

Aus dem Institut für Experimentelle Medizin
Sektion Maritime Medizin
(Leiter: Prof. Dr. Andreas Koch)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Einfluss von Hyperoxie auf das Endothel und die diastolische Funktion des Menschen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Thomas Wunderlich
aus Berlin
Kiel, 2020

Aus dem Institut für Experimentelle Medizin
Sektion Maritime Medizin
(Leiter: Prof. Dr. Andreas Koch)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Einfluss von Hyperoxie auf das Endothel und die diastolische Funktion des Menschen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Thomas Wunderlich
aus Berlin
Kiel, 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Koch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johann Peter Kultz-Buschbeck

Tag der mündlichen Prüfung: 26.08.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 01.07.2021

gez.: Prof. Dr. med. Andreas Koch

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	I-II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1. EINLEITUNG	1
1.1. Hintergrund	1
1.2. Fragestellung	2
2. PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	4
2.1. Physiologie der Diastole	4
2.2. Zelluläre Ebene der Herzmechanik	5
2.3. Grundlagen zur diastolischen Dysfunktion	5
2.3.1. Einteilung und Definition der diastolischen Dysfunktion	5
2.3.2. Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion	7
2.4. Grundlagen zur HBO-Therapie	7
2.5. Grundlagen zum Immersionslungenödem (Taucherlungenödem)	10
2.6. Grundlagen zur Endothelfunktion	12
2.7. Die Rolle von Stickstoffmonoxid (NO) bei der Vasodilatation	13
2.8. Pathophysiologie der endothelialen Dysfunktion	14
2.9. Die natriuretischen Peptide	14
2.9.1. Natriuretische Peptide zur Diagnose der diastolischen Dysfunktion	16
3. MATERIAL UND METHODEN	16
3.1. Einführung	16
3.2. Studienaufbau	17
3.3. Charakterisierung der Studienpopulation	19
3.4. Ablauf der Studie	19
3.4.1. Echokardiographie	20
3.4.2. Flussvermittelte Vasodilatation (FMD)	24
3.4.3. BNP und Troponin	27

3.5. Statistik	28
4. ERGEBNISSE	28
4.1. Herz-Kreislauf-Parameter	28
4.1.1. Blutdruck	28
4.1.2. Herzfrequenz	28
4.2. Echokardiographie	29
4.3. Flussvermittelte Vasodilatation (FMD)	36
4.4. Laborergebnisse	38
5. DISKUSSION	39
5.1. Einfluss von Hyperoxie auf die Herzfrequenz und den Blutdruck	39
5.2. Einfluss von Hyperoxie auf die myokardiale diastolische Funktion	41
5.3. Einfluss von Hyperoxie auf die globale Herzfunktion	48
5.4. Einfluss von Hyperoxie auf die Flow Mediated Dilatation (FMD)	51
5.5. Einfluss von Hyperoxie auf die natriuretischen Peptide und Troponin	53
5.6. Relevanz der Ergebnisse im klinischen Kontext	55
5.7. Limitationen der Studie	57
6. ZUSAMMENFASSUNG	58
7. LITERATURVERZEICHNIS	61
8. ANHANG	79
8.1. Danksagung	79
8.2. Curriculum vitae	80
8.3. Publikationen	81

Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
BPM	<i>Beats Per Minute</i>
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat (<i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>)
CO	Herzzeitvolumen (<i>Cardiac Output</i>)
CW-Doppler	kontinuierlicher Doppler (<i>Continuous Wave Doppler</i>)
cTNI	cardiales Troponin I
DT	Dezelerationszeit
EF	Ejektionsfraktion
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
FMD	flussvermittelte Vasodilatation (<i>Flow Mediated Dilatation</i>)
HBO	hyperbare Oxygenation
HF	Herzinsuffizienz (<i>Heart Failure</i>)
HF _r EF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HF _{mr} EF	Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HF _p EF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
IPE	Immersionslungenödem (<i>Immersion Pulmonary Edema</i>)
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	freie hochreaktive Stickstoffradikale
ONOO ⁻	Peroxinitrit-Anion
PW-Doppler	gepulster Doppler (<i>Pulsed Wave Doppler</i>)
ROS	freie hochreaktive Sauerstoffradikale
SV	Schlagvolumen
TDI	Gewebedoppler (<i>Tissue Doppler Imaging</i>)
UPTD	Einheit zur Messung der Lungentoxizität (<i>Unit Pulmonary Toxicity Dose</i>)
WHO	<i>World Health Organisation</i>

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Zur Therapie von hypoxischen bzw. hypoxämischen Zuständen hat Sauerstoff in vielen Bereichen der klinischen und präklinischen Medizin, insbesondere in der Notfall- und Intensivmedizin, einen großen Stellenwert (1–3). Nichtsdestotrotz wird die Anwendung von Sauerstoff in einigen klinischen Situationen zunehmend kontrovers diskutiert (4–11). Den vielen Vorteilen wie der einfachen Durchführbarkeit, schnellen Verfügbarkeit, dem geringen technischen Aufwand, der kostengünstigen Bereitstellung, steht auch ein Nachteil, nämlich die mitunter erhebliche Hyperoxie, mit nicht zu vernachlässigbaren Nebenwirkungen gegenüber. So führt hyperoxie-induzierter oxidativer Stress beispielsweise zu akuter ZNS-Toxizität, chronischen Lungenschäden und DNA-Schäden (7, 12–23).

In vielen Bereichen der Medizin findet Sauerstoff als Therapeutikum eine breite Anwendung, dabei wird jedoch eine z.T. deutliche Hyperoxie in Kauf genommen, z.B. während der Behandlung von Problemwunden mittels hyperbarer Oxygenation (HBO) und vor allem in der Tauchmedizin. So konnte bewiesen werden, dass HBO das Alpha-Toxin von Clostridien unterdrückt, die Leukozytenfunktion unterstützt, die Zerstörung von anaeroben Bakterien fördert, das weitere Bakterienwachstum hemmt, Antibiotika in ihrer Wirkung verstärkt und in schlecht vaskularisiertem Gewebe die Wundheilung unterstützt (24–26).

Allerdings führt Hyperoxie mitunter zu erheblichen Effekten am Herz-Kreislauf-System. Bereits in den Sechziger und Siebziger Jahren konnte belegt werden, dass es nach Anwendung von Sauerstoff, durch einen erhöhten Tonus des Parasympathikus, zu einer deutlichen Bradykardie kommt (27–29), was wiederum einen Abfall der kardialen Auswurfleistung (*cardiac output*) bedingt (30). Aktuellere Studien konnten dies belegen und zeigten auch die zugrunde liegenden Mechanismen auf:

Hyperoxie führt durch periphere Vasokonstriktion zu einer Aktivierung des arteriellen Barorezeptorenreflexes mit nachfolgender vagaler Stimulation und gleichzeitiger Hemmung des Sympathikus, was wiederum die Bradykardie bedingt (31–35).

Die bei Hyperoxie entstehenden Superoxidradikale reagieren mit dem endothelialen Stickstoffmonoxid (NO) zu Peroxynitrit, das letztendlich über eine NO-Verarmung zu einer hyperoxisch bedingten Vasokonstriktion bzw. zu einer Beeinträchtigung der NO-abhängigen Vasodilatation führt (17, 36–38).

1.2. Fragestellung

Hyperoxie spielt neben den oben genannten Aspekten in der Medizin auch beim Freizeittauchen sowie beim militärischen oder beruflichen Tauchen in Folge der heute teilweise üblichen hyperoxischen Gaszusammensetzung eine große, wenn auch bisher noch nahezu unberücksichtigte Rolle. In modernen Gesellschaften gewinnt das Tauchen zunehmend an Bedeutung. Polizei, Feuerwehr und Militär besitzen eigene Taucherstaffeln. Arbeitstaucher werden bei verschiedenen Unterwasserarbeiten benötigt, aber auch Freizeit- und Sporttauchen nimmt seit den fünfziger Jahren einen zunehmend höheren Stellenwert ein. Tauchverbände und -vereine melden stetigen Zuwachs. Durch die wachsende Popularität des Sporttauchens gibt es auch immer mehr ältere Tauchanfänger. Im Zuge der Kommerzialisierung wird leider weniger auf Ausbildung und körperliche Fitness Wert gelegt. Durch die immer besser werdende Möglichkeit, Reiseziele auf beinahe dem gesamten Globus zu erreichen, durch vermehrten Wohlstand und Freizeit, sowie einer großen Zahl kommerzieller Anbieter an den Urlaubsorten wird das Tauchen für nahezu jedermann möglich (39).

Taucher setzen sich aufgrund der Druckbelastung unter Wasser hyperbaren Bedingungen aus. Dabei werden in diesem Trendsport seit einigen Jahren auch im Hobbybereich immer häufiger sauerstoffangereicherte Atemgase wie z.B. *SafeAir* mit ca. 30 % Sauerstoffanteil oder Nitrox, ein Atemgasgemisch aus Stickstoff und Sauerstoff mit einem höheren Sauerstoffanteil als normale Luft, in der Regel zwischen 32 % und 40 %, angeboten. Die Verwendung solcher Atemgase soll die Aufsättigung des Körpers mit Stickstoff während des Tauchganges minimieren, um die Verweildauer unter Wasser zu verlängern, die Dekompressionszeiten zu verkürzen und das Risiko einer Dekompressionserkrankung senken. Das bedeutet aber, dass bei 40 m Wassertiefe, die heute zunehmend auch von ambitionierten Amateurläufern angestrebt wird, Sauerstoffpartialdrücke von ca. 1,5 bar erreicht werden, wobei vielen Tauchern nur die Gefahren der Stickstoffabsättigung bewusst sind und die Toxizität des Sauerstoffs weitgehend vernachlässigt wird.

Während die grundlegenden, einleitend bereits geschilderten Wirkungen hoher Sauerstoffkonzentrationen auf das Herz-Kreislaufsystem weitgehend bekannt sind, sind die Erkenntnisse über hyperoxische Effekte auf das Myokard selbst und besonders auf die myokardiale Compliance begrenzt und in der Literatur zum Teil widersprüchlich dargestellt. Sowohl Mak et al. und Weaver et al. zeigten in ihren Untersuchungen, dass Hyperoxie die kardiale Compliance negativ beeinflusst (40, 41). Obad et al. publizierten 2007 den protektiven Effekt von oralen Antioxidantien auf tauchinduzierte Veränderungen am kardiovaskulären System. Kernaussage dieser Studie war, dass Tauchen mit Pressluft mit einer Reduktion der kardialen Auswurfleistung und arteriellen endothelialen Funktion einhergeht (38). Weaver et al.

schlussfolgerten, dass elektiv geplante HBO-Therapien bei Patienten mit verminderter Ejektionsfraktion (EF) oder Herzinsuffizienz zu vermeiden seien (41). Auch Hansel et al. empfahlen, Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen besonders sorgsam für HBO-Behandlungen oder Tauchaktivitäten auszuwählen (42). Eine weitere Studie belegte ebenfalls, dass infolge tauchinduzierter Hyperoxie linksventrikuläre Dilatation und diastolische Dysfunktion auftraten (35), die im Extremfall zu kardialer Dekompensation und Taucherlungenödem führen könnten. Aber auch gegenteilige Aussagen zur diastolischen Dysfunktion unter Hyperoxie wurden bereits publiziert. So demonstrierte eine Studie aus dem Jahr 2008 eine Verbesserung der myokardialen, diastolischen Funktion nach HBO (43).

Widersprüchliche Aussagen finden sich auch über die Wirkung der Hyperoxie auf das Gefäßendothel. Mehrere Arbeiten konnten eine Beeinträchtigung der Endothelfunktion nach Hyperoxie belegen (36–38, 44, 45). Jedoch konnten Li et al. nachweisen, dass es bei Patienten, welche sich einer koronaren Stentimplantation unterzogen, zu einer Verbesserung der flussvermittelten Vasodilatation (FMD, siehe Kapitel 3.4.2) nach hyperbarer Oxygenierung mit 2 bar reinem Sauerstoff über 80 Minuten kam (46).

Vor diesem Hintergrund der nicht eindeutig geklärten Hyperoxie-Effekte erscheint es aus tauchmedizinischer Perspektive von besonderem Interesse, die Bedeutung der Hyperoxie-Effekte bei diastolischer Dysfunktion und arterieller Hypertonie vor allem für Risikopatienten abzuklären. Da die Inzidenz der diastolischen Dysfunktion (47) und arteriellen Hypertonie (48, 49) bei älteren Patienten zunimmt, ist es gerade bei diesen, klinisch oft unauffälligen Patienten, wichtig zu wissen, inwieweit gerade ältere Tauchanfänger in ihrer Physiologie belastet und evtl. sogar überlastet werden könnten. Zu bedenken ist für dieses Kollektiv, dass in der Literatur gerade bei ihnen vermehrt über Fälle eines Taucherlungenödems berichtet wurde (50–54). Aufgrund der mitunter kontroversen Literatur zur Wirkung von Hyperoxie auf das Myokard bzw. Endothel des Menschen war es daher Ziel dieser Arbeit, den Einfluss von Hyperoxie auf Parameter der myokardialen Compliance und der Compliance peripherer Gefäße zu untersuchen und das Ausmaß etwaiger altersbedingter Unterschiede zu bestimmen.

Hierzu sollte die Frage geklärt werden, ob erhebliche Hyperoxie, wie sie beim Tauchen, in der HBO-Therapie oder in der Notfall- und Intensivmedizin auf den Organismus einwirkt, zu unerwünschten Effekten auf die myokardiale Compliance und die arterielle Endothelfunktion führen kann. Da ein vorbestehender arterieller Hypertonus einer der Hauptgründe für die Entstehung der diastolischen Dysfunktion (55) ist, war es zudem das Ziel, im Rahmen dieser Fragestellung besonders den tauchmedizinischen Aspekt zu beleuchten, um herauszufinden, inwieweit sich gerade bei dieser Population durch die unter anderem hyperoxisch bedingte weiter progrediente Compliancestörung am Myokard ein Taucherlungenödem entwickeln könnte.

2. Pathophysiologische Grundlagen

Nach den Ausführungen im ersten Kapitel zum Hintergrund dieser Arbeit, werden im folgenden Abschnitt die pathophysiologischen Grundlagen näher beleuchtet. Dazu wird sowohl auf die Physiologie und Pathophysiologie des Herzens, als auch des Endothels eingegangen und der wichtige tauchmedizinische Aspekt des Immersionslungenödems (IPE) erklärt.

2.1. Physiologie der Diastole

Bezogen auf den linken Ventrikel beinhaltet der traditionelle Begriff Diastole definitionsgemäß den Teil des Herzzyklus, welcher mit dem Schluss der Aortenklappe beginnt und mit dem Schluss der Mitralklappe endet (56). Allerdings liegt der eigentliche Beginn der Diastole unter physiologischen Bedingungen weit vor dem Ende der Systole. Ist die linksventrikuläre Kontraktilität schwer eingeschränkt, kann der Prozess der Diastole sogar schon vor Öffnung der Aortenklappe beginnen (57). Galderisi definierte eine normale linksventrikuläre diastolische Funktion als die Kapazität des linken Ventrikels, ein Füllungsvolumen aufzunehmen, das es seinerseits ermöglicht, ein adäquates Schlagvolumen bei niedrigen Drücken zu generieren (58).

Die Diastole lässt sich in vier Phasen unterteilen (59):

1. Isovolumetrische Relaxation: Diese Phase dauert zwischen dem Ende der systolischen Auswurfphase bzw. dem Schluss der Aortenklappe und der Öffnung der Mitralklappe. Während dieser Phase kommt es zu einem steilen Abfall des linksventrikulären (LV) Druckes, wobei jedoch das LV-Volumen konstant bleibt. Dieses Intervall ist der aktiven LV-Relaxation zuzuschreiben und zu einem geringen, variablen Teil dem elastischen Zurückfedern der Herzmuskelfasern.
2. Schnelle LV-Füllung: Diese Phase beginnt, wenn der Druck im LV unter den des linken Vorhofes (LA) fällt und die Mitralklappe sich öffnet. Während dieser Zeit wird das Blut beschleunigt, wobei dessen Maximalgeschwindigkeit direkt zur Größe des atrioventrikulären Druckunterschiedes proportional ist. Es stoppt, wenn dieser Druckgradient ausgeglichen ist. Diese Phase beschreibt eine komplexe Interaktion zwischen der LV-Saugpumpe (= aktive Relaxation) und den viskoelastischen Fähigkeiten des Myokards (= Compliance)

3. Diastase: in dieser Periode sind der LA- und LV-Druck annähernd gleich und die Füllung des LV wird durch den Fluss aus den Pulmonalvenen aufrechterhalten.
4. Atriale Systole: Hier findet die atriale Kontraktion statt, sie endet mit dem Schluss der Mitralklappe. Diese Phase ist sehr von der Compliance des LV abhängig, wird aber auch durch den perikardialen Widerstand, der atrialen Kraft und der atrio-ventrikulären Synchronität bestimmt.

2.2. Zelluläre Ebene der Herzmechanik

Auf zellulärer Ebene kommt es durch die Hydrolysierung von Adenosintriphosphat (ATP) zur Lösung der Aktin-Myosin-Verbindungen, die Sarkomere entspannen sich und die Diastole beginnt. Dazu muss es zu einem Abfall der zytoplasmatischen Kalziumkonzentration durch Lösung von Kalzium vom Troponin C-Komplex kommen. Für diesen Vorgang ist die Ca^{2++} -ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums (SERCA-2) von herausragender Bedeutung, sie macht die Wiederaufnahme von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum möglich. Dabei ist es bemerkenswert, dass dieser Vorgang bei einigen Zellen bereits beginnt, während andere noch aktiv kontrahiert sind. Das bedeutet, dass es auf zellulärer Ebene schon zu einem Beginn der Diastole gekommen sein kann, während der LV-Druck noch weiter ansteigt. Da dieser gesamte Prozess energieabhängig ist, ist es umso verständlicher, dass es bei ischämischen Zuständen zu einer Störung der Diastole kommen kann (60).

2.3. Grundlagen zur diastolischen Dysfunktion

2.3.1. Einteilung und Definition der diastolischen Dysfunktion

Bereits in den 80er Jahren wurden Patienten mit Herzinsuffizienz und guter systolischer Funktion definiert. In dieser Zeit existierte bezüglich der Pathophysiologie und der Erforschung der Herzinsuffizienz eine klare Trennung zwischen systolischer und diastolischer Funktionsstörung (61). Klinisch lässt es sich meist nur schwer zwischen systolischer und diastolischer Funktionsstörung unterscheiden, vielmehr haben Patienten mit systolischer Funktionsstörung oft auch eine diastolische Funktionsstörung und umgekehrt (62–64). Es gibt jedoch auch Patienten, bei denen eine isolierte diastolische Funktionsstörung vorliegt. Hierfür kann z.B. die hypertrophe Kardiomyopathie, die kardiale Amyloidose oder die konstriktive Perikarditis verantwortlich sein (65, 66). Diese Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Funktionsstörung spielt tatsächlich auch in der alltäglichen Anästhesiologie und Intensivmedizin eine große Rolle. So muss gerade im perioperativen Bereich bei

hämodynamischer Instabilität differentialdiagnostisch immer auch an eine diastolische Funktionsstörung gedacht werden (67).

Schon eine asymptomatische diastolische linksventrikuläre Funktionsstörung kann von klinischer Bedeutung sein, da sie bereits die Vorstufe einer Herzinsuffizienz darstellt. Die diastolische Dysfunktion gehört definitionsgemäß zu drei Kriterien, die erfüllt sein müssen, um die Diagnose Herzinsuffizienz (HF) zu stellen. Ein weiteres Kriterium sind Symptome/ typische klinische Zeichen einer HF (z.B. Unterschenkelödeme) und als drittes Kriterium die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) in Prozent. Gemäß der Definition der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2016 unterscheiden sich somit drei Entitäten der Herzinsuffizienz (68):

1. Herzinsuffizienz (HF) mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF: < 40 %) (HFrEF)
2. HF mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (EF: 40 % bis 49 %) (HFmrEF)
3. HF mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)

Gemäß dieser Einteilung kann bei Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion trotz nur mittelgradig eingeschränkter oder sogar erhaltener Ejektionsfraktion bereits eine Herzinsuffizienz vorliegen (Tab. 1).

	<i>Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)</i>	<i>Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion (HFmEF)</i>	<i>Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)</i>
Kriterien	1 Symptome ± Anzeichen ¹	Symptome ± Anzeichen ¹	Symptome ± Anzeichen ¹
	2 LVEF < 40 %	LVEF 40 - 49 %	LVEF > 50 %
	3	1. erhöhte Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide 2. mindestens eins der folgenden zusätzlichen Kriterien: a.) relevante strukturelle Herzerkrankung (linksventrikuläre Hypertrophie und/ oder linksatriale Vergrößerung) b.) diastolische Dysfunktion	

¹ In den frühen Stadien der HF (insbesondere bei HFpEF) und bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sind möglicherweise keine Anzeichen vorhanden.
² BNP 35pg/ml und/ oder NT-proBNP 125 pg/ml

▲ Tabelle 1: Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mittlerer (HFmEF) und reduzierter (HFrEF), modifiziert nach (69)

Bisher konnte in Interventionsstudien lediglich für Patienten mit HFrEF eine Senkung der Mortalität und Morbidität gezeigt werden (68). Für Patienten mit HFpEF existieren nach wie

vor keine spezifischen Therapien, welche die Mortalität signifikant senken (70). Daraus ergibt sich eine erhöhte Morbidität, sodass diese Patienten die Hospitalisationsraten erhöhen und enorme Kosten für das Gesundheitswesen verursachen.

