

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. N. Senninger -

Ozonanwendung in der Therapie des akuten Pleuraempyems
- Eine prospektive klinische Studie -

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms – Universität Münster

vorgelegt von Alexander Janzen
aus Karaganda
2004

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms – Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. J. Haier

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. B. Tombach

Tag der mündlichen Prüfung: 30.09.2004

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	4
1.1. KLINISCHES BILD	6
1.2. STANDARD – VORGEHEN BEI PLEURAEMPYEM	8
1.3. ANWENDUNG VON SAUERSTOFF IN DER ANTIMIKROBIELLEN THERAPIE	13
1.4. ZIEL DER STUDIE	15
1.4.1 Ziel	15
1.4.2 Hypothese	15
1.4.3 Zielkriterien	15
2. MATERIAL UND METHODEN	17
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV	17
2.2. METHODEN	22
2.2.1. Klinischer Verlauf	22
2.2.2. Biochemische Parameter	22
2.2.3. Immunologische Parameter	23
2.2.4. Mikrobiologische Parameter	24
2.2.5. Statistische Mess- und Vergleichsmethoden	24
2.3. THERAPIE	26
2.3.1 Konventionelle Therapie	26
2.3.2 Therapie mit Ozon-Anwendung	26

3. ERGEBNISSE	28
3.1. KLINISCHE ERGEBNISSE UND VERGLEICH DER THERAPIE-STRATEGIEN	28
3.2. ZELLULÄRE IMMUNREAKTION	36
3.3. ANTIOXYDANTSYSTEM	38
3.4. BAKTERIOLOGISCHE ERGEBNISSE	41
4. DISKUSSION	42
4.1. HISTORIE DES OZONS IN DER MEDIZIN	42
4.2. KLINISCHE ERGEBNISSE DER OZONANWENDUNG	43
4.3. PATHOMECHANISMEN DER OZONWIRKUNG	45
4.3.1 <i>Aktivierung von Erythrozyten</i>	46
4.3.2 <i>Stoffwechselaktivierung</i>	48
4.3.3 <i>Immunmodulation</i>	50
4.3.4 <i>Bakteriologie</i>	51
4.4. ZUSAMMENFASSENDER WERTUNG DER STUDIE	52
ZUSAMMENFASSUNG	53
LITERATURVERZEICHNIS	55
DANKSAGUNG	66
LEBENS LAUF	67

GLOSSARIUM

ADP	Adenosindiphosphat
ASE	antioxidativer Schutz der Erythrozyten
ATP	Adenosintriphosphat
CAP	Community Acquired Pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
DK	Dien-Konjugate
2,3-DPG	2,3-Diphosphoglycerat
GPx	Glutathionperoxidase
GSH	Glutathion
HBO-Anwendung	hyperbare Sauerstoffanwendung
LPO	Lipidperoxidation
MDA	Malon-Dialdehyd
NAD	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-Hydroeen
NADP	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NADPH (+H ⁺)	reduzierte Form des NADP ⁺
PE	Pleuraempyem
PPE	Parapneumonischer Pleuraerguß
TB	Titer der Bakterien

1. EINLEITUNG

Die häufigste Ätiologie eines Pleuraexudats ist der parapneumonische Erguss im Rahmen einer bakteriellen Pneumonie. Ein parapneumonischer Erguss ist definiert als Akkumulation von exsudativer Pleuraflüssigkeit, assoziiert mit einer ipsilateralen pulmonalen Infektion [32, 45, 46]. Unkomplizierte parapneumonische Ergüsse sind nicht infiziert, während bei komplizierten parapneumonischen Ergüssen üblicherweise das infektiöse Agens bereits in den Pleuraraum invadiert ist [32, 45, 46]. Der parapneumonische Pleuraerguss ist nach der Herzinsuffizienz (Transudat) die zweithäufigste Ursache für einen Pleuraerguss überhaupt.

Ein Pleuraempyem entsteht durch eine Infektion im Pleuraraum als Folge eines infektiösen Herds (Pneumonie, Abszess, nach Lungenembolie usw.), einer chirurgischen Intervention (v.a. thorakoabdominale Eingriffe), eines Traumas oder einer Punktion. Ein Pleuraempyem liegt definitiv immer dann vor, wenn bereits makroskopisch Pus im Pleuraerguss sichtbar ist. Etwa 40% der bakteriellen Pneumonien führen zu einem, meist kleinen, parapneumonischen Pleuraerguss, wobei letztlich etwa 10% der parapneumonischen Pleuraergüsse eine Pleuradrainage erfordern. Die Erkennung eines parapneumonischen Pleuraergusses ist deshalb von großer Bedeutung, weil Pneumonien, die mit einem parapneumonischen Erguss einhergehen, mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind und entsprechend eine engmaschige ärztliche Überwachung benötigen. Die Möglichkeit des Vorliegens eines parapneumonischen Ergusses muss deshalb bei jeder Pneumonie erwogen werden. Die meisten parapneumonischen Ergüsse sind klein und bleiben klinisch ohne Bedeutung.

Die richtige Einschätzung eines parapneumonischen Pleuraergusses ist deshalb von größter Bedeutung, weil er die Vorstufe zu einem Pleuraempyem darstellt. Die Gefahr eines Pleuraempyems besteht vor allem bei Patienten mit konkomittierenden, oft konsumierenden Begleiterkrankungen; rund $\frac{3}{4}$ aller Patienten mit Pleuraempyem weisen solche Begleiterkrankungen auf. Patienten mit vollausgebildetem Pleuraempyem haben auch heute noch eine ernste Prognose und eine ganz beträchtliche Mortalität.

Wie bereits oben erläutert, stellt die Entwicklung von Pleuraempyemen als Komplikation inadäquat therapierter Pneumonien in der Republik Kasachstan ein erhebliches klinisches und ökonomisches Problem dar. Aufgrund der klimatischen Verhältnisse ist die Inzidenz schwerer pulmonaler Infektionen deutlich höher im Vergleich zum gemäßigten Klima in Mitteleuropa. Darüber hinaus ist die Diagnostik einer sich verkomplizierenden Pneumonie mit Entwicklung eines Pleuraempyems häufig verzögert. Gleichzeitig setzt eine adäquate antibiotische Behandlung bakterieller pulmonaler Infektionen in einem hohen Prozentsatz nur mit einer deutlichen Latenz ein. Durch diese Situation besteht neben den oben genannten medizinischen Aspekten in der Republik Kasachstan zusätzlich ein ökonomisch und klimatisch bedingtes erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Pleuraempyemen, die zu einer sehr hohen Inzidenz und Mortalität dieser Komplikationen führen.

Die komplizierten Verläufe der Pneumonien mit Entwicklung lokal begrenzter oder erweiterter Pleuraempyeme sind trotz Fortschritten in der antibiotischen Therapie noch immer mit einer hohen Morbidität und Mortalität belastet. Ungeachtet der Entwicklung von modernen medikamentösen und

physikalischen Therapieverfahren gegen aerobe sowie anaerobe Infektion stieg die Morbidität bei akutem Pleuraempyem in den letzten Jahren an. Dabei verstarben 22,2 – 49,2% der Patienten an den Komplikationen oder infolge einer sich entwickelnden Sepsis.

1.1. KLINISCHES BILD

Die Symptomatik beim Pleuraempyem ergibt sich größtenteils aus der Grundkrankheit, beispielsweise der Pneumonie, und wird von verschiedenen Begleitkrankheiten mitbestimmt (Tabelle 1).

Tabelle 1		
Übersicht der Grunderkrankungen in beiden Gruppen		
Grunderkrankungen	Therapiegruppe	
	Konventionell (n)	Ozon (n)
Kardiovaskuläre	2	3
Renale	4	3
Hämatologische	2	1
Neurologische	1	1
Hepatische	2	3
Gastroenterologische incl. Pankreas	4	3

Die Beschwerden sind oft unspezifisch. Die meisten Patienten klagen über Dyspnoe und febrile Temperatur, oft liegt ein subjektiv belästigender Husten oder Thoraxschmerz vor. Im Rahmen der konsumierenden Erkrankung stehen aber nicht selten konstitutionelle Symptome wie Inappetenz, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Malaise im Vordergrund. Der Nachweis eines Pleuraergusses ist der radiologische Hauptbefund, zusätzlich liegen oft pulmonale Veränderungen vor. Weit über die Hälfte aller Pleuraempyeme entstehen im Gefolge einer Pneumonie (parapneumonisch). Ein kleinerer Teil entsteht im Rahmen von komplexen großen chirurgischen Eingriffen, posttraumatisch [57], bei Prozessen unterhalb des Diaphragmas (Abszess) oder bleibt unerklärt. Während früher vor allem Pneumokokken und Staphylokokken im Vordergrund standen, sind es heute zunehmend gramnegative Erreger (v.a. *Stäbchen* wie *Pseudomonas species* und *Escherichia coli*) und in gut drei Viertel der Fälle Anaerobier. Bei drei Viertel aller Empyem-Patienten sind mehrere Keime gleichzeitig beteiligt. In rund einem Fünftel aller Fälle bleiben der Direktnachweis und der kulturelle Nachweis von Bakterien negativ. Dies ist oft auf eine antibiotische Vorbehandlung im Rahmen einer schleichenden Erkrankung zurückzuführen. Diese Entwicklung bezieht sich jedoch überwiegend auf industrialisierte Länder. Die mikrobiologische Epidemiologie in der Republik Kasachstan kann hiermit nur eingeschränkt verglichen werden.

1.2. STANDARD – VORGEHEN BEI PLEURAEMPYEM

Die Früherkennung und Dokumentation von parapneumonischen Ergüssen ist das entscheidende Kriterium für eine adäquate Behandlung von Pleuraempyemen, die entweder im Übersichtsröntgenbild oder bei Verdacht auf einen kleineren oder abgekapselten Erguss mittels Sonografie erfolgen kann [32, 44, 45, 46, 60]. Die in den 1960er-Jahren durch die American Thoracic Society (ATS) begründete Einteilung der Pleuraempyeme [4] war über Jahrzehnte etabliert. Sie bildet die Kausalkette der Entwicklung von parapneumonischen Pleuraergüssen bis hin zu Pleuraempyem jedoch nicht ausreichend ab. 1995 stellte RICHARD W. LIGHT eine neue Nomenklatur der parapneumonischen Pleuraergüsse vor. Anhand makroskopischer, bildgebender, mikrobiologischer und laborchemischer Befunde werden sieben Klassen unterschieden. Ausgehend vom insignifikanten parapneumonischen Pleuraergüssen (Klasse I) und unkomplizierten parapneumonischen Pleuraergüssen (Klasse II) lassen sich über die Stadien komplizierter parapneumonischer Pleuraergüsse (Klassen III bis V) die Übergänge in die Empyem-Stadien (Klasse VI und VII) darstellen [44]. Bei kleinen Begleitergüssen und gutem klinischem Verlauf ist eine Antibiotikatherapie die erste und oft einzige notwendige Maßnahme (Tabelle 2, Light Klasse 1). Wenn bereits zu Beginn der Erkrankung, bei der Erstkonsultation, ein punktionswürdiger Pleuraerguss vorliegt, sollte die Antibiotikatherapie, wenn immer möglich, erst unmittelbar nach der diagnostischen Punktion erfolgen, um das Ergebnis nicht unnötig zu verschleiern (Tabelle 2, Light Klasse 2). Bei klinischer Notwendigkeit darf die Therapie aber durch die diagnostischen

Maßnahmen nicht verzögert werden und der Patient sollte hospitalisiert werden. Es gilt der Grundsatz, dass bei einem komplizierten parapneumonischen Erguss (Tabelle 2, Light Klasse 3) sowohl aus diagnostischen als auch aus therapeutischen Gründen im Zweifelsfall rechtzeitig eine Drainage anzulegen ist, da die weitere Progression über das exsudative Empyem-Stadium I (Tabelle 2, Light Klasse 4) ins fibrinopurulente Empyem-Stadium II (Tabelle 2, Light Klasse 5 und 6) in wenigen Tagen erfolgen kann.

Die Empyem-Stadien I, II und III basieren auf einer ATS-Klassifikation (American Thoracic Society [4]) (Tabelle 2).

Tabelle 2						
Parapneumonischer Erguss (PPE) und Pleuraempyem: Stadieneinteilung, Vorgehen und Therapie						
	ATS- Empyem- Stadium	Light-PPE- Klassierung	Diagnos- tische Punktion	Therapie		
insignifikanter PPE		Klasse 1	nein	Antibiotika		
unkomplizierter PPE		Klasse 2	ja	Antibiotika		
komplizierter PPE		Klasse 3	ja	Antibiotika	Wiederholte Punktionen?	bei Zweifel: Drainage
exsudatives Empyem	Stadium I	Klasse 4	ja	Antibiotika	Drainage	
fibrino- purulentes Empyem	Stadium II	Klasse 5-6	ja	Antibiotika	Drainage, (evtl. an mehreren Orten?)	(meist VATS, evtl. offen)
organisiertes Empyem	Stadium III	Klasse 7	ja	Antibiotika	offene Dekortikation	

Nach wie vor gilt das alte Prinzip, dass dicklumige Schläuche gute Ergebnisse liefern [33]. Allerdings sind unter guter Überwachung und in geübten Händen auch mit dünneren Kalibern gute Ergebnisse zu erzielen [66]. Eine Pleuradrainage sollte in der Regel in ein bis höchstens zwei Tagen zu einer klinischen und radiologischen Verbesserung führen [45]. Die Sonographie ist nützlich für die Darstellung von Septen und gekammerten Anteilen, das CT für die Darstellung der Ausdehnung des Empyems und eines assoziierten pathologischen Prozesses (Tumor, Abszess, Bronchiektasen usw.). Zur Differenzierung entzündlicher Prozesse sollte ein kontrastverstärktes CT zum Einsatz kommen, bei dem die Darstellung eines Enhancement der Pleura nach Kontrastmittel-Gabe (Pleuraverdickung mit Aufnahme von Kontrastmitteln) ein wichtiges diagnostisches Kriterium darstellt. Während beim exsudativen Empyem-Stadium I (Tabelle 2, Light Klasse 4) die Behandlung vorerst noch auf Antibiotika und Drainage beschränkt bleiben kann, erfordern die höheren Stadien (Tabelle 2, ab Light Klasse 4) zunehmend chirurgische Interventionen. Etwa ein Drittel aller Patienten mit Pleuraempyem benötigen chirurgische Therapien, die unten noch detaillierter dargestellt werden. Im fibrinopurulenten Empyem-Stadium II (Tabelle 2, Light Klasse 5 und 6) kann die Behandlung noch konservativ bleiben, wenn keine wesentlichen Septenbildungen vorliegen (Septen dünn, bei so genannter Lokulierung liegt meistens eine Kammerung durch dickere Membranen vor). Bei fehlendem oder ungenügendem Ansprechen auf die Therapie erfolgt eine chirurgische Frühdekortikation der Lunge, entweder thorakoskopisch oder offen mittels Thorakotomie. Bei Patienten mit geringerem Operationsrisiko wird relativ rasch direkt eine

Thorakoskopie empfohlen, sobald eine Septierung des Pleuraergusses sonographisch vermutet wird. Ein weiterer Vorteil der Thorakoskopie besteht darin, dass die diagnostische Sicherheit (Erreger? Tbc? Tumor?) verbessert wird und die Behandlung im Hinblick auf eine radikale Sanierung zuverlässiger ist [63, 64]. Ein verzögertes Eingreifen kann schwerwiegende Konsequenzen haben. Der Übergang vom fibrinopurulenten Empyem-Stadium II (Tabelle 2, Light Klasse 5 und 6) in das organisierte Empyem-Stadium III mit Verschwartung (Tabelle 2, Light Klasse 7) kann in wenigen Tagen erfolgen. Die korrekte Therapie des Stadiums III erfordert dann immer eine offene Dekortikation mittels Thorakotomie, was mit einer erhöhten Morbidität/Mortalität verbunden ist [79].

Das Pleuraempyem ist in den meisten Fällen eine Komplikation einer ambulant erworbenen (Community Acquired Pneumonia, CAP) oder nosokomialen Pneumonie (42,6%). Diese Komplikation führt zu einer Verlängerung der Hospitalisationsdauer und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Neben der hohen Morbidität ist eine CAP die häufigste registrierte Erkrankung weltweit und für eine beachtliche Zahl an Todesfällen ursächlich verantwortlich. In den USA ist es die sechsthäufigste Todesursache überhaupt, wobei eine Steigerung von 0,5–1% jährlich zu verzeichnen ist [2]. Gründe hierfür sind einerseits die veränderte Bevölkerungsdemographie mit Steigerung der Lebenserwartung andererseits die bessere Therapie chronischer Erkrankungen, ältere Patienten mit verschiedenen Begleiterkrankungen sind jedoch anfälliger für Infektionskrankheiten [9]. Während die Letalität an CAP im ambulanten Bereich mit knapp 1% gering ist, kann sie bei hospitalisierten

Patienten bis auf 20% ansteigen. In Deutschland liegt die durchschnittliche Mortalität von Patienten mit Pneumonie zurzeit um 14%, wobei genaue Daten nur für im Krankenhaus behandelte Patienten bestehen [80]. Die Mortalität betrug in unserem Patientenkollektiv mit konventioneller Therapie 23,33%, hauptsächlich bei erweitertem Pleuraempyem mit pulmonaler Destruktion (16,67%), das den Stadien II und III der American Thoracic Society – Klassifikation sowie Klassen 5-6 und 7 der Klassifikation nach Light entspricht. Trotz des standardisierten Vorgehens ist die Beherrschung des lokalen Infektgeschehens jedoch noch immer unbefriedigend. Dies ist unter anderem durch die erheblich reduzierte lokale und systemische Immunabwehr bei schwerwiegenden pathologischen thorakalen Prozessen als auch die zunehmende Resistenz gegenüber Antibiotika begründet.

Daher stellt die Suche nach neuen therapeutischen Strategien eine wesentliche klinische Aufgabe dar. Zahlreiche Ansätze haben in den letzten Jahren insbesondere zu der oben beschriebenen Standardisierung der chirurgischen Vorgehensweise geführt. Eine weitere Verbesserung der klinischen Ergebnisse ist von einer erfolgreicheren antimikrobiellen Therapie zu erwarten. Diese muss jedoch insbesondere lokal zu einer Reduktion der Keimzahl führen, da systemische Therapien bei eingeschränkter Bioverfügbarkeit der Antibiose im Infektionsherd (z.B. Pleuraschwarten, eingeschränkte Durchblutung, präformierte Höhle) nur begrenzt wirksam sind.

1.3. ANWENDUNG VON SAUERSTOFF IN DER ANTIMIKROBIELLEN THERAPIE

Das Interesse zur Anwendung des Sauerstoffes und insbesondere von dessen aktiven Formen in der lokalen Therapie des akuten Pleuraempyems nimmt in den letzten Jahren zu. Experimentell und klinisch wurde die antibakterielle Wirkung des Sauerstoffes gegen aerobe sowie anaerobe Erreger bewiesen. Es gibt zwei verschiedene Methoden der Ozon-Applikation: als Luft-Sauerstoff-Mischung oder in löslicher Form [2, 3, 5, 7]. Ozon als starkes Oxydans kann durch die Zerstörung der Membran zum Tode der bakteriellen Zelle führen, wobei die Bakterizidität nicht von der Erregerart abhängig zu sein scheint [1, 5]. In vitro konnte dargestellt werden, dass die Applikation einer Ozon-Luft-Sauerstoff-Mischung über 2-5 Minuten das Wachstum der Erreger reduziert. Nach einer Exposition über 15 Minuten trat eine vollständige Hemmung des bakteriellen Wachstums auf, wobei zur Erzielung maximaler Effekte eine Exposition über 15-20 Minuten mit einer Ozon-Konzentration von 5 µg/l erforderlich war [1]. Diese senkte die entzündliche Reaktion, das begleitende Ödem sowie die zelluläre Infiltration. Des Weiteren verbesserte sich die Mikrozirkulation und es kam zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe um 15-20% mit einer Reduktion der Hypoxie. Jedoch kann eine Überdosierung von Ozon oder eine dauernde Exposition zu lokalen Reaktionen führen, die sich morphologisch in fibrinöser Infiltration, zunehmendem Ödem und Nekrose des Gewebes äußern [5, 34, 48].

Die therapeutisch einsetzbare Lösung von Ozon muss in Aqua destillata erfolgen, da in salzhaltigen Lösungen toxische Ione des Chlors und der Alkalibestandteile entstehen können [36]. Diese chemischen Reaktionen mit

den Ionen führen des Weiteren zu einem Verbrauch des Ozons, das damit nicht mehr therapeutisch mit seiner bakteriziden Wirkung zur Verfügung steht [25, 36]. Bei putriden Prozessen kann Ozon positive Wirkungen auf die lokale Pharmakokinetik der Antibiotika erzielen. Daher erscheint die Anwendung von Ozon insbesondere in schlecht oxygenierten Entzündungsbereichen bei bakterieller Genese ein Erfolg versprechendes klinisches Konzept. Bisher wurde keine toxische Nebenwirkung von Ozon bei pleuraler Applikation der o.g. Konzentrationen festgestellt.

Die pathophysiologische Wirkung beruht dabei wahrscheinlich auf einer Aktivierung des Lipidperoxidasystems sowie der Steigerung der zellulären Immunabwehr. Es wurde z.B. festgestellt, dass die durch die Entzündung entstandenen Störungen des Sauerstofftransports in der peripheren Mikrozirkulation durch die Anwendung von Ozon reduziert werden können. Die Ozonanwendung kann darüber hinaus auch metabolische Prozesse beeinflussen, wie z.B. die Aktivierung von Prozessen der Lipidperoxidation [26, 39, 53] und die Steigerung der proliferativen Aktivität der Neutrophilen [55].

Alternative Ansätze zur lokalen Verbesserung der Keimzahl sind u.a. der Einsatz von Ultraviolett-Bestrahlung, elektrischer Impulsiv-Entladung, Niederfrequenz-Ultraschall, He-Ne-Bestrahlung sowie Anwendung von GaAs-Laser.

1.4. ZIEL DER STUDIE

Im Rahmen einer breiten klinischen Vergleichsstudie wurde in der Abteilung für Thoraxchirurgie des akademischen Gebietskrankenhauses in Karaganda, Kasachstan, die lokale Anwendung von verschiedenen Verfahren zur Behandlung des Pleuraempyems in Ergänzung zur chirurgischen Standardtherapie durchgeführt.

1.4.1 Ziel

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die therapeutische Wirksamkeit einer lokalen Ozonanwendung, das Nebenwirkungsspektrum sowie potentielle Mechanismen der Ozonwirkung in vivo untersucht.

1.4.2 Hypothese

Verbesserung der klinischen Therapieergebnisse des akuten Pleuraempyems durch eine lokale Ozonapplikation in Kombination mit chirurgischer Therapie.

1.4.3 Zielkriterien

Hauptzielkriterium war die Überlebensrate im Vergleich zwischen konventioneller chirurgischer Therapie und Patienten, die zusätzlich eine lokale Ozontherapie erhielten.

Als Nebenkriterien wurde die Komplikationsrate der Pleuraempyeme analysiert. Des Weiteren wurde die zelluläre Immunantwort sowie die Aktivierung des antioxidativen Potentials bei diesen Patientenkollektiven untersucht.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. PATIENTENKOLLEKTIV

Im Rahmen der Therapiestudie wurden insgesamt 60 Patienten im Alter von 17 bis 74 Jahren mit akutem Pleuraempyem in zwei konsekutiven Gruppen (jeweils n=30) behandelt, die sich 1994-1996 in der Abteilung für Thoraxchirurgie des akademischen Gebietskrankenhauses in Karaganda, Kasachstan, befanden.

Die Patientengruppen waren hinsichtlich Alter und Geschlecht, Diagnosen, Grunderkrankungen und Schweregrad der Erkrankung bei Aufnahme vergleichbar. Auch hinsichtlich des Aufnahmemodus (Zuweisung durch Hausarzt, Notarzteinweisung, Übernahme aus einer Fremdklinik) bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Die Mehrheit der Pleuraempyeme entwickelte sich akut als Komplikation im Rahmen eines postpneumonalen Abszesses (42,6%), aufgrund einer Pneumonie (24,0%) oder posttraumatisch (18,4%).

In Gruppe 1 wurden 30 Patienten (w:m = 6:24, durchschnittliches Alter 45,5 Jahre [17-74 Jahre]) eingeschlossen, die eine Standardtherapie des akuten Pleuraempyems erhielten. Gruppe 2 bestand aus 30 Patienten (w:m = 8:22, durchschnittliches Alter 44,5 Jahre [20-69 Jahre]), bei denen die Effektivität einer Ozontherapie bei diesem Krankheitsbild untersucht wurde.

In der untersuchten Gesamtpopulation waren 46 Männer (76,67%) und 14 Frauen (23,33%), von denen in 22 Fällen (36,67%) eine bronchiale Fistel bestand. Eine geschlossene Form des Pleuraempyems war bei 38 Patienten (63,33%) vorhanden. Bei 34 Patienten (56,67%) wurde ein rechtseitiges, bei 24

Patienten (40%) ein linksseitiges Pleuraempyem und bei 2 (3,33%) beidseitige Lokalisation festgestellt. Der Vergleich der Krankheitsbilder in beiden Gruppen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Verteilung der Formen des Pleuraempyems innerhalb der Therapiegruppen				
Form des Pleuraempyems	Ozonanwendung	Konventionelle Therapie	insgesamt	
			n	%
lokale geschlossene	9 (30%)	7 (23,33%)	16	26,67
erweiterte	9 (30%)	8 (26,67%)	17	28,33
lokale mit pulmonaler Destruktion	7 (23,33%)	7 (23,33%)	14	23,33
erweiterte mit pulmonaler Destruktion	5 (16,67%)	8 (26,67%)	13	21,67
insgesamt	30 (100%)	30 (100%)	60	100

Bei Diagnosestellung wurden die Patienten hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes und der Ausbreitung des Pleuraempyems klassifiziert. Die Bewertung der Pleuraempyemausbreitung erfolgte entsprechend der Klassifikation von G.I.Lukomsky (1976) (Tabelle 3). Bei 27 Patienten (45%) wurde ein erweitertes Pleuraempyem diagnostiziert, bei 33 Patienten (55%) wurde ein lokal begrenztes Pleuraempyem festgestellt. 38 Patienten (63,33%) hatten ein komplikationsloses Pleuraempyem, in 22 Fällen (36,67%) entwickelte sich eine komplizierte Form mit Bildung von Bronchialfistel aufgrund der Destruktion des Lungengewebes (Tabelle 4). Diese fortgeschrittenen Formen des Pleuraempyems entsprechen den Stadien II und III der American Thoracic Society – Klassifikation sowie Klassen 5-6 und 7 der Klassifikation nach Light.

Eine schwere bis kritische Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes lag bei 33 (55%) Patienten vor, während 22 Patienten (36,67%) in zufrieden stellendem und 5 Patienten (8,33%) in befriedigendem Zustand eingewiesen wurden. Bei der Zuordnung zu diesen Gruppen wurden das Vorliegen von Fieber, Tachykardie, Hypotonie, Tachypnoe, sowie die allgemeine Leistungsfähigkeit berücksichtigt. Bei 17 Patienten (28,33%) ging das Pleuraempyem mit eitrig-resorbtivem Fieber, bei 5 Patienten (8,33%) mit eitrig-resorbtiver Erschöpfung einher, während 38 Patienten (63,33%) in stabilem Allgemeinzustand waren.

Tabelle 4						
Distribution der Patienten auf Grund des Allgemeinzustandes und der klinischen Formen						
Patientengruppen	allgemeiner Zustand				insgesamt	
	Befriedi- gender	zufrieden- stellender	schwerer	kritischer	n	%
geschlossenes Pleuraempyem	4 (6,67%)	19 (31,67%)	8 (13,33%)	7 (11,67%)	38	63,33
Pleuraempyem mit bronchialer Fistel	1 (1,67%)	3 (5,0%)	11 (18,33%)	7 (11,67%)	22	36,67
insgesamt	5 (8,33%)	22 (36,67%)	19 (31,67%)	14 (23,33%)	60	100

Als typische Symptome des akuten Pleuraempyems klagten die Patienten über Schmerzen unterschiedlicher Intensität in der erkrankten Thoraxhälfte. Zu einem Anstieg der Körpertemperatur (38 Patienten [63,33%] über 38°C bei stationärer Aufnahme) kam es insbesondere aufgrund der Resorption von nekrotischem Gewebe. Die Symptomatik war des Weiteren durch Anämie, Leukozytose, Hypo- oder Dysproteinämie, Adynamie sowie Gewichtabnahme und Leistungsknick gekennzeichnet. Darüber hinaus bestand bei 12 Patienten (20,0%) eine unterschiedlich stark ausgeprägte Appetitlosigkeit. Eine mit der

Erkrankung einhergehende Gewichtsabnahme verzeichneten 29 Patienten (48,33%). Über subjektiv beeinträchtigenden Husten klagten 44 Patienten (73,33%), wobei ein trockener Husten mit schleimigem Sputum bei allen Patienten objektivierbar war. Husten mit eitrigem Sputum war ausschließlich bei Vorliegen einer komplizierten Form des Pleuraempyems mit nekrotisch-destruktiven Prozessen in der Lunge und Pleura festzustellen (22 Patienten [36,67%]). (Tabelle 4)

In beiden Therapiegruppen waren die Nebendiagnosen der Patienten vergleichbar. Eine Übersicht der betroffenen Organsysteme zeigt Tabelle 1.

2.2. METHODEN

Die Effektivität der lokalen Ozontherapie bei akutem Pleuraempyem wurde im Vergleich zum konventionellen Verfahren anhand von klinischen, biochemischen, immunologischen und mikrobiologischen Parametern bewertet. Die Erfassung der Behandlungs- und Verlaufsparemeter wurde prospektiv vorgenommen.

2.2.1. *Klinischer Verlauf*

Klinisch wurden die Patientenkollektive mittels Datenbank ausgewertet. Die Diagnosestellung erfolgte unter Nutzung endoskopischer (Tracheobronchoskopie und Thorakoskopie) und bildgebender Verfahren wie Röntgen (Polypositionsröntgenoskopie, Röntgenographie, Pleurographie, Bronchographie, CT Thorax) und Sonographie.

Röntgen-Verlaufskontrollen (Röntgen Thorax) erfolgten an den Tagen 3 und 7 sowie vor Entlassung aus der stationären Behandlung. Bei klinischem Bedarf wurden weitergehende Verlaufskontrollen vorgenommen. Endoskopische Verlaufskontrollen wurden nur zur Diagnosestellung und/oder im Rahmen therapeutischer Interventionen eingesetzt.

2.2.2. *Biochemische Parameter*

Der Zustand des Lipidperoxidation-Systems wurde anhand der Konzentration primärer Produkte (Dien-Konjugate, DK) sowie sekundärer Produkte (Malondialdehyd, MDA) beurteilt. Die DK-Konzentration in Blutplasma wurde im

heptano-isopropanolen Extrakt bei 232nm nach W.B.Gawrilow und M.M.Meschkorudnaja (1983) bestimmt. Die Bestimmung der MDA-Konzentration im plasmatischen Blutanteil erfolgte nach E.P.Korobejnikowa (1989). Mit Hilfe dieser Methode wurden falsch-positive Werte vermieden, die durch Thiobarbituratsäure-reagible Lipid-Bestandteile verursacht werden können. Dadurch konnte eine Verbesserung der Spezifität des Malon-Dialdehyd-Nachweises erreicht werden.

Die Quantifizierung des antioxidativen Schutzes der Erythrozyten basierte auf der Bestimmung der Glutathionperoxidase-Aktivität (GPO). Diese Peroxidase kann das aufgebaute Glutathion oxydieren und nimmt am Abbau von organischen Lipoperoxiden teil. Die GPO-Aktivität wurde nach S.N.Wlasowa durch Nachweis aufgebauten Glutathions bestimmt. Die Untersuchungen wurden im biochemischen Labor der staatlichen medizinischen Akademie in Karaganda (Direktor Dr. biol. L.E.Murawlewa) durchgeführt.

2.2.3. Immunologische Parameter

Bei allen Patienten wurden bei Aufnahme und im Verlauf Parameter der zellulären Immunität (Anzahl von T- und B-Lymphozyten im peripheren Blut) bestimmt. Die Durchführung erfolgte bei Aufnahme, im Verlauf am 3. und 7. Tag der Behandlung sowie bei Entlassung. Die Untersuchungen wurden in der immunologischen Abteilung des diagnostischen Zentrums in Karaganda (Direktor W.W.Zelowalnikowa) durchgeführt.

2.2.4. Mikrobiologische Parameter

Der mikrobiologische Erregernachweis erfolgte aus Punktat im Rahmen einer Pleurapunktion oder bei Anlage der Thorax-Drainage. Die Durchführung erfolgte bei Aufnahme und im Verlauf am 3. und 7. Tag der Behandlung. Darüber hinaus wurden Untersuchungen an Trachealsekret und Blutkulturen (jeweils mindestens zweimalige Materialgewinnung) vorgenommen. Der Keimnachweis, Resistenzanalysen in Bezug auf Antibiotika sowie die Quantifizierung der Erregerkonzentration im Gewebe wurde im bakteriologischen Zentrallabor bei Ärztekammer in Karaganda (Direktor A.S.Kusnezowa) durchgeführt. Die Verifizierung anaerober Keime erfolgte im bakteriologischen Labor (Direktor Dr. med. I.E.Zaplina). oder am Institut für Mikrobiologie (Direktor Prof. Dr. med. W.A.Snopkova) der staatlichen medizinischen Akademie in Karaganda.

Die quantitative Erregerkonzentration im Gewebe wurde aus dem Wundsekret nach W.W.Menschikow (1987) bestimmt.

2.2.5. Statistische Mess- und Vergleichsmethoden

Als Wert der zentralen Tendenz bei den ordinalskalierten Parametern diente der arithmetische Mittelwert \pm Standardabweichung. Die Daten wurden mittels des Student'schen t-Tests.

Die Signifikanzberechnung der nominalskalierten Variablen erfolgte mit dem Vierfeldertest. Unterschiede wurden dann als signifikant bezeichnet, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ errechnet wurde und im Text wie folgt

verdeutlicht: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Die Daten wurden im Microsoft Office 2003 bearbeitet.

2.3. THERAPIE

2.3.1 Konventionelle Therapie

Als konventionelle Therapie wurde ein Komplex therapeutischer Maßnahmen durchgeführt, der die Drainage des Empyems, Lavage der Empyemhöhle sowie eine Dauersogbehandlung zum Wiederentfalten der betroffenen Lungenabschnitte umfasste. Die Lavage einer Empyemhöhle wurde intermittierend 5-6x täglich durchgeführt. Nach Abschluss der Lavage-Behandlung wurden über die liegende Thorax-Drainage entsprechend des Resistogramms ein oder mehrere Antibiotika appliziert. Die Drainage wurde anschließend für 1-2 Stunden abgeklemmt. Bei allen Patienten wurde zusätzlich proteolytisches Ferment Terrulitin intrapleural angewandt. Die aktive pleurale Aspiration erfolgte mittels des Gerätes OP-1 mit 200-400 mm Hg. Bei komplettem Verschwinden der restlichen Höhle wurde die pleurale Spülung eingestellt und Tetracyclin zur Induktion einer Pleurodese appliziert. Die Thorax-Drainage wurde bei röntgenologisch fehlendem Anhalt für die Persistenz eines Pneumohydrothorax nach weiteren 3-5 Tagen entfernt.

2.3.2 Therapie mit Ozon-Anwendung

In dieser Gruppe wurde zusätzlich zur oben beschriebenen konventionellen Therapie eine Ozon-Behandlung vorgenommen. Die Ozon-Applikation wurde mittels des vom Zentrum „Lama“ entwickelten Gerätes „OTRI-001“ durchgeführt. Das gasförmige Ozon wurde in einer Konzentration von $36,9\text{mg/m}^3$ (gemessen spektrophotometrisch in Küvette) über eine der beiden

liegenden Thorax-Drainagen in die Empyemhöhle oder intraoperativ im Rahmen einer Thorakotomie bzw. Thorakoskopie über 10 Minuten appliziert. Bei ausgeprägter Endotoxikose aufgrund einer Sepsis wurde das Empyem mit ozonisiertem Aqua destillata lavagiert.

3. ERGEBNISSE

3.1. KLINISCHE ERGEBNISSE UND VERGLEICH DER THERAPIE-STRATEGIEN

In Gruppe 1 (Standardtherapie) wurde die volle Rekonvaleszenz bei 14 (46,67%) Patienten erreicht. Bei 9 (30,0%) Patienten konnte nur temporär eine Verbesserung mit Übergang in eine chronische Verlaufsform, teilweise mit Ausbildung einer bronchialen Fistel erzielt werden. Bei diesen Patienten war die weitere Drainage und Lavage nur als eine Vorbereitung zur radikalen, operativen Therapie anzusehen. Der stationäre Aufenthalt betrug $47,6 \pm 4,8$ Tage bei einer Mortalität von 23,33 % (n = 7) (Tabellen 5, 7).

In der Gruppe 2 (Ozontherapie) wurde die volle Rekonvaleszenz bei 22 (73,33%) Patienten erreicht, bei 5 Patienten (16,67%) entwickelte sich eine chronische Form des Pleuraempyems. 3 Patienten starben aufgrund eines Erkrankungsprogresses im Sinne eines pulmonalen und pleuralen, nekrotisch-destruktiven Prozesses, sowie einer Lungenblutung oder einer kardiorespiratorischen Insuffizienz (Mortalität: 10,0 %). Der stationäre Aufenthalt dauerte $27,5 \pm 0,7$ Tage (Tabellen 6, 8).

Tabelle 5			
Drainagedauer und stationäre Aufenthalt bei konventioneller Therapie je nach Form des Pleuraempyems			
Form des Pleuraempyems	Patientenzahl	Drainagedauer [d]	stationärer Aufenthalt [d]
lokale geschlossene	7 (23,33%)	21,4 ± 2,7	32,2 ± 3,6
erweiterte	8 (26,67%)	35,6 ± 3,2	47,2 ± 5,3
lokale mit pulmonaler Destruktion	7 (23,33%)	27,2 ± 3,5	48,4 ± 4,8
erweiterte mit pulmonaler Destruktion	8 (26,67%)	48,5 ± 3,7	62,7 ± 5,2
insgesamt	30 (100%)	33,1 ± 3,2	47,6 ± 4,8

Tabelle 6			
Drainagedauer und stationäre Aufenthalt bei Therapie mit Ozonanwendung je nach Form des Pleuraempyems			
Form des Pleuraempyems	Patientenzahl	Drainagedauer [d]	stationärer Aufenthalt [d]
lokale geschlossene	9 (30%)	10,4 ± 0,3	17,3 ± 0,8
erweiterte	9 (30%)	16,5 ± 0,7	26,4 ± 1,2
lokale mit pulmonaler Destruktion	7 (23,33%)	18,7 ± 1,9	24,3 ± 0,6
erweiterte mit pulmonaler Destruktion	5 (16,67%)	27,5 ± 0,6	42,2 ± 1,4
insgesamt	30 (100%)	18,3 ± 0,9	27,5 ± 0,7

Die Auswertung der Therapiestrategien erfolgte zunächst entsprechend der klinischen Ergebnisse. Dabei zeigte sich, dass von den 30 Patienten mit konventioneller Therapie 14 Patienten (46,67%) eine volle Rekonvaleszenz erreichten. Bei weiteren 9 Patienten (30%) war eine Besserung des klinischen

Bildes zu verzeichnen. In dieser Gruppe verstarben 7 Patienten (23,33%) während des stationären Aufenthaltes. Die Todesfälle traten hauptsächlich bei Patienten (5/7) mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien, d.h. bei erweitertem Pleuraempyem mit pulmonaler Destruktion auf, während in der Untergruppe mit geschlossenem Pleuraempyem kein letaler Ausgang zu verzeichnen war. (Tabelle 7)

Bei Patienten, die eine Ozontherapie erhalten haben, trat eine volle Rekonvaleszenz in 73,33% (22/30 Patienten) auf. Bei weiteren 5 Patienten (16,67%) kam es zu einer klinischen Besserung. In dieser Gruppe verstarben 3 Patienten (10%), wobei zwei Patienten ein erweitertes Pleuraempyem mit und ein Patient ohne pulmonale Destruktion hatten (Tabelle 8).

Tabelle 7				
Ergebnisse der konventionellen Therapie des akuten Pleuraempyems				
Form des Pleuraempyems	Patientenzahl	volle Rekonvaleszenz	Verbesserung	verstorben
lokale geschlossene	7 (23,33%)	5 (16,67%)	2 (6,67%)	–
erweiterte	8 (26,67%)	4 (13,33%)	3 (10,0%)	1 (3,33%)
lokale mit pulmonaler Destruktion	7 (23,33%)	4 (13,33%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)
erweiterte mit pulmonaler Destruktion	8 (26,67%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	5 (16,67%)
insgesamt	30 (100%)	14 (46,67%)	9 (30,0%)	7 (23,33%)

Tabelle 8				
Therapieergebnisse des akuten Pleuraempyems bei Ozonanwendung				
Form des Pleuraempyems	Patientenzahl	volle Rekonvaleszenz	Verbesserung	verstorben
lokale geschlossene	9 (30%)	9 (30%)	–	–
erweiterte	9 (30%)	7 (23,33%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)
lokale mit pulmonaler Destruktion	7 (23,33%)	4 (13,33%)	2 (6,67%)	–
erweiterte mit pulmonaler Destruktion	5 (16,67%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)
insgesamt	30 (100%)	22 (73,33%)	5 (16,67%)	3 (10,0%)

Beim Vergleich der beiden Therapiestrategien konnte eine signifikante Verminderung der Mortalität ($p < 0.05$) nach Kombinationstherapie unter Verwendung von Ozon erreicht werden. Gleichzeitig stieg die Rate der

Patienten, bei denen eine volle Rekonvaleszenz erreicht werden konnte, signifikant ($p < 0,001$) an (Tabelle 9).

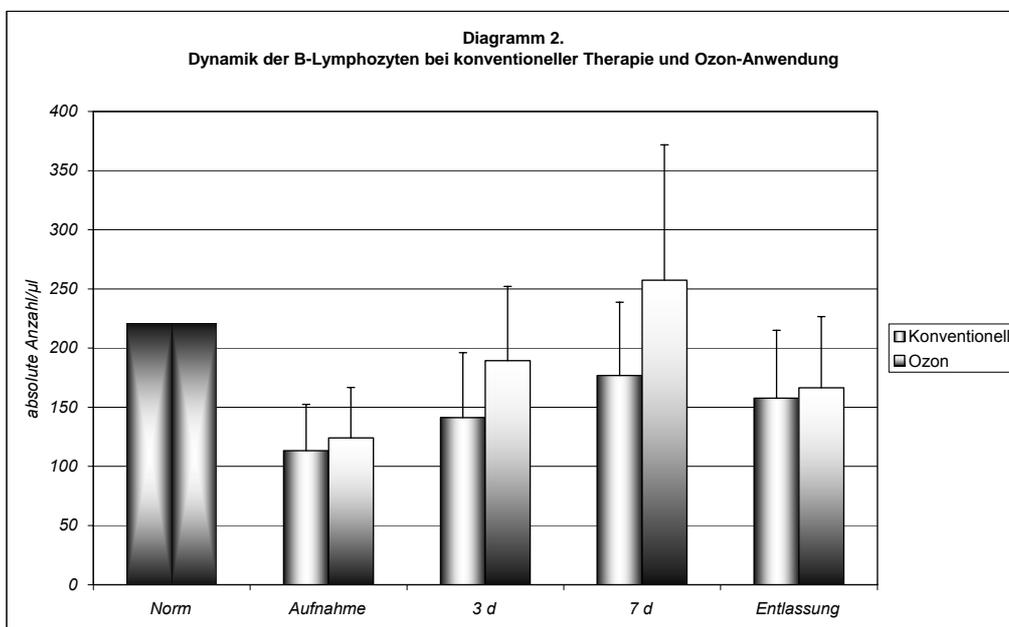
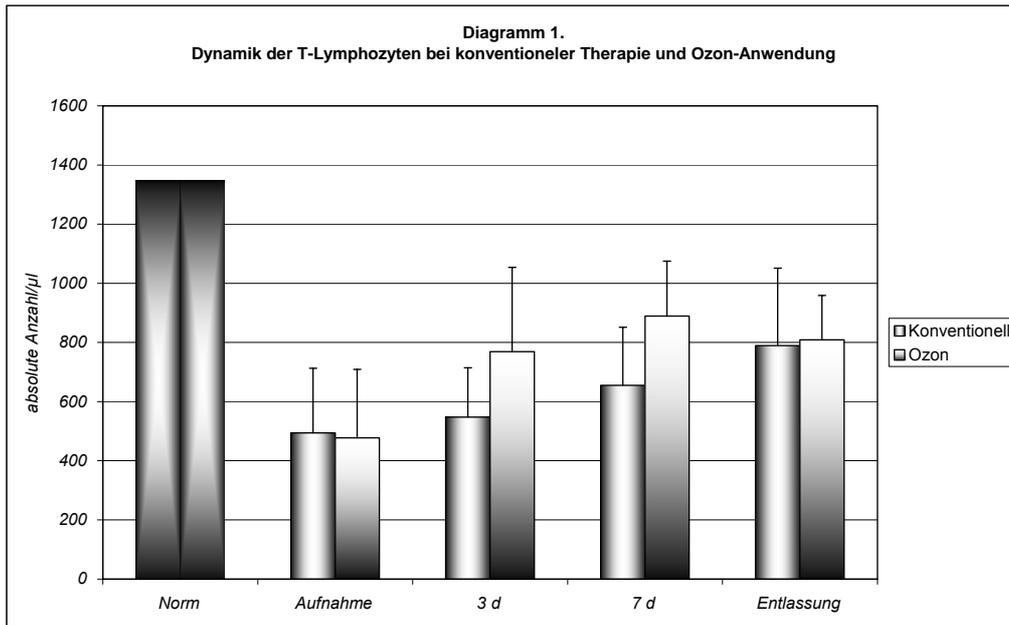
Die Verbesserung der klinischen Ergebnisse wird auch in einer signifikanten Reduktion der Liegedauer der intrathorakalen Drainagen deutlich. Diese reduzierte sich in der Gruppe mit Ozontherapie auf $18,3 \pm 3,2$ Tage, wohingegen in der Gruppe mit konventioneller Therapie die Drainagen im Mittel $33,1 \pm 3,2$ Tage verblieben ($p < 0,001$). Gleichzeitig reduzierte sich die Dauer des stationären Aufenthaltes von $47,6 \pm 4,8$ Tagen auf $27,5 \pm 0,7$ Tage ($p < 0,01$) (Tabelle 10).

Tabelle 9				
Klinische Effektivität ja nach Therapieart im Vergleich				
Therapie	Patientenzahl	volle Rekonvaleszenz	Verbesserung	verstorben
konventionelle	30 (50%)	14 (23,33%)	9 (15%)	7 (11,67%)
Ozon	30 (50%)	22 (36,67%)***	5 (8,33%)	3 (5,0%)*

Tabelle 10			
Drainagedauer und stationäre Aufenthalt bei je nach Therapieart im Vergleich			
Therapie	Patientenzahl	Drainagedauer	stationärer Aufenthalt
konventionelle	30	33,1 ± 3,2	47,6 ± 4,8
Ozon	30	18,3 ± 3,2***	27,5 ± 0,7**

3.2. ZELLULÄRE IMMUNREAKTION

Aufgrund der klinisch erzielten Verbesserung des Krankheitsverlaufes durch die Anwendung von Ozon haben wir im Folgenden versucht, die pathophysiologischen Mechanismen der Ozonwirkung zu analysieren. Dazu wurde zunächst die zelluläre Immunität anhand des postinterventionellen bzw. postoperativen Verlaufs der T- und B-Lymphozyten untersucht. Dabei war initial in beiden Therapiegruppen ein signifikanter Abfall beider Zellpopulationen gegenüber dem Normalwert festzustellen ($p < 0,001$). Im weiteren Verlauf stieg die Anzahl sowohl der T- als auch der B-Lymphozyten wieder an. Dabei blieben die T-Lymphozyten bis zum Entlassungstag signifikant erniedrigt ($p < 0,05$), während sich die Anzahl der B-Lymphozyten durchschnittlich zwischen dem 3. und 7. Tag postinterventionell bzw. postoperativ normalisierte. Obwohl bei beiden Zellpopulationen in der Ozongruppe tendenzielle höhere Werte der T- und B-Lymphozyten festzustellen waren, wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen beobachtet. (Diagramme 1+2).

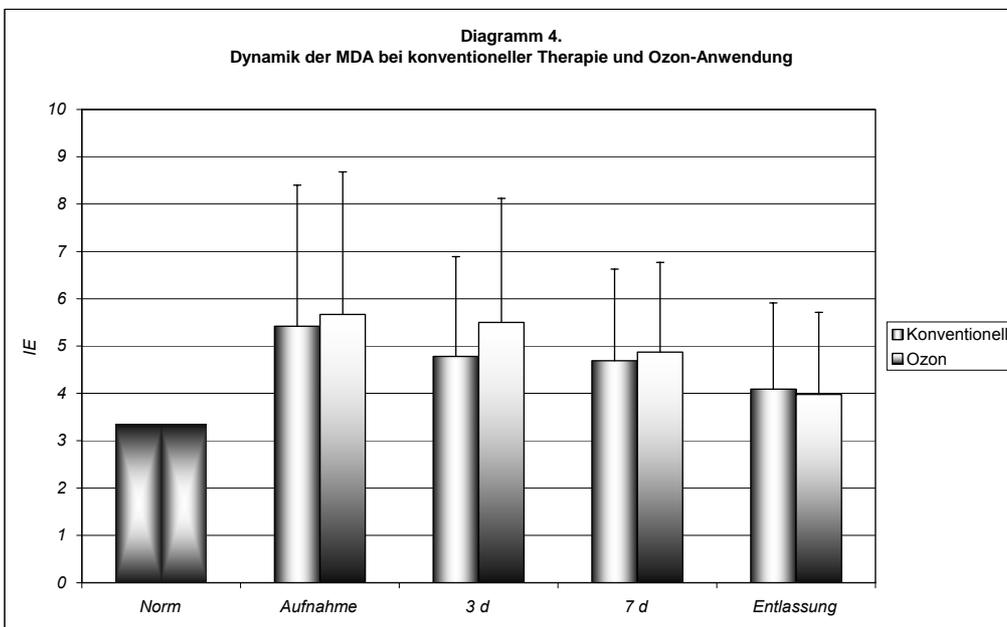
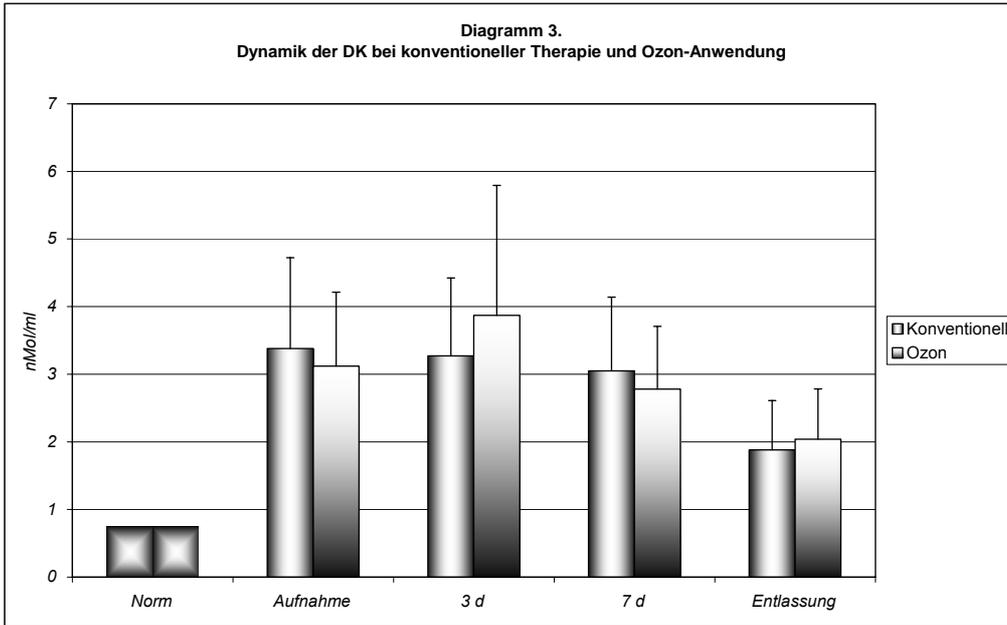


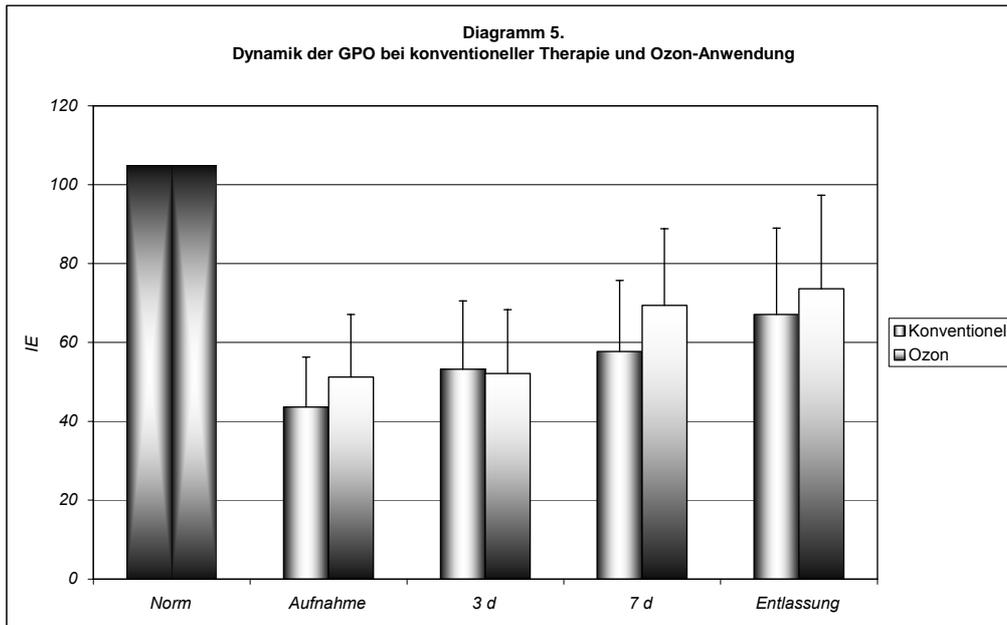
3.3. ANTIOXYDANTSYSTEM

Die Untersuchung des ASE-LPO-Systems im peripheren Blut der Patienten mit akutem Pleuraempyem zeigte einen direkten Zusammenhang zwischen dem Grad der bakteriellen Intoxikation und dem Maß der Aktivität der Lipidperoxidation (unter Berücksichtigung des Zeitraums der Synthese und der Art von akkumulierenden Produkten der Lipidperoxidation).

Die Analyse im Verlauf nach der Sanierung (Drainage und Lavage) des Empyems wies in beiden Gruppen eine Senkung der Konzentration von primären und sekundären Produkten der Lipidperoxidation sowie eine Steigerung der Aktivität des antioxidativen Schutzes der Erythrozyten auf. Parallel dazu kam es zur Senkung der Konzentration von Endotoxinen. Die Dien-Konjugate zeigten einen mehr als dreifachen Anstieg über die Normwerte, wobei das Maximum durchschnittlich nach 3-5 Tagen erreicht wurde. Obwohl im weiteren Verlauf ein Abfall zu beobachten war, lagen die DK-Werte auch bei Entlassung noch durchschnittlich zweifach über der Norm. (Diagramm 3) Ein ähnlicher Verlauf trat beim MDA auf, wobei jedoch maximal eine etwa 1,5-fache Erhöhung auftrat. (Diagramm 4) Bei der GPO wurde ein initialer Abfall der Aktivität auf etwa 50% beobachtet. Dieser stieg im weiteren Verlauf wieder allmählich an. Jedoch bestand auch am Entlassungstag durchschnittlich nur eine Aktivität von ca. 75% des Normalwertes. (Diagramm 5)

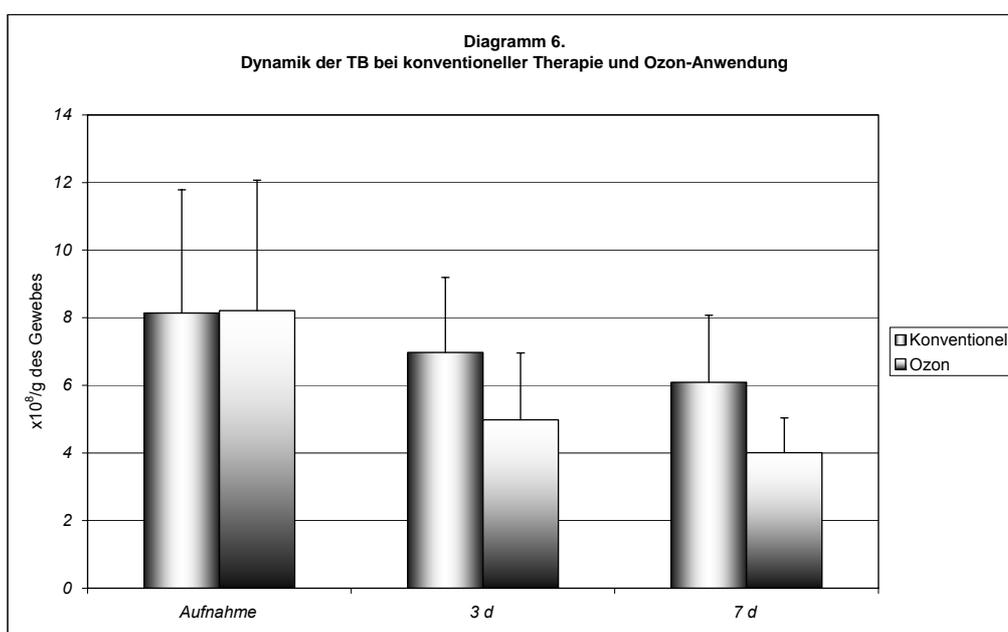
Eine tendenziell schnellere Normalisierung der biochemischen Parameter konnte in der Patientengruppe mit Ozontherapie beobachtet werden. Es bestand aber keine Signifikanz hinsichtlich der Unterschiede zwischen beiden Therapieverfahren.





3.4. BAKTERIOLOGISCHE ERGEBNISSE

Die bei der stationären Aufnahme erfolgten mikrobiologischen Untersuchungen bestätigten die ausgeprägte Belastung innerhalb der Pleurahöhle. Dabei wurde ein Spektrum unterschiedlicher aerober und anaerober Erreger nachgewiesen. Insbesondere traten *Streptokokken*, *Staphylokokken*, *Pseudomonaden* und *E. coli* auf. Die Keimzahlen bei der initialen Untersuchung waren in beiden Therapiegruppen vergleichbar. In den Folgetagen wurde in beiden Gruppen eine Reduktion der Keimzahlen in der Pleurahöhle beobachtet. Diese war in der Gruppe mit Ozontherapie deutlich stärker ausgeprägt und betrug noch ca. 50% am 7. Tag im Vergleich zur Aufnahmeuntersuchung. Aufgrund der individuellen Unterschiede mit einer hohen Streubreite der Keimzahlen war diese Reduktion jedoch nicht signifikant. Auch beim Vergleich beider Therapiegruppen war der Unterschied nicht signifikant, obwohl eine deutliche Tendenz erkennbar ist. (Diagramm 6).



4. DISKUSSION

4.1. HISTORIE DES OZONS IN DER MEDIZIN

Erste Ansätze der Anwendung von Ozon im medizinischen Bereich gab es in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts. Diese Nutzung gasförmigen Ozons in der Medizin geht auf WOLFF zurück, der während des Ersten Weltkrieges infizierte Wunden mit einer Sauerstoff-Ozon-Begasung behandelte. Der Leipziger Ordinarius für Chirurgie PAYR wendete in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts die Ozontherapie bei Weichteilinfektionen an, bei denen man in der vorantibiotischen Ära auf Grenzen des therapeutischen Erfolgs stieß. Eine „Renaissance“ der Anwendung von Sauerstoffapplikationen begann nach dem 2. Weltkrieg mit der hämatogenen Oxidationstherapie. STEINBART bezog Ende der 50er Jahre das Wirkprinzip dieser Behandlung auf das bei der UV-Bestrahlung des Sauerstoffs entstehende Ozon und konstruierte ein praktikables Gerät zur Ozonherstellung. Bald darauf entwickelte der Physiker HÄNSLER andere Geräte, die unter dem Markennamen „Ozonosan“ in der Bundesrepublik größere Verbreitung fanden.

4.2. KLINISCHE ERGEBNISSE DER OZONANWENDUNG

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Prognose der Patienten mit Pleuraempyem durch die lokale Behandlung mit Ozon verbessert werden kann. Trotz eines relativ kleinen Patientenkollektivs sank die Mortalitätsrate signifikant von 23% auf 10%. Da die Patientengruppen mit und ohne Ozontherapie trotz fehlender Randomisation hinsichtlich Alter, Geschlecht und Erkrankungsstadium weitgehend vergleichbar waren, weisen die Ergebnisse auf eine positive Beeinflussbarkeit dieses schweren Krankheitsbildes hin. Zusätzlich zu diesen Kurzzeiteffekten wurde in der Therapiegruppe eine Verminderung der Chronifizierung des Prozesses um 13% beobachtet. Die positiven Effekte des Ozons wurden ebenfalls in einer Verkürzung der erforderlichen Drainagedauer sowie in einer signifikant kürzeren Krankenhausverweildauer in der Gruppe mit Ozontherapie deutlich. Die Drainagedauer der Empyemhöhle verkürzte sich um durchschnittlich etwa 15 Tage, während die stationäre Aufenthaltsdauer in der Therapiegruppe durchschnittlich ca. 20 Tage kürzer war als in der Gruppe mit ausschließlich konventioneller Therapie. Obwohl diese Parameter der subjektiven Beeinflussung durch die behandelnden Ärzte unterliegen, unterstützen diese Daten jedoch das verbesserte Outcome unter Ozonanwendung.

Bei der Bewertung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass bei der Studie keine Randomisation erfolgte. Obwohl die Zuordnung zu den Gruppen zufällig erfolgte, wurden keine Stratifikationsmerkmale definiert. Dies ist bei einer Fortsetzung der Studie an einem größeren Patientenkollektiv notwendig.

Für eine detailliertere Auswertung des klinischen Benefits der Patienten wäre eine Erhebung der Lebensqualität wünschenswert gewesen, die jedoch im Rahmen der Studie aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden konnte.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass durch die Anwendung von Ozon in der Behandlung des Pleuraempyems eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes und der Heilungsrate erreicht werden kann. Aufgrund der guten Ergebnisse der Studie wurde daher dieses Therapieverfahren in den klinischen Routinebetrieb im Akademischen Lehrkrankenhaus Karaganda aufgenommen. Eine weitere Evaluation ist im Rahmen größerer Studien vorgesehen.

4.3. PATHOMECHANISMEN DER OZONWIRKUNG

Die Aktivierung der Lipidperoxidation ist eine Folge der Steigerung der phagozytären Reaktion des Organismus auf eine mikrobielle Invasion und Akkumulation von saueren Produkten und Hydroperoxiden, die durch den Zerfall zellulärer Elemente des Gewebes entstehen. Ein akuter putrider Prozess der pleuralen Höhle führt des Weiteren zur Akkumulation von primären und sekundären Produkten der Lipidperoxidation im Blutplasma und in Folge zur Dysregulation des antioxidativen Schutzes der Erythrozyten. Parallel zum massiven Anfall oxidativer Produkte kann es zu einem Zusammenbruch der antioxidativen Mechanismen, wie z.B. des ASE-LPO-Systems, kommen. Die resultierenden oxidativen Produkte sind mittlere Moleküle mit erhöhter funktioneller Aktivität, die als toxisch aktive Faktoren vorkommen können. Dies führt zu weiteren Störungen mit Progredienz der pathophysiologischen Prozesse im Organismus und Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten mit akutem Pleuraempyem.

Bei der Ozontherapie handelt es sich um eine unspezifische Therapie, die einerseits einen Anstoß zu einer metabolischen, autoregulatorischen Kaskade geben kann, andererseits eine Immunmodulation im Sinne eines allgemeinen physiologischen Schutzmechanismus induziert [16, 47]. Es ist weitgehend gesichert, dass die Startreaktion des Ozons im Blut die Ozonolyse darstellt, d.h. die 1,3-polare Addition des Ozonmoleküls an C=C-Doppelbindungen ungesättigter Fettsäuren in Zellmembranen [73, 81]. Diese Lipidperoxide stellen intrazellulär einen oxidativen Stress dar, der die Zelle zu Schutzmaßnahmen mit einem gesteigerten Verbrauch an Antioxidantien zwingt und in eine zusätzliche

Bereitstellung von Adenosintri-phosphat (ATP) einmündet. Die "Membran-Ozonolyse" hat den entscheidenden Vorteil, dass keine xenobiotische Substanz zugeführt wird, keine Abbauprodukte zusätzlich zu den bereits im intermediären Stoffwechsel vorhandenen auftreten und das Blutserum nur in geringem Umfange Veränderungen erfährt.

Grundsätzlich sind zwei Wirkungsmechanismen zu diskutieren:

4.3.1 Aktivierung von Erythrozyten

Die systemische Wirkung in Form der extrakorporalen Blutbehandlung mit der im Erythrozyten einsetzenden Bereitstellung von 2,3-DPG und einer offensichtlich akuten Bildung von ATP.

2,3-DPG, das in nennenswerter Menge fast nur in den roten Blutkörperchen vorliegt, zwingt das Hämoglobinmolekül zu einer Konformationsänderung, so dass der Sauerstoff weniger stark gebunden und damit leichter abgegeben wird. Man spricht vom sauerstoffliberalisierenden Effekt der Ozontherapie. Gezielte Untersuchungen konnten die Stoffwechselaktivierung der Erythrozyten durch Ozonhydroperoxide über den Pentosephosphatweg der Glykolyse mit einem Anstieg von ATP und von 2,3-DPG mehrfach in vitro und in vivo dokumentieren [78]. Auf weiße Blutzellen, d.h. auf die immunkompetenten Zellen, wirken Ozonperoxide als „sanfte Immunmodulatoren“. Die Erhöhung des 2,3-DPG während einer Ozonbehandlung gilt als ein wesentlicher Schritt bei der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen, die u.a. in infizierten Geweben vorliegen können. Neuere In-vitro-Untersuchungen weisen einen Anstieg dieser Substanz nach einer Latenzzeit von etwa 24 h nach [73]. Der Grund liegt

möglicherweise in Hemmmechanismen im intermediären Stoffwechsel, da der „committed step“, die Aktivierung der Phosphofruktokinase, unter einer Erhöhung des ATP-Gehaltes geblockt wird.

Die Wirkung des Ozons bei der Lokalbehandlung lässt sich jedoch allein mit der Erhöhung des 2,3-DPG nicht ausreichend erklären, da die lokalen Konzentrationen dieses Moleküls in entzündlichen Geweben relativ niedrig sind. Während in Erythrozyten der Gehalt dieser Substanz bei rund 4 mmol/Zelle liegt, ist sie in den übrigen Körperzellen nur in Spuren nachzuweisen. Sie hat dort lediglich die Aufgabe, einen Beitrag zur Membranfluidität zu leisten, d.h. Einfluss auf die freie Diffusion von einzelnen Lipidmolekülen in der Lipiddoppelmembran zu nehmen.

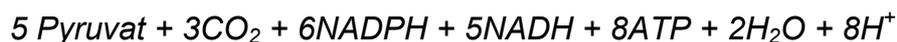
Die im Rahmen unserer Studie erhobenen Daten zur Lipidperoxidation zeigten eine deutliche Dynamik der erhobenen Parameter im Krankheitsverlauf, die mit dem klinischen Bild zu korrelieren scheint. Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen konnten wir jedoch in unseren Untersuchungen nicht nachweisen. Daher ergeben sich aus unseren Ergebnissen keine sicheren Hinweise auf eine positive Beeinflussung der antioxidativen Prozesse durch die Ozonanwendung. Bei diesen Parametern handelt es sich jedoch um indirekte Nachweise oxidativer Wirkungen, so dass möglicherweise direkte Wirkungen von Ozon auf die Lipidperoxidation nicht ausreichend dadurch reflektiert werden.

4.3.2 Stoffwechselaktivierung

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

Über die Hydroperoxidbildung wird die Zelle gezwungen, mit Hilfe ihrer Oxidationsschutzmechanismen diese Peroxide zu inaktivieren [16]. Das geschieht über das Glutathionsystem unter Beteiligung der selenhaltigen Glutathionperoxidase: $2\text{GSH} + \text{R-O-OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{ROH} + \text{G-SS-G}$. Das Verhältnis des reduzierten Glutathions zur oxidierten Form (G-SS-G) beträgt normalerweise etwa 1:500. Da GSH nicht in beliebiger Menge zur Verfügung steht, wird es im nächsten Zyklus mit Hilfe des Enzyms Glutathionreduktase, einem Flavoprotein, durch NADPH als Elektronendonator zur GSH regeneriert. Um erneut NADPH bereitzustellen, bedient sich der Stoffwechsel des Pentosephosphatzyklus, bei dem Ribose-5-Phosphat unter Aktivierung der Glykolyse verstoffwechselt wird.

Summenformel:



Das dabei entstehende ATP ist der aussichtsreichste Kandidat für die Erklärung der Ozonwirkung auf lokale Ödeme oder auch bei der systemischen Wirkung

auf perifokale Schwellungszustände, die sich innerhalb von Minuten zurückbilden. Dieses ATP stellt einen Energielieferanten dar, der die Atemkette entlastet. Zudem schützt ATP bei extrazellulärer Zufuhr vor einem Reperfusionsschaden, da weniger Sauerstoff angefordert und utilized wird, so dass bei vermindertem Verbrauch von molekularem Sauerstoff auch weniger Sauerstoffradikale entstehen und entgiftet werden müssen. So haben z.B. sowohl Tierversuche als auch klinische Untersuchungen an Freiwilligen unter ATP-Infusion im „steady state“ eine Verminderung des Sauerstoffverbrauches um ca. 25% nachgewiesen. [56]

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass der Anstieg des 2,3-DPG ein Signal für die Erholung des Stoffwechselgeschehens im peripheren Blut ist, aber nur beschränkte Aussagen über die Effektivität der Ozonbehandlung am Effektororgan zulässt. Dazu müssen andere Parameter herangezogen werden.

Ein weiterer Parameter zur Erfassung des intrazellulären Redoxpotentials ist die Aktivität der Glutathionperoxidase, das das Schlüsselenzym für die Verstoffwechslung anfallender Peroxide darstellt. Dieses Enzym war bei den Patienten mit Pleuraempyem initial durchschnittlich um 50% reduziert, was auf die hohe Belastung dieses Entgiftungssystems bei Pleuraempyemen hinweist. Allerdings haben wir beim Vergleich der Therapiegruppen trotz einer leichten Tendenz zur schnelleren Erholung unter Ozonanwendung keine Unterschiede im weiteren Krankheitsverlauf nachweisen können.

Ziel nachfolgender Untersuchungen sollte daher die Klärung des Wirkungsmechanismus von Ozon auf das antioxidative Potential in situ sein.

4.3.3 Immunmodulation

Erste Grundlagen zur immunstimulierenden Wirkung von Ozon wurden in den letzten Jahren erforscht. Aufgrund empirischer Beobachtungen wurde jahrzehntelang davon ausgegangen, dass niedrige Ozondosen immunologische Abwehrreaktionen anregen, während höhere Konzentrationen diese eher hemmen sollten [16]. Mehrjährige Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* führten bei der extrakorporalen Blutbehandlung zum Nachweis einer moderaten Immunmodulation durch Ozon [16]. Ozon bewirkt dabei als Immunmodulator die Induktion und den Release von Zytokinen. Des Weiteren können die freigesetzten Hydroperoxide als Reaktionsprodukt der Ozonolyse auf diesem Wege, zumindest teilweise, in den Intrazellulärraum gelangen und dort den Zellstoffwechsel und Aktivierungszustand immunkompetenter Zellen beeinflussen.

In unserer Studie zeigten alle Patienten mit akutem Pleuraempyem ein Defizit der humoralen als auch zellulären Immunität. Dieses stellte sich in reduzierten absoluten und prozentuellen Zahlen aller drei Fraktionen der T-Lymphozyten (CD₄-Zellen [T-Helferzellen], CD₈-Zellen [T-Suppressorzellen] sowie NK [Natural-Killer-Zellen]) und B-Lymphozyten im peripheren Blut dar. Diese stiegen im weiteren Verlauf wieder an. Bei beiden Zellpopulationen in der Ozongruppe waren tendenziell höhere Werte, jedoch ohne Signifikanz festzustellen. Allerdings beobachteten wir bei einer relativ hohen Variabilität der Zellzahlen eine deutliche Tendenz zu schnelleren Normalisierung aller Zellfraktionen unter Ozonanwendung. In diesem Zusammenhang ist zu postulieren, dass aufgrund der relativ niedrigen Patientenzahlen und der

Streuung der Parameter der positive Effekt von Ozon nicht statistisch unterstützt werden kann.

4.3.4 Bakteriologie

Die Ozonanwendung in der lokalen Therapie des akuten Pleuraempyems zeigte in unserem Patientenkollektiv einen antibakteriellen Effekt gegenüber der grampositiven aeroben und anaeroben Mikroflora, der jedoch durch die gemessenen Keimzahlen in mikrobiologischen Abstrichen aus der Pleurahöhle nicht objektiviert werden konnte. Hierbei muss festgestellt werden, dass die von uns verglichene Keimzahl in den lokalen Abstrichen zahlreichen Einflüssen unterliegt und nur teilweise das klinische Outcome beeinflusst. Bei dem breiten Erregerspektrum ist ein Vergleich zwischen beiden Therapiegruppen auch deutlich erschwert, da unterschiedliche Spektren und teilweise Mischinfektionen vorlagen. Insgesamt schließt der fehlende statistische Nachweis von Unterschieden zwischen den Patienten mit und ohne Ozonanwendung positive Effekte auf das Infektionsgeschehen nicht aus.

4.4. ZUSAMMENFASSENDE WERTUNG DER STUDIE

Die beschriebene Untersuchung ist Bestandteil einer monozentrischen Studie, die verschiedene innovative Ansätze zur Therapie des akuten Pleuraempyems überprüft. In dem vorgestellten Verfahren haben wir den lokalen Einsatz von Ozon analysiert und eine signifikante Verbesserung der klinischen Ergebnisse zeigen können. Trotz des nicht randomisierten Vorgehens sprechen die Ergebnisse für einen positiven Effekt des Ozons, was zu einem Einsatz in der klinischen Routine geführt hat.

Allerdings ist es nicht gelungen, die Pathomechanismen der positiven Ozonwirkung herauszuarbeiten. Ursache dafür ist einerseits die relativ kleine Patientenzahl. Andererseits muss davon ausgegangen werden, dass zahlreiche weitere Faktoren die von uns bestimmten Parameter beeinflussen können. Insbesondere im Rahmen septischer Krankheitsbilder können hier multifaktorielle Prozesse auftreten, die zwar in ihrer Gesamtheit positiv beeinflussbar sind, jedoch mit den von uns gewählten Parametern nicht erfasst wurden. So können z.B. zelluläre Aktivitätszustände der Leukozyten durch Oberflächenexpression verschiedener Moleküle besser erfasst werden, die im Rahmen der Studie jedoch nicht untersucht werden konnten. Im Rahmen weiterer klinischer Studien zur Ozonanwendung sollte daher ein erweitertes immunologisches Monitoring vorgenommen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Das komplizierte Pleuraempyem stellt unter den klimatischen Bedingungen von Kasachstan ein erhebliches medizinisches Problem dar. Die alleinige chirurgische Behandlung erreicht dabei nur bei einem Teil der Patienten zufrieden stellende Ergebnisse. Daher wird gegenwärtig mit verschiedenen Ansätzen versucht, adjuvante Therapien für die Behandlung insbesondere der lokal fortgeschrittenen Pleuraempyeme zu entwickeln. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit haben wir die Wirkung einer lokalen Ozonanwendung in Kombination mit chirurgischer Therapie in einer vergleichenden Studie analysiert.

Prospektiv wurden jeweils 30 Patienten mit akutem Pleuraempyem untersucht, die entweder eine alleinige chirurgische Therapie oder eine operative Behandlung in Kombination mit Ozonapplikation erhalten haben. Hauptzielkriterien der Studie waren Mortalität bzw. Rekonvaleszenzraten. Des Weiteren wurde untersucht, welche pathophysiologischen Wirkungsmechanismen der Ozonwirkung zu Grunde liegen. Dazu wurden Parameter der zellulären Immunität, der Aktivierung des Lipidperoxidase-Systems, des antioxidativen Potentials und der bakteriellen Belastung analysiert.

Beim Vergleich der beiden Therapiegruppen zeigte sich, dass die Mortalitätsrate durch zusätzliche Ozonanwendung signifikant von 23% auf 10% reduziert werden konnte. Gleichzeitig stieg die Rekonvaleszenzrate signifikant von 46% auf 73% an. Tendenziell waren diese klinischen Verbesserungen von einer schnelleren Erholung der zellulären Immunität und der antioxidativen

Kapazität begleitet. Des Weiteren nahm die bakterielle Besiedlung der Pleurahöhle in der Ozongruppe tendenziell schneller ab als in der Gruppe mit alleiniger chirurgischer Therapie.

In unserer Studie konnten wir an einem kleinen Patientenkollektiv zeigen, dass durch den Einsatz einer lokalen Ozontherapie in Kombination mit konventionellen chirurgischen Verfahren (Lavage, Drainage) eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse in der Behandlung des akuten Pleuraempyems erreicht werden kann. Eine klinische Anwendung von Ozon kann daher eine sinnvolle adjuvante Ergänzung für die Therapie dieses insgesamt hoch gefährdeten Patientengutes darstellen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aksenova SW, Korabelnikov AI, Ospanov AO (1995) Untersuchung bakterizider Wirkung des Ozons im Experiment
Аксенова СВ, Корабельников АИ, Оспанов АО (1995) Исследование бактерицидного действия озона в эксперименте. Клин. мед.: Межвуз. сб. науч. тр., Алматы: 57-60
2. Aliev MA (1994) Neue technische Mittel in der Chirurgie
Алиев МА(1994) Новые технические средства в хирургии. Новое в хирургии: Сб. науч. тр., Алматы 1:3-10
3. Aliev MA, Ioffe LZ, Woronov SA Anwendung des Ozons in der Therapie vereiterter Erkrankungen der Lungen und der Pleura
Алиев МА, Иоффе ЛЦ, Воронов СА и др. (1995) Применение озона при лечении нагноительных заболеваний легких и плевры. Современные технологии в торакальной хирургии, Москва-Омск: 14
4. Andrews NC, Parker EF, Shaw RR, Wilson NJ, Webb WR (1962) Management of nontuberculous empyema. A statement of the ATS subcommittee on surgery. Am Rev Respir Dis 85:935-936
5. Apsatarov EA (1993) Ozontherapie lokaler chirurgischer Infektion
Апсатаров ЭА (1993) Лечение озоном местной хирургической инфекции. Применение озона в медицине: Тез. респ. конф., Алматы
6. Aubourg P (1936) Colibacillose aigue, colibacillose chronique: ameliorations cliniques notables par un traitement d'ozone. Bull. mem. Paris 140:644-645

7. Babadzhanov BD, Temaev OR, Hudoybergenov BT (1993) Ozonanwendung in der Therapie der Peritonitis
Бабаджанов БД, Темаев ОР, Худойбергенов БТ и др. (1993) Применение озона в лечении перитонита. Применение озона в медицине: Тез. респ. конф., Алматы
8. Barnes PJ, Karin M (1997) Nuclear factor κ B - A pivotal transcription factor in chronic inflammation diseases. N Engl J Med 336:1066-1071
9. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA et al. (1998) Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. Clin Infect Dis 26: 811–838
10. Bayer R, Caglayan S, Moser J (1993) Analysis of erythrocyte flexibility by means of laser diffraction: effects of mechanical stress, photosensitization and ozone. SPIE 1884:291-302
11. Beck EG, Wasser G, Viebahn-Hänsler R (1998) Der aktuelle Stand der Ozontherapie - Empirie und Grundlagenforschung. Forsch Komplementär-med 5(2):61-75
12. Bocci V (1999) Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? British Journal of Biomedical Science 56(4):270-279
13. Bocci V (1996) Ozone: a Mixed Blessing; New Mechanisms of the Action of Ozone on Blood Cells Make Ozonated Major Autohaemotherapy (MAH) a Rational Approach. Forsch Komplementärmed 3(1):25-33
14. Bocci V (1994) Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal. J Int Med Res 22:121-126

15. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulescu L, Rossi R, Cardaioli E, di Simplicio P (1993) Studies on the biological effects of ozone. 4. Cytocine production and glutathione levels in erythrocytes. *J Biol Regul Homeost Agents* 7:133-138
16. Bocci V, Paulescu L (1990) Studies on the biological effects of ozone: 1. Induction of interferon on human leucocytes. *Haematologica* 75:510-515
17. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Drositis J, Siafakas N (1996) Intrapleural urokinase in the treatment of complicated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Eur Respir J* 9:1656-1659
18. Buckley RD, Hackney D, Clark K, Postin C (1975) Ozone and human blood. *Arch Environ Health* 30:40-43
19. Burlakova EB, Hrapova NG (1985) Lipidperoxidation und natürliche Antioxidante
Бурлакова ЕБ, Храпова НГ (1985) Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты. *Успехи химии* 9:1540-1559
20. Chaudry IH (1990) Use of ATP following shock and ischemia. Biological actions of extracellular ATP. *Ann NY Acad Sci* 603:130-132
21. Chin NK, Lim TK (1997) Controlled trial of intrapleural streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions. *Chest* 111:275-279
22. Cross CE et al. (1992) Oxidative damage to plasma constituents by ozone. *FEBS Lett* 298:1273-1294
23. Crutzen PJ (1996) Mein Leben mit Ozon. Nox und anderen YZOx-Verbindungen. (Nobel-Vortrag) *Angew Chem* 1806:1878-1898

24. De Benito FJ, Rovira Duplaa G (1994) Topical ozonotherapy as an alternative to skin grafting in postsurgical slow-healing wounds. *Cirurgia Plastica Ibero-Latinoamericana* 20(1):53-57
25. Dofmann JA, Levina PI, Ibadildin AS (1993) Wirkung des Ozons auf verschiedene Infusionsmedien und biologische Lösungen
Дорфман ЯА, Левина ПИ, Ибадильдин АС и др. (1993) Влияние озона на различные инфузионные среды и биологические жидкости. *Применение озона в медицине: Тез. респ. конф., Алматы: 24-25*
26. Erzhanov O (1996) Ozonanwendung in der Therapie der eitrig-destruktiver Erkrankungen der Lungen und der Pleura
Ержанов ОН (1996) Применение озона комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры. *Тр. II-ого Межд. Конгресса пульмонологов Центральной Азии, Алматы: 42*
27. Filippi A (2001) Der Einfluss von ozoniertem Wasser auf die epitheliale Wundheilung. *Dtsch. Zahnärztl Z* 56:104-108
28. Fisch EA (1935) L'ozone en Médecine Dentaire. *Semaine Dentaire* 17:36
29. Forrester T (1990) Release of ATP from heart. Presentation of a release model using human erythrocyte. *Ann NYAcad Sci* 603:335-351
30. Freeman BA, Miller BE, Mudd JB (1979) Reaction of Ozone with Human Erythrocytes in Assessing Toxic Effects of Environmental Pollutions. *Ann Arbor Science Publishers*, 151-171
31. Gontscharenko MS, Latipova AM (1985) Methode der Bewertung der Lipidperoxidation

- Гончаренко МС, Латыпова АМ (1985) Метод оценки перекисного окисления липидов. Лаб. дело 1:60-61
32. Hamm H, Light RW (1997) Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 10:1150-1156
33. Hyde J, Sykes T, Graham T (1997) Reducing morbidity from chest drains. Knowledge of basic principles and use of appropriate equipment would help [editorial]. *Br Med J* 314:914-915
34. Ibrascheva AA, Apsatarov EA, Korabelnikov AI (1995) Wirkung des Ozons auf die Morphologie des Mesenteriums bei experimentaler Peritonitis
Ибрашева АА, Апсатаров ЭА, Корабельников АИ и др. (1995) Влияние озона на морфологию брюшины при экспериментальном перитоните. *Клин. мед., Алматы:* 68-72
35. Jioka S, Sawamura K (1982) The surgical treatment of chronic empyema, development of a new technique of one-stage operation. *Jap. Ass. thorac. Surg* 30(10):1695-704
36. Karabasch TI, Kasenas GW (1993) Wirkung ozonierter Lösungen auf Mikroflora im Experiment
Карабаш ТИ, Казенас ГВ (1993) Влияние озонированных растворов на микрофлору в эксперименте. *Применение озона в медицине, Алматы:* 18-19
37. Kasumjan SA, Lelanov AD, Kotschergina EG (1992) Ozon-Sauerstoff-Mischung in der Therapie eitriger Infektion und der Endotoxikose

- Касумьян СА, Лелянов АД, Кочергина ЕГ (1992) Озоно-кислородная смесь в лечении гнойной инфекции и эндотоксикоза. Озон в биологии и медицине, Нижний Новгород: 41-42
38. Knoch HG, Roschke W, Klug W (1987) Die Sauerstoff-Ozontherapie in der Proktologie. Aktuelle Koloproktologie 4:161-173
39. Kontorschikova KN (1992) Ozon und Lipidperoxidation
Конторщикова КН (1992) Озон и перекисное окисление липидов. Озон в биологии и медицине, Нижний Новгород: 6-7
40. Koren HS, Becker S, Bromberg PA, Devlin LB (1993) Time- and dose-dependent cellular and biochemical changes in response to ozone exposure; in Mohr U (Hrsg): Advances in controlled clinical inhalation studies. Berlin, Springer, 169-183
41. Laisaar T, Puttsepp E, Laisaar V (1996) Early administration of intrapleural streptokinase in the treatment of multiloculated pleural effusions and pleural empyemas. Thorac Cardiovasc Surg 44:252-256
42. Lell B, Viebahn R, Kremsner P (2001) The Activity of Ozone Against Plasmodium Falciparum. Ozone: Sci Eng 23:89-93
43. León OS, 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
44. Light RW (1995) A new classification of parapneumonic effusions and empyema. Chest 108:299-301

45. Light RW (1998) The management of parapneumonic effusions and empyema [commentary]. *Curr Opin Pulm Med*, 227-229
46. Light RW (1997) Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir Dis* 10:476-481
47. Mosbach M, Wiener-Schmuck M, Seidel A (1996) Influence of particles and surfactant on the in vitro response on macrophages to ozone. *New Trends Allergol Berlin*, Springer
48. Nurachova AD (1994) Pathomorphologische Aspekte der Ozontherapie bei experimentaler Peritonitis
Нурахова АД (1994) Патоморфологические аспекты озонотерапии при экспериментальном перитоните. *Здрав. Казахстана* 10:62-63
49. Orringer MB, Arbor A (1988) Thoracic empyema - back to basics. *Chest*. 5:901-903
50. Paletto AE, Maggi G, Borasio P et al. (1984) Lefistole bronchiali postexeresi. Trenta anni di esperienza. *Minerva Chir.* 5:727-731
51. Payr E (1935) Über Ozonbehandlung in der Chirurgie. *Münch Med Wschr* 82:220-291
52. Peralta C, León, OS, 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
53. Peretagin SP (1992) Mechanismen therapeutischer Wirkung des Ozons bei Hypoxie

- Перетягин СП (1992) Механизмы лечебного действия озона при гипоксии. Озон в биологии и медицине, Нижний Новгород: 4-5
54. Plaumann L, Ketterl R, Claudi B, Machka K (1985) Reinigung kontaminierter und infizierter Wunden (Jetlavage). *Chirurg* 11:754-755
55. Primak AA, Kirginzev AG (1992) Möglichkeit der Ozonanwendung für Sanierung tuberkulöser Kaverne der Lungen
Примак АА, Киргинцев АГ (1992) Возможность применения озона для санации туберкулезных каверн легких. Озон в биологии и медицине, Нижний Новгород: 33-34
56. Rakness K et al. (1996) Guideline for measurement of ozone concentration in the process gas from an ozone generator. *Ozone Sci Eng* 18:209-230
57. Richardson JD, Carrillo E (1997) Thoracic infection after trauma. *Chest Surg Clin N Am* 7:401-427.
58. Riva-Sanseverino E (1989) Knee-Joint Disorders Treated by Oxygen-Ozone Therapy. *Europa Medicophysica* 25:163-170
59. Roth MBJ (1996) Evaluating pleural fluid. *Chest* 110:7-8
60. Sahn SA (1993) Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 148:813-817
61. Saizev WT, Boiko WW, Paev BI (1993) Anwendung des Ozons und ozonierter bakterizider Mittel in der Therapie eitriger Erkrankungen des weichen Gewebes
Зайцев ВТ, Бойко ВВ, Паев БИ и др. (1993) Применение озона и озонированных бактерицидных средств в лечении гнойных

- заболеваний мягких тканей. Раны и раневая инфекция, Тез. докл. межд. конф., М.:32-33
62. Schulz S, Rodriguez Z, Mutters R, Bette M, Menendéz S, Carbajal C, Hoffman S (1999) Significant Increase on Survival in Lethal Peritonitis with Ozone and Antibiotics in Rats in Proceedings. Intern Ozone Symposium Basel
63. Sendt W, Forster E, Hau T (1995) Early thoracoscopic debridement and drainage as definite treatment for pleural empyema. Eur J Surg 161 73-76
64. Silen ML, Naunheim KS (1996) Thoracoscopic approach to the management of empyema thoracis. Indications and results. Chest Surg Clin N Am 6:491-499
65. Singh I (1996) Mammalian peroxysomes metabolism of oxygen and reactive oxygen species. Ann NY Acad Sci 804:612-627
66. Solèr M, Wyser C, Bolliger CT, Perruchoud AP (1997) Treatment of early parapneumonic empyema by "medical" thoracoscopy. Schweiz Med Wochenschr 127:1748-1753
67. Stafford EG, Glagett OT (1972) Postpneumonectomy emphysema. Neomycin instillation and definitive closure. J. Thorac. Cardiovasc. Surg 63(5):771-775
68. Striffeler H, Gugger M, Im Hof V, Cerny A, Furrer M, Ris HB (1998) Video-assisted thoracoscopic surgery for fibrinopurulent pleural empyema in 67 patients. Ann Thorac Surg 65:319-323

69. Striffeler H, Ris HB, Würsten HU, Im Hof V, Stirnemann P, Althaus U (1994) Video-assisted thoracoscopic treatment of pleural empyema. A new therapeutic approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 8:585-588
70. Temes RT, Follis F, Kessler RM, Pett SB, Wernly JA (1996) Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracic" *Chest* 110:102-106
71. Thurer RJ (1996) Decortication in thoracic empyema: indications and surgical technique. *Chest Surg Clin N Am* 6:461-490
72. Türk R (1976) Ozontherapie in der zahnärztlichen Chirurgie. *Erfahrungsheilkunde* 25:177-179
73. Viebahn-Hänsler R: Ozon-Einfluss auf den Erythrozytenstoffwechsel. *Ibid.* ref 6, VII-2.1, pp 1-15
74. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM (1995) The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe. *JAMA* 274: 639–644
75. Wait MA, Sharma S, Hohn J, Nogare AD (1997) A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 111:1548-1551
76. Washüttl J, Salzer H (1977) Die Entstehungsmöglichkeit verschiedener Abbauprodukte bei der Ozontherapie und deren medizinische Bedeutung. *Erfahrungsheilkunde* 26:209-219
77. 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

-
78. Washüttl J, Viebahn R (1996) Biochemische Aspekte der Ozon-Sauerstoff-Therapie. *Ars Medici* 5:194-199
79. Weissberg D, Refaely Y (1996) Pleural empyema: 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 62:1026-1029
80. Welte T, Marre R, Suttorp N (2003) CAPNetz – Kompetenznetzwerk ambulant erworbene Pneumonie. Struktur und Ziele. *Pneumologie* 57: 34–41
81. Wick GL, Huber A, Qing-Bo X, Jarosch E, Schönitzer D, Jürgens G (1991) The decline of the immuneresponse during aging: The role of an altered lipidmetabolism. *Ann NYAcad Sci* 621:277-290

DANKSAGUNG

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. J. Haier für die freundliche Aufnahme in seine Forschungsgruppe und die hervorragende Betreuung.

Meinem Chef, Herrn Professor Dr. med. N. Senninger, gebührt besonderer Dank für die große Unterstützung und Beratung.

Herrn Professor Dr. med. O. Erzhanov aus der Staatlichen medizinischen Akademie in Karaganda, Kasachstan danke ich sehr herzlich für die Einweisung in die operativen Methoden, sowie für die netten Gespräche.

