

Physikalische und physiologische Prinzipien der HBO-Therapie

Dr. C. M. Muth

Die Wirkungen der HBO-Therapie sind durch umfangreiche experimentelle Studien gut definiert und lassen sich auf physikalische, physiologische und biochemische Grundprinzipien zurückführen. Im folgenden Kapitel soll zunächst ein Überblick über diese Vorgänge, die im Einzelnen in den speziellen Kapiteln vertieft werden, gegeben werden.

Physikalische Besonderheiten der HBO-Therapie

Die hyperbare Sauerstofftherapie verwendet als physikalisches Hilfsmittel einen erhöhten Umgebungsdruck, der nur bei wenigen Indikationen - z. B. bei Tauchfällen oder Gasembolien - auch als eigenständige therapeutische Komponente wirkt.

Druck (p) wird definiert als eine auf einer Fläche (A) lastende Gewichtskraft (F):

(1) $p = F/A$

Das internationale System der Einheiten (SI) sieht als Maßeinheit für den Druck das Pascal (Pa) vor. Da jedoch in der Praxis auch andere Einheiten weit verbreitet sind, werden in Tabelle 1 die entsprechenden Umrechnungsfaktoren aufgelistet.

Tabelle 1: gebräuchliche Maßeinheiten für Druck und ihre Umrechnung

1 cm H ₂ O	= 98,1 Pa	1 Pa	= 0,0102 cm H ₂ O
1 mmHg	= 133,0 Pa	1 Pa	= 0,0075 mmHg
1 atm	= 101,0 kPa	1 kPa	= 0,0099 atm
1 bar	= 100,0 kPa	1 kPa	= 0,01 bar

Die wichtigsten Auswirkungen des erhöhten Umgebungsdrucks lassen sich mit drei physikalischen Gesetzen beschreiben:

Gesetz von Boyle und Mariotte:

Bei der Applikation von Überdruck kommt es zur mechanischen Kompression gasgefüllter Hohlräume (Abb. 1). Nach dem Gesetz von Boyle-Mariotte (1,2,3) ist dabei das Produkt aus

Druck (p) und Volumen (V) bei abgeschlossenen Gasräumen und gegebener Temperatur konstant:

(2) $p \cdot V = \text{konst.}$ oder

(3) $p_1 \cdot V_1 = p_2 \cdot V_2$

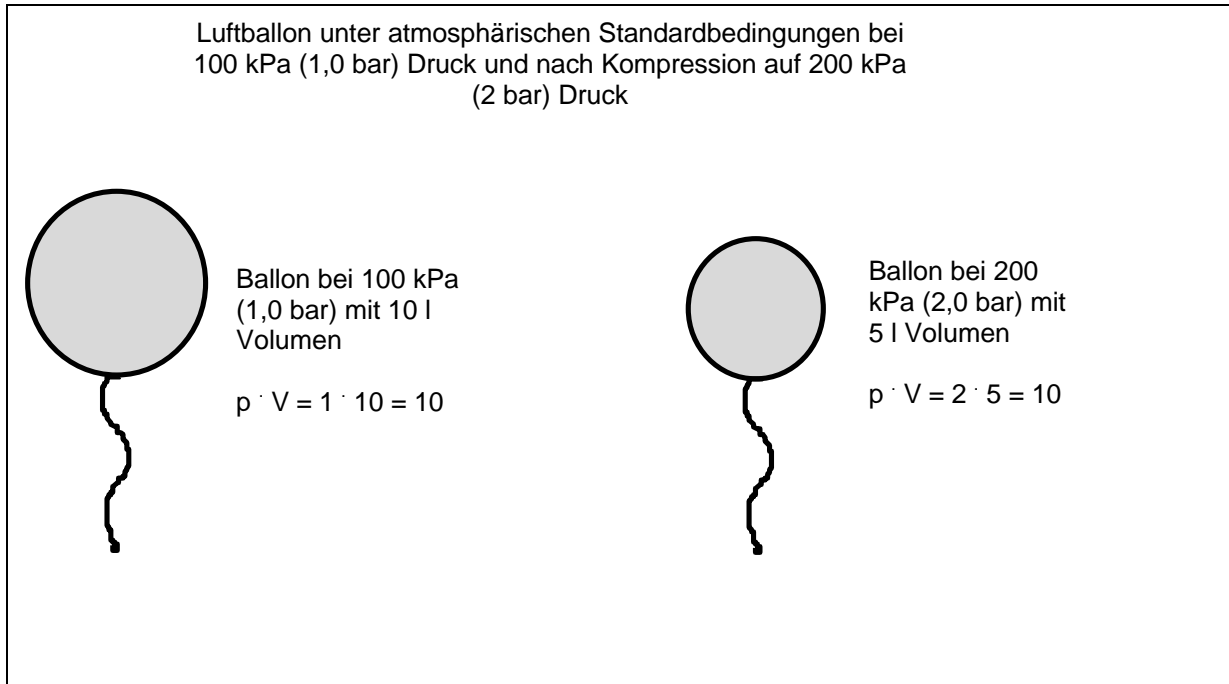


Abb. 1: Verdeutlichung der druckbedingten Volumenänderungen gemäß dem Boyle-Mariotteschen Gesetz am Beispiel eines Luftballons.

Betroffen hiervon sind sowohl anatomisch vorgegebene gasgefüllte Hohlräume (z. B. Nasennebenhöhlen, Lunge, etc.), als auch Gasblasen gleich welcher Genese im Gewebe, bzw. im Gefäßsystem. Dieses Gesetz erklärt damit auch die Verkleinerung des Volumens von Gasblasen nach arterieller Gasembolie oder Dekompressionskrankheit während einer Rekompensation. Auch gasgefüllte Geräte jeder Art sind von diesen Veränderungen betroffen.

Gesetz von Dalton:

Als weiterer Effekt der Erhöhung des Umgebungsdrucks kommt es zu einer analogen Partialdruckerhöhung der Atemgase. Nach dem Gesetz von Dalton (1,2,3) setzt sich der Gesamtdruck eines Gasgemisches (z. B. Luft) aus den Partialdrücken seiner Komponenten zusammen. Dies hat zur Folge, daß unter hyperbaren Bedingungen schon bei Luftatmung der Sauerstoffpartialdruck (p_{O_2}) in der Inspirationsluft steigt (1,2,3). Bei Atmung von 100% Sauerstoff als Inspirationsgas steigt der p_{O_2} entsprechend proportional zur

Gesamtdruckerhöhung an und entspricht in diesem Fall dem einwirkenden Umgebungsdruck.

Gesetz von Henry:

Das Gesetz von Henry beschreibt die Lösung von Gasen in Flüssigkeiten in Abhängigkeit vom einwirkenden Außendruck, wobei mit ansteigendem Umgebungsdruck entsprechend mehr Gas in Flüssigkeiten, wie z. B. dem Blut oder der interstitiellen bzw. intrazellulären Gewebsflüssigkeit, gelöst wird. Dies wird durch das Gesetz von Henry (1,2,3) folgendermaßen formuliert: bei konstanter Temperatur ist die in einer Flüssigkeit gelöste Gasmenge direkt proportional zum Gaspartialdruck und abhängig vom Löslichkeitskoeffizienten des Gases für die jeweilige Flüssigkeit. Dies hat zur Folge, daß bei einer Steigerung des Sauerstoffpartialdrucks im Atemgas proportional auch die im Blut physikalisch gelöste Sauerstoffmenge steigt (3,4).

Physiologische Grundlagen der HBO-Therapie

Sauerstoffaufnahme und Sauerstofftransport:

Wird bei Normaldruck Luft geatmet, wird der überwiegende Anteil des vom Körper aufgenommenen Sauerstoffs an die Erythrozyten gebunden und so von der Lunge aus weitertransportiert. Eine geringe Sauerstoffmenge wird aber bereits unter normobaren Bedingungen physikalisch im Blut gelöst. Dieser Anteil ist jedoch so gering, daß er häufig bei Berechnungen vernachlässigt wird.

Die Gesamttransportkapazität des Blutes für Sauerstoff beträgt unter normobaren Bedingungen ca. 200 ml O₂/l Blut. Diese Menge errechnet sich aus der folgenden Formel (4,5):

$$(4) \quad C_aO_2 = (S_aO_2 \cdot [Hb] \cdot 1,34) + 3$$

In dieser Formel bezeichnet **C_aO₂** den arteriellen Sauerstoffgehalt in ml/l Blut, der sich aus der rechten Seite der Formel errechnet. **S_aO₂** beschreibt die arterielle Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff, die bei Lungengesunden und normobarer Luftatmung von Luft 97 - 98% (als Fraktion von max. 1,0 in die Formel einzusetzen) beträgt. Für **[Hb]** wird die Hämoglobinkonzentration des Blutes in Gramm pro Liter eingesetzt und **1,34** ist die **Hüfner Zahl**, also die Sauerstoffmenge in ml, die 1 g Hämoglobin zu binden vermag. Die zum Schluß addierte Menge von 3 ml O₂/l Blut wird unter normobarer Luftatmung im Plasma physikalisch gelöst (s.o.). Damit wird ersichtlich, daß unter Normalbedingungen nur 1,5% des gesamten Sauerstofftransports über die physikalische Lösung möglich ist, denn die Transportkapazität bei einem Hämoglobingehalt von 150 g/l errechnet sich auf 200 ml O₂/l Blut.

Die Sauerstoffaufnahme wird um so größer, je höher der Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen ist. Bei Erhöhung des Umgebungsdruckes, wie dies bei der Therapie in einer Überdruckkammer geschieht, läßt sich dementsprechend in Anwendung des Dalton-Gesetzes der jeweils theoretische pO₂ errechnen. Unter den Bedingungen der hyperbaren Oxygenation wird ein massiver Anstieg auf ca. 1800 - 1900 mmHg erreicht. Nach dem Gesetz von Henry wird Sauerstoff dabei vermehrt physikalisch im Plasma gelöst (3,4,6,7,8). Hämoglobin, das bei Lungengesunden schon unter normobarer Luftatmung zu 97 - 98% mit

Sauerstoff gesättigt ist, wird schon bei Atmung von reinem Sauerstoff bei normalem atmosphärischen Druck zu 100% gesättigt. Jede weitere Erhöhung der Transportkapazität des Blutes für Sauerstoff darüber hinaus ist nur durch eine Erhöhung des physikalisch gelösten Anteils möglich. In Abb. 2 zeigt sich die typische sigmoide Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins zusammengestaucht im linken Bereich der Grafik. Hierüber hinausgehend steigt der physikalisch gelöste Sauerstoffanteil linear mit dem eingeatmeten Partialdruck an.

Mengenmäßig entspricht die physikalisch gelöste Sauerstoffmenge während einer üblichen HBO-Therapie etwa 6 Vol.% und übersteigt damit den Bedarf des Körpers.

Unter den Bedingungen der hyperbaren Oxygenation übersteigt also die Menge physikalisch gelösten Sauerstoffs die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ($AvDO_2$) des Gewebes. Hieraus folgt, daß der an das Hämoglobin gebundene Anteil nicht utlisiert wird und auch venös eine Hb-Sättigung von 100% erhalten bleibt.

Sauerstofftransport im Bereich der Mikrozirkulation:

Die Sauerstoffversorgung im Bereich der Gewebe erfolgt über Diffusion und Konvektion aus den Kapillargefäßen (9), wobei die Diffusionsstrecke für Sauerstoff limitiert ist und durch den Partialdruckgradienten von der Kapillare zum Gewebe wesentlich mitbestimmt wird. Beschrieben wurde dies schon zu Beginn dieses Jahrhunderts durch das von A. Krogh eingeführte Modell des sog. Kroghschen Zylinders (5,10). Im Idealfall ist die jeweilige Kapillardichte dem Bedarf entsprechend so angelegt, daß eine ausreichende Versorgung aller Teile des entsprechenden Gewebes gewährleistet ist (3,5,7,8,11). Bei einer Kapillarrarefizierung in einem bestimmten Versorgungsgebiet - z. B. durch thermische oder mechanische Schädigungen, mikroangiopathische Veränderungen, Bestrahlung etc. - oder bedingt durch Ödeme, werden die Diffusionsbedingungen für Sauerstoff und damit die Voraussetzungen zur Versorgung der Zellen beeinträchtigt, so daß eine Gewebhypoxie mit entsprechend anaerobem Stoffwechsel die Folge ist (11). Bei einer Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks während der HBO-Therapie verlängert sich die Diffusionsstrecke deutlich bis zum Vierfachen der Strecke während einer normobaren Luftatmung.

Somit erreicht Sauerstoff weiter von der Kapillare entfernt gelegene Bereiche und eine Kapillarrarefizierung oder eine ödembedingte Schwellung kann kompensiert werden.

Physiologische Effekte von erhöhten Sauerstoffpartialdrücken

Kreislaufeffekte der HBO:

Erhöhte Sauerstoffpartialdrücke bewirken in hyperoxischen Geweben und Organen eine Reduzierung des Blutflusses (3,5,6,12,13,14,15,16). Dieser Effekt des Sauerstoffs ist für eine Vielzahl von Geweben und Organen nachgewiesen und beruht auf einem autoregulatorischen Effekt (13,14,17,18), da erhöhte Sauerstoffpartialdrücke im Gewebe eine Luxusversorgung darstellen, auf die eine reaktive Vasokonstriktion folgt. Diese Vasokonstriktion hat jedoch unter HBO-Bedingungen keinen wesentlichen Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe zur Folge, weil auch bei vasokonstriktiv bedingtem

Verschuß von Kapillarstromgebieten die Diffusionsstrecke des hyperbar angebotenen Sauerstoff entsprechend vergrößert ist (3,5,7). Es resultiert jedoch in Organen mit erhaltener Fähigkeit zur Autoregulation ein abschwellender Effekt, so daß eine Ödemreduktion erzielt wird (12,19,20).

Der therapeutische Nutzen zeigt sich z. B. bei postischämischen Ödemen im Rahmen von Crush-Verletzungen, Kompartmentsyndromen oder bei gefährdeten Transplantaten (21,22). In hypoxischen Geweben findet der oben beschriebene Regulationsvorgang nicht statt, d. h. mangelversorgtes Gewebe reagiert nicht im gleichen Maße mit einer Vasokonstriktion. Dies bedeutet, daß eine Blutumverteilung in die mangelversorgten Gewebe als sogenannter „inverser Steal-Effekt“ auftritt und sich dadurch die Versorgungssituation dieser Gewebe verbessert (17).

Ein weiterer Effekt besteht aus der Minimierung von Reperfusionsschäden in ehemals ischämischen Arealen (20,23). Neben der bereits erwähnten Ödemreduktion in solchen Bezirken kommt es durch erhöhte Sauerstoffpartialdrücke zu einem gewissen Schutz der Mikrozirkulation durch eine Reduktion der Leukozytenadhärenz auf der abfließenden Seite. Dieser Schutz vor Reperfusionsschäden ist nach derzeitigem Kenntnisstand jedoch nur dann gegeben, wenn die HBO Therapie in einem unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Reperfusion stattfindet, d. h. unmittelbar vor oder innerhalb von einer Stunde nach Freigabe der Strombahn (24).

Wirkung der HBO auf die Angiogeneese und Wundheilung:

Die Heilung von Wunden geht mit komplexen Abläufen einher, an denen zahlreiche Zellsysteme und Mediatoren beteiligt sind (25,26). Entscheidend für diese Abläufe ist das Milieu in der Umgebung der Wunde. So kann dieser Bereich modellhaft in zwei Kompartimente unterteilt werden: den eigentlichen Wundraum, der hypoxisch, azidotisch, hypoglykämisch, hyperkapnisch, hyperkaliämisch ist und eine hohe Laktatkonzentration aufweist sowie den gut vaskularisierten, in Folge inflammatorischer Prozesse hyperämisierten Wundrandbereich, von dem aus die Reparaturvorgänge einsetzen (25,27,28,29,30,31,32). Diese Unterschiede im lokalen Milieu sind von großer Bedeutung für die normale Wundheilung, da sowohl eine gewisse Wundhypoxie als auch hohe Laktatkonzentrationen in der Wunde wesentliche Triggerfaktoren darstellen (25,31,32). Die Migration der für die Wundheilung notwendigen Zellpopulationen erfolgt entlang der Konzentrationsgradienten zwischen Wundrand und Wundzentrum. Auf dem gleichen Prinzip beruht auch die gerichtete Kapillaraussprossung (26,31).

Ist neben einer hohen Laktatkonzentration auch eine initiale Wundhypoxie als Triggermechanismus von Bedeutung, so ist für den geregelten Ablauf eines Teils der beschriebenen Prozesse jedoch Sauerstoff essentiell nötig (27,28,29,32,33,34,35,36). So benötigen die meisten an der Wundheilung beteiligte Zelltypen ein Mindestmaß an Sauerstoff für die Aufrechterhaltung des Zellstoffwechsels, Proliferation und Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokine. Daher finden sich in ausgeprägt hypoxischen Wundbezirken kaum Zellteilungen (28,32,33,37). Auch die Kollagensynthese durch Fibroblasten ist sauerstoffabhängig, denn die Aminosäure Prolin im Kollagenmolekül wird

sauerstoffabhängig hydroxyliert - ein Syntheseschritt, der als limitierend für die extrazelluläre Kollagenablage angesehen wird (35,36,38). Darüber hinaus ist Sauerstoff für die Quervernetzung der Kollagenketten untereinander und damit für die Endfestigkeit des Ersatzgewebes essentiell, denn der für diesen Syntheseschritt zuständigen Lysin-Hydroxylase dient molekularer Sauerstoff als Substrat (35,38,39,40). Dies wird durch die Beobachtung bestätigt, daß unter systemischen Hypoxiebedingungen die Heilungsrate vermindert ist. Neuere Ergebnisse zeigen außerdem, daß die Fibroblastenproliferation mit hyperbarem Sauerstoff dosisabhängig stimulierbar ist (41,42,43). Eine adäquate Sauerstoffversorgung führt daher zu einer vermehrten Kollagenproduktion, verbesserter Quervernetzung und zu einer erhöhten Proliferationsrate der an der Wundheilung beteiligten Zellen, die ihren Ausdruck in einem Anstieg des RNA/DNA Quotienten findet (28). Die Menge und der Vernetzungsgrad des Kollagens in einer heilenden Wunde korreliert also in gewissen physiologischen Bereichen direkt mit dem Gewebe- pO_2 (35,36,38,39,40).

Beim Erwachsenen bildet die chronische Hypoxie einen wesentlichen Stimulus für eine Angiogeneese (11,44,45,46). Um die Kapillardichte im Gewebe zu erhöhen, ist jedoch andererseits ein steiler Sauerstoffgradient vom Wundrand zum -zentrum nötig. Wie oben bereits beschrieben, geht die Angiogeneese vom gut oxygenierten Wundrand mit niedrigen Laktatwerten aus. Die Gefäßaussprossung erfolgt entlang des Gradienten in Richtung auf das hypoxische und mit hohen Laktatwerten belastete Wundgebiet (25,26,47). Obwohl einige Angiogeneesefaktoren besonders durch eine niedrige Sauerstoffspannung getriggert werden, findet die stärkste Antwort auf diesen Proliferationsreiz jedoch in hyperoxischen Venolen des Wundrandes statt (25,26,36,48). Der Grund hierfür ist noch Gegenstand der Forschung. Ein hoher pO_2 scheint jedoch die Antwort auf angiogenetische Faktoren zu verstärken.

Wird letztlich das Sauerstoffangebot erhöht und über diesen Mechanismus eine Gewebematrix geschaffen, kann auch die Kapillardichte zunehmen (44,45,46,48). Die Gewebeoxygenierung wird somit nachhaltig verbessert. So wurde z. B. im Tiermodell in vorbestrahlten Geweben nach einer HBO-Behandlung eine 8-9fach höhere Kapillardichte nachgewiesen als bei nichtbehandelten Kontrolltieren (44,45).

Im hypoxischen Knochen werden durch eine HBO-Therapie sowohl die Osteoklasten als auch die Osteoblasten aktiviert (49). Die HBO ermöglicht daher bei hypoxiebedingten Problemen im Bereich des Knochengewebes sowohl einen vermehrten Abbau nekrotischen Materials durch eine verstärkte Osteoklastentätigkeit als auch eine Knochenremodellierung durch eine sauerstoffinduzierte Osteoblastenaktivierung. Bei freien Knochentransplantaten wurde eine raschere Einheilung beschrieben (50).

Effekte von HBO auf das Immunsystem und auf Bakterien:

Naturgemäß bilden Anaerobierinfektionen oder Infektionen mit aerob-anaerober Mischflora eine Indikation für die HBO-Therapie, da eine direkte bakterizide Wirkung gegenüber anaeroben Erregern erzielt wird. Die bakterizide Wirkung gegenüber gasbildenden Clostridien (*Clostridium perfringens* u.a.) ist gut belegt (7,8,51,52,53). Darüber hinaus wird

die Produktion des von diesen Erregern gebildeten α -Toxins durch die HBO-Therapie unterdrückt (7,8,51). Neben der beschriebenen bakteriziden Wirkung ist eine bakteriostatische Wirkung gegenüber Escherichia Coli-, Staphylokokken- und Pseudomonas-Stämmen bekannt (54,55,56). Eine indirekte Wirkung findet sich auch bei Aerobierinfektionen, da die Phagozytoseaktivität von Granulozyten sauerstoffabhängig und daher in hypoxischen Geweben vermindert ist (57,58). Durch eine suffiziente Reoxygenierung wird die Phagozytose durch Granulozyten angeregt und eine effektivere Infektabwehr bzw. -sanierung erzielt (3,5,11,28,46,59). Zusätzlich ist hyperbarer Sauerstoff in der Lage, die Wirkung von Antibiotika auf Mikroorganismen zu verstärken (7,60,61).

Eine immunmodulierende Wirkung von hyperbarem Sauerstoff wird aus der Erkenntnis postuliert, daß durch erhöhte Sauerstoffpartialdrücke sowohl die Funktion als auch die Anzahl von Lymphozyten verändert werden (62,63). Ein nachgewiesener Effekt auf mononukleäre Antikörper kann als Erklärungsansatz für positive Effekte der HBO-Therapie bei Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielen (64,65).

Grundlagen der HBO bei CO-Vergiftung:

Kohlenmonoxid (CO) hat eine im Vergleich zu Sauerstoff sehr viel höhere Bindungsaffinität zum Hämoglobin, so daß es Sauerstoff kompetitiv vom Hämoglobin verdrängt. Die Folge ist eine Blockade des Hämoglobins für den Sauerstofftransport zu den Zellen. Auf die gleiche Weise kommt es zu intrazellulären Schäden durch eine Blockade der Hämoproteine der Atmungskette. Umgekehrt gelingt es, durch eine extreme Erhöhung des Sauerstoffangebotes das CO über denselben kompetitiven Mechanismus von den Sauerstoffbindungsstellen zu verdrängen (3,5,7,8,66,67,68,69).

Effekte der hyperbaren Sauerstofftherapie

- Verlängerung der Diffusionsstrecke für Sauerstoff, d. h. es werden weiter von der Kapillare entfernt liegende Gewebsbereiche erreicht und oxygeniert
- antiödematöse Wirkung durch Vasokonstriktion ohne die Folge einer ischämischen Hypoxie
- Verkleinerung von Gasblasen nach Gasembolie oder Dekompressionserkrankung
- Bakterizidie gegenüber anaeroben Erregern und Inaktivierung ihrer Toxine
- kompetitive Verdrängung von Kohlenmonoxid (CO) vom Hämoglobin und damit schnellere Elimination
- Aktivierung der Fibroblastenproliferation und Kollagensynthese
- Osteoklastenaktivierung und Osteoneogenese
- Angioneogenese (indirekt)
- Aktivierung von Leukozyten und Makrophagen

Literatur:

1. Somers, L. H.: Diving physics. In: Bove, A. A., J. C. Davis (Hrsg.): Diving Medicine. Saunders, Philadelphia, S. 9, 1990
2. Scheid, P.: Physik der Gase. In: Klinker R., S. Silbernagl (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie. Thieme, Stuttgart, S. 216, 1994
3. Oriani, G., M. Michael, A. Marroni, C. Longoni: Physiology and pathophysiology of hyperbaric oxygen. In: Oriani G., A. Marroni, F. Wattel (Hrsg.): Handbook on Hyperbaric Medicine. Springer, Berlin, S. 1, 1996
4. Nunn, J. F.: Oxygen. In: Nunn, J. F.: Nunn's Applied Respiratory Physiology. Butterworth-Heinemann, London, S. 255, 1993
5. Camporesi, E. M., M. F. Mascia, S. R. Thom: Physiological principles of hyperbaric oxygenation. In: Oriani, G., A. Marroni, F. Wattel (Hrsg.): Handbook on Hyperbaric Medicine. Springer, Berlin, S. 35, 1996
6. Hammarlund, C.: The physiologic effects of hyperbaric medicine. In: Kindwall, E. P. (Hrsg.): Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing, Flagstaff, S. 17, 1995
7. Tibbles, P. M., J. S. Edelsberg: Hyperbaric-oxygen therapy. N. Engl. J. Med., 334:1642, 1996
8. NHLBI Workshop Summary: Hyperbaric oxygenation therapy. Am. Rev. Respir. Dis., 144:1412, 1991
9. Ellsworth, M. L., R. N. Pittman: Arterioles supply oxygen to capillaries by diffusion as well as by convection. Am. Physiol. Soc. 1990, H1240-H1243
10. Krogh, A.: Anatomie und Physiologie der Capillaren. Springer, Berlin, S. 221, 1929
11. Rabkin J. M., T. K. Hunt: Infection and oxygen. In: Davis J.C., T. K. Hunt: Problem wounds. Elsevier, New York, S. 1, 1988
12. Nylander, G., D. Lewis, H. Nordström, J. Larsson: Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. Plast. Reconstruct. Surg., 76:596, 1985
13. Hordnes, C., I. Tyssebotn: Effect of high ambient pressure and oxygen tension on organ blood flow in conscious trained rats. Undersea Biomed. Res., 12:115, 1985
14. Muhvich, K. H., M. R. Piano, R. A. M. Myers, J. L. Ferguson, L. Marzella: Hyperbaric oxygenation decreases blood flows in normal and septic rats. Undersea Biomed. Res., 19:31, 1992
15. Bergö, G. W., I. Tyssebotn: Cerebral blood flow distribution during exposure to 5 bar oxygen in awake rats. Undersea Biomed. Res., 19:339, 1992
16. Norman, J. N., J. R. Shearer, A. J. Napper, I. M. Robertson, G. Smith: Action of oxygen on the renal circulation. Am. J. Physiol., 227:740, 1974
17. Cason, B. A., J. A. Wisneski, R. A. Neese, W. C. Stanley, R. F. Hickey, C. B. Shnier, E. W. Gertz : Effects of high arterial oxygen tension on function, blood flow distribution, and metabolism in ischemic myocardium. Circulation, 85:828, 1992
18. Savitt, M. A., J. S. Rankin, J. R. Elberry, C. H. Owen, E. M. Camporesi: Influence of hyperbaric oxygen on left ventricular contractility, total coronary blood flow, and myocardial oxygen consumption in the conscious dog. Undersea & Hyperb. Med., 21:169, 1994
19. Mc Miller, J. D., A. Ledingham, W. B. Jennett: Effects of hyperbaric oxygen on intracranial pressure and cerebral blood flow in experimental cerebral oedema. J. Neurosurg. Psychiat., 33:745, 1970
20. Zamboni, W. A., A. C. Roth, R. C. Russell, B. Graham, H. Suchy, J. O. Kucan: Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. Plast. Reconstr. Surg., 91:1110, 1993
21. Bouachour, G., P. Cronier, J. P. Gouello, J. L. Toulemonde, A. Talha, P. Alquier: Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. J. Trauma, 41(2):333, 1996
22. Strauss, M. B., A. R. Hargens, D. H. Gershuni: Reduction of skeletal muscle necrosis using intermittent hyperbaric oxygen in a model compartment syndrome. J. Bone Joint Surg., 65A:656,
23. Zamboni, W. A., H. P. Wong, L. L. Stephenson: Effect of hyperbaric oxygen on neutrophil concentration and pulmonary sequestration in reperfusion injury. Arch. Surg., 131:756, 1996
24. Kleij van der, A. J.: Which role for HBO-Therapy in the prevention of reperfusion injury? In: Marroni, A., G. Oriani, F. Wattel (Hrsg.): Proceedings of the XXII. International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine. Milano, Italy Sept. 4.-8., S. 677, 1996
25. Hunt, T. K.: The physiology of wound healing. Ann. Emerg. Med. 17:1265, 1988
26. Silver, I. A.: The physiology of wound healing. In: Hunt T.K. (Hrsg.). Wound Healing and Wound Infection: Theory and Surgical Practice. Appleton-Century-Crofts, New York, S. 11 1980
27. Jonsson, K., J. A. Jensen, W. H. Goodson III, H. Scheuenstuhl, J. West, H. Williams-Hopf, T.K. Hunt: Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. Ann. Surg.: 605, 1991
28. Niinikoski, J.: The effect of oxygen supply on wound healing and formation of experimental granulation tissue. Acta Physiol. Scand. 334:1,1969
29. Niinikoski, J., F. Gottrup, T. K. Hunt: The role of oxygen in wound repair. In: Janssen, H., R. Raaman, J. I. S. Robertson (Hrsg.): Wound healing. Wrightson Biomedical Publishing, S. 165, 1991
30. Hunt, T. K., P. Twomey, B. Zederfeldt et al.: Respiratory gas tension and pH in healing wounds. Am. J. Surg. 114:302,1967
31. Silver, I. A.: The measurement of oxygen tension in healing tissue. In: Herzog, H. (Hrsg.): Progress in Respiration Research. Karger, Basel, S. 124, 1969

32. Vihermaan, T., J. Kivisaan, J. Niinikoski: Effect of changes in inspired oxygen tension on wound metabolism. *Ann. Surg.* 1979;370, 1974
33. Davis, J. C., C. J. Buckley, P. O. Barr: Compromised Soft tissue wounds: correction of wound hypoxia. In: Davis, J. C., T. K. Hunt TK (Hrsg.) *Problem wounds. The role of oxygen.* Elsevier, New York, S. 143, 1988
34. Hunt, T. K., M. Linsey, G. Grislis et al.: The effect of different ambient oxygen tensions on wound infection. *Ann. Surg.* 181:35, 1976
35. Hunt, T. K., M. P. Pai: The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 135:561, 1979.
36. Siddiqui, A., R. D. Galiano, D. Connors et al.: Differential effects of oxygen on human dermal fibroblasts: acute versus chronic hypoxia. *Wound Rep. Reg.* 4:211, 1996
37. Winter, G. D., D. J. D. Perins: Effects of hyperbaric oxygen treatment on epidermal regeneration. In: Wada, J., T. Iwa (Hrsg.): *Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine.* Baillere, London, S. 363, 1970
38. Prockop, D. J., K. I. Kivirikko, L. Tuderman, N. A. Guzman: The biosynthesis of collagen and its disorders. *N. Engl. J. Med.* 301:13 u. 77, 1979
39. Hutton, J. J., A. L. Tappel, S. Udenfriend: Cofactor and substrate requirements of collagen proline hydroxylase. *Arch. Biochem.* 118:231, 1967
40. Stephens, F. O., T. K. Hunt: Effect of changes in inspired oxygen and carbon dioxide tensions on wound tensile strength. *Ann. Surg.* 173:515, 1971
41. Herenberger, K., K. Brismar, L. Folke, G. Kratz: Dose-dependent hyperbaric oxygen stimulation of human fibroblast proliferation. *Wound Rep. Reg.* 5:147, 1997
42. Anderson, L. H. B. Wilson, R. F. Herring, W. J. Mehm: Influence of intermittent hypoxia on hypoxic fibroblasts. *J. Hyperbaric Med.*, 7:103, 1992
43. Criswell, D. W., W. J. Mehm: Effects of hyperbaric oxygen and growth factor on fibroblast infiltration in mice. *J. Hyperbaric Med.*, 7:19, 1992
44. Knighton, D. R., I. A. Silver, T. K. Hunt: Regulation of wound-healing angiogenesis - effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery*, 90:262, 1981
45. Marx, R. E., W. J. Ehler, P. Tayapongsak, L. W. Pierce: Relationship of oxygen dose to angiogenesis introduction in irradiated tissue. *Am. J. Surg.*, 160: 519, 1990
46. Niinikoski, J., T. K. Hunt, J. E. Dunphy: Oxygen supply in healing tissue. *Am. J. Surg.*, 123:247, 1990
47. Niinikoski, J., C. Henghan, T. K. Hunt: Oxygen tensions in human wounds. *J. Surg. Res.* 12:77, 1972
48. Ketchum, S. A., A. N. Thomas, A. D. Hall: Angiographic studies of the effects of hyperbaric oxygen on burn wound revascularization. In: Wada, J., T. Iwa (Hrsg.): *Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine.* Williams and Wilkins, Baltimore, S. 388, 1969
49. Garrett, I. R., B. F. Boyce, R. O. C. Oreffo, L. Bonewald, J. Poser, G. R. Mundy: Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest.*, 85:632, 1990
50. Sawai, T., A. H. Niimi, H. Takahashi, M. Ueda: Histologic study of the effect of hyperbaric oxygen therapy on autogenous free bone grafts. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 54:975, 1996
51. Hill, G. B., S. Osterhoud: Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. I. In-vitro studies. *J. Infect. Dis.*, 125:17, 1972
52. van Unnik, A. J. M.: Inhibition of toxin production in clostridium perfringens in vitro by hyperbaric oxygen. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 31:181, 1965
53. Kaye, D.: Effect of hyperbaric oxygen on clostridia in vitro und in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 124:360, 1967
54. Mader, J. T., G. L. Brown, J. C. Guckian, C. H. Wells, J. A. Reinarz: A mechanism for amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J. Infect. Dis.*, 142:915, 1980
55. Bertoye, A., J. F. Bolot, C. Roussel-Argenson, C. Rousset, P. Vincent: Action inhibitrice de l'oxygène hyperbare (O.H.B.) sur le développement des bactéries aérobies. I. Comparaison des effets de l'O.H.B. à 2 atmosphères absolues, sur 3 espèces bactériennes de type métabolique différent. *C. R. Séances Soc. Biol. Fil.*, 164: 2309, 1970
56. Park, M. K., K. H. Muhvich, R. A. M. Myers, L. Marzella: Hyperoxia prolongs the aminoglycoside-induced postantibiotic effect in pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35:691, 1991
57. Mehm, W. J., M. Pimsler, L. H. Anderson: Effects of hypoxia on phagocytic and adherence functions in splenic macrophages. *J. Hyperbaric Med.*, 6:33, 1991,
58. Ginaldi, L., L. Pilotti, S. Sacchetti, R. Laurenti, F. Pizzuto, D. Valdarnini: Modification of immune parameters after hyperbaric oxygen treatment in healthy volunteers. *J. Hyperbaric Med.*, 6:25, 1991
59. Hußmann, J., D. Hebebrand, D. Erdmann, A. Roth, J. O. Kucan, J. Moticka: Lymphozyten-Subpopulationen in Milz und Blut nach frühzeitigem Wunddebridement und akuter/chronischer Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 28:103, 1996
60. Knighton, D. R., B. Halliday, T. K. Hunt: Oxygen as an antibiotic - the effect of inspired oxygen on infection. *Arch. Surg.*, 119:199, 1984
61. Boehm, D. E., K. Vincent, O. R. Brown: Oxygen toxicity inhibition of amino acid biosynthesis. *Nature*, 262:418, 1976
62. Hansbrough, J. F., J. G. Piacentine, B. Eiseman: Immunosuppression by hyperbaric oxygen. *Surgery*, 87:662, 1980

63. Gadd, M. A., D. S. Mc. Clellan, T. S. Neuman, J. F. Hansbrought: Effect of hyperbaric oxygen on murine neutrophil and T-lymphocyte functions. *Crit. Care Med.*, 18:974, 1990
64. Bitterman, N., H. Bitterman, A. Kinarty, Y. Melamed, N. Lahat: Effect of single exposure to hyperbaric oxygen on blood mononuclear cells in human subjects. *Undersea & Hyperb. Med.*, 20:197, 1993
65. Piepmeier, E.: Hyperbaric pharmacology update: Modulation of immune response. *Hyperbaric medicine update*, August 1996.
66. Tetzlaff, K., E. Bettinghausen, W. Urbach: Akute Kohlenmonoxid-Vergiftung - Indikation für hyperbaren Sauerstoff. *Anästhes. Intensivmed.* 36:336, 1995
67. Dreyer, K.-H., D. Peusch-Dreyer: Die Kohlenmonoxidvergiftung - Reizthema der Notfallmedizin. *Notfallmed.*, 22:335, 1996
68. Thom, S. R., R. L. Taber, I. Mendiguren, J. M. Clark, K. R. Hardy, A. B. Fisher: Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: Prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann. Emer. Med.*, 25:474, 1995
69. Rowe, H. A., P. L. Martin, I. S. Longmuir: Synthesis of cytochrome P-450 in isolated liver cells during exposure to hyperoxia. *Undersea Biomed. Res.*, 11:185, 1984