2.3.2. Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion

Während der Diastole kommt es zu einer passiven elastischen Relaxation des LV. Kommt es zu einer abnormalen Relaxation oder zu einer Verminderung der Compliance des linken Ventrikels wird von einer diastolischen Funktionsstörung gesprochen. Es kommt zu einer Beeinträchtigung der Füllung des LV während der Diastole (60, 62). Nach Gilbert und Glantz kommt es zu einer diastolischen Funktionsstörung, wenn bereits ein geringer Anstieg des enddiastolischen Volumens zu einem schnellen Anstieg des enddiastolischen Druckes führt (71).

Auf zellulärer Ebene gibt es zahlreiche, häufig altersabhängige Prozesse, welche zu einer gestörten Relaxation bzw. abnehmenden Compliance führen (64, 72, 73) und regelrecht in einen circulus vitiosus münden: Hierbei steht vor allem das Kalzium im Vordergrund. Es kommt durch eine Abnahme der SERCA-2-Aktivität – und Konzentration zu einem verminderten Re-Uptake von Kalzium während der Diastole und somit zu einer Störung der aktiven Relaxation (74, 75). Die Hemmung der SERCA-2 führt zu einer erhöhten Aktivität von Phospholamban, welches auf die SERCA-2 inhibierend wirkt (76). Weiterhin kommt es durch eine Verminderung des β -Rezeptor-abhängigen Abbaus von Phospholamban zu einer gesteigerten Phospholambanaktivität. Aufgrund von Veränderungen in der extrazellulären Matrix (durch eine Abnahme der absoluten Myozytenzahl) und vermehrter Einlagerung von Kollagen kommt es zusätzlich zu einer Abnahme der ventrikulären Compliance (64, 72, 73, 77).

2.4. Grundlagen zur HBO-Therapie

Als hyperbare Oxygenation (HBO) wird eine Therapiemethode bezeichnet, bei der zwei grundlegende Bedingungen erfüllt sein müssen:

1. die Atmung von 100 % Sauerstoff
2. die Therapie muss unter einem Umgebungsdruck stattfinden, der den Atmosphärendruck auf Meereshöhe (ca. 1 bar) übersteigt, wobei dieser dann üblicherweise dem zwei-bis dreifachen Atmosphärendruck entspricht (78, 79)

Hieraus folgt, dass mit der HBO-Therapie im Blut ein Sauerstoffpartialdruck erreicht wird, welcher unter normobaren Bedingungen selbst bei reiner Sauerstoffatmung nicht erreicht werden kann.

Ende des 19. Jahrhunderts wurden erste Versuche zur Therapie mit Sauerstoff und Luft unter Überdruck durch Paul Bert und J. Lorraine-Smith durchgeführt, in der dritten Dekade des 20. Jahrhunderts und während des 2. Weltkrieges machten die amerikanische und britische Marine Versuche zur Dekompression bei Kampftauchern (80). Die moderne HBO-Therapie geht jedoch auf die Amsterdamer Chirurgen Boerema und Brummelkamp zurück. Diese publizierten in den 60'iger Jahren Studien über den Einsatz von HBO in der Intensivmedizin. Die wohl spektakulärste Publikation („*life without blood*“) zu diesem Thema beschäftigte sich mit der Möglichkeit, einen Organismus mithilfe von physikalisch gelöstem Sauerstoff auch ohne Hämoglobin am Leben zu erhalten (81).

Unter normalem Umgebungsdruck von 1 bar sind etwa 97 % des Sauerstoffs an Hämoglobin gebunden. Dieser chemisch gebundene Anteil kann nur noch unwesentlich weiter gesteigert werden. Durch die HBO-Therapie wird der physikalisch gelöste Anteil erheblich gesteigert. Dadurch werden Sauerstoffpartialdrücke von mehr als 2000 mmHg im arteriellen Blut und von etwa 400 mmHg im Gewebe erreicht. Der Anteil des physikalisch im Blut gelösten Sauerstoffs steigt unter hyperbaren Bedingungen von 0,3 ml/dl auf 6,8 ml/dl (bei 3 bar). Diese Menge wäre für den Organismus theoretisch ausreichend, um den Sauerstoffbedarf in Ruhe zu decken, ohne das dafür Hämoglobin nötig wäre (81).

Zu den Indikationen der HBO-Therapie gehören neben dem klassischen Tauchunfall auch andere Krankheitsbilder (siehe Kapitel 1.1.), bei denen ein erhöhter Sauerstoffpartialdruck ein zentraler Bestandteil der Therapie ist (z.B. Kohlenmonoxidintoxikation, Infektionserkrankungen, septische Wunden, die mit einer erheblich eingeschränkten nutritiven Perfusion des Gewebes einhergehen oder Gasgangrän). Als führende internationale Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin veröffentlicht die *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS, <http://www.uhms.org>) regelmäßig eine aktualisierte Liste von Indikationen zur HBO (Abbildung 1).

1. Luft- oder Gasembolie
- 2a. Kohlenmonoxidvergiftung
- 2b. Kohlenmonoxidvergiftung mit Komplikationen durch Zyanidvergiftung
3. Clostridiale Myositis und Myonekrose (Gasgangrän)
4. Crush-Verletzung, Kompartmentsyndrom und andere akute traumatische Ischämien
5. Dekompressionskrankheit
- 6a. Zentraler Verschluss der A. retinalis
- 6b. Verbesserung der Heilung bei ausgewählten Problemwunden
7. Schwere Anämie
8. Intrakranieller Abszess
9. Nekrotisierende Weichteilinfektionen
10. (therapieresistente) Osteomyelitis
11. Strahlenschäden (Weichteil- und Knochennekrose)
12. Kompromittierte Transplantate und Lappen
13. Akute Brandverletzung
14. Akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust

▲ Abbildung 1: Indikationen zur HBO-Therapie gemäß Empfehlungen der Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS, <http://www.uhms.org>, Abruf am 15.05.20)

Eine hyperbare Sauerstoffbehandlung muss in speziellen medizinischen Behandlungszentren durchgeführt werden. Eine einzelne Therapie dauert je nach gewähltem Behandlungsschema zwischen einer Stunde und bis zu sieben Stunden. Je nach Indikation kann die HBO-Therapie mehrfach wiederholt werden. Bei manchen Behandlungsschemata sind sog. Sauerstoffpausen von 5 – 10 Minuten Dauer vorgesehen, in denen die Patienten Umgebungsluft atmen. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der Sauerstofftoleranz (82). In der Gesamtsicht wird die HBO heute meist in lebensbedrohlichen Notfallsituationen oder bei erheblicher Gefährdung des Erhalts oder der Funktion einer Extremität eingesetzt. Wenn auch die HBO-Therapie in diesen Situationen meist erfolgreich ist, muss jedoch auch mit dem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden.

Bezüglich der Nebenwirkungen einer Druckkammerbehandlung wird zwischen akuten und chronischen Effekten unterschieden.

Als wichtigste akute Nebenwirkung gilt der sauerstoffinduzierte Krampfanfall (Paul-Bert-Effekt). Patienten mit bekanntem Anfallsleiden, mit erhöhter oder erniedrigter Körpertemperatur oder einer ZNS-Verletzung haben ein erhöhtes Risiko. Generell besteht ab einem Sauerstoffpartialdruck von ca. 1,2 bar ein erhöhtes Risiko in der Druckkammer einen Krampfanfall zu erleiden und nimmt mit weiterer Drucksteigerung exponentiell zu (83–86). Weiterhin kann es akut zu Barotraumen aller luftgefüllten Hohlräume (z.B. Ohr, Zahn, Nasennebenhöhlen, Lunge) des Körpers kommen. Einige Arbeiten beschreiben reversible Visusveränderungen und in Einzelfällen das Auftreten einer Katarakt (87–89).

Als wichtigste chronische Nebenwirkung nach repetitiver hyperbarer Therapie gilt die chronische Lungenveränderung. Hierbei kommt es zu einem fibrotischen Umbau von Lungengewebe. Um diese Effekte auf die Lunge abbilden zu können wurde die *Unit Pulmonary Toxicity Dose* (UPTD) definiert (13). Diese besitzt die Dimension 1, wenn eine Minute 100 % Sauerstoff auf normalem atmosphärischem Druck (1 bar) geatmet wird. Eine Behandlung in der Druckkammer nach US-Navy-Tabelle 6 entspricht einer UPTD von 645. Weiterhin kann es bei chronischer hyperbarer Exposition zu dysbaren Osteonekrosen oder auch DNA-Veränderungen kommen (22, 80, 90).

2.5. Grundlagen zum Immersionslungenödem (Taucherlungenödem)

Im Jahre 1969 wurde erstmals von Bond-Taylor et al. ein Fall von einem Immersionslungenödem (IPE) bei einer über Bord gegangenen Frau publiziert (91). Dabei bezeichnet der Begriff Immersion das Ein- bzw. Untertauchen des Körpers in Wasser. Erst zwanzig Jahre später sprach Wilmshurst von einem kälte-induzierten Lungenödem bei Tauchern und Schwimmern. Seine Hypothese war es, dass es durch die Kombination von erhöhter Nachlast (verursacht durch Kälte) und erhöhter Vorlast (durch Immersion mit konsekutiv erhöhtem intrathorakalem Druck) zu einem vorübergehenden Abfall der kardialen Auswurfleistung kommt. Dies führt letztlich zu einem IPE (50).

Klinisch zeigt sich das IPE binnen 10 – 30 Minuten nach Beginn der Immersion mit schwerer Kurzatmigkeit, Hustenanfällen und Zeichen eines Lungenödems (z.B. bilaterale Rasselgeräusche) (92). In ca. 50 % der Fälle kann sich blutig-schaumiges Sputum (Hämoptysen) manifestieren (51, 93, 94). Weiterhin berichten Taucher mit einem IPE über Brustschmerz, Müdigkeit, Benommenheit bis hin zur Bewusstlosigkeit. Zudem kann die Sauerstoffsättigung erniedrigt sein (92, 94). Hervorzuheben ist, dass Erkrankungen wie die Dekompressionserkrankung, Asthma bronchiale, kardiale Erkrankungen oder auch die Aspiration von Salzwasser ein IPE verschleiern können bzw. diese Erkrankungen auch immer als Differentialdiagnose mit in Betracht gezogen werden müssen (95).

Die Häufigkeit eines IPE's wird zwischen 1,1 – 1,8 % angegeben (51, 92, 96). In der Literatur finden sich mehrere Risikofaktoren, ein IPE zu entwickeln. Eine Fallkontrollstudie von Henckes et al. aus dem Jahr 2019 konnte anhand einer Auswertung von 88 Fällen zeigen, dass vor allem Ältere (über 50 Jahre), Frauen, Tauchtiefen > 20 m, die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika, Einnahme einer Dauermedikation (vor allem Blutdrucksenker), körperliche Anstrengung vor oder während des Tauchganges das Risiko

erhöhen, ein IPE zu erleiden (97). Andere Autoren zählen arteriellen Hypertonus (50, 96, 98, 99), Kardiomyopathien (vor allem Stresskardiomyopathien wie Takotsubo oder auch Broken-Heart-Syndrom) (100), Herzrhythmusstörungen (100), Herzklappenerkrankungen (100), kleine Lungenvolumina (100), Tauchen in kaltem Wasser (50, 51, 101) und Hyperhydratation (96, 102) ebenso zu den Risikofaktoren. Aus unklaren Gründen scheinen besonders gut trainierte Ausdauersportler besonders gefährdet zu sein. Möglicherweise spielt hier eine durch das Ausdauertraining hervorgerufene ventrikuläre Hypertrophie die entscheidende Rolle. Insbesondere die spezielle Atemtechnik der Schwimmer und das stoßweise Einatmen mit hoher Kraft führt zu einem „negative-pressure breathing“ und erhöht damit das Risiko ein IPE zu erleiden weiter (93, 103, 104). Aber auch Personen mit kardialen Vorerkrankungen wie systolischer oder diastolischer Dysfunktion und linksventrikulärer Hypertrophie durch arteriellen Hypertonus sind gefährdet (50, 92, 98).

Die Entstehung eines IPE ist multifaktoriell, pathophysiologisch grundlegend für ein IPE ist eine durch Immersion bedingte Umverteilung von peripherem Blut nach zentral. Dies führt zu einer Erhöhung der Vorlast und einer pulmonalarteriellen Druckerhöhung und kann letztlich sogar zu einer stressbedingten Verletzung pulmonaler Kapillargefäße führen, wie ich unten ausführen werde. Erschwerend kommt hinzu, dass sich durch Immersion die Vorlast steigert. Darüber hinaus führt Kälte über eine Sympathikusaktivierung zu einer peripheren Vasokonstriktion und damit zu einer Nachlasterhöhung, die körperliche Anstrengung zu einer Erhöhung des pulmonalen Blutflusses und -druckes. Durch diese Faktoren (Immersion, Kälte, Anstrengung) allein oder in Kombination kommt es zu einer Zunahme des pulmonalen Gefäßvolumens, des zentralen Venendruckes und zu einer Abnahme der pulmonalen Compliance (97). Vor allem durch die erhöhte Umverteilung des Blutes nach zentral kommt es zu einem linearen Anstieg des rechtsventrikulären Schlagvolumens. Ist unter diesen Umständen das linksventrikuläre Schlagvolumen z.B. durch erhöhte Nachlast (durch Sympathikusaktivierung bei Kälte oder Stress) und linksventrikuläre Hypertrophie vermindert, führt dieses Missverhältnis zwischen rechtem und linkem Ventrikel zu erhöhten pulmonalen Kapillardrücken (54). Übersteigt der linksatriale Druck Werte von 18 – 25 mmHg, führt dies zu elektronenmikroskopisch sichtbaren, senkrecht laufenden Rissen an der extrem dünnen kapillaren Endothelschicht der Blut-Luft-Schranke (105–107). Rote Blutzellen und Eiweiß (vor allem Albumin) strömen nun durch diese Risse hindurch in die Alveolen und führen letztlich zum Lungenödem (106). Durch einen gerichteten Ionentransport wird diese Flüssigkeit nach und nach aus den Alveolen wieder abtransportiert. In kalter Umgebung wird dieser Mechanismus jedoch weitgehend blockiert und das Alveolarepithel kann die Ödemflüssigkeit vor allem aus den distalen Lungenabschnitten nur unzureichend entfernen.

Trägt der Taucher einen sogenannten Nasstauchanzug, können alle oben genannten Effekte noch weiter verstärkt werden, weil ein solcher die Atemmechanik weiter einschränken kann (108, 109). Der dargestellte pathophysiologische Ablauf gewinnt eine zusätzliche pathologische Bedeutung auf dem Weg zum IPE, wenn der Betroffene additiv eine vorübergehende myokardiale Dysfunktion zeigt (110) und diese auch noch durch die Kombination mit einer Hyperoxie aggraviert wird (40).

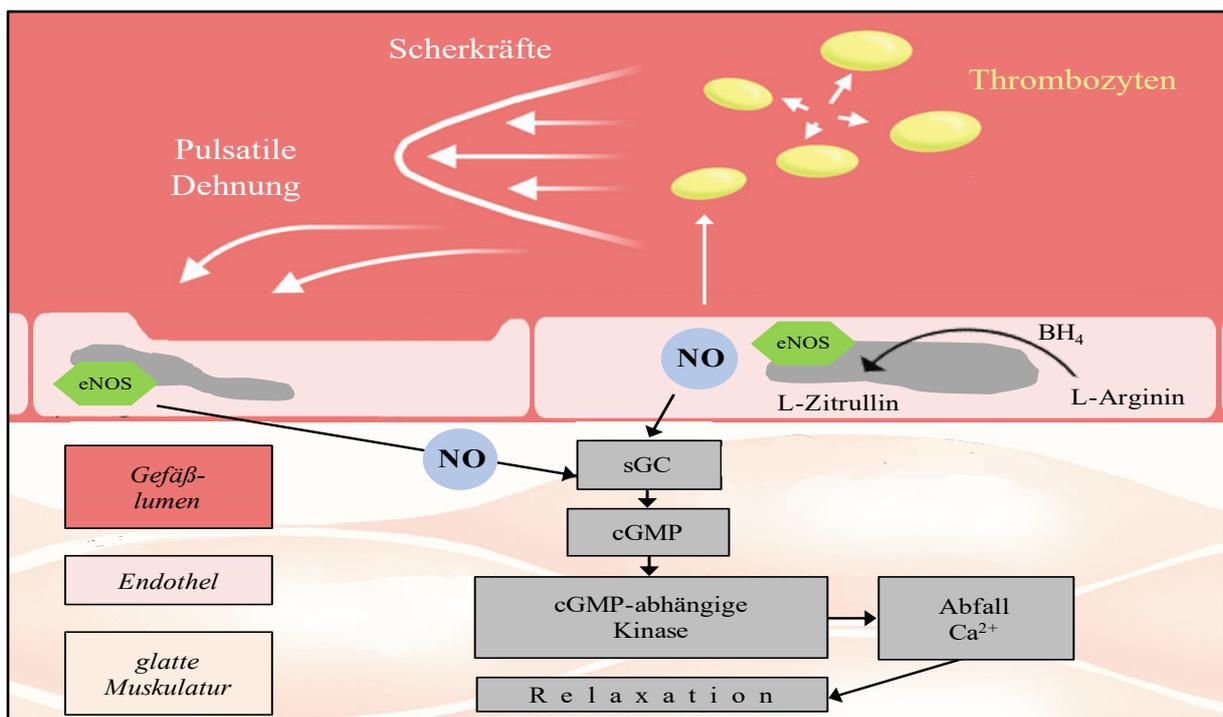
2.6. Grundlagen zur Endothelfunktion

Das Gefäßendothel bildet die innere Auskleidung der Blutgefäße. Dieses Gewebe kontrolliert mehrere Aspekte der vaskulären Homöostase, wie die Plättchenaggregation, die Gerinnung, die Atherogenese, Entzündungsreaktionen, die Hämorheologie und den oxidativen Stress, indem es vasodilatativ wirksame Substanzen wie z.B. Prostazyklin und das Radikal Stickstoffmonoxid (NO) oder Vasokonstriktoren wie Angiotensin II und Endothelin freisetzt (111–114). Werden diese Funktionen gestört, wird von endothelialer Dysfunktion gesprochen.

Es ist bekannt, dass das Lebensalter ein unabhängiger Risikofaktor ist, um eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden. Mehr als 90 % Fälle von arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Schlaganfall ereignen sich im Alter jenseits von 40 Lebensjahren (115, 116). All diese kardiovaskulären Erkrankungen führen zu einer Abnahme der Compliance peripherer Gefäße bzw. zu einer Beeinträchtigung der Endothelfunktion (117–119). Die endotheliale Dysfunktion tritt im Frühstadium der Atherosklerose auf und zeigt sich klinisch über eine verminderte Aktivität der NO als Störung der endothelabhängigen Vasodilatation (120). Sie ist somit das erste klinisch fassbare Substrat der Artherosklerose. Es gilt durch die Framinghamstudie als nachgewiesen, dass die kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus von entscheidender Bedeutung sind (121, 122). Diese genannten Risikofaktoren führen über die Induktion einer endothelialen Funktionsstörung zu einer progredienten Arteriosklerose (123–126). Ebenso ist bekannt, dass Hyperoxie zu einer akuten endothelialen Funktionsstörung führt. Durch O₂-bedingten oxidativen Stress kommt es, über die Bildung von Peroxynitrit, zu einer verminderten Freisetzung von NO, was zu einer endothelialen Dysfunktion führt (36–38). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieser Dysfunktion hat sich die Messung der Fluss-vermittelten Vasodilatation (FMD) etabliert. Hierbei handelt es sich um eine non-invasive, sonographische Methode, mit der an der Brachial-, Radial- oder Femoralarterie, die Endothelfunktion untersucht werden kann. Diese Diagnosetechnik wurde erstmals 1992 von Celermajer et al. vorgestellt (127).

2.7. Die Rolle von Stickstoffmonoxid (NO) bei der Vasodilatation

In den Endothelzellen wird aus der Aminosäure L-Arginin mithilfe der endothelialen NO-Synthase (eNOS) NO gebildet. Ein wichtiger Co-Faktor ist dabei das Tetrahydrobiopterin. In hohen Konzentrationen wirkt NO antiinflammatorisch, antiproliferativ und somit antiatherosklerotisch. Außerdem führen Scherkräfte des Blutstromes entlang des Endothels bzw. dessen pulsatile Dehnung als physikochemische Stimuli ebenso zu einer NO-Freisetzung (114). Das NO entfaltet seine gefäßerweiternde Potenz, indem es in die glatte Gefäßmuskulatur diffundiert und die lösliche Form der Guanylatzyklase aktiviert. Dadurch entsteht zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), welches als Second Messenger eine cGMP-abhängige Kinase aktiviert. Durch einen Abfall der intrazellulären Kalziumkonzentration kommt es letztlich zur Vasodilatation. Glyceroltrinitrat vermag es, NO freizusetzen und somit über o.g. Mechanismus eine Relaxation des Gefäßes herbei zu führen. Zur besseren Darstellung der zugrunde liegenden Vorgänge sind diese in Abbildung 2 dargestellt.



▲ **Abbildung 2: Mechanismus der endothelabhängigen Relaxation von Gefäßen durch Stickstoffmonoxid (NO); NO wird im Endothel durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) aus L-Arginin mithilfe des Co-Faktors Tetrahydrobiopterin (BH₄) gebildet. NO gelangt in das Gefäßlumen, hemmt dort die Thrombozytenaggregation und somit die Freisetzung von vaskonstriktorisch wirksamen Substanzen wie Serotonin und Thromboxan. Dies führt zu einer indirekten Herabsetzung des Gefäßtonus. NO diffundiert ebenso in die glatte Gefäßmuskulatur und aktiviert die lösliche Form der Guanylatzyklase (sGC), daraus entsteht das cyclische Guanosin-Monophosphat (cGMP), welches als „second messenger“ eine cGMP-abhängige Kinase aktiviert, welche die intrazelluläre Kalziumkonzentrationen absenkt und zur Relaxation führt.**
modifiziert nach (114)

2.8. Pathophysiologie der endothelialen Dysfunktion

Die Aktivierung verschiedener Oxidasen (NOS, NO_x, NADPH-Oxidase, Xanthin-Oxidase, Cyclooxygenase, Cytochrom-P450, mitochondriale Atemkettenenzyme) führt durch Formation von freien hochreaktiven Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffradikalen (NOS) zu oxidativem Stress in der Gefäßwand. Diese freien Radikale reagieren mit NO, wodurch es zu einer NO-Verarmung in den Gefäßen kommt. Bei dieser Reaktion entsteht als hochreaktives Reaktionsprodukt Peroxynitrit (ONOO⁻), welches durch Aktivierung von Oxidasen und Inaktivierung antioxidativer Enzyme zu zusätzlichem oxidativem Stress führt (128). Durch die Entkopplung der NO-Synthase kommt es durch die ROS zu einer hyperoxischen Vasokonstriktion und einer Beeinträchtigung der NO-abhängigen Vasodilatation (129). Letztlich führt eine Chronifizierung all dieser Umstände in den Prozess der Atherosklerose, da es durch zusätzliche Inhibierung der Prostazyklinsynthese und der löslichen Guanylatzyklase zu einer dauerhaften Steigerung des Gefäßtonus kommt. Dies führt hierbei noch zusätzlich zu einer Beschleunigung der Atherosklerose, weil es durch die vaskuläre NO-Verarmung zu einer gesteigerten Plättchenaggregation, Thromboxan- und Serotoninfreisetzung (weitere Steigerung der Vasokonstriktion), Proliferation glatter Muskelzellen sowie Exprimierung von Adhäsionmolekülen in den Endothelzellen kommt (130).

Beweisend für diese Theorie gilt, dass sich durch die Gabe von hochdosiertem Vitamin C (1 – 3 g oral bzw. intravenös) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, KHK, arterieller Hypertonie oder chronischen Rauchern alle Zustände der endothelialen Dysfunktion verbessern lassen (131–136). Obad et al. konnten 2007 zeigen, dass sich dieser Effekt auch bei tauchinduzierter Hyperoxie nachweisen lässt (38). Der Konsum von dunkler Schokolade führte durch die darin enthaltenen antioxidativ wirksamen Flavonoide (137) bei Apnoetauchern ebenfalls zu einer Verbesserung der Endothelfunktion (138).

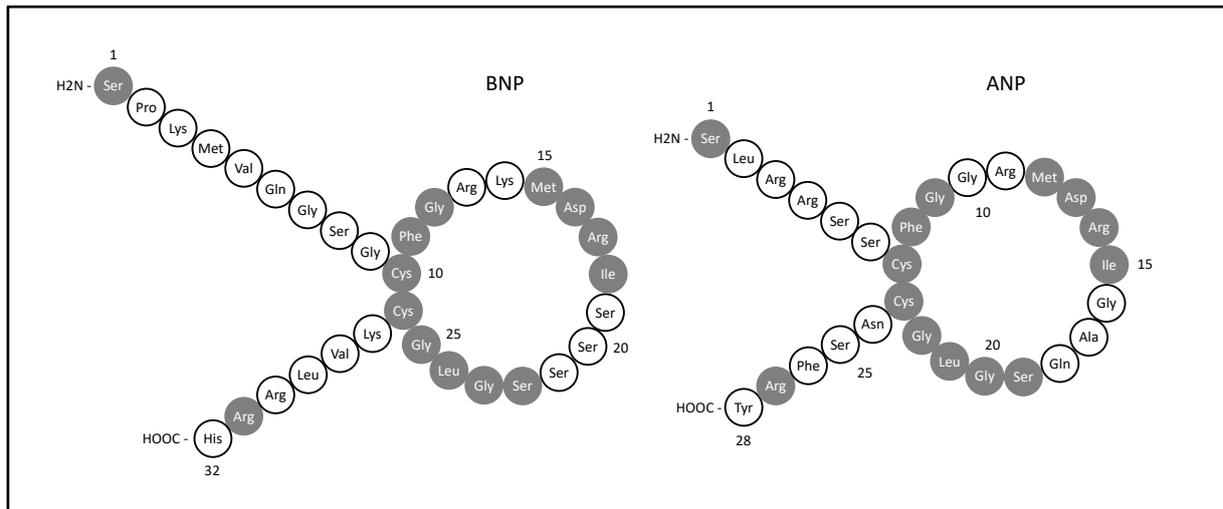
Ein hyperoxisch bedingter Abfall der Cyclooxygenase in Endothelzellen, welcher zu einer Verarmung von gefäßerweiterndem Prostaglandin führt, ist ein weiterer möglicher Mechanismus, eine endotheliale Dysfunktion auszulösen (139).

2.9. Die natriuretischen Peptide

Bereits in den fünfziger Jahren bestand der Verdacht, dass das Herz auch eine endokrine Rolle haben könnte. Henry et al. fand heraus, dass es durch eine Vorhofdehnung zu einer verstärkten Diurese kommt (140). Allerdings dauerte es noch fast 30 Jahre, bis de Bold die endokrine Funktion des Herzens beweisen konnte. Er verabreichte Ratten atriale Myozyten und es zeigte sich eine akut gesteigerte Natriuresis und Diurese (141). Wenig später wurde das Atriale

Natriuretische Peptid (ANP) sowie ein ANP-ähnliches Peptid, das *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), entdeckt (142–144).

Die natriuretischen Peptide bestehen aus 17 Aminosäuren, welche durch eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten zusammengehalten, ein ringförmiges Grundgerüst bilden (Abbildung 3). Weiterhin existieren amino- und carboxyterminale Enden, welche eine unterschiedliche Länge haben, woraus die Polypeptide ANP (28 Aminosäuren) und BNP (32 Aminosäuren) entstehen (145).



▲ **Abbildung 3: Die kardialen natriuretischen Peptide BNP (32 Aminosäuren) und ANP (28 Aminosäuren) sind in ihrer Struktur homolog und bilden einen Ring mit einer Disulfidbrücke. Identische Aminosäuren sind schwarz markiert. modifiziert nach (145)**

Das BNP ist ein Neurohormon, das vor allem von ventrikulären und atrialen Kardiomyozyten gebildet wird. Als Antwort auf eine gesteigerte ventrikuläre oder atriale diastolische Dehnung wird zunächst ein Vorläuferhormon mit 108 Aminosäuren (proBNP) von den Myozyten synthetisiert. Das proBNP wird schließlich in BNP und in ein aminoterminales Fragment (NT-pro-BNP) gespalten. Aufgrund einer Herzinsuffizienz können die Kardiomyozyten einer chronisch erhöhten Dehnung ausgesetzt sein, woraus eine Hochregulation der BNP-Synthese resultiert. Ebenso sind zusätzlich die Freisetzung lokaler parakriner Faktoren, wie Endothelin 1, NO und Angiotensin II mitverantwortlich. Aber auch eine Tachykardie sowie Glucokortikoide können eine Freisetzung von BNP bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz bedingen (146, 147). Dieser Mechanismus zeigt sich auch bei einem Myokardinfarkt, hierbei sind die Myozyten um das Infarktareal einer erhöhten Wandspannung ausgesetzt und es kommt durch lokale Dehnungsmechanismen ebenfalls zu einem Anstieg von BNP (148).

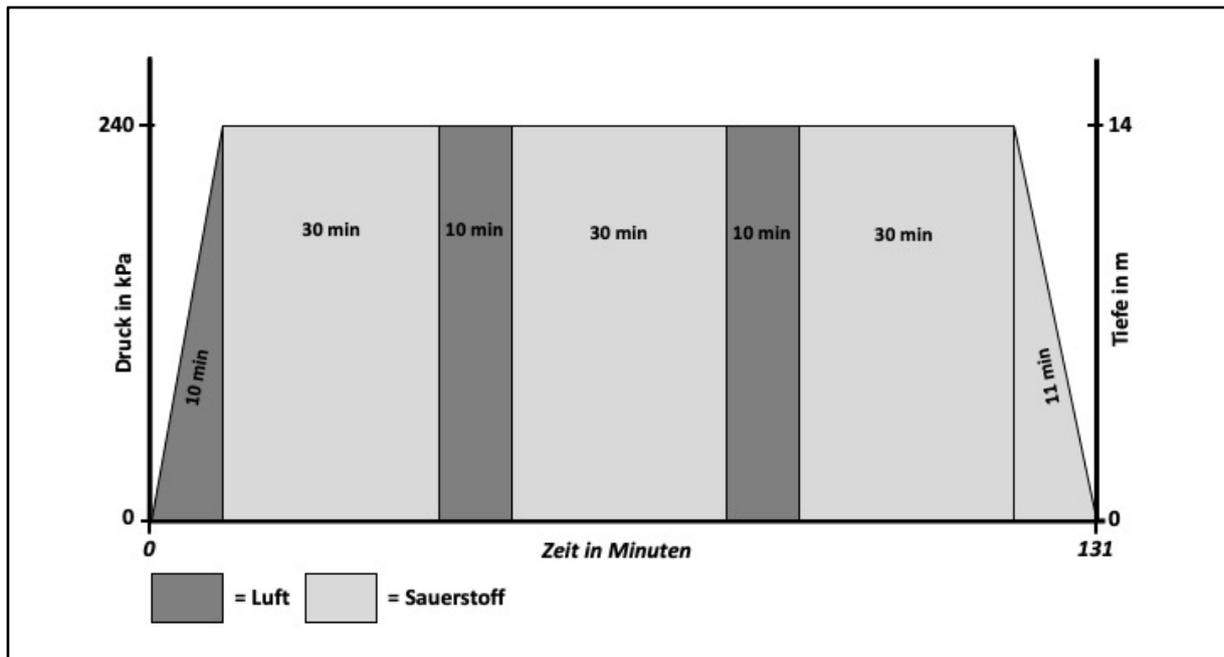
2.9.1. Natriuretische Peptide zur Diagnose der diastolischen Dysfunktion

Bei Patienten mit einer LV-Dysfunktion zeigen sich erhöhte BNP-Spiegel und zwei – bis zehnfach erhöhte NT-pro-BNP Spiegel, während bei gesunden Patienten die Plasmakonzentrationen von BNP und NT-pro-BNP annähernd gleich ist (149). Vermutlich sind hierfür Unterschiede in der renalen Clearance, der kardialen Sekretion oder die vergleichsweise kürzere Halbwertszeit des BNP (22 min *versus* 2 h) verantwortlich (147). Das bedeutet, dass bedeutungsvolle hämodynamische Veränderungen mit einer 2-stündlichen BNP-Konzentrationsbestimmung deutlich valider wiedergegeben werden können als mit dem NT-pro-BNP nur alle 12 Stunden (150, 151). Für die Diagnose der diastolischen Dysfunktion haben beide zusammen, das BNP bzw. das pro-NT-BNP, einen hohen Stellenwert. Beide Parameter korrelieren mit dem echokardiographisch bestimmten Grad der diastolischen Dysfunktion. So zeigen sich erhöhte Peptidkonzentrationen bei sich darstellender verzögerter Relaxation, der Pseudonormalisierung und der Restriktion (63, 152–155). Allerdings muss festgehalten werden, dass bei Patienten mit einer asymptomatischen diastolischen Funktionsstörung der Nutzen der BNP-Bestimmung limitiert ist. In einer von Redfield et al. durchgeführten Studie konnten zwar erhöhte BNP-Werte bei asymptomatischen Patienten mit echokardiographisch gesicherter diastolischer Dysfunktion gefunden werden, geschlussfolgert wird aber, dass BNP nur ein suboptimaler Parameter zum Screening einer asymptomatischen ventrikulären Dysfunktion ist (156).

3. Material und Methoden

3.1. Einführung

In dieser Studie wurden Probanden, ausgehend von Normalbedingungen, mit Sauerstoffpartialdrücken von 2,4 bar (240 kPa) in einer Druckkammer der Firma HAUX exponiert und anschließend auf mögliche Hyperoxieeffekte am Herzen und den Gefäßen untersucht. Dazu wurde ein modifiziertes HBO-Schema nach Marx (157) durchgeführt. Dieses Profil bestand aus drei Intervallen mit je 30 Minuten reiner Sauerstoffatmung, unterbrochen von jeweils 10 Minuten Luftatmung um die Gefahr eines Sauerstoff-induzierten Krampfanfalls zu minimieren. Dabei dauerte die Kompressionsphase bis auf 14 m Tiefe 10 Minuten und die Dekompