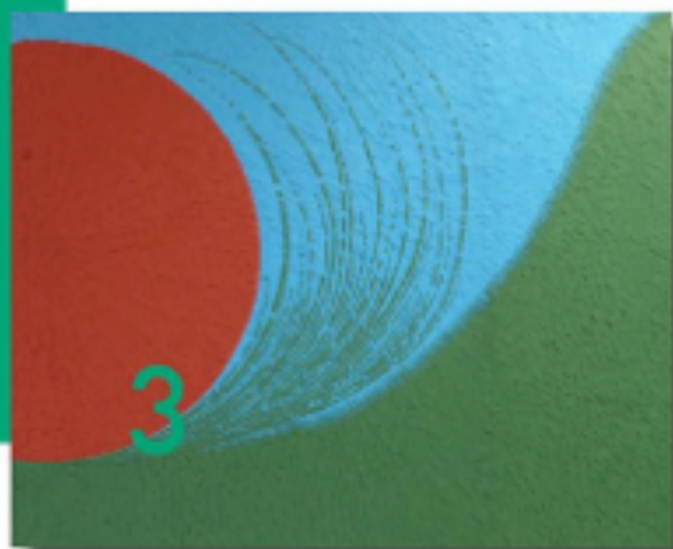


Renate Viebahn-Hänsler
Olga Sonia León Fernández

OZON-SAUERSTOFF THERAPIE

Ein praktisches Handbuch

Dritte vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage



ODREI publisher Dr. J. Hänsler GmbH 2018

E Book 2021 MedO3
Medical Ozone Publisher
ISBN 978-3-949499-02-9

OZON-SAUERSTOFF-THERAPIE

Ein praktisches Handbuch

Renate Viebahn-Hänsler, Olga Sonia León Fernández

Vollständig überarbeitete, erweiterte und korrigierte Ausgabe als e Book
2021. 70 Abbildungen, 49 Tabellen

Ozon-Sauerstoff Therapie
Ein praktisches Handbuch

Dr. Renate Viebahn-Hänsler
Prof. Dr. Olga Sonia León Fernández

Umschlagsgestaltung unter Verwendung
eines Werkes von Bernd Wagenhoff
in Taenia-Papyri-Technik

e Book Copyright
© 2021 R. Viebahn-Hänsler
MEDICAL OZONE PUBLISHER
Ärztliche Gesellschaft für Ozonanwendung,
Germany

Satz und Druck: Druckerei Naber
Hügelsheim, Germany

ISBN 978-3-949499-02-9

VORWORT

Systemische Ozonanwendungen als evidenzbasierte Behandlungsmethoden

Weltweit werden Ozon-Sauerstoffgemische seit 5 Jahrzehnten komplementärmedizinisch genutzt und wird über gute, vergleichbare Ergebnisse bei chronisch entzündlichen Erkrankungen berichtet und publiziert, wie entzündliche Gefäßerkrankungen, besonders diabetische Angiopathie, Rheumatoide Arthritis, Wundheilungsstörungen... Die Applikationen wurden optimiert und standardisiert, Internationale Guidelines veröffentlicht und auf der Grundlage einer Fülle von Publikationen die effektiven Konzentrationen und Dosierungsbereiche, Indikationen und Applikationen gelistet (Beck, Wasser, Viebahn 1998 and Viebahn, León, Fahmy 2012).

Referenzsubstanzen zur messbaren Verfolgung des Behandlungserfolges haben sich auf der Basis des heute sehr gut bekannten pharmakologischen Wirkmechanismus etabliert.

Im Kontext mit der ausgefeilten medizinischen Ozontechnologie und den Guidelines der Ozontherapie erweist sich die Anwendung des Medizinischen Ozons gemäß dem Niedrig-Dosis Konzept als eine risikoarme Behandlungsmethode.

Eine in den einschlägigen Datenbanken durchgeführte Literaturrecherche ermöglichte die Klinische Bewertung und Evidenz-Klassifizierung der beiden wichtigsten systemischen Ozonapplikationen, der Großen Ozon-Eigenblutbehandlung GEB und der rektalen Insufflation RI, mit dem Ergebnis: beide sind evidenzbasiert; die Mehrzahl der Studien entsprechen der Klasse A auf dem Evidenzlevel Ib und IIa (4 randomisierte kontrollierte Studien und 14 kontrollierte Studien). Insgesamt kamen 21 Studien mit 577 (gesamt n=881) Ozon-Patienten und mehr als 11.200 großen Ozon-Eigenblutbehandlungen sowie 13 Studien

mit 716 (gesamt 966) Ozon-Patienten und mehr als 46.900 Behandlungen in Form der rektalen Insufflation zur Auswertung.

Ausdrücklich wird in allen Studien auf die einfache Handhabung, Sicherheit und Effektivität beider Methoden hingewiesen, sie sind kosteneffizient und heute Teil der evidenzbasierten Medizin (Viebahn, León, Fahmy 2016).

Die Voraussetzungen für eine Klinische Bewertung und Evidenz-Klassifizierung wurden in den vergangenen Jahrzehnten erarbeitet:

1. Standardisierte Behandlungsmethoden
2. Guidelines mit Indikationen, Applikationsformen, Konzentrations- und Dosierungsbereichen, Behandlungsfrequenzen
3. Kenntnis der Pharmakologie des Medizinischen Ozons
4. Referenzsubstanzen zur Verfolgung des Behandlungserfolges in Ergänzung zu den gängigen klinischen Parametern

Diese Grundlagen der Ozontherapie sind heute gut bekannt, dokumentiert und in internationalen, datenbankelisteten Zeitschriften publiziert und machen eine vollständige Neuauflage des Handbuches von 2009 erforderlich.

Iffezheim/Baden-Baden, November 2018
Renate Viebahn-Hänsler

Dieses Buch sei zwei Klinikern gewidmet, die die medizinische Ozonanwendung mit ihrer Offenheit und Toleranz, ihrem klinischen und wissenschaftlichen Impetus bereichert und dauerhaft beeinflusst haben:

Dr. Horst Werkmeister 1924-2017,

Oberhausen, der als Radiologe für seine Krebspatienten eine spezielle topische Methode zur Behandlung von Strahlenschäden und Dekubitus entwickelt hat: die Ozon-Unterdruckbegasung, im englischen Sprachgebrauch heute auch als „cupping“ in die Literatur eingezogen.

Prof. Dr. Nabil Mawsouf 1950-2015,

Kairo: Eine beachtliche Zahl präklinischer und klinischer Studien, eine Vielzahl von Master- und Doktorarbeiten gehen auf seine unermüdliche Initiative zurück, das Medizinische Ozon zu verbreiten und seine klinische und wissenschaftliche Akzeptanz zu erwirken, zu festigen und nicht zuletzt in seinem Heimatland, Ägypten, auch gegen Widerstände zu etablieren.

INHALT

VORWORT

Systemische Ozonanwendung als evidenzbasierte Behandlungsmethoden

I. GRUNDLAGEN

1. EINFÜHRUNG

- 1.1 Ozonschicht, Smog und Maximale Arbeitsplatzkonzentration 12
- 1.2 Physikalische und chemische Eigenschaften des Ozons und dessen Einsatz in Industrie und Technik..... 14
- 1.3 Eine kurze Geschichte des Medizinischen Ozons 17
- 1.4 Meilensteine der Ozontherapie..... 21

2. DER SICHERE EINSATZ DES MEDIZINISCHEN OZONS VORAUSSETZUNGEN

- 2.1 Ozonherstellung und die spezifischen Anforderungen an einen medizinischen Ozongenerator gemäß Medizinproduktegesetz 93/42 EWG..... 24
- 2.2 Konzentrationsmessungen, Gasgesetz und die Standards in Industrie, Chemie, Biologie und Medizin..... 28

3. TOXIZITÄT VERSUS THERAPEUTISCHEN NUTZEN

- 3.1 Reaktivität und Effekte des Ozons 28
 - 3.1.1 Direkte Wirkung: keimtötend und virusinaktivierend beim topischen Einsatz 30
 - 3.1.2 Indirekte Wirkung bei der systemischen Anwendung: Signalübertragung und Bioregulation 32
- 3.2 Toxische vs therapeutische Effekte, eine Übersicht 33
- 3.3 Der Einsatzbereich des Medizinischen Ozons, Wirkmechanismen und Applikationsformen 34

II. DIE GUIDELINES DER OZON-THERAPIE

1. DAS NIEDRIG-DOSIS KONZEPT, DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN..... 40

2. SYSTEMISCHE APPLIKATIONEN 42

- 2.1 Große Ozon-Eigenblutbehandlung 42
- 2.2 Rektale Insufflation 47
- 2.3 Kleine Eigenblutbehandlung KEB 50
 - 2.3.1 Klassische Form der KEB..... 50
 - 2.3.2 KEB unter der Blut-Clusterbildung 50

3. TOPISCHE APPLIKATIONEN 51

- 3.1 Unterdruckbegasung nach Werkmeister „cupping“ 52

3.2	Das transkutane Ozon-Gasbad in ozonresistenten Kunststoffbeuteln „bagging“	53
3.3	Ozonwasser	54
3.4	Ozoncreme, Ozonide und Peroxide	56
3.5	Intraartikuläre Ozon-Injektionen	58
3.6	Subkutane und intrakutane Injektionen.....	59
3.7	Intradiskale Injektionen.....	59
4.	KONTRA-APPLIKATIONEN	
4.1	Hyperbare Eigenblutbehandlung	60
4.2	Systemische Hochdosis-Eigenblutbehandlung	60
4.3	Ozonisierung von Standard-Infusionslösungen	60
4.4	Direkte, intravasale Gas-Injektionen.....	60
III.	INDIKATIONEN DER NIEDRIG-DOSIS OZONANWENDUNG	
1.	DIE RATIONALE	63
2.	KLINISCHE BEWERTUNG UND EVIDENZKLASSIFIZIERUNG DER SYSTEMISCHEN OZONANWENDUNGEN.....	64
3.	CHRONISCH ENTZÜNDLICHE ERKRANKUNGEN	
3.1	Rheumatoide Arthritis RA.....	65
3.1.1	Präklinik.....	65
3.1.2	Klinische Studien	67
3.2	Entzündliche Gelenkerkrankungen	70
3.3	Entzündliche Gefäßerkrankungen	72
3.3.1	Angiopathien, insbesondere diabetische Angiopathien und periphere arterielle Durchblutungsstörungen	72
3.3.2	Cerebrale Durchblutungsstörungen	76
3.3	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	77
3.3.1	Colitis	77
3.3.2	Morbus Crohn	80
4.	OZON UND PRÄVENTION	
4.1	Präklinische und klinische Studien	81
4.2	Alterungsprozesse.....	84
4.2.1	Alterungsprozess bei gesunden Tieren unter dem Einfluss systemischer Ozonbehandlung	84
4.2.2	Altersbedingte Makuladegeneration	86
4.2.3	Generelle Revitalisierung bei älteren Patienten	88
4.3	Detoxifikation – Biotransformation	89

5.	OZON IN DER KOMPLEMENTÄREN ONKOLOGIE.....	93
6.	INFEKTIONEN UND VIRUSBEDINGTE ERKRANKUNGEN	98
6.1	Hepatitis.....	98
6.2	Herpes simplex und Herpes zoster	100
7.	SCHMERZTHERAPIE	102
7.1	Intradiskale Ozoninjektionen bei Bandscheibenvorfällen	102
7.2	Myofasciales Schmerzsyndrom.....	102
8.	CHRONISCHE, SCHLECHT HEILENDE WUNDEN	105
8.1	Diabetische Gangrän, siehe Kapitel III. 3.3	105
8.2	Decubitus	105
8.3	Unterdruckbegasung in der postoperativen Wundbehandlung.....	105
8.4	Chronische Wundheilungsstörungen nach Bestrahlung im Mund-, Kiefer und Gesichtsbereich	106
8.5	Ulcus cruris.....	106
8.6	Verbrennungen	106
9.	OZON IN DER ZAHNMEDIZIN	110
10.	KONTRA-INDIKATIONEN	112
IV.	DIE PHARMAKOLOGIE DER SYSTEMISCHEN OZONANWENDUNG	115
1.	DIE REAKTIVITÄT DES OZONS	117
1.1	Zusammensetzung und Wirkung	117
2	PHARMAKODYNAMIK.....	117
2.1	Reaktionsmechanismen unter physiologischen Bedingungen.....	117
2.2	Dosis-Wirkungs Beziehung	118
2.3	Oxidativer Stress versus „Ozonperoxid“ als Signal Molekül.....	119
2.4	Signaltransduktion und Bioregulation. Die Rolle des Glutathions	121
3.	PHARMAKOKINETIK: OZON ALS BIOREGULATOR	121
3.1	Regulation von Antioxidantien und oxidativem Stress	121
3.1.1	Präklinische Studien	121
3.1.2	Klinische Studien	124
3.2	Immunmodulation.....	126
3.2.1	Zytokininduktion	126
3.2.2	Interferon- γ in Vollblut (ex vivo).....	126
3.2.3	Immunmodulation bei chronisch entzündlichen Erkrankungen	127

4.	OXIDATIVE KONDITIONIERUNG BEI GEFÄSSERKRANKUNGEN Olga Sonia León Fernández	
4.1	Signalübertragung und therapeutische Effekte	129
4.2	Vasoaktive Substanzen	129
4.3	Diabetes-Modell.....	130
4.4	Zerebrale Gefäßkrankungen	130
4.5	Ergebnis	132
5.	DER EINFLUSS DES OZONS AUF DEN ERYTHROZYTEN-STOFFWECHSEL	134
5.1	2,3-Diphosphoglyzerat	135
5.1.1	Refunktionalisierung von Erythrozyten in Vollblut-Konserven	135
5.1.2	Erythrozyten-Konzentrat	136
5.1.3	In vivo-Ergebnisse bei Diabetikern	136
5.1.4	In vivo-Ergebnisse: Allgemeine Aktivierung und Revitalisierung.....	137
5.2	Ozonwirkung auf Plasmodium Falciparum-infizierte Erythrozyten.....	138
5.2.1	Rationale.....	138
5.2.2	Ozon-Effekt	138
5.3	Morphologische Veränderungen am Erythrozyten	139
6.	THROMBOZYTEN UNTER OZONEINWIRKUNG	140
V.	TABELLEN: DOSIERUNGEN, KONZENTRATIONEN, BEHANDLUNGS-FREQUENZEN IN ABHÄNGIGKEIT VON INDIKATION UND APPLIKATION	
1	SYSTEMISCHE APPLIKATIONEN	
1.1	Große Ozon-Eigenblutbehandlung GEB.....	142
1.2	Rektale Insufflation RI	144
1.3	Kleine Eigenblutbehandlung	145
2.	LOKALE OZONANWENDUNGEN	
2.1	Transkutanes Gasbad	146
2.2	Intraartikuläre Injektionen	147
2.3	Lokale Injektionen und Infiltrationen in der Schmerztherapie.....	147
VI	ALLGEMEINE HINWEISE.....	150
1	Weiterführende Literatur	150
2.	Ozon-Gesellschaften und die Europäische Kooperation	150
3.	Patienteninformation	152
4.	Fortbildungen: Curriculum und Zertifikate.....	152
5.	Wichtige Adressen	
VII	MEDIZINISCHE OZON-GENERATOREN, OZONRESISTENTE EINMALARTIKEL.....	156
VIII	LITERATUR	160

KAPITEL I

GRUNDLAGEN

1. EINFÜHRUNG
 - 1.1 Ozonschicht, Smog und Maximale Arbeitsplatzkonzentration
 - 1.2 Physikalische und chemische Eigenschaften des Ozons und dessen Einsatz in Industrie und Technik
 - 1.3 Eine kurze Geschichte des Medizinischen Ozons
 - 1.4 Meilensteine der Ozontherapie

2. DER SICHERE EINSATZ DES MEDIZINISCHEN OZONS
VORAUSSETZUNGEN
 - 2.1 Ozonherstellung und die spezifischen Anforderungen an einen medizinischen Ozongenerator gemäß Medizinproduktegesetz 93/42 EWG
 - 2.2 Konzentrationsmessungen, Gasgesetz und die Standards in Industrie, Chemie, Biologie und Medizin

3. TOXIZITÄT VERSUS THERAPEUTISCHEN NUTZEN
 - 3.1 Reaktivität und Effekte des Ozons
 - 3.1.1 Direkte Wirkung: keimtötend und virusinaktivierend beim topischen Einsatz
 - 3.1.2 Indirekte Wirkung bei der systemischen Anwendung: Signalübertragung und Bioregulation
 - 3.2 Toxische vs therapeutische Effekte, eine Übersicht
 - 3.3 Der Einsatzbereich des Medizinischen Ozons, Wirkmechanismen und Applikationsformen

I. GRUNDLAGEN

1. EINFÜHRUNG

1.1 Natürliches Vorkommen, Smog und Maximale Arbeitsplatzkonzentration

Ozon ist eines der wichtigsten Gase in der Stratosphäre und erreicht in 20 bis 30 km Höhe seine maximale Konzentration bis zu ca. 1.000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Umgerechnet auf Normbedingungen (bei einer Temperatur von 273 K und einem Druck von 101,3 kPa) beträgt die Dicke der Ozonschicht nur wenige Millimeter.

Das ausgeprägte Absorptionsvermögen im UV-Bereich mit einer Wellenlänge von 200 bis 300 nm macht die Ozonschicht zu einem wirksamen UV-Filter, das als Schutzschild gegen die energiereiche UV-Strahlung der Sonne zur Erhaltung des biologischen Gleichgewichtes in der Biosphäre beiträgt. Lediglich durch Luftturbulenzen dringt Ozon in äußerst geringen Mengen in erdnahe Schichten vor, spurenweise nimmt man den charakteristischen Geruch auch nach einem heftigen Gewitter wahr. In smogbelasteten Gebieten bildet sich unter Einwirkung des UV-Lichtes auf bestimmte Smogbestandteile, insbesondere Stickoxide, in Gegenwart von Sauerstoff ebenfalls Ozon, das analytisch leicht erfassbar ist und von daher als Grad für die Smogintensität herangezogen wird. Die Ozonkonzentration dient also als Indikator und Maß für die Umweltverschmutzung, nicht aber als deren Ursache, wie dies häufig fälschlicherweise angenommen wird.

In Abb. 1 und 2 ist die Ozonproblematik dargestellt: Abnahme der Ozonkonzentration in der Ozonosphäre durch Zerstörung der Ozonschicht bedeutet eine Abnahme der Schutzwirkung vor Ultravioletter Strahlung und ist als Ozonloch bekannt; eine Zunahme der Ozonkonzentration in erdnahen Schichten weist auf zunehmende Umweltbelastung durch Smogbestandteile hin.

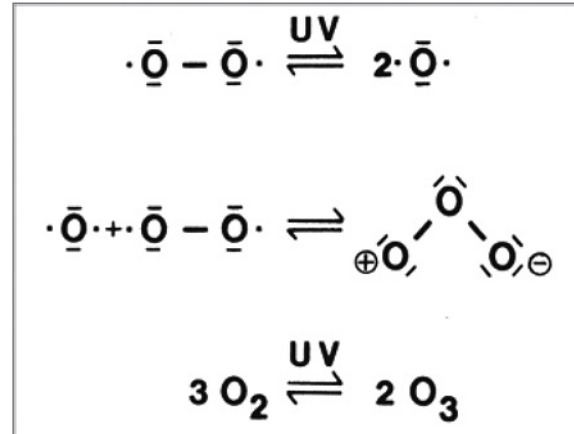


Abbildung 1. A. Gleichgewicht aus Ozonbildung und Zerfall (UV: $\lambda < 200 \text{ nm}$)

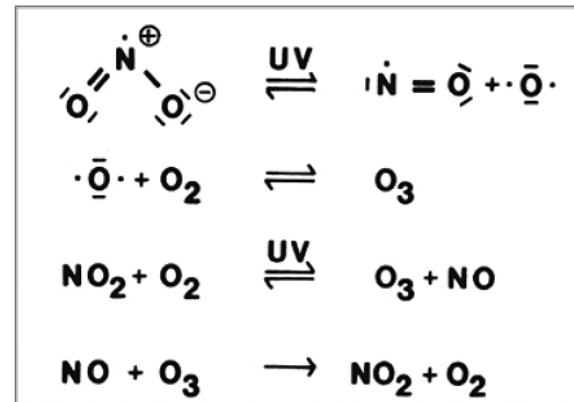


Abbildung 1. B. Beispiel für Ozonbildung und Zerstörung in Smog-Gebieten (UV: $\lambda < 400 \text{ nm}$ oder $T > 150^\circ\text{C}$ NO)

Ozon wirkt toxisch auf das Lungenepithel und muss von daher unter Umgehung der Atemwege verabreicht werden, wenn es therapeutisch zum Einsatz kommt. Die in Deutschland festgelegte maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert) betrug bis 1994 wie in den übrigen Europäischen Ländern und den USA 0,15 ppm (Gewicht) entsprechend 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bei einer Beatmungszeit von 8 Stunden

täglich und 40 Stunden pro Woche. Bei einer kürzeren Einatmungszeit ist die zulässige Konzentration entsprechend höher, und niedrige Konzentrationen erlauben eine längere Expositionszeit, wie in Tabelle 1 aufgeführt.

Die maximale Konzentration außerhalb geschlossener Räume beträgt $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bzw. $180\text{-}240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (EU: Europäische Gemeinschaft), die maximale Immissionskonzentration $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (WHO 2006).

Die Geruchsschwelle von Ozon liegt mit $0,02 \text{ mg}/\text{m}^3$ jedoch noch eine 10er-Potenz unterhalb des alten MAK-Wertes, sodass die Nase einen guten Indikator für Ozon darstellt.

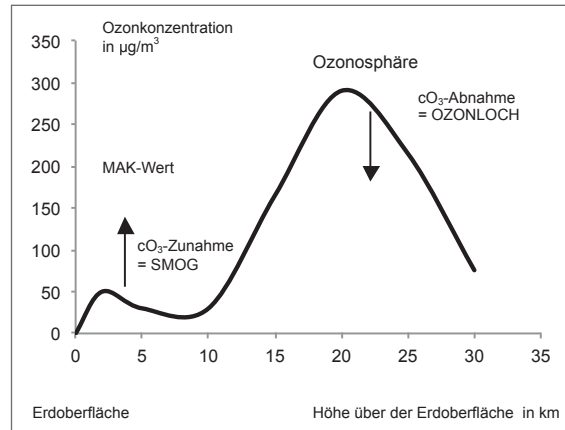


Abbildung 2. Das Ozonproblem: Ozonosphäre, Ozonloch und Ozonsmog

	Ozon-Konzentration	Expositionszeit
Arbeitsplatz MAK Maximale Arbeitsplatz-Konzentration: DFG* 1994	$200 \mu\text{g}/\text{ml}$	8 h, 40 h/Woche
	$400 \mu\text{g}/\text{ml}$	5 min bis zu 8x/Schicht
Außenbereich MIK Maximale Immissions-Konzentration EC 2008	$120 \mu\text{g}/\text{m}^3$	8 h, Vorsorge-Messungen
	$180 \mu\text{g}/\text{m}^3$	Bis zu 3 h für empfindliche Personen
	$240 \mu\text{g}/\text{m}^3$	Bis zu 3 h für die Bevölkerung
EC Guidelines 2008 / 2012	$120 \mu\text{g}/\text{m}^3$	8 h, Vorsorge-Messungen
	$180 \mu\text{g}/\text{m}^3$	1 h, Information der Bevölkerung
	$360 \mu\text{g}/\text{m}^3$	1 h, Alarmsystem in Betrieb setzen
WHO 2006	$100 \mu\text{g}/\text{m}^3$	8 h

Tabelle 1. Grenz- und Richtwerte zum Schutz vor Ozonbelastung nach Wagner, revidiert 2006 und 2012

* Deutsche Forschungsgemeinschaft 1994

Eigenschaften	Ozon O ₃	Sauerstoff O ₂
Schmelzpunkt	-192.5 °C (80.7 K)	-218 °C (54.8 K)
Kochpunkt	-119.9 °C (161.3 K)	-182.97 °C (90.2 K)
Molmasse	48	32
Bindungswinkel	127°	-
Bindungslänge 1*	0,126 nm	0,121 nm
O-O Länge 2*	0.224	-
Dipolmoment	0.55 Debye	0
Magnetische Eigenschaften	diamagnetisch	paramagnetisch
Dichte (0°C; 1 atm = 101,3 kPa)	2,143 g/L	1.429 g/L (Luft: 1.29 g/L)
Löslichkeit in 100 mL H ₂ O (0°C; 101.3 kPa)	49,4 ml	4,91 ml
HB Standard-Bildungs Enthalpie (25°C; 101.3 kPa)	142 kJ/Mol (34,15 kcal/Mol)	0
E ₀ Standard potential	2,07 V	1,23 V
MAC** / MAK Wert	200 µg/m ³ (siehe Tabelle 1)	
Geruchsschwelle	20–40 µg/m ³	
** Maximum allowable concentration MAC/Maximale Arbeitsplatzkonzentration MAK		

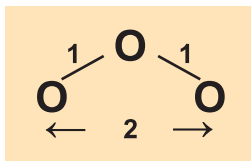


Tabelle 2. Physikalische und chemische Daten von Ozon und Sauerstoff (Masschelein 1980, Langlais et al. 1991).

* Ozon Molekül

1.2 Physikalische und chemische Eigenschaften des Ozons und sein Einsatz in Industrie und Technik

Ozon, die 3-atomige Modifikation von Sauerstoff, bei Raumtemperatur ein farbloses Gas, ist im fes-

ten Zustand schwarz-violett und dunkelblau in der flüssigen Phase. Seine Eigenschaften im Vergleich zu Sauerstoff findet man aufgelistet in Tabelle 2.

Seit sich die zunehmende Verschmutzung der Oberflächenwässer durch chemische Stoffe zu

einem massiven Problem entwickelt hat, besinnt man sich wieder des Ozons als hochwirksamem Desinfizienz und der Einbau einer Ozonverfahrensstufe in die Wasseraufbereitung gewinnt erheblich an Bedeutung. Die folgenden Eigenschaften machen Ozon zu einem der wichtigsten Reinigungs- und Desinfektionsmittel:

- Abbau hochmolekularer Stoffe durch massive Oxidation
- Abbau von Pharmazeutika wie Antibiotika oder Zytostatika (Ikehata et al. 2006; Review)
- Hochgiftige Aromaten werden zerstört, können ausgeflockt und gefiltert werden
- Und schließlich macht die Abtötung von Bakterien und Viren aller Art das Ozon zu einem der wichtigsten Mittel bei der Reinigung und Aufbereitung von Abwässern (Snyder und Chang 1974)
- In Kombination mit H_2O_2 und/oder UV-Strahlung (Advanced Oxidation Process AOP) lassen sich selbst perchlorierte Biphenyle oder biologisch nicht abbaubare Tenside eliminieren (Glaze et al. 1987; Ikehata et al. 2004 Review)

Dass auch Abgase, insbesondere schwefelhaltige Industrieabgase, ozonempfindlich sind, ist auf das hohe Oxidationspotential des Ozons zurückzuführen. Auf ebenderselben Eigenschaft beruht der Einsatz als Bleichmittel in der Zellstoff- und Textilindustrie.

Die bakterienabtötende Wirkung nutzt man erfolgreich bei der Mineralwasserproduktion, die virusinaktivierende und fungizide zusätzlich in der Austern- und Muschelzucht, zur Konservierung von Gewürzen, Früchten und Lebensmitteln.

Verständlicherweise bedient sich auch die Medizin der desinfizierenden Eigenschaften des Ozons, so zur Desinfektion und Wundheilung infizierter Wunden in der Allgemein- und Zahnmedizin, womit ein breiter

Anwendungsbereich des Ozons erschlossen wird.

Umfangreiche Ergebnisse zur bakteriziden und fungiziden Wirkung des Ozons, zur Virusinaktivierung, den Reaktions- und Wirkmechanismen liegen aus dem Bereich der Trinkwasser- und insbesondere der Abwasseraufbereitung vor (siehe besonders in „Ozone: science and engineering“, der wissenschaftlichen Zeitschrift der Internationalen Ozongesellschaft IOA, derzeit bereits im 40. Jahrgang).

Die Ozonempfindlichkeit verschiedener Viren zeigen die Diagramme in Abbildung 3 ($T=1^\circ\text{C}$; $cO_3 = 1 \text{ g/m}^3 \text{ H}_2\text{O}$) als Anzahl der überlebenden Mikroorganismen in Abhängigkeit von der Ozon-Kontaktzeit, erstmals 1974 publiziert (Snyder und Chang 1974): Das Echovirus 29 erweist sich als das O_3 -empfindlichste; nach einer Kontaktzeit von 1 Minute sind 99,999% der Viren inaktiviert, wobei das Echovirus Typ 12 das vergleichsweise resistensteste ist und in dieser Reihe als Standard verwendet werden könnte. In Flusswasser ($\text{pH} > 7$) vergrößern sich erwartungsgemäß die Kontaktzeiten, da der O_3 -Zerfall wesentlich rascher erfolgt und außerdem eine Fülle anderer ozonverbrauchender Stoffe vorliegt. Die relative Ozonresistenz aber bleibt in etwa erhalten.

Die Aufklärung der Reaktionsmechanismen zur Virusinaktivierung und Abtötung von Bakterien durch Ozon sind Gegenstand vieler Forschungsgruppen und zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen (Shinriki et al. 1988).

Seit der ersten technischen Darstellung und Konstruktion einer Ozon-Aufbereitungsanlage durch die Firma Siemens im Jahre 1857 ist Ozon in der Technik nicht mehr wegzudenken. Natürlich ergaben sich auch hier Schwierigkeiten bezüglich der Materialanfälligkeit, die immer wieder eine Herausforderung darstellte(e).

Die Abtötung von Mikroorganismen, schon 1873 von Fox beobachtet, veranlasste Fröhlich und Erl-

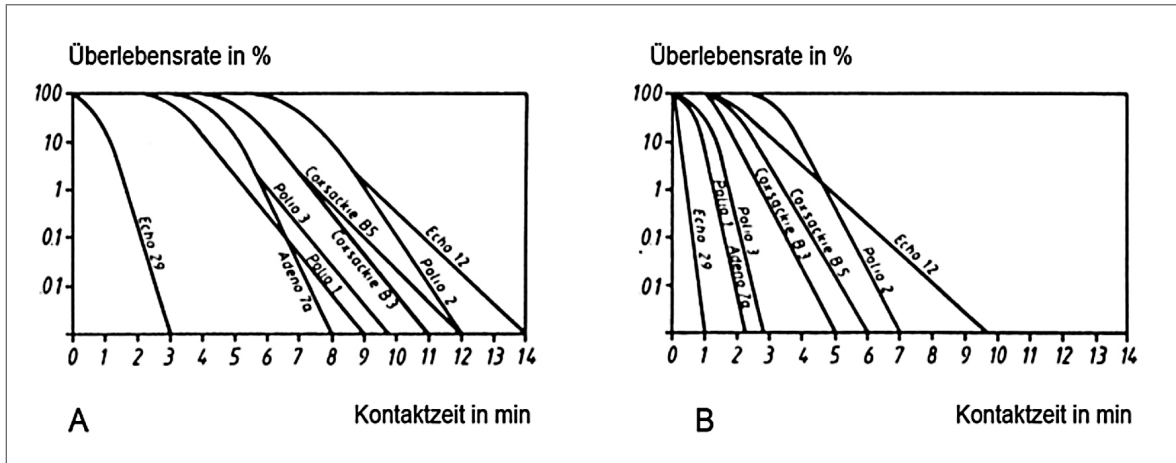


Abbildung 3. Die Inaktivierung von Viren durch Ozon in A. Flusswasser und B. in reinem Wasser (Snyder und Chang 1974)

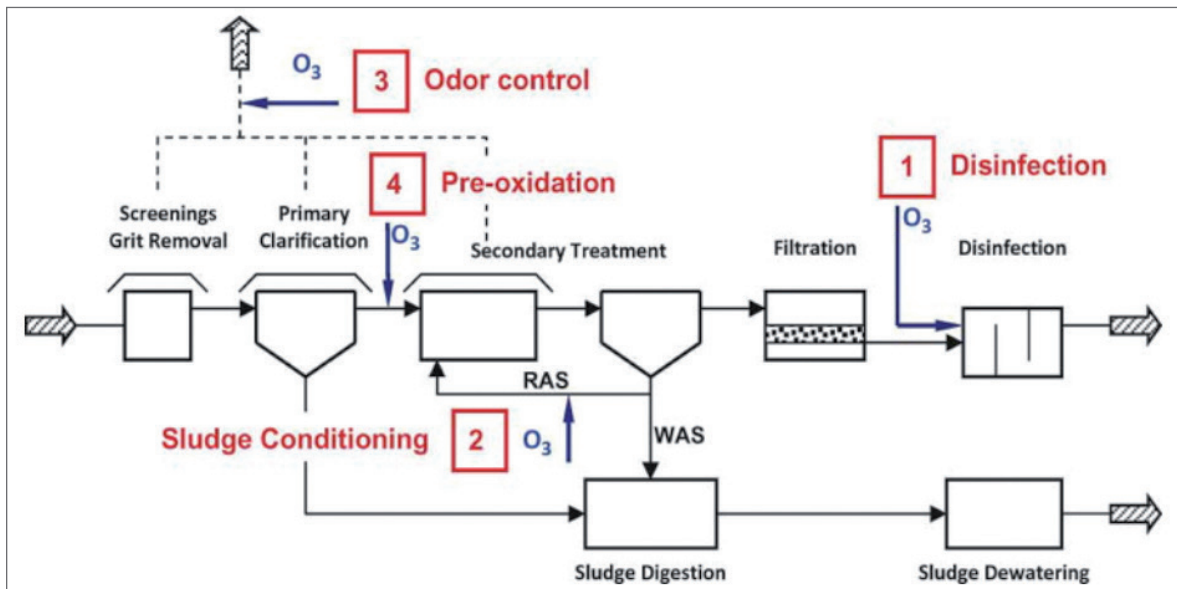


Abbildung 4. Ozoneinsatz in kommunalen Anlagen zur Abwasseraufbereitung (Oneby et al. 2010 in Loeb et al. 2012)

wein von der Firma Siemens in den Jahren 1880 – 1890, Ozon in den Dienst der Hygiene zu stellen; ein marktwirtschaftlicher Erfolg stellte sich nicht ein. 1901 hat Siemens in Wiesbaden ein erstes Ozonwasserwerk errichtet, 1902 – nach Typhusepidemien in den Jahren 1893 und 1898 – entstand ein Ozonwasserwerk in Paderborn, 1910 in Gemeinschaftsarbeit amerikanischer, französischer und deutscher Firmen in Petersburg eine Ozonanlage, die das in Paderborn um das 16fache und Wiesbaden um das 8fache an Leistung übertraf. In jener Zeit wurden auch in Italien (Florenz, Rovigo und La Spezia), in Frankreich (Paris), in Siebenbürgen (Hermannstadt), in Spanien (San Sebastian, Bilbao und Madrid) und in Rumänien (Turno-Severin und Constanza) Ozonwasserwerke gebaut.

Moderne Wasseraufbereitungsanlagen enthalten zumindest zwei Ozonungsstufen, eine erste bereits in der Rohwasseraufbereitung zur Ausflockung von Schwermetallen, organischer Materialien und Oxidation biologisch schwer oder nicht abbaubarer Substanzen sowie eine zweite zur endgültigen Entkeimung des Trinkwassers. Weitere Ozonstufen dienen der Geruchskontrolle und Aufbereitung von Klärschlämmen, siehe dazu Abbildung 4 (Oneby et al. 2010).

Der Einsatz von Ozonanlagen nimmt weltweit drastisch zu, am stärksten verbreitet ist die Ozon-Trinkwasseraufbereitung in den europäischen Staaten, in Frankreich mit mehr als 700 Anlagen zur Desinfektion des Trinkwassers in den meisten größeren Städten, in der Schweiz mit mehr als 100 Anlagen für Trinkwasser, gefolgt von Deutschland mit >100 Anlagen, etwa hälftig zur Desinfektion von Schwimmbädern. In den letzten 20 Jahren wurden in Japan mehr als 100 Anlagen zur Trinkwasseraufbereitung installiert und in den USA über 300 in den vergangenen drei Jahrzehnten. Eine Übersicht findet man bei Loeb et al. 2012.

1.3 Eine kurze Geschichte des medizinischen Ozons

Christian Friedrich Schönbein (1799 – 1868)

geboren am 18.10.1799 in Metzingen; gestorben am 29.8.1868 in Baden-Baden.

Als Jahr der Entdeckung des Ozons wird 1840 genannt.

Schönbein-Zeitgenosse von berühmten Naturwissenschaftlern wie Volta, Jenner, Dalton, Cuvier, Humboldt, Ampere, Berzelius, Fraunhofer, Ohm, Faraday, Wöhler, Liebig- hat neben seiner ebenso wichtigen Erfindung der Schießbaumwolle 343 wissenschaftliche Veröffentlichungen in 837 Ausgaben herausgebracht. Er war während seines Studiums in Erlangen zwei Semester Kommilitone von Liebig. Mit dem Philosophen Schelling, der mit seiner Lehre von der „Natur der Elemente“ einen großen Einfluss auf Schönbein ausübte, blieb er lange in persönlichem Kontakt. Er lehrte an einer Privatschule in London, hörte in Paris Vorlesungen bei Gay-Lussac und erhielt im Alter von 29 Jahren (1828) einen Ruf an die Universität Basel, wo er bald ordentlicher Professor wurde.

1832 erschien ein kleines Buch „Erzeugung des Ozons auf chemischem Wege“.

Schönbein glaubte zunächst noch, dass Ozon ein Bestandteil des Stickstoffs sei.

Liebig, der von Schönbein einen zusammenfassenden Aufsatz über Ozon in „Liebigs Annalen“ wünschte, schlug vor, anstelle des Wortes „Ozon“ den weniger anstößigen Begriff „Ozonisierter Sauerstoff“ zu setzen. Fast sein ganzes späteres Schaffen galt dem „chemischen Helden“ Ozon.

Mit einer beeindruckenden Ausstellung der Schönbein-Stiftung über ein Forscherleben wurde Schönbein anlässlich seines 200. Geburtstages am 18. Oktober 1999 in Basel geehrt. Die Schweiz würdigte ihren Bürger und Professor der Universität Basel mit der wohl weltweit ersten Ozon-Briefmarke, siehe Abbildung 5A.

Den wissenschaftlichen Part gestaltete die



Abbildung 5. A. Ozon-Briefmarke anlässlich des 200. Geburtstages von Schönbein

Internationale Ozongesellschaft (International Ozone Association, IOA) mit ausgewählten Beiträgen über die Hauptanwendungsbereiche des Ozons, so auch den Einsatz des medizinischen Ozons.

1857 ließ sich mit der von Werner von Siemens entwickelten „vortrefflichen Induktionsröhre“ die erste technische Ozonapparatur bauen. Einen ersten medizinisch verwendeten Ozongenerator mit 10 Siemensröhren zeigt Abbildung 5 B, mit dem Kleinmann 1921 seine bakteriologischen Untersuchungen an pathogenen Keimen und die ersten Insufflationen durchführte, um anschließend die Beeinflussung des Ozons auf tierische und menschliche Schleimhäute zu untersuchen.

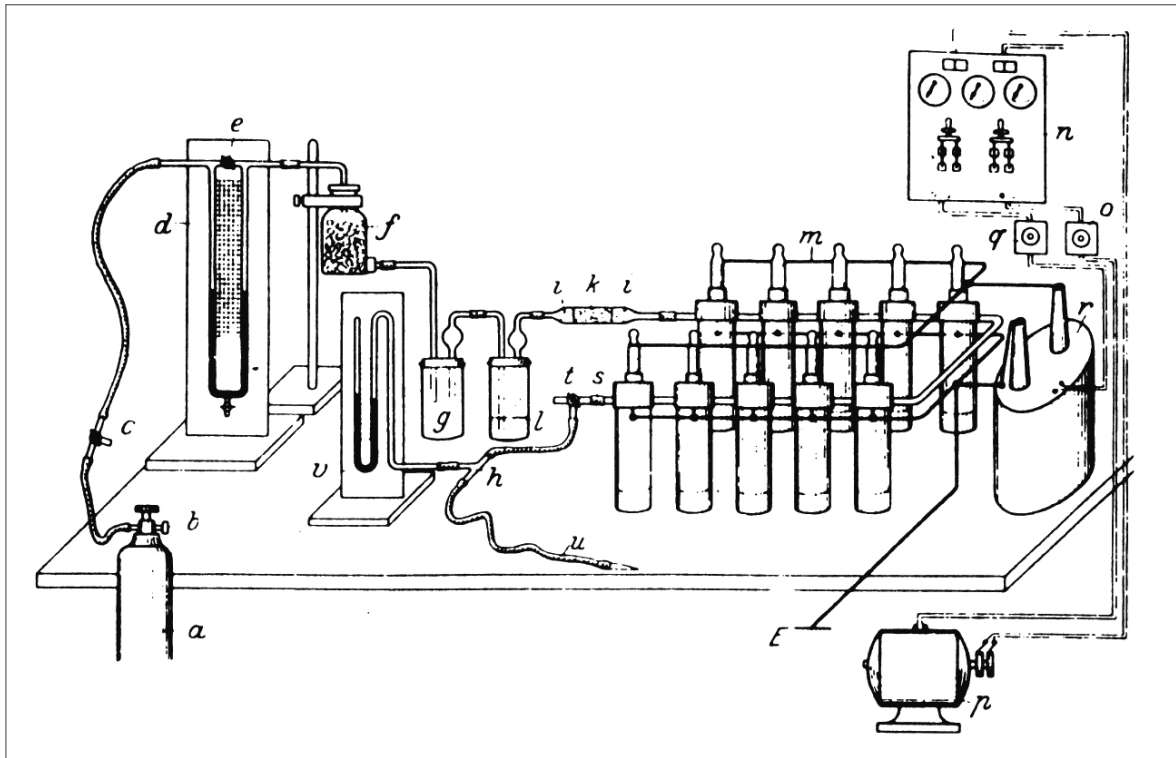
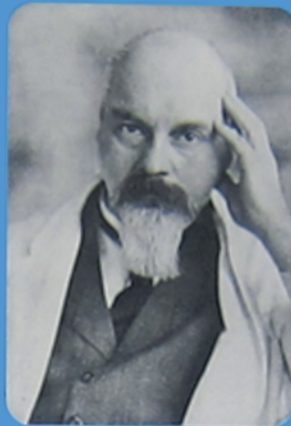


Abbildung 5. B. Der erste medizinisch genutzte Ozongenerator mit 10 Siemens-Röhren (Kleinmann 1921)

Die Pioniere der Ozontherapie



Christian Friedrich Schönbein
(1799 – 1868)



Erwin Payr (1871-1946)



E.A. Fisch (1899 – 1966)



Joachim Hänslér
(1908 – 1981)



Hans Wolff
(1927 – 1980)

Abbildung 6. Die Pioniere der Ozontherapie

Genau 100 Jahre nach der ersten Ozonröhre, deren Nachfolger trotz erheblicher Änderungen noch heute Siemens-Röhren genannt werden, entwickelte Hänslers den ersten medizinischen Ozongenerator, der aufgrund der exakten Dosierbarkeit des Ozon-Sauerstoff-Gemisches ein breites Anwendungsspektrum der Ozontherapie ermöglichte.

Erwin Payr (1871-1946)

geboren am 17.2.1871 in Innsbruck; gestorben am 5.4.1946 in Leipzig. 1899 Habilitation in Graz, Ordinarius in Greifswald, Königsberg und Leipzig. Waren seine Hauptarbeitsgebiete zunächst Gelenkchirurgie, Thyreoidea-, Gehirnoperationen, so änderte sich das 1932, als er selbst in Zürich Patient wurde und die Ozonbehandlung bei Fisch am eigenen Körper erlebte. 1935 legte Payr anlässlich der 59. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in Berlin seine 290 Seiten umfassende Publikation „Über Ozonbehandlung in der Chirurgie“ vor, mit der die Ozontherapie ihren Anfang nahm. Natürlich sind heute die Behandlungsmethoden stark modifiziert, die meisten Applikationsformen sind jedoch schon bei Payr beschrieben. Der Mangel an ozonresistenten Materialien, wie Kunststoffen, machte eine lokale Ozonanwendung zur Wundbehandlung oder die rektale Insufflation sehr aufwendig für den Behandler und ließ von daher die Ozontherapie bald wieder in Vergessenheit geraten.

E.A. Fisch (1899 – 1966)

Fisch legte als Zahnarzt seine reichen Erfahrungen mit Ozon in einer Vielzahl von Veröffentlichungen in italienischer, französischer und in deutscher Sprache nieder und fertigte schließlich in den 50er Jahren eine umfangreiche Dissertationsschrift darüber an.

In der Praxis Fisch beginnt die Ozontherapie, nachdem Payr mit diesem, ihm bislang unbekanntem Verfahren als Patient bekannt geworden ist.

Auch der Name Cytozon, der heute für moderne

Ozongeneratoren in der Dentalmedizin Verwendung findet, wurde von Fisch für ein erstes Laborgerät angemeldet.

Joachim Hänslers (1908 – 1981)

geboren am 17.12.1908 in Hirschberg, Schlesien (heute Polen); gestorben 1981 in Karlsruhe. Er studierte in Breslau und Berlin Physik, Mathematik und Chemie. Diese drei Fachgebiete wurden in ihrer Kombination Grundvoraussetzung für sein interdisziplinäres Forschen und Konstruieren. Hänslers wandte sich gemeinsam mit Hans Wolff dem medizinischen Ozon zu und schuf 1958 mit dem OZONOSAN die Grundlagen der modernen Ozontherapie.

Hans Wolff (1927 – 1980)

geboren am 4.4.1924 in Stensch, Westpreußen (heute Polen); gestorben 1980 in Denia, Spanien. Sein Werdegang war durch die Kriegs- und Nachkriegserlebnisse seiner Generation gekennzeichnet und geprägt. Nach Entlassung aus der amerikanischen Gefangenschaft vollendete er sein Studium der Medizin an der Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Dort verbrachte er auch seine Assistenzarzt-Jahre und ließ sich 1953 in eigener Praxis für Allgemeinmedizin nieder. „Hans Wolffs ganzes ärztliches Tun und Forschen ist ein Leben für Ozon gewesen“ (aus einem Nachruf).

In seinem Buch „Das medizinische Ozon“, das 1979 erschien, vermittelt er eine Übersicht der Anwendungsbreite des Ozons in der medizinischen Praxis und stellt die bis dato erschienenen Publikationen zum medizinischen Ozon zusammen.

Gemeinsam mit Hänslers gründete er 1972 die „Ärztliche Gesellschaft für Ozontherapie“, die es sich zur Aufgabe gemacht hat, Grundlagen zu koordinieren, die Forschung zu aktivieren und die Ozontherapie zu einer generellen Akzeptanz zu führen. Seit 1993 arbeitet die Gesellschaft unter dem erweiterten Namen „Ärztliche Gesellschaft für Ozonanwendung in Prävention und Therapie“

1.4 Meilensteine des Medizinischen Ozons

Indikationen und Applikationen

Die Anfänge eines breiteren klinischen Einsatzes des Ozons sind stets mit den Namen A. Wolff, Payr und Aubourg verbunden, bei denen die lokalen Applikationsformen im Vordergrund standen. So hat A. Wolff im ersten Weltkrieg jauchende Wunden, vereiterte Knochenbrüche, Phlegmonen und Abszesse bei Kriegsversehrten behandelt und in einer ersten Publikation bereits 1915 festgehalten. Wesentliche Impulse verdankt die Ozontherapie dem Chirurgen Erwin Payr.

Haben sich auch heute die Behandlungsmethoden stark verändert, so sind doch die meisten Applikationsformen bereits bei Payr beschrieben. Parallel dazu hat Aubourg in Paris das „Ozonklistier“ als rektale Ozoninsufflation etabliert und die lokale Wirkung bei infektiösen Darmerkrankungen, aber bereits auch die systemische Wirkung genutzt.

Bis weit in die 50er Jahre des 20. Jahrhunderts geriet der medizinische Einsatz des Ozons wieder in Vergessenheit: besonders der Mangel an ozonresistenten Materialien wie Kunststoffen machte eine lokale Ozonanwendung zur Wundbehandlung oder die rektale Insufflation sehr aufwändig, die erhebliche Ozonbelastung der Raumluft den Umgang mit Ozon praktisch unerträglich. Als Hänslar 1958 einen ersten medizinischen Ozongenerator OZONOSAN vorstellte, der Ozon-Sauerstoffgemische in therapeutisch variablen Dosierungen zuließ und ozonresistente Kunststoffe als Verbrauchsmaterial zur Verfügung standen, konnten gemeinsam mit Hans Wolff die Grundlagen der modernen Ozontherapie erarbeitet werden.

Immer wieder zurückgreifend auf die umfangreichen Publikationen von Payr und Aubourg hat H. Wolff in der Folge die extrakorporale Blutbehandlung in die Therapie eingeführt, Werkmeister eine lokale Behandlungsmethodik in Form der „Ozon-Unterdruckbegasung“ entwickelt und

Rokitansky als Chirurg erste umfangreichere Studien zur topischen und systemischen Behandlung der diabetischen Gangrän vorgelegt. Knoch hat die rektale Insufflation in die Proktologie eingeführt und ihren Wert in einer kontrollierten Proktitis-Studie erneut bestätigt.

Eine Vielzahl der bei Payr beschriebenen Indikationen wurde inzwischen zugunsten anderer, wirksamerer Verfahren verlassen, bei einigen lässt sich das medizinische Ozon komplementär zu einer Basistherapie einsetzen. Dies gilt besonders für den rheumatischen Formenkreis und entzündliche Gelenkerkrankungen, für die Fahmy ein breites Therapiekonzept entwickelt hat. Obwohl vergleichsweise einfach in Applikationsformen und Wirkmechanismen, hat sich doch die Ozonanwendung in der Zahnmedizin zaghafte entwickelt. Als Mentor gilt der Schweizer E. Fisch, der selbst Payr mit Ozon bekannt gemacht hatte und 1952 eine Dissertation und erste Publikation zum Einsatz des Ozons in der Zahnmedizin vorlegte. Erst Ende der 80er Jahre zieht das medizinische Ozon wieder in die zahnmedizinische Forschung ein (Kirschner und Filippi).

Tabelle 3 markiert die Entwicklungsstufen von Indikationen und Applikationen der Ozontherapie (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

Pharmakologische Aspekte

Während die desinfizierende Wirkung des Ozons, wie sie auch klinisch bei der Wundbehandlung genutzt wird, inzwischen eine mehr als 100 Jahre alte Tradition aufweist, sind genauere Kenntnisse der pharmakologischen Eigenschaften des Ozons jüngerer Datums. Erste Untersuchungen zur Peroxidbildung in Vollblut und Blutplasma stammen aus dem Arbeitskreis Washüttl und von Buckley et al., Freeman et al., die in Verbindung mit den in vivo Untersuchungen von Rokitansky und Washüttl weitgehend Klarheit über die Aktivierung des Erythrozyten-Zellstoffwechsels durch

MEILENSTEINE DES MEDIZINISCHEN OZONS: APPLIKATIONEN UND INDIKATIONEN			
	Applikationen und Indikationen	Referenzen	
Chirurgie	Lokale Anwendung bei: Infizierten Wunden, Phlegmonen, infizierten Frakturen, Abszessen und Fisteln	A. Wolff	1915
		E. Payr	1935
	Ozon-Einläufe: Insufflation der Ozon/Sauerstoff-Gemische bei Proktitis, Colitis und Fisteln mithilfe von Seiden-Kathetern	P. Aubourg	1937
	Unterdruckbegasung als lokale Ozonanwendung bei: Dekubitus, diabetischer Gangrän, Strahlenschäden und schlecht heilenden Wunden	H. Werkmeister	1981
		O. Rokitansky	1977
	Diabetische Gangrän, schlecht heilende Wunden, arterielle Durchblutungsstörungen, venöse Ulzerationen	N. Calderon, Kauffmann et al.	2002
		A. Fahti et al.	2012
	Rektale Applikation bei Proktitis un Colitis	H.G. Knoch et al.	1987
Der Medizinische Ozongenerator OZONOSAN ermöglicht die Feindosierung der Ozon-Konzentrationen in der medizinischen Anwendung		J. Hänsler	1958
Allgemeinmedizin Innere Medizin	Die Große Ozon-Eigenblutbehandlung als extrakorporale Blutbehandlung kennzeichnet den Beginn einer risikoarmen Ozontherapie unter Verzicht auf die intravasale Gasapplikation	H. Wolff	1968
	Hepatitis C	Mawsouf et al.	2004
Orthopädie Innere Medizin	Intraartikuläre Injektionen bei Gonarthrose und Rheumatoider Arthritis als supportive Therapie.	Z. Fahmy	1981
		E. Riva-Sanseverino	1989
	Triggerpoints	A. Balkanyi	1999
	Rheumatoide Arthritis	O. León et al.	2016
	Intradiskale Injektionen bei Bandscheibenvorfällen	Muto, Andreula et al.	2003
		Lehnert, Vogl et al.	2006
Zahnmedizin	Einsatz von Ozonwasser zur Desinfektion, Parodontose und Wundheilung	E.A. Fisch	1935
		R.Türk	1976
	Desinfektion von wasserführenden Einheiten wie Zahnarztstühlen	H.Kirschner, A. Filippi et al.	1991
	Epitheliale Wundheilung	A. Filippi	2001

Tabelle 3. Meilensteine des Medizinischen Ozons: Applikationen und Indikationen

MEILENSTEINE DES MEDIZINISCHEN OZONS: PHARMAKOLOGISCHE ASPEKTE			
	Pharmakologische Effekte	Referenzen	
Ozon und Rote Blutkörperchen	Einfluss von Ozon auf Rote Blutkörperchen	Buckley et al.	1975
		Freeman et al.	1979
	Peroxidbildung in Vollblut und Plasma	Washüttl et al.	1977
	Effekte auf den Stoffwechsel der Erythrozyten in vitro und in vivo. Beeinflussung von 2,3-DPG		-1986
	Wachstumshemmung von Plasmodium falciparum durch Ozon prae und post infectionem	Lell, Viebahn et al.	2001
	Beeinflussung von Erys in Blutkonserven	Hoffmann, Viebahn et al.	2002
Ozon-Effekte auf immunkompetente Zellen	Induktion von Zytokinen wie Interferon- β , Interleukin-2 ... durch extrakorporale Blutbehandlung (Große Eigenblutbehandlung) in vivo und in vitro	Bocci et al.	1990 ff
Blut und Plasma	Aktivierung der zellulären Antioxidantien und Radikalfänger wie SOD, G6PDH, GSHpox, GSHred...	León et al.	1998
		Peralta et al.	1999
Biologische Modelle: Schutzmechanismen durch Ozon	Ozon und Prävention: Erhöhung der Überlebensrate bei septischer Peritonitis im Tiermodell, Synergismen mit verschiedenen Antibiotika	Schulz et al.	1999
	Regulation der Angiogenese im Tiermodell	Barakat et al.	2004
	Schutz vor Leberintoxikation	León et al.	2001
	Prävention vor cis-Pt induzierter Nierentoxizität	González et al.	2004
	Leberschutz bei RA-Patienten (Rheumatoide Arthritis) vor MTX-Intoxikation	León et al.	2016
Regulation	Regulation der Antioxidantien über Kernfaktoren, wie Nrf2	Sagai et al.	2011

Tabelle 4. Meilensteine des Medizinischen Ozons: Pharmakologie

Ozon brachten. Wenngleich von Washüttl auch erste Ergebnisse zur Immunaktivierung unter Ozontherapie schon in den 1970er Jahren publiziert wurden, so konnte hier erst Bocci mit seinen Untersuchungen zur „Aktivierung immunkompetenter Zellen durch Ozon“ einen echten Durchbruch erzielen. Einer ersten Publikation im Jahre 1990: „Studies on the Biological Effects of Ozone. 1. Induction of Interferon- γ on Human Leucocytes“ folgten „Studies on the Biological Effects of Ozone“ 2 – 12.

In der systemischen Ozontherapie, wie wir sie heute kennen, nimmt die Regulation mittels spezifischer Signalmoleküle und Signaltransduktion über verschiedene Kernfaktoren wie Nrf2 oder Nf κ B eine Schlüsselstellung ein: Die Regulation des Redoxstatus, eng verknüpft mit Olga León und ihrem Arbeitskreis in der Pharmakologie, und die Immunmodulation sowie verbesserte Sauerstoffbereitstellung sind die heute gut verstandenen Wirkmechanismen niedrig dosierten medizinischen Ozons.

In Tabelle 4 sind die Meilensteine in der Pharmakologie des Ozons aufgeführt (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

2. DER SICHERE EINSATZ DES, MEDIZINISCHEN OZONS.

VORAUSSETZUNGEN

2.1 Ozonherstellung und die spezifischen Anforderungen an einen medizinischen Ozongenerator gemäß Medizinproduktegesetz 93/42 EWG

Definition und Konzentrationsbereiche von medizinischem Ozon

Medizinisches Ozon, ein Ozon-Sauerstoffgemisch, hergestellt aus medizinischem Sauerstoff (unterliegt dem Arzneimittelgesetz) in einem medizinischen Ozongenerator gemäß dem Medizinproduktegesetz 93/42EWG, wird in

einem Konzentrationsbereich von 1 bis 100 $\mu\text{g/ml}$ ($100 \text{ mg/l} = 100 \text{ g/m}^3$) eingesetzt: systemisch von 10 bis 30 $\mu\text{g/ml}$, max. 40 $\mu\text{g/ml}$, individuell je nach Patient, Indikation und Applikation, mit Gesamtmengen von 500 μg bis 2000 μg pro Behandlung. Bei den topischen Behandlungsarten nutzt man die kleinen Konzentrationen von 1 bis 10 $\mu\text{g/ml}$ und kleine Volumina für Injektionen in Trigger- und Tenderpunkte, in Akkupunkturpunkte oder für subkutane Injektionen in der Schmerztherapie. Der Bereich von 70 bis 100 $\mu\text{g/ml}$ ist der lokalen Wundreinigung und Desinfektion vorbehalten, 10 bis 30 $\mu\text{g/ml}$ nutzt man für Wundheilungsprozesse.

Tierexperimentell ließ sich die toxische Grenze von Ozonkonzentration und Ozondosis aufzeigen (Mitose-Index, Zell-Aberrationen, Chromatinbrüche): die intraperitoneale Verbreitung von 2,33 mg (2.330 μg) Ozon pro kg Maus zeigte ausgeprägte Zytotoxizität; leichte Klastogenität fand man bei der i.p. Gabe von 1,4 mg /kg Maus bei einer Ozonkonzentration von 70 $\mu\text{g/ml}$.

Die kleinen Ozonkonzentrationen von 4, 11, 20 and 35 $\mu\text{g O}_3/\text{ml}$, an 15 aufeinander folgenden Tagen intraperitoneal infiltriert, erwiesen sich selbst bei Volumina von 80 ml pro Maus (ca. 30 g Körpergewicht) als nicht toxisch; dies entspricht jeweils täglichen Ozongaben von 240 μg , 800 μg , 1.600 μg und 2.800 μg (Fernández S et al. 1989). Ob Ozon toxisch oder therapeutisch sinnvoll ist, hängt also von Ozonkonzentration und Ozondosis ab.

Im Vergleich hierzu sind die in der Humanmedizin eingesetzten Ozonmengen von 21.4 μg Ozon/kg Körpergewicht (1.500 μg Ozon / 70 kg) im Falle der Großen Ozon-Eigenblutbehandlung oder 128,6 μg Ozon/kg entsprechend 9.000 μg Ozon / 70 kg bei der rektalen Insufflation ausgesprochen niedrig und können über einen längeren Zeitraum sicher und ohne Nebenwirkungen appliziert werden.

Wie andere Arzneimitteln auch, ist medizinisches Ozon ein Pharmakon mit einem exakt definierten Molekül und einem klar definierten Wirksamkeitsbereich; seine Pharmakologie ist bekannt, gut dokumentiert und international publiziert.

Um die Bioregulation durch medizinisches Ozon optimal zu nutzen, bedarf es Standards bei den Applikationen wie in Abbildung 7 und niedriger Konzentrationen und Dosierungen, wie dies schematisch anhand der Dosis-Wirkungskurve in Abbildung 8 aufgezeichnet ist.

Produktion und Messung des medizinischen Ozons

Anders als in technischen Ozongeneratoren, kommt nur Medizinischer Sauerstoff als Generatorgas in Betracht, um eine hohe Qualität des medizinischen Ozon-Sauerstoffgemisches zu gewährleisten. Weder Luft noch Sauerstoffkonzentratoren sind zulässig, da aus dem zwangsläufig beigemengten Stickstoff im Entladungsbereich (dielektrisch begrenzte Entladung) Stickoxide gebildet werden. Im Unterschied zu anderen Pharmaka muss es jeweils am Ort der Verwendung erzeugt werden, da die Stabilität des Ozonmoleküls begrenzt ist; für die Anwendung sind die entsprechenden Zerfalls- und Halbwertszeiten zu berücksichtigen.

Ozonkonzentration und Zerfall sind extrem abhängig von Parametern wie Temperatur, Druck, Gasfluss (Volumenstrom) und anderen, so dass eine kontinuierlich Konzentrationsmessung unerlässlich wird.

Ein medizinischen Ozongenerator muss immer mit einer Konzentrationsmesseinheit ausgestattet sein, um die Qualität des Ozon-Sauerstoffgemisches nachhaltig zu gewährleisten.

Überschüssig produziertes Ozon, im Gerät selbst oder bei der lokalen Anwendung, muss unmittelbar zu Sauerstoff reduziert werden, um die Raumluft und den Respirationstrakt ozonfrei zu halten;

hocheffektive integrierte Katalysatorsysteme erfüllen diese Aufgabe vollständig, allerdings darf Aktivkohle hier aufgrund ihrer Brennbarkeit nicht zum Einsatz kommen. Gemäß den Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft beträgt die maximale Arbeitsplatzkonzentration in der EU $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bzw. $180 - 240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (EU 2008), die maximale Immission $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (WHO 2006). Genaueres findet man in Tabelle 1.

Qualitätssicherung

Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle erfordern eine sorgfältige Materialauswahl sowohl für den Ozongenerator selbst, als auch für alle, mit dem hochreaktiven Ozon in Kontakt kommende Verbrauchsmaterialien wie sterile Einmalartikel in der Therapie:

- In medizinischen Ozongeneratoren können nur Spezialmaterialien eingesetzt werden: Teflon (PTFE), hartanodisiertes (hartcoatiertes) Aluminium, V_4A -Stähle, (auch V_2A -Stahl ist längerfristig nicht beständig, korrodiert und kann von daher nicht als Elektrodenmaterial zum Einsatz kommen) optimal sind Glas und Keramik
- Auch für die Ozonapplikationen kommen nur vollständig ozonresistente Materialien wie Glas, Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) und Teflon PTFE in Betracht
- Andere Kunststoffe, insbesondere Kautschuk an den Spritzenkolben, müssen, um in der Ozontherapie einsatzfähig zu sein, silikonisiert und auf Ozonresistenz geprüft werden
- Zur Infusion von Ozon-Eigenblut dürfen nur Glasbehältnisse verwendet werden, Plasma- oder Blutbeutel aus PVC sind nicht ozonresistent, es könnten xenobiotische und toxische Substanzen herausgelöst werden (Ciborowski et al. 2012). Auf Latex- (Naturkautschuk-) freie Materialien ist unbedingt zu achten, Latexallergien sind unter allen Umständen zu vermeiden

- Standard-Infusionslösungen stehen für Ozonisierungsprozesse nicht zur Verfügung, sie enthalten praktisch immer physiologische Kochsalzlösung, das zu Hypochlorit, Chlor oder höheren Oxidantien oxidiert wird
- Zur Herstellung und zum Aufbewahren von Ozon-Wasser eignen sich nur Glaskontainer oder Glasbehältnisse

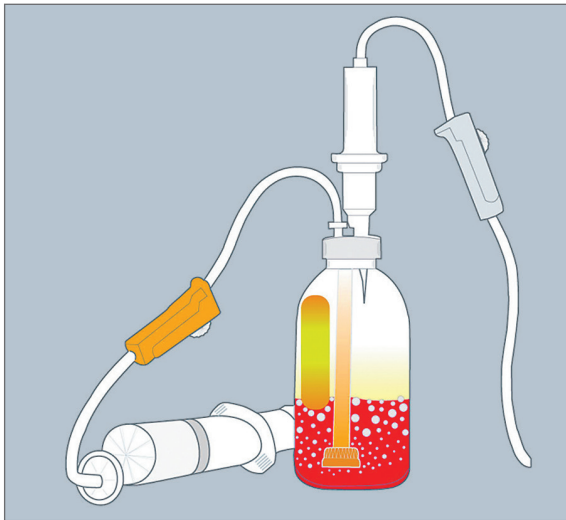


Abbildung 7. A. Standardisierung der Großen Ozon-Eigenblutbehandlung



Abbildung 7. B. Standardisierung der rektalen Insufflation

- Sterile, silikonisierte Einmalspritzen (PP) eignen sich als mögliches "Transportbehältnis" für Hausbesuche, die Zerfallszeit muss bekannt sein und ist für einen eventuellen Transportweg zu berücksichtigen (Kühltasche)

Ozongeneratoren für den Einsatz in der Medizin unterliegen als Medizinprodukte ebenso wie die zum Einsatz kommenden sterilen Einmalsysteme dem Medizinproduktegesetz, in Europa der Richtlinie 93/42 EWG und müssen mit dem CE Zeichen und der entsprechenden Nummer der zuständigen Überwachungsstelle (z.B. TÜV) gekennzeichnet sein. Der Hersteller ist verpflichtet, ein effektives Qualitätsmanagement-System zu unterhalten und hat die entsprechenden Zertifikate bereitzustellen.

Die spezifischen Anforderungen an einen medizinischen Ozongenerator und an die in der Ozontherapie verwendeten Einmalsysteme sind in Tabelle 5 gelistet, eine generelle Funktionsübersicht eines medizinisch eingesetzten Ozongenerators entnehmen man Abbildung 9.

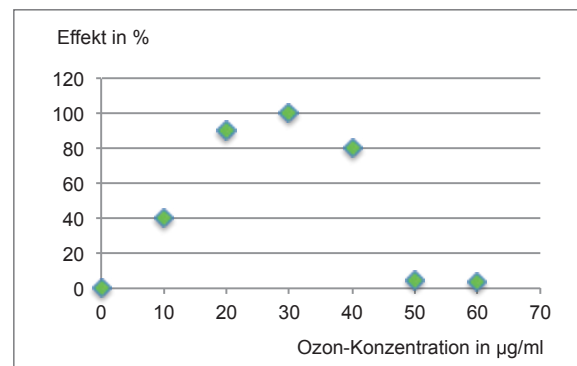


Abbildung 8. Dosis-Wirkungskurve für die systemische Ozonanwendung (schematisch)

I. VORAUSSETZUNGEN FÜR MEDIZINISCHE OZONGENERATOREN		
Objekt	Anforderungen	Voraussetzungen
Konzentrationsbereich	1 bis $\geq 100 \mu\text{g/mL}$	Guidelines, Klinische Bewertung, Konzentrationsmessungen
Generator-Gas	Medizinischer Sauerstoff	Arzneimittelgesetz, keine Luft, keine Sauerstoff-Konzentratoren
Ozonfreie Umgebung, für Grenzwerte siehe Tabelle 1	Hoch effektives Katalysatorsystem, wasserdampffest, autoregenerativ, wenn irgend möglich	Keine Aktivkohle, Brandgefahr, Risikoanalyse
Garantie für ein reines Ozon-Sauerstoffgemisch	Ozonresistente und physiologisch indifferente Materialien	Biologische Bewertung, Risikoanalyse
Exakte Ozon-Konzentrationen, regulierbar entsprechend Applikation und Indikation	Integrierte Konzentrations-Messeinheit, Ozonproduktion vor Ort	Methode der Wahl: kontinuierliche photometrische Messung
Definierte Ozondosis	Gemessene Konzentration und kontrolliertes Volumen an Entnahmestelle	Guidelines, Klinische Bewertung, siehe z.B. Methode der Großen Ozon-Eigenblutbehandlung
Sicherheit für Patient und Anwender	Keine direkte Patientenverbindung mit dem Generator	Risikoanalyse als Teil des Medizinproduktegesetzes 93/42 EWG
Alle Medizinprodukte unterliegen dem Medizinproduktegesetz, in Europa 93/42 EWG, müssen CE-gekennzeichnet sein und regelmäßig von autorisierten Stellen (wie TÜV) kontrolliert werden. Ozongeneratoren werden der Risiko-Klasse IIa, im Falle der hyperbaren Geräte der höheren Risikoklasse IIb zugeordnet, verbunden mit höheren Verpflichtungen und Kontrollen.		
II. VORAUSSETZUNGEN FÜR VERBRAUCHSMATERIAL		
Sichere Einmalartikel	Ozonresistente und biologisch kompatible Materialien, wie Teflon PTFE, Polyethylen PE, Polypropylen PP, Silikon, Glas, Keramik, ...	Biologische Bewertung, Risikoanalyse
Für die Blutbehandlung	Sterile Einmalartikel, latexfreie Materialien; keine PVC-Beutel oder Flaschen mit Weichmacher, Druckfreie Infusion	n.b. Hygiene Richtlinien, Biologische und klinische Bewertung
Für lokale Injektionen wie subkutan, intraartikulär, intramuskulär, Triggerpunkte	Sterile Einmalartikel: ozonresistent, silikonisierte Spritzen mit Bakterienfilter	Guidelines für Ozontherapie beachten, Klinische und biologische Bewertung
Alle Einmalartikel unterliegen dem Medizinproduktegesetz, in Europa 93/42 EWG, müssen CE-gekennzeichnet sein und regelmäßig von autorisierten Stellen (wie TÜV) kontrolliert werden.		

Tabelle 5. Sicherheitsaspekte: spezifische Anforderungen an medizinische Ozongeneratoren und Einmalsysteme

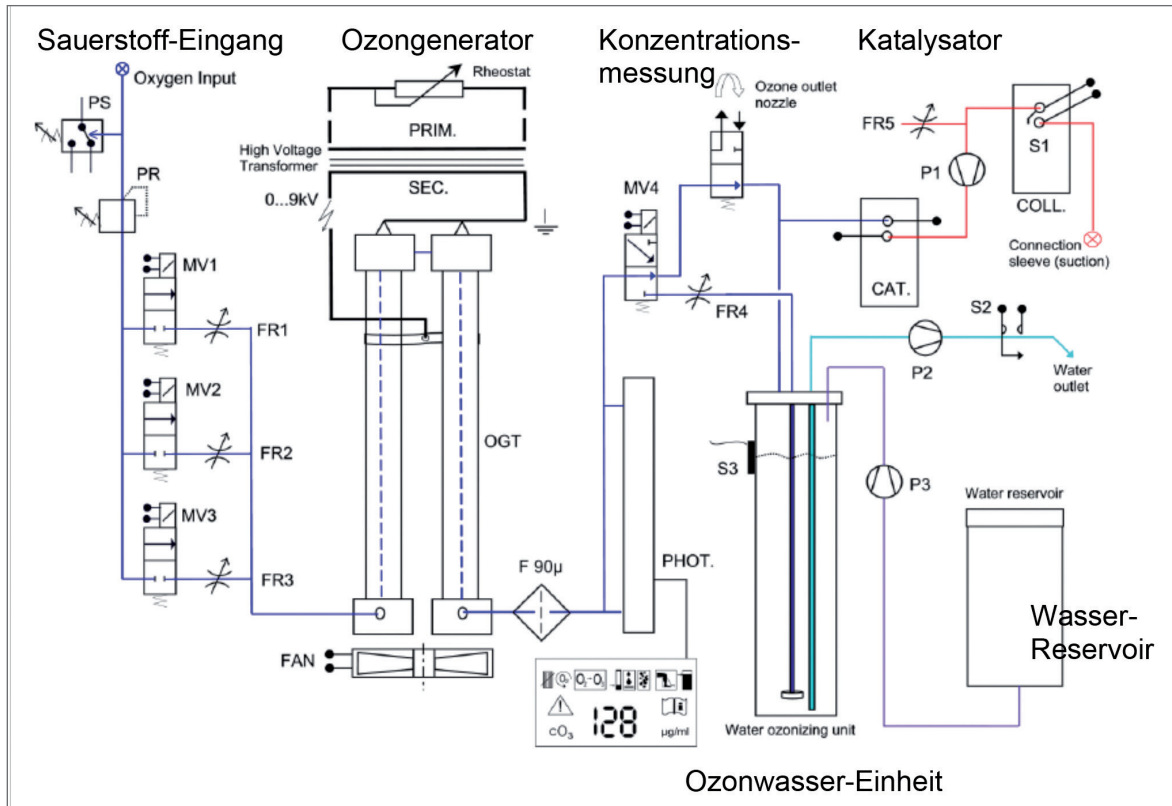


Abbildung 9. Funktionsschema eines medizinischen Ozongenerators OZONOSAN

2.2 Ozonkonzentrations-Messungen, das Gasgesetz und die Standards in Industrie, Chemie, Biologie und Medizin

In medizinischen Ozongeneratoren hat sich die photometrische Ozonmessung als kontinuierliche Konzentrations-Messung absolut bewährt, im UV-Bereich findet man ein breites Absorptionsband (Hartley Band) mit einem Maximum bei 254 nm, das heute als internationaler Standard für die meisten anderen Verfahren herangezogen wird, wie von der Internationalen Ozongesellschaft IOA zusammengestellt und publiziert (Maschelein et al. 1998).

In Einklang mit den Gasgesetzen ist die Ozonkonzentration extrem abhängig von thermodynamischen Bedingungen wie Druck und Temperatur, so dass es einer Standardisierung bedarf. In der Gas- und Wasserindustrie drückt man die Konzentrationen in der Regel in mg/l (g/m^3) aus, dies bei einer Temperatur von 0°C (32°F) und einem Druck von 101.3 kPa ($= 1 \text{ atm} = 760 \text{ mm Hg}$) entsprechend g/Nm^3 .

Da chemische und erst recht biochemische Reaktionen bei 0°C nur sehr zögerlich oder überhaupt nicht ablaufen, machen diese Referenzwerte wenig Sinn, stattdessen nutzt man in der Chemie 20°C

(68°F), für Standardbildungsenergien 25°C (77°F) wie auch in Biologie und Medizin oder auch sinnvollerweise Raum- und Körpertemperatur als Referenzwerte in der Medizin (Schmidt et al. 2007).

Die in den medizinischen OZONOSAN Generatoren integrierten Photometer sind sämtlich unter freiem Fluss (druckfrei) bei 20°C und 101,3 kPa kalibriert, und dies für die Absorption im Shappuis Band bei 590 nm. Hier ist die Absorption zwar wesentlich schwächer, der Extinktionskoeffizient etwa um den Faktor 2.500 kleiner als bei der Wellenlänge von 254 nm im UV-Bereich und bedarf einer entsprechenden Signalverstärkung, dafür entfallen Alterungsprozesse, wie sie bei den Quecksilberdampflampen prinzipiell zu berücksichtigen sind.

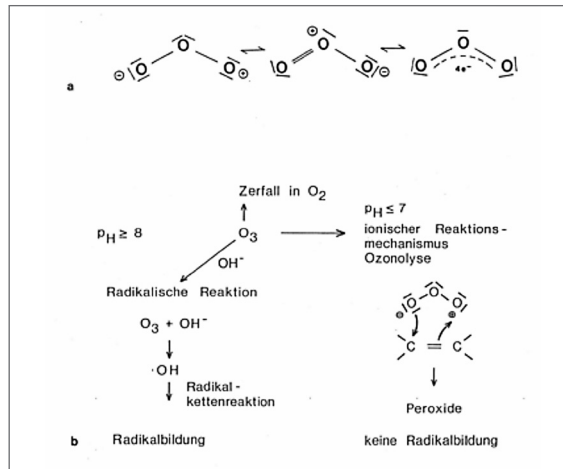


Abbildung 10. A. Molekülstruktur (a), Radikalischer und ionischer Reaktionsmechanismus von Ozon (b).

3. TOXIZITÄT VS THERAPEUTISCHEN NUTZEN

3.1 Reaktivität und Effekte des Ozons

Je nach Reaktionspartner und thermodynamischen Bedingungen differieren die Reaktionsmechanismen; in Gegenwart organischer Substanzen reagiert Ozon ausgesprochen selektiv (Hoigné et al 1983).

Prinzipiell sind radikalische und ionische Reaktionsmechanismen möglich und zu diskutieren, wie sie in Abbildung 10 A/B dargestellt sind.

- Halbwertszeiten und Zerfall des Ozons in molekularen Sauerstoff sind immer systemabhängig: für den Zerfall im gasförmigen Zustand $2 O_3 \rightarrow 3 O_2$ beträgt die Halbwertszeit $t_{1/2} = 55$ min in einer 50 ml Spritze (Polypropylen mit silikonisiertem Spritzenkörper und Spritzenstempel, wie sie für die GEB Verwendung findet) bei 20°C (68 °F) und 101,3 kPa. In wässrigem Medium ist der Zerfall aufgrund der Polarität der H₂O-Moleküle und möglicher Wasserstoffbrückenbindungen zwar verzögert, aber extrem von der

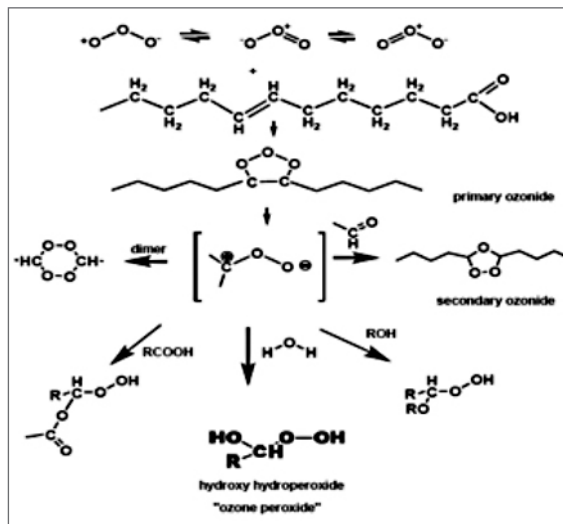


Abbildung 10. B. Reaktionen des Ozons mit isolierten Doppelbindungen und Spaltung der Fettsäurekette gemäß dem Crigée-Mechanismus (Crigée 1953, 1975). Die „Ozonperoxide“ sind offensichtlich die physiologisch aktiven Substanzen.

Wasserqualität abhängig. So misst man eine Halbwertszeit von $t_{1/2} = 10\text{h}$ in aqua bidestillata mit einer Leitfähigkeit von $\lambda = 0,05 \mu\text{S}/\text{cm}$ bei 20°C (68°F), in entmineralisiertem Wasser mit $\lambda = 1,35 \mu\text{S}/\text{cm}$ bei 20°C nur noch 80 Minuten.

- Bei pH-Werten $< 7,4$, also unter physiologischen Bedingungen, ist der erste Reaktionsschritt in Gegenwart ungesättigter Fettsäuren mit isolierter Doppelbindung (Phospholipide der Zellmembran, nicht so mit poly-ungesättigten Fettsäuren und konjugierten Doppelbindungen) in einer 1.3-dipolaren Addition anzusetzen gemäß der klassischen Ozonolyse nach Crigée, die unter Spaltung der Doppelbindung zu peroxidischen Folgeprodukten führt (Crigée 1953, 1975).
- Die Ozonolyse bildet im Sekundenbruchteil kurzkettige Hydroxy-Hydroperoxide in wässrigem Medium (Abbildung 10 B), hier der Einfachheit „Ozonperoxide“ genannt, die offensichtlich das weitere Reaktionsgeschehen bestimmen und für die pharmakologische Wirkung der systemischen Ozonanwendung verantwortlich zeichnen. Aldehyde als Sekundärprodukt sind nur transient in sehr geringen Mengen nachweisbar, MDA (Malondialdehyd) als Maß für oxidativen Stress bleibt unbeeinflusst innerhalb des physiologischen Bereichs (siehe dazu auch Bocci 2005).

In Gegenwart von OH^- Ionen, also bevorzugt im alkalischen Milieu mit $\text{pH} \geq 8$, folgt die Ozonreaktion vornehmlich radikalischen Mechanismen mit Radikalkettenreaktionen und einer Zunahme von $\bullet\text{OH}$ -Radikalen in der Folge.

Bei physiologischen pH-Werten dominiert der ionische Mechanismus ohne Radikalbildung; so kann Vitamin E z.B. als echter Radikalfänger hier nicht als Antioxidans agieren, sehr wohl aber Vitamin C, das radikalische und ionische

Reaktionspartner gleichermaßen reduziert.

Hydroxy-Hydroperoxide als kurzkettige und kurzelebigere Spaltprodukte der Ozonolyse, die „Ozonperoxide“, (im Gegensatz zu den langlebigen, langkettigen Hydroperoxiden durch Autoxidation polyungesättigter Fettsäuren mit atmosphärischem Sauerstoff) sind membranassoziiert und gelangen, zumindest teilweise in den Intrazellulärraum und beeinflussen den Zellstoffwechsel.

Reaktionspartner sind in erster Linie SH-Gruppen, also reduziertes Glutathion oder Cystein..., von denen diese Peroxide in nicht radikalischer Reaktion unmittelbar reduziert werden.

Die „Ozonperoxide“ verhalten sich also wie second messenger Substanzen, die alle pharmakologischen Effekte des systemisch verabreichten Ozons induzieren.

3.1.1 Direkte Ozoneffekte: keimtötende und virusinaktivierende Wirkungen bei der topischen Ozonbehandlung

Die bakterizide, fungizide und virusinaktivierende Wirkung des Ozons, in der Trink- und Abwasseraufbereitung sehr gut erforscht, nutzen wir in der Medizin zur topischen Behandlung infizierter, schlecht heilender Wunden wie Verbrennungen, beim diabetischen Fuß, Ulcus cruris und in zunehmendem Maße bei Wunden, die mit multiresistenten Keimen wie MRSA belastet sind. Methoden der Wahl sind: die Begasung im ozonfesten Kunststoffbeutel (Wasser nicht vergessen), die Ozon-Unterdruckbegasung nach Werkmeister und/oder der Einsatz von Ozonwasser. Hohe Ozonkonzentrationen dienen der Wunddesinfektion und Wundreinigung, die Bildung verschiedener Sauerstoff- und schließlich OH-Radikale mit ihrer direkten keimtötenden Wirkung dominieren hierbei die Ozonwirkung. Zur Wundheilung kommen die niedrigen Konzentrationen mit der indirekten, Zellstoffwechsel-aktivierenden Wirkung zur Anwendung (Abbildung 11).

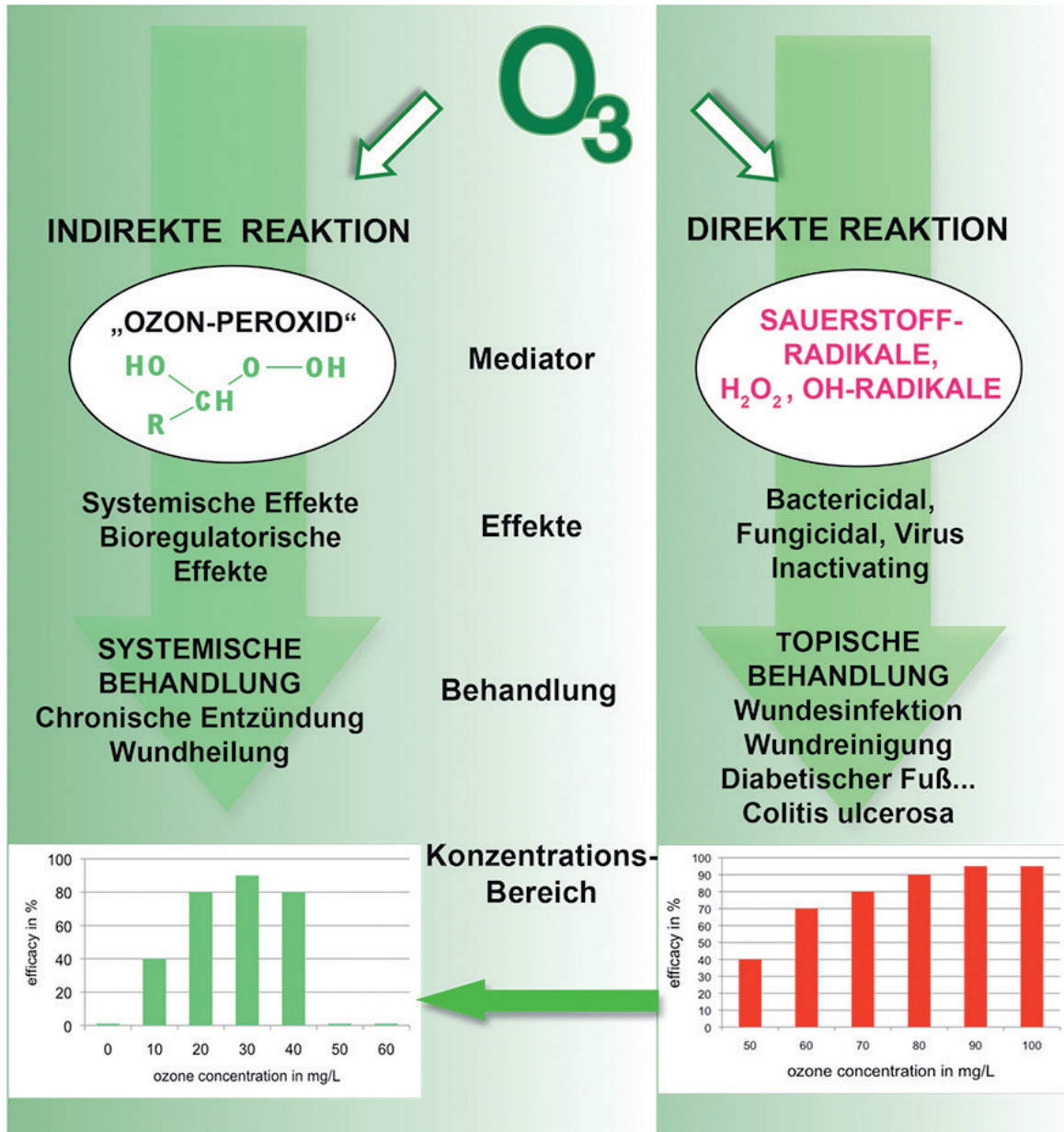


Abbildung 11. Direkter und indirekter Reaktionsmechanismus bei der topischen bzw. systemischen Ozonbehandlung.

3.1.2 Indirekte Effekte bei der systemischen Ozonbehandlung: Signaltransduktion und Bio-regulation

Bei niedrigen Konzentrationen (von 10 bis max 40 µg/ml), verabreicht als Große Ozon Eigenblutinfusion GEB oder Rektale Insufflation RI, wirkt Ozon als Bioregulator, wie schematisch in Abbildung 12 dargestellt: „Ozonperoxide“ als Reaktionsprodukt des Ozons mit ungesättigten Fettsäuren

(isolierte Doppelbindung) initiieren mittels der Oxidation des Glutathions GSH eine Signalübertragung und Information der Kernfaktoren, was schließlich z. B. über Nrf2 in der Regulation der antioxidativen Enzyme oder über NFκB in einer Immunmodulation mündet. Zusätzlich zu den klinisch relevanten Parametern lassen sich entsprechende Antioxidantien und charakteristische Zytokine für die Beurteilung des Behandlungserfolges der systemischen Ozontherapie heranziehen.

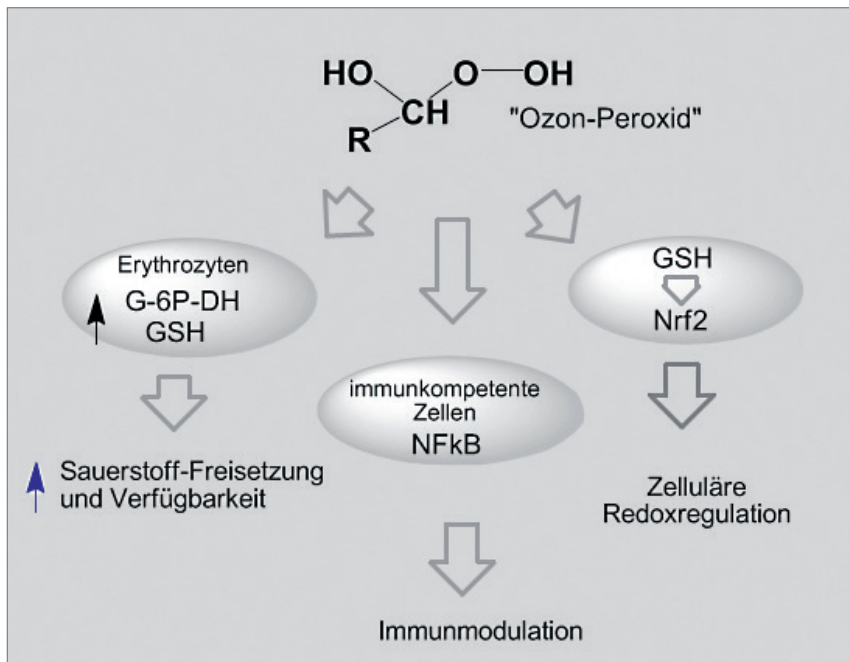


Abbildung 12. Pharmakologische Effekte des Niedrig-Dosis Ozonkonzeptes über Ozonperoxide als Induktor 1. Verbesserte Sauerstoffabgabe vom Erythrozyten durch Aktivierung des Erythrozyten-Metabolismus 2. Immunmodulation über Aktivierung der Weißen Blutkörperchen mittels Signaltransduktion über Kernfaktoren wie NfκB 3. Regulation der zellulären Antioxidantien über Nrf2 Signalübertragung

3.2 Toxizität des Ozons versus therapeutischen Nutzen, eine Übersicht

Ozon-Sauerstoffgemische zählen zu den hormetischen Substanzen, wie von Rattan definiert: die einmalige oder wiederholte Verabreichung von potentiell toxischen Sustanzen in kleinen Dosen erweitert die homöodynamische Kapazität eines biologischen Systems, das heißt die Fähigkeit zur Selbstregulation (Rattan et al. 2009). Anders ausgedrückt: moderater oxidativer Stress stimuliert die Schutzmechanismen der Zellen und Organe und ist biologisch und therapeutisch sinnvoll.

Langzeitinhalation von Ozon (z.B. über 8 Stunden und Konzentrationen bis zu 1 ppm = 2 mg/m³ im Tierexperiment) führt zu oxidativem Dys-Stress mit einem Anstieg an Reaktiven Sauerstoffverbindungen ROS, Lipoperoxiden, Zytokinen, Infiltration von Neutrophilen und aktivierten Makrophagen..., die

alle zur Aufrechterhaltung entzündlicher Prozesse beitragen. Als biologische Antwort im Überschuss gebildete Superoxid- und OH-Radikale führen schließlich zu chronisch entzündlichen Prozessen mit Dysfunktion und Downregulation der zellulären Antioxidantien.

In der Therapie ist die Verabreichung des Ozon-Sauerstoffgemisches über die Atemwege mit einem strikten Tabu belegt, therapeutische Wirkung erzielt man mit spezifischen Applikationsformen, sicher, bewährt und standardisiert. Einmalige Verabreichung mit niedrigen Konzentrationen und Dosen von "Ozonperoxiden" induziert einen positiven oxidativen Eu-Stress entsprechend einem Kurzzeit-Stimulus auf rote und weiße Blutkörperchen mit Aktivierung des Zellmetabolismus und einer Bioregulation der zellulären Antioxidantien. Tabelle 6 beschreibt das hormetische Prinzip des Ozons: Toxizität versus Therapeutischen Nutzen als Übersicht.

Toxische Wirkung des Ozons auf den Respirationstrakt	Therapeutischer Nutzen bei den spezifischen Applikationsformen des Medizinischen Ozons
<p>Langzeitexposition 8h etc. bei Ozonkonzentrationen bis zu 1 ppm* im Tierexperiment</p>	<p>Einmalige Dosis Kleine Konzentration, niedrige Dosis</p>
<ul style="list-style-type: none"> → Oxidativer DYS-Stress → ROS (Reaktive Sauerstoffverbindungen), LOP (Lipid-Oxidations-Produkte), Zytokine → Zunehmende Infiltration von Neutrophilen, Aktivierung von Makrophagen → Chronische Entzündung Superoxid- und OH-Radikale → Dysfunktion der Antioxidantien 	<ul style="list-style-type: none"> → Oxidativer EU-Stress = positiver Stress → Induktion der Regulation
<p>→ Downregulation der Antioxidantien</p>	<p>→ Regulation Antioxidantien</p>
<p>* 1 ppm ≈ 2 mg/m³</p>	

Tabelle 6. Ozon und Hormesis: Toxizität gegenüber therapeutischem Nutzen

3.3 Der therapeutische Einsatz im Überblick, Indikationen, Applikationen, Wirkung

Indikationen

Auf der Grundlage der spezifischen Wirkungsweise des Ozons ergeben sich die in Tabelle 7 zusammengestellten Indikationen; Tabelle 8 enthält die indikationsbezogenen Applikationsformen sowie die jeweils zugrunde liegende Wirkung des Medizinischen Ozons.

Kontraapplikationen

Für Ozon-Sauerstoff-Gemische als gasförmiges Arzneimittel bedarf es besonderer Applikationsformen. Da Sauerstoff aufgrund seines schlechten Lösungsvermögens in wässrigen Medien einen sekundären Embolieeffekt aufweist, ist die intravasale Verabreichung des Ozon-Sauerstoff-Gasgemisches bei allem Für und Wider als Kontraapplikation anzusehen.

Der physikalischen Lösung des Sauerstoffs steht die nahezu momentane chemische Reaktion des Ozons im Vollblut gegenüber, woraus sich anstelle einer intravasalen Verabreichung die extrakorporale Blutbehandlung entwickelt hat. Die intraarterielle und besonders die intravenöse Gasinjektion sollte man aufgeben zugunsten der Großen Ozon-Eigenblutinfusion, einer extrakorporalen Eigenblutbehandlung mit druckfreier Reinfusion des behandelten Blutes bei 60 bis 90 Tropfen pro Minute. Ein Reinfusion unter Druck als hyperbare Eigenblutinfusion ist unter allen Umständen zu vermeiden (Tabelle 9).

Kontraindikationen

Aufgrund der stoffwechselaktivierenden Wirkung des Ozons ist die nicht oder schlecht eingestellte Hyperthyreose bzw. Thyreotoxische Krise eine Kontraindikation.

Glucose-6 Phosphat-Dehydrogenase-Mangel in

den Roten Blutkörperchen mit einem entsprechend insuffizienten Oxidations-Schutzsystem (Pentose-Phosphatweg), der medikamentös bedingt zum Favismus führt, gilt gleichfalls als Kontraindikation der Ozon-Eigenblutinfusion. G-6DP-DH-Mangel, zumeist erblich bedingt, kann in malariaendemischen Gebieten Malariaresistenzen bewirken und ist den Patienten in der Regel bekannt.

Nicht indiziert ist die Große Ozon-Eigenblutinfusion bei Leukämie; in den ersten 3 Schwangerschafts-Monaten wird von allen Applikationen der Ozontherapie abgeraten, siehe Tabelle 9.

Indikationen	Effekte
Externe Ulzera und Hautläsionen Arterielle Durchblutungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> · Desinfektion · Wundreinigung · Verbesserte Wundheilung
Chronisch entzündliche Prozesse <ul style="list-style-type: none"> · Angiopathien, diabetische insbesondere · Chronisch entzündliche Prozesse in Orthopädie und Rheumatologie · Chronische Formen von Hepatitis B und C 	Antientzündlicher Effekt <ul style="list-style-type: none"> · Regulation der Antioxidantien · Downregulation des oxidativen Stress · Regulation der Immunantwort
Genereller Immundefizit als komplementäre Therapie bei <ul style="list-style-type: none"> · allgemeiner Asthenie · Geriatrie · Umweltmedizin 	Immunmodulation <ul style="list-style-type: none"> · Regulation und Modulation des Immunsystems über Signaltransduktion · Downregulation des oxidativen Stress über · Verbesserung der antioxidativen Kapazität
Komplementär in der Onkologie	Antientzündlicher Effekt <ul style="list-style-type: none"> · Aktivierung der antioxidativen Kapazität in den gesunden Organen, besonders Leber und Niere · Schutz vor Nebenwirkungen der Chemotherapie · Aktivierung der immunkompetenten Zellen
Zahnmedizin <ul style="list-style-type: none"> · Während und nach chirurgischem Eingriff · Implantate · Bukkale Infektionen (z.B. Candida) · Aphthen · Parodontose 	<ul style="list-style-type: none"> · Desinfektion · Wundreinigung · Verbesserte Wundheilung

Tabelle 7. Indikationen und zugrunde liegende Wirkung. Eine kurze Übersicht

Applikation	Indikation	Wirkung
A. SYSTEMISCHE APPLIKATIONEN		
<p>1. Große Ozon-Eigenblut-Infusion als extrakorporale Blutbehandlung und iv Reinfusion des Patientenblutes durch druckfreie Infusion. GEB</p> <p>2. Rektale Insufflation RI</p>	<p>Arterielle Durchblutungsstörungen Chronisch entzündliche Prozesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiopathien, besonders diabetische A. • Chronische Entzündungen in Orthopädie und Rheumatologie • Rheumatoide Arthritis RA • Chronische Formen der Hepatitis B und C • Komplementäre Onkologie • Altersbedingte Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivierung des Ery-Metabolismus, Zunahme an 2,3-DPG und ATP, Verbesserung der Sauerstoff-Abgabe • Aktivierung von immunkompetenten Zellen • Regulation der Zytokine • Downregulation des oxidativen Stress • Regulation der antioxidativen Kapazität durch Signalübertragung
<p>3. Kleine Eigenblutbehandlung als extrakorporale Blutbehandlung und intramuskuläre Injektion (1 bis 3 und 5 ml)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Allergien • Akne, Furunkulose 	<ul style="list-style-type: none"> • unspezifische Immunaktivierung • generelle Stimulation
B. TOPISCHE APPLIKATIONEN		
<p>1. Trankutanes Gasbad im ozonresistenten Kunststoffbeutel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcus cruris, • Dermatosen • Pilzinfektionen 	<p>Microbizide Effekte des Ozons</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wundreinigung • bakterizid • fungizid • virusinaktivierend
<p>2. Unterdruckbegasung mit Saugglocke oder Unterdruckstiefel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Decubitus, • Diabetische Gangrän, • Schlecht heilende Wunden, • Fisteln, Strahlenschäden 	<p>Systemische Effekte</p> <ul style="list-style-type: none"> • verbesserte Wundheilung • Immunaktivierung • antientzündlicher Effekt
<p>3. Rektale Insufflation, vaginale Insufflation</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Colitis • Candida Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • antientzündlicher und microbizider Effekt • verbesserte Wundheilung

Tabelle 8. Applikationen des medizinischen Ozons, Indikationen, Wirkung (wird fortgesetzt)

Applikation	Indikation	Wirkung
B. LOKALE APPLIKATIONEN Forts.		
4. Intraartikuläre Injektionen, besonders Knie und Schulter	<ul style="list-style-type: none"> · Rheumatoide Arthritis · Gonarthrose · Traumatische Kniegelenkerkrankungen 	Antiinflammatorischer Effekt <ul style="list-style-type: none"> · Aktivierung von SOD, CAT, GSH... · Downregulation des oxidativen Stress · Immunmodulation · Regulation der Zytokine
5. subkutane, intrakutane Injektionen	<ul style="list-style-type: none"> · Schmerztherapie · Triggerpunkte, Akkupunkturpunkte · Herpes zoster 	Antiinflammatorischer Effekt <ul style="list-style-type: none"> · Downregulation des oxidativen Stress · Immunmodulation · Regulation der Zytokine
Ozonwasser in der Allgemeinmedizin als Spray oder Kompressen	<ul style="list-style-type: none"> · Frische Verletzungen, Verbrennungen · infizierte Wunden · Pilzinfektionen 	<ul style="list-style-type: none"> · Desinfektion, Wundreinigung · antiinflammatorischer Effekt · Aktivierung des Zellmetabolismus · Immunaktivierung · Verbesserung der Wundheilung
Tropfenweise Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> · Otitis 	
Ozonwasser in der Zahnmedizin als Spray oder zum Spülen	<ul style="list-style-type: none"> · Zahnärztliche Chirurgie · Implantologie · Bukkale Infektionen · Aphthen · Parodontose 	<ul style="list-style-type: none"> · Desinfektion · Wundreinigung · verbesserte Wundheilung
Ozon Creme Für den lokalen Einsatz	<ul style="list-style-type: none"> · Hautläsionen · Infizierte Wunden · Pilzinfektionen · Verbrennungen 	<ul style="list-style-type: none"> · Keimabtötung, Desinfektion · Wundreinigung · verbesserte Wundheilung

Tabelle 8. (Fortsetzung) Applikationen des medizinischen Ozons, Indikationen, Wirkung

Kontraindikationen	Kontraapplikationen
Hyperthyreose, wenn nicht eingestellt	Direkte Gas-Injektionen: die intravenöse Injektion ist kontraappliziert, die intraarterielle wird nicht empfohlen
Favismus, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel in Erythrozyten	Hyperbare Ozon-Eigenblutinfusionen
Die ersten drei Monaten der Schwangerschaft	Ozonisierte Infusionslösungen, wenn nicht sorgfältig getestet und analysiert
Akute hämolytische Anämie	
Die Große Ozon-Eigenblutbehandlung ist nicht indiziert bei Leukämie	

Tabelle 9. Kontraindikationen und Kontraapplikationen der Ozontherapie

Kapitel II

DIE GUIDELINES DER OZON-THERAPIE

1. Das Niedrig-Dosis Konzept, Dosierungsempfehlungen

2. SYSTEMISCHE APPLIKATIONEN
 - 2.1 Große Ozon-Eigenblutbehandlung
 - 2.2 Rektale Insufflation
 - 2.3 Kleine Eigenblutbehandlung KEB
 - 2.3.1 Klassische Form der KEB
 - 2.3.2 KEB unter der Blut-Clusterbildung

3. TOPISCHE APPLIKATIONEN
 - 3.1 Unterdruckbegasung nach Werkmeister „cupping“
 - 3.2 Das transkutane Ozon-Gasbad in ozonresistenten Kunststoffbeuteln „bagging“
 - 3.3 Ozonwasser
 - 3.4 Ozoncreme, Ozonide und Peroxide
 - 3.5 Intraartikuläre Ozon-Injektionen
 - 3.6 Subkutane und intrakutane Injektionen
 - 3.7 Intradiskale Injektionen

4. KONTRA-APPLIKATIONEN
 - 4.1 Hyperbare Eigenblutbehandlung
 - 4.2 Systemische Hochdosis-Eigenblutbehandlung
 - 4.3 Ozonisierung von Standard-Infusionslösungen
 - 4.4 Direkte, intravasale Gas-Injektionen

II. GUIDELINES DER OZON THERAPIE

Eingesetzt bei spezifischen Krankheitsbildern, führt Medizinisches Ozon weltweit zu denselben oder ähnlichen Therapieergebnissen. Unsachgemäßer Einsatz in Form falscher Methodiken und Dosierungen ist zumeist Ursache für Misserfolge und Nebenwirkungen und stets Ursache heftiger Kontroversen.

Deswegen haben Ärztliche Gesellschaften für Ozonanwendung Behandlungsprotokolle als Grundlage für Standards und Guidelines erarbeitet und gemäß jüngsten wissenschaftlichen Erkenntnissen aus Grundlagenforschung, klinischen Studien und Erfahrungswerten revidiert und publiziert (Beck et al. 1998; Knoch et al. 2009; Viebahn et al. 2012). Sie werden hier zur Standardisierung der Applikationen, Indikationen, Konzentrationen, Dosierungen und Behandlungsfrequenzen auf der Grundlage der Wirkmechanismen und der Pharmakologie des Ozons herangezogen.

Die Voraussetzungen zur Erstellung von Guidelines der Ozontherapie findet man in Kapitel I.2, besonders in Tabelle 5.

1. DAS NIEDRIG-DOSIS KONZEPT. DOSIERUNGS-EMPFEHLUNGEN

Medizinisches Ozon folgt in seiner pharmakologischen Wirkung dem Prinzip der Hormesis: niedrige Konzentrationen (bzw. Dosierungen) zeigen eine hohe Wirksamkeit, die mit zunehmender Konzentration sinkt, um schließlich in eine eher bedenkliche bzw. toxische Wirkung überzugehen. In Abbildung 13 ist die Konzentrations-Wirkungskurve für die systemische Ozonanwendung in Form der standardisierten Großen Ozon-Eigenblutbehandlung oder der rektalen Insufflation, schematisch dargestellt: Konzentrationen von 10 – 40 µg Ozon/ml Ozon-Sauerstoffgemisch

sind die physiologisch wirksamen und für den systemischen Einsatz empfohlenen Konzentrationen. Mit dem hohen Konzentrationsbereich von 60 – 100 µg/ml findet der antibiotische Effekt des Ozons ein breites Anwendungsspektrum in der Behandlung infizierter Wunden, des diabetischen Fußes, von Dekubitalgeschwüren, bei Verbrennungen, ausschließlich jedoch im topischen Einsatz. Prinzipiell wird Ozon komplementär zu einer entsprechenden Basistherapie eingesetzt. Diabetes, Diabetes Typ 2, chronisch entzündliche Erkrankungen wie entzündliche Gefäßerkrankungen, besonders diabetische Angiopathien, chronische Hepatitiden, chronische Darmerkrankungen zählen zu den klassischen Indikationen des Low-Dose-Ozone Concepts

Chronisch oxidativer Stress (pathologisch erhöhtes Malondialdehyd MDA, Wasserstoffperoxid H_2O_2 , total Hydroperoxide TH etc.) und Antioxidans-Defizit (Dysbalance der Superoxiddismutase, Catalase CAT und anderen) sind ein diesen Erkrankungen gemeinsames Phänomen. Und hier greift niedrig dosiertes Ozon als hormetische Substanz regulierend in das Krankheitsgeschehen ein.

In den vergangenen 20 Jahren hat sich die Niedrig-Dosis Ozontherapie, wissenschaftlich fundiert, zu einem komplementären Behandlungskonzept bei chronisch entzündlichen Erkrankungen oder solchen, die mit einer chronischen Entzündung einhergehen, etabliert.

Pharmakologische und biochemische Effekte sind genau bekannt, dokumentiert und international publiziert. Teilweise unterschiedliche Applikationstechniken verlangen nach internationaler Verständigung und Standardisierung auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse, um die optimale Applikationsform und Dosierung für das entsprechende Krankheitsbild zu finden. In Tabelle 10 sind die "State of the Art" Applikations-relevanten Dosierungen indikationsbezogen gelistet.

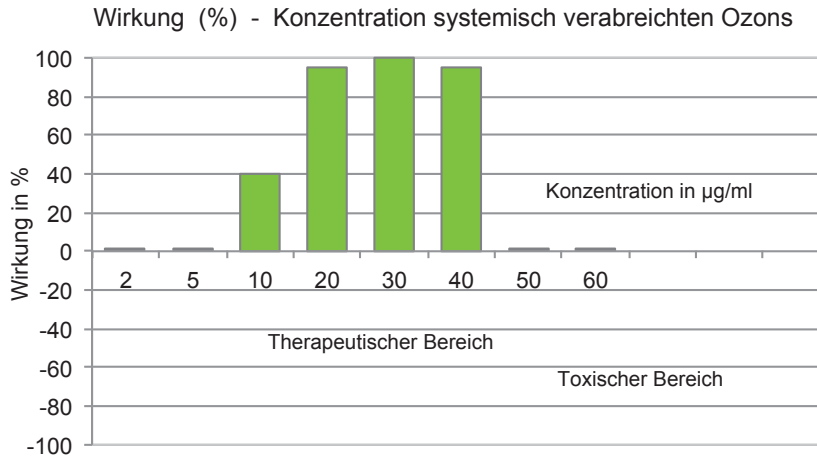


Abbildung 13. Das Niedrig-Dosis Ozonkonzept. Dosis-Wirkungsbeziehung des systemisch verabreichten Medizinischen Ozons: niedrige Ozonkonzentrationen bis maximal 40 µg/ml zeigen hohe Wirksamkeit, höhere Konzentrationen keine oder toxische Effekte. Konzentrationen von 70 bis 100 µg/ml sollten niemals systemisch eingesetzt werden, da das Glutathion Gleichgewicht GSH/GSSG gestört und damit die Signalübertragung blockiert wird: eine Regulation findet nicht statt, siehe Kapitel IV PHARMAKODYNAMIK. Mit seiner keimtötenden Wirkung wird hochkonzentriertes Ozon (70 – 100 µg/ml) sehr effektiv bei infizierten Wunden zur Desinfektion und Wundreinigung eingesetzt; für die Wundheilung ist die Konzentration wieder auf die systemisch wirksame von 10 bis 30 µg/ml (max. 40) zu reduzieren.

Systemische Behandlung			
Applikation	Ozon-Konzentrationen	Ozon-Volumen	Ozonmenge pro Behandlung
Große Eigenblutbehandlung	10 – 30 µg/ml max. 40 µg/ml	50 ml	500 – 1.500 µg (max. 2000)
Rektale Insufflation	10 – 25 µg/ml	max. 300 ml	3.000 – 7.500 µg
Kleine Eigenblutbehandlung	10 – 20 µg/ml	10 ml	100 – 200 µg
Topische Behandlung			
Wundreinigung	80 – 100 µg/ml		
Wundheilung	10 – 25 µg/ml		
Injektionen in der Schmerztherapie, in Kombination mit Lokalanästhetika	1 – 10 µg/ml	1 ml – 20 ml	1 – 200 µg
	10 – 20 µg/ml	1 ml – 20 ml	10 – 400 µg

Tabelle 10. Das Niedrig-Dosis Konzept: Applikations-relevante Konzentrationen und Dosierungen der Ozontherapie bezogen auf die wichtigsten Indikationen

2. SYSTEMISCHE APPLIKATIONEN

2.1 Große Ozon-Eigenblutbehandlung

Voraussetzungen siehe Kapitel 1.2, besonders Tabelle 5. Im Verlauf der vergangenen 25 Jahre hat sich die Große Ozon-Eigenblutbehandlung GEB als risikoarmes Behandlungsverfahren zur wichtigsten systemischen Applikationsform für folgende Indikationen entwickelt:

Indikationen

Arterielle Durchblutungsstörungen

- Periphere arterielle Durchblutungsstörungen
- Zerebrale Durchblutungsstörungen (nach Schlaganfall, post-stroke)
- Retinopathien
- Innenohr-Durchblutungsstörungen (Akuter Hörverlust, Tinnitus)

Angiopathien

- Diabetische Angiopathie

Virus-bedingte Erkrankungen

- Hepatitis B and C
- Herpes simplex, Herpes zoster

Generelle Immunschwäche

- Komplementär bei allgemeiner Schwäche, in Geriatrie und Umweltmedizin

Komplementäre Onkologie

Chronisch entzündliche Prozesse in Rheumatologie und Orthopädie

Kontraindikationen

- Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase Mangel (Favismus, akute hämolytische Anämie)
- (Nicht eingestellte) Hyperthyreose, Thyreotoxische Krise
- Die ersten 3 Monate der Schwangerschaft
- Die GEB ist nicht indiziert bei Leukämie

Durchführung

Unter strikt aseptischen Bedingungen werden

bei der GEB 50 bis 100 ml venöses Blut in einer Vakuumflasche, mit Na-Citrat als Antikoagulans, von einem Ozon-Sauerstoffgemisch feinstdurchperlt und in einer druckfreien Infusion reinfundiert. Ozon reagiert im Bruchteil einer Sekunde (Lebenszeit in Vollblut < 1 sec), soll aber möglichst viele Zellen schonend erreichen; dies gelingt mithilfe des Mikroperlsystems, das eine Feinstverteilung bei möglichst großer Blut-Oberfläche gewährleistet, die Ozonmoleküle nahezu alle roten und weißen Blutkörperchen kontaktieren und den Zellmetabolismus aktivieren. Sauerstoff perlt hindurch und sammelt sich oberhalb des Blutspiegels in der Flasche, siehe Abbildung 14 A und die Tabellen 11 A/B. Nicht ein einziges Ozon- oder Sauerstoffmolekül gelangt bei der Reinfusion des ozonisierten Eigenbluts in das Gefäßsystem des Patienten: Ozon hat zu "Ozonperoxiden" reagiert, die bereits die zelluläre Stoffwechselaktivierung bzw. Regulation in Gang gesetzt haben, das heißt, reinfundiert wird aktiviertes Eigenblut.

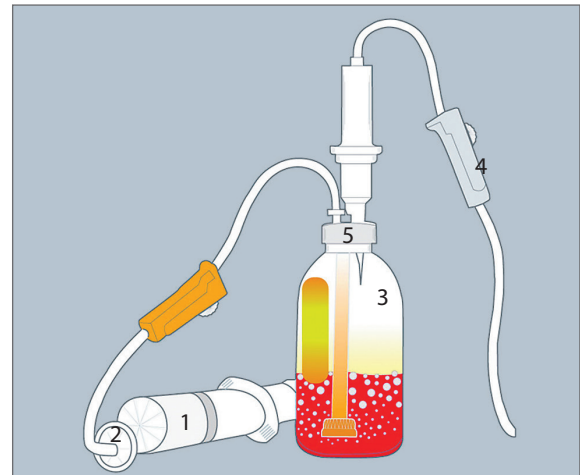


Abbildung 14. A. Große Ozon-Eigenblutbehandlung. Standardisierte Systeme gemäß Medizinproduktegesetz 93/42EC. 1. Ozonspritze syringe (PP, silikonisiert) 2. Bakterienfilter 0,2 µ (Keimstopp) 3. Vakuumflasche (Glas) mit Micro-Perl-System (PP) 4. Transfusionsset (PE) 5. Latexfreier Stopfen

Hygiene-Anforderungen für die große Ozon-Eigenblutinfusion

- Hand-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis, Tupfer, vakuumverpackt
- Haut-Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis oder steriler Alkohol
- Sterile Tupfer
- Hypoallergische Pflaster
- Sterile Abdeckung
- 250 ml sterile Vakuumflasche mit Mikro-Perlsystem, mit sterilem, pyrogenfreien Na-Citrat, ohne Konservierungsmittel
- Steriles, pyrogenfreies Transfusionsbesteck mit Tropfkammer
- Sterile, pyrogenfreie Butterflykanüle
- Steriler, pyrogenfreier "Keimstopp" mit Bakterienfilter und Schlauchklemme
- Sterile, silikonisierte 50 ml Einmalspritze,
- Patientenunabhängiger, medizinischer Ozongenerator, ausgestattet mit einem Photometer für die kontinuierliche, druckfreie Ozon-Konzentrationsmessung

Tabelle 11 A. Hygiene Anforderungen für die Große Ozon-Eigenblutbehandlung GEB (Einmalartikel) (Beck et. al 1998)

Ozonkonzentrationen und Dosierungen bei der GEB

Die Grundlagenforschung in Pharmakologie und Klinik der letzten 25 Jahre erlaubt uns, die Konzentrations- und Dosierungsbereiche in der Ozonanwendung sehr genau festzulegen. Als Maßeinheit verwendet man sinnvollerweise die Einheit $\mu\text{g/ml}$ ($1\mu\text{g/ml} = 1\text{mg/l} = 1\text{g/m}^3$) unter Raumbedingungen, das heißt Patientenbedingungen. Auf die Art der Angaben ist zu achten:

- μg Ozon pro ml Ozon-Sauerstoffmischung im Gas, wie sie von dem Ozongenerator geliefert wird
- μg Ozon pro ml Blut, oder
- Die gesamte Ozonmenge in μg pro Gesamtmenge Blut bzw. pro Behandlung

Im therapeutischen Einsatz umfasst die Ozondosis einen Bereich von 500 μg bis max. 4.000 μg Ozon pro Behandlung, bei einer Blutmenge von 50 bis 100 ml. Teilweise abgenommene Blutmengen von 200 bis 300 ml können mit Kreislaufproblemen einhergehen, besonders bei älteren, dekompensierten Patienten. Konzentrationen von 70 und 80 μg Ozon pro ml Vollblut sind ebenfalls abzulehnen, die Hämolyserate nimmt massiv zu, 2,3-DPG dagegen ab, die Antioxidantien werden überfordert, GSH sinkt und damit die Bio-regulation. Konzentrationen von 10 bis 40 $\mu\text{g/ml}$ Blut sind die Konzentrationen der Wahl für den systemischen Ozoneinsatz. Die standardisierte Durchführung der GEB entnehme man Tabelle 12, die Behandlungsprotokolle für die verschiedenen Indikationen Tabelle 13.

Große Ozon-Eigenblutbehandlung im geschlossenen, druckfreien System nach den Hygiene-Richtlinien (Institut für Hygiene, Universität Gießen: Professor Beck)

1. Prinzip

50 bis 10 ml Eigenblut werden mit Ozon angereichert und als Tropfinfusion reinfundiert.

2. Erforderliches Material

Ozonosan-Vakuumflasche mit Mikroperlsystem (MPS), latexfrei, steril, pyrogenfrei, 250 ml mit 12 ml NaCitrat, ohne Konservierungsmittelmittel !!; Transfusionsbesteck; 1 Perfusionsbesteck 1,1 für die Blutentnahme;

1 Keimstopp-Ozon-Perfusionsleitung mit Bakterienfilter und Rollklemme; 50 ml-Einmalspritze „OZ 55“ (silikonisiert, ozonfest); Fixierpflaster (einzeln verpackt); Tupfer (eingeschweißt, steril) bzw. Handdesinfektionsmittel und sterile Zell- oder Mulltupfer; Alle Artikel sind Einmalartikel, steril, latex- und pyrogenfrei.

3. Vorbereitung der Ozonosan-Vakuumflasche

3.1 Schutzkappe an der Vakuumflasche entfernen; am besten mit beiden Daumen von unten wegdrücken. Stopfen an der Vakuumflasche mit Hautdesinfektionsmittel durch Einreiben oder Einsprühen (Einwirkzeit > 1 min) desinfizieren.

3.2 Die Rollklemme am Transfusionsbesteck schließen, und das Transfusionsbesteck an der mit dem großen Kreis markierten Stelle in den Flaschenstopfen einstecken

3.3 Mit der Einmalspritze „OZ 55“ 50 ml Ozon am Ozongenerator nach Vorschrift entnehmen und die Spritze mit dem „Keimstopp“-System koppeln.

3.4 Das „Keimstopp“-System mit der Rollklemme schließen mit der ozongefüllten Spritze auf dem Tableau bereitlegen, aber noch nicht im Flaschenstopfen einstecken

3.5 Mit dem so vorbereiteten Tableau, der Infusionsflasche mit Transfusionsbesteck, dem bereitliegenden Keimstopp mit Spritze, zum Patienten gehen.

4. Die Handhabung am Patienten

4.1 Perfusionsbesteck 1,1 mit dem Transfusionsbesteck verbinden.

4.2 Staubinde anlegen, Vene punktieren, die Rollklemme am Transfusionsbesteck langsam öffnen und 50 bis 100 ml Blut entnehmen. Für die Blutentnahme sind die Hygienevorschriften zu beachten.

4.3 Kurz vor Erreichen der gewünschten Blutmenge die Rollklemme am Transfusionsbesteck auf Tropfgeschwindigkeit drosseln, nicht komplett schließen.

4.4 Keimstopp mit geschlossener Rollklemme am Kreuzsymbol in den Flaschenstopfen einstecken, Rollklemme langsam öffnen. Durch das Vakuum in der Infusionsflasche wird das Ozon-Sauerstoff-Gemisch aus der Spritze angesaugt und in kleinsten Blasen gleichmäßig verteilt. Rollklemme am „Keimstopp“ kurz schließen. Die Rollklemme am Transfusionsbesteck bleibt währenddessen geöffnet.

4.5 Flasche leicht kreisend schwenken, nicht schütteln und an den Infusionsständer zur Infusion aufhängen, Staubinde lösen, alle Rollklemmen vollständig öffnen.

4.6 Tropfgeschwindigkeit, wenn erwünscht nach ca. 1 min., auf 60 – 90 Tropfen pro Minute regulieren.

Tabelle 11 B. Durchführung der GEB gemäß den aseptischen Anforderungen (Beck et. al 1998)

GROBE OZON-EIGENBLUTBEHANDLUNG GEB STANDARD			
50 ml Blut + 50 ml of O ₂ /O ₃ (oder 100 ml O ₂ /O ₃ auf 100 ml Blut)			
Ozon-Konzentration pro ml Gas	10 – 20 µg/ml Gas	30 µg/ml Gas	max. 40 µg/ml Gas
Ozon-Konzentration pro ml Blut = biologisch relevante Konzentration	10 – 20 µg/ml Blut	30 µg/ml Blut	max. 40 µg/ml Blut
Gesamte Ozonmenge auf 50 (100) ml Blut	500 – 1.000 µg pro Behandlung	1.500 µg pro Behandlung	2.000 µg pro Behandlung

Tabelle 12. GEB. Standardisierter Prozess

Indikation	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungs-Frequenz	Anzahl der Behandlungen
ARTERIELLE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN					
Zerebral und peripher Stadium II	15 – 20 µg/ml	50 ml	750 – 1.000 µg	2x pro Woche	Serie von 10 Behandlungen 2 – 3x pro Jahr
Stadium III und IV	20 – 30 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.500 µg	Zuerst täglich, dann 2x pro Woche	
		100 ml	2.000 – 3.000 µg		
IMMUN-REGULATION, OXIDATIVER STRESS-REGULATION					
Revitalisierung, generelle Immunschwäche Infektprävention	20 – 25 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.250 µg	2x pro Woche	Serie von 10 Behandlungen 2 – 3x pro Jahr
Geriatric AMD	15 – 20 µg/ml	50 ml	750 – 1.000 µg	2x pro Woche	Serie von 10 Behandlungen 2x pro Jahr

Tabelle 13. GEB-Behandlungskonzepte (wird fortgesetzt)

Indikation	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungsfrequenz	Anzahl der Behandlungen
VIRUS BEDINGTE ERKRANKUNGEN					
Hepatitis Akutes Stadium	30 µg/ml (max. 40)	50 ml	1.500 µg (2.000)	Zuerst täglich, dann 1x pro Woche, 2x pro Monat	gemäß Kontrolle
		100 ml	3.000 µg (4.000)	1x pro Woche, 2x pro Monat	
Chronische Form (B und C)	10 – 20 µg/ml	50 ml	500 – 1.000 µg	2x pro Woche, dann 1x pro Woche, dann 2x pro Monat	6 – 12 Monate
		100 ml	1.000 – 2.000 µg		
Herpes zoster akut	40 µg/ml	50 ml	2.000 µg	täglich	gemäß Kontrolle
post akut	20 – 30 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.500 µg	2x pro Woche	gemäß Kontrolle
KOMPLEMENTÄRE ONKOLOGIE					
Prävention von Nebenwirkungen von Chemo- therapie und Bestrahlung oder begleitend	10 – 15 µg/ml	50 ml	500 – 750 µg	2 – 3x pro Woche	Wenn möglich 10 Behandlungen vor Beginn, dann 2x pro Woche
ENTZÜNDLICHE PROZESSE					
Rheumatoide Arthritis					
Akutes Stadium	30 – 35 µg/ml	50 ml	1.500 – 1.750 µg	täglich	nach Kontrolle
		(100 ml)	(3.000 – 3.500 µg pro 100 ml Blut)		
Nicht akut	20 – 25 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.250 µg	1x pro Woche, dann jede 2. Woche	nach Compliance des Patienten
Angiopathie, bes. diabetische Angiopathie	20 – 25 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.250 µg	2x pro Woche, dann 2x pro Monat	nach Compliance des Patienten

Tabelle 13. (Fortsetzung) GEB-Behandlungskonzepte

2.2 Rektale Insufflation RI

Als eine der ältesten systemischen und lokalen Anwendungsformen der Ozontherapie (Aubourg 1936, Knoch 1987) gilt die rektale Ozonverabreichung heute zunehmend auch als echte Alternative zur GEB, bei Kindern ist sie die Methode der Wahl.

Indikationen

Lokaler Effekt

- Colitis ulcerosa
- Proctitis, Stadium I und II
- Analfisteln und Fissuren

Systemischer Effekt

- Indikationen wie bei der GEB aufgelistet
- Hepatitis B and C
- Immunomodulation (additiv in der komplementären Onkologie)

RI als echte Alternative zur Ozon-Eigenblutinfusion GEB, besonders bei älteren Patienten mit schlechter Venensituation oder onkologischen Patienten vor und begleitend zur Chemotherapie. Bei Kindern: bei Immundefizit, z.B. ständig aufeinander folgenden Infekten; Atopische Dermatitis.

Methode

Der Vorratsbehälter des Rektal-Sets in Abbildung 14 B wird direkt am Ozongenerator gefüllt, an den Dosierbalg (Fassungsvolumen: 150 ml) angeschlossen und über ein Schlauchsystem mit dem Katheter verbunden. Beide Wege vom bzw. zum Dosierbalg sind durch gegenläufige Rückschlagventile abgesichert, so dass durch einmaliges Entleeren des Dosierbalges 150 ml oder durch zweimaliges 300 ml insuffliert werden. Für Kinder ist eine 50 oder 30 ml Spritze mit aufgesetzem Katheter ausreichend.

Dosierung

- Systemisch: Konzentration 10 – 25 µg/ml; Volumen 150 – 300 ml; für Kinder: 10-20 µg/ml, Volumen 10 – 30 – 50 ml je nach Alter.
- Lokal: Colitis ulcerosa, sehr hohe O₃/O₂ Konzentrationen (70 – 80 – 100 µg/ml), aber ein kleines Volumen (50 ml) zu Beginn täglich; nach 3 bis 4 Behandlungen und Aufhören der Blutungen ist die Konzentration drastisch zu senken auf die systemisch wirksamen Konzentrationen von 30 – 20 µg/ml unter Erhöhung des Volumens auf 150 ml bzw. 300 ml.

Die Rektale Ozonverabreichung ist effektiv, einfach durchzuführen, preisgünstig und bei korrekter Anwendung praktisch ohne Nebenwirkung. Als adjuvante Therapie bei Colitis und Proktitis ist die rektale Ozoninsufflation wissenschaftlich fundiert und zu empfehlen; sie wird zunehmend in der Pädiatrie, Geriatrie, Sportmedizin und in der komplementären Onkologie eingesetzt. Die Behandlungskonzepte entnehme man Tabelle 14.

Ähnlich der GEB wird der Zellstoffwechsel aktiviert, die Signalübertragung gestartet, und ozonspezifische Referenzsubstanzen können nach 12 bis 15 Behandlungen (entsprechend etwa 10 GEB) gemessen werden: oxidativer Stress, Antioxidantien, Immunmodulation wie in Kapitel IV beschrieben. Verglichen mit der GEB setzt man bei der rektalen Insufflation etwa die 3-fache Ozonmenge ein, da ein erheblicher Anteil durch Darminhaltstoffe therapeutisch verloren geht: 4.500 µg pro Behandlung, rektal verabreicht, entsprechen in etwa 1.500 µg einer Ozon-Eigenblutinfusion.

Durchführung

Nach Öffnen des Absperrventils (3) zum Ozonvorratsbeutel (2) wird mit einmaligem Drücken die Luft aus dem Dosierbalg (1) entfernt und automatisch mit dem Ozon-Sauerstoff-Gemisch aus dem Vorratsbeutel gefüllt. Den Katheter (6) mit Vaseline oder besser mit Ozoncrem (keine öligen Produkte verwenden!) benetzen, circa 4 cm rectal einführen und durch einmaliges Entleeren des Dosierbalges (1) 150 ml oder durch zweimaliges Entleeren 300 ml insufflieren.

Bei Kindern, bei denen sich diese Art der Ozonanwendung sehr gut bewährt hat, verwendet man am besten eine 50 ml- oder bei kleineren Kindern eine 30 ml-Spritze und insuffliert über den Katheter die entsprechende Menge des O_2/O_3 -Gemisches. Die Insufflation sollte im Liegen durchgeführt werden und kann von Erwachsenen mit entsprechender Anleitung auch selbst erfolgen.

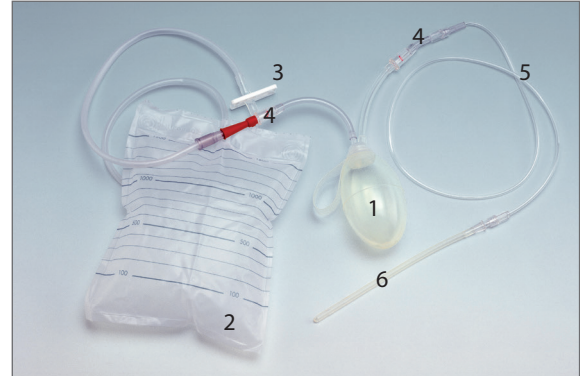


Abbildung 14. B. Set für die Rektale Insufflation, standardisiert gemäß dem Medizinproduktegesetz, in Europa 93/42 EWG.

1. Dosierbalg (Silikon)
2. Ozon-Vorratsbehältnis
3. Schließklemme
4. Rückschlagventil
5. Schlauchverbinder (PE)
6. Katheter (PE)

Indikation	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungsfrequenz	Anzahl der Behandlungen
LOKALER EFFEKT					
Colitis ulcerosa	70 – 100 µg/ml	50 ml	3.500 – 5.000 µg	Zuerst täglich, dann 1 – 2x pro Woche	3 – 5, dann wie Proktitis
Proktitis, besonders Stadium I	10 – 25 µg/ml	300 ml 150 ml	3.000 – 7.500 µg	2 – 3x pro Woche	4 Wochen ge- mäß Kontrolle
Anal fistel	10 – 40 µg/ml	10 – 50 ml	Insufflation in den Fistelgang	nach Compliance des Patienten 2x pro Woche	gemäß Kontrolle
SYSTEMISCHER EFFEKT (rektale Insufflation als Alternative zu GEB)					
Generelle Immunschwäche Infektprävention, der Ältere Patient	15 – 20 µg/ml	300 ml	4.500 – 6.000 µg	2x pro Woche	Serie von 10 Behandlungen, 2 – 3x pro Jahr
Arterielle Durch- blutungsstörungen (Stadium II)	20 µg/ml	300 ml	6.000 µg	2x pro Woche	Serie von 10 Behandlungen, 2x pro Jahr
Diabetische Angiopathie	20 – 25 µg/ml	300 ml	6.000 – 7.500 µg	2x pro Woche	in Compliance mit dem Patienten
Komplementäre Onkologie					
vor Chemotherapie und Bestrahlung	15 µg/ml	300 ml 150 ml	4.500 µg 2.250 µg	täglich	6 – 10 Behandlungen
während und nach Chemotherapie oder Bestrahlung	15 µg/ml	300 ml 150 ml	4.500 µg 2.250 µg	2x pro Woche	in Compliance mit dem Patienten
komplementär zu bio- logischen Konzepten	15 µg/ml	300 ml	4.500	2x pro Woche	
Virus-bedingte Erkrankungen und entzündliche Prozesse					
Hepatitis, besonders chronische Form B und C	25 µg/ml	300 ml	7.500 µg	nach Compliance des Patienten 2x pro Woche, dann 2x pro Monat	gemäß Kontrolle aber zumeist 6 – 12 Monate
Herpes zoster	25 µg/ml	300 ml	7.500 µg	2x pro Woche	gemäß Kontrolle
Rheumatoide Arthritis	20 – 25 µg/ml	300 ml	6.000 – 7.500 µg	2x pro Woche	in Compliance mit dem Patienten

Tabelle 14. Rektale Ozon-Applikation. Behandlungskonzepte

2.3 Kleine Eigenblutbehandlung

Mit der unspezifischen Immunaktivierung, wie bei der intramuskulären Eigenblutbehandlung nach Bier (K.A. Bier 1861-1949, Chirurg in Berlin), ist die kleine Ozon-Eigenblutinjektion eher einer Autovakzine vergleichbar und nicht unbedingt ozonspezifisch.

Indikationen

- Akne vulgaris
- Allergien
- Adjuvant in der komplementären Onkologie
- Immunaktivierung

2.3.1 Die klassische Form der Kleinen Ozon-Eigenblutbehandlung

Man füllt eine 30 ml ozonfeste, sterile Einmalspritze mit etwa 10 ml eines Ozon-Sauerstoff-Gemisches einer Konzentration von ca. 10 µg/ml, fügt hierzu 3 bis 5 ml Eigenblut, das nach kräftigem Vermischen und Schütteln intramuskulär injiziert wird (ozonfestes, steriles Einmalmaterial). Konzentrationsbereich: 10 – 20 µg/ml, siehe Tabelle 15.

Völlig anders als bei den systemischen Behandlungen in Form der GEB und RI, wird das Blut hämolysiert und fragmentiert und provoziert so bei intramuskulärer Verabreichung eine unspezifische Immunantwort.

2.3.2 Kleine Eigenblutbehandlung über Cluster-Blut

Über Blut-Clusterbildung mithilfe des „Foamake“-Systems nach Beller lässt sich die Kleine Eigenblutbehandlung noch optimieren: 2 ml Patientenblut werden mechanisch über die spiralförmig angeordneten scharfen Peaks des FOAMAKE in Abbildung 15 vollständig hämolysiert, es bilden sich Blut-Cluster. Über eine dritte Spritze, kombiniert mit dem Hämolyse-Blut, lässt sich nun durch mehrfaches Hin- und Herschieben

der Spritzenkolben eine optimale Ozonisierung des degenrierten Blutes erzielen, das, i.m. verabreicht, zu der gewünschten unspezifischen Immunantwort führt. Es dürfen nur ozonfeste Spritzen eingesetzt werden (Beller 2008).

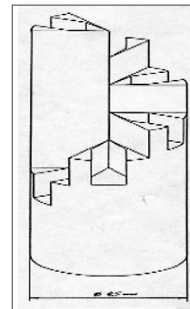
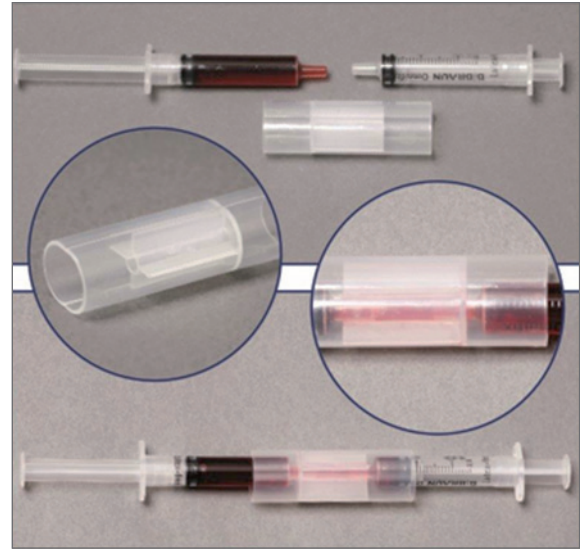


Abbildung 15. „Foamake“-System als optimierte Form der Kleinen Eigenblutbehandlung (Beller 2008)

Indikation	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungs-Frequenz
Akne, Furunkulose	10 – 20 µg/ml	10 ml	100 – 200 µg	1x pro Woche (max. 2x pro Woche)
Allergien	20 µg/ml	10 ml	200 µg	1x pro Woche
Additiv in der Ca-Therapie	10 – 20 µg/ml	10 ml	100 – 200 µg	1x pro Woche

Tabelle 15. Kleine Eigenblutbehandlung. Therapiekonzepte

3. TOPISCHE APPLIKATIONEN

Die keimtötende Wirkung des Ozons hat man bereits im 1. Weltkrieg zur Desinfektion von infizierten Wunden in Form der lokalen Ozonbehandlung gekannt und eingesetzt (A. Wolf 1915), um Amputationen zu reduzieren. Mit Kenntnis der pharmakologischen Grundlagen nutzen wir heute im Anschluss an die Wundreinigung den wundheilenden Effekt des Ozons bei niedrigen Ozonkonzentrationen in Form der lokalen Wundbegasung, Einsatz von Ozonwasser und Ozoncrem (Ozonide).

Indikationen

- Externe Ulcera (Ulcus cruris, Decubitus)
- Verbrennungen, besonders superinfizierte
- Hautläsionen
- Lokale Infektionen (Schmierinfektionen, Herpes simplex, Herpes zoster, Mycosen)
- Augenverletzungen und Infektionen

Applikationen

- Ozonwasser (akute Behandlung: bei frischen Verletzungen, Verbrennungen, Ulzerationen oder intraoperativ zur Spülung)
- Druckfreie Behandlung im ozonfesten Kunststoffbeutel in Form des transcutanen Gasbades (Ulcus cruris, Diabetische Gangrän, Vasculitis)
- Unterdruckbegasung nach Werkmeister (z. B. Decubitus, Diabetische Gangrän)

- Ozoncrem (Ozonide, "Ozon-Peroxide") für einen Langzeiteffekt: z.B. bei Verletzungen und Verbrennungen)

Zur Behandlung infizierter Wunden im ozonfesten Kunststoffbeutel oder im Underdruckverfahren werden zunächst zur Wundreinigung und raschen Desinfektion hohe Ozonkonzentrationen von 70 – 100 µg/ml eingesetzt; das gesamte Wundareal zuvor mit Wasser gut befeuchten, trockenes Ozon wirkt nicht! Auch Konzentrationen < 40 µg/ml sind natürlich bakterizid, fungizid und virustatisch, erfordern jedoch eine längere Behandlungszeit, die häufig nicht zur Verfügung steht. Unmittelbar nach der Wundreinigung, Beginn der Epithelisierung und Granulation, muss die Ozonkonzentration drastisch gesenkt werden auf Konzentrationen ≤ 20 µg/ml mit den Zellstoffwechsel-aktivierenden, also wundheilungsfördernden, immunmodulatorischen Effekten des Ozons. Lokale Ozonbehandlungen in Form der Unterdruckbegasung oder des transcutanen Gasbades sind niemals nur eine Monotherapie, alle anderen für den Behandlungsverlauf und den Patienten erforderliche Maßnahmen müssen gemäß den gültigen Richtlinien weitergeführt werden. Neben dem Ozoneffekt trägt bei der Unterdruckbegasung zusätzlich ein milder Unterdruck mit einer bemerkenswerten lokalen Hyperämie zum Heilungserfolg bei; die Dosierungen und Behandlungskonzepte sind in Tabelle 16 zusammengestellt.

3.1 Die Ozon-Unterdruckbegasung nach Werkmeister

Für lokal begrenzte Wunden hat sich eine 2 bis 10 minütige Dauerbegasung in Form der Ozon-Unterdruckbegasung in einer Saugglocke bewährt, wobei das Ozon-Sauerstoff-Gemisch kontinuierlich in der eingestellten Ozonkonzentration in einer Kunststoffglocke über den zu behandelnden, mit Wasser gut angefeuchteten Körperteil strömt, das Restozon abgesaugt und katalytisch zu O₂ reduziert wird. Der Unterdruck ist dabei so zu wählen, dass die Glocke von allein haftet und für den Patienten eine geringstmögliche Belastung auftritt (Werkmeister 1995).

Der Unterdruck ist je nach Patienten und Zustand der Wunde individuell einstellbar, das Prinzip der Ozon-Unterdruckbegasung nach Werkmeister zeigt Abbildung 16; es ist insbesondere bei Dekubitus, Strahlenschäden und Fisteln wirksam.

Ist, wie im Falle einer diabetischen Vorfußgangrän, die Glocke nur schlecht anzusetzen, eine Unterdruckbehandlung aber angezeigt, so bietet sich ein Unterdruckstiefel an, in den das Bein problemlos hineingeschoben werden kann; oberhalb des Knies wird eine gasdichte Abdichtung angebracht und die Behandlung entsprechend der Saugglocken-Methode durchgeführt, in der Regel mit einer systemischen Behandlungsform kombiniert (Rokitansky 1981).

Indikation	Ozon-Konzentration	Methode	Zeit	Behandlungs-Frequenz
Dekubitus zu Beginn	80 – 100 µg/ml	Unterdruckglocke	2 – 10 min	zuerst täglich, dann 1 – 2 x pro Woche
nach Wundreinigung	20 – 30 µg/ml			
Diabetische Gangrän zu Beginn	80 – 100 µg/ml	Unterdruckstiefel oder ozonfester Kunststoffbeutel	10 – 20 min	zuerst täglich, dann 1 – 2x pro Woche
nach Wundreinigung	20 – 30 µg/ml			
Ulcus cruris Wundreinigung zu Beginn	80 – 100 µg/ml	ozonfester Kunststoffbeutel kein Unterdruck	10 – 20 min	zuerst täglich, dann 1 – 2x pro Woche
Wundheilung	20 – 30 µg/ml	Ozonwasser-Kompressen + Spülen mit Ozonwasser	1 – 5 min	mehrfach täglich
Verbrennungen Stadium I / II	20 – 30 µg/ml	Kunststoffbeutel,	10 – 20 min	zuerst 1 – 2x pro Tag
		Ozonwasser-Kompressen + Spülen mit Ozonwasser	1 – 5 min	mehrfach täglich

Tabelle 16. Topische Ozonapplikationen. Behandlungskonzepte

3.2 Das transkutane Ozon-Gasbad im ozonresistenten Kunststoffbeutel

Zur Behandlung venöser Ulcera, großflächiger, superinfizierter Wunden, z.B. auch am Körperstamm, bietet sich der Einsatz von ozonfesten Kunststoffbeuteln bzw. ozonfesten Folien mit Einlassventil an, siehe Abbildung 16 D.

Der Kunststoffbeutel wird über die gut mit Wasser angefeuchtete Extremität gezogen, mit Hilfe eines Klettbandes gasdicht verschlossen und evakuiert, um anschließend mit dem Ozon-Sauerstoff-Gemisch der entsprechend gewünschten Konzentration aufgefüllt zu werden. Eine Umspülung des Ulcus bzw. der zu behandelnden Extremität ist ausreichend, das heißt der Beutel sollte nicht prall gefüllt sein und nach einer Einwirkungszeit von ca. 15 Minuten wieder entleert werden. Das Restozon muss mit Hilfe eines effektiven Katalysatorsystems in Sauerstoff rückverwandelt werden, um eine Belästigung der Atemwege vollständig zu vermeiden. Alle mit dem Patienten in Berührung kommenden Materialien sind Einmalartikel, ozonresistent und biokompatibel.

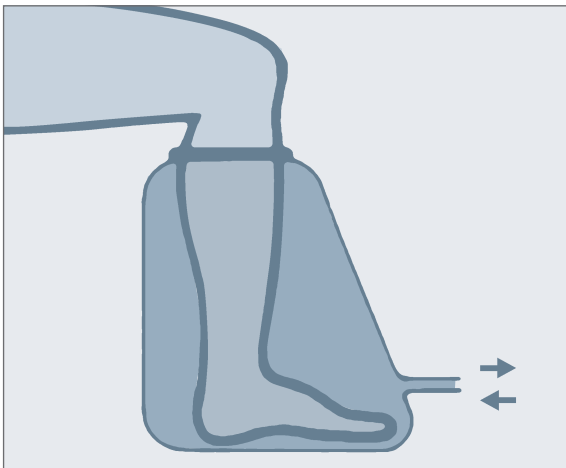


Abbildung 16 D. Extremitätenbehandlung im ozonfesten Kunststoffbeutel.

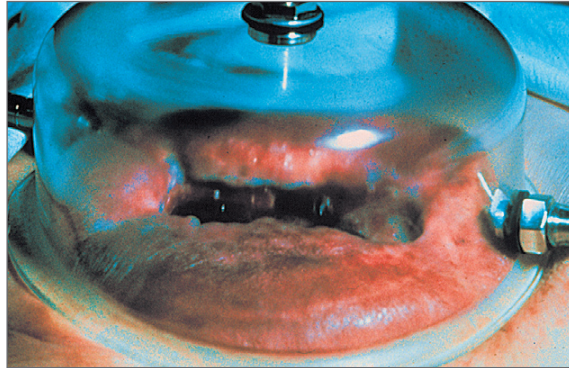


Abbildung 16. A. Ozon-Unterdruckbegasung „Cupping“

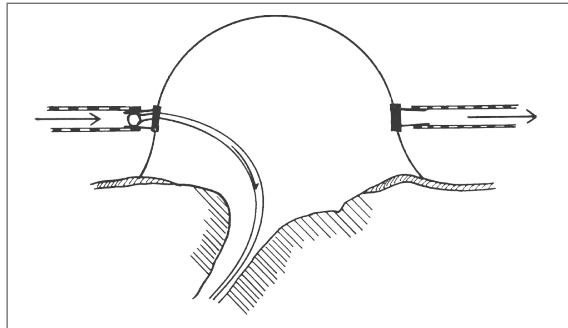


Abbildung 16 B. Ozon-Insufflation in Fistelgänge unter Verwendung der Saugglocke schematisch

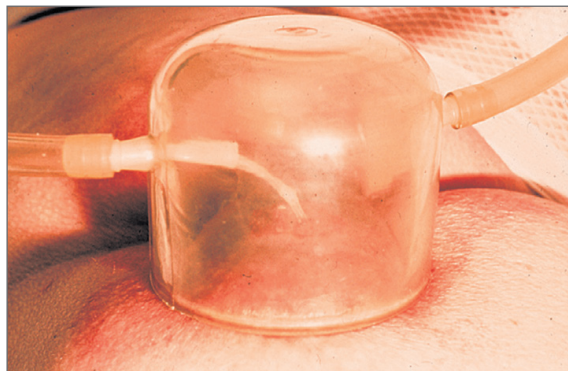


Abbildung 16 C. Fistelinfiltration mit einem kontinuierlichen Ozon-Sauerstoff-Gasfluss bei leichtem Unterdruck mithilfe der Saugglocke (Werkmeister 1995, 1997)

3.3 Der Einsatz von Ozonwasser

Für die topische Anwendung bei allen infizierten Wunden, frischen, chirurgisch versorgten Verletzungen, gewinnt der Einsatz von ozoniertem Wasser zunehmend an Bedeutung. In wässrigem Medium ist das polare O_3 -Molekül physikalisch gelöst, umgeben von polaren Wassermolekülen in optimaler Form zur lokalen Behandlung. Man verwendet in der Regel frisch hergestelltes Ozonwasser in Aqua bidestillata, das bei Zimmertemperatur und Normaldruck maximal 24 μg Ozon pro ml Wasser aufnimmt. Bei Hautkontakt reagiert Ozon unmittelbar, während die Ozonide in der Ozoncreme einen Langzeiteffekt zeigen. Ozonwasser, z.B. in Form von Kompressen, führt zu einer raschen und erheblichen Schmerzlinderung, wirkt desinfizierend und antiinflammatorisch bei akuten und chronischen Wunden mit und ohne Infektion. Es aktiviert den Zellstoffwechsel mit einem Anstieg an ATP und darauf folgender Repolarisation noch regenerierbarer Zellen in nächster Umgebung der Läsion: perifokale Ödeme bilden sich zurück.

In der Zahnmedizin sollte Ozon immer in Form von Ozonwasser eingesetzt werden, aufgrund seiner desinfizierenden Fähigkeit (trockenes Ozon desinfiziert nicht!) hat es einen weiten Einsatzbereich in der Parodontologie, besonders aber in der Oralchirurgie, die Wundheilung wird erheblich beschleunigt.

Indikationen

- Lokale Infektionen
- Ulcus cruris
- Decubitus
- Mycosen
- Herpes simplex, Herpes zoster
- Verbrennungen, superinfizierte Verbrennungen
- Intraoperative Berieselung zur Desinfektion
- Augenverletzungen und Infektionen
- Operationsnarben (primäre oder sekundäre)
- Ödeme, traumatischen oder bakteriellen Ursprungs

Methodik und Dosierung

1 Liter, möglichst frisches Aqua bidestillata wird in einer Wassersäule von 40 cm über einen Zeitraum von 10 bis 15 min. mit einem Ozon-Sauerstoffgasgemisch durchperlt, mit Ozonkonzentrationen $> 100 \mu\text{g/ml}$ reichen 5 min, mit kleiner Konzentrationen von 60-80 $\mu\text{g/ml}$ steigt die Ozonierungszeit auf 10 – 15 min an, um bei Raumbedingungen eine Ozonkonzentration von etwa 20 μg Ozon pro ml Wasser zu gewährleisten. Je feiner die Gasblasen, desto effektiver die Ozonkonzentration pro ml Wasser.

Überdosierungen mit Ozonwasser sind ausgeschlossen, da die Löslichkeit des Ozons in H_2O bei obigen Bedingungen auf ca. 24 $\mu\text{g/ml}$ limitiert ist.

Wasserqualität und Halbwertszeiten

Die Ozonkonzentrationen und der Ozonzerfall in Wasser sind extrem abhängig von Wasserqualität, Temperatur, Ozonkonzentration im Generatorgas, von Druckverhältnissen, Material, Form und Höhe der Wassersäule. Die Versuchsanordnung findet man in Abbildung 17, einige Messergebnisse in Abbildung 18.

In frisch destilliertem Wasser (doppelt destilliert) mit einer Leitfähigkeit von $\lambda \leq 0,05 \mu\text{S/cm}$ konnte eine Halbwertszeit bei 20 °C und 101,3 kPa von etwa 10 Stunden gemessen werden, im Kühlschrank verlängert sie sich auf mehrere Tage. In der Praxis hat das Wasser im Normalfall eine wesentlich geringere Qualität, so dass mit erheblich verkürzter Halbwertszeit von Ozonwasser zu rechnen ist, das Wasser sollte von daher stets frisch aufbereitet werden.



Abbildung 17. Ozoniertes Wasser, Messanordnung OZONOSAN 1. Sauerstoff 2. Ozongenerator 3. Wassersäule 4. Konzentrationsmessgerät

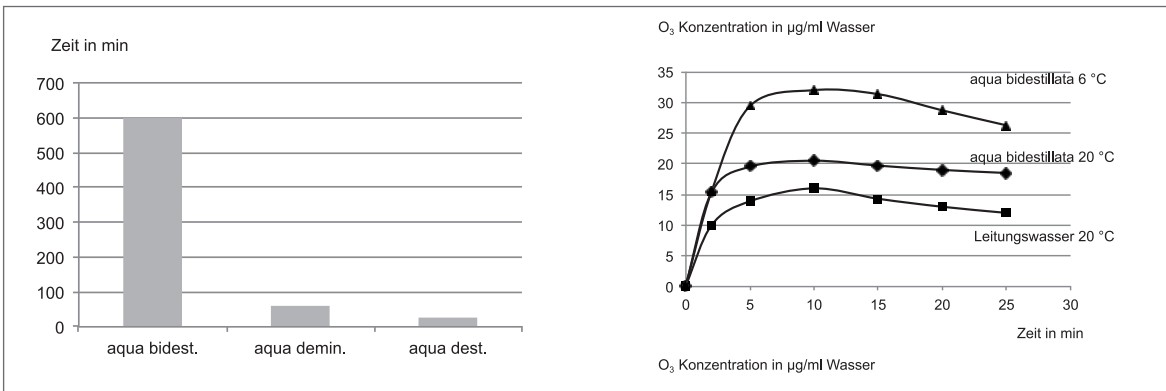


Abbildung 18 A. Ozon Halbwertszeit in min in Abhängigkeit von der Wasserqualität, ausgedrückt als Leitfähigkeit: Aqua bidestillata: $\lambda = 0,05 \mu\text{S/cm}$, Aqua demineralisata: $\lambda = 1,35 \mu\text{S/cm}$, Aqua destillata: $\lambda = 2,05 \mu\text{S/cm}$

Abbildung 18 B. Ozonkonzentration im Wasser in Abhängigkeit von Ozonierungszeit, Wasserqualität und Temperatur

3.4 Ozon-Creme, Ozonide und Peroxide

Als Reaktionsprodukt von Ozon mit isolierten Doppelbindungen ungesättigter Fettsäuren, wirken Ozonperoxide und Ozonide, wie Ozon selbst, desinfizierend und stimulieren die Wundheilung, wie dies bei Verbrennungen und mechanischen Verletzungen im Tiermodell statistisch signifikant nachgewiesen wurde (Schulz 1981).

In der Ozoncreme OXAKTIV ist der erste Reaktionsschritt des Ozons mit der isolierten Doppelbindung der Ölsäure zu Trioxolan nach einem besonders Verfahren stabilisiert, durch Stabilitätstests bei Zimmertemperatur über 36 Monate bestätigt (Viebahn et al. 2003), die Zusammensetzung ist in Abbildung 19 formuliert.

Diese neue Konzeption der Ozoncreme mit antiinflammatorischem und „antiaging“ Effekt wird in der Kosmetik genutzt: In Kontakt mit der Haut, bilden sich durch Reaktion mit Wassermolekülen kurzlebige Hydroxy-Hydroperoxide, wie von der systemischen Reaktion des Ozons bekannt (siehe Kapitel I.3.1 und IV) und formelmäßig in Abbildung 20 aufgezeichnet.

Über die Stimulation des Zellstoffwechsels lassen sich die enzymatischen Antioxidantien regulieren, freie Radikale abfangen und deaktivieren, Prozesse, die das Gewebe regenerieren und revitalisieren und als Schutzmechanismus vor beschleunigten Alterungsprozessen (antiaging) dienen.

Aufgrund der bakteriziden und fungiziden Wirkung des „Aktiv-Sauerstoffes“ nach dem biologischen Prinzip der Zellen sind keine Konservierungsstoffe erforderlich, eine hohe Hautverträglichkeit ist gewährleistet, allergische Reaktionen konnten nicht beobachtet werden. Eine klinisch kontrollierte Studie mit 72 Patienten bei Tinea pedis mit dem Aktiv-Sauerstoff-Komplex „Trioxolan“ zeigt gute Ergebnisse ohne jegliche Irritation oder Nebenwirkung, die Ergebnisse bringt Abbildung 21 A: als klinische Bewertung der Vesikulation, Abbildung 21 B eine gesamte klinische Bewertung im Vergleich zu dem handelsüblichen Wirkstoff Clotrimazol.

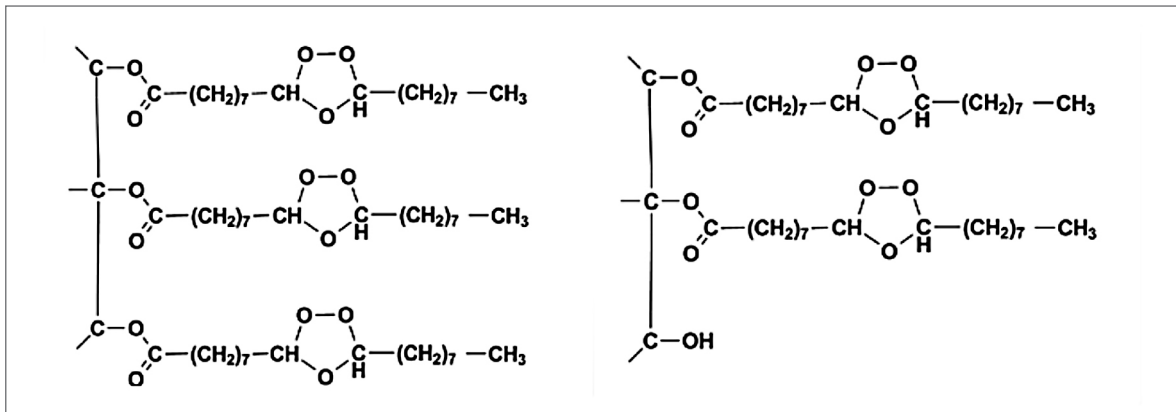


Abbildung 19. A. Ozonide der Ölsäure als Beispiel: Trioxonid und Dioxonid

	R1	R2	Menge in %	Anzahl -C=C-
Ölsäure	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	-(CH ₂) ₇ - COOR*	56,0 – 85,0	1
Linolsäure	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₇ - COOR*	3,5 – 20,0	2
Palmitoleinsäure	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₆ - COOR*	≤ 3,5	1
Linolensäure	CH ₃ -CH ₂ -	-(CH ₂) ₇ - COOR*	≤ 1,5	3
Erucasäure	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	-(CH ₂) ₁₁ - COOR*	≤ 0,1	1

R* = Triglyzeride

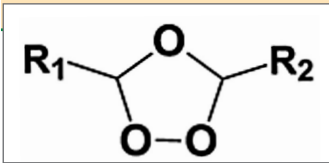


Abbildung 19. B. Zusammensetzung der Ozonide in der OXAKTIV Ozon-Creme

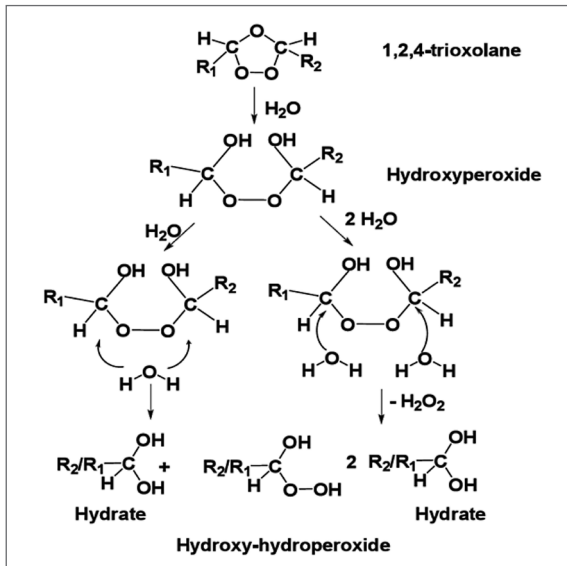


Abbildung 20. Reaktionen des Trioxolan bei Hautkontakt

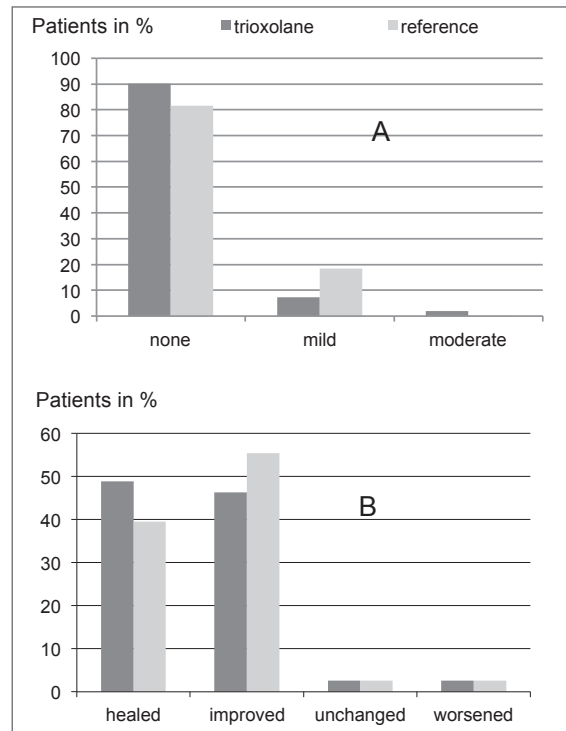


Abbildung 21. Kontrollierte Klinische Studie bei Tinea pedis mit 76 Patienten im Vergleich zu Clotrimazol als handelsüblichem Wirkstoff. A. Vesikulation nach 3 Wochen B. Klinische Gesamtbewertung nach 3 Wochen

3.5 Die intraartikuläre Ozoninjektion

Intraartikuläre Ozoninjektionen mit dem Schwerpunkt Knie- und Schultergelenk haben sich bei akuten und chronischen, schmerzhaften Gelenkerkrankungen als sinnvoll erwiesen. In der orthopädischen Praxis stellt diese Behandlungsmethode eine probate Möglichkeit, um eine rasche Schmerzlinderung, Entzündungshemmung und eine Steigerung der Beweglichkeit zu erreichen.

Indikationen

- Rheumatische und degenerative Symptome bei entzündlichen und traumatischen Gelenkerkrankungen (Arthrose, Arthropathien)
- Aktivierte Gonarthrosen, akute Schultergelenkerkrankungen mit teilweise aufgehobener Bewegungsfunktion (Schulterteilsteife und Schultersteife);
- chronische Schultergelenkerkrankungen mit Kalzifizierungen und endgradig schmerzhaften Bewegungseinschränkungen.

Intraartikuläre Ozoninjektionen werden komplementärmedizinisch bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen sowie

bei Sportverletzungen sinnvoll mit der Großen Ozon-Eigenblutbehandlung kombiniert.

Durchführung

Die Standard-Injektionspunkte können zuvor mit einem Lokalanästhetikum infiltriert werden, für Schulter- und Kniegelenke verwendet man ein Volumen von etwa 20 ml und Ozonkonzentrationen von 10 – 20 µg/ml bzw. sehr kleine Konzentrationen von 2 – 11 µg/ml für periartikuläre und subkutane Infiltrationen (Tabelle 17).

Gelenkinjektionen erfordern zur Infektprävention besondere aseptische Kautelen; empfohlen seien die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie, die in praktisch allen Ländern gleich oder sehr ähnlich sind und als Grundlage der Vorgehensweise in Tabelle 18 dienen.

Zusätzlich muss das Ozongerät gereinigt und mit einem geeigneten und gelisteten Desinfektionsmittel Oberflächen-desinfiziert werden, sobald es mit Blut kontaminiert ist, besondere Vorschriften oder Empfehlungen des Geräteherstellers sind zu beachten. Eine regelmäßige Wartung der Gerätschaften dient der hygienischen und allgemeinen Sicherheit von Patient und Praxispersonal.

Indikation	Applikationsform	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungsfrequenz
Arthrose	intraartikulär	7 – 20 µg/ml	1 – 20 ml	7 – 400 µg	1 – 2x pro Woche
	periartikulär	2 – 10 µg/ml	2 – 5 ml	4 – 50 µg	
Kniegelenk	intraartikulär	10 – 20 µg/ml	5 – 20 ml	50 – 400 µg	1 – 2x pro Woche
Schultergelenk	intraartikulär	10 – 20 µg/ml	5 – 20 ml	50 – 400 µg	1 – 2x pro Woche
Fingergelenk	intraartikulär	10 – 20 µg/ml	1 – 2 ml	10 – 40 µg	1 – 2x pro Woche

Tabelle 17. Intraartikuläre Injektionen. Behandlungskonzepte.

Gelenk-Injektionen erfordern zur Infektprävention besondere aseptische Kautelen!

(s.a. Richtlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie)

Cave: allgemeine oder lokale Infektion sowie Hautschäden in der Umgebung der Einstichstelle

- hygienische Händedesinfektion mit einem RKI/DGHM-gelisteten Präparat auf Alkoholbasis. Beachtung der Einwirkzeit von > 30 Sekunden, bei Verdacht z.B. auf HBV-, HCV-Träger von 5 min oder besser: sterile Einweg-Schutzhandschuhe
- alternativ: chirurgische Händedesinfektion, sterile Schutzhandschuhe, sterile Schutzkleidung, sterile Abdeckung (z.B. bei Berührung der Haut über dem zu injizierenden Gelenk)
- Hautdesinfektion des Hautareals um die Injektionsstelle mit einem RKI/DGHM-gelisteten Hautdesinfektionsmittel auf Alkoholbasis durch sattes Einsprühen und Verreiben mit einem sterilisierten Mulltupfer. Einwirkzeit von > 1 Minute beachten.
- Entnahme des Ozon-Sauerstoff-Gasgemisches mit einer sterilen, silikonisierten Einmalspritze über einen aufgesetzten Bakterienfilter am Teflonventil des Ozongerätes
- Gelenkinjektion des Ozon-Sauerstoff-Gasgemisches unter Verwendung einer sterilen, dünnen, langen Einmalkanüle, wie z.B. 0,8 x 40 mm (Gr. 2) oder 0,6 x 60 mm
- Abdeckung der Injektionsstelle mit (sterilem) Wundschnellverband

Tabelle 18. Aseptische Vorgehensweise bei intraartikulären Ozon-Injektionen (Beck et al. 1998).

3.6 Subkutane und intrakutane Applikation

Indikationen

- Painmanagement
- Triggerpunkte, Akkupunkturpunkte
- Herpes zoster
- Triggerpunkte in Kombination mit einem Lokalanästhetikum (Neuraltherapie)
- Tonalgetische Systeme

Ozonkonzentrationen: 2 – 5 µg/ml ohne Lokalanästhetikum (kleine Ozonkonzentrationen ohne jegliche Irritation), 10 – 15 µg/ml mit Lokalanästhesie (Balkanyi 1999, Fahmy Z. 2017).

3.7 Intradiskale Injektionen

Intradiskale Injektionen bei Bandscheibenvorfällen dürfen nur unter CT-Kontrolle vorgenommen werden und sind Kliniken und Fachpraxen mit entsprechenden bildgebenden Verfahren vorbehalten (Steppan, Muto et al. 2010 Metaanalysis, Alexandre et al. 2012).

4. KONTRAPPLIKATIONEN

4.1 Hyperbare Ozon-Eigenblutinfusionen

Wie in Kapitel I.3.3 erwähnt, sind hyperbare Ozon-Eigenblutinfusionen als Variante der Großen Ozon-Eigenblutbehandlung abzulehnen; wenn es in den letzten 20 Jahren zu Zwischenfällen kam, war immer eine hyperbare Infusion beteiligt.

4.2 Hoch-Dosis Ozontherapie

Anfang 2017 tauchte eine weitere Form der hyperbaren Ozon-Eigenblutinfusion auf, nämlich als Hochdosistherapie: 200 ml Blut werden mit 200 ml Ozon und einer Konzentration von 70 µg/ml unter Druck angereichert und dies in nur einer Sitzung 10x wiederholt, von Lahodny für Krebspatienten besonders empfohlen (Lahodny 2017). Nota bene: Ozon Konzentrationen ≥ 60 µg/ml sind toxisch, zusätzlich mit einer Hämolyserate von $\geq 30\%$ (Wagner et al.1991), wir wissen nichts über die Aktivierung des Kernfaktors Nrf2 in Tumorzellen unter diesen Ozonkonzentrationen: biologische Nrf2-Level zeigen einen präventiven, hohe Nrf2-Werte einen tumorfördernden und metastasierenden Effekt (Kansanen et al. 2013).

Die hohen Ozonkonzentrationen $100 \geq c \geq 50$ µg/ml ("antibiotischer Effekt") sind für die toxische Behandlung infizierter Wunden reserviert, siehe Kapitel IV. 7.

4.3 Ozonisierung von Standard-Infusionslösungen

Leider ist das Oxidationspotential des Ozons hoch genug, um Glukose, Chlorid oder Bromid in einer Standard-Infusionslösung zu oxidieren und in erheblichem Maße zu Gluconsäure, OCl^- , ClO_3^- , OBr^- und anderen Beiprodukten zu führen. Physikalisch gelöstes Ozon, wie wir dies von Aqua bidest kennen, existiert unter Raumtemperatur oder biologischen Bedingungen also nicht in Infusionslösungen (Levanov et al. 2012).

Die in Russland gebräuchliche Methode unterscheidet sich hiervon vollständig: sehr, sehr kleine Ozonkonzentrationen werden simultan mit einer Kochsalzlösung infundiert.

4.4 Direkte, intravasale Gasinjektionen

Direkte intravenöse Injektionen von Ozon-Sauerstoff-Gasgemischen sind strikt abzulehnen, intraarterielle werden nicht empfohlen.

KAPITEL III

INDIKATIONEN DER NIEDRIG-DOSIS OZON-ANWENDUNG

1. DIE RATIONALE
2. KLINISCHE BEWERTUNG UND EVIDENZKLASSIFIZIERUNG DER SYSTEMISCHEN OZONANWENDUNGEN
3. CHRONISCH ENTZÜNDLICHE ERKRANKUNGEN
 - 3.1 Rheumatoide Arthritis RA
 - 3.1.1 Präklinik
 - 3.1.2 Klinische Studien
 - 3.2 Entzündliche Gelenkerkrankungen
 - 3.3 Entzündliche Gefäßerkrankungen
 - 3.3.1 Angiopathien, insbesondere diabetische Angiopathien und periphere arterielle Durchblutungsstörungen
 - 3.3.2 Cerebrale Durchblutungsstörungen
 - 3.3 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
 - 3.3.1 Colitis
 - 3.3.2 Morbus Crohn
4. OZON UND PRÄVENTION
 - 4.1 Präklinische und klinische Studien
 - 4.2 Alterungsprozesse
 - 4.2.1 Alterungsprozess bei gesunden Tieren unter dem Einfluss systemischer Ozonbehandlung
 - 4.2.2 Altersbedingte Makuladegeneration
 - 4.2.3 Generelle Revitalisierung bei älteren Patienten
 - 4.3 Detoxifikation - Biotransformation

KAPITEL III

INDIKATIONEN DER NIEDRIG-DOSIS OZON-ANWENDUNG

5. OZON IN DER KOMPLEMENTÄREN ONKOLOGIE

6. INFEKTIONEN UND VIRUSBEDINGTE ERKRANKUNGEN
 - 6.1 Hepatitis
 - 6.2 Herpes simplex und Herpes zoster

7. SCHMERZTHERAPIE
 - 7.1 Intradiskale Ozoninjektionen bei Bandscheibenvorfällen
 - 7.2 Myofasciales Schmerzsyndrom

8. CHRONISCHE, SCHLECHT HEILENDE WUNDEN
 - 8.1 Diabetische Gangrän, siehe Kapitel III. 3.3
 - 8.2 Decubitus
 - 8.3 Unterdruckbegasung in der postoperativen Wundbehandlung
 - 8.4 Chronische Wundheilungsstörungen nach Bestrahlung im Mund-, Kiefer und Gesichtsbereich
 - 8.5 Verbrennungen

9. OZON IN DER ZAHNMEDIZIN

10. KONTRA-INDIKATIONEN

III DIE INDIKATIONEN DES NIEDRIG-DOSIS KONZEPTES

1. DIE RATIONALE

Seit die Indikationen klar definiert, die Applikationsformen weitestgehend standardisiert und die Wirkmechanismen fundiert sind, hat sich das Niedrig-Dosis Konzept der Ozontherapie als ein etabliertes komplementäres Behandlungskonzept bei chronisch entzündlichen Erkrankungen oder solchen, die mit einer chronischen Entzündung einhergehen, erwiesen.

Allen chronisch entzündlichen Prozessen ist ein Phänomen gemeinsam: hoher oxidativer Stress mit einem Überschuss an ROS (Reactive Oxygen Species) wie radikalischen und nicht radikalischen Oxidantien, einer reduzierten antioxidativen Kapazität und Immundysbalance, die ihrerseits entzündliche Prozesse initiieren und aufrechterhalten. Niedrig konzentriertes und dosiertes Ozon, sys-

temisch als GEB oder RI appliziert, induziert eine Bioregulation, wie als Übersicht in Abbildung 12 schematisch skizziert, und deren Pharmakodynamik und Kinetik in Kapitel IV diskutiert wird: Die Schlüsselstellung nimmt die Reduktion des „Ozonperoxids“ durch Glutathion GSH ein, die eine Signalübertragung über verschiedene Kernfaktoren, z.B. Nrf2, einleitet und zu einer Hochregulation der enzymatischen Antioxidantien bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, zu einer Downregulation bei akuter Entzündung führt. Als unmittelbare Folge sinkt der oxidative Stress. Demselben Informationsprinzip folgend, messen wir in immunkompetenten Zellen, über Kernfaktoren wie NfκB vermittelt, eine Immunmodulation, Hochregulation bei Immundefizit oder eine Downregulation etwa bei Rheumatoider Arthritis.

Zusätzlich zu den indikationsbezogenen klinischen Parametern lässt sich der Behandlungsverlauf durch ozonspezifische Parameter, wie oxidativen Stress und charakteristische Zytokine, in Tabelle 19 als Referenzsubstanzen aufgeführt, messbar verfolgen.

Oxidativer Stress	Antioxidans-Status	Zytokine
TH Total Hydroperoxid MDA Malondialdehyd	total SOD Superoxid-Dismutase	Interleukin IL-1, IL-6
NO Stickstoffmonoxid	GSH reduziertes Glutathion	TNFα Tumor-Necrose-Faktor-α

Tabelle 19. Ozon-spezifische Referenz-Substanzen bei der systemischen Ozonbehandlung

2. KLINISCHE BEWERTUNG UND EVIDENZKLASSIFIZIERUNG DER SYSTEMISCHEN OZON-BEHANDLUNG

Mehr als 11.000 systemische Ozon-Behandlungen in Form der Großen Ozon-Eigenblutinfusion GEB an 577 Patienten und ≥ 47.000 Rektale Anwendungen RI bei 716 Patienten in Form verschiedener Klinischer Studien wurden einer kritischen Klinischen Bewertung nach den Kriterien der Evidence-Based-Medicine unterzogen und klassifiziert. Nach strikten Ausschluss- und Einschlusskriterien blieben 34 Datensätze aus den Ergebnissen der zeitlich unbegrenzten Literaturrecherche in den einschlägigen Datenbanken, für die GEB 21 aus 65 und für die Rektale Insufflation 13 von 34. Aufgeschlüsselt nach Indikationsbereichen findet man in allen Studien statistisch signifikante klinische und/oder pharmakologische Verbesserun-

gen ohne gegenteilige Effekte oder Nebenwirkungen, auf die Einhaltung der Hygiene im Umgang mit Blut und die Verwendung ozonresistenter und biokompatibler Materialien wird verwiesen.

Fasst man die Evidenzklassifizierung unter RCT + CT (randomized controlled trials + controlled trials), also Level Ib und IIa zusammen, so ergeben sich für GEB 12 Studien mit 657 ozonbehandelten Patienten, für RI 6 Studien mit 227 Patienten.

Mit dieser Evidenzbewertung zählen die systemischen Ozonapplikationen, Große Ozon-Eigenblutbehandlung und Rektale Insufflation, zum klinischen Bereich der Evidenz-Basierten Medizin. Beide Applikationsformen sind effektiv, sicher und kostensparend, die indikationsbezogenen Ergebnisse der Klinischen Bewertung sind in Tabelle 20 zusammengestellt (Viebahn et al. 2016).

Indikation	Anzahl der Patienten mit systemischer Ozontherapie		Ergebnis
	GEB	RI	
Diabetische Angiopathia Retinopathie Durchblutungsstörungen	N = 206	155	Statistisch signifikante Verbesserung der klinischen und biochemischen Parameter, keine Nebenwirkungen
Chronische Hepatitis	N = 203	150	Statistisch signifikante Verbesserung der klinischen und biochemischen Parameter, keine Nebenwirkungen
Chronisch entzündliche Erkrankungen, Immunodysbalance Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Chronisch rheumatoide Erkrankungen Chronischer Schmerz	N = 122	307 78	Statistisch signifikante Verbesserung der klinischen und biochemischen Parameter, keine Nebenwirkungen

Tabelle 20. Klinische Bewertung der systemischen Ozonbehandlung in Form der Großen Ozon-Eigenblutbehandlung GEB und der Rektalen Insufflation RI. Indikationsbezogene Datenanalyse

3. CHRONISCH ENTZÜNDLICHE ERKRANKUNGEN

3.1 Rheumatoide Arthritis RA

In den Anfängen der Ozontherapie, als man um die Biochemie und Pharmakologie des Ozons nicht ausreichend wusste, hat man bei Patienten mit RA gelegentlich die GEB mit hohen Konzentrationen und Dosierungen eingesetzt: 6.000 bis 10.000 µg als Gesamtmenge pro Behandlung mit Ozonkonzentrationen von 60 – 80 µg/ml in der Annahme einer immunsuppressiven Wirkung. Stattdessen befinden wir uns im toxischen Konzentrationsbereich mit hoher Hämolyserate; entsprechend unbefriedigend waren die klinischen Ergebnisse, und die Rheumatoide Arthritis verschwand weitestgehend von der Indikationsliste der medizinischen Ozonanwendung.

Mit Kenntnis um die Pharmakologie des Ozons und dessen antiinflammatorische Wirkung bei kleinen Konzentrationen hat sich die Ozonanwendung zu niedrigen Konzentrationen und Dosierungen verschoben, und die Rheumatoide Arthritis als Chronisch Entzündliche Erkrankung erweist sich als exemplarische Indikation für das Niedrig-Dosis-Ozonkonzept. Mit Konzentrationen von 20 – 30 µg/ml (max. 40) und 1.000 µg – 1.500 µg (max 2.000 µg) pro Behandlung erzielt man bemerkenswerte Ergebnisse, statistisch signifikant in präklinischen und klinischen Studien. Zusätzliche intraartikuläre oder periartikuläre Injektionen tragen zur raschen Schmerzlinderung bei.

Prinzipiell sollte die systemische Ozonanwendung als komplementäre Therapie bei der RA angewendet und die synergistischen Effekte mit Basistherapeutika genutzt werden.

Ziel ist die Reduktion dieser Pharmaka und bessere Verträglichkeit durch Aktivierung der Entgiftungsfunktion der Leber.

3.1.1 Präklinik

Eine bemerkenswerte Verbesserung der für die Rheumatoide Arthritis relevanten klinischen Parameter ließ sich im Tiermodell mit der Ozontherapie (intraartikulär) erzielen. Am Beispiel des Arthritis Index in Abbildung 22 A sei dies erläutert: Bis zum Tag 10 steigt der Arthritis Index erwartungsgemäß an; ab Tag 10, an dem die Behandlung der Ozongruppe sowie die der Sauerstoff-Kontrollgruppe beginnt, verbessert sich die RA der Ozon-behandelten Tiere systematisch gegenüber der unbehandelten Kontrolle, die wie die O₂-behandelte Gruppe, einen weiteren Anstieg des Arthritis Index aufzeigt. (León et al. 2013).

Sauerstoff reagiert vollständig anders als Ozon und scheint als Diradikal eher zur Verschlimmerung der Symptome beizutragen, wie man dies im Anstieg der Entzündungsparameter TNF-α mRNA and IL-1β mRNA in Abbildung 22 D erkennen kann.

In der klinischen Studie in Abbildung 23 A – D misst man dieselben Ozoneffekte wie in der Präklinik (Abbildung 22 A – D): eine Hochregulation der Antioxidantien und eine entsprechende Downregulation des oxidativen Stressgeschehens, gleichermaßen werden die kritischen Zytokine IL-1, IL-6 and TNF-α downreguliert.

Die Regulation der mRNA (IL-1 and TNF-α) bestätigt erneut die bioregulatorische Wirkung des Niedrig-Dosis Ozons, auf dem die Guidelines der Ozontherapie beruhen; obwohl selbst ein Oxidans, vermag medizinisches Ozon den Circulus vitiosus der Chronischen Entzündung zu unterbrechen: „Ozon-Peroxide“ als Reaktionsprodukt aus O₃ und ungesättigten Fettsäuren setzen über Oxidation von Glutathion GSH (unter Umgehung von SOD und Katalase) eine Signaltransduktion in Gang und damit, über die Information entsprechender Kernfaktoren wie

Nrf2, eine Regulation der Antioxidantien oder über NFκB eine Regulation der Immunantwort: Pathologische Konzentrationen der stressrelevanten Parameter (H₂O₂, MDA Malondialdehyd, TH Total Hydroperoxide...) nehmen signifikant ab, wie auch IL-1, IL-6, TNF-α, klinische Befunde verbessern sich und die Basismedikation kann reduziert werden.

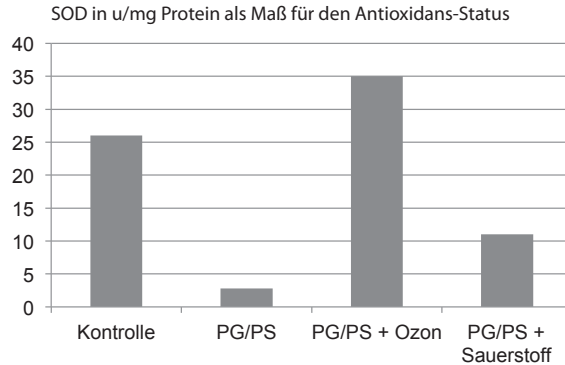


Abbildung 22 B. die Antioxidative Kapazität, hier als SOD in der Milz der Ratte nach 10 intraartikulären Ozonbehandlungen im Vergleich zur Sauerstoff- und PG/PS Kontrollgruppe wie in Abbildung 22 A beschrieben.

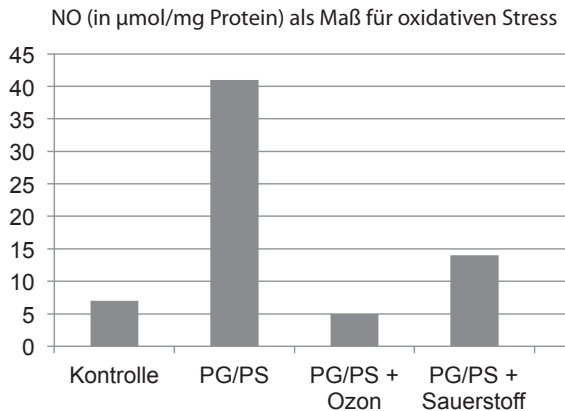


Abbildung 22 C. Oxidativer Stress, hier als NO, in der Milz der Ratte nach 10 intraartikulären Ozonbehandlungen im Vergleich zur Sauerstoff- und PG/PS Kontrollgruppe wie in Abbildung 22 A beschrieben.

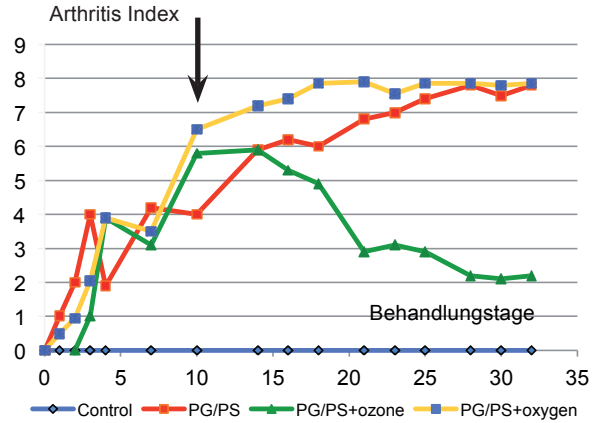


Abbildung 22 A. Verlauf des Arthritis Index (Gelenkschwellung) im Verlauf von 35 Tagen in einer präklinischen Studie im Tiermodell (Ratten n = 20) unter intraartikulärer Ozonbehandlung, 3x pro Woche mit 20 μg/ml und 0,2 ml beginnend am Tag 10. Kontrollgruppe (n = 5) Kanülenstress ohne Injektion. PG/PS (Peptidoglycan/Polysaccharid)-induzierte Rheumatoide Arthritis (n = 15). PG/PS + Ozon: Ozonbehandlung beginnend am Tag 10. PG/PS + Sauerstoff (n = 5): Sauerstoffbehandlung (0,2 ml) beginnend am Tag 10 (Dranguet, León et al. 2013).

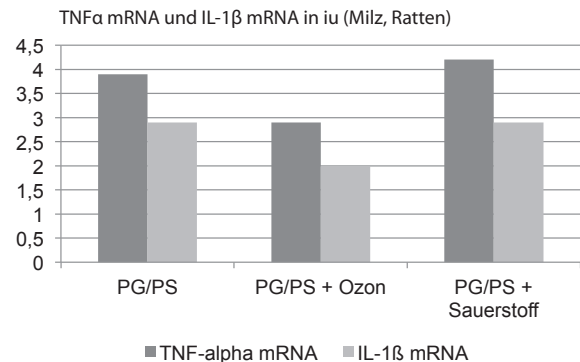


Abbildung 22 D. Downregulation der Entzündungsparameter TNF-α mRNA und IL-1β mRNA, gemessen in Arbeitseinheiten in der Milz der Ratte nach 10 intraartikulären Ozonbehandlungen im Vergleich zur Sauerstoff- und PG/PS Kontrollgruppe wie in Abbildung 22 A beschrieben (Dranguet, León et al. 2013).

3.1.2 Klinische Studien

Alle Patienten der Klinischen Studie (n = 60) erhielten über den gesamten Studienverlauf ihre Standardtherapie (MTX + Ibuprophen + Folsäure), 30 Patienten zusätzlich Ozon als komplementäres Behandlungskonzept: 20 rektale Ozoninsufflation bei einem Volumen von 200 ml mit einer Konzentration von 25 µg/ml in Woche 1, langsam gesteigert auf 40 µg/ml bis zur 4. Behandlungswoche. Klinisch und biochemisch relevante Parameter wurden vor Beginn und nach Abschluss der Behandlung ermittelt. Wie aus dem Verlauf des DAS, Disease activity score, in Abbildung 23 C – D deutlich wird, verläuft die Erkrankung wesentlich günstiger unter komplementärer Ozontherapie (Ozongruppe) als unter alleiniger Standardtherapie (MTX-Gruppe), die antioxidative Kapazität steigt an, der oxidative Stress sinkt, siehe Abbildung 23 A – B (León et al. 2016). Darüber hinaus bestätigt sich der protektive Mechanismus des Ozons vor Leberintoxikation, gut dokumentiert und publiziert (siehe hierzu auch Kapitel IV). So muss Methotrexat als Standard-Antirheumatikum

aufgrund seiner Lebertoxizität häufig, zumindest vorübergehend abgesetzt werden.

In Kombination mit niedrig dosiertem Ozon ließ sich in einer weiteren klinischen Studie (n = 100) der Leberschutzmechanismus durch Ozon anhand des leberspezifischen Enzyms γ -GT wirkungsvoll darstellen (Abbildung 24): alle Patienten standen unter MTX, 50 (Ozongruppe) erhielten zusätzlich Ozon in Form der rektalen Insufflation. Während in der MTX Gruppe (n = 50) die γ -GT weiterhin ansteigt, nimmt dieser Parameter in der Ozongruppe statistisch signifikant ab (León et al. 2017).

Zusammenfassendes Ergebnis

Bei der Behandlung der Rheumatoiden Arthritis hat sich die systemische Ozonbehandlung gemäß Niedrig-Dosis Konzept als ausgesprochen effektiv erwiesen: Die Kombination mit einer Basistherapie führt zu wesentlich besseren klinischen und biochemischen Ergebnissen als die Basistherapie allein, der Leberschutzmechanismus reduziert die Lebertoxizität der Basistherapeutika.

Behandlungsempfehlungen

Große Ozon-Eigenblutbehandlung oder Rektale Insufflation in Ergänzung zur Basistherapie

Große Ozon-Eigenblutbehandlung	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungsfrequenz	Anzahl der Behandlungen
Rheumatoide Arthritis					
akutes Stadium	30 – 35 µg/ml	50 ml (100 ml)	1.500 – 1.750 (3.000 – 3.500) µg pro 100 ml Blut	täglich	gemäß Kontrolle
nicht akutes Stadium	20 – 25 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.250 µg	1x pro Woche, dann jede 2. Woche	in Compliance mit dem Patienten
Rektale Insufflation	25 – 30 µg/ml	150 – 300 ml	3.750 – 9.000	zuerst täglich, dann 2x oder 1x pro Woche	in Compliance mit dem Patienten

Tabelle 21. Rheumatoide Arthritis. Behandlungsempfehlungen

Abbildung 23. Klinische Studie bei Rheumatoider Arthritis (n = 60) mit komplementärer Ozonanwendung. 20 rektale Ozoninsufflationen, Volumen von 200 ml, Konzentrationen von 25 – 40 µg/ml, langsam steigierend entsprechend 5.000 – 8.000 µg pro Behandlung im Verlauf von 4 Wochen.

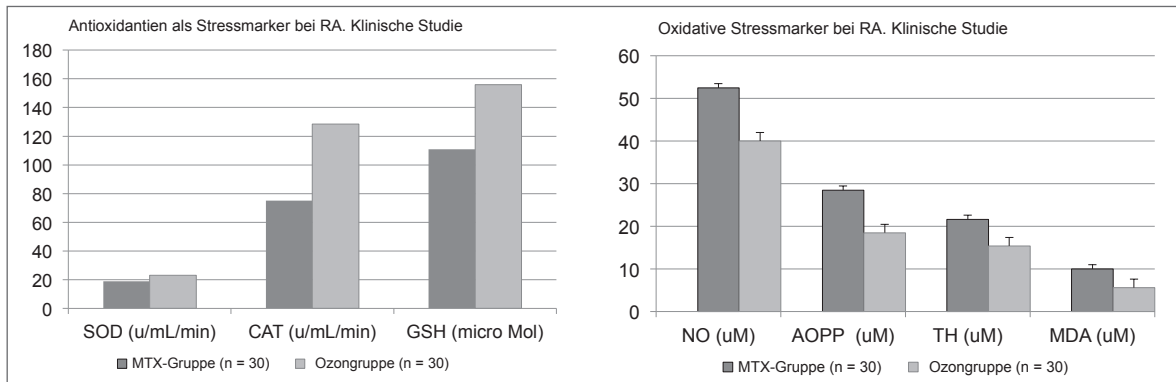


Abbildung 23 A. MTX-Gruppe (n = 30): Basistherapie (MTX, Ibuprofen, Folsäure). Ozongruppe (n = 30), Basistherapie wie MTX-Gruppe plus Ozon. SOD: Superoxid-Dismutase, CAT: Katalase, GSH: reduziertes Glutathion.

Abbildung 23 B. Oxidative Stress Marker
 NO: Stickstoffmonoxid (µMol), AOPP: Advanced oxidated proteins (µMol), TH: total Hydroperoxid (µMol), MDA: Malondialdehyd (León et al. 2016).

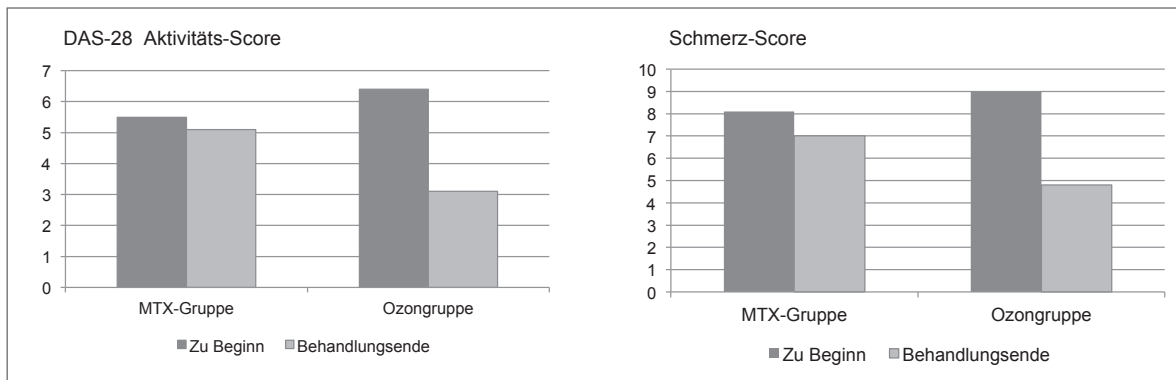


Abbildung 23 C. DAS (Disease activity score) gemäß Europäischer Rheumaliga. MTX-Gruppe (n = 30) mit Basistherapie wie in Abbildung 23 A. beschrieben. Ozongruppe (n = 30) Basistherapie plus rektale Ozoninsufflation wie oben beschrieben. DAS-28: niedrige Aktivität $y \leq 3,2$; moderate Aktivität $3,2 < y \leq 5,1$; hohe Aktivität $y \geq 5,1$ (León et al. 2016).

Abbildung 23 D. Schmerz Score bei 60 RA-Patienten zu Beginn und nach Abschluss der Behandlungsserie von 20 Sitzungen. MTX-Gruppe (n=30) mit Basistherapie (siehe Abbildung 23 A) Ozongruppe (n=30): Basistherapie kombiniert mit rektaler Ozoninsufflation wie oben beschrieben. (León et al. 2016).

γ -GT (u/L) as liver marker in RA

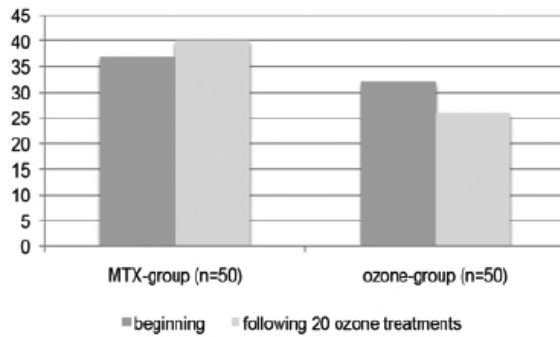


Abbildung 24. Lebertoxizität der Standardtherapie (MTX) in einer kontrollierten Studie bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, hier als γ -GT (γ -Glutamyl Transferase). MTX-Gruppe (n = 50): Metotrexat, + Ibuprophen + Folsäure). Ozon-Gruppe (n = 50): MTX-Gruppe + Ozon. 20 rektale Insufflationen mit 200 ml und Konzentrationen von 25 – 40 μ g/ml, langsam ansteigend im Verlauf von 4 Wochen (Takon, León et al 2017).

3.2 Entzündliche Gelenkerkrankungen

Entzündliche Gelenkerkrankungen zählen zu den klassischen Indikationen des medizinischen Ozons, intraartikuläre Injektionen werden zumeist mit einer systemischen Ozonapplikation kombiniert. Besonders Fahmy hat sich als Rheumatologe bereits in den 1980er Jahren dieser Methode angenommen und die anlässlich des 7. Ozon-Weltkongresses 1985 in Tokio präsentiert (Fahmy 1985).

Die Ergebnisse einer kleinen Pilotstudie mit 38 Patienten hat Siemsen vorgestellt: Bei 6 Patienten mit Schultergelenkerkrankungen waren die intra- und periartikulären Injektionen erfolglos. Alle anderen Patienten zeigten sich mit dem Ergebnis zumindest zufrieden. Je nach Schweregrad der Erkrankung kamen 1 bis 20 Injektionen mit Ozonmengen von 150 µg bis 500 µg Ozon zur Anwendung (Siemsen 1995). In einer groß angelegten Studie mit 326 Patienten berichtet Riva über die Erfolge der intraartikulären Kniegelenkinjektionen mit Ozon-Sauerstoff-Gemischen, die Ergebnisse sind natürlich extrem stadienabhängig: das größte Klientel bilden die Patienten mit Gonarthrosen (n = 242), davon 173 Fälle ohne Knochendeformation und 69 Fälle mit ausgeprägter Knochendeformationen. In der erstgenannten Gruppe nahm 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn die Beweglichkeit des Knies erheblich zu bei gleichzeitiger Abnahme der Schmerzen. Keinen Erfolg sah man bei 47 von 69 Patienten mit Knochendeformation nach einer ersten intraartikulären Ozonserie (10 bis 12 Injektionen im Verlauf von 4 Wochen); eine weitere Serie war nicht indiziert, so dass in diesen Fällen Steroide zur Anwendung kamen.

Die besten Ergebnisse erzielte man bei posttraumatischen Kniegelenkerkrankungen: von 84 Patienten waren bereits 20 % nach einer ersten Ozonbehandlungs-Serie (zweimal wöchentlich mit 20 ml und 10 µg/ml über einen Zeitraum von

5 bis 6 Wochen) vollständig wiederhergestellt und bedurften keiner weiteren therapeutischen Maßnahme, auch nicht nach 2 Jahren bei monatlicher Kontrolle. Bei 80 % der Patienten war das Knie vollständig wiederhergestellt, Elektrophysiotherapie und Massagen als weitere therapeutische Maßnahmen wurden angeschlossen (Riva 1996).

Als Sinnvoll erwiesen hat sich eine Kombination der intraartikulären mit einer systemischen Ozonanwendung, wie dies Calunga in einer kleinen Studie mit 42 Patienten mit Gonarthrose publiziert hat: eine Verbesserung findet man bei 80 % der Patienten nach 12 Monaten. Antioxidative Kapazität und oxidativer Stress als ozonrelevante Parameter werden reguliert, gemessen nach 15 Sitzungen, 2x pro Woche in Form einer intraartikulären Injektion und rektalen Insufflation, siehe Tabelle 22 (Calunga et al. 2012).

	Patienten	Erfolg			Referenz
		Sehr gut	Gut	Verbessert	
INTRAARTIKULÄRE OZONINJEKTIONEN					
Pilot Studie n = 35					Siemsen 1995
Schultergelenk	n = 27		56 %	22 %	22 %
Gonarthrose	n = 8		75 %	25 %	–
Kniegelenk Klinische Studie n = 326					Riva 1989 und 1996
Posttraumatisch	n = 84	20 %	80 %		
Gonarthrose ohne Knochende- formation	n = 173			94%	6% Behandlung abgebrochen
Gonarthrose mit Knochen- deformation	n = 69			32 %	68 %
INTRAARTIKULÄRE INJEKTIONEN + REKTALE OZONAPPLIKATION					
Kontrollierte klinische Studie	n = 42			80 %	Calunga et al. 2012

Tabelle 22. Knie- und Schultergelenkserkrankungen. Klinische Studien

Behandlungsempfehlungen

Intraartikuläre Injektionen* (Knie und Schulter)	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungs-Frequenz	Referenzen
Intraartikulär	10–20 µg/ml	5 – 20 ml	50 – 400 µg	2x bis 3x pro Woche	Fahmy 1985 Siemsen 1995 Riva 1996
Periartikulär	2–10 µg/ml	2 – 5 ml	4 – 50 µg		
in Kombination mit GEB oder RI	20–30 µg/ml	150 – 300 ml bei RI 50 ml bei GEB		Anfangs täglich, dann 2x oder 1x pro Woche	Calunga et al. 2012
* nicht indiziert bei akuter Gelenkentzündung und Gelenkserguss					

Tabelle 23. Behandlungsempfehlungen bei entzündlichen Gelenkserkrankungen. Klinische Studien

3.3 Entzündliche Gefäßerkrankungen

3.3.1 Angiopathien, insbesondere die diabetische Angiopathie und periphere arterielle Durchblutungsstörungen

Im Alltag der ärztlichen Praxis bilden entzündliche Gefäßerkrankungen verbunden mit arteriellen Durchblutungsstörungen, Diabetes Typ 2 und chronisch entzündliche Darmerkrankungen den Hauptanteil der Ozonindikationen. Die Ozontherapie versteht sich immer als Komplement zu allen notwendigen therapeutischen Maßnahmen, siehe dazu besonders auch Kapitel IV.4.

Bei Patienten mit diabetischer Gangrän lässt sich der Behandlungserfolg anhand der fortschreitenden Wundheilung leicht erkennen: Eine Reihe kleinerer klinischer Studien bei Diabetikern mit diabetischer Gangrän im Stadium 4 (nach Wagner bzw Stadium IV nach Fontaine) aus den Jahren 1981-2012 sind in Tabelle 24 aufgelistet und statistisch bewertet.

Die besten Ergebnisse erzielt man durch Kombination der systemischen Anwendung (GEB oder RI) mit lokaler Applikation in Form des transkutanen Gasbades, der Ozon-Unterdruckbegasung und dem Einsatz von Ozonwasser, all dies in Ergänzung zu allen chirurgisch erforderlichen Maßnahmen, wie von Fathi in Abbildung 25 am Beispiel einer fortgeschrittenen diabetischen Gangrän eindrucksvoll demonstriert.

Zu Beginn kombiniert man ein allgemeines und chirurgisches Wundmanagement mit hochkonzentriertem Ozon in Form der lokalen Begasung bis zur Wundreinigung, um anschließend die Konzentration drastisch zu senken und die systemische Ozonwirkung zu nutzen bis zur vollständigen Wundheilung. Eine möglicherweise erforderliche Hauttransplantation ist nach Wunddesinfektion und Wundreinigung erfolgsversprechend, siehe Abbildung 26.

Fathi hat 2012 die Ergebnisse einer klinischen Studie mit 63 Patienten, Diabetiker mit diabetischem Fuß und nicht heilenden Wunden publiziert: vollständige Abheilung bei 46 % der Patienten, verbessert bei 41 %; bei 13 % der Patienten blieb die Behandlung ohne Erfolg. Behandlungsablauf: allgemeines und chirurgisches Wundmanagement, lokale Ozonbehandlung als Beutelbegasung und Ozonwasser-Kompressen, 18 systemische Ozonbehandlungen in 25 Tagen (Fathi et al. 2012).

Zusammenfassendes Ergebnis

Angiopathien, besonders die diabetische, zählen nach wie vor zu den wichtigen Indikationen des medizinischen Ozons. Komplementär zu den international akzeptierten Behandlungsschemata verbessern lokale und systemische Ozonbehandlungen die Wundreinigung und Wundheilung; der antiinflammatorische Effekt führt zu einer drastischen Reduktion des oxidativen Stress, einem der wesentlichen Faktoren der Endothelschädigung und diabetischer Komplikationen, siehe auch Kapitel IV.4 (Martínez, León et al. 2005).

Diabetische Gangrän IV Behandlungsmethode	Komplette Abheilung	Referenzen
Topische Behandlung + rektale Insufflation	68% (40/59 Patienten)	Fathi, Mawsouf et al. 2007, 2012
Topische Behandlung + rektale Insufflation	78% (39/51 Patienten)	León et al. 2005
Topische Behandlung	78% (40/51 Patienten)	Calderon et al. 2002
Intraarterielle Injektionen	79% (31/39 Patienten)	Rokitansky 1982
Intravenöse Injektionen	53% (20/38 Patienten)	Matassi 1981

Tabelle 24. Vollständige Abheilung der diabetischen Gangrän

Behandlungsempfehlungen

Lokale Behandlung	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungsfrequenz	Referenzen
Beutelbegasung für Wundreinigung und Desinfektion	70 – 100 µg/ml	siehe Kapitel II.3		Zuerst täglich, dann 2x bis 3x pro Woche	Werkmeister Calderon 2002 Fathi 2007, 2012
Wundheilung	15 – 25 µg/ml				
In Kombination mit rektaler Insufflation oder GEB	20 – 25 µg/ml	150 – 300 ml in RI 50 ml	3.000 – 7.500 µg 1.000 – 1.250 µg	Zuerst täglich, dann 2x bis 3x pro Woche	León et al. 2005 Fathi 2007, 2012

Tabelle 25. Behandlungsempfehlungen der diabetischen Gangrän und schlecht heilender Wunden



Abbildung 25 A. Diabetische Gangrän im Verlauf einer komplementären Ozonbehandlung (57 Sitzungen in 127 Tagen). Kombination: Generelles Wundmanagement, Debridement, Entlastung, lokale Ozonwasser-Kompressen, transkutanes Ozon-Gasbad, rektale Insufflation als systemische Anwendung (Fathi 2007).



Abbildung 25 B. CT-Angiographie der abdominalen Aorta: atherosklerotische Veränderungen mit multifokalen Stenosen (Fathi 2007).



Abbildung 26. Nekrotisierendes Weichteilgewebe
(Patientin 59 Jahre, insulinpflichtiger Diabetes mellitus)
A. Vor Beginn der Behandlung
B. nach Abschluss und
C. nach Hauttransplantation.

3.3.2 Zerebrale Durchblutungsstörungen

Aus der täglichen Praxis kennen wir den positiven Effekt der systemischen Ozontherapie bei zerebralen Ischämien und Durchblutungsstörungen, besonders bei älteren Patienten.

G. Waßer beschreibt in einer Praxis-Studie bemerkenswerte Verbesserungen postapoplektischer Körperfunktionen nach Ozon-Eigenblutinfusionen bei 43 Patienten mit akutem Stroke. Wenn erforderlich folgt ein Krankenhausaufenthalt bzw. häusliche Pflege (Waßer 1995).

Diese Befunde konnten in einer klinisch kontrollierten Studie bei 86 Patienten mit akutem zerebralen Infarkt bestätigt werden. Alle Patienten

wurden der konventionellen Standardtherapie (Guidelines der "American Stroke Association" 2003) zugeführt, 43 Patienten erhielten zusätzlich die Große Ozon-Eigenblutbehandlung (Ozongruppe) mit 100 ml Blut und 100 ml Ozon einer Konzentration von 47 µg/ml im Verlauf von 10±3 Tagen.

Klinisches Ergebnis

Unter Verwendung des Stroke Scores (NIH) und der Rankin-Skala führt die komplementäre Ozonbehandlung zu statistisch signifikant besseren Ergebnissen als die alleinige Standardtherapie in der Kontrollgruppe, und dies in Korrelation mit der Wiederherstellung der motorischen Funktionen nach Schlaganfall, wie in Tabelle 26 gezeigt (Wu et al 2013).

	Kontroll (n = 18)		Ozon-Gruppe (n = 20)	
	Zu Beginn der Behandlung	Basistherapie 10 ± 3 Tage	Zu Beginn	Basis + Ozon Behandlung 10 ± 3 Tage
MEP* Amplitude Obere Extremität	2,3	2,75	2,27	3,25
Untere Extremität	1,85	2,55	1,95	2,85
CMCT** Obere Extremität	9,5	9,1	9,8	8,0
Untere Extremität	16,6	16,0	16,5	15,6
*MEP: Cortical motor evoked potential (mV) **CMCT: Central Motor Conduction time (ms)				

Tabelle 26. Akuter zerebraler Infarkt: die große Ozon-Eigenblutbehandlung fördert die Wiederherstellung der Motorik, wie anhand der Zunahme MEP Amplitude und Abnahme der CMCT-Werte zu erkennen (Wu et al. 2013).

3.3 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Als eine der klassischen Applikationsformen des Ozons hat sich die rektale Ozoninsufflation RI (Aubourg 1936) bezüglich der pharmakologischen Wirkung als gleichwertig zur Großen Ozon-Eigenblutbehandlung GEB erwiesen. Auch wenn sie bei den Patienten teils weniger akzeptiert wird, so ist sie doch eine unproblematische und zeitsparende Behandlungsmethode, zudem kostensparend und praktisch frei von Nebenwirkungen.

3.3.1 Colitis

Der große Vorteil der rektalen Ozoninsufflation liegt in ihrer lokalen und gleichzeitig systemischen Wirkung, wie dies besonders bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Hepatitiden seit langem genutzt wird. Aus der Vielzahl der Daten, in einer Metaanalyse publiziert (Viebahn et al. 2016), seien hier exemplarisch zwei präklinische und zwei klinische Studien diskutiert und in Tabelle 27 aufgeführt.

In einer umfangreich angelegten klinischen Studie mit Proktitis-Patienten des Schweregrades I bis III hat sich zunächst ergeben, dass die Ozon-Sauerstoff-Behandlung bevorzugt im Stadium I eingesetzt werden sollte.

Entsprechend stellte sich bei 248 Patienten mit einer Proktitis des Schweregrades I ein rascher Heilerfolg ein: Bei 67% besserte sich der rektoskopische Befund bereits nach einer Behandlungsserie, für 22,5 % waren zwei Serien erforderlich, nur 10% der Patienten erhielten insgesamt drei Serien (1 Behandlungsserie = 10 Einzelapplikationen).

Als entscheidendes Kriterium dieser prospektiven Studie wurde für 160 Patienten die Remissionszeit herangezogen: Bei 80 Patienten mit Proktitis

im Stadium I ergab sich nach einer Behandlungsserie (10 Ozon-Insufflationen) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Behandlung mit Salazosulfapyridin, n=80) eine um mehr als 3 Monate verlängerte Remissionszeit für die Patienten der Ozon-Sauerstoff-Gruppe (9,3 Monate vs 5,5 Monate), in den Abbildungen 27 A und B grafisch dargestellt.

Die histomorphologischen Veränderungen sind exemplarisch an einem Patienten in Abbildung 27 C gezeigt (Knoch 1995).

Als Onkologe hat Clavo die rektale Ozoninsufflation zur Behandlung der Strahlenproktitis nach Bestrahlung bei Prostata- und Uterus-CA herangezogen, nachdem alle anderen Methoden erfolglos blieben. Bei 14 von 17 Patienten des Schweregrades 3 und 4 verbesserte sich die Proktitis hin zum Schweregrad 0 und 1; ein Patient verblieb im Schweregrad 2. Bei der Nachkontrolle nach 40 Monaten (Mittelwert) konnten alle Patienten dem Schweregrad 0 und 1 zugeordnet werden, wie Abbildung 28 zu entnehmen (Clavo et al. 2012).

Tiermodelle zur nekrotisierenden Colitis (Guyen 2009) sowie antibiotika-induzierter Enterocolitis (Schulz 1986) hatten bereits vergleichbare Ergebnisse erbracht.

Zusammenfassendes Ergebnis

Colitis, besonders im Stadium 1, aber auch spezielle Formen wie Strahlenproktitis und Antibiotika-induzierte Formen der Colitis sind echte Indikationen für die rektale Ozonapplikation, bei denen die antiinflammatorischen und immunregulierenden Effekte ihre volle Wirkung entfalten. Diese Ergebnisse sollten Anlass sein, diese komplementäre Ozonapplikation in die nationalen und Europäischen Leitlinien der Colitis-Behandlung zu integrieren.

Rektale Ozon-Insufflation	Guter Erfolg	Behandlungs-Frequenz	Referenzen
Colitis Stadium I Klinische Studie n = 248	67% nach 1 Serie (=10 Behandlungen), siehe Abbildung 27 für die Remissionszeiten	2x bis 3x pro Woche	Knoch et al. 1988, 1995
Persistierende oder schwere hämorrhagische Strahlenproktitis HRP Klinische Studie n= 17 (nach Bestrahlung von Prostata oder Uterus CA)	Kontrolle nach 40 Monaten (Mittelwert), siehe Abbildung 28 für den Stadienrückgang.	3x bis 2x bis 1x pro Woche	Clavo 2012
Präklinische Studie Nekrotisierende Enterokolitis NEC bei neonatalen Ratten	Überlebensrate NEC-Gruppe: 4/14 NEC+Ozon: 10/12	Zu Beginn täglich, dann 2x oder 1x pro Woche	Guven et al. 2009
Präklinische Studie Enterocolitis beim Sibirischen Hamster (Clindamycin induziert)	Überlebensrate Clindamycin-Gruppe: 0/10 Clindam.+ Ozon (2x RI): 7/10 Clindam.+ Ozon (2x RI + 2x Oralkatheter): 10/10		Schulz 1986

Tabelle 27. Präklinische und klinische Colitis-Studien

Behandlungsempfehlungen

Rektale Ozon-Insufflation	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Behandlungs-Frequenz	Referenzen
Colitis besonders Stadium 1	10 – 25 µg/ml	150 – 300 ml	Anfangs täglich, dann 2x bis 3x pro Woche	Knoch 1995 Clavo 2009 Viebahn 2012
Colitis ulcerosa zu Beginn	80 – 100 µg/ml	50 ml	In der 1. Woche täglich	
Wenn die Blutungen stoppen	10 – 25 µg/ml	150 – 300 ml	2x oder 1x pro Woche	

Tabelle 28. Behandlungsempfehlungen bei Colitis

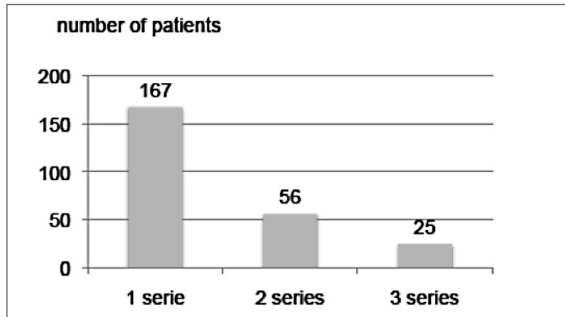


Abbildung 27 A. Colitis im Stadium 1. Klinische Studie mit 248 Patienten. Guter Erfolg nach 1 Behandlungsserie: 67 %, n = 167, nach 2 Serien: 22,5 %, n = 56 und nach 3 Serien: 10 %, n = 25. 1 Behandlungsserie = 10 rektale Ozoninsufflationen (Knoch et al. 1995).

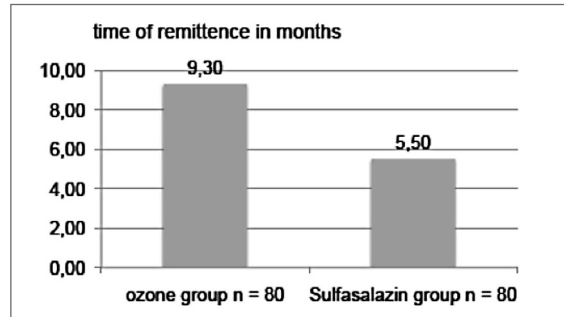


Abbildung 27 B. Colitis Stadium 1. Klinisch kontrollierte Studie mit 160 Patienten. Remissionszeit Ozongruppe n = 80: 9,3 Monate, Kontrolle, n = 80 (Salazosulfapyridin): 5,5 Monate (Knoch et al. 1995).

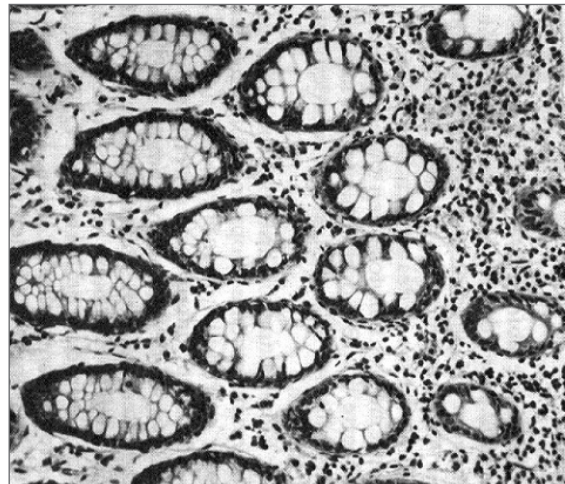
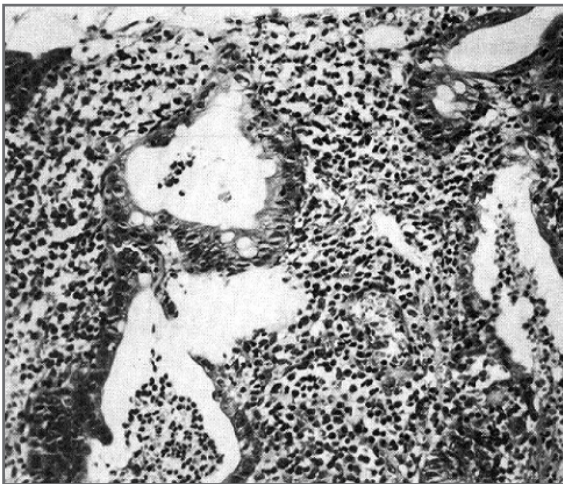


Abbildung 27 C. Florides Stadium einer Colitis, Pat. m. 62 J. Krypten mit kryptischen Abszessen, chronische Entzündung, Zerstörung des Epithels und massive Infiltration von Leukozyten (350x). Kontrollbiopsie nach 4 Wochen: reguläre Epithelschicht, reguläre Drüsengänge. Diskrete leukozyteninfiltration, Rückgang aller entzündlichen Veränderungen nach einer Behandlungszeit von 4 Wochen (Rektale Insufflation mit 8,5-27 µg/ml und 300 ml täglich, 3x pro Woche (Knoch et al.1995).

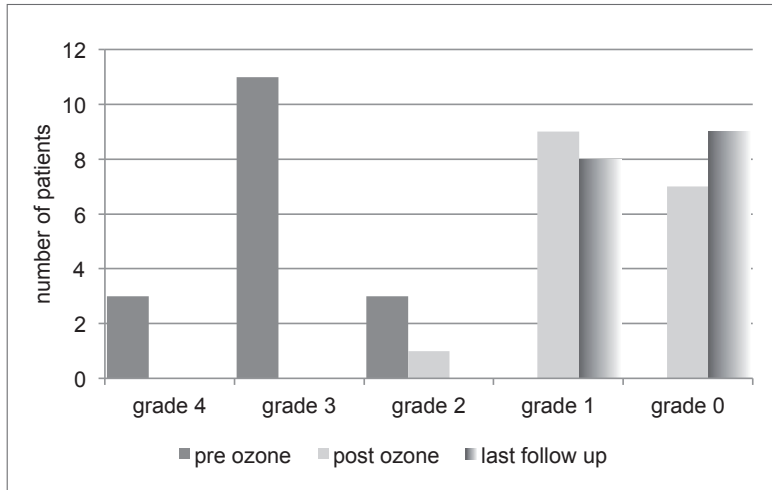


Abbildung 28. Hämorrhagische Strahlenproktitis. Langzeitkontrolle unter Ozonbehandlung: signifikante Verbesserung und Verschiebung zu Stadien 1 und 0.

Stadium 0: keine Symptome, Stadium 1: milde Symptome, Stadium 2: moderate, Stadium 3: schwere und Stadium 4: lebensbedrohlicher Zustand (Clavo et al 2012)

3.3.2 Morbus Crohn

Auch wenn in der täglichen Praxis immer wieder von einer positiven Beeinflussung des Morbus Crohn durch systemische Ozonbehandlung und ihrer antiinflammatorischen Wirkung berichtet wird, so fehlen doch systematische Fallstudien, die den wissenschaftlichen Anforderungen genügen.

Über die Behandlung von 6 Patienten mit therapieresistenten Crohnfisteln durch lokale Ozonbehandlung referiert Hagel. Bei allen Patienten war der Morbus Crohn histologisch gesichert und seit mehreren Jahren bekannt. Die Ozoninsufflation erfolgte mit Hilfe der von Werkmeister beschriebenen Unterdruckglocke (Abbildung 16 B), um eine Geruchs- und Atemwegsbelastung der Therapeuten zu vermeiden.

Durch eine lange Einmalkanüle wurde das Ozon-Sauerstoff-Gemisch in die Fistelgänge insuffliert, „leichte Schleimhautverletzungen mit oberflächlicher Einblutung wurden als willkommene Begleiterscheinung akzeptiert“, um auch eine Aktivierung des Zellmetabolismus in Erythrozyten und immunkompetenten Zellen zu erreichen. „Die Dauer der Behandlung betrug 10 bis 30 Sekunden, je nach Tiefe der Fistel.“

Vorteil der Behandlung ist ein rasches Nachlassen der subjektiven Beschwerden, bakteriologisch ließen sich keine pathogenen Keime mehr nachweisen. Als günstig erwies sich eine gleichzeitige rektale Insufflation, um neben der lokalen die systemische Wirkung zu nutzen (Hagel 1988).

4. OZON UND PRÄVENTION

4.1 Präklinische und klinische Studien

Leber- und Nierenschutz unter Chemotherapeutika oder nach Organtransplantationen sind nach wie vor eine große Herausforderung. Ein Überschuss an Superoxidradikalen und ihren Folgeprodukten, wie H_2O_2 oder OH-Radikalen, mit einem entsprechend gestressten und schließlich insuffizienten Antioxidanssystem tragen wesentlich zur Toxizität und Organschädigung bei.

Genau hier greift der Wirkmechanismus des systemischen Ozons: Regulation der Antioxidantien wie GSH beziehungsweise der beteiligten Enzyme, SOD oder CAT und Abnahme des oxidativen Stress (H_2O_2 , $OH\cdot$, $\cdot O_2^-$...) in der Folge. Messungen dieser biochemischen Parameter, zusätzlich zu den konventionellen klinischen Daten, demonstrieren den Leber- und Nierenprotektiven Effekt der Ozonanwendung. Tabelle 29 bringt entsprechende Beispiele, Kapitel IV diskutiert den Wirkmechanismus.

Lethale Peritonitis – synergistische Effekte in Kombination mit Antibiotika

Im Tiermodell ließ sich die Letalität bei septischer Peritonitis nach 5 maliger präventiver Ozongabe von 95 % auf 35 % senken. Interessanterweise wurden die besten Ergebnisse mit den kleinen Ozonkonzentrationen von 10 $\mu g/ml$ erzielt bei 5 maliger intraperitonealer Gabe von 20 ml vor der Infektion.

Kombiniert man die präventive Maßnahme mit einer therapeutischen Antibiotika-Verabreichung unmittelbar nach der Infektion, so lässt sich in diesem Tiermodell bei geeigneter Antibiotikawahl die Überlebensrate sogar auf 100 % steigern, siehe dazu Abbildung 29. Ursächlich beruht dieser Effekt auf der immunmodulatorischen Wirkung

des Ozons sowie der Verbesserung der antioxidativen Kapazität durch Aktivierung der enzymatischen Antioxidantien und Radikalfänger (Schulz et al.1999).

Reperfusionsschäden

Bestätigt haben dies Peralta und Kollegen (1999) in einem Tiermodell zum Reperfusionsschaden: durch präventive Ozongabe waren die Organe bei einem signifikanten Anstieg von GSH, SOD... vor einem Reperfusionsschaden geschützt.

Das Behandlungsschema wurde Erfahrungswerten aus der Humanmedizin entnommen, nämlich 10 rektale Ozoninsufflation vor dem operativen Eingriff. Offensichtlich werden die Antioxidantien derart aktiviert, dass die bei der Reperfusion gebildeten und für die Reperfusionsschäden wesentlich verantwortlichen Superoxid- und OH-Radikale weitestgehend abgefangen werden. Ein Teil der Messergebnisse wird in Kapitel IV.3 grafisch dargestellt, die Pharmakologie in Kapitel IV.4 abgehandelt.

Leberintoxikation

Über präventive Ozongaben ließen sich durch typische lebertoxische Substanzen wie Tetrachlorkohlenstoff induzierte Leberzellschäden im Tiermodell weitestgehend vermeiden; die antioxidative Kapazität steigt im Vergleich zur Kontrollgruppe nach rektaler Ozongabe statistisch signifikant (SOD, GSH...) an, der oxidative Stress sinkt, siehe die Grafiken in Kapitel IV (Léon et al 1998).

Leber und Niere sprechen besonders gut auf eine systemische Ozonanwendung an, wie dies jüngst unter vielen anderen Untersuchungen in einer kontrollierten klinischen Studie zur MTX-Intoxikation der Leber gezeigt werden konnte: bei 100 Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter Standardmedikation, MTX eingeschlossen, wurde die γ -GT als Parameter für eine Leberschädigung durch MTX

gemessen. Häufig muss aus diesem Grund die MTX-Behandlung bei Rheumatikern, zumindest vorübergehend abgesetzt werden. 50 Patienten erhielten zusätzlich zur Basistherapie Ozon als rektale Insufflation, mit dem Ergebnis einer signifikanten Abnahme der γ -GT (Abbildung 24).

Für eine erfolgreiche Behandlung der Rheumatoiden Arthritis RA mit ihrer schwierigen Pathogenese und Symptomatik ist die systemische Ozonbehandlung im Niedrig-Dosis Bereich von klinischer Relevanz und hat sich als sinnvolle Ergänzung zu einer Basistherapie erwiesen; sie sollte als komplementäres Behandlungskonzept in die Leitlinien zur Behandlung der RA übernommen werden, siehe hierzu Kapitel III.3.1 (Takón, León et al 2017).

In ähnlicher Weise lassen sich Chemotherapiebedingte Leber- und Nierenschäden durch systemische Ozontherapie erheblich mindern; auch

hier bietet sich die Ozonanwendung als sinnvolles Verfahren zu einer komplementären Onkologie an, ein Beispiel findet man in Kombination zu cis-Platin in Kapitel III.4.

Ergebnis

Eine komplementäre Ozonanwendung sei besonders empfohlen als präventive Maßnahme zur Reduktion von Arzneimittelschäden an Leber, Niere und Intestinaltrakt, insbesondere bei Langzeittherapien mit Chemotherapeutika, Antibiotika und Antirheumatika. Das Niedrig-Dosis Ozonkonzept in Form der Eigenblutinfusion und rektalen Insufflation dient als Grundkonzept; gut dokumentierte Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen liegen vor, ein Teil ist in Tabelle 29 aufgeführt.

Behandlungsempfehlungen siehe Tabelle 30.

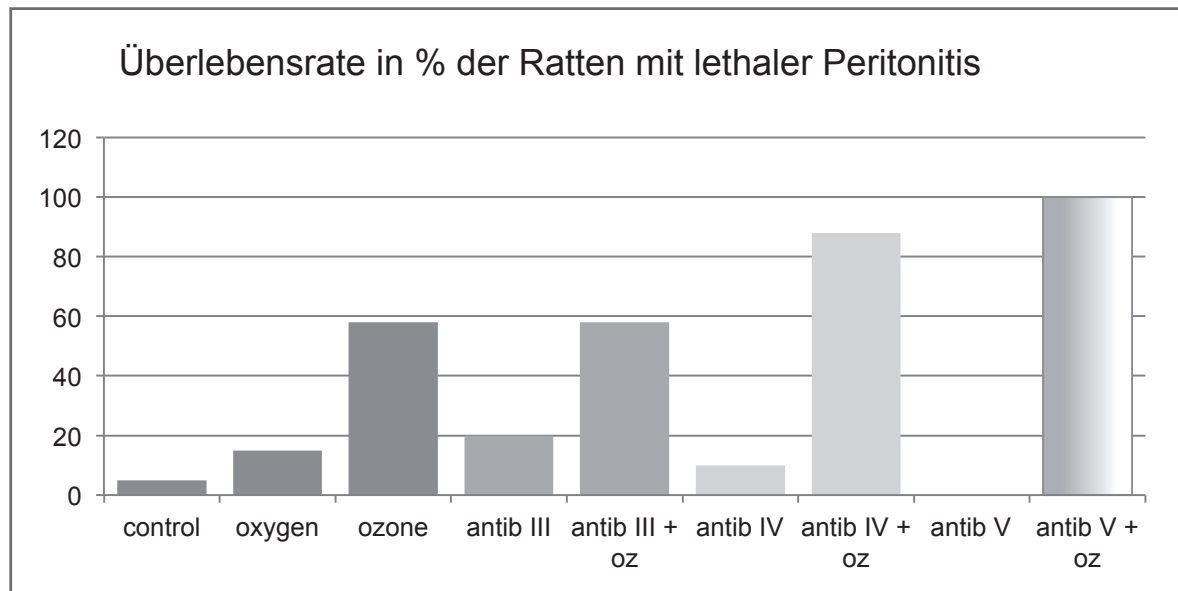


Abbildung 29. Erhöhung der Überlebensrate bei lethaler Peritonitis im Tiermodell. Präventive, intra-peritoneale Ozongabe 1x täglich an 5 Tagen vor der Infektion. Synergistische Effekte mit Antibiotika. Antib III: Opticef, IV: Tavanic, V: Tazobac (Bette, Schulz et al. 2006)

Art der Studie	Ergebnisse	Behandlungsmethode	Referenzen
Lethale Peritonitis Tiermodell	Überlebensrate steigt von 5% auf 65%. Synergistische Effekte mit Antibiotika	Intraperitoneale Ozoninjektionen an 5 Tagen vor der Peritonitis: 20 ml mit 10 µg/ml	Schulz et al. 1999
Reperfusionsschaden der Leber im Tiermodell	Schutz vor hepatischem Reperfusionsschaden bei fast allen Tieren	10 rektale Insufflationen an 10 Tagen vor der Intervention	Peralta et al. 1999
CCl ₄ -Intoxikation der Leber im Tiermodell	Leberschutz bei fast allen Tieren	15 rektale Insufflationen vor der CCl ₄ -Intoxikation	León et al. 1998
Plasmodium falciparum, Malaria Zellmodell	Wachstumshemmung von Plasmodium falciparum in Erythrozyten. Die besten Ergebnisse: eine prä- und eine post-Infektions-Behandlung	Überschichten mit Ozon	Lell, Viebahn et al. 2001
Cis-Pt Nephrotoxizität Tiermodell	Schutz vor Nephrotoxizität durch cis-Pt in Abhängigkeit der Ozon-Konzentrationen: bestes Ergebnis bei 20 – 30 µg/ml	15 rektale Insufflationen an 15 Tagen vor cis-Pt Verabreichung. Ozonkonzentrationen von 10 bis 70 µg/ml	González et al. 2004
MTX Lebertoxizität Klinische Studie	Statistisch signifikante Reduktion der Lebertoxizität bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter MTX-Behandlung	10 rektale Insufflationen in 10 Tagen	León et al. 2017

Tabelle 29. Ozon und Prävention in verschiedenen Studien

Behandlungsempfehlungen

Applikation	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Behandlungs-Frequenz
Rektale Ozoninsufflation	15 – 25 µg/ml	150 – 300 ml	2x bis 3x pro Woche, wenn möglich vor Chemotherapie oder Antibiotika, zumindest 1x pro Woche als adjuvante Therapie
Große Ozon-Eigenblutbehandlung	15 – 25 µg/ml	50 ml	

Tabelle 30. Ozon und Prävention. Behandlungsempfehlungen

4.2 Alterungsprozesse

Ist bei einer Mitochondriendysfunktion der Elektronentransfer von der Atmungskette auf den Sauerstoff gestört und steht pro O_2 -Molekül maximal 1 Elektron zur Verfügung, so misst man einen Überschuss an Superoxidradikalen $\cdot O_2^-$ und deren Folgeprodukte, den reaktiven Sauerstoffverbindungen ROS.

Als Hauptquelle der $\cdot O_2^-$ -Radikale sind die Mitochondrien ursächlich mit dem Alterungsprozess verknüpft, mtDNA wird oxidativ geschädigt, Mutationen treten auf und schließlich führt der Überschuss an ROS zu einer Veränderung der Zellantwort.

So wird der Alterungsprozess immer von einem hohen oxidativen Stress und einer entsprechend geminderten antioxidativen Kapazität begleitet, besonders gut messbar in Leber und Niere.

Mit der systemischen Ozonanwendung zur Regulation der enzymatischen Antioxidantien und Minderung des oxidativen Stressgeschehens bietet sich offensichtlich ein therapeutisches Agens zur Beeinflussung des Alterungsprozesses und zur Prävention vor altersbedingten Erkrankungen.

4.2.1 Tiermodell: Beeinflussung des Alterungsprozesses durch systemisch verabreichtes Ozon bei gesunden Tieren

Auf diesem Gedanken aufbauend, haben Mawsouf und Kollegen ein Tiermodell mit 48 Wistar Ratten, mit je 12 Tieren pro Gruppe, erarbeitet:

- 1. Als Alterskontrolle dienten 12 Tiere mit normalem Alterungsprozess über 15 Monate
- 2. In der Ozongruppe waren ebenfalls zwölf 15-Monate alte Tiere, die von ihrem vierten Le-

bensmonat an 3x wöchentlich, vom 7. Monat an 1x wöchentlich rektal Ozon bekamen

- 3. Eine Sauerstoffkontrollgruppe ist stets erforderlich, um den Effekt des Sauerstoffanteils im O_2/O_3 -Gemisch zu ermitteln, die Behandlung erfolgte parallel zur Ozongruppe, jedoch unter rektaler Verabreichung von reinem Sauerstoff. Gruppe 4: gesunde, erwachsene Tiere (n = 12), 3 Monate alt, dienten zur Ermittlung des Basiswertes.

Aus der Vielzahl der Parameter, die den Alterungsprozess beschreiben, seien hier die eher ozonspezifischen betrachtet: GSH, die reduzierte Form des Glutathions und Malondialdehyd MDA aus der Gruppe der oxidativen Stress-Parameter, jeweils betimmt in Leber, Niere, Blut oder Plasma, und zwar zu Beginn und bei den alten Tieren im Alter von 15 Monaten.

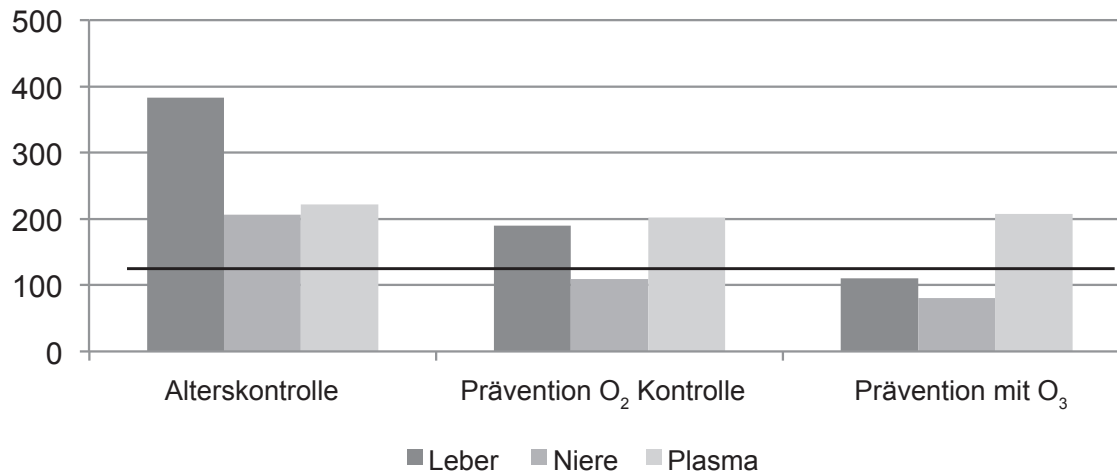
In den Abbildungen 30 A und B lässt sich der Ozoneffekt deutlich erkennen: präventive Ozongaben halten den oxidativen Stress während des Alterungsprozesses niedrig, GSH als wichtigstes Antioxidans bleibt auf einem bemerkenswert hohen Level, alle Werte sind mit $p < 0,05$ statistisch signifikant (Shehata et al. 2012; Safwat, Mawsouf et al. 2014, 2015).

Zusammenfassendes Ergebnis

Hoher oxidativer Stress, Überschuss an Sauerstoffradikalen und Reaktiven Sauerstoffverbindungen ROS sind maßgeblich mitverantwortlich an altersbedingten Erkrankungen; einer präventiven, niedrig dosierten Ozonanwendung mit ihrer regulativen Wirkung auf spezifische Stress-Parameter sollte man besondere Beachtung schenken. Klinisch konnte dieser Effekt bereits bei der altersbedingten Makuladegeneration verifiziert werden.

Behandlungsempfehlungen siehe Tabelle 30 und Kapitel 4.2.2.

MDA als oxidativer Streßparameter bei Alterungsprozessen (Ratten)
in % der Erwachsenen-Kontrollgruppe



GSH als Antioxitans bei Alterungsprozessen (Ratten)
in % der Erwachsenen-Kontrollgruppe

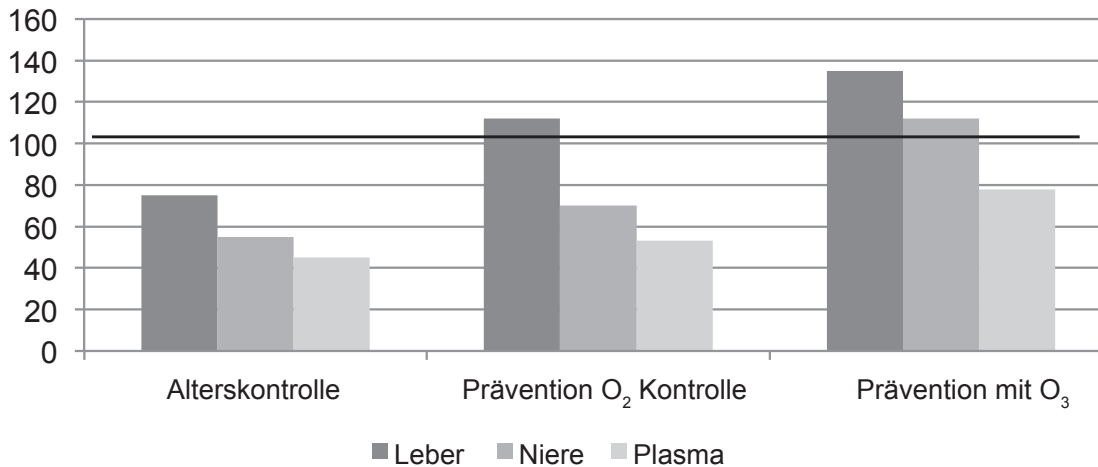


Abbildung 30. A. Ozon-Effekt auf den Alterungsprozess im Tiermodell. Oxidativer Stress (MDA): Ozon schützt beim Alterungsprozess vor hohem oxidativem Stress ($p < 0.05$) B. Antioxidative Kapazität, hier als GSH: präventive Ozon Verabreichungen schützen vor GSH-Defizit (Shehata et al. 2012; Safwat, Mawsouf et al. 2014, 2015).

4.2.2 Altersbedingte Makuladegeneration AMD

1990 hat Riva Sanseverino eine erste Studie zur altersbedingten Makuladegeneration mit 20 Patienten publiziert, wobei jeweils beide Augen betroffen waren. Eingesetzt wurde die Große Ozon-Eigenblutbehandlung mit 1500 – 2000 µg Ozon pro Behandlung über 4 Wochen hinweg bei zwei Anwendungen pro Woche, in der Folge für einen weiteren Zeitraum von 6 Wochen je einmal pro Woche. Die Visusmessung, jeweils nach einem und nach vier Monaten durchgeführt, zeigte bei 44,5 % (bzw. 38,9 % nach 4 Monaten) der Patienten mit trockener AMD eine Visusverbesserung, siehe die Ergebnisse in Abbildung 31 A; bei den Patienten mit der feuchten Form der AMD fiel das Ergebnis mit nur 13,6 % erwartungsgemäß schlechter aus. Allerdings berichteten alle Patienten über eine Verbesserung des Allgemeinbefindens (Riva 1990).

Die Ergebnisse einer Studie mit 267 Patienten der trockenen Form der Makuladegeneration stehen in Übereinstimmung mit der Riva-Studie: Visusverbesserung bei 35,2 % der Patienten nach 10 Behandlungen innerhalb von 4 Wochen, siehe Abbildung 31 B (Smettan 2005).

Eine weitere Pilot-Studie wurde von Bocci initiiert: 34 Patienten (17 Patienten mit der trockenen, 17 mit der feuchten Form der Makuladegeneration), wurden einer Serie von 12 bis 15 Ozon-Eigenblutbehandlungen zugeführt und die Sehschärfe nach Behandlungsende über weitere 12 Monate kontrolliert: nach 9 Monaten ohne jegliche Behandlung reduzierte sich die Visusverbesserung wieder um 50 %, um nach 12 Monaten etwa den Ausgangswert zu erreichen (Abbildung 31 C). Dies zu vermeiden, sei das Behandlungskonzept von Smettan empfohlen: Weiterführung der Ozon-Eigenblutinfusionen nach der ersten Serie (10 Behandlungen) zweimal pro Monat. (Bocci et al. 1997).

Schließlich konnten die obigen Resultate sowie die Erfahrungen aus der täglichen Praxis durch eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit 140 Patienten der trockenen Form der AMD ($p < 0,05$) bestätigt werden (Borelli 2012).

Zusammenfassung und Ausblick

Die klinischen Ergebnisse der systemischen Ozonanwendung bei Patienten mit trockener Makuladegeneration sollten den niedergelassenen Augenarzt ermutigen, insbesondere solche Patienten der Ozontherapie zuzuführen, bei denen ein operativer Eingriff oder Laseranwendungen keinen Erfolg gezeigt haben, eine Übersicht der Studien bringt Tabelle 31.

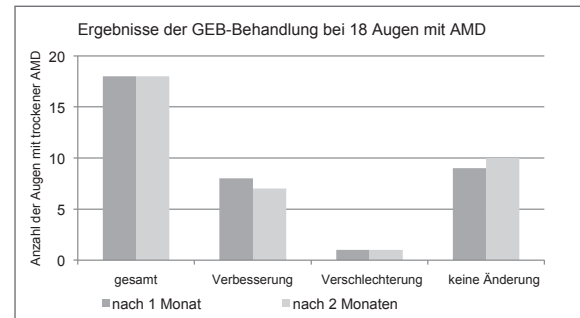


Abbildung 31. A. Ozon bei Altersbedingter Makuladegeneration Visus bei 18 Augen mit trockener AMD nach 1 und 4 Monaten nach 14 GEB (Riva Sanseverino et al. 1990).

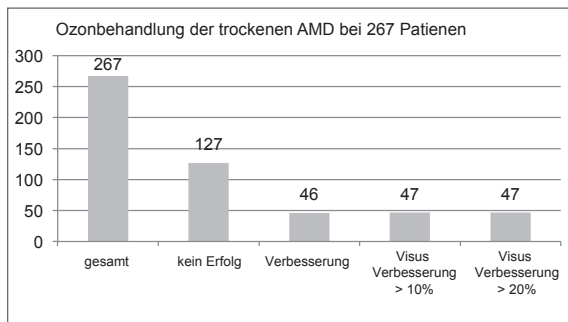


Abbildung 31. B. Ergebnisse bei 267 Patienten mit trockener AMD nach 10 GEB (Smettan 2005).

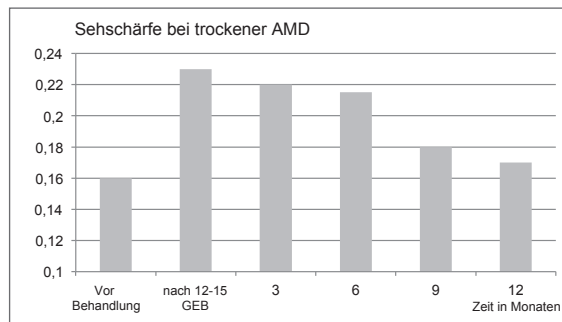


Abbildung 31. C. Visus bei 34 Patienten mit AMD nach 12 – 15 GEB und 12 monatiger Kontrolle ohne Behandlung (Bocci et al. 1997).

Art der Studie	Ergebnisse	Behandlungsmethode	Ref.
Prospektive Studie bei altersbedingter Makuladegeneration, beide Augen betroffen, n = 20	Trockene Form (18 betroffene Augen): Besserung 44,5 % (38,9). neovaskuläre Form (feuchte): 13,6%, siehe Abbildung 31	Große Eigenblutbehandlung GEB 1.500 – 2.000 µg, 2x pro Woche in 4 Wochen und 1x pro Woche für weitere 6 Wochen	Riva et al. 1990
Prospektive klinische Studie, n = 34, davon 17 mit der trockenen AMD, 17 mit der feuchten Form	Guter Erfolg bei den Patienten mit trockener AMD: 79 % Verbesserung des Visus, Kontrolle über 12 Monate ohne Behandlung, siehe Abbildung 31	12 – 15 GEB	Bocci et al. 1997
Klinische Studie AMD, trockene Form, n = 267	Kein Erfolg bei 47,6 %, Guter Erfolg: 35,2 %: Zunahme der Sehschärfe > 20 und > 10 %, siehe Abbildung 31	10 GEB mit 20 µg/ml (1.000 µg pro Behandlung) 2x pro Woche	Smettan 2005
Randomisierte, kontrollierte AMD-Studie, trockene Form, beide Augen betroffen, n=140	Visuszunahme um 10 % in der Ozongruppe vs Abnahme um 20% in der Kontrollgruppe, p < 0.05 nach 12 Monaten	27 GEB in 12 Monaten, c = 20 µg/ml 2x pro Woche	Borrelli et al. 2013

Tabelle 31. Klinische Studien zur Altersbedingten Makuladegeneration

Behandlungsempfehlungen

Behandlungsmethode	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Behandlungs-Frequenz
Große Ozon-Eigenblutbehandlung GEB	15 – 25 µg/ml	50 ml	2x pro Woche über 2 Monate, dann 2x pro Monat
Rektale Ozoninsufflation RI	15 – 25 µg/ml	150 – 300 ml	2x pro Woche über 2 Monate, dann 2x pro Monat. GEB wird von den Patienten zumeist bevorzugt

Tabelle 32. Altersbedingte Makuladegeneration.

4.2.3 Allgemeine Revitalisierung

Der ältere Patient spricht im allgemeinen sehr gut auf eine Serie von 6 bis 10 Ozon-Eigenblutbehandlungen oder 10 bis 15 rektale Ozoninsufflationen an, die sich in der Verbesserung des Allgemeinzustands und einer gewissen Revitalisierung bemerkbar machen. Neben einer Aktivierung der immunkompetenten Zellen und der Produktion der entsprechenden Zytokine dürfte die Stoffwechselaktivierung des Erythrozyten und der sauerstofffreisetzende Effekt des Ozons ursächlich für das relative Wohlbefinden verantwortlich sein. Die Regulation der antioxidativen Kapazität der Zellen, verbunden mit der Reduktion des oxidativen Stressgeschehens könnte für eine Verzögerung altersbedingter Prozesse von Bedeutung sein, siehe Kapitel III.4.2.1-2: die Aktivität der Superoxid-Dismutase zum Beispiel wird bei Patienten mit AMD hochreguliert, überschüssige Superoxidradikale werden abgefangen, die Bildung von •OH-Radikalen reduziert und degenerative Prozesse gebremst.

Die drei grundlegenden Wirkmechanismen des medizinischen Ozons (Abbildung 12) greifen besonders beim älteren Patienten:

- Aktivierung des Erythrozytenstoffwechsels mit einer verbesserten Sauerstoff-Freisetzung
- Aktivierung der immunkompetenten Zellen
- Regulation der enzymatischen Antioxidantien, Verbesserung der antioxidativen Kapazität und Downregulation des oxidativen Stress

Abbildung 32 zeigt die Stoffwechselaktivierung nach 10 Ozonbehandlungen: 2,3-DPG sowie ATP, im Vollblut bestimmt, nehmen bei niedrigen Ozonkonzentrationen signifikant zu. Ozon wurde als rektale Insufflation im Verlauf von 5 Wochen zweimal wöchentlich verabreicht mit 6.000 µg pro Behandlung bei einer Konzentration von 20 µg/ml und einem Volumen von 300 ml. Eine zweite Gruppe erhielt bei gleicher Behandlungsfrequenz eine Ozonmenge von 30.000 µg (300 ml und einer Ozonkonzentration von 100 µg/ml) mit dem Ergebnis einer metabolischen Hemmung im Erythrozyten: 2,3-DPG und ATP nehmen ab, das bedeutet, die hohen Ozonkonzentrationen sind zumindest bei Durchblutungsstörungen oder bei älteren Patienten kontraindiziert.

Behandlungsempfehlungen

Behandlungsmethode	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Behandlungs-Frequenz
Große Ozon-Eigenblutbehandlung GEB	15 – 25 µg/ml	50 ml	2x pro Woche
Rektale Ozoninsufflation RI	15 – 25 µg/ml	150 – 300 ml	2x pro Woche

Tabelle 33. Ozon bei älteren Patienten.

Erythrozyten-Aktivierung in % durch rektale Ozonverabreichung bei älteren Patienten

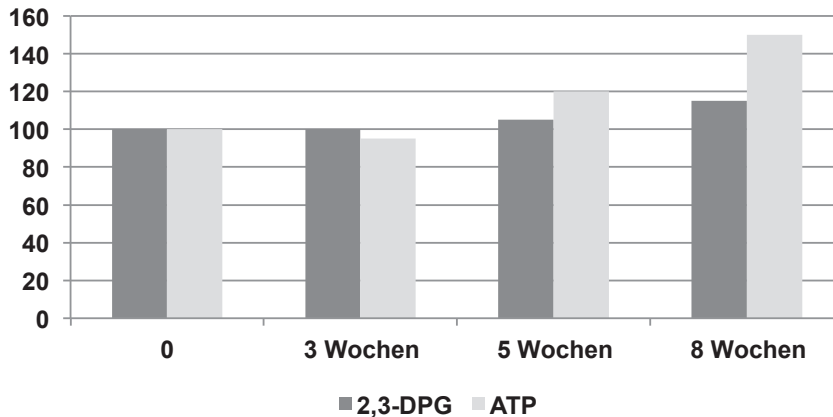


Abbildung 32. Stoffwechselaktivierung im Erythrozyten nach rektaler Ozonanwendung bei älteren Patienten (n = 11): 2,3-DPG und ATP Werte nehmen zu im Verlauf von 10 Behandlungen in 5 Wochen, sowie 3 und 8 Wochen nach Behandlungsende (Viebahn et al. 1995)

4.3 Detoxifikation – Biotransformation

Chronische Erkrankungen erfolgreich zu behandeln, erfordert häufig eine vorausgehende oder begleitende Entgiftung bzw. eine Aktivierung der Entgiftungsfunktion von Leber und Niere.

Welche Funktion könnte hierbei eine systemische Ozontherapie übernehmen?

Auch wenn eine Reihe anderer Organe am Abbau von Toxinen, Antibiotika und Xenobiotika beteiligt sind, so trägt doch die Leber die Hauptlast, die lipophilen Substanzen in wasserlösliche zu überführen, um sie so für die Ausscheidung über Niere und Intestinaltrakt vorzubereiten.

Diesen Prozess erklärt man gewöhnlich als Drei-Phasen-Prozess, in Abbildung 33 mit besonderer Gewichtung der Oxidationsphase.

Phase I vom hydrophoben zum wasserlöslichen Substrat: Zumeist unter Beteiligung der Cytochrom P450-Enzymgruppe wird durch Elektronentransfer ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) und Sauerstoff z.B. an einem hydrophoben Kohlenwasserstoff eine hydrophile funktionelle Gruppe platziert, die die Substanz wasserlöslich macht. Die Mehrzahl der Phase I-Abläufe sind oxidative Prozesse, die ihrerseits oxidativen Stress produzieren, insbesondere bei einem überforderten oder insuffizienten Antioxidanssystem der Organzellen. Hier schließt sich unmittelbar Phase II an.

Phase II, die Konjugations-Phase: Die neu gebildeten wasserlöslichen Substanzen benötigen mit ihrem hohen Oxidationspotential ein effektives Antioxidanzsystem

In Phase III können die hydrophilen Metabolite schließlich über Niere und Intestinaltrakt ausgeschieden werden. Ist der Zellmetabolismus intakt, so werden in Phase II die Antioxidantien über Nrf2 reguliert und die Oxidationsprodukte abgebaut. Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen mit hohem oxidativen Stress und möglicher Leberintoxikation kann hier systemisch verabreichtes Ozon regulierend eingreifen: „Ozonperoxide“ induzieren über die Reaktion mit Glutathion GSH und

Signalübertragung mittels entsprechender Kernfaktoren wie Nrf2 die Regulation enzymatischer Antioxidantien wie SOD, CAT, GSH...

Die experimentellen Ergebnisse aus zwei präklinischen Studien sind in Abbildung 34 und 35 grafisch dargestellt: in Abbildung 34 die Verbesserung der Leberentgiftungsfunktion durch Ozon und in Abbildung 35 die Unterstützung der Nierenfunktion nach cis-Pt-Intoxikation.

Zusammenfassendes Ergebnis

Bei Leber- und Nierenintoxikation ist die komplementäre Ozontherapie effektiv und indiziert, wobei sich Konzentrationen von 10 bis 25 µg/ml als optimal erwiesen haben.

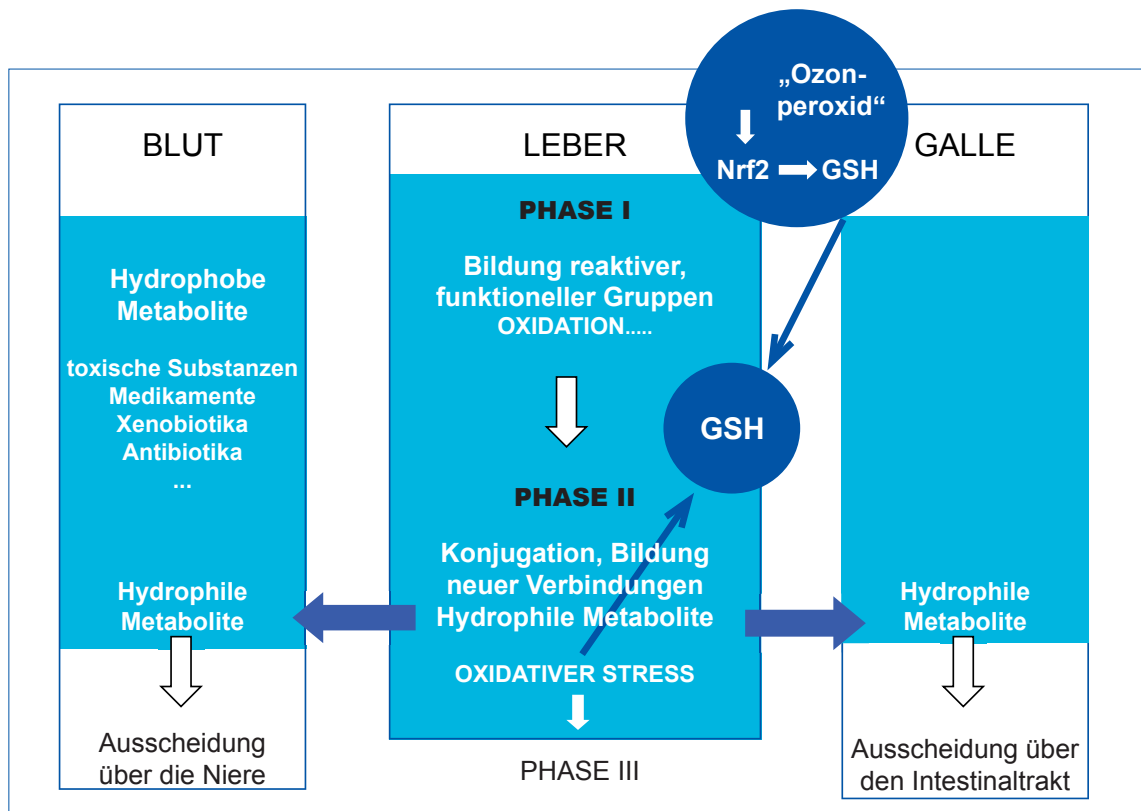


Abbildung 33. Die 3 Phasen der Detoxifikation/Biotransformation und eine mögliche Beeinflussung durch Ozon

Behandlungsempfehlungen

Behandlungsmethode	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Behandlungs-Frequenz
Große Ozon-Eigenblutbehandlung GEB	10 – 25 µg/ml	50 ml	2x pro Woche
Rektale Ozoninsufflation RI	10 – 25 µg/ml	150 – 300 ml	2x pro Woche

Tabelle 34. Supportive Ozonbehandlung bei Leber- und Nierenintoxikation

Prävention vor CCl₄-Leberintoxikation durch Ozon

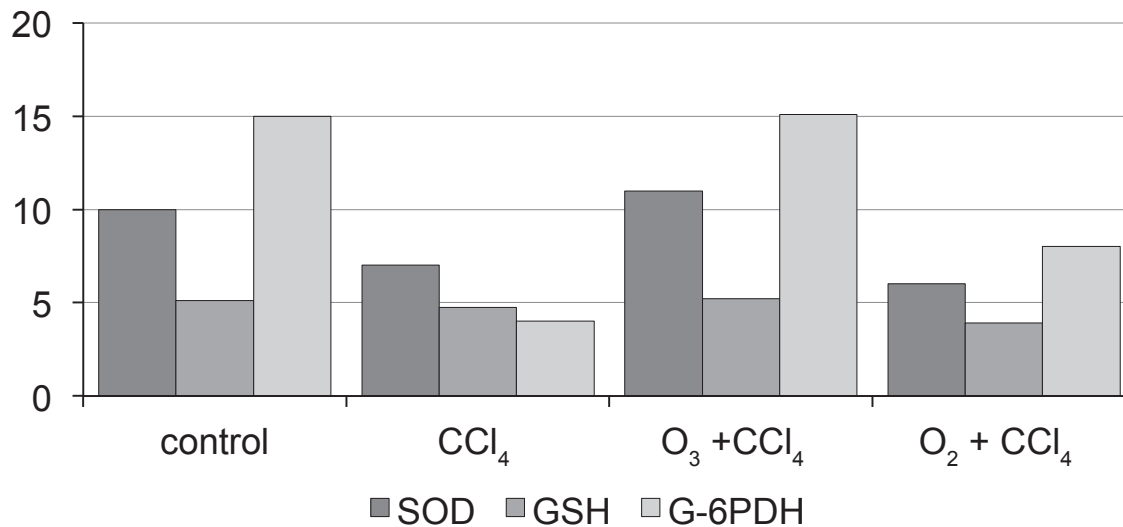


Abbildung 34. Prävention vor CCl₄-Intoxikation der Leber durch rektale Ozoninsufflation im Tiermodell. Die Toxizität von CCl₄ (Tetrachlorkohlenstoff) beruht auf der Bildung von CCl₃- und CCl₃OO-Radikalen und einer entsprechenden Überforderung der Antioxidantien wie GSH, SOD oder G-6PDH; durch präventive Ozongabe lässt sich dieses oxidative Stressgeschehen vollständig vermeiden, nicht jedoch mit Sauerstoff, der als Diradikal selbst noch zum oxidativem Stress beiträgt. Ozon induziert eine Hochregulation der Antioxidantien (Phase II der Biotransformation/Detoxifikation), freie Radikale oder Oxidantien wie CCl₃, CCl₃OO oder andere reaktive Sauerstoffverbindungen ROS werden abgefangen. (Léon et al. 1998)

Reversion akuter cis-Pt-Nephrotoxikation durch Ozon

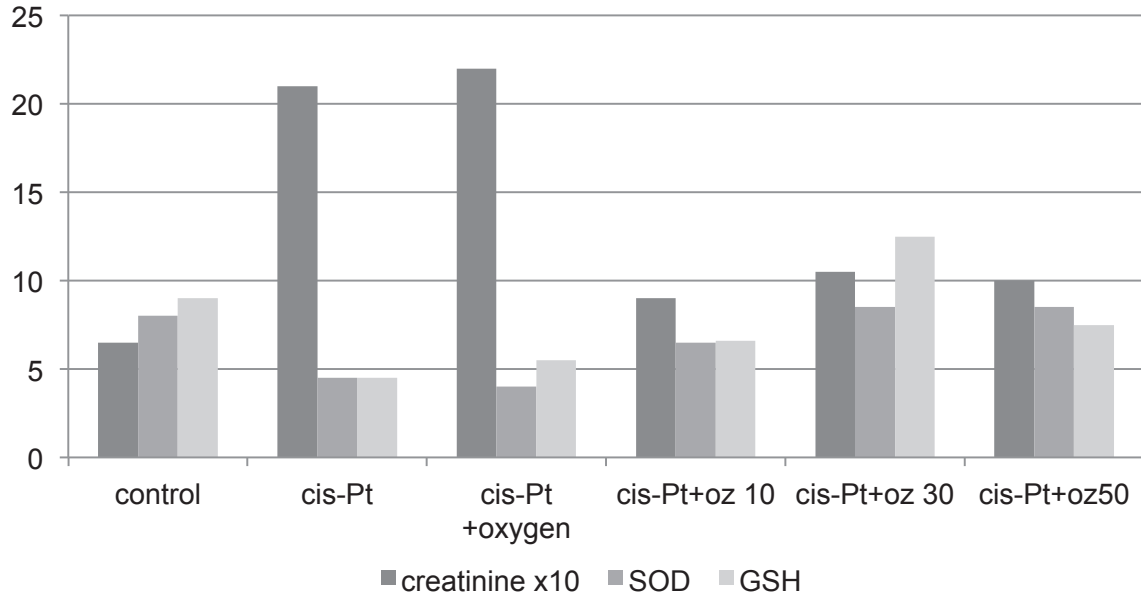


Abbildung 35. Reversion einer akuten, cis-Pt induzierten Nierenintoxikation durch 5 rektale Ozoninsufflationen bei drei verschiedenen Konzentrationen im Tiermodell (6 Gruppen mit n = 6): die Kratininwerte sinken bereits bei Ozonkonzentrationen von 10 µg/ml, SOD und GSH werden hochreguliert bei 10 und 30 µg/ml, während Konzentrationen von 50 µg/ml den Prozess umkehren: GSH sinkt. SOD (iu/mg Protein); Serum Kreatinin (10^{-1} µMol); GSH in nmol/mg Protein (González et al. 2004).

5. OZON IN DER KOMPLEMENTÄREN ONKOLOGIE

Eine komplementäre Onkologie mit holistischem Ansatz führt zumindest zu einem wesentlich verbesserten Allgemeinzustand der betroffenen Patienten, reduziert die Nebenwirkungen von Chemotherapie und Bestrahlung und trägt von daher erheblich zur Lebensqualität bei (Hager 1997, Schuppert 2005). Die Ozontherapie bildet nur einen Baustein dieses Behandlungskonzeptes, ihre spezifischen Wirkungen sind gut untersucht.

Rationale

Zwar hat Ozon in vitro wie in einigen Tiermodellen einen antitumoralen Effekt bewiesen, mit unserer Kenntnis um die Pharmakodynamik des medizinischen Ozons jedoch wird offensichtlich, dass mit der systemischen Ozonverabreichung niemals der Tumor oder die Krebszellen von O_3 -Molekülen direkt erreicht und attackiert werden können: bei der GEB findet die Reaktion des Ozons extrakorporal statt, es reagiert im Sekundenbruchteil zu kurzkettingen Peroxiden, die, unmittelbar vom Glutathionsystem reduziert, über Signalübertragung eine Bioregulation in den gesunden Zellen einleiten, siehe hierzu besonders Kapitel I.3 und IV.

Systemische Ozoneffekte sind aufgrund der spezifischen Reaktivität des Ozons immer indirekte Effekte, auch mit hohen und höchsten Ozonkonzentrationen wird mit systemischer Applikation keine antitumorale Wirkung erzielt. Auf der Basis des Niedrig-Dosis-Konzeptes aber nutzen wir die spezifischen Ozoneffekte in der Komplementären Onkologie: Immunmodulation, Regulation eines gestörten Redoxgleichgewichtes und eine Regulation der Hypoxämie.

Die Antioxidansstrategie

Die Krebserkrankung und der Metabolismus der Krebszelle werden in der Regel von hohem oxida-

tiven Stress begleitet, nicht zuletzt, weil die Krebszelle selbst (aufgrund eines insuffizienten Elektronentransfers in der Atmungskette) einen Überschuss an Superoxidradikalen produziert, das Ergebnis einer zumindest partiellen Mitochondrieninsuffizienz.

Sehr viele Chemotherapeutika leisten hierzu einen zusätzlichen Beitrag, entfalten sie doch ihre antitumorale Wirkung über die intrazelluläre Bildung von H_2O_2 , ROS und schließlich von $\cdot OH$ -Radikalen, die gleichermaßen Tumorzellen und gesunde Zellen zerstören. Hier greift der systemische Ozoneffekt: Regulation der zellulären Antioxidantien der gesunden Zellen und Organe als Schutz gegen massiven oxidativen Stress, wie dies wieder und wieder präventiv und therapeutisch als Nieren- und Leberschutz bestätigt werden konnte, siehe Abbildung 36 und die Kapitel III.4 und IV.2.

Tumorzellen selbst haben aufgrund ihres veränderten Zellstoffwechsels zumeist ein inadäquates Antioxidanssystem, das sich durch systemische Ozonanwendung als GEB oder RI nicht aktivieren lässt.

In Tabelle 35 sind die ozonrelevanten Effekte zusammengefasst, die zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes der Patienten führen und sinnvoll in der komplementären Onkologie genutzt werden können.

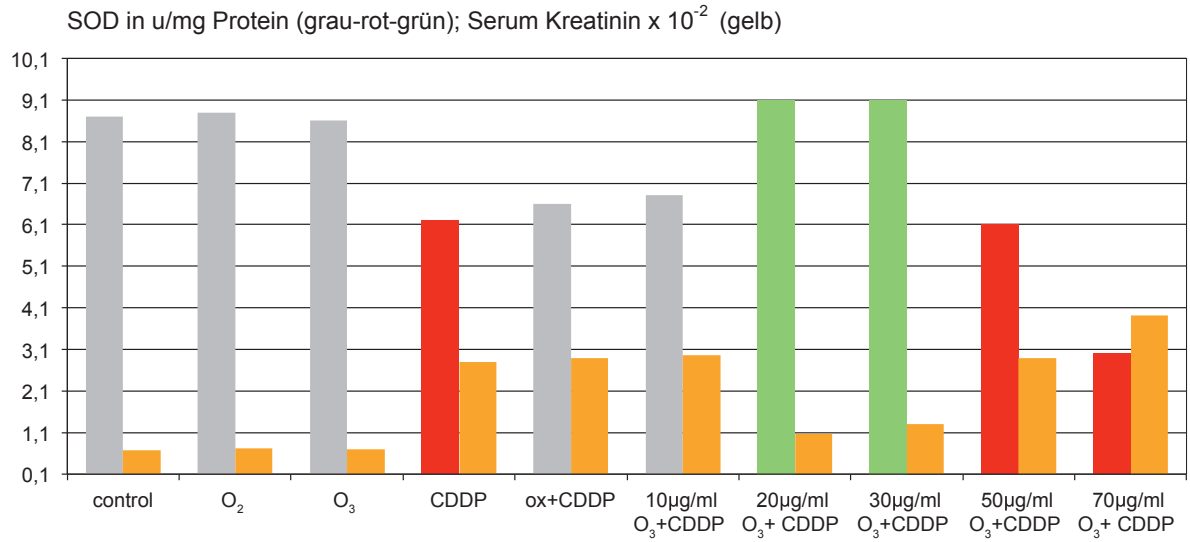


Abbildung 36. Schutz vor cis-Pt Intoxikation der Niere durch präventive rektale Ozoninsufflationen im Tiermodell

Tumor- und therapiespezifische Faktoren	Ozonwirkung
Chronisch oxidatives Stressgeschehen.	Regulation des Antioxidans-Systems nach rektaler Ozoninsufflation oder normobarer Großer Ozon-Eigenblutbehandlung (Léon 1998, 2005).
Chemotherapeutika und Radiatio führen zu Zellschäden gesunder Organe.	Niedrig dosierte Ozon-Anwendung zeigt einen signifikanten protektiven Effekt vor einem Überschuss an freien Radikalen. Adjuvante Ozontherapie bei fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren (Clavo et al. 2004).
Kreberkrankungen gehen mit einem Immundefizit einher, und die Verabreichung immunmodulierender Substanzen, wie Interferone, Zytokine... oder endogener Induktoren sind Teil einer Immuntherapie.	Systemisch verabreichtes Ozon induziert die endogene Zytokinproduktion und moduliert das Immunsystem (Bocci 1999-2005).
Tumore bevorzugen ein hypoxisches Umfeld, produzieren Angiopoietine, fördern die Neoangiogenese und damit das tumorale Wachstum und Metastasierung. Tumorgewebe zeigt damit Ähnlichkeiten mit hypoxischem Gewebe bei chronischer Ischämie.	Der systemische Einsatz von medizinischem Ozon verbessert die Sauerstoffbereitstellung und Sauerstoffversorgung des Gewebes und reguliert die Angiogenese (Barakat 2005, Hoffmann, Viebahn 2002).
Hochdosierung und Langzeitverabreichung von Chemotherapeutika zählen zu den Problemen der Chemotherapie ebenso wie Chemoresistenzen einiger Tumore.	In vitro Synergismen von 5-Fluorouracil mit niedrig dosiertem Ozon sowie die Sensibilisierung chemotherapieresistenter Tumorzellen wurden schon in den 1990er Jahren gezeigt (Zänker 1990).
Antikarzinogene Effekte.	Niedrig dosiert, zerstört Ozon Tumorzellen und sensibilisiert sie für Chemotherapeutika (Sweet 1980, Zänker 1990, Schulz et al. 2008).

Tabelle 35. Rationale für den Einsatz des Ozons in der komplementären Onkologie

Komplementäre Behandlungsstrategien

Die Große Ozon-Eigenblutinfusion GEB lässt sich optimal in ein komplementäres Konzept integrieren, wenn man die Reihenfolge beachtet: um jegliche unerwünschte Interaktion zu vermeiden, führt man zuerst die GEB durch, gefolgt von gewünschten und indizierten Infusionen, z. B. aus dem orthomolekularen Therapiefeld.

Interessanterweise profitieren die Patienten besonders von einer Kombination der GEB mit Hochdosis-Vit C-Infusionen. Hier ist ein direkter Molekülkontakt natürlich dringend zu vermeiden, damit sich die Wirkung beider Substanzen nicht gegenseitig aufhebt, also GEB stets zuerst verabreichen, gefolgt von der Vit C-Infusion. Hochdosis Vit C parenteral verabreicht, zeigt eine vielen Chemotherapeutika vergleichbare Pharmakodynamik, die Bildung von H_2O_2 und dessen Folgeprodukten.

Im Interstitium hat H_2O_2 eine wesentlich verlängerte Halbwertszeit (keine Katalase) und vermag so die Tumorzellen direkt zu attackieren, und dies in der richtigen Dosierung praktisch ohne Nebenwirkungen, zumal durch präventive Ozongabe ein oxidativer Zellschutz der gesunden Organe aufgebaut werden kann.

In Vollblut fungiert Vit C als Antioxidans, das gebildete H_2O_2 ist absolut instabil und wird mithilfe der Katalase sofort reduziert, im Interstitium wirkt es aufgrund der relativen Stabilität des Wasserstoffperoxids als Oxidans, grafisch erläutert in Abbildung 37 (Chen et al. 2005, 2007, 2014).

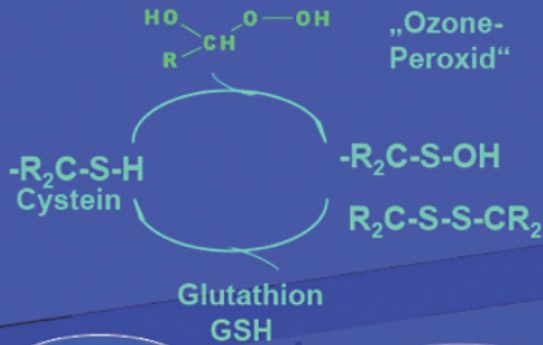
Zuerst die Große Ozon-Eigenblutbehandlung abschließen, Konzentrationen und Dosierungen wie in Tabelle 36 aufgeführt, dann unmittelbar die Vit C-Infusion mit den empfohlenen Dosierungen von 7,5 g – 15 g pro Infusion (Pascoe, Gießen) anschließen.

Behandlungsempfehlungen

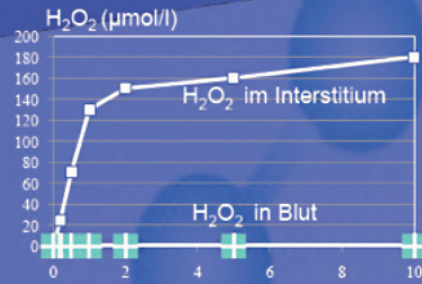
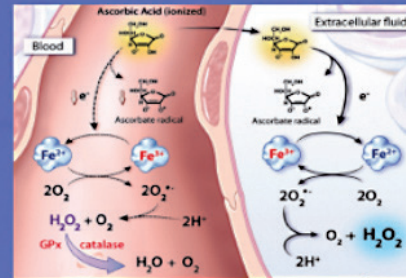
Behandlungsmethode	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungs-Frequenz
Große Ozon-Eigenblutbehandlung GEB	10 – 20 µg/ml	50 ml	500 – 1.000 µg	Wenn möglich 6 – 10 Behandlungen vor Chemotherapie/Radiatio, dann 2x pro Woche
Rektale Ozoninsufflation RI	10 – 20 µg/ml	150 – 300 ml	1.500 – 6.000 µg	Wenn möglich 6 – 10 Behandlungen vor Chemotherapie/Radiatio, dann 2x pro Woche

Tabelle 36. Supportive Ozontherapie in der komplementären Onkologie.

Niedrig-Dosis Ozon-Konzept: Schutz der Zellen und Organe, besonders Leber und Niere, vor oxidativem Stress.



Hochdosis Vitamin C-Infusionen. Möglicher Wirkmechanismus



Chen Q et al. PNAS 2005;102:13604-13609;
PNAS 2007;104:8749-8754

Abbildung 37. A (links). Komplementäre Onkologie: Kombination der Niedrig-Dosis Ozonanwendung in Form der GEB und der Hoch-Dosis Vit C Infusion. Die GEB schützt besonders Leber und Niere vor oxidativem Stress (Kapitel IV).

Abbildung 37. B (rechts) Hoch-Dosis Vit C-Infusionen produzieren H₂O₂, das, relativ stabil im Interstitium, nicht jedoch im Blut (Katalase), Tumorzellen direkt attackieren kann (Chen et al. 2005, 2014).

6. INFEKTIONEN UND VIRALE ERKRANKUNGEN

Für die Behandlung virusbedingter Erkrankungen wie Herpes und Hepatitis bieten sich die Große Ozon-Eigenblutbehandlung GEB und/oder die rektale Ozoninsufflation RI als Behandlungsmethoden an. Vielversprechende Ergebnisse und Erfahrungswerte aus dem niedergelassenen Praxisbereich gaben Anlass zu verschiedenen klinischen Studien, international publiziert und in Tabelle 37 zusammengestellt.

6.1 Hepatitis

Eine erste kontrollierte Studie an 32 Hepatitis-B-Patienten wurde von Knoch und Mitarbeitern vorgestellt unter Einsatz der rektalen Ozon-Sauerstoff-Insufflation als Applikationsform, nachdem man zuvor tierexperimentell eine ca. 50%ige pO₂-Erhöhung in der Pfortader und im Leberparenchym nach rektaler Applikation nachweisen konnte. Die Studie ergab ein schnelles Absinken von Bilirubin, alkalischer Phosphatase sowie der Transaminasen, während die Kontrollgruppe den bekannten Verlauf zeigt. Am Beispiel von Gesamtbilirubin zeigt dies Abbildung 38 (Knoch et al. 1988, 1995).

Die Verbreitung der Hepatitis C stellt ein weltweites Problem dar, ist gar in manchen Ländern endemisch, so in Ägypten die Hepatitis C vom Genotyp 4. Die konventionelle Therapie ist kostenintensiv, wenig effektiv und nebenwirkungsreich. Mawsouf und Kollegen haben von daher zwischen 1999 und 2008 die Rolle der systemischen Ozontherapie auf den Krankheitsverlauf von Hepatitis C Patienten untersucht.

In eine erste Studie wurden 60 Patienten nach klaren Einschluss- und Ausschlusskriterien aufgenommen und einer kombinierten Ozonbehandlung zugeführt: GEB im Dosisbereich von 4.000 bis 9.000 µg bei langsamer Steigerung in

Kombination mit RI in einem Bereich von 6.000 bis 14.000 µg Ozon pro Behandlung, zunächst 3x pro Woche über zwei Monate hinweg, im Anschluss 2x pro Woche für weitere 4 Monate.

Nach zwei Monaten hatte sich die Viruslast bei 91,67 % der Fälle verringert, mit negativem PCR-Ergebnis bei 20 % der Patienten; nach insgesamt 6 monatiger Behandlungszeit profitierten 95 % der Patienten von einer abnehmenden Viruslast, 36,67 % waren virusnegativ. Gleichzeitig haben sich nach 2 Monaten erhöhte SGPT-Werte bei 21,67 % und SGOT bei 20 % der Fälle normalisiert.

50 Patienten folgten in einer zweiten Studie einer ähnlichen Behandlungsstrategie, GEB: 2,8 – 8,4 mg und RI 6 -12 mg Ozon pro Behandlung 3x pro Woche über 3 Monate, gefolgt von einem 2x wöchentlichen Behandlungszyklus über weitere 3 Monate hinweg. 94 % der Patienten berichteten über ein allgemeines Wohlbefinden, 71,8 % verzeichneten eine Abnahme der Viruslast, negative PCR Ergebnisse wurden bei 24 % nach 2 Monaten und bei 36 % nach 6 Monaten erzielt. Nach 2 Monaten haben sich SGOT-, SGPT-, Albumin-, Bilirubin- und Prothrombin-Werte statistisch signifikant verbessert. In Abbildung 39 sind einige Ergebnisse dargestellt.

Eine dritte Studie mit 30 HCV Patienten führte zu ähnlichen Ergebnissen, teilweise auch mit Verbesserungen bei Leberzirrhose, wenn andere Therapien versagt haben. Aus ersten Ergebnissen derzeit laufender klinischer Studien deuten sich bessere Ergebnisse in einer Kombination von Interferon- und Ozontherapie an als mit den jeweiligen Monotherapien. Ozon scheint die Wirkung des Interferons zu unterstützen und die Nebenwirkungen zu mindern.

Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr zeigten eine Rezidivrate von 40 %, dennoch waren die

Leberfunktionen trotz positiver Viruslast nicht betroffen (Mawsouf et al. 2004, 2012).

Bei 98 HCV-Patienten ließ sich die antiinflammatorische und antifibrotische Wirkung des Ozons auch histopathologisch nachweisen (El Basha et al. 2006) und die systemische Ozonapplikation hat sich als effektive, sichere und kostensparende Therapie bei Hepatitis C erwiesen, sei es als Monotherapie oder in Kombination mit anderer Medikation im Anfangs- oder späteren Stadium der Erkrankung.

Eine kontrollierte Studie mit 52 Patienten mit chronischer Hepatitis C haben Zaky und Kollegen 2011 publiziert: Positive PCR-Reaktion für HCV-RNA, erhöhte Serum-ALT über 6 Monate. Für alle Patienten waren ein kompletter Bluttest, Leberfunktionstest und Ultraschalluntersuchung obligatorisch. 40 Patienten der Ozongruppe erhielten kombiniert die GEB, RI und zusätzlich die kleine intramuskuläre Eigenblutbehandlung, die 12 Patienten der Kontrollgruppe Silymarin und/oder Multivitamin-Präparate.

Eine signifikante Verbesserung der meisten Symptome fand man in der Ozongruppe: ALT und AST normalisierten sich bei 57,5 % bzw. 60 % gegenüber der Kontrollgruppe mit 16,7% bzw 8%. Die PCR-Reaktion auf HCV-RNA war negativ bei 25% bzw 44% nach 30 bzw. 60 kombinierten Ozonanwendungen, in der konventionell behandelten Kontrollgruppe bei nur 8 % der Patienten.

Ergebnis: die Ozonbehandlung führt bei der chronischen Hepatitis C zu einer signifikanten Verbesserung aller klinischen Symptome. ALT und AST normalisieren sich signifikant, und die Ozonanwendung geht bei 25 bzw 45% der Patienten mit einer negativen PCR-Reaktion der HCV-RNA im Serum einher (Zaky et al. 2011).

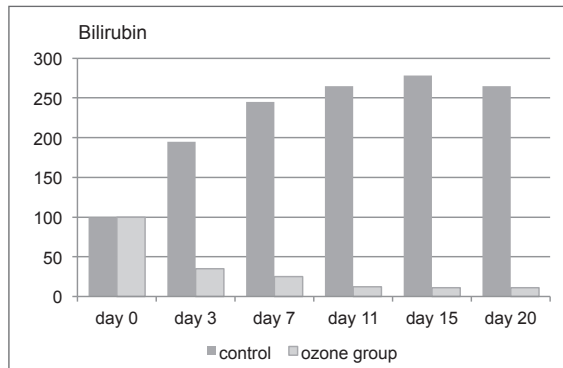


Abbildung 38. Hepatitis B, Klinische Studie mit 32 Patienten. Bilirubinwerte nach 20 rektalen Ozoninsufflationen an 20 Tagen stationären Aufenthalts (n = 16) im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Standardtherapie, n = 16 (Knoch et al. 1988, 1995).

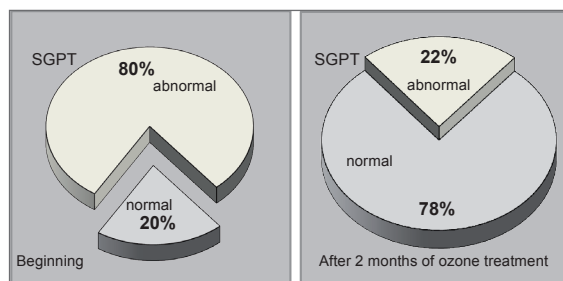


Abbildung 39. Klinische Hepatitis C-Studie, Genotyp 4 mit 50 Patienten. SGPT-Normalwerte steigen von 20% auf 78% der Fälle innerhalb von 2 Monaten nach kombinierter Ozonanwendung aus GEB und RI (Mawsouf et al. 2012).

Art der Studie	Ergebnisse	Behandlungsmethode	Referenzen
Hepatitis B Kontrollierte Klinische Studie n = 32	Rascher Abfall der Transaminasen, Alkalischen Phosphatase und Bilirubin im Vergleich zur Kontrolle	10 rektale Ozon-Insufflationen 3x pro Woche, 20 µg/ml, n = 16	Knoch et al. 1988/89
Hepatitis C Genotyp 4 Zwei Klinische Studien 1. n = 60 2. n = 50	1. Signifikante klinische Verbesserung; nach 8 Wochen: Viruslast erniedrigt bei 91,7 % der Patienten, negativ bei 20 %. SGPT bei 21,7 % zurück zur Norm, SGOT bei 20 %. 2. siehe Text	1. Studie: GEB + RI 3x pro Woche innerhalb von 2 Monaten, gefolgt von 2x pro Woche für weitere 4 Monate. Ozonkonzentration steigend von 10 auf 50 µg/ml n = 60. 2. siehe Text	Mawsouf et al. 2003, 2004, 2012
Hepatitis C Kontrollierte Klinische Studie n = 92	Signifikante klinische Verbesserung, Leber-ALT und AST normalisiert bei 57.5 und 60% im Vergleich zu 16.7 und 8 % in der Kontrollgruppe unter Standardtherapie	GEB, RI + Kleine Ozon-Eigenblutbehandlung n = 40	Zaky et al. 2011
Herpes simplex			Mattassi 1981
Herpes zoster			Balkanyi 2002

Tabelle 37. Ozonstudien bei virusbedingten Erkrankungen

6.2 Herpes simplex and herpes zoster

Mattassi berichtet über 20 Patienten, davon 9 mit Herpes zoster und 11 mit Herpes simplex. Bei allen Herpes-zoster-Patienten trat nach 5- bis 10-tägiger systemischer Ozonbehandlung eine vollkommene Heilung der Hautläsionen ein. Im Falle eines ausgedehnten Herpes im Trigeminiusbereich mit Keratitis erfolgte die Heilung in 10 Tagen, es verblieb jedoch eine ständige Hornhautopazität. Sechs der Herpes-simplex-Patienten wurden sofort nach Erscheinen der Entzündung behandelt, der Erfolg trat bereits 24 bis 36 Stunden später nach nur 1 bis 2 Behandlungen ein. Prinzipiell sind die Resultate um so besser, je früher die Therapie begonnen wird (Matassi 1981).

Herpes zoster und die Prävention vor Post-Zoster Neuralgien

103 Zoster-Patienten wurden einer systemischen Ozonbehandlung in Form der Großen-Eigenblutin-fusion mit 1000 – 3000 µg Ozon pro Behandlung zugeführt (bis zu 10 Behandlungen, anfangs täglich). Zu Beginn erfolgte zumeist eine lokale Behandlung mit einem Lokalanästhetikum und anschließender Ozoninjektion (je nach segmentaler Ausdehnung 5-15 ml 1% iges Procain und 2-5 ml Ozon mit einer Konzentration von 20 µg/ml). Die besten Ergebnisse erzielte man bei unmittelbarem Beginn der Behandlung nach Auftreten der neuralgischen Schmerzen in

Gruppe I: 27 von insgesamt 34 Patienten (79%) waren schmerzfrei, die Post- Zoster-Neuralgie konnte vollständig verhindert werden.

Einige Tage nach Auftreten der Schmerzen führte die Behandlung zu Schmerzfreiheit bei 21 von 33 Patienten (63%). Setzte die Behandlung erst nach Auftreten der Effloreszenzen ein (Gruppe III), so blieben 16 von 36 Patienten (44%) frei von Post-Zoster Neuralgien (Balkanyi 2002).

Behandlungsempfehlungen

Indikation Applikation	Ozon-Kon- zentration	Ozon- Volumen	Ozon- Menge	Behandlungs- Frequenz	Referenzen
CHRONISCHE HEPATITIS B/C					
Rektale Insufflation RI	20 – 30 µg/ml	150 – 300 ml bei RI	3.000 – 9.000 µg	Anfangs mög- lichst täglich	Knoch et al. 1988, 1995
und/oder				dann 2x oder 1x pro Woche	
Große Ozon- Eigenblutbehand- lung GEB	20 – 30 µg/ml	50 – 100 ml bei GEB	1.000 – 3.000 µg	weiterführen 2x pro Monat	Mawsouf et al. 2006, 2012 El Basha et al. 2006
HERPES SIMPLEX HERPES ZOSTER					
Große Ozon- Eigenblutbehand- lung GEB	20 – 30 µg/ml	50 – 100 ml	1.000 – 3.000 µg	Anfangs möglichst täglich, dann 2x oder 1x pro Woche	Balkanyi 2002
in Kombination mit subkutaner Ozon- Injektion, siehe auch Tabelle 41	1 – 5 µg/ml	wenige ml		3x oder 2x pro Woche	

Tabelle 38. Virusbedingte Erkrankungen. Behandlungsempfehlungen für chronische Hepatitis, Herpes simplex und Herpes zoster

7. SCHMERZTHERAPIE

7.1 Intradiskale Ozoninjektionen bei Bandscheibenvorfall

Von der großen Zahl internationaler Publikationen und Studien zur Ozonbehandlung bei Bandscheibenvorfällen mit Tausenden von Patienten seien in Tabelle 39 einige vorgestellt und zur weiteren Lektüre empfohlen. Intradiskale Ozon-Injektionen haben stets unter CT-Kontrolle und in entsprechenden Fachkliniken zu erfolgen.

Andreula und Mitarbeiter haben bereits 2003 eine der ersten Studien mit 900 Patienten vorgestellt, von denen 600 mit Ozon und 300 mit einer Kombination aus Ozon, Steroiden, Anästhetika therapiert wurden: intradiskale und periganglionäre Ozon-Injektionen, kombiniert mit Steroiden zeigten einen kumulativen Effekt mit wesentlicher Verbesserung der Schmerzempfindungen. „Die Sauerstoff-Ozon Anwendung erweist sich als besonders sinnvoll bei lumbalen Bandscheibenvorfällen, bei denen ein konservatives Schmerzmanagement versagt“.

Ihre zweite Studie betrifft 2.200 Patienten mit Rückenschmerzen aufgrund von Bandscheibenvorfällen (L₁-L₄), die mit intradiskalen und intraforaminalen Ozoninjektionen behandelt wurden. Diese Patienten waren zuvor mindestens über 2 Monate hinweg medikamentös und/oder mit physikalischen Therapieformen therapiert worden. Die Eingriffe erfolgten stets unter CT Kontrolle.

Die Behandlung zeitigte keinerlei Nebenwirkungen, weder kurz nach der Injektion als auch bei Langzeitkontrollen. Bei 80 % der Patienten konnten gute Ergebnisse erzielt werden (Modifizierte McNab-Methode nach 6 Monaten), bei 20 % blieb die Behandlung ohne Erfolg. Nach 18 Monaten (1750 Kontrollpatienten) verringerte sich die Erfolgsrate auf 75% , die Versagerrate stieg

auf 25 %. Bei 63 % der Patienten verringerte sich das Volumen der Bandscheibe. Die Therapieversager waren auf Kalzifizierung der Bandscheibe, Spinalkanal-Stenose und wiederholte Bandscheibenvorfälle mit epiduraler Fibrose zurückzuführen (Muto, Andreula et al, 2003, 2004).

Von Steppan, Muto und Kollegen wurde eine Metaanalyse der bis dato publizierten Studien vorgestellt, die etwa 8.000 Patienten umfasst. Ihr Schluss-Staement: „Die Ozon-Sauerstoffbehandlung bei Bandscheibenvorfällen ist eine effektive und extrem sichere Methode mit einer beeindruckenden Verbesserung der Schmerzempfindungen, insbesondere wenn man die Vielzahl der Einschlusskriterien beachtet, nämlich alle Patienten im Alter von 13 bis 94 Jahren mit allen Formen des Bandscheibenvorfalles. Die Ergebnisse bezüglich Schmerz und Funktion sind ähnlich denen der chirurgischen Diskektomie, die Komplikationsrate aber wesentlich niedriger (<0,1%) und die Erholungsphase signifikant kürzer“ (Steppan et al. 2010).

7.2 Myofasciale Triggerpunkte

Sein Schmerztherapiekonzept hat Fahmy in verschiedenen Büchern detailliert vorgestellt, das letzte von 2018 ist dem schwierigen Krankheitsbild der Fybromyalgie gewidmet, bei dem er mit der lokalen Ozoninjektionen mit den niedrigen Konzentrationen von 2 bis 10 µg/ml gute Ergebnisse erzielt.

Internationale Publikationen zu diesem Thema sind jedoch rar. Eine erste Studie hat Balkanyi 1999 publiziert: eine Kombination von Lokalanästhetika (Neuraltherapie) mit Ozoninjektionen in Triggerpunkte und Myogelosen führt bei Muskelschmerzen, den häufigsten des lokomotorischen Systems, zu sehr guten Resultaten. 64 Patienten mit schmerzhaftem Muskeltonus und Myalgien (mindestens seit 1 Jahr) verschiedener Genese wurden in die Studie aufgenommen und gute Ergebnisse

2 Monate nach Behandlungsende bei 78,1 % der Patienten sowie 6 Monate nach Behandlungsende bei 54,7% erzielt (Balkanyi 1999).

Von ähnliche Ergebnisse berichten Re und Kollegen bei Sportverletzungen in einer Studie mit 232 Patienten (Re et al. 2008), siehe auch Tabelle 40.

Thema	Art der Studie	Behandlungsmethode	Referenzen
Minimal invasive Ozon-Sauerstofftherapie bei Bandscheibenvorfall	Kontrollierte Klinische Studie n = 900	Intradiskale und periganglionäre Injektionen c = 27 µg/ml	Andreula et al 2003
Behandlung von lumbalen Bandscheibenvorfällen mit intradiskalen und intraforaminalen Sauerstoff-Ozon Injektionen	n = 2.200 Patienten von 1996 bis 2003		Muto, Andreula et al. 2004
Nukleolyse beim Bandscheibenvorfall	n = 69	Intradiskale Ozon-Injektionen, c = 25 µg/ml in Kombination mit intraforaminalen Kortikoid-Injektionen	Lehnert et al. 2006
Intradiskale Injektion von Sauerstoff-Ozon Gemischen bei zervikalen Bandscheibenvorfällen			Alexandre et al 2005, 2012
Symptomatische degenerative Pathologie der Wirbelsäule: klinische Ergebnisse unter Anwendung konservierender biochemischer Behandlung	1.920 Patienten in 3 Jahren	c = 35 µg/ml bei der intradiskalen Injektion	
Effektivität und Sicherheit der Ozonbehandlung bei lumbalem Bandscheibenvorfall. Eine Metaanalyse	Metaanalyse etwa 8.000 Patienten betreffend		Steppan et al. 2010

Tabelle 39. Ozonstudien bei zervikalen und lumbalen Bandscheibenvorfällen

Thematik	Art der Studie	Behandlungsmethode	Referenzen
Myofasciale Triggerpunkte	Klinische Studie n = 64	Kombination mit Lokalanästhetika, c: 3 – 15 µg/ml	Balkanyi 1999
Schmerztherapie	Behandlungskonzepte in der Rheumatologie, bei Gelenkerkrankungen, Schmerztherapie beim älteren Patienten, Fibromyalgie	Lokale Injektionen in Kombination mit GEB	Fahmy in verschiedenen Büchern 2014 – 2018
Schmerztherapie	Klinische Studien: Sportverletzungen n = 232, entzündliche Erkrankungen n = 770.	Lokale Injektionen, c: 8 – 12 µg/ml, systemische Ozonbehandlung GEB + lokale Begasung	Re et al. 2008

Tabelle 40. Studien zu lokalen Ozoninjektionen in der Schmerztherapie

Behandlungsempfehlungen

Applikation	Ozon-Konz.	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungsfrequenz	Referenzen
Subkutane Injektionen	2 – 10 µg/ml	5 – 20 ml	10 – 200 µg	2x bis 3x pro Woche	Fahmy Balkanyi 1999
i. m. Injektionen	2 – 10 µg/ml	2 – 5 ml	4 – 50 µg		Re 2008
In Kombination mit RI oder GEB	20 – 30 µg/ml	150 – 300 ml in RI, 50 ml in GEB		Anfangs täglich, dann 2x oder 1x pro Woche	Fahmy Re 2008

Tabelle 41. Lokale Ozoninjektionen in der Schmerztherapie. Behandlungsempfehlungen

8. CHRONISCHE, SCHLECHT HEILENDE WUNDEN

Die fungizide, bakterizide und virusinaktivierende Eigenschaft des Ozons macht das medizinische Ozon-Sauerstoff-Gemisch zu einem wertvollen Therapeutikum in der Wundreinigung und Wunddesinfektion; die Zellstoffwechsel-aktivierende Wirkung dient der sich anschließenden Wundheilung (Tabelle 42).

Eindrucksvoll konnte Werkmeister die rasche wundreinigende Ozonwirkung anhand eines Strahlenulkus demonstrieren; Abbildung 40 zeigt die Wunde vor, während und direkt nach der ersten Ozonbegasung.

Als Applikation der Wahl dient hier die Unterdruckbegasung mit der Saugglocke, sie ist besonders indiziert bei allen infizierten Wunden, Dermatomykosen, nässenden Ekzemen, bei Ulcus cruris, Dekubitalgeschwüren und allen schlecht heilenden Wunden. Um den desinfizierenden Effekt des Ozons bei möglichst kurzer Behandlungsdauer optimal zu nutzen, kommen hier die hohen Ozonkonzentrationen von 60 bis 100 µg/ml zur Anwendung. Sobald Wundgranulation und Epithelisierung einsetzen, sind die Ozonkonzentrationen auf die systemisch wirksamen drastisch zu senken: 15 – 25 µg

8.1 Diabetische Dangrän siehe Kapitel III. 3.3

8.2 Dekubitus

“Die Behandlung mit der Ozon-Unterdruckbegasung ist praktisch bei jedem Dekubitus geeignet und angezeigt. Die erhebliche lokale Hyperämisierung sowohl durch den Unterdruck als auch durch die Ozonwirkung auf die offene Wunde, tragen zur Heilung bei. Sie sind der

üblichen, geforderten Durchblutungsanregung durch entlastende Seitenlagerung weit überlegen ... Die Stadien II bis IV, also Hautdefekte, stellen eine absolute Indikation dar. Hier können die beiden wesentlichen Komponenten der Wirkung der Ozon-Unterdruckbegasung, die Hyperämisierung und die Desinfektion ihre volle Effizienz entfalten. Dies ist in den fortgeschrittenen Stadien III und IV von besonderer Bedeutung. Nekrosen werden gelöst, die Wunde zusätzlich mit Sauerstoff versorgt“ (Werkmeister 1995).

8.3 Ozon-Unterdruckbegasung bei postoperativen Wunden

Auch der verzögerte Heilungsverlauf bei postoperativen Wunden lässt sich im allgemeinen durch eine Ozon-Unterdruckbegasung positiv beeinflussen, wobei man zunächst wiederum die desinfizierende Wirkung bei hohen Konzentrationen nutzt, um dann auf die wundheilungsfördernde Wirkung mit kleinen Konzentrationen überzugehen. Werkmeister beschreibt bei 28 Patienten die Behandlung von 30 Körperstammwunden, wovon bei 16 eine vollständige Abheilung erreicht wurde. Von 17 Patienten mit insgesamt 21 Wunden nach Amputationen führten die lokalen Ozonbehandlungen bei 8 Patienten zu einer 100% igen und bei 4 weiteren Patienten zu einer 80% igen Abheilung.

In Abbildung 42 und 43 ist der Behandlungserfolg bei postoperativen, in der Heilung stagnierenden Wunden grafisch dargestellt: ca. 30 Tage vor der Ozonbehandlung und bis zu 40 Tagen nach Einsetzen der Ozon- Unterdruckbegasung, wobei die Wundgröße bis zu 16 cm² betrug (Werkmeister 1995).

Behandlungsempfehlungen entnehme man Tabelle 25 in Kapitel II.3

8.4 Chronische Wundheilungsstörungen nach Bestrahlung im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich

Für eine Behandlung chronischer Wundheilungsstörungen im Kiefer hat Sader die geschilderte Ozon-Unterdruckbegasung variiert, eine Saugkappe konstruiert und erfolgreich eingesetzt.

Häufig treten bei Patienten mit Malignomen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich nach Strahlentherapie erhebliche Wundheilungsstörungen auf. Um eine vollständige oder auch eine Teilresektion des Unterkiefers zu vermeiden, führte Sader eine "Klinische Pilotstudie an 11 vorbestrahlten Patienten mit einer oberflächlichen Osteoradionekrose durch, bei denen durch konservative und minimalchirurgische Therapieverfahren keine rasche Ausheilung erzielt werden konnte" (Sader et al. 1996). Nicht alle Patienten waren anderen therapeutischen Maßnahmen, wie z.B. der Sauerstoff-Überdruckbehandlung, zugänglich, Patienten mit tiefergehenden ostitischen Veränderungen waren ebenfalls ausgeschlossen.

In 9 von 11 Fällen konnte mit Hilfe der lokalen Ozon-Unterdruckbegasung eine Ausheilung erreicht werden, die bei der Schwere dieser Fälle – auch wenn es sich um eine reine Fallstudie handelt - bemerkenswert ist, schützt sie doch die Patienten vor der massiven Unterkieferteilresektion mit den bekannten ästhetischen und funktionellen Problemen.

Methodik

Mit Hilfe einer Unterdrucksaugkappe, vollständig silikonunterfüttert mit Ozonzufuhr und Absaugschlauch, wurde die entsprechende Region zunächst mit höheren Konzentrationen bis zu 80 µg/ml behandelt, um insbesondere rasch ein keimfreies Behandlungsareal zu erzielen. Zur besseren Wundheilung kamen die kleineren Ozonkonzentrationen von 10 bis 40 µg/ml zur Anwendung, um u.a. durch

Enzyminduktion und Phagozytoseaktivierung auch einen schnelleren Abbau von nekrotischem Gewebe zu erreichen (Sader et al. 1996).

8.5 Ulcus cruris

Bei der topischen Ozonbehandlung als Zusatzmaßnahme bei Ulcus cruris sollte man anstelle des Unterdruckstiefels stets im druckfreien System arbeiten, entweder unter Verwendung des Kunststoffbeutels oder unter Einsatz von Ozonwasser. Prinzipiell lässt sich folgendermaßen vorgehen: Das superinfizierte Ulcus behandelt man zunächst mit hohen Konzentrationen im transkutanen Gasbad, um nach Wundreinigung und beginnender Epithelialisierung und Granulation die Konzentration drastisch auf Werte um 20 µg/ml zu senken oder vollständig auf Ozonwasser überzugehen. Ozonwasser verbindet hier den Vorteil des optimalen Milieus mit dem wundheilungsfördernden Konzentrationsbereich von 20 µg Ozon pro ml Wasser.

8.6 Verbrennungen

Wirkungsvoll lassen sich Ozon-Sauerstoff-Gemische bei schweren Verbrennungen einsetzen, wie dies am Beispiel von Abbildung 44 gezeigt ist. Auch hier gilt, in Gegenwart von Wasser zunächst das transkutane Gasbad mit hohen Konzentrationen zu wählen, um mögliche Superinfektionen zu verhindern und anschließend auf die niedrigen, wundheilungsfördernden Konzentrationen überzugehen. Auch Ozonwasserkompressen lassen sich hilfreich einsetzen. In der ersten Woche bedarf es zumeist einer täglichen Behandlung, um dann die Behandlungsfrequenz auf drei- bzw. zweimal pro Woche zu senken. Als besonders vorteilhaft wird die rasche Ödemrückbildung und Schmerzlinde- rung bewertet.

Behandlungsempfehlungen

Art der Studie	Ergebnisse	Behandlungsmethode	Referenzen
Diabetische Gangrän	Siehe Kapitel III. 3.3	Siehe Tabellen 24, 25	Siehe Kapitel III. 3.3
Decubitus Klinische Studie, n = 214	80 – 100 % Wund- schluss bei 40 % der Patienten in den fort- geschrittenen Stadien III und IV	Lokales Gasbad im Unter- druckverfahren, siehe Text	Werkmeister 1995
Postoperative Läsionen n = 28, Behandlung von 30 Wunden	Vollständige Heilung bei 16 Fällen, siehe Text	Gasbad im Unterdruckverfahren	Werkmeister 1997
Osteoradionecrose nach Bestrahlung von Tumoren im Mund-, Kiefer-, Ge- sichtsbereich n = 11	Guter Erfolg bei 9 Patienten	Modifikation der Unter- druckbehandlung nach Werkmeister	Sader 1996

Tabelle 42. Ozon bei externen Ulzera und schlecht heilenden Wunden. Behandlungsempfehlungen

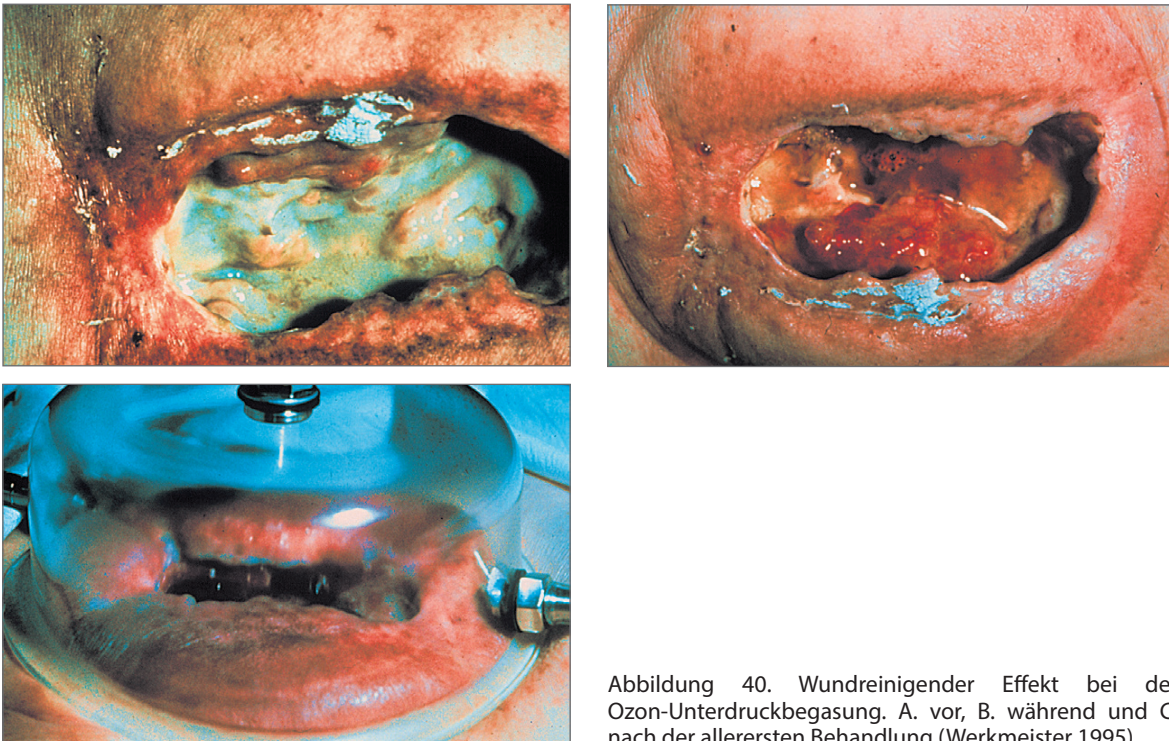


Abbildung 40. Wundreinigender Effekt bei der Ozon-Unterdruckbegasung. A. vor, B. während und C. nach der allerersten Behandlung (Werkmeister 1995).

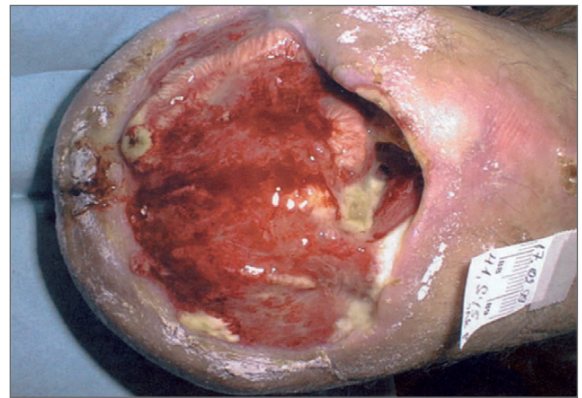
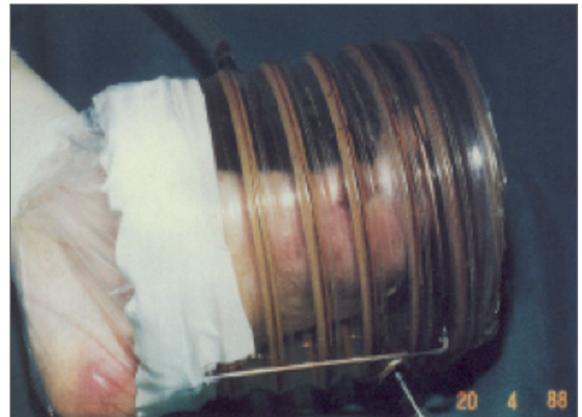
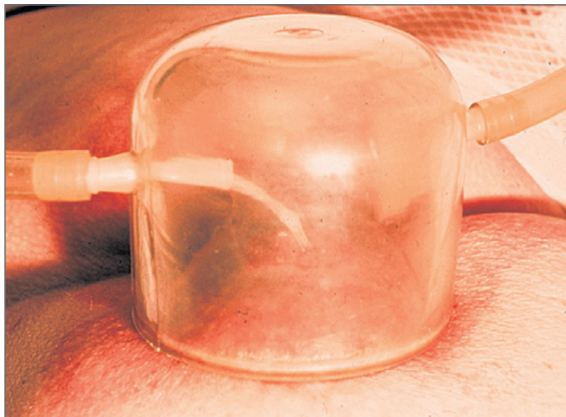


Abbildung 41. Dekubitus-Behandlung mithilfe der Ozon-Unterdruckbegasung nach Werkmeister

Abbildung 42. Unterdruckbegasung nach Werkmeister: Periphere Gefäßerkrankung, Diabetes mellitus nach Amputation (Calderon 2002)



Abbildung 44. Die Behandlung einer frischen Verbrennung im transkutanen Gasbad zu Beginn und nach vier Wochen (Held 1983).

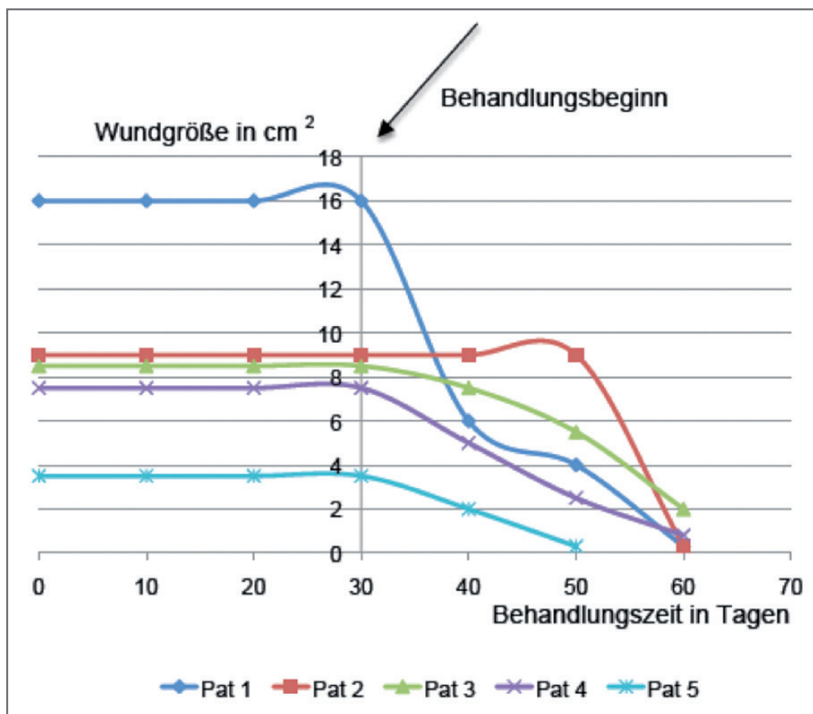


Abbildung 43. Verkleinerung postoperativer Wunden unter Ozon-Unterdruckbegasung. Patient 1: 9 Behandlungen, Patient 2: 29 Behandlungen, Patient 3: 20 Behandlungen, Patient 4: 25 Behandlungen, Patient 5: 13 Behandlungen (Werkmeister 1997)

9. OZON IN DER ZAHNHEILKUNDE

Die Abtötung von Bakterien, Pilzen und Viren durch Ozon nutzt man seit weit über 100 Jahren in der Abwasser- und Trinkwasseraufbereitung, Austern und Muscheln werden entkeimt, Fische vor Mikroben geschützt.

Der medizinische Einsatz des Ozons hat ebenfalls eine lange Tradition in der Wundreinigung, Mundspülung, prä- und postoperativ zur Desinfektion, womit Fisch, Payr und Sandhaus das Ozon in die Zahnheilkunde eingeführt haben, siehe Tabelle 43 (Fisch 1934, 1956, Payr 1935, Sandhaus 1968).

Wundheilungsprozesse werden beschleunigt, besonders in der Mundschleimhaut in den ersten 48 Stunden nach dem operativen Eingriff: „... unter Ozonwasser stellt sich der Epithelverschluss schneller ein, die Zellteilung wird gefördert und frisches Epithel bildet sich rasch...“ (Filippi 2001).

Infizierte Wunden, frische Verbrennungen und Hautmykosen sind die Domäne für Ozonwasser, eine sichere und sehr wirksame Anwendung (Waßer, G. 1996, Fathi 2012).

Ozonkonzentrationen

Seine optimale Wirkung entfaltet Ozon in Wasser: aufgrund seiner polaren Struktur ordnet es sich perfekt in die Netzstruktur des Wassers ein und Wasserstoffbrückenbindungen stabilisieren das Ozon. Wasserqualität, Höhe der Wassersäule, Ozonkonzentration im Generatorgas, Temperatur, Ozonungszeit, Materialien..., dies sind die wichtigsten Parameter, die die Ozonkonzentration im Wasser bestimmen. In doppelt destilliertem Wasser, frisch hergestellt, werden Konzentrationen von mehr als 20 µg pro ml Wasser gemessen (20°C / 68°F, 1030 mbar); die Halbwertszeit hängt extrem von der Wasserqualität ab: nach etwa 5 Stunden enthält doppelt

destilliertes Wasser mit einer Leitfähigkeit von < 0,05 µS/cm immer noch 10 µg Ozon / ml H₂O. Im Alltag ist die Wasserqualität mit Leitfähigkeiten von 1 bis 6 µS/cm wesentlich schlechter und die Ozon-Halbwertszeiten sinken auf 30 Minuten oder darunter; Konzentrationsmessungen in 3 verschiedenen Wässern, ozoniert im OZONOSAN cytozon System, sind in Abbildung 45 und 46 grafisch dargestellt. Leitungswasser darf in keinem Falle verwendet werden.

Applikationen und Indikationen

1. Mundspülung bei Gingivitis, Parodontose, Soor, Stomatitis (Brauner 1991), als Ersatz für physiologische Kochsalzlösung beim Einsatz von Ultraschall-Reinigungssystemen
2. professionelle Zahnreinigung
3. als Ozonwasserspray zum Reinigen der bukkalen Schleimhäute, besonders in den Zahnzwischenräumen.
4. in der Oralchirurgie (Filippi 1997)
5. als Ozonwasserjet zur Reinigung in der Prothetik, Chirurgie und Implantologie

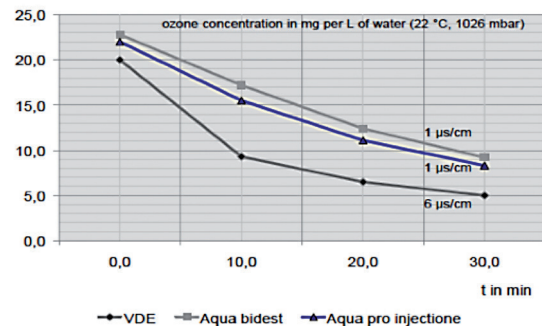


Abbildung 45. Ozonkonzentrationen in drei verschiedenen Wässern, ozoniert mit dem OZONOSAN cytozon System. VDE: entionisiertes Wasser (6 µS/ml), Halbwertszeit 9,5 min; aqua bidestillata (1 µS/ml), Halbwertszeit 24 min; sterilisiertes aqua pro injectione (1 µS/ml), Halbwertszeit 20 min.



Abbildung 46. Das OZONOSAN cytozon stellt Ozonwasser mit der optimalen Konzentration bereit, es kann als Strahl oder Spray entnommen werden. Da Ozon toxisch für das Lungenepithel ist, wird von der Verwendung gasförmigen Ozons in der Zahnheilkunde abgeraten. Nota bene: trockenes Ozon wirkt überhaupt nicht, auch nicht zur Desinfektion und Keimtötung; d.h. Ozonwasser ist die effektivste Form zum Einsatz des Ozons in der Zahnmedizin.

Thema	Referenzen
L'ozono in stomatologia	Fisch, E. A. 1934 ff.
L'hydrozotomie methode thérapeutique remettant en honneur l'ozone	Sandhaus, S. 1968 ff.
Klinische Untersuchung über den therapeutischen Erfolg von ozonisiertem Wasser bei Gingivitis und Parodontitis	Brauner 1991
Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials	Huth et al. 2006 ff.
Ozone in oral surgery	Filippi et al. 1997
Ozonized Water in Dental Traumatology	Filippi et al. 2012

Tabelle 43. Der Einsatz von Ozon in der Zahnmedizin (Auszug)

10. KONTRA-INDIKATIONEN

Kontraindikationen	Bemerkungen
G-6PDH Mangel	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel Favismus, akute hämolytische Anämie
Hyperthyreose, thyreotoxische Krise	falls nicht eingestellt
Die ersten drei Monate der Schwangerschaft	
Leukämie	Große Ozon-Eigenblutbehandlung ist nicht angezeigt bei Leukämie

Tabelle 44. Kontraindikationen der Ozontherapie

KAPITEL IV

PHARMAKOLOGIE DER SYSTEMISCHEN OZONANWENDUNG

1. DIE REAKTIVITÄT DES OZONS
 - 1.1 Zusammensetzung und Wirkung

- 2 PHARMAKODYNAMIK
 - 2.1 Reaktionsmechanismen unter physiologischen Bedingungen
 - 2.2 Dosis-Wirkungs Beziehung
 - 2.3 Oxidativer Stress versus „Ozonperoxid“ als Signal Molekül
 - 2.4 Signaltransduktion und Bioregulation. Die Rolle des Glutathions

3. PHARMAKOKINETIK: OZON ALS BIOREGULATOR
 - 3.1 Regulation von Antioxidantien und oxidativem Stress
 - 3.1.1 Präklinische Studien
 - 3.1.2 Klinische Studien
 - 3.2 Immunmodulation
 - 3.2.1 Zytokininduktion
 - 3.2.2 Interferon- γ in Vollblut (ex vivo)
 - 3.2.3 Immunmodulation bei chronisch entzündlichen Erkrankungen

4. OXIDATIVE KONDITIONIERUNG BEI GEFÄSSERKRANKUNGEN
Olga Sonia León Fernández
 - 4.1 Signalübertragung und therapeutische Effekte
 - 4.2 Vasoaktive Substanzen
 - 4.3 Diabetes-Modell
 - 4.4 Zerebrale Gefäßkrankungen
 - 4.5 Ergebnis

KAPITEL IV

PHARMAKOLOGIE DER SYSTEMISCHEN OZONANWENDUNG

- 5. DER EINFLUSS DES OZONS AUF DEN ERYTHROZYTEN-STOFFWECHSEL
 - 5.1 2,3-Diphosphoglyzerat
 - 5.1.1 Refunktionalisierung von Erythrozyten in Vollblut-Konserven
 - 5.1.2 Erythrozyten-Konzentrat
 - 5.1.3 In vivo-Ergebnisse bei Diabetikern
 - 5.1.4 In vivo-Ergebnisse: Allgemeine Aktivierung und Revitalisierung
 - 5.2 Ozonwirkung auf Plasmodium Falciparum-infizierte Erythrozyten
 - 5.3 Morphologische Veränderungen am Erythrozyten
- 6. THROMBOZYTEN UNTER OZONEINWIRKUNG

IV. PHARMAKOLOGIE DER SYSTEMISCHEN OZONANWENDUNG

Chronisch entzündliche Erkrankungen oder solche, die mit einer chronischen Entzündung einhergehen, sind die Indikationen der systemischen Ozontherapie wie Große Ozon-Eigenblutinfusion GEB oder Rektale Insufflation RI:

- Angiopathien, diabetische Angiopathien
- Arterielle Durchblutungsstörungen
- Chronisch entzündliche Rheumatische Erkrankungen
- Chronische Darmerkrankungen
- Virus-bedingte Erkrankungen
- Immundefizit
- Komplementäre Onkologie

Sie alle haben ein Phänomen gemeinsam: hohen oxidativen Stress, Überschuss an reaktiven Sauerstoffverbindungen ROS wie radikalische und nicht radikalische Oxidantien, eine supprimierte antioxidative Kapazität, Immundysbalance, die ihrerseits alle wiederum entzündliche Prozesse initiieren oder aufrechterhalten. Gemessen werden als oxidative Stressparameter pathologisch erhöhte Werte von Malondialdehyd MDA, Wasserstoffperoxid H_2O_2 , total Hydroperoxid TH, Stickstoffmonoxid NO ... und als Stressparameter aufseiten der Antioxidantien ein Mangel an Superoxiddismutase SOD und ihren Untergruppen, Katalase CAT, Glutathionreduktase und Peroxidase sowie schließlich an reduziertem Glutathion GSH...

Das biologische Antioxidanssystem kontrolliert den biologischen oxidativen Stress und ist für die Aufrechterhaltung des Redoxgleichgewichtes maßgeblich mitverantwortlich, siehe Abbildung 47. Bei chronisch entzündlichen Prozessen gerät dieses Gleichgewicht vollständig außer Kontrolle.

Systemische Ozontherapie als GEB oder RI agiert im Niedrigdosis-Bereich bei chronisch entzündlichen Prozessen als Bioregulator: die Antioxidantien werden hochreguliert, der oxidative Stress sinkt (Abbildung 48).

Wie muss man sich das vorstellen – ist nicht Ozon selbst ein starkes Oxidans?

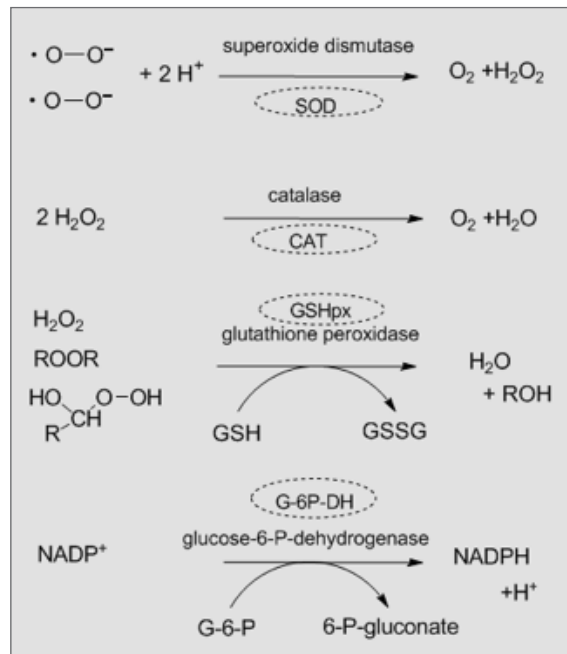


Abbildung 47. Die biologischen Antioxidantien kontrollieren die reaktiven Sauerstoffverbindungen, d.h. den oxidativen Stress. Die „Ozonperoxide“ werden vom Glutathionsystem GSH / GSSG kontrolliert, nicht durch SOD oder CAT.

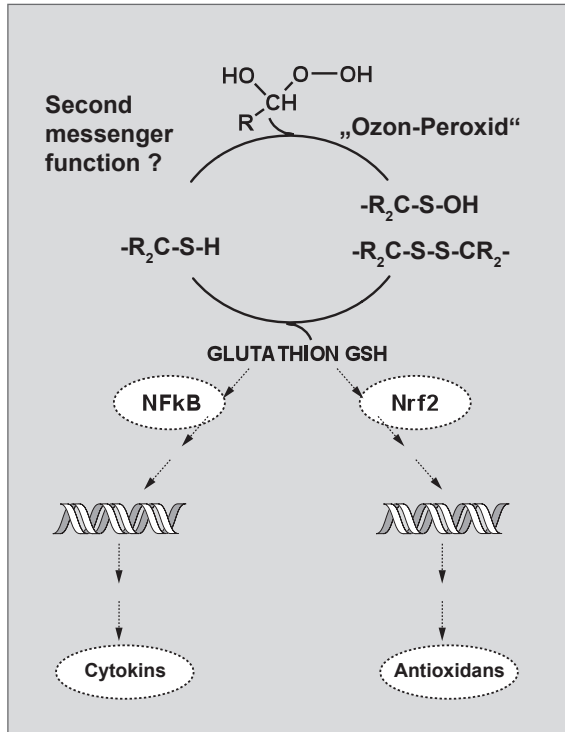


Abbildung 48. „Ozonperoxide“ und ihre Second Messenger-Funktion: GSH (oder Cystein) – Oxidationsprozesse bewirken eine Signalübertragung über Information der entsprechenden Kernfaktoren wie NfκB oder Nrf2, die zur Regulation der Immunparameter bzw. der Antioxidantien führt d. h. die normalen biologischen Regulationsmechanismen werden reaktiviert.

Konzentrations-Bereich	Behandlungsmethode	Wirkung
60 – 100 µg/ml	Topische Behandlung	Wundreinigung, Wunddesinfektion
10 – 30 µg/ml	Topische Behandlung	Wundheilung, Verbesserung der Epithelisierung und Granulation
10 – 30 µg/ml	Systemische Behandlung: GEB und RI	Antiinflammatorischer Effekt. 1. Regulation der Antioxidantien und des oxidativen Stress 2. Immunmodulation
10 – 30 µg/ml	Systemische Behandlung: GEB und RI	Aktivierung des Erythrozyten-Metabolismus

Tabelle 45. Konzentrationen und Effekte des medizinischen Ozons

1. DIE REAKTIVITÄT DES OZONS

1.1 Zusammensetzung und Effekte

Medizinisches Ozon als Mischung aus reinstem Sauerstoff und reinstem Ozon im Konzentrationsbereich von 1 bis 100 µg/ml Ozon (0,05 Vol.% bis max. 5 Vol.%) erweist sich unter physiologischen Bedingungen als ein therapeutisches Agens mit recht selektiver Reaktivität, siehe auch Kapitel I.3.

Hohe Konzentrationen (60 – 100 µg/ml) nutzt man in der topischen Behandlung zur Keimabtötung und Desinfektion, niedrige Konzentrationen, max. 40 µg/ml, zumeist 10 – 30 µg/ml werden systemisch für die Bioregulation eingesetzt (Tabelle 45).

2 PHARMAKODYNAMIK

Aufgrund der selektiven Reaktion des Ozons mit isolierten Doppelbindungen ungesättigter Fettsäuren im Sekundenbruchteil, z.B. mit Phospholipiden der Zellmembranen, findet sich nicht ein einziges Ozonmolekül im Blut, noch lässt sich eine Halbwertszeit bestimmen. Um die biochemischen und pharmakologischen Effekte des Ozons während eines Behandlungsverlaufes zu verfolgen und aufzuzeichnen, müssen spezifische Referenzsubstanzen herangezogen werden, charakteristisch für die zelluläre antioxidative Kapazität, oxidativen Stress und den entsprechenden Immunstatus. Über die Aktivierung des Erythrozyten-Stoffwechsels können Parameter wie 2,3-DPG oder ATP Auskunft geben.

2.1 Reaktionsmechanismen unter physiologischen Bedingungen

Unter physiologischen Bedingungen bei pH-Werten < 7,4 ist die dominante Reaktion des Ozonmoleküls die 1,3-dipolare Addition an die CC-Doppelbindung essentieller Fettsäuren gemäß der klassischen Ozonolyse nach Criegee. Typische und bevorzugte Reaktionsprodukte in wässrigem Medium sind kurzkettige Hydroxy-Hydroperoxide R-CH(OH)-OOH. Abbildung 51 zeigt den Reaktionsweg zu diesen hydrophilen Peroxiden über verschiedene Zwischenstufen, wie sie als Spaltprodukte der ungesättigten Fettsäuren gebildet werden



2.2 Dosis-Wirkungs Beziehung

Die Dosis-Wirkungsrelation des Ozons folgt dem Hormesis-Prinzip: kleine Konzentrationen und Dosierungen zeigen hohe Effektivität, die mit zunehmender Konzentration sinkt, dann in einen ineffektiven und schließlich toxischen Bereich übergeht; in Abbildung 49 ist dies für Ozon aufgezeichnet: Konzentrationen von 10 – 40 µg/ml repräsentieren die physiologisch wirksamen und für die systemischen Applikationen empfohlenen Werte. Konzentrationen < 10 µg/ml zeigen geringe oder keine Effekte, da kleine Ozonmengen von Antioxidantien im Serum (z.B. Vit C) abgefangen werden, Konzentrationen ≥ 60 µg/ml sind, systemisch verabreicht, toxisch. Der antibiotische Bereich von 60 – 100 µg/ml ist lokalen Anwendungen wie zur Wundreinigung vorbehalten.

Das hormetische Prinzip, nicht effektiver, effektiver und toxischer Konzentrationsbereich, lässt sich bestens an einem Tiermodell in Abbildung 36 aufzeigen: Schutz vor Nierenintoxikation durch Chemotherapie, hier cis-Pt, mit 15 rektalen Ozoninsufflationen im Konzentrationsbereich von 10 bis 70 µg/ml, präventiv verabreicht.

Superoxiddismutase SOD dient als Referenzsubstanz für die Ozonwirkung und als Maß für die antioxidative Kapazität der Niere. Serum-Kreatinin wird als schneller Indikator für eine Nierenintoxikation herangezogen.

Cis-Pt führt zu einer drastischen Verschlechterung der Nierenfunktion, wie aus der Abnahme der SOD, also des Antioxidansstatus, und der pathologischen Zunahme des Serumkreatinins zu erkennen. Präventive Ozoninsufflationen (15x) mit 10 µg/ml oder 15 Sauerstoffsufflationen (Kontrollgruppe) ändern die Situation nicht.

Unter Ozon-Konzentrationen von 20 und 30 µg/ml jedoch geht Serum Kreatinin, trotz cis-Pt Verabreichung, in den physiologischen Bereich und die antioxidative Kapazität (hier SOD) steigt bis zur Norm.

Eine Ozonvorbehandlung mit Konzentrationen von 50 und 70 µg/ml markiert den toxischen Effekt des Ozons: 50 µg/ml zeigen keinerlei Schutz oder Wirkung, mit einer Ozonkonzentration von 70 µg/ml führen 15 rektale Ozoninsufflation deutlich zu einer Nierenvorschädigung, SOD und Serum-Kreatinin sind im pathologischen Bereich (González, Borrego et al. 2004).

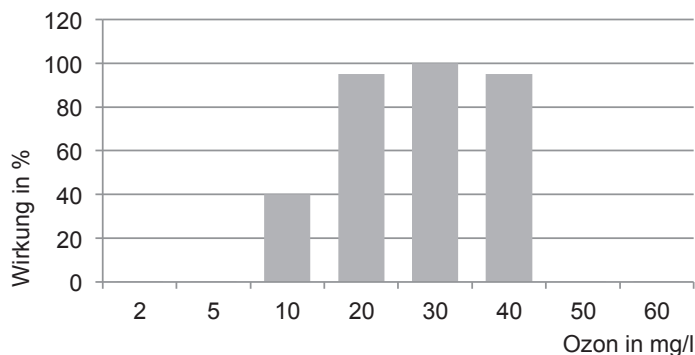


Abbildung 49. Dosis-Wirkungs Beziehung systemisch verabreichter Ozon-Sauerstoff-Gemische

2.3 Oxidativer Stress versus „Ozonperoxide“ als Signalmoleküle

Hoher oxidativer Stress und ein insuffizientes Antioxidanssystem sind charakteristisch für chronisch entzündliche Erkrankungen: die biologische Regulation ist überfordert oder blockiert.

Was soll hier eine systemische Ozonverabreichung mit „aktivem Sauerstoff“? Sollten H_2O_2 , MDA und TH (total Hydroperoxide) nicht weiter ansteigen, erneut einen Beitrag zum oxidativen Stress leisten und damit das bereits desolate Antioxidanssystem vollständig außer Gefecht setzen?

Oxidativer Stress

Total Hydroperoxid TH, aus polyungesättigten Fettsäuren (PUFA) plus Sauerstoff und OH-Radikalen durch radikalische Autoxidation als Endprodukt gebildet, kann als signifikanter Parameter für biologisch oxidativen Stress herangezogen werden. Diese langkettigen Peroxide mit einer mittelständigen Hydro-Peroxidgruppe $-O-OH$ (Abbildung 50 A, B) haben eine bemerkenswerte Halbwertszeit im biologischen System und setzen beständig Radikalkettenreaktionen in Gang.

So charakterisiert die Autoxidation mit freien Radikalen, wie $\cdot OH$, Superoxid-, peroxidsche Radikale oder Sauerstoff als Diradikal selbst, die grundlegende biologische Reaktion für oxidativen Stress und lässt sich anhand der zugehörigen Parameter im Blut bestimmen. Vitamin E als echter Radikalfänger lässt sich hier sinnvoll einsetzen.

Die Toxizität von Peroxiden hängt wesentlich von ihrer chemischen Struktur und der Konzentration ab: kleine Moleküle wie Hydroxy-Alkyl-Hydroperoxide oder Dihydroxy-Dimethylperoxide zeigen einen ausgeprägten antikarzinogenen Effekt (Weitzel et al 1961). Als Beispiel für Peroxide mit karzinogener Wirkung sei Benzoyl-Peroxide BPO erwähnt, das leicht in zwei identische Benzoylra-

dikale zerfällt, stabilisiert durch das aromatische System, und als Starter für Radikalkettenreaktionen zum Einsatz kommt (Avakarva et al. 1979, O'Connell 1986).

„Ozonperoxide“ als Second Messenger Moleküle

Die oben geschilderte Autoxidation darf nicht mit der Ozonolyse verwechselt werden (Abbildung 51): Ozon als nicht radikalische Molekül reagiert hochselektiv mit isolierten Doppelbindungen, nicht aber oder in weit geringerem Ausmaß mit polyungesättigten Fettsäuren, d. h. konjugierten Doppelbindungen. Als kurzkettiges, nicht radikalische Peroxid mit seiner terminalen OOH-Gruppe zählt „Ozonperoxid“ $R-CH(OH)-OOH$ zu den reaktiven Sauerstoffverbindungen, immer noch ein Oxidans, aber mit wesentlich geringerer Reaktivität als Ozon selbst.

Diese kurzkettigen „Ozonperoxide“ mit ihrer geringen Tendenz zu Radikalreaktionen agieren als Second Messenger, oxidieren GSH, jedoch weit weniger aggressiv als Superoxid Radikale $\cdot O-O\cdot$ oder H_2O_2 (ohne „Verbrauch“ an SOD oder CAT) und übernehmen so die Regulation der oxidativen Schutzmechanismen: Redoxsignale informieren Kernfaktoren wie NfκB oder Nrf2, die Produktion der spezifischen Proteine wird gestartet (Viebahn 2006; Gough 2009; León 1998).

H_2O_2 , wie von anderen Autoren vorgeschlagen (z.B. Bocci 2011), dürfte diese Funktion nicht erfüllen, denn der H_2O_2 - Level ist gerade bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen pathologisch erhöht, die entsprechende Signalübertragung ist insuffizient, die Regulation findet nicht mehr oder in zu geringem Ausmaß statt, messbar anhand der besprochenen Referenzsubstanzen. Auch ist H_2O_2 als aktives Oxidans bei der Ozon-Eigenblutinfusion nicht relevant, es wird im Vollblut mithilfe der Katalase unmittelbar und nachweislich abgebaut.

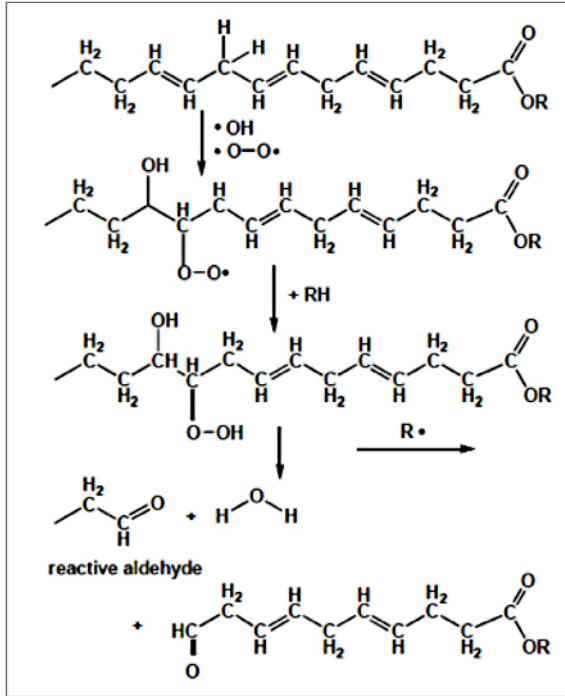


Abbildung 50. A. Langkettige Peroxide, wie sie durch Autoxidation im biologischen System entstehen und für den oxidativen Stress verantwortlich sind.

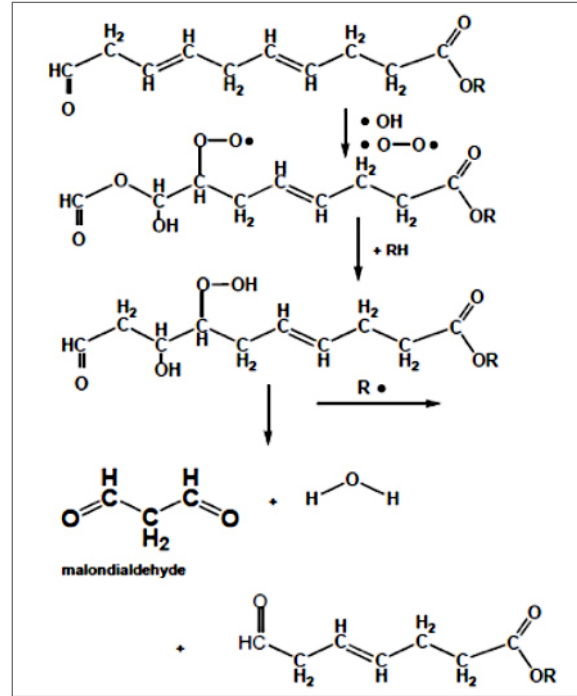


Abbildung 50. B. Malondialdehyd MDA als oxidativer Stressmarker, als Reaktionsprodukt aus polyungesättigten Fettsäuren und Sauerstoff.

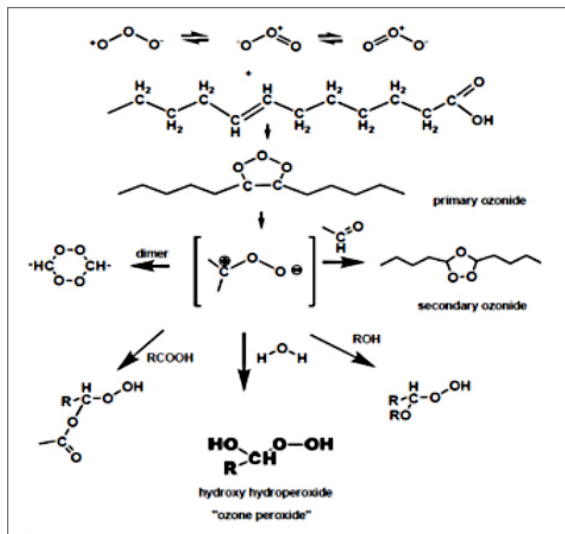


Abbildung 51. Ozonreaktion mit isolierten Doppelbindungen als Ozonolyse nach Crigée 1953, 1975. Die Hydroxy-Hydroperoxide, hier „Ozonperoxide“, stellen die pharmakologisch wirksamen Substanzen der Ozontherapie dar, in ihrem Verhalten zu unterscheiden von den durch Autoxidation gebildeten langkettigen und für den oxidativen Stress verantwortlichen Peroxide.

2.4 Signaltransduktion und Bioregulation. Die Rolle des Glutathions

Abbildung 48 vermittelt eine schematische Übersicht über die Bioregulation der Antioxidantien und Zytokine durch die „Ozonperoxide“; unmittelbar vom Glutathion reduziert, nimmt diese Reaktion die Schlüsselstellung ein.

In gesunden Zellen kommt diese Aufgabe dem Wasserstoffperoxid zu: mit der Reaktion $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{GSH}$ startet die Signalübertragung zum Zellkern mithilfe der Kernfaktoren, entsprechende DNA-Abschnitte werden aktiviert und schließlich die Proteinproduktion in Gang gesetzt. Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen mit hohem oxidativen Stress ist dieser Ablauf trotz hoher H_2O_2 -Konzentrationen weitgehend außer Kraft gesetzt und die „Ozonperoxide“ können diese Funktion übernehmen.

Die zentrale Oxidation von GSH zu GSSG (reduziertes Glutathion zur oxidierten Form) erweist sich als limitierender Faktor für die Ozon- bzw. „Ozonperoxid“-Konzentration: das GSH/GSSG-Gleichgewicht darf auf keinen Fall dauerhaft gestört werden, d. h. der Gehalt an reduziertem Glutathion darf im Verlauf der systemischen Ozonbehandlung nicht abnehmen (Abbildung 52).

3. PHARMAKOKINETIK: OZON ALS BIOREGULATOR

Wie oben gezeigt, ist die klassische Pharmakokinetik mit ihren Prozessschritten Resorption, Liberation, Distribution, Biotransformation und Eliminierung für Ozon nur indirekt anwendbar, da es sofort zu „Ozonperoxiden“ reagiert, die ihrerseits unmittelbar von Glutathion reduziert werden und die Bioregulation einleiten. Diese Effekte sind klein und werden in der Regel nach 6 oder 10 Behandlungen gemessen. Ozon selbst ist im Blut weder beständig noch nachweisbar.

Neben den indikationsrelevanten klinischen und biochemischen Parametern lassen sich Referenzsubstanzen aus dem Bereich des oxidativen Stress, der Antioxidantien und Zytokine heranziehen, die als Antwort auf den systemischen Ozoneinsatz spezifisch reguliert werden.

3.1 Regulation von Antioxidantien und oxidativem Stress

3.1.1 Präklinische Studien

Leber und Niere sind die Organe, die am besten auf die systemische Ozonanwendung antworten, wie in einer Vielzahl präklinischer und klinischer Studien gezeigt und hier am Beispiel des Reperfusionsschadens der Leber im Tiermodells demonstriert.

In Abbildung 53 wird der protektive Effekt durch präventive Ozongabe deutlich: der Reperfusionsschaden der Leber (durch Reaktive Sauerstoffverbindungen ROS) macht sich durch hohen oxidativen Stress und ein supprimiertes Antioxidanzsystem bemerkbar, erhöhtes H_2O_2 und niedrige SOD- und GSH-Level. Mit 15 präventiven Rektalen Ozoninsufflationen RI an 15 aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von 90 min Ischämie und 90 min

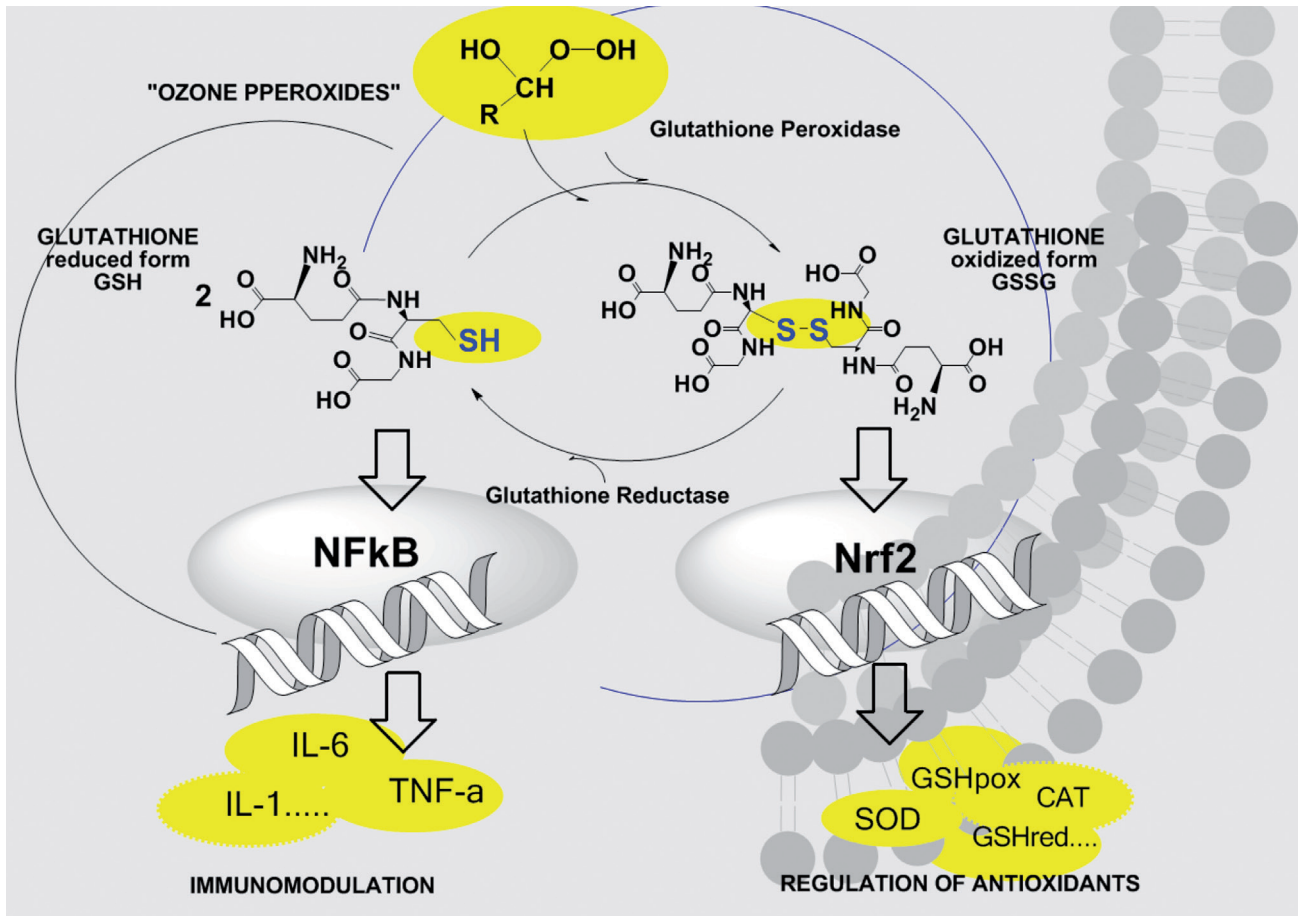


Abbildung 52. Pharmakologische Effekte des Ozons: Signalübertragung mittels Oxidation des Glutathions GSH durch „Ozonperoxide“. Ein intaktes Gleichgewicht GSH/GSSG stellt den limitierenden Faktor der eingesetzten Ozonkonzentration dar und bildet die Basis des Niedrig-Dosis Ozonkonzeptes.

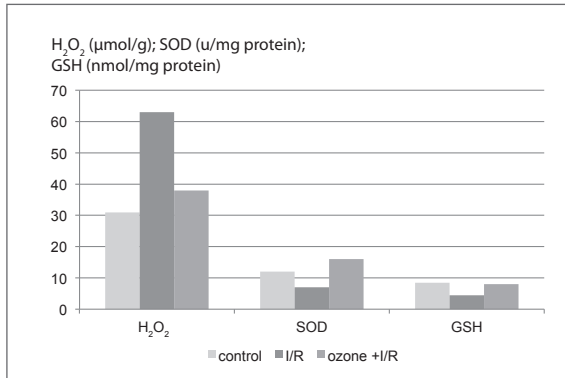


Abbildung 53. Protektiver Effekt durch Ozon vor einem Reperfusionsschaden der Leber im Tiermodell. H₂O₂ als Oxidans sowie die Antioxidantien SOD und GSH werden durch präventive Ozongaben reguliert: 15 x Ozon in Form der rektalen Insufflation, gefolgt von 90 min Ischämie und 90 min Reperfusion I/R (Peralta et al. 1999).

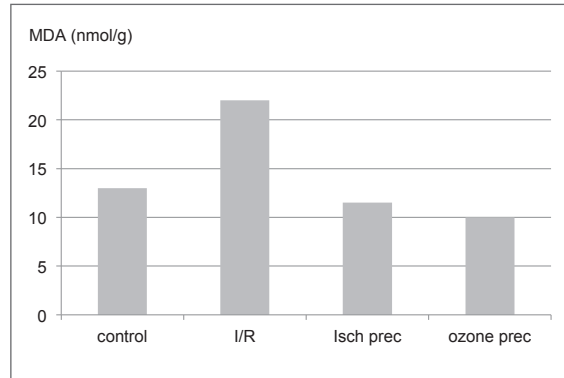


Abbildung 54. Protektiver Effekt durch Ozon vor einem Reperfusionsschaden der Leber in einem Ischämie/Reperusionsmodell im Tiermodell. Malondialdehyd MDA als Maß für den oxidativen Stress zeigt einen Leberschutz nach 15 rektalen Ozoninsufflationen, präventiv zur I/R 90 min Ischämie gefolgt von 90 min Reperfusion. Ozonwirkung und Präkonditionierung durch Ischämie sind offensichtlich gleichwertig. I/R: ischämie/Reperfusion. Isch prec: Ischämie Präkonditionierung, ozone prec: Ozon präventiv (Ajamieh et al. 2003).

Reperfusion, lässt sich der Reperfusionsschaden erfolgreich verhindern: die Stressparameter H₂O₂, SOD und GSH bleiben praktisch im Bereich der Norm (Peralta et al. 1999).

Malondialdehyd MDA als oxidativer Stressparameter in Abbildung 54 beweist in einer späteren Studie an demselben Tiermodell, dass der protektive Effekt durch präventive Ozongaben dem durch ischämische Konditionierung gleichkommt (Ajamieh et al. 2003).

In einem standardisierten Tiermodell zur Leberintoxikation durch CCl₄ (Tetrachlorkohlenstoff) konnten 15 tägliche, präventive Ozongaben (RI) die Leber vollständig vor einem zellulären Schaden bewahren (siehe dazu Kapitel III. 4.3, Abbildung 34): die Stressfaktoren SOD, GSH und G-6PDH bleiben in der Ozongruppe im physiologischen Bereich, während die Antioxidantien in der CCl₄-Gruppe vollständig supprimiert sind, gleichermaßen übrigens in der Sauerstoff-Kontrollgruppe, in der O₂ selbst zum oxidativen Stress beiträgt (León et al. 1998).

3.1.2 Klinische Studien

Diabetes Typ 2

Léon, Menéndez et al. (2005) konnten in einer klinischen Studie mit 160 Patienten mit Diabetes Typ II einen signifikanten Anstieg der Superoxiddismutase, Katalase und Glutathionperoxidase durch Ozonbehandlung in Form der rektalen Insufflation gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe und einer mit Antibiotika behandelten Kontrolle verzeichnen (Abbildung 55, 56). Auch ergab sich eine signifikante Abnahme der Blutzuckerwerte nach 20 Behandlungstagen; entsprechend verkleinerten sich Wundfläche und Wundumfang der diabetischen Gangrän, wie dies auch aus einer Vielzahl früherer Arbeiten bekannt ist (Werkmeister, Calderon, Fathi, siehe Kapitel III).

Insulinresistenz und Mitochondriendysfunktion der β -Zellen werden als wesentliche Ursache des Diabetes Typ 2 diskutiert. Auch hier führt die Dysfunktion der mitochondrialen Atmungskette zu einer Überproduktion an Superoxidradikalen und ihren radikalischen Folgeprodukten, verantwortlich für die Deregulation des normalen Glucosemetabolismus. Stattdessen erfolgt die Verstoffwechslung der Glucose über die verschiedenen pathologischen Wege wie Polyol-, Hexosamin-, Proteinkinase C und den Protein-Glykierungs-Pfad. Therapiekonzepte, die in der Lage sind, den oxidativen Stress zu reduzieren und den Glykolyseweg zu regulieren, sollten in ein komplementäres Konzept integriert werden (Lowell, Shulman 2005; Brownlee 2001, León et al 2005). Mit Ozon erreichen wir gerade bei den Indikationen: chronische Entzündungen und Erkrankungen, die mit einer chronischen Entzündung einhergehen, begleitet von hohem oxidativen Stress und Antioxidansdefizit, eine Regulation des gestörten Oxidans/Antioxidans-Gleichgewichtes. Zelluläre Antioxidantien werden signifikant hochreguliert, der oxidative Stress sinkt. Zusätzlich zu den in Kapitel III aufgeführten Studien seien hier zwei weitere diskutiert.

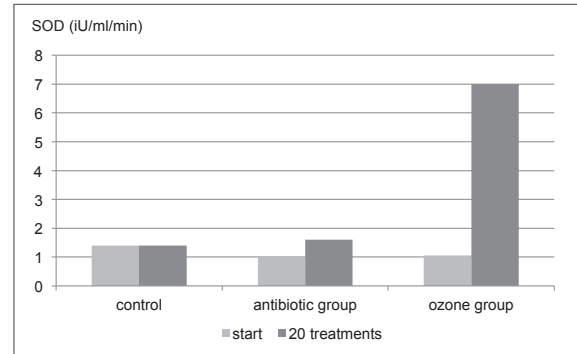


Abbildung 55. Superoxiddismutase SOD (iU/ml/min) bei Patienten mit Diabetes Typ 2 nach 20 rektalen Ozoninsufflationen. Kontrolle n = 60; Antibiotika-Gruppe n = 49; Ozon-Gruppe n = 51 (Léon, Menéndez et al. 2005).

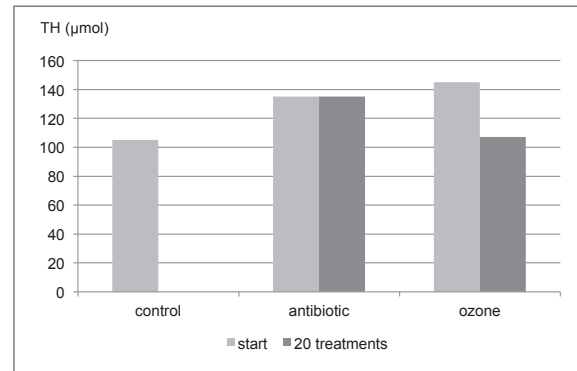


Abbildung 56. Total Hydroperoxid TH als Maß für oxidativen Stress bei Diabetes Typ 2 mit 160 Patienten. Gesunde Kontrollgruppe n = 60, Antibiotika-Gruppe n = 49, Ozongruppe n = 51. Der oxidative Stress (TH) sinkt signifikant in der Ozongruppe und ist nach 20 rektalen Ozoninsufflationen im Normbereich (Martinez et al. 2005).

Akuter Bandscheibenvorfall und paravertebrale Ozoninjektionen

Bei 33 Patienten mit Bandscheibenvorfall, begleitet von pathologisch hohem oxidativen Stress, wurde der Redoxstatus zu Beginn und nach 20 paravertebralen Ozoninjektionen aufgezeichnet: Marker für oxidativen Stress und Antioxidantien (Plasma), Schmerz, Lebensqualität, physische Beeinträchtigung (León et al. 2012). Um hier nochmals den Ozoneffekt zu betonen, sei die Darstellung in Abbildung 57 auf TH (Total Hydroperoxid) und MDA (Malondialdehyd) als oxidative Stress-Parameter reduziert. Beide nehmen unter Ozonbehandlung statistisch hochsignifikant ab. Interessanterweise führen paravertebrale Injektionen zu denselben Effekten wie wir sie von der systemischen Ozonanwendung kennen: Regulation des Redox-Gleichgewichtes.

Anders als bei chronischer Entzündung ist der oxidative Stress hier hoch trotz gleichfalls hoher SOD (akute Entzündung), die unter der paravertebralen Ozonanwendung downreguliert wird und gleichfalls in den physiologischen Bereich übergeht (Abbildung 58).

Zentralnervensystem

Im Anschluss an eine präklinische Studie konnten León und Kollegen in einer klinischen Pilotstudie eine Verbesserung bei Störungen des Nervensystems durch systemische Ozontherapie erzielen. Bei Patienten mit Alkoholabusus ließ sich im Entzug die antioxidative Kapazität (SOD und GSH) hochregulieren und der oxidative Stress drastisch senken (Sotho et al. 2012).

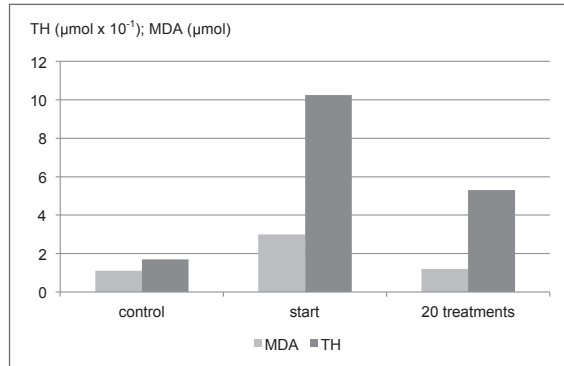


Abbildung 57. Malondialdehyd MDA und Total Hydroperoxid TH als Plasma-Marker für oxidativen Stress bei Patienten mit akutem Bandscheibenvorfall zu Beginn und nach 20 paravertebralen Ozoninjektionen (1x täglich). Ozon reduziert den oxidativen Stress statistisch hochsignifikant (León 2012).

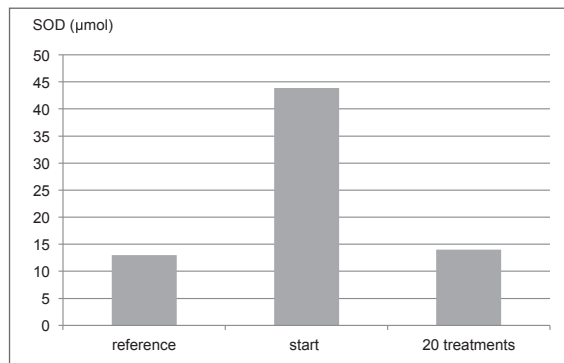


Abbildung 58. Superoxiddismutase SOD als Plasma-Marker für die antioxidative Kapazität bei Patienten mit akutem Bandscheibenvorfall, d. h. akuter Entzündung mit erhöhter SOD, die mit 20 paravertebralen Ozoninjektionen (1x täglich) zu physiologischen Werten herunterreguliert wird (León et al. 2012).

3.2 Immunmodulation

Als Second Messenger modulieren die „Ozonperoxide“ das Immunsystem über GSH-Oxidation, Signalübertragung und Aktivierung von Kernfaktoren wie NfκB, was schließlich zur Regulation der entsprechenden Zytokine führt (Abbildung 52).

3.2.1 Cytokin-Induktion

Unter den immunkompetenten Zellen nehmen die T₄-Lymphozyten (TH₁) eine Schlüsselposition ein. Aktiviert von den Makrophagen, produzieren sie Zytokine, die als Botenstoffe die interzelluläre Kommunikation in Gang setzen. So z.B. Interleukin-2, das für eine Vielzahl von Funktionen zuständig ist, wie die Aktivierung weiterer T₄-Lymphozyten zu zytotoxischen Killerzellen oder für die Aktivierung von B-Lymphozyten zur Produktion spezifischer Antikörper. Aktivierte Helferzellen setzen also eine ganze Kaskade von Immunreaktionen in Gang.

Die Ergebnisse von Bocci haben gezeigt, daß ozonisiertes Blut nach entsprechenden Inkubationszeiten Interferone freisetzt (IFN-α, IFN-β and IFN-γ), Interleukine (IL-1β, 2, 4, 6, 8, 10), Tumornekrosefaktor (TNF-α), Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) und den Wachstumsfaktor TGF-β1. Die Freisetzung der Zytokine ist Ausdruck für grundlegende biologische Funktionen.

Interleukin-6 z.B. beschleunigt die Antikörpersynthese und die der Akute-Phase-Proteine, GM-CSF bewirkt die Leukozytose; die Interferone mit ihrer antiviralen Aktivität verhindern die virale Replikation und aktivieren darüber hinaus gemeinsam mit Interleukin-2 und TNF-α grundlegende immunmodulatorische Funktionen. Sie bewirken: die Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen (CD8), der Makrophagen, Neutro-

philen, Eosinophilen, der natürlichen Killerzellen, die Aktivierung der antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität, letztlich verantwortlich für die Abtötung der virusinfizierten Zellen oder neoplastischer Zellen oder verantwortlich für die Eliminierung von Bakterien und Parasiten. Umgekehrt kann die Freisetzung von Interleukin-10 und TGF-β1 eine überschießende Immunstimulation unterdrücken und so zu einer ordnungsgemäßen Programmierung der Immunantworten führen (Bocci 1995).

Der erste Schritt dürfte in der oben beschriebenen Ozonolyse, der Bildung von „Ozonperoxiden“, den kurzkettigen Hydroxy-Hydroperoxiden, zu finden sein, die über die Glutathion-Reduktion zur Aktivierung von NfκB führen und schließlich zur Proteinproduktion, die zellspezifischen Zytokine werden freigesetzt. Abbildung 59 A erklärt die Zytokin-Induktion in einer schematischen Übersicht.

Genau umgekehrt wirken Kortikosteroide, die den Kernfaktor hemmen und damit die mRNA- und die Zytokinproduktion unterbinden (Haddad et al. 1996).

3.2.2 γ-Interferon in Vollblut ex vivo

Um die Konzentrationsabhängigkeit der Zytokininduktion zu demonstrieren, wird die Induktion von γ-Interferon in Vollblut herangezogen. Die Messwerte beziehen sich auf eine Inkubationszeit von 72 Stunden bei 37°C.

Während zunächst mit zunehmender Konzentration die IFN-γ-Freisetzung zunimmt, bei 42 µg Ozon pro ml Vollblut sein Maximum hat, kehrt sich der Effekt mit zunehmender Konzentration um (Abbildung 59 B), ein Effekt, wie wir ihn vom Prinzip der Hormesis und des Niedrig-Dosis Konzeptes der systemischen Ozontherapie kennen (Bocci 1990).

3.2.3 Immunmodulation bei chronisch entzündlichen Prozessen

Bei chronisch entzündlichen Prozessen wie der Rheumatoiden Arthritis RA findet man immer signifikant erhöhte Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α , die durch systemische

Abbildung 60 zeigt dies in einem Tiermodell zur Rheumatoiden Arthritis an TNF- α und IL1, direkt in der Milz gemessen (León et al. 2013).

Fahmy hat die Ergebnisse seiner Studien in verschiedenen Präsentationen zusammengestellt, eine dieser Studien zeigt die drastische Reduktion von IL-1, IL-6 und TNF- α bei Patienten mit RA (Abbildung 61). Drei von vier Gruppen mit jeweils 100 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie, wobei die "MTX+Enbrel+Ozon"-Gruppe die besten Resutate aufwies: IL-1, IL-6 und TNF- α wurden downreguliert, und dies in Korrelation mit der klinischen Verbesserung (Fahmy 2010).

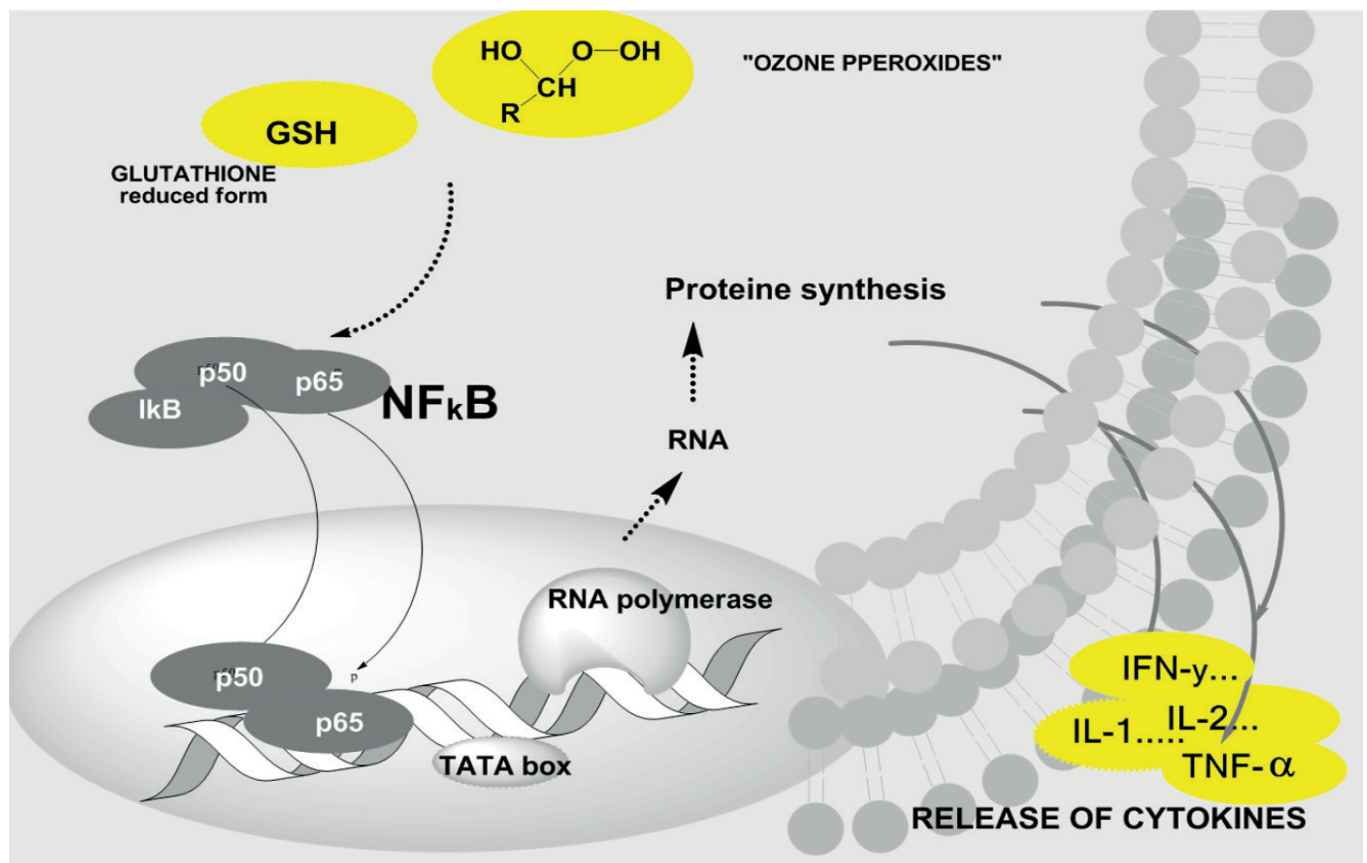


Abbildung 59. A. Schematische Übersicht der Zytokininduktion durch Ozon in mononukleären Zellen (nach Haddad et al 1996). In gesunden Zellen übernimmt H₂O₂ die Funktion als Second Messenger, bei chronisch entzündliche Prozessen, bei denen die Redoxregulation aus dem Gleichgewicht ist, dürfte die Aktivierung durch die „Ozonperoxide“ eingeleitet werden.

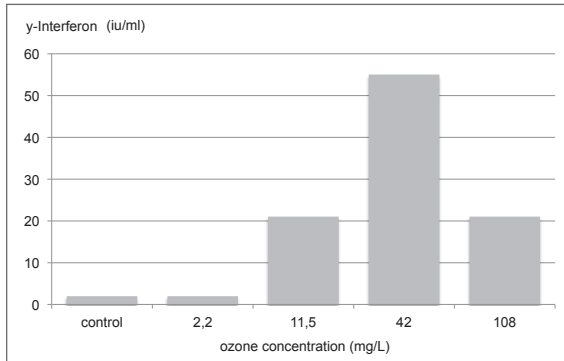


Abbildung 59. B. Induktion von γ -Interferon in Vollblut in Abhängigkeit von der Ozonkonzentration (Bocci 1990).

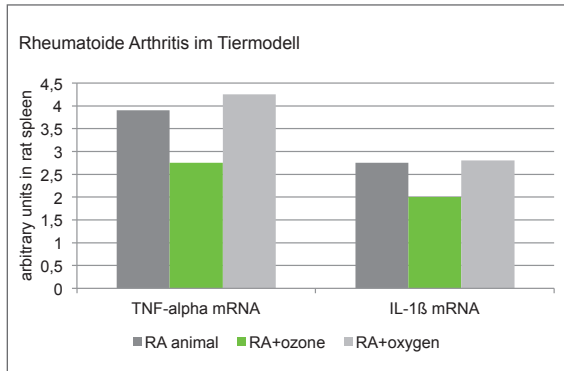


Abbildung 60. Rheumatoide Arthritis RA in einem Standard-Tiermodell (induziert durch Peptidoglykan/ Polysaccharide): TNF- α mRNA und IL-1 β mRNA sinken drastisch nach 10 intraartikulären Ozon-Injektionen (20 μ g/ml), nicht aber mit Sauerstoff in derselben Applikationsform als Kontrollgruppe (Dranguet, León et al. 2013).

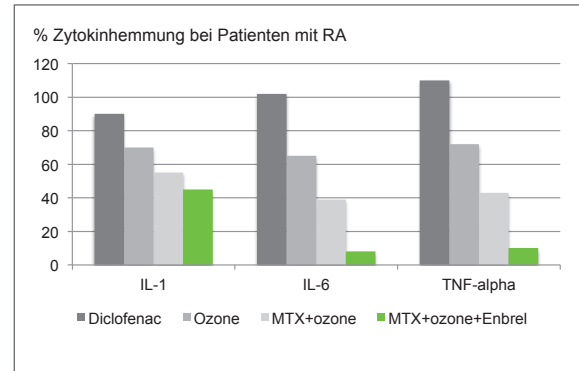


Abbildung 61. Reduktion von Zytokinen bei Patienten mit RA unter verschiedenen Basistherapeutika in Kombination mit systemischer Ozonbehandlung GEB, n = 100 je Gruppe (Fahmy 2010).

4. OXIDATIVE KONDITIONIERUNG DURCH OZON BEI GEFÄSSERKRANKUNGEN.

Olga Sonia León Fernández

4.1 Signaltransduktion und therapeutisch Wirkung

Vaskuläre Dysfunktion ist ein Konzept, das die endotheliale Dysfunktion, die Dysfunktion der glatten Muskulatur und metabolische Entgleisungen repräsentiert (Teruo et al. 2006). Es manifestiert sich als Hochdruck, Myokardinfarkt, chronisches Herzversagen, koronare Herzkrankheit, Vaskulitis, cerebrale Ischämie oder in Form von mikro- und makrovaskulären Komplikationen als Folge von Diabetes mellitus und anderen Erkrankungen.

Die Ozontherapie hat über Jahrzehnte ihre Wirksamkeit bei einer Reihe dieser Erkrankungen bewiesen, wie bei Arteriosklerosis obliterans (Romero et al. 1993), zerebrovaskulärer Ischämie (Devesa et al. 1993), Hypercholesterinämie (Hernández et al. 1995) und insbesondere bei Patienten mit diabetischem Fuß (Martinez et al. 2005).

1998 haben wir erstmals die oxidative Konditionierung durch Ozon OzonOP beschrieben, einen Mechanismus, der die Wirksamkeit niedrig dosierten Ozons zu erklären vermag: Ein kontrollierter, transients oxidativer Stress, der die endogenen oxidativen Schutzmechanismen triggert (Antioxidantien etc). Im Folgenden wollen wir zeigen, dass und wie der Ozon-Effekt auf Second Messenger-Substanzen des Redoxsystems wesentlich zur Aufrechterhaltung der Gefäßfunktionen beiträgt und so die Wirksamkeit bei Gefäßserkrankungen begründet (León et al. 2014).

4.2 Vasoaktive Substanzen

Endothelzellen tragen u. a. zur Aufrechterhaltung des Gefäßtonus und der Gefäßstruktur bei, sie regulieren intravaskuläre Hämostase und Permeabilität, schützen vor oxidativem Stress und entzündlichen Prozessen. Das Gefäßendothel setzt eine Reihe vasoaktiver Substanzen frei, eingeteilt in zwei Gruppen: Endothelium-derived relaxing factors (EDRF) und die Endothelium-derived contracting factors (EDCF), die für die Relaxation der glatten Muskulatur und damit Dilatation bzw. Kontraktion der Gefäße sorgen. Stickstoffmonoxid •NO als EDRF und ein entsprechender Hyperpolarisationsfaktor, vermutlich Wasserstoffperoxid H_2O_2 , schützen das Gefäßsystem vor dem atherogenen Insult, während die EDCF im Gegensatz hierzu an der Progression der kardiovaskulären Erkrankungen teilhaben (Muñoz et al., 2017, Baretela et al., 2016).

Ein Missverhältnis zwischen •NO und EDCF führt zu endothelialer Dysfunktion; Zusätzlich fördert ein spezifisches Stadium „endothelialer Aktivierung“, charakterisiert durch ein proinflammatorisches und proliferatives Milieu, alle Stadien der Atherogenese. In der Niere kann der oxidative Stress über verschiedene Mechanismen zum arteriellen Hochdruck führen (Wilcox, 2005), wesentlich mitverantwortlich ist die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid mit seiner wichtigen Aufgabe bei der Regulation kardiovaskulärer Funktionen (Cai et al, 2000). Die Wirkung systemisch verabreichten Ozons auf die second-Messenger-Redox-Substanzen konnten wir im Tiermodell zu Reperfusionsschäden der Leber ermitteln. Durch oxidative Konditionierung mit Ozon ließ sich die NO-Produktion regulieren: 15 niedrigdosierte rektale Ozoninsufflationen induzieren die NO-Synthase (NOS)-Expression mit NO-Bildung in einer für den Leberschutz erforderlichen Konzentration (Ajamieh et al. 2004).

4.3 Diabetes-Modell

Derselbe Effekt, nämlich die Induktion von •NO durch oxidative Konditionierung mit Ozon, konnte am Diabetesmodell der Ratte verifiziert werden. Der Gefäßschaden beginnt beim Diabetes in den Endothelzellen. Hyperglykämie aktiviert die Aldosereduktase AR unter NADPH-Verbrauch. Entsprechend steht für die NO-Synthese aus L-Arginin nicht genügend NADPH zur Verfügung und der Stickstoffmonoxid-Mangel führt zu Ischämie und Vasokonstriktion mit Schädigung des Gefäßendothels.

Dies gilt gleichermaßen für reduziertes Glutathion, das mithilfe der Glutathionreduktase GSH-red ebenfalls NADPH-abhängig regeneriert wird. Damit ist auch das Enzym Glutathionperoxidase erschöpft, Wasserstoffperoxid kann nicht in genügendem Maße reduziert werden und sorgt für einen Überschuss an reaktiven Sauerstoffspezies wie •OH-Radikale, Hypochlorit OCl^- , oxidiertes LDL usw. Das heißt, es wird zunehmend oxidativer Stress generiert, der die Schädigung des Gefäßendothels unterhält.

Rektale Ozon-Insufflation schützt vor •NO-Abnahme, erhält die AR-Aktivität im Vergleich zu der nicht-diabetischen Kontrollgruppe und erklärt die Regulation der Hyperglykämie durch Ozon (Tabelle 46) sowie den Schutz des Pankreas vor Zellschädigung (Al-Dalain et al. 2001).

Ein weiterer endothelabhängiger Faktor ist EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor), der als Hyperpolarisationsfaktor dem Schutz der Gefäßfunktionen dient. Nach neueren Untersuchungen an Mäuse-Arterien (Miura et al. 2003) und Arterien am Menschen (Matoba et al. 2000) reagiert Wasserstoffperoxid H_2O_2 wie ein solcher Hyperpolarisationsfaktor als Mediator für eine Acetylcholin- bzw. Scherstress-induzierte Vasodilatation. Wasserstoffperoxid hyperpolarisiert die

Zellen der glatten Gefäßmuskulatur durch Aktivierung der kalziumabhängigen Kaliumkanäle.

In völliger Übereinstimmung damit liegen unsere Ergebnisse bei Patienten mit diabetischem Fuß in einer kontrollierten Diabetesstudie: durch rektale Ozoninsufflation konnte der Total-Hydroperoxid-Gehalt TH (als Maß für Wasserstoffperoxid bzw. oxidativen Stress) reguliert werden. Dies erklärt möglicherweise die Normalisierung der Plasmaglukose, den Heilungsprozess der Ulzerationen, Reduktion von Amputationen und Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes (mehrere Tage) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit alleiniger Antibiotikabehandlung (Martinez et al. 2005).

4.4 Zerebrale Gefäßerkrankungen

Der Schlaganfall steht in den Industrieländern an dritter Stelle der Todesstatistik (Paul SL et al. 2007), dennoch sind die Behandlungsmöglichkeiten im akuten Fall äußerst begrenzt. Neuroprotektive Substanzen mit dem Anspruch, die Kaskade der Ischämie aufhalten zu können, lassen zwar hoffen, sind aber bisher nicht durch klinische Studien bestätigt (Shuaib et al. 2007).

Neue Behandlungs-Strategien mit multifunktionalen Wirkungen gewinnen zunehmend an Interesse: Dem apoplektischen Insult folgen wie bei anderen Ischämien eine Kaskade komplexer pathologischer Prozesse; nur einen Weg davon zu blockieren, führt zu einem sehr limitierten Schutz. In diesem Zusammenhang sei die oxidative Konditionierung durch OzonOP mit ihrem multifaktoriellen Wirkmechanismus diskutiert: Ist diese eine wirksame Methode bei der Behandlung zerebraler Gefäßerkrankungen?

In zahlreichen Studien konnte die Relaxation zerebraler Arteriolen als Antwort auf Wasserstoffperoxid gezeigt werden: H_2O_2 provoziert eine wirkungsvolle Gefäßerweiterung der zerebralen

Arteriolen, sei es exogen verabreichtes oder endogenes H_2O_2 in den Gefäßwänden als Antwort auf Agonisten wie Bradykinin oder Arachidonsäure (Sobey et al. 1998).

Das Superoxidradikal und Wasserstoffperoxid (als Reduktionsprodukt von O_2^- mithilfe der Superoxiddismutase SOD) sind wichtige Regulatoren für den Gefäßtonus; ihr sensibles Gleichgewicht (O_2^- / H_2O_2) wird im wesentlichen von der Expression und Aktivität der SOD bestimmt. Änderungen der SOD-Konzentration und/oder Aktivität bestimmen die akute Antwort der zerebralen Zirkulation auf die Produktion reaktiver Sauerstoffverbindungen ROS.

Welches sind die Wirkungen der OzonOP (oxidative Konditionierung durch systemisch verabreichtes Ozon) auf die SOD-Aktivität?

Tatsächlich hat sich die SOD als wichtige Zielsubstanz der OzonOP erwiesen. Systemisches Ozon ist in der Lage, dieses kritische Enzym in verschiedenen pathologischen Prozessen zu regulieren.

In der Leber sinkt die Gesamt-SOD drastisch durch hohen oxidativen Stress im Falle eines Reperfusionsschadens (Ischämie/Reperfusion). Präventive, systemische Ozonverabreichung sorgt durch oxidative Konditionierung für einen Anstieg der Enzymaktivität (Tabelle 47), genauer: der in den Mitochondrien angesiedelten Mn-SOD. Wie aus Feinstrukturuntersuchungen im Tiermodell hervorgeht, bleibt die Integrität der Mitochondrien unter der Ozonbehandlung vollständig erhalten (Ajami et al. 2005).

Man könnte annehmen, dass mit steigender SOD auch die Konzentration von H_2O_2 zunimmt und das physiologische Gleichgewicht gestört wird. Zusätzlich zur SOD wird jedoch auch die Katalase CAT aktiviert, so dass die H_2O_2 -Konzentration im physiologischen Bereich bleibt, wie dies bei

Patienten mit diabetischem Fuß gezeigt werden konnte; die Relation CAT/SOD entspricht den Werten bei gesunden Probanden (Léon et al. 2005).

Dieses Gleichgewicht bildet einen wesentlichen Schutzfaktor des Gefäßsystems vor oxidativem Stress und sorgt durch Erhaltung bzw. Limitierung der H_2O_2 -Konzentration (EDHF = endothelium-derived hyperpolarization factor) im Zusammenspiel mit Stickstoffmonoxid •NO (EDRF = endothelium-derived relaxing factor) für die Integrität der Gefäße.

Die pathophysiologischen Veränderungen durch Ischämie beim Schlaganfall sind Ergebnis einer Vielzahl zellulärer und molekularer Prozesse, die mit Unterbrechung der Blutversorgung im Gehirn in Gang gesetzt werden und durch den Mechanismus der Exzitotoxizität, vermittelt über den Neurotransmitter Glutamat. So findet man schließlich zwei Modi des Gewebetodes: 1. Nekrosen durch Energiedefizit und 2. einen programmierten Zelltod in den Neuronen.

Die oxidative Konditionierung durch Ozon als therapeutisches Verfahren kommt den Forderungen nach einer multifunktionellen Wirkungsweise bei der pathologischen Kaskade des Schlaganfalls sehr entgegen. Wie wir zeigen konnten, wird die Expression des A_1 -Adenosinrezeptors induziert, nicht jedoch in Gegenwart eines spezifischen Antagonisten (DPCPX). Somit ist der protektive Ozoneffekt einem spezifischen Agonisten des A_1 -Adenosinrezeptors vergleichbar (CCPA), beide regulieren die Stickstoffmonoxid-Produktion und die Adenosin-Desaminase-Aktivität, die schließlich zum Abbau von Adenosin führen (Léon et al. 2008). Möglicherweise behindert Ozon auch die Glutamatfreisetzung und leistet so einen neuroprotektiven Beitrag. Der A_1 -Rezeptor wird üblicherweise als homöostatischer Rezeptor charakterisiert, mit einer Schutzfunktion in vielen Geweben (Rang und Dale, 2007).

Auch freies Calcium dient als chemisches Signal für Neurotoxizität. Es induziert und aktiviert die Glutamatfreisetzung, aktiviert Proteasen und Lipasen und verursacht Membranschäden, aktiviert die NO-Synthetase NOS; wobei niedrige NO-Konzentrationen neuroprotektiv wirken, höhere Konzentrationen in Gegenwart von Superoxidradikalen über die Bildung von Peroxynitrit ONOO⁻ und OH-Radikalen wichtige Biomoleküle schädigen. Die oxidative Konditionierung durch Ozon reguliert die Calcium-Homöostase durch Schutz der Ca²⁺-abhängigen ATPase (Calciumpumpe), die Ca²⁺-Ionen in verschiedene Zellcompartimente transportiert. In einem Tiermodell zur Hepatotoxizität (induziert durch CCl₄) konnten wir diesen Effekt des Ozons auf die Ca-Pumpe zeigen: Reduktion des freien und Anstieg des gebundenen Calciums, siehe Tabelle 48. Diese beiden Haupteffekte, die Wirkung auf freies Calcium und Glutamat-Freisetzung, sind vermutlich maßgeblich an einer Reduktion des Zelltods beteiligt. Andererseits ist die Apoptose einer der letzten Schritte der pathologischen Kaskade, möglicherweise durch oxidative Ozon-Konditionierung kontrolliert. OzonOp reguliert nämlich

die Expression des Heat-Shock-Proteins 70 (HSP-70), das apoptotische Faktoren bindet und die Kaspaseaktivierung hintanhält (Ajamieh et al. 2005).

4.5 Ergebnis

Der therapeutischen Wirkung des medizinischen Ozons (oxidative Konditionierung) liegen verschiedene Mechanismen zugrunde, die dessen Effektivität bei Gefäßerkrankungen erklären. Das Oxidans/Antioxidans-Gleichgewicht wird wiederhergestellt, dies reguliert die Second-Messenger Redoxmoleküle wie Wasserstoffperoxid H₂O₂, Superoxidradikale O₂⁻, Stickstoffmonoxid •NO, Superoxiddismutase SOD und andere. Als Signalmoleküle triggern diese Biomoleküle eine ganze Kaskade von physiologischen Funktionen und sorgen für den Gefäßschutz. Die systemische Ozonanwendung OzonOP hat sich als ein wissenschaftliches therapeutisches Verfahren für Gefäßerkrankungen erwiesen, gut belegt in einer Reihe präklinischer und klinischer Studien.

Studien-Gruppen	AR	FA	AOPP	NO ₂ ⁻ / NO ₃ ⁻
Nicht diabetische Kontrolle	0.58 ± 0.09a	6.36 ± 0.00a	38.53 ± 1.67a	11.74 ± 0.74a
Diabetische Kontrolle	1.38 ± 0.08b	32.13 ± 0.87b	44.14 ± 1.24c	5.32 ± 0.98b
Diabetes (STZ) + Ozon	0.58 ± 0.10a	9.36 ± 0.01a	31.09 ± 1.39b	12.61 ± 0.82a
Diabetes (STZ) + Sauerstoff	1.17 ± 0.08b	38.98 ± 0.63b	43.48 ± 1.30c	6.21 ± 1.27b
Ozon	0.56 ± 0.05a	5.96 ± 0.02a	35.42 ± 1.5a	11.3 ± 0.6a

Tabelle 46. Oxidative Konditionierung durch Ozon (OzonOP) im Diabetes-Modell. Aldose-Reduktase Aktivität, Fruktolysin Konzentration, Protein-Oxidationsprodukte (Advanced ox. prot. Products) und NO²⁻ /NO³⁻ Gehalt in Pankreas-Homogenisat. AR: Aldose-Reduktase (pro mmol Glucose / mg Protein); FA: Fruktolysin rel/mg Protein; AOPP: adv. oxid. proteine products in µmol Chloramin / mg Protein; NO²⁻ /NO³⁻ in nmol / mg Protein; STZ: Streptozotocin 45 mg / kg KG i.p. Ozon: 1 mg/kg KG rektal; O₂: 26 mg / kg KG rektal. Die Einzelwerte verstehen sich als Mittelwerte aus jeweils 10 Tieren ± Standardabweichungen mit p < 0,05.

Gruppe	Gesamt SOD (u/g Gewebe)	Mn-SOD (u/g Gewebe)	Cu/Zn-SOD (u/g Gewebe)	CAT (u/g Gewebe)	TH (µmol/g Gewebe)
Scheinoperiert	31,127 ± 5,267 ^a	19,310	11,816	87.1 ± 10.4 ^a	10.8 ± 1.5 ^a
I/R	22,600 ± 4,506 ^b	3,560 ± 630 ^b	19,040 ± 4,539 ^b	316.4 ± 23.0 ^b	62.5 ± 9.7 ^b
Ozon OP + I/R	37,026 ± 4,390 ^c	27,903	9,122 ± 5,548	154.4 ± 8.2 ^a	17.8 ± 2.4 ^{ac}
CHX + I/R	17,534 ± 4,289 ^b	6,109 ± 1,406 ^b	11,424 ± 3,706 ^a	358.2 ± 32.8 ^b	11.1 ± 4.1 ^a
Ozon OP + CHX + I/R	19,916 ± 4,765 ^b	3,494 ± 1,159 ^b	16,408 ± 4,830 ^b	612.5 ± 65.9 ^c	21.9 ± 6.7 ^c

Tabelle 47. Oxidative Konditionierung durch Ozon (OzonOP), Effekte auf den Reperfusionsschaden der Leber im Tiermodell. Superoxiddismutase SOD-, Katalase-Aktivität und Hydroperoxid-Konzentration im Lebergewebe. I/R: Ischämie/Reperfusion jeweils 90 min; Ozon + I/R: präventiv Ozon rektal; CHX: Cycloheximid nach Ozongabe 3 Tage vor I/R. Die Einzelwerte sind jeweils Mittelwerte aus 10 Tieren (Ratten); p < 0,05.

Gruppen	Freies Ca	Gebundenes Ca
Kontrolle	0,38 ± 0,15a	1,22 ± 0,29a
CCl ₄	0,66 ± 0,17b	0,92 ± 0,19b
OzonOP + CCl ₄	0,47 ± 0,17a	1,30 ± 0,27a

Tabelle 48. Oxidative Konditionierung durch Ozon (OzonOP) im Tiermodell zur Hepatotoxizität. Ca²⁺ (frei und gebunden in nmol/g Gewebe) bei Leber-Intoxikation durch CCl₄ im Tiermodell. Mittelwerte aus n = 10; p < 0,05.

5. DER EINFLUSS DES OZONS AUF DEN ERYTHROZYTEN-STOFFWECHSEL

Die Große Ozon-Eigenblutinfusion als extrakorporale Blutbehandlung und Reinfusion gemäß dem Niedrig-Dosis Konzept hat sich zur grundlegenden systemischen Applikationsform der Ozontherapie entwickelt. Sie findet ihren Einsatz bei den Hauptindikationen in einem niedrigen Konzentrationsbereich von 10 bis max. 40 µg/ml entsprechend einem Dosierungsbereich von 500 µg bis zu 2.000 µg Ozon bei einer Blutmenge von ca. 50 ml pro Behandlung. Mit seiner Sauerstofftransport-Funktion ist der Erythrozyt in besonderem Maße in das Geschehen der arteriellen Durchblutungsstörungen, der diabetischen Mikroangiopathie und anderer entzündlicher Prozesse eingebunden, so dass die Wirkung des Ozons auf den Erythrozytenstoffwechsel und auf dessen Funktion der Sauerstoffübertragung von vorrangigem Interesse ist.

Aus Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* ist bekannt, daß sich Ozon unmittelbar in den Erythrozytenstoffwechsel „einmischt“: Über die spezifische Reaktion des Ozons mit den Doppelbindungen der ungesättigten Fettsäuren werden Phospholipidketten in der Erythrozytenmembran gespalten und als Hydroxi-Hydroperoxide („Ozonperoxide“) in den Erythrozyten eingeschleust. (Buckley et al. 1975, Washüttl und Viebahn 1986, Viebahn 1992, Hoffmann und Viebahn 2002). Der Erythrozyt antwortet unmittelbar durch Einschalten seines Oxidationsschutzsystems, des Glutathionsystems, unter Beteiligung der Glutathion-Reduktase und Glutathion-Peroxidase, das letztlich das Fe(II) im Hämoglobin vor Oxidation schützt und damit für die Aufrechterhaltung des Hämoglobin-Sauerstoff-Gleichgewichtes verantwortlich ist (Abbildung 62 A, B). Erwartungsgemäß nimmt das reduzierte Glutathion GSH unmittelbar nach der extrakorporalen Blutbehandlung mit Ozon ab und erreicht nach ca. 15 Minuten sein

altes Konzentrationsniveau, wie dies von Bocci et al. 1993 gezeigt werden konnte. Die Erhaltung bzw. Regenerierung des Glutathionsystems ist mit einem Anstieg an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase G-6-PDH verbunden, woraus eine Aktivierung des Pentosephosphatweges PPW und damit des gesamten Erythrozytenstoffwechsels resultiert. Charakteristisch für eine generelle Stoffwechselaktivierung ist der Anstieg an ATP und für die Funktionalität des Roten Blutkörperchens der Gehalt an 2,3-DPG. Der Einfluss des Ozons auf beide Parameter wird im folgenden diskutiert. Eine Regulation, wie wir sie in mononukleären Zellen finden, kann im Erythrozyten mangels Zellkern nicht stattfinden.

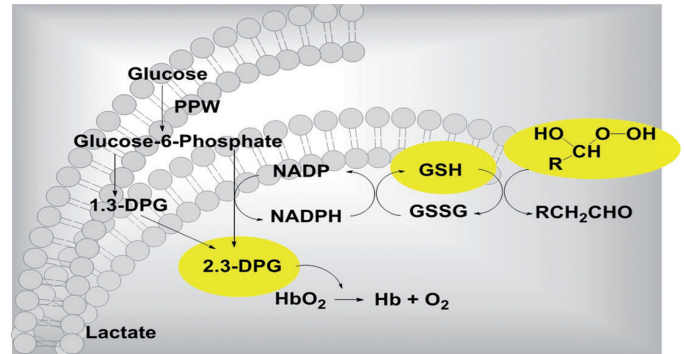
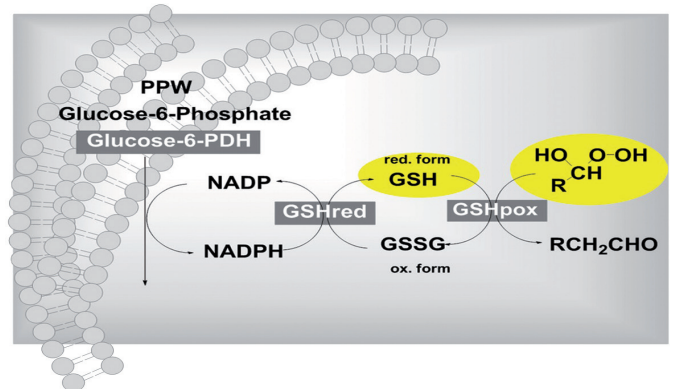


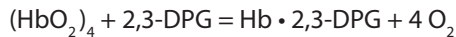
Abbildung 62. A. Der Stoffwechsel des Erythrozyten und



B. Der PPW und seine Funktion der Peroxid-Entgiftung mit Aktivierung der beteiligten Enzyme wie G-6-P-DH, GSH-red and GSH-pox.

5.1 2,3-Diphosphoglycerat

Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins ist in besonderem Maße von der desoxygenierenden Substanz 2,3-DPG-abhängig; im gesunden System in denselben molaren Mengen vorhanden wie Hämoglobin selbst, ist es in der Lage, in das Zentrum der Quartärstruktur des Hämoglobins zu schlüpfen und dabei gleichzeitig vier Moleküle Sauerstoff freizusetzen.



2,3-DPG erniedrigt die Sauerstoffaffinität um den Faktor 26, das bedeutet: Die Sauerstoffbindungskurve wird mit zunehmendem 2,3-DPG-Gehalt nach rechts verschoben (Stryer 1992).

Ist die Sauerstoffabgabe durch zu niedrigen oder stark schwankenden 2,3-DPG-Gehalt reduziert wie z.B. bei Diabetikern, so bedeutet in diesen Fällen die Ozon-Applikation eine Refunktionalisierung des roten Blutkörperchens und eine verbesserte Sauerstoffabgabe vom Hämoglobin.

5.1.1 Refunktionalisierung von Erythrozyten in Vollblutkonserven

Bei der Lagerung und der Übertragung von Vollblut spielt der 2,3-Diphosphoglycerat-Gehalt eine besondere Rolle und kann als Maß für die Funktionalität, also für die Sauerstofftransportfunktion der Erythrozyten angesehen werden. Während der Lagerung steigt die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins aufgrund des sinkenden 2,3-DPG-Spiegels an; 2,3-DPG ist nach zehntägiger Lagerung der Vollblutkonserven auf etwa 10% des Ausgangswertes gefallen und nach einer Lagerzeit von 30 Tagen in der Regel auf Null: die Vollblutkonserve ist „abgelaufen“. Erst etwa 24 Stunden nach einer Blutübertragung können die Erythrozyten ihre alte Funktion der Sauerstoffübertragung wieder über-

nehmen (Stryer 1992, Mueller- Eckhardt 1988).

Durch den gezielten Eingriff des Ozons in den Erythrozytenstoffwechsel kann die Glykolyse wie auch der Pentose-Phosphat-Shunt soweit reaktiviert werden, dass sie erneut 2,3-DPG produzieren und die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins sinkt. Die Refunktionalisierung bzw. Rejuvenalisierung des Erythrozyten bewirken ihrerseits eine Verschiebung der O₂-Bindungskurve nach rechts. Das Ergebnis der Refunktionalisierung an abgelaufenen Vollblutkonserven (n = 5) unter Ozonanwendung ist in Abbildung 63 dargestellt. Nach Ozon-Durchperlung (Ozonkonzentration: 30 µg Ozon pro ml Blut, Mikroperlsystem) und einer Inkubationszeit von 3 Stunden war in allen 5 Proben der 2,3-DPG-Gehalt unverändert, während nach 24 Stunden ein erheblicher Anstieg gemessen wurde, der in den folgenden 24 Stunden im Mittel nur um 20% abfiel.

Dieses Verfahren zur Reaktivierung von Konservenblut dürfte besonders für die Behandlung von Eigenblutkonserven von Interesse sein, um nämlich die Sauerstoffübertragungsfunktion der Erythrozyten unmittelbar nach der Blutinfusion zu gewährleisten (Viebahn 1992).

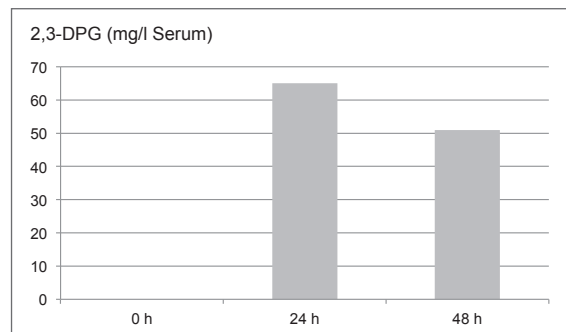


Abbildung 63. 2,3-DPG in Vollblutkonserven 24 und 48 Stunden nach Ozonapplikation

5.1.2 Erythrozytenkonzentrate

In der Praxis werden heute im wesentlichen Erythrozyten-Konzentrate verabreicht. Um hier die Wirkung des Ozons auf die Stoffwechsel-Parameter zu verfolgen, hat Hoffmann umfangreiche Messungen an Erythrozyten-Konzentraten nach verschiedenen Lagerzeiten und unterschiedlichen Ozon-Dosierungen durchgeführt. Da sich der Erythrozyten-Stoffwechsel nach Transfusion allmählich wieder "normalisiert", verändern sich auch die entsprechenden Blutparameter und der DPG-Gehalt steigt an.

Um einen sinnvollen Vergleich ozonbehandelter und unbehandelter Erythrozyten-Konzentrate zu ermöglichen, wurde eine Methodik zur Transfusions-Simulation erarbeitet. Nach Beginn der Transfusions-Simulation von 20 Tage gelagerten Erythrozyten nahmen die DPG- und ATP-Werte den folgenden Verlauf der "Normalisierung": Der DPG-Spiegel steigt innerhalb von 165 Minuten von Null auf etwa 170 $\mu\text{mol/l}$ an, während ATP innerhalb dieses Zeitraums um etwa 15 % absinkt.

Unter Ozoneinwirkung ist die DPG-Synthese in entsprechend aufbereiteten Erythrozyten-Konzentraten bis zu 30 % beschleunigt. Interessanterweise lässt sich dieser Ozoneffekt "einfrieren" und tritt noch mit 5-stündiger Verzögerung auf, wenn man

die Ozon-behandelten Erythrozyten-Konzentrate weiterhin bei 4°C lagert. Eine Zusammenstellung bringt Tabelle 49, in der die Beschleunigung der DPG-Synthese für beide Versuchsansätze zusammengestellt ist (Hoffmann 2001).

5.1.3 In vivo Ergebnisse bei Diabetikern

Besondere physiologische oder pathologische Bedingungen können zu erniedrigten oder stark schwankenden 2,3-DPG-Werten führen und Ursache für eine mangelnde Sauerstoffversorgung des Gewebes sein. Dies gilt insbesondere für Diabetiker (Standl und Kolb 1973).

An einer Gruppe von 11 Diabetikern mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen im Stadium III und IV nach Fontaine wurde die Beeinflussung des 2,3-DPG-Gehaltes durch eine Ozon-Behandlungsserie bestimmt. Nur bei einem Patienten fand man einen erniedrigten, bei 10 Patienten im statistischen Mittel einen um 101% erhöhten 2,3-DPG Wert. Diese hohe Zunahme an 2,3-DPG ist auf die extreme Situation des schweren Diabetes zurückzuführen.

Erhöhung von 2,3-DPG und Verringerung der O₂-Affinität des Hämoglobins bilden sicherlich eine der Grundlagen der verbesserten peripheren Sauerstoffversorgung beim Diabetiker durch die Ozontherapie (Rokitansky, Washüttl et al. 1981).

Start der Transfusion nach Ozonapplikation	Anstieg von 2,3-DPG in den Erythrozyten in % nach Lagerung der Konserve bei 4 °C über			
	13 Tage	20 Tage	27 Tage	34 Tage
Sofort	77.6	115.3	131.2	120.0
nach 5 Stunden	93.3	131.0	247.7	114.7

Tabelle 49. 2,3-DPG in Erythrozyten nach metabolischer Reaktivierung durch Ozonapplikation (Hoffmann et al. 2001)

5.1.4 In vivo Ergebnisse: Allgemeine Aktivierung und Revitalisierung

Bei gesunden Leistungssportlern ergibt sich in der Regel ein 2,3-DPG Anstieg um ca. 10% nach einer Serie systemischer Ozonanwendungen ähnlich einem entsprechenden Höhentraining. Einen vergleichbaren Anstieg zeigen die ATP-Werte (Abbildung 64 A, B).

Gut spricht der ältere Patient auf die Ozon Eigenblutinfusion oder die rektale Insufflation an, Abbildung 65 zeigt die 2,3-DPG Werte (nur Gruppe 1), im Vollblut, bestimmt nach 10 rektalen Insufflationen, 2x wöchentlich in Gruppe 1 mit insgesamt 6.000 µg bei einem Volumen von 300 ml und einer Konzentration von 20 µg/ml (Guidelines).

Gruppe 2 erhielt 30.000 µg bei einer sehr hohen Konzentration von 100 µg/ml und sonst gleichem Procedere.

Auch hier erweist sich wieder die kleine Konzentration als die physiologisch zu bevorzugende: Mit 100 µg/ml in Gruppe 2 sinkt der 2,3-DPG-Wert ab; diese Konzentration ist zumindest bei Durchblutungsstörungen oder älteren Patienten nicht angezeigt.

Nach zehn Niedrig-Dosis Applikationen steigen 2,3-DPG und ATP an und zeigen einen weiteren bemerkenswerten Anstieg 3 Wochen nach Behandlungsende, siehe dazu Abbildung 32 in Kapitel III.4.

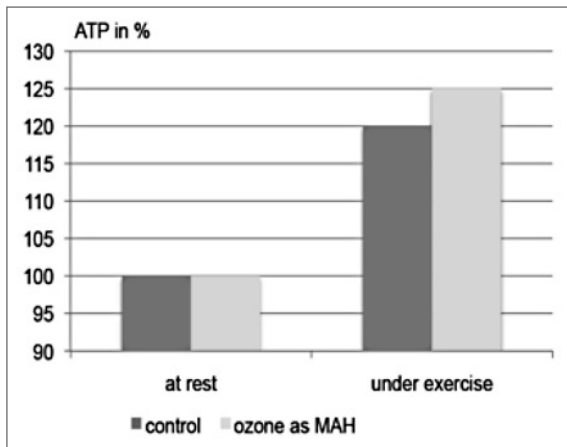


Abbildung 64. A. In vivo ATP Gehalt bei gesunden Leistungssportlern nach 10 GEB mit 950 µg/Behandlung (n = 10).

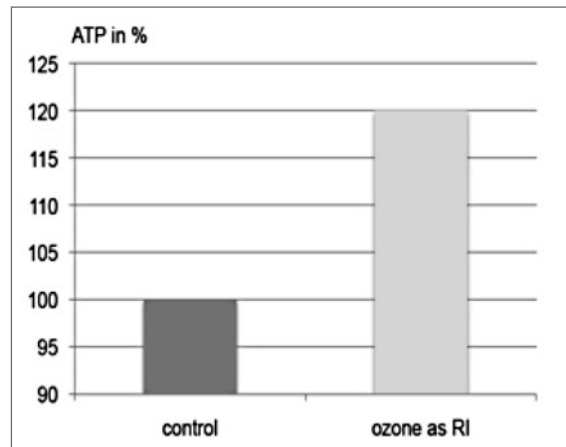


Abbildung 64. B. In vivo ATP (n = 13) nach RI mit 2.000 µg Ozon pro Applikation mit 100 ml und 20 µg/ml (Jakl 2000).

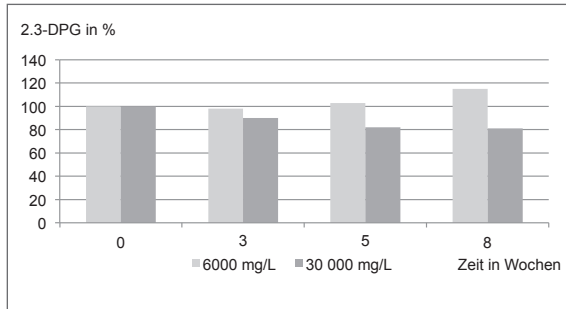


Abbildung 65. Pilotstudie bei gesunden älteren Patienten (n = 11). 2,3-DPG in Erythrozyten während und im Anschluss an 10 rektale Ozoninsufflationen RI. 2x pro Woche mit 6.000 µg pro Behandlung bei einem Volumen von 300 ml und einer Konzentration von 20 µg/ml. Eine zweite Gruppe (n = 11) erhielt 30.000 µg pro Behandlung und eine Konzentration von 100 µg/ml (Viebahn et al. 1995)

5.2 Plasmodium falciparum-infizierte Erythrozyten und der Einfluss von Ozon

5.2.1 Rationale

Die spezifische Beeinflussung des Pentose-Phosphat-Weges im Erythrozyten durch Ozon legt es nahe, über ein Behandlungskonzept der extrakorporalen Blutbehandlung mit Ozon bei Malaria-Patienten nachzudenken. Der Erreger der Malaria tropica, Plasmodium falciparum, vermehrt sich im Erythrozyten, wobei die eigentlichen Krankheitssymptome nach ca. 48 Stunden auftreten. Innerhalb dieser Zeit vermehren sich die Parasiten um den Faktor 16, bringen die Zelle zur Lyse und setzen den Infektionszyklus fort. (Die Periodizität ist je nach Malaria-Erreger unterschiedlich). Innerhalb des Erythrozyten sind die Plasmodien für ihre Entwicklung auf ein intaktes Glutathion-system angewiesen, auf einen funktionierenden Oxidationsschutz, der sie vor Zerstörung durch Peroxide bzw. H_2O_2 oder Superoxid-Radikale schützt (Stryer 1992).

Der Pentose-Phosphat-Weg des Erythrozytenstoffwechsels mit der Aufgabe, das Hämoglobin vor Oxidation (Fe^{2+} zu Fe^{3+}), zu schützen und damit die Integrität des Erythrozyten zu erhalten, wird mit dem Enzym Glucose-6-Phosphat-Dehydroge-

nase eingeleitet. Patienten mit einem spezifischen Mangel dieses Enzyms sind offensichtlich malaria-resistent aufgrund eines blockierten Pentose-Phosphat-Weges und mangels ausreichenden Oxidationsschutzes.

5.2.2 Ozon-Effekt

Über die spezifische Beeinflussung des Pentose-Phosphat-Weges durch die hydrophilen "Ozon-Peroxide" gestresst, verlieren die Plasmodien im Erythrozyten ihren Oxidationsschutz und das GSH/GSSG-Verhältnis (normalerweise > 500) sinkt zugunsten der oxidierten Form des Glutathions.

Der Bestätigung dieser Hypothese diene ein standardisiertes Erythrozytenmodell, um das Wachstum intrazellulärer Parasiten zu beeinflussen, ohne direkten Ozon-Parasiten-Kontakt und ohne Zerstörung der Zelle und ihrer Funktionen.

Menschliche Erythrozyten dienen als Wirt für einen laborangepassten Plasmodium falciparum Stamm (Binh et al 1997), in einem entsprechendem Medium kultiviert, mit den folgenden Wachstumsraten der Plasmodien unter verschiedenen Versuchsbedingungen: bei einer Ausgangsparasitämie von ca 3% findet man gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante

Wachstumshemmung durch Ozon. Interessanterweise hat auch eine präventive Ozongabe, also vor Infektion der Erythrozyten, einen Effekt, wenn auch etwas schwächer als post infectionem. Das beste Ergebnis erzielt man durch prae- und post- Ozonierung der Erythrozytensuspension. Die Ozonkonzentration betrug jeweils 80 µg pro ml Erythrozytensuspension, liegt also im Bereich der GSH/GSSG-Gleichgewichtsstörung.

Mit Sicherheit lassen sich die hier erzielten Ergebnisse weiter verbessern, sowohl durch wiederholte Ozonierung prae und post Infektion, als auch bezüglich einer Optimierung der Ozonkonzentration (Lell, Viebahn et al. 2001).

5.3 Morphologische Veränderungen von Erythrozyten unter Ozon

Die in klinischen Erfahrungsberichten häufig postulierten, verbesserten rheologischen Eigenschaften des Blutes unter Ozonanwendung, die mit einer Erhöhung der Flexibilität der Erythrozyten einhergehen, veranlassten Bayer und Mitarbeiter 1993 zu einer experimentellen Überprüfung. Erythrozyten wurden im Viscosimeter einem mechanischen Stress unterworfen und die Veränderung ihrer Flexibilität mit Hilfe eines speziellen Laserdiffraktometers bestimmt.

Während z.B. photosensitive Substanzen die Flexibilität der roten Blutkörperchen erheblich senken, bleiben die Erythrozyten bei Zugabe von Ozon von 2 bis 77 µg/ml in ihrer Flexibilität unbeeinflusst; allerdings nimmt die Hämolyse oberhalb 7 µg/ml Vollblut zu. In dieser experimentellen Anordnung läßt sich also die vermutete, verbesserte Erythrozytenflexibilität nicht bestätigen.

Stattdessen konnte aber gezeigt werden, daß die mechanische Belastbarkeit von Erythrozyten unter Ozonanwendung zunimmt. Im Vergleich zu

einer Kontrolle mit reinem Sauerstoff ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt mit Ozonkonzentrationen > 7 µg pro ml Vollblut.

Als Messwert diente die Hämolyserate nach Passieren der Erythrozyten durch einen Filter mit einer Porengröße von 3 µm bei einem Druck von 200 mm Hg. In Abbildung 66 ist die Hämolyserate gegen die Ozonkonzentration aufgetragen, und zwar als Mittelwert aus 6 Messungen, korrigiert um die spontane Hämolyse: Mit zunehmender Ozonkonzentration pro ml Vollblut nimmt die Hämolyse bis zu einer Konzentration von 37 µg/ml zunehmend ab, das heißt die mechanische Belastbarkeit der Erythrozyten wird unter Ozon verbessert. Bei der höheren Konzentrationen von 77 µg/ml wird dieser Effekt wieder geringer. Alle Messwerte mit einer Ozonkonzentration $c > 7 \mu\text{g/ml}$ sind mit $p < 0,01$ statistisch signifikant (Bayer 1993).

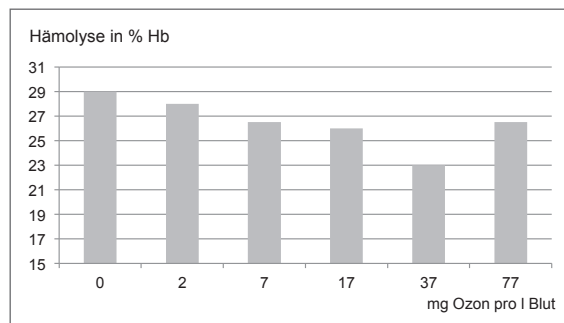


Abbildung 66. Beeinflussung der mechanischen Belastbarkeit von Erythrozyten durch Ozon: Hämolyse nach Filtration durch 3 µm Porendurchmesser, Druck: 200 mm Hg, in Abhängigkeit von der Ozonkonzentration (2 bis 77 µg pro ml Vollblut). Die Werte sind jeweils Mittelwerte aus 6 Messungen, korrigiert um die spontane Hämolyserate (Bayer 1993).

6. Thrombozyten und ihr Verhalten unter Ozon

Shinriki und Mitarbeiter haben die Wirkung des Ozons auf die Plättchenaktivierung Ozonkonzentrationsabhängig untersucht und die Thrombozytenaggregation ermittelt: Plättchenreiches Plasma oder auch gewaschene Thrombozyten-Suspensionen (von 7 gesunden Probanden) wurden verschiedenen Ozonkonzentrationen ausgesetzt und die Thrombozytenaggregation jeweils unter Rotation nach dem laborchemisch üblichen photometrischen Verfahren bestimmt. Als Kontrolle bzw. Standard diente die ADP-, Thrombin- bzw. kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

In allen Fällen reduziert die Ozonzugabe die von der Kontrollsubstanz induzierte Aggregation

zunehmend mit steigender Ozonkonzentration. Verständlicherweise ist dieser Effekt in der gewaschenen Zellsuspension ausgeprägter. Auch der thrombin- und kollageninduzierte intrazelluläre Calciumanstieg wird von Ozon gemindert. Offensichtlich bleibt durch Verhinderung der Signalübertragung die Aktivierung der Thrombozyten aus.

Am Beispiel der Messung in plättchenreichem Plasma ist die Abnahme der Thrombozytenaggregation in Abhängigkeit von der Ozonkonzentration in Abbildung 67 dargestellt, wobei die ADP- bzw. kollageninduzierte Aggregation dem 100%-Punkt entspricht. Klinisch kommt der ozonbedingten Thrombozytenaggregations-Hemmung möglicherweise eine gewisse Bedeutung zu, da gerade die Gefäßerkrankungen eine klassische Ozonindikation darstellen (Shinriki et al. 1997).

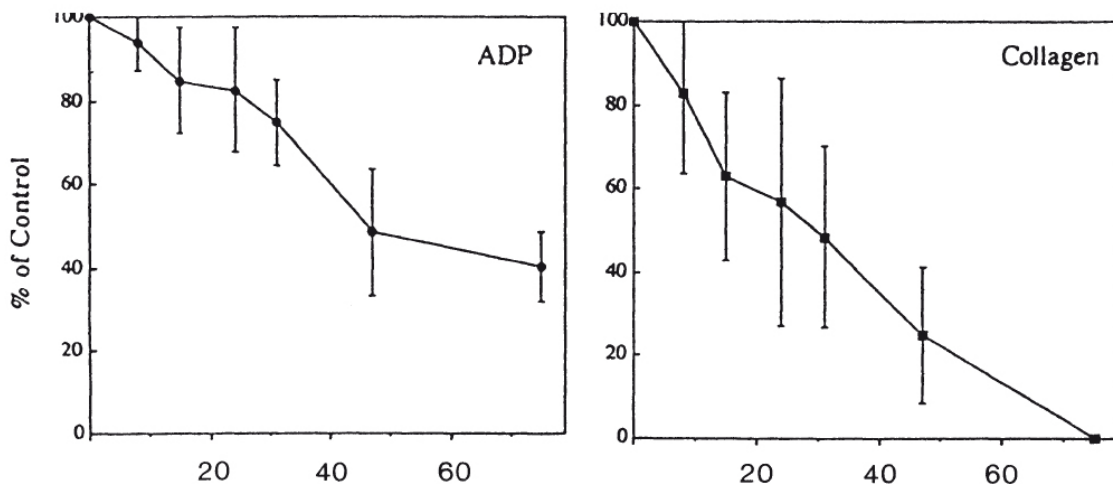


Abbildung 67. Thrombozytenaggregation in plättchenreichem Plasma in Abhängigkeit von der Ozonkonzentration (mg/ml) in % der ADP- oder Kollagen-induzierten Aggregation entsprechend 100 % (Shinriki et al. 1997).

KAPITEL V

TABELLEN: DOSIERUNGEN, KONZENTRATIONEN UND BEHANDLUNGSFREQUENZEN IN ABHÄNGIGKEIT VON APPLIKATIONEN UND INDIKATIONEN

- V. TABELLEN: DOSIERUNGEN, KONZENTRATIONEN, BEHANDLUNGS-FREQUENZEN IN ABHÄNGIGKEIT VON INDIKATION UND APPLIKATION
 - 1 SYSTEMISCHE APPLIKATIONEN
 - 1.1 Große Ozon-Eigenblutbehandlung GEB
 - 1.2 Rektale Insufflation RI
 - 1.3 Kleine Eigenblutbehandlung
 - 2. LOKALE OZONANWENDUNGEN
 - 2.1 Transkutanes Gasbad
 - 2.2 Intraartikuläre Injektionen
 - 2.3 Lokale Injektionen und Infiltrationen in der Schmerztherapie

1. SYSTEMISCHE APPLIKATIONEN

1.1 Große Ozon-Eigenblutbehandlung

Indikation	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungs-Frequenz	Anzahl der Behandlungen
ARTERIELLE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN					
Zerebral und peripher Stadium II	15 – 20 µg/ml	50 ml	750 – 1.000 µg	2x pro Woche	Serie von 10 Behandlungen 2 – 3x pro Jahr
Stadium III und IV	20 – 30 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.500 µg	Zuerst täglich, dann 2x pro Woche	
		100 ml	2.000 – 3.000 µg		
IMMUN-REGULATION, OXIDATIVER STRESS-REGULATION					
Revitalisierung, generelle Immunschwäche Infektprävention	20 – 25 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.250 µg	2x pro Woche	Serie von 10 Behandlungen 2 – 3x pro Jahr
Geriatric AMD	15 – 20 µg/ml	50 ml	750 – 1.000 µg	2x pro Woche	Serie von 10 Behandlungen 2x pro Jahr
VIRUS BEDINGTE ERKRANKUNGEN					
Hepatitis Akutes Stadium	30 µg/ml (max. 40)	50 ml	1.500 µg (2.000)	Zuerst täglich, dann 1x pro Woche, 2x pro Monat	gemäß Kontrolle
		100 ml	3.000 µg (4.000)		
Chronische Form (B und C)	10 – 20 µg/ml	50 ml	500 – 1.000 µg	2x pro Woche, dann 1x pro Woche, dann 2x pro Monat	6 – 12 Monate
		100 ml	1.000 – 2.000 µg		
Herpes zoster akut	40 µg/ml	50 ml	2.000 µg	täglich	gemäß Kontrolle
post akut	20 – 30 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.500 µg	2x pro Woche	gemäß Kontrolle

1.1 Große Ozon-Eigenblutbehandlung (Fortsetzung)

Indikation	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungsfrequenz	Anzahl der Behandlungen
KOMPLEMENTÄRE ONKOLOGIE					
Prävention von Nebenwirkungen von Chemotherapie und Bestrahlung oder begleitend	10 – 15 µg/ml	50 ml	500 – 750 µg	2 – 3x pro Woche	Wenn möglich 10 Behandlungen vor Beginn, dann 2x pro Woche
ENTZÜNDLICHE PROZESSE					
Rheumatoide Arthritis					
Akutes Stadium	30 – 35 µg/ml	50 ml (100 ml)	1.500 – 1.750 µg (3.000 – 3.500 µg pro 100 ml Blut)	täglich	nach Kontrolle
Nicht akut	20 – 25 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.250 µg	1x pro Woche, dann jede 2. Woche	nach Compliance des Patienten
Angiopathie, bes. diabetische Angiopathie	20 – 25 µg/ml	50 ml	1.000 – 1.250 µg	2x pro Woche, dann 2x pro Monat	nach Compliance des Patienten

1.2 Rektale Insufflation RI

Indikation	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungsfrequenz	Anzahl der Behandlungen
LOKALER EFFEKT					
Colitis ulcerosa	70 – 100 µg/ml	50 ml	3.500 – 5.000 µg	Zuerst täglich, dann 1 – 2x pro Woche	3 – 5, dann wie Proktitis
Proktitis, besonders Stadium I	10 – 25 µg/ml	300 ml 150 ml	3.000 – 7.500 µg	2 – 3x pro Woche	4 Wochen gemäß Kontrolle
Anal fistel	10 – 40 µg/ml	10 – 50 ml	Insufflation in den Fistelgang	nach Compliance des Patienten 2x pro Woche	gemäß Kontrolle
SYSTEMISCHER EFFEKT (rektale Insufflation als Alternative zu GEB)					
Generelle Immunschwäche Infektprevention, der Ältere Patient	15 – 20 µg/ml	300 ml	4.500 – 6.000 µg	2x pro Woche	Serie von 10 Behandlungen, 2 – 3x pro Jahr
Arterielle Durch- blutungsstörungen (Stadium II)	20 µg/ml	300 ml	6.000 µg	2x pro Woche	Serie von 10 Behandlungen, 2x pro Jahr
Diabetische Angiopathie	20 – 25 µg/ml	300 ml	6.000 – 7.500 µg	2x pro Woche	in Compliance mit dem Patienten
Komplementäre Onkologie					
vor Chemotherapie und Bestrahlung	15 µg/ml	300 ml 150 ml	4.500 µg 2.250 µg	täglich	6 – 10 Behandlungen
während und nach Chemotherapie oder Bestrahlung	15 µg/ml	300 ml 150 ml	4.500 µg 2.250 µg	2x pro Woche	in Compliance mit dem Patienten
komplementär zu bio- logischen Konzepten	15 µg/ml	300 ml	4.500	2x pro Woche	
Virus-bedingte Erkrankungen und entzündliche Prozesse					
Hepatitis, besonders chronische Form B und C	25 µg/ml	300 ml	7.500 µg	nach Compliance des Patienten 2x pro Woche, dann 2x pro Monat	gemäß Kontrolle aber zumeist 6 – 12 Monate
Herpes zoster	25 µg/ml	300 ml	7.500 µg	2x pro Woche	gemäß Kontrolle
Rheumatoide Arthritis	20 – 25 µg/ml	300 ml	6.000 – 7.500 µg	2x pro Woche	in Compliance mit dem Patienten

1.3 Kleine Eigenblutbehandlung

Indikation	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungs-Frequenz
Akne, Furunkulose	10 – 20 µg/ml	10 ml	100 – 200 µg	1x pro Woche (max. 2x pro Woche)
Allergien	20 µg/ml	10 ml	200 µg	1x pro Woche
Additiv in der Ca-Therapie	10 – 20 µg/ml	10 ml	100 – 200 µg	1x pro Woche

2. LOKALE OZONANWENDUNGEN

2.1 Transkutanes Gasbad

Indikation	Ozon-Konzentration	Methode	Zeit	Behandlungs-Frequenz
Dekubitus zu Beginn	80 – 100 µg/ml	Unterdruckglocke	2 – 10 min	zuerst täglich, dann 1 – 2 x pro Woche
nach Wundreinigung	20 – 30 µg/ml			
Diabetische Gangrän	80 – 100 µg/ml zu Beginn	Unterdruckstiefel oder ozonfester Kunststoffbeutel	10 – 20 min	zuerst täglich, dann 1 – 2x pro Woche
nach Wundreinigung	20 – 30 µg/ml			
Ulcus cruris Wundreinigung zu Beginn	80 – 100 µg/ml	ozonfester Kunststoffbeutel kein Unterdruck	10 – 20 min	zuerst täglich, dann 1 – 2x pro Woche
Wundheilung	20 – 30 µg/ml	Ozonwasser-Kom- pressen + Spülen mit Ozonwasser	1 – 5 min	mehrfach täglich
Verbrennungen Stadium I / II	20 – 30 µg/ml	Kunststoffbeutel, Ozonwasser-Kom- pressen + Spülen mit Ozonwasser	10 – 20 min 1 – 5 min	zuerst 1 – 2x pro Tag mehrfach täglich

2.2 Intraartikuläre Injektionen

Indikation	Applikationsform	Ozon-Konzentration	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungsfrequenz
Arthrose	intraartikulär	7 – 20 µg/ml	1 – 20 ml	7 – 400 µg	1 – 2x pro Woche
	periartikulär	2 – 10 µg/ml	2 – 5 ml	4 – 50 µg	
Kniegelenk	intraartikulär	10 – 20 µg/ml	5 – 20 ml	50 – 400 µg	1 – 2x pro Woche
Schultergelenk	intraartikulär	10 – 20 µg/ml	5 – 20 ml	50 – 400 µg	1 – 2x pro Woche
Fingergelenk	intraartikulär	10 – 20 µg/ml	1 – 2 ml	10 – 40 µg	1 – 2x pro Woche

2.3 Lokale Injektionen und Infiltrationen in der Schmerztherapie

Applikation	Ozon-Konz.	Ozon-Volumen	Ozon-Menge	Behandlungsfrequenz	Referenzen
Subkutane Injektionen	2 – 10 µg/ml	5 – 20 ml	10 – 200 µg	2x bis 3x pro Woche	Fahmy Balkanyi 1999
i. m. Injektionen	2 – 10 µg/ml	2 – 5 ml	4 – 50 µg		Re 2008
In Kombination mit RI oder GEB	20 – 30 µg/ml	150 – 300 ml in RI, 50 mL in GEB		Anfangs täglich, dann 2x oder 1x pro Woche	Fahmy Re 2008

KAPITEL VI

ALLGEMEINE HINWEISE

- VI ALLGEMEINE HINWEISE
- 1 Weiterführende Literatur
- 2. Ozon-Gesellschaften und die Europäische Kooperation
- 3. Patienteninformation
- 4. Fortbildungen: Curriculum und Zertifikate
- 5. Wichtige Adressen

VI ALLGEMEINE HINWEISE

1. Weiterführende Literatur

1.1 Bücher

León Fernández, Olga Sonia 2014
"Ozone Therapy. Oxidative Conditioning, Basis for its Clinical Effectiveness". ODREI publisher
Dr. J. Hänsler GmbH, Iffezheim, Germany
English and Spanish

„Ozone in Medicine“ (Guest editor: Renate Viebahn-Hänsler) Ozone: Science and Engineering, Taylor & Francis, vol. 34, issue 6, 2012, 83 pages. English

Viebahn-Hänsler, R., Knoch H.G. (editors)
1995-2006

„Ozonhandbuch. Grundlagen, Prävention, Therapie“
ecomед MEDIZIN, Landsberg, Germany. In German

Viebahn-Hänsler, León Fernández 2018
„Ozon-Sauerstoff-Therapie, ein praktisches Handbuch“ In German, English, Spanish, Turkish

Bocci, V. 2005
"Ozone, a New Medical Drug" Springer, Dordrecht, The Netherlands. In English

Fahmy, Ziad 2018 "Ozone in Fibromyalgia"
Fahmy, Ziad 2008 – 2017 Ozone in Pain management and Rheumatology In English

siehe www.ozonosan.de

1.2 Publikationen

Eine große Fülle von Publikationen zum Medizinischen Ozon finden Sie, zumeist mit Zugang zu den Datenbanken, auf folgenden Websites:

www.ioa-pag.org und www.ioa-ea3g.org und in the data base of the IOA Journal: „Ozone: Science & Engineering“ www.ozonosan.de and ozone-association.com und in den Internationalen Datenbanken wie z.B. Pubmed

2. OZONGESELLSCHAFTEN UND DIE EUROPÄISCHE KOOPERATION DER MEDIZINISCHEN OZONGESELLSCHAFTEN EUROCOOP

Die "International Ozone Association" (IOA) wurde 1971 als "International Ozone Institute" IOI als eine Art Dachgesellschaft für alle Ozon-Applikationen in Industrie, Umwelt und Technik in den USA gegründet. Mit mehr als 1.000 Mitgliedern aus Wissenschaft, Industrie und Öffentlichen Institutionen ist die IOA die älteste und größte Ozongesellschaft.

Neben der "Ozon-Weltkongress Biennale" unterhält die IOA seit 1979 eine wissenschaftliche Zeitschrift, "Ozone: Science & Engineering", die alle Bereiche des Ozons abdeckt: Umwelt, Gesundheitsschutz, Abwasser, Trinkwasser, Luft, Ozontechnologie und Sicherheit sowie Medizin. Das Medizinische Ozon ist in die Europäische Gruppe integriert, IOA, EA₃G: "European, Asian, African, Australasian Group" mit Verwaltungssitz in Paris: www.ioa-ea3g.org

Die erste Medizinische Ozongesellschaft entstand 1972 in Baden-Baden, Deutschland als "Ärztliche Gesellschaft für Ozontherapie", heute "Ärztliche Gesellschaft für Ozonanwendung in Prävention und Therapie", die für alle medizinischen Ozon-Fragen und Belange zur Verfügung steht.

www.ozone-association.com

oder

www.ozongesellschaft.de

EUROPEAN COOPERATION OF MEDICAL OZONE SOCIETIES „EUROCOOP“

Internationaler Austausch, wissenschaftliche Kooperation, gemeinsame Kongresse, Seminare und Workshops, das ist Basis und Ziel der EUROCOOP, gegründet 2001, um dem Medizinischen Ozon als komplementäres Therapiekonzept zunehmend internationale Akzeptanz zu verschaffen.

Die Ozontherapie zu standardisieren, Dosierungsempfehlungen und Dosierungsrichtlinien zu erarbeiten und zu vereinheitlichen, ist inzwischen weitestgehend verwirklicht und als Guidelines 2012 publiziert.

Anzustreben sind gemeinsame Aus- und Fortbildungsrichtlinien, die den bewährten Applikationsformen und Indikationsbereichen der Ozontherapie gerecht werden, aber auch der Empirie Raum lassen.

Die europäische Kooperation versteht sich als Dachgesellschaft, ihr Board setzt sich aus den Vorstandsmitgliedern aller Mitgliedsgesellschaften zusammen. Struktur, Aufgaben- und Tätigkeitsbereich der nationalen Gesellschaften bleiben wie zuvor erhalten.

Jedes zweite oder dritte Jahr findet unser europäischer Ozon-Kongress statt, dessen Organisation abwechselnd von einer der Mitgliedsgesellschaften übernommen wird.

Für jede Mitgliedsgesellschaft ist eine eigene Website zugänglich, die über Vorstand, Ziele und Planungen informiert sowie weitere Informationsmöglichkeiten zum Einsatz des medizinischen Ozons bietet.

Derzeit (2018) bilden 11 Medizinische Ozongesellschaften die Europäische Kooperation

Schweiz:

„Schweizerische Ärztesgesellschaft für Ozon- und Sauerstofftherapien“ SAGOS,
www.ozontherapie-aerzte.ch

Deutschland:

„Ärztliche Gesellschaft für Ozonanwendung in Prävention und Therapie“
www.ozongesellschaft.de

Ägypten:

“Egyptian Ozone Association” starting with the first congress in Cairo in February 2006:
www.egycalendar.com

Turkish MODER

Ozone Association has organized its 1st International Medical Ozone Congress in Istanbul in June 2006. www.ozon.com.tr

Japan:

“Japanese Research Association for Medical and Hygienic Use of Ozone” JRAMHUO,
e-mail: nakamuro@pharm.setsunan.ac.jp

Indonesien:

The “Indonesian Medical Society for Ozone Therapy” e-mail contact (office):
sseminau@pacific.net.id

Spanien:

The Spanish Society: ACEOOT „Asociación Científica Española de Aplicación de Oxígeno-Ozono Terapia“
www.aceoot.org

Spanien:

The Spanish Society: SEOT "Sociedad Española de Ozonoterapia"
www.seot.es

Rumänien:

Societatea Stiintifica Romana de Oxigen –
Ozono - Terapie (S.S.R.O.O.T.)
www.asociatia-ozonoterapie.ro

Österreich:

The Austrian Association for Ozone Therapy ÖGO (Österreichische Gesellschaft Ozontherapie ÖGO) www.ozon-sauerstoff.at

Argentinien:

Asociacion Medica Argentina De Oxigeno Ozonoterapia (AMAOO) <http://aaoaac.org.ar>

Präsentationen der Europäischen Kongresse sind zumeist als CD erhältlich

1. Europäischer Kongress in München 2003
2. Cairo, Ägypten Eur. Kongress 2006
3. Istanbul 2006
4. Baden-Baden 2008
5. Wien 2010
6. Zürich 2014
7. Berlin 2017

Kontakt „Ärztliche Gesellschaft für Ozonanwendung in Prävention und Therapie“

1. Vorsitzender: Prof. Dr. med. Ziad Fahmy, Bad Kreuznach

Sekretariat: Dr. Renate Viebahn, Nordring 8,
D-76473 Iffezheim
info@ozongesellschaft.de
info@ozonosan.de
www.ozonosan.de

3. PATIENTENINFORMATION

Die „Ärztliche Gesellschaft für Ozonanwendung in Prävention und Therapie“ hat eine Patienteninformation in deutsch, englisch, spanisch und türkisch herausgegeben, die in farbiger, gebundener Form oder als Download erhältlich ist:

<http://ozone-association.com/og-info-patients.html>

INHALT

- WAS IST OZON?
- WAS IST OZONTHERAPIE ?
- EIGENSCHAFTEN UND WIRKUNG
- ANWENDUNGSBEREICHE
- ANWENDUNGSFORMEN
- BEI WELCHEN ERKRANKUNGEN WIRD OZON SINNVOLL EINGESETZT?
- WAS SOLLTE DER PATIENT BEACHTEN?
- OZON-STECKBRIEF
NATÜRLICHES VORKOMMEN OZON-SMOG
MAK-WERT. TECHNISCHES OZON
MEDIZINISCHES OZON
- WO INFORMIERT SICH DER PATIENT?

4. TRAINING UND SEMINARE. CURRICULUM UND ZERTIFIKATE

Im Laufe eines Jahres werden jeweils 20 bis 30 regionale Seminare und Workshops für Ärzte und Praxispersonal durchgeführt und die Teilnehmer mit den Internationalen Guidelines der Ozontherapie vertraut gemacht; jeweils angekündigt unter

<http://ozone-association.com/og-congresses.html>

Indikationen, Applikationen und Pharmakologie des Ozons werden in halbtägigen bis zu 3-tägigen Seminaren und Workshops vermittelt und aktuellen Publikationen und Erkenntnissen angepasst. Die Zertifikate sind zumeist von den regionalen Ärztekammern zertifiziert (Abbildung 68).

Das CURRICULUM "Medizinisches Ozon" orientiert sich an den Internationalen Guidelines und neuesten Forschungsergebnissen, die in internationalen, peer reviewed Journals publiziert sind, und kann von der Gesellschaft angefordert werden.



Abbildung 68. Zertifikat des Europäischen Ozonkongress Berlin 2017

KAPITEL VII

MEDIZINISCHE OZONGENERATOREN UND OZONRESISTENTE EINMALARTIKEL

VII. MEDIZINISCHE OZONGENERATOREN UND OZONRESISTENTE EINMALARTIKEL

Das OZONOSAN alpha plus (A) ist mit seiner akkuraten kontinuierlichen Ozonmessung, seinem breiten Konzentrationsbereich von 1 µg/ml bis > 100 µg/ml, exakt einstellbar, optimal geeignet für die gesamte Ozonanwendung: Hohe Konzentrationen für die Wunddesinfektion, Wundreinigung und Wasserozonung, mittlere für die systemische Anwendung und die kleinen von 1 bis 10 µg/ml für die lokalen Injektionen in der Schmerztherapie.

Ozonwasser wird automatisch mit den optimalen Ozonkonzentrationen produziert und steht für einen großen Einsatzbereich als Therapeutikum zur Verfügung. Eine high-tech Absaugpumpe mit variablem Unterdruck, ein regulierbarer Ozonfluss, ein effektives Katalysatorsystem, all dies sind die Voraussetzungen auch für den erfolgreichen, topischen Ozon Einsatz (Abbildung 69).

Das OZONOSAN photonik (B) bietet sich auch für die kleinere Praxis an, bevorzugt in Verbindung mit dem Mikro-Perl-System zur Feinstverteilung des Ozon-Sauerstoff-Gemisches im Blut (extrakorporale Blutbehandlung), um Einsatz und Wirkung niedriger und mittlerer Ozonkonzentrationen zu optimieren. Für alle systemischen und topischen Applikationsformen gleichermaßen geeignet, stehen Konzentrationen von 1 – 75 µg/ml zur Verfügung, die Wasserozonung als separater Baustein. Wie bei allen OZONOSAN Systemen ist auch hier eine kontinuierliche, photometrische Messeinheit integriert und auf biologischen Standard geeicht, so dass die GUIDELINES der Ozontherapie optimal erfüllt werden.

Mit derselben high-tech Ausstattung, derselben Akkuratess und dem hohem Sicherheitsanspruch gefertigt, ist das OZONOSAN boardcase (C) der kleinste Vertreter der OZONOSAN Reihe:

als Trolley so ausgestattet, dass es sowohl in der Praxis für alle Applikationen und Indikationen der Ozontherapie als auch zum Hausbesuch für die lokale Behandlung bei schlecht heilenden Wunden eingesetzt werden kann. Gerade bei bettlägerigen Patienten mit multiresistenten Keimen kann die topische Ozonbehandlung Erhebliches leisten. Ein Konzentrationsbereich 2 bis 50 µg/ml ist gleichermaßen auch ideal für die lokale Schmerztherapie und den systemischen Einsatz des Ozons. Abbildung 69 D: Ozongenerator für die Zahnmedizin.



Abbildung 69. Medizinische Ozongeneratoren



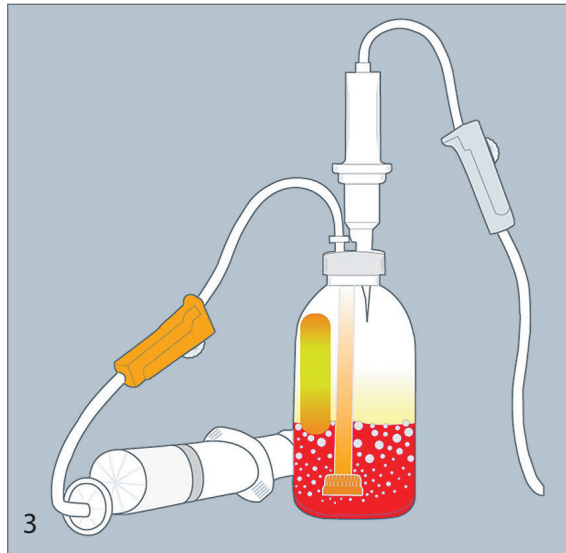
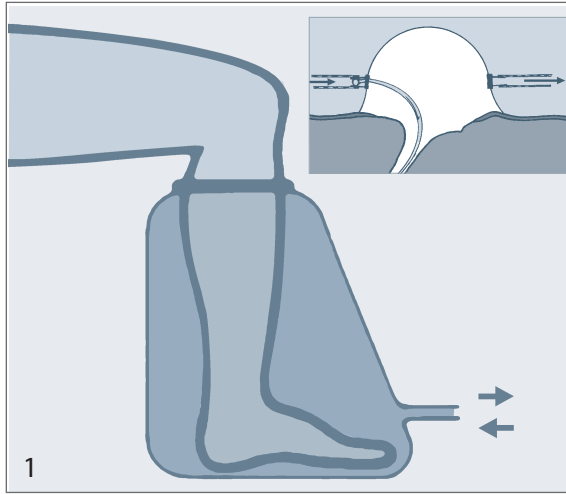


Abbildung 70. Ozonresistente Einmalartikel für die systemischen und lokalen Applikationen der Ozontherapie. 1. Transkutanes Gasbad und Unterdruckanwendung nach Werkmeister 2. Rektale Ozon Insufflation 3. Das Mikroperl-System für die Große Ozon-Eigenblutinfusion als extrakorporale Blutbehandlung mit oder ohne Citrat als Antikoagulanz. 4. Lokale Injektionstechniken mit ozonresistenten, silikonisierten Einmalspritzen und Bakterienfilter (0.2 µm).

KAPITEL VIII

LITERATUR

Ajamieh, H.H. Menendez, S., Nerino, N., Martinez-Sanchez, G. Re, L., Leon, O. 2003 "Ischemic and ozone oxidative preconditioning in the protection against hepatic ischemic-reperfusion injury" *Ozone: Sci. Eng.* 25 :241-250

Ajamieh, HH, Jorge Berlanga, Nelson Merino, Gregorio M Sanchez, Anna M Carmona, Silvia M Cepero, Attila Guiliani, Lamberto Re, And Olga Sonia León, 2005. „Role of protein synthesis in the protection conferred by ozone-oxidative-preconditioning in hepatic ischemia/reperfusion“ *Transplant International* 18: 604-612

Al-Dalain SM, Martínez G, Candelario-Jalil E, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Olga Sonia León, 2001 "Ozone treatment reduces markers of oxidative and endothelial damage in an experimental diabetes model in rats" *Pharm Res.* 44: 391-396.

Alexandre, A. L. Coro, R. Paradiso, R. Dall Aglio, Alexandre, A.M. Frascini, F. Spaggiari, P.G. 2012 "Symptomatic spinal degenerative pathologies: clinical results with the application of conservative biochemical treatments" *Ozone: Sci. Eng.* 34: 6, 459-468

Andreula, Cosma F. Luigi Simonetti, Fabio de Santis, Raffaele Agati, Renata Ricci, and Marco Leonardi 2003. „Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation“ *Am J Neuroradiol* 24: 996-1000

Aubourg, P. 1936 "Colibacillose aigue, colibacillose chronique: Ameliorations cliniques notables par un traitement d'ozone." *Bull. med. Paris* 140: 644-654

Avakarva, N., Shimizu, F., Shim, K. et al. 1979 „Anticarcinogenic substances“ Patent (JP) 54/157516

Balkanyi, A. (2002) "Herpes zoster – a complementary treatment concept" in „Ozon-Handbuch. Grundlagen, Prävention, Therapie“ (german) Viebahn-Hänsler, Knoch (eds), ecomed, Landsberg (1995-2006).

Balkanyi, A. 1999 „Tonanalgetic systems: ozone in painfully tensed musculature“ (in german) In „Ozone-Handbook“ edited by Viebahn-Hänsler, Knoch 1995-2006, Ecomed publisher, Landsberg/Lech, Germany

Baretella O, Vanhoutte PM. 2016 "Endothelium-Dependent Contractions: Prostacyclin and Endothelin-1, Partners in Crime?" *Adv Pharmacol.* 2016; 77: 177-208.

Baretella O, Vanhoutte PM. 2016 "Endothelium-dependent contractions: prostacyclin and endothelin-1, partners in crime?" *Adv Pharmacol.* 2016; 77: 177-208

Baumbach GL, Didion SP, Faraci FM. 2006 „Hypertrophy of cerebral arterioles in mice deficient in expression of the gene for CuZn superoxide dismutase“. *Stroke* 37:1850-1855

Bayer, R, Serdar, C., Maser, J. 1993. „Analysis of erythrocyte flexibility by means of laser diffraction: effects of mechanical stress, photosensitization and ozone“. *Spie Vol 1884/29 (Proceedings)*

Beck, E.G., Waßer, G.H., Viebahn-Hänsler, R. 1998 "Ozontherapie in Wissenschaft und Empirie" *Z. Komplement. Medizin* 5: 61-75 (german)

- Beller K.-D. 2007 „Cluster-Eigenblut-Therapie“. *Naturheilpraxis* 12/2007 (german)
- Bocci, V. 1997 „Die senile Makulopathie und verwandte Erkrankungen“ in *Viebahn-Haensler, H.G. Knoch (eds.) Ozone Handbook, Ecomed, Landsberg 1995-2006 (german)*
- Bocci, V. Aldinucci, L. Bianci 2005 „The Use of Hydrogen Peroxide as a Medical Drug“ *Revista Italiana di Ossigeni-Ozonoterapia* 4: 30-39
- Bocci, V. I. Zanardi, V. Travagli 2011 „Oxygen/Ozone as a Medical gas mixture. A Critical evaluation“ *Medical Gas Research* 1: 6
- Bocci, V., Luzzi, E. et al. 1993 „Studies on the biological effects of ozone: 4. Cytokine production and glutathione levels in human erythrocytes“. *Biol. Reg. Hom. Agents* 7: 133-138
- Bocci, V., Paulesu, L. 1990 "Studies on the biological effects of ozone. 1. Induction of interferon in human leucocytes." *Haematologica* 75: 510-515
- Borrelli, E. Diadori, A. Zalaffi, A. Bocci, V. 2012 „Effects of major ozonated autohemotherapy in the treatment of dry age related macular degeneration: a randomized controlled clinical study“ *Int J Ophthalmol* 5 (6): 709-713
- Brownlee, M. 2001 „Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications“ *Nature* 414: 813-820
- Buckley et al. 1975. „Ozone and human blood“. *Arch. Environ. Health* 30: 40-43
- Cai H, Harrison DG. 2000 "Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: role of oxidant stress" *Circ Res* 87: 840-844.
- Calunga José Luis, Silvia Menéndez, Rodolfo León, Soulien Chang, Dailen Guanche, Alberto Balbín, José Zayas, Pedro García 2012 "Application of Ozone Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis" *Ozone: Sci Eng* 34: 469-475
- Ciborowski M. Lipska A. Godzien J. Ferrarini A. Korsak J. Radziwon P. Tomasiak M. Barbas C. 2012 „Combination of LC-MS- and GC-MS-based metabolomics to study the effect of ozonated autohemotherapy on human blood“ *Journal of proteome research*: 11, 6231- 6241
- Ma, Y. Julia Chapman, Mark Levine, Kishore Polireddy, Jeanne Drisko, Qi Chen 2014 „High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of hemotherapy“ *Sci Transl Med* 6: 222ra 18
- Chen, Qi, Michael Graham Espey, Murali C. Krishna, James B. Mitchell, Christopher P. Corpe, Garry R. Buettner, Emily Shacter, and Mark Levine, 2005 „Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues“ *PNAS* 102, 38: 13604-13609
- Clavo, B. Ceballos, D. Guitierrez, D. Rovira, G. Suarez, G. Lopez, L. 2012 „Long term control of refractory hemorrhagic radiation proctitis with ozone therapy“ *J. Pain Symptom. Management* doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.06.017

- Criegee, R. 1953 „Die Ozonolyse“ Liebigs Annalen der Chemie 538:9
- Criegee, R. 1975 „Mechanism of Ozone“, Angew. Chem. Int. Ed. 14: 745-752
- Devesa E, Menéndez S, Rodríguez MM, Gómez M, García J. 1993 “Ozone therapy in ischemic cerebro-vascular disease” In: Proceedings 11th. Ozone World Congress, International Ozone Association IOA, San Francisco (USA). Ozone in Medicine 1993: M4-10 – M4-18
- DFG 1994: Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation), MAK- and BAT-Wert-Liste 1994 (Maximum worksite and BAT value list), Verlag Chemie, Weinheim (Germany) 1994-2017 value suspended
- Dranguet Vaillant, J, Angela Fraga, Maria Teresa Diaz, A. Mallok, Renate Viebahn-Hänsler, Ziad Fahmy, Ariana Barbera, Livan Delgado, Silvia Menendez, Olga Sonia Leon Fernandez 2013 „Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats“ Eur J Pharm 714: 318-324
- El Basha, H. Sadek, A. Abd Elhady, A. Hammam, O. 2006 „Histopathological study on the effect of ozone therapy in hepatitis C patients“ presentation at the European Ozone Congress 2006 in Istanbul
- El-Morsy, I. Fathi, A. 2008. „Topical ozone therapy for treatment of necrotizing fasciitis“ Egypt. J. Derm. Venereol. 28 (2) suppl.
- European Communities. 2008. „Directives 2008/50/EC“ Official Journal of the European Union L152:1-44
- Fahmy, Z. 1985 „Ozone therapy in rheumatic diseases“ in Proceedings of the 7th Ozone World Congress. International Ozone Association IOA, Tokyo
- Fahmy, Z. 2010 „Immunological aspects of ozone in rheumatic diseases“ Proceedings, European Ozone Congress in Vienna, Austria
- Fahmy, Z. 2017 in „Ozone therapy in fibromyalgia“ ISBN 978-3-00-059337-6
- Fathi , Ahmed M, Mohamed N. Mawsouf , Renate Viebahn-Hänsler 2012 „Ozone therapy in diabetic foot and chronic, nonhealing wounds“ Ozone: Sci Eng 34, 438-450
- Fernández. S.I., C. Quinzan, S. Menéndez, and M. Gómez 1989 “Estudiode posibles efectos teratogénicos y mutagénicos en animales de experimentación por vía intraperitoneal e intramuscular.” Revista CENIC Ciencias Biológicas (Cuba) 20 (1-3): 45-47.
- Filippi. A. (2001) „Der Einfluss von Ozon auf die epitheliale Wundheilung“ Deutsch Zahnärztl Z . 56: 104-108
- Filippi. A. 1997 „Ozone is the most effective disinfectant for dental treatment units: results after 8 years of comparison Ozone: Sci Eng 19: 527
- Filippi, A. 1998 „ Ozone in the room air when using water ozonating equipment in the dental treatment area“ Ozone: Sci Eng 20, 252

- Filippi, A. 1997 „Ozone in oral surgery – current status and prospects“ *Ozone: Sci Eng* 10. 387-393
- Filippi, A. 1993 „Lokalbehandlung von Ostitis Circumscripta mit ozonisiertem Olivenöl“. *Quintessenz* 44: 1531-1537
- Fisch, E.A. 1952 „Die Ozontherapie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ *Dissertation*, Zürich
- Fisch, E.A. 1935 „L'ozone en Medicine dentaire“ *Semaine Dentaire* 17: 1-7
- Glaze, WH, Kang, JW, Chapin, DH 1987. „The chemistry of water treatment processes involving ozone, hydrogen peroxide and ultraviolet radiation“ *Ozone: sci. eng.* 9: 335-352
- González, R, A Borrego, Z Zamorra, C Romay, F Hernández, S Menéndez, T Montero, E Rojas, 2004 „Reversion by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats“ *Med Inflamm* 13: 307-312
- Gough, N. R. 2009 „The Long and Short of Redox Signaling“, *Science Signaling* 2: Issue 90, page 12
- Güven, A. Gökhan Gundogdu, Sabahattin Vurucu, Bülent Uysal, Emin Öztas, Haluk Öztürk, Ahmet Korkmaz 2009 „Medical ozone therapy reduces oxidative stress and intestinal damage in an experimental model of necrotizing enterocolitis in neonatal rats“ *J Pediatr Surg* 44: 1730-1735
- Haddad E.B. et al. 1996 „Ozone induction of cytokine-induced neutrophil chemoattractant and nuclear factor- κ B in Rat Lung: Inhibition by Corticosteroids“ *Fed. Env. Biochem. Soc. (FEBS) Letters* 379: 265-268
- Hägel, J. 1988 „Treatment of therapy-resistant Crohn's fistulas by local ozone application“ (in German) *Proceedings of the „Medical Society for the Use of Ozone in Prevention and Therapy“ at the MEDICA '88 Düsseldorf*
- Hager, E.D. 1996 „Komplementäre Onkologie“ in *Forum Medizin Verlagsgesellschaft*
- Held, P. 1983 *Verbrennungen“ Ozon nachrichten* 2: 84
- Hernández F, Menéndez S, Wong R. 1995 „Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidant response in cardiopathy patients treated with ozone therapy“ *Free Rad Biol & Med* 19: 115-119
- Hoffmann, A., Viebahn, R. 2002. „The influence of ozone on 2,3-diphosphoglycerate synthesis in red blood cell concentrates“. *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, Imperial College London 2001*
- Hoffmann, A., Viebahn, R. 2002. *Über den Einfluss von Ozon auf die 2,3 Diphosphoglyzerat-Synthese in Erythrozyten-Konzentraten* in Viebahn-hänsler, R. Knoch, H.G. (Hrsg.) *Ozon-Handbuch, Grundlagen-Prävention-Therapie* ecomed, Landsberg
- Hoigné, J., Bader, H. 1983 „Rate constants of reactions of ozone with organic and inorganic compounds in water“ *I/II. Water Res.* 17:173-194
- Ikehata, K, El-Din, MG 2004. „Degradation of recalcitrant surfactants in wastewater by ozonation and advanced oxidation processes: A review“ *Ozone:Sci. Eng.* 26:4, 327-343

- Ikehata, K, Naghassshkar, NJ, El-Din, MG 2006. „Degradtion of aquous pharmaceuticals by ozonation and advanced oxidation processes: A review“ *Ozone:Sci. Eng.* 28:6, 353-414
- Jakl, J. 2000. „Ozone in mountainbikers“ in „Ozon-Handbuch. Grundlagen, Prävention, Therapie“ (german) Viebahn-Hänsler, Knoch (eds), ecomed, Landsberg (1995-2006).
- Kansanen, E. Kuosmanen, SM, Leinonen, H. Levonen, AL 2013 The keap1-Nrf2 pathway: mechanism of activation and dysregulation in cancer“ *Redox Biology* 1: 45-49
- Kleinmann, H. 1921 „Über die Wirkung des Ozons auf pathogene Keime, normale Schleimhäute und seröse Häute“ in „Körperhöhlenbegasung mit pharmakologisch wirksamen Gasen“ *Z Exp Path Pharm* 22: 323-360 (german)
- Knoch, H.G., R. Viebahn-Hänsler, Z.Fahmy, 2009 „Guidelines“ ,Ärztliche Gesellschaft für Ozonanwendung in Prävention und Therapie (english)
- Knoch, H.G., Klug, W. (1988/89) „Langzeitergebnisse zur Ozonbehandlung der Proktitis“ (german) *Ozonachrichten* 7: 70-82
- Knoch, H.G., Klug, W. (1995) „Rektale Ozon-Sauerstoff-Anwendung in der Proktologie“ in „Ozon-Handbuch. Grundlagen, Prävention, Therapie“ (german) Viebahn-Hänsler, Knoch (eds), ecomed, Landsberg (1995-2006).
- Lahodny, J. 2017 „High dose ozone as hyperbaric infusion“ Oral presentation at Medizinische Woche Baden-Baden 2017
- Langlais, B., Reckhow, D., Brink, D. (ed.) 1991 „Ozone in water treatment“. Lewis publishers, Chelsea, Michigan
- Lemeune, S., Barbe, J.M., Trichet, A., Guillard, R. 2000 „Degradation of cellulose models during an ozone treatment. Ozonation of glucose and cellobiose with oxygen or nitrogen as carrier gas at different pH“ *Ozone: Sci Eng* 22: 447-460
- Lell, B., Viebahn, R., Kreamsner, P. 2001. „The activity of ozone against plasmodium falciparum“ *Ozone: Sci Eng* 23: 89-93
- León Fernández, Olga S. HH Ajamieh, Jorge Berlanga, Silvia Menéndez, Renate Viebhan-Hänsler, L Re, AM Carmona, 2008 “Ozone oxidative preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in a rat model of liver ischemia/reperfusion” *Transpl International* 21: 39-48
- León Fernández, Olga S., M. Pantoja, M.T. Díaz Soto, J. Dranguet, M. García Insua, R. Viebahn-Hänsler, S. Menéndez Cepero, J. L. Calunga Fernández 2012 “Ozone oxidative post-conditioning reduces oxidative protein damage in patients with hernia disc” *Neurological Research* 34: 59-67
- León Fernández, OS, Renate Viebahn-Haensler, Gilberto López Cabreja, Irainis Serrano Espinosa, Yaret Hernández Matos, Liván Delgado Roche, Beatriz Tamargo Santos, Gabriel Takon Oru, Juan Carlos Polo Vega 2016 „Medical ozone increases methotrexate clinical response and improves cellular redox balance in patients with rheumatoid arthritis“ *Eur J Pharm* 789: 313-318
- León OS. 2014 “Ozone therapy: oxidative conditioning. Basis for its clinical effectiveness” 1st ed. “ODREI publisher Dr. J. Hänsler GmbH, Germany ISBN 978-3-934181-03-8

Léon, O.S., Menéndez, S., Merino, N., Castillo, R., Sam, S., Pérez, L., Cruz, E., Bocci, V. 1998 "Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals" *Mediators of Inflammation* 7: 289-294

Levanov, A.V., Antipenko, E., Lunin, V. 2012 „Primary stage of the reaction between ozone and chloride ions in aqueous solution: can chloride ion oxidation by ozone proceed via electron transfer mechanism? *Russ J Phys Chem* 86 (4): 584-589

Loeb, BL, Craig M. Thompson, Joseph Drago, Hirofumi Takahara, Sylvie Baig 2012 „ Worldwide Ozone Capacity for Treatment of Drinking Water and Wastewater: A Review" *Ozone: sci eng* 34 (1): 64-77

Lowell, B.B. Shulman, G. I. 2005 „Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes" *Science* 307: 384-387

Martínez Sánchez G, SM Al-Dalain, S Menéndez, L Re, A Giuliani, E Candelario-Jalil, H Alvarez, JI Fernández-Montequín, Olga Sonia León, 2005 "Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot" *Eur. J of Pharmacology* 523: 151-161

Martínez Sánchez G, SM Al-Dalain, S Menéndez, L Re, A Giuliani, E Candelario-Jalil, H Alvarez, JI Fernández-Montequín, Olga Sonia León, 2005 "Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot" *Eur. J of Pharmacology* 523: 151-161

Martínez-Sánchez, G, Said M Al Dalain, Silvia Menéndez, LAMBERTO RE, Attila Guiliani, Eduardo Candelario-Jalil, Hector Alvarez, Jose Ignacio, Fernández-Montequín, Olga Sonia León, 2005 "Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot" *European Journal of Pharmacology* 523: 151-161

Masschelein, W., L. Blaich, E. Thieben, J. Bell, and A. Reading 1998 "Quality Assurance in Ozone Practice" *Ozone: Sci. Eng.* 20 (6): 433-498

Masschelein, W. (ed.) 1980 „L'ozonation des Eaux. Techniques et documentation" (Treatment of water with ozone. Techniques and documentation), International Ozone Association IOA, European Committee, Paris (french)

Matoba t, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, Klanaide H, Takeshita A. 2000 "Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice" *J Clin Invest* 2000; 106: 1521-1530

Mattassi, R. Franchina, A. D'Angelo, F. 1981 „Ozontherapie als Adjuvans in der Gefäßpathologie Proceedings of the 5th Ozone World Congress in „Wasser Berlin '81"

Mawsouf M.N., Tanbouli, T, Viebahn-Haensler, R. 2012 „Ozone Therapy in Patients with viral hepatitis C – ten years experience" *Ozone: Sci Eng* 34: 425-431

Mawsouf, MN, Tanbouli, TT, Eltayar, WI (2003) "Ozone therapy in patients with viral hepatitis C. A clinical study" In proceedings European Congress of the "European Cooperation of Medical Ozone Societies" Munich

- Mawsouf, N. et al. "Hepatitis C-eine Pilotstudie" (2004) in „Ozon-Handbuch. Grundlagen, Prävention, Therapie" (german) Viebahn-Hänsler, Knoch (eds), ecomed, Landsberg (1995-2006).
- Miura H, Bosnjak JJ, Ning G, Saito T, Miura M, Gutterman DD. 2003 "Role of hydrogen peroxide in flow-induced dilatation of human coronary arterioles" *Circ Res* 92: e31- e40.
- Muñoz M, López-Oliva ME, Pinilla E, Martínez MP, Sánchez A, Rodríguez C, García-Sacristán A, Hernández M, Rivera L, Prieto D. 2017 "CYP epoxygenase-derived H₂O₂ is involved in the endothelium-derived hyperpolarization (EDH) and relaxation of intrarenal arteries" *Free Radic Biol Med*. 2017; 106:168-183
- O'Connell, JF, Klein-Szanto, J.P, Digiovanni, D.M. et al. 1986, "Enhanced malignant progression of mouse skin tumors by the free-radical generator benzoyl peroxide" *Cancer Res*. 46: 2863-2865
- Oneby, MA, Charles O. Bromley, James H. Borchardt & David S. Harrison 2010, "Ozone treatment of secondary effluent at U.S. municipal wastewater treatment plants" *Ozone: sci eng* 32 (1): 43-55
- Paravicini TM, Sobey CG. 2003 "Cerebral vascular effects of ROS: recent evidence for a role of NADPH-oxidase" *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 30: 855-859.
- Pacoe company in Giessen, Germany provides Vit C infusion concepts and relevant literature for the last 30 years
- Payr, E. 1935 "Über Ozonbehandlung in der Chirurgie" *Arch. Klin. Chirurgie* 183: 1-291
- Peralta, C., León, O.S., Xaus, C., Prats, N., Sala Planell, E., Puig-Parellada, P., Gelpí, E., Roselló-Catafau, J. 1999, "Protective effect of ozone treatment on the injury associated with hepatic ischemia-reperfusion: antioxidant-prooxidant balance" *Free Rad Res* 31: 191-196
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. . 2007 "Rang and Dale's Pharmacology. Section 2. Chemical Mediators. Sixth Edition, pp 265-274. Churchill Livingstone, Elsevier
- Rattan, S. 2008 "Hormesis in Aging" *Ageing Research Reviews* 7: 63-78
- Riva Sanseverino, E, R A Meduri, A Pizzino, M Frantera, E Martini 1990, "Effects of oxygen-ozone therapy on age-related degenerative retinal maculopathy" *Panminerva Medica* 32: 77-84
- Riva-Sanseverino, E., Castellacci, P. 1996, "Knee joint disorders - Kniegelenkerkrankungen" (deutsch) in Viebahn-Hänsler, R. Knoch H.G. (Hrsg.) *Ozon-Handbuch – Grundlagen-Prävention-Therapie*, ecomed Landsberg (1995 – 2006)
- Rokitansky, O., Rokitansky, A., Trubel, W., Viebahn, R., Washüttl, J. 1981: "Ozone therapy in peripheral arterial circulatory disturbances" 5th Ozone World Congress of the International Ozone Association IOA-Wasser Berlin 81, Proceedings (german)
- Romero A, Menéndez S, Gómez M, Len J. 1993 "Ozone therapy in the advanced stages of arteriosclerosis obliterans" *Angiología* 45: 146-148.
- Sader, R., Zeithafer, H.-f., Deppe, H. 1996, "Ozontherapie Chronischer Wundheilungsstörungen im bestrahlten Kiefer" (german) *Dtsch.Z.Mund Kiefer Gesichts Chir*. 20: 60-64

- Safwat, MH, M. M. El_Sawalhi, M. N. Mausouf, and A. A. Shaheen 2014 „Ozone ameliorates age-related oxidative stress changes in rat liver and kidney: effects of pre- and post-aging administration“ *BIOCHEMISTRY (Moscow)* Vol. 79 (5): 572-582 and Safwat, Mawsouf et al. 2015: Proceedings World Ozone Congress of the International Ozone Association (IOA), Barcelona
- Sandhaus, S. 1968 *L'hydrozotomie: methode thérapeutique remettant en honneur l'ozone*
- Schmidt, R.F., Lang, F. 2007 „Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie“ Springer 30. Ed. chapter 32 (german)
- Schulz, S. 1981 „Ein neues Tiermodell zur integralen Messung von Heilvorgängen bei kleinen Labortieren am Beispiel von ozonisiertem Olivenöl“ *Dtsch Tierärztl Wochr* 88: 60-64 (german)
- Schulz, S. 1986 „The role of ozone/oxygen in clindamycin-associated enterocolitis in the djungarian hamster (phodopus sungorus sungorus)“ *Laboratory Animals* 20: 41-48 (german)
- Schulz, S. Häussler, U. Mandic, R. Heverhagen, Neubauer, A. Dünne, A. Werner J. Weihe, E. Bette, M. „Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas“ *Int J cancer* 122 (2008) 2360-2367
- Schuppert, A. 2005, *Die Naturheilkunde* 1: 22-24 (german)
- Shehata, Nagwa Ibrahim, Hanan Mohamed Abd-Elgawad, Mohamed Nabil Mawsouf, Amira Abd-Elmonem Shaheen 2012 „The potential role of ozone in ameliorating the age-related biochemical changes in male rat cerebral cortex“ *Biogerontology* Springer DOI 10.1007/s10522-012-9400-9
- Shinriki, N., Miura, T 1998. Spezifische Reaktionen des Ozons im Vollblut- Ozonzehung in *Ozon-Handbuch. Grundlagen Prävention Therapie* E.G.Beck, R.Viebahn-Hänsler (Hrg), ecomed 3. Erg.
- Shinriki, N., Sisuki, N., Takama, K., Fukunaga, K., Ohgiya, S., Kubota, K., Miura, T. 1998. „Susceptibilities of plasma antioxidants and erythrocyte constituents to low levels of ozone“ *Haematologia* 29: no 3
- Shinriki, N. et al. 1988 „Mechanism of inactivation of tobacco mosaic virus with ozone“ *Wat.Res.* 22: 933-938
- Shuaib A, Hussain MS. 2007. „The past and future of neuroprotecton in cerebral ischaemic stroke“ *Eur Neurol* 59: 4-14.
- Siemsen, C.-H. 1995 "Ozonanwendung bei akuten und chronischen Gelenkerkrankungen" in Beck, E.G., Viebahn-Hänsler, R. (Hrsg.) *Ozon-Handbuch*, ecomed Landsberg (german)
- Snyder, J.E., Chang, P.W. 1974 "Relative resistance of eight human enteric viruses to ozonation in saugatucket river water" in "Aquatic applications of ozone", Boston Proceedings of the International Ozone Association IOA
- Standl, E., Kolb, H.J. „2,3-Diphos-phoglycerate fluctuations in erythrocytes reflecting Pronounced blood glucose variation“. *Diabetologica* 9: 461-466

- Steppan, J., Meaders, Th., Muto, M., Kieran, J. 2010 A Metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs" J. Vasc. Interv. Radiol 21:534-548
- Stryer, L. 1992. Biochemie Spektrum-Verlag, Heidelberg
- Takon Oru, G. Viebahn-Haensler, R. López Cabreja, G. Serrano Espinosa, I. Tamargo Santos, B. Polo Vega, JC. Sánchez Sintas, S. León Fernández, OS 2017 "Medical Ozone Reduces the Risk of γ -GT and alkaline phosphatase abnormalities and oxidative stress in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate MTX" SM J Arthritis Res. 1 (1): 1-7
<http://www.smjournals.com/arthritis-research/in-press.php>
- Takon Oru, G., Viebhan-Haensler, R. Yanet Hernández Matos, Daylin Díaz Rodríguez, Mayté Casanova Orta and Olga Sonia León Fernández, 2018 "Medical ozone prevents inflammatory effects from carrageenan-induced knee joint synovitis in rats through A1 adenosine receptor, as well as lipid and protein oxidative damages" Journal of Scientific Research and Studies 5: 65-72
- Teruo I, Koiche N. 2006 "Vascular failure: a new clinical entity for vascular disease" J Hypertens 24: 2121-2130.
- Viebahn-Haensler, Renate, León Fernández, Olga Sonia, Fahmy, Ziad, 2016, "Ozone in medicine: Clinical evaluation and evidence classification of the systemic ozone applications, major autohemotherapy and rectal insufflation, according to the requirements for evidence-based medicine" Ozone: Sci. Eng. 38 (5): 322-345
- Viebahn-Haensler, Renate, León Fernández, Olga Sonia, Fahmy, Ziad, 2012, "Ozone in medicine: The low-dose ozone concept. Guidelines and treatment strategies" Ozone: Sci. Eng. 34 (6): 408-424
- Viebahn-Hänsler et al. 2004 EU patent 1325734
- Viebahn-Hänsler, R. 1995 "Ozone influence on the RBC metabolism" (german "Einfluss auf den Erythrozyten-Stoffwechsel") in Viebahn-Haensler, H.G. Knoch (eds.) Ozone Handbook, Ecomed, Landsberg 1995-2006
- Viebahn-Hänsler, R. 2009 "Ozon-Sauerstoff-Therapie. Ein praktisches Handbuch" Haug/Thieme, Stuttgart,
- Viebahn, R. 1992: „Verfahren zur Erhaltung der Funktion und zur Refunktionalisierung der Erythrozyten in Blutkonserven“ Deutsches Bundespatent
- Viebahn, R. Washüttl, J. Wasser, G. Gutzen, U. 1995, „Influence of ozon on RBC metabolism“ referring a pilot study: „Rectal ozone insufflation in elderly“ in
- Viebahn-Haensler, H.G. Knoch (eds.) Ozone Handbook, Ecomed, Landsberg 1995-2006
- Wagner, H.M. 1996 "Ozon-Smog: Ursache, Exposition, Wirkung" in Beck, E.G., Viebahn-Hänsler, R. (Hrsg) "Ozon- Handbuch - Grundlagen, Prävention, Therapie" ecomed, Landsberg (german)
- Wagner, SJ, Wagner, KF, Friedman, LI, Benade, LF 1991 „Virucidal levels of ozone induce hemolysis and hemoglobin degradation“ TRANSFUSION 31: 748-751

Washüttl, J., Viebahn, R., Steiner I. 1989 "Immunological examinations in patients with chronic conditions under administration of ozone oxygen mixtures" *Ozone: Sci Eng* 11: 411-417

Washüttl, J., Viebahn R. 1986 „Biochemische Aspekte der Ozon-Sauerstoff Therapie“ *Ars Medici* 5: 194-199. (german)

Wasser, G. 1995 „Cerebral circulatory disturbances“ (german)

Wasser, G. 1995 „Treatment of injuries with ozone water“ (german) in Viebahn-Haensler, H.G. Knoch (eds.) *Ozone Handbook*, Ecomed, Landsberg 1995-2006

Weitzel, G., Buddeke, E., Schneider, F., Pfeil, H. 1961 „Einwirkung organischer Persauerstoff-Verbindungen auf das Mäuseascites-Karzinom in vivo“ *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 325: 65-90

Werkmeister, H. 1995 „Dekubitalgeschwüre und die Behandlung mit der Ozon-Unterdruck-Begasung“ (german) in Viebahn-Hänsler, R. Knoch H.G. (Hrsg.) *Ozon- Handbuch – Grundlagen-Prävention-Therapie*, ecomed Landsberg (1995-2006)

Werkmeister, H. 1997 „Ozon-Sauerstoff-Begasungsbehandlungen bei Heilungsstörungen postoperativer Wunden“ (german) in Viebahn-Hänsler, R. Knoch H.G. (Hrsg.) *Ozon-Handbuch – Grundlagen - Prävention - Therapie*, ecomed Landsberg (1995-2006)

WHO. World Health Organization. 2006. *Air Quality Guidelines: Global Update 2005. Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

Wilcox S. 2005 "Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension?" *Am Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 289: 913-935.

Wolff, Albert 1915 "Ozon in der Wundbehandlung" *Berl Klin Wschr* 36: 3042 (german)

Wolff, Albert 1915 "Eine medizinische Verwendbarkeit von Ozon" *Dtsche Med Wschr* 1915: 311-314

Wolff, Hans 1979 "Das Medizinische Ozon" Verlag für Medizin vfm Heidelberg

Wu, X. Li, Z. Liu, X. Peng, H. Huang, Y. Luo, G. Peng, K. 2013. „Major ozonated autohemotherapy promotes the recovery of upper limb motor function in patients with acute cerebral infarction“ *Neural Regen Res.* 8(5): 461-468

Zaky S, Kamel SE, Hassan MS, Sallam NA, Shahata MA, Helal SR, Mahmoud H. (2011) „Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C“ *J Altern Complement Med.* Mar;17(3):259-63. doi: 10.1089/acm.2010.0016

