Wundbegasung bereits im 1. Weltkrieg, stand die desinfizierende und desodorierende Wirkung des Ozons im Vordergrund. Heute ist bekannt, dass es bei der topischen Anwendung des Ozon-Sauerstoff-Gasgemisches, von Ozonwasser bzw. peroxidischen Öl darüber hinaus zu einer wundheilungsfördernden Wirkung kommt, die zunehmend mit Erfolg genutzt wird.

#### *Indikationen*

- Externe Ulzera (Ulcus cruris, Dekubitalgeschwüre)
- Verbrennungen, superinfiziert
- Hautläsionen (Wunden)
- lokale Infektionen (Schmierinfektionen, Herpes simplex, Zoster, Pilzbefall)
- Augenverletzungen, -infektionen

#### *Applikationen*

- Ozonwasser (Akutbehandlung: z.B Verletzungen, Verbrennungen, Ulzera, intraoperative Spülung)
- druckfreie Anwendung im Ozon-festen Kunststoffbeutel als transkutanes Ozongasbad (z.B. Ulcus)

cruris, Immunvaskulitis)

- Ozon-Unterdruckbegasung in der Ozon-festen Saugglocke (z.B. Dekubitus)
- Begasung im Unterdruckstiefel (Rokitansky-Stiefel) (z.B. diabetische Gangrän)
- peroxidische Öle (Langzeitbehandlung: z.B. Verletzungen, Verbrennungen)

### *Ozonwasser*

Beim topischen Einsatz von Ozon gewinnt Ozonwasser zunehmend an Bedeutung. Das Ozon liegt in Wasser in seiner molekularen Form als dreiatomiger Sauerstoff vor, d.h. in einer physikalischen Lösung. Bei Verwendung von aqua bidestillata und einem höherwertigen Ozongenerator kann eine maximale Sättigung von etwa 20 µg Ozon/ml bei Zimmertemperatur erreicht werden. Es ist bei Hautkontakt sofort verfügbar, anders als die peroxidischen Öle, wie z.B. ozoniertes Olivenöl, die langfristig wirken.

### *Indikationen*

- Lokale Infektionen
- Ulcus cruris
- Dekubitalgeschwüre
- Pilzbefall
- Herpes simplex und Herpes Zoster (u.U.s.c. Ozoninjektion)
- Verbrennungen, u.U.superinfiziert
- intraoperative Spülungen
- Augenverletzung, Augenbinfektion
- Operationsnarben (primär oder sekundär heilend)
- traumatisch oder bakteriell verursachte Ödeme

### *Ozoninjektion*

#### *Intraartikuläre Ozonanwendung*

Die Ozonanwendung bei akuten und chronischen, schmerzhaften Gelenkerkrankungen stellt eine alternative Behandlungsmethode dar, um eine schnelle Schmerzlinderung, Abschwellung, Ergussrückbildung, Temperatursenkung und Steigerung der Beweglichkeit zu erreichen. Behandelt werden Knie- und Schultergelenke, bei denen akute und chronische Krankheitsbilder vorliegen.

### *Indikationen*

- Rheumatischer und degenerativer Formenkreis, Gelenkerkrankungen und -verletzungen
- aktivierte Gonarthrosen, akute Schultergelenkerkrankungen mit teilweise aufgehobener Bewegungsfunktion (Schultersteife)
- chronische Schultergelenkerkrankungen mit Kalzifizierungen und endgradig, schmerzhaften Bewegungseinschränkungen

Zunehmend häufiger werden besonders in der orthopädischen Praxis, bei entzündlichen und bei degenerativen Gelenk- und Knochenerkrankungen, aber auch nach Sportverletzungen und Operationen an grossen Gelenken, die intraartikuläre Ozoninjektion sowie unterstützend und stabilisierend dazu die GEB mit Erfolg eingesetzt.

## Durchführung

Die Standardinjektionspunkte werden vor der Ozonapplikation mit einem langsam wirkenden Lokalanästhetikum infiltriert. Für die intraartikulären Injektionen wird ein Volumen von 2 bis 3 ml (Schulter) und 5 ml (Knie), für die periartikulären und subkutanen Infiltrationen ein Volumen von 10 ml verwendet. Die Ozonkonzentration beträgt jeweils 10 µg/ml. Die intraartikuläre Injektion des Ozon-Sauerstoff-Gasgemisches hat als Eingriff in ein steriles System (Gelenk) unter besonders strengen aseptischen Kautelen zu erfolgen.

Subkutane, intrakutane (Quaddel-Injektion des Ozon-Sauerstoff-Gasgemisches)

### *Indikationen*

- *Zoster*
- *Neuraltherapie*
- *Tonanalgetische Systeme ( z.B. paravertebrale s.c oder i.m. Injektionen)*

## **Die Wirkungsweise des medizinischen Ozons in Grundlagenforschung und Arbeitshypothese**

Bei der Ozontherapie handelt es sich um eine unspezifische Therapie, die einerseits einen Anstoß zu einer metabolischen, selbstregulierenden Kaskade geben kann, andererseits eine Immunmodulation im Sinne eines allgemeinen physiologischen Schutzmechanismus induziert. Es ist weitgehend gesichert, dass die Startreaktion des Ozons im Blut die Ozonolyse darstellt, d.h. die 1,3-polare Addition des Ozonmoleküls an C=C-Doppelbindungen ungesättigter Fettsäuren in Zellmembranen. Lipidperoxide stellen intrazellulär einen oxidativen Stress dar, der die Zelle zu Schutzmassnahmen mit einem gesteigerten Verbrauch an Antioxidantien zwingt und in eine zusätzliche Bereitstellung von Adenosintriphosphat (ATP) einmündet. Die «Membran-Ozonolyse» hat den entscheidenden Vorteil, dass keine xenobiotische Substanz zugeführt wird, keine Abbauprodukte als die bereits im intermediären Stoffwechsel vorhanden auftraten und nachweisbar sind und das Blutserum nur in geringem Umfange Veränderungen erfährt.

Grundsätzlich sind zwei Wirkungsmechanismen zu diskutieren:

1) die systemische Wirkung in Form der extrakorporalen Blutbehandlung mit der im Erythrozyten einsetzenden Bereitstellung von 2,3-DPG und einer offensichtlich akuten Bildung von ATP. Zwar existieren noch keine ATP-Messungen unmittelbar nach Ozoneinwirkung, es liegen jedoch in-vivo-Ergebnisse mit einer Langzeitbeobachtung bis zu 3 Wochen nach Abschluss einer Behandlungs-serie vor.

Gesichert ist die Wirkung des Ozons auf immunkompetente Zellen in Form einer Zytokininduktion.

2,3-DPG, das in nennenswerter Menge fast nur in den roten Blutkörperchen vorliegt, zwingt das Hämoglobinmolekül zu einer Konformationsänderung, so dass der Sauerstoff weniger stark gebunden und damit leichter abgegeben wird. Man spricht vom sauerstoffliberalisierenden Effekt der Ozontherapie. Gezielte Untersuchungen konnten die Stoffwechselaktivierung der Erythrozyten durch Ozonhydroperoxide über den Pentose-Phosphat-Weg der Glykolyse mit einem Anstieg von ATP und von 2,3-DPG mehrfach in vitro und vivo dokumentieren.

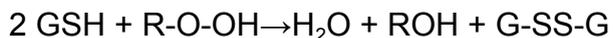
Auf weisse Blutzellen, d.h. auf die immunkompetenten Zellen, wirken Ozonperoxide als «sanfte Immunmodulation».

Die Erhöhung des 2,3-DPG während einer Ozonbehandlung gilt als ein wesentlicher Schritt bei der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen. Neuere In-vitro-Untersuchungen weisen einen Anstieg dieser Substanz nach einer Latenzzeit von etwa 24 h nach. Der Grund liegt möglicherweise in Hemmechanismen im intermediären Stoffwechsel, da der «committed step», die Aktivierung der Phosphofruktokinase, unter einer Erhöhung des ATP-Gehaltes geblockt wird.

Die Wirkung des Ozons bei der Lokalbehandlung lässt sich allein mit der Erhöhung des 2,3-DPG nicht erklären. Während in Erythrozyten der Gehalt dieser Substanz bei rund 4 mmol/Zelle liegt, ist sie in den übrigen Körperzellen nur in Spuren nachzuweisen. Sie hat dort lediglich die Aufgabe, einen Beitrag zur Membranfluidität zu leisten, d.h. Einfluss auf die freie Diffusion von einzelnen Lipidmolekülen in der Lipiddoppelmembran zu nehmen. Auch die verbesserte Stoffwechsellage bei der Ozonbehandlung der Makuladegeneration lässt sich allein durch den Nachweis von 2,3-DPG im peripheren Blut nicht erklären. Gemessen werden müsste zusätzlich die Stoffwechselverbesserung am Ort des Geschehens. Ein Rückschluss durch die Visusmessung ist nur indirekt möglich. Eine direkte Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes im Blut, etwa durch HBO-Anwendung (hyperbare Stoffanwendung), müsste sonst den gleichen Effekt hervorrufen.

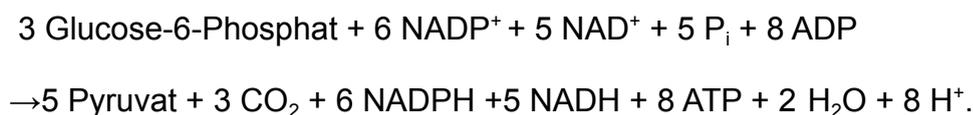
2) Die lokale Wirkung, die möglicherweise auf den gleichen Mechanismen beruht wie in den Erythrozyten (ohne Beteiligung von 2,3-DPG), d.h. in einer unmittelbaren Bereitstellung von ATP durch die Stoffwechselaktivierung der Zelle sowie einer lokalen Immunaktivierung.

Über die Hydroperoxidbildung wird die Zelle gezwungen, mit Hilfe ihrer Oxidationsschutz-mechanismen diese Peroxide zu inaktivieren. Das geschieht über das Glutathionsystem unter Beteiligung der selenhaltigen Glutathionperoxidase:



Das Verhältnis des reduzierten Glutathions (GSH) zur oxidierten Form (G-SS-G) beträgt normalerweise etwa 1:500. Da GSH nicht in beliebiger Menge zur Verfügung steht, wird es im nächsten Zyklus mit Hilfe des Enzyms Glutathionreduktase, einem Flavoprotein, durch NADPH als Elektronendonator zur GSH regeneriert.

Um erneut NADPH bereitzustellen, bedient sich der Stoffwechsel des Pentosephosphatzyklus, und zwar des 4. Aktivierungsweges bei weit mehr benötigtem NADPH als Ribose-5-Phosphat unter Aktivierung der Glykolyse nach der Summenformel:



Das hier entstehende ATP ist der aussichtsreichste Kandidat für die Erklärung der Ozonwirkung auf lokale Ödeme oder auch bei der systematischen Wirkung auf perifokale Schwellungszustände, die sich innerhalb von Minuten zurückbilden.

Der Anstieg des 2,3-DPG als Wirkprinzip im Erythrozyten mit einem momentanen Anstieg an ATP mit der extrazellulären Abgabe des ATP aus den Pools der Erythrozyten oder direkt bei Kontakt mit Endothelzellen in die Gewebe neu diskutiert werden. Dabei stellt

gerade das ATP einen Energielieferanten dar, der die Atemkette entlastet. Zudem schützt ATP bei extrazellulärer Zufuhr vor einem Reperfusionsschaden, da weniger Sauerstoff angefordert und genutzt wird, so dass bei vermindertem Verbrauch von molekularem Sauerstoff auch weniger Sauerstoffradikale entstehen und entgiftet werden müssen. Diese Radikale entstehen nach Ischämie und Reperfusion hauptsächlich innerhalb der Peroxisomen. Sowohl Tierversuche als auch klinische Untersuchungen an Freiwilligen haben unter ATP-Infusion im «steady state» eine Verminderung des Sauerstoffverbrauches um ca. 25% nachgewiesen.

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass der Anstieg des 2,3-DPG ein Signal für die Erholung des Stoffwechselgeschehens im peripheren Blut ist, aber nur beschränkte Aussagen über die Effektivität der Ozonbehandlung am Effektororgan zulässt. Dazu müssen andere Parameter herangezogen werden. Ziel weiterer Untersuchungen an Vollblut sollte daher die Klärung des Wirkungsmechanismus sein, auch bezüglich der ATP-Hypothese:

1. der sofortige ATP-Anstieg infolge der Zellstoffwechselaktivierung durch Ozon.
2. der Nachweis extrazellulärer ATPs durch ATP-Freisetzung aus den Zellen; sowie eine Bestätigung der bisherigen Messungen einer allmählich erhöhten Bereitstellung von 2,3-DPG unter Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve in Richtung des freien Sauerstoffs.

Erste Grundlagen zur immunstimulierenden Wirkung von Ozon wurden in den letzten Jahren erforscht. Aufgrund empirischer Beobachtungen war jahrzehntlang behauptet worden, dass niedrige Ozondosen immunologische Abwehrreaktionen anregen, während höhere Konzentrationen diese eher hemmen sollten. Mehrjährige Untersuchungen in vitro und in vivo führten bei der extrakorporalen Blutbehandlung zum Nachweis einer moderaten Immunmodulation durch Ozon. Ozon bewirkt dabei als Immunmodulator die Induktion und den Release von Zytokinen. Hydroperoxide als Reaktionsprodukt der Ozonolyse an Phospholipiden der Zellmembran gelangen auf diesem Wege, zumindest teilweise, in den Intrazellulärraum und beeinflussen den Zellstoffwechsel. Dies lässt sich z.B. bei den Erythrozyten in Form eines GSH-Abfalls, eines ATP- und 2,3-DPG-Anstiegs messbar verfolgen; bei den immunkompetenten Zellen kommt es möglicherweise über eine unspezifische Aktivierung des Kernfaktors NFκB, zur Induktion und schließlich zur Freisetzung von Zytokinen.

Was den Kernfaktor-Kappa-Leichtkettenverstärker von aktivierten B-Zellen betrifft, so ist der NFκB ein Proteinkomplex, der die Transkription von DNA, die Zytokinproduktion und das Überleben der Zellen steuert. NFκB spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulierung der Immunantwort auf eine Infektion. Eine falsche Regulation von NFκB wurde mit malignen Erkrankungen, entzündlichen und Autoimmunerkrankungen, septischem Schock, Virusinfektionen und einer fehlerhaften Immunentwicklung in Verbindung gebracht.

Eine konzentrationsabhängige Freisetzung von Interferonen sowie die daraus resultierende Aktivierung der immunkompetenten Zellen wurde bei In-vitro-Versuchen mit weissen Zellen des peripheren Blutes nachgewiesen.

- Interferone (IFN-β,-γ)
- Interleukine (Typ IL-1β, 2, 4, 6, 8, 10)
- Tumornekrosefaktor (TNF-α)
- Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor (GM-CSF)
- Wachstumsfaktor (TGF-β1)

Wie sich in der Praxis gezeigt hat liegt der optimale Konzentrationsbereich zwischen 11 und 50 µg Ozon/ml. Ozonkonzentration >100 µg/ml hemmten diese Funktionen und lösten Hämolyse aus. Damit konnten die o.g. empirisch ermittelten Befunde der dosisabhängigen Immunstimulation durch Ozon bestätigt werden. Möglicherweise handelt es sich dabei um einen allgemeinen physiologischen Schutzmechanismus; denn bei Alveolarmakrophagen und Pneumozyten Typ I konnte in vitro sowie bei Nasenschleim-hautzellen unter Ozoneinwirkung ebenfalls eine entsprechende Immunmodulation nachgewiesen werden; in der bronchialen Lavageflüssigkeit fand sich u. a. Interleukin 6. Die bei der Ozontherapie nachgewiesene Zytokininduktion bzw. der Zytokinrelease wird als moderate physiologische Immunmodulation beurteilt.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist es, dass Ozon bei der Eigenblutbehandlung, auch aufgrund der fehlenden Toxizität, die Fähigkeit zuzuschreiben ist, die Zytokinfreisetzung in praktisch physiologischer Weise zu induzieren, d. h. ohne die schwerwiegenden, unerwünschten Wirkungen, wie sie bei einer Therapie mit den bisher bekannten medikamentösen Interferonen auftreten. Möglicherweise bewirkt die Freisetzung von IFN-β, Interleukin-10 und TGF-β1 durch Ozon die Unterdrückung einer überschüssigen Immunstimulation und die Rückführung zu einer ordnungsgemässen Programmierung.

Der Nachweis einer Freisetzung von TNF-α und anderer Zytokine könnte darüber hinaus die Basis für die komplementäre antitumorale Wirkung von Ozon liefern. Bei In-vitro-Versuchen erwies sich Ozon synergistisch und additiv wirksam mit bestimmten Zytostatika (5-Fluoruracil) in der Hemmwirkung auf das Wachstum von Mamma- und Kolonkarzinomzellen, d. h. auf eine Tumorzelllinie und auf primäre Tumorzellen von Menschen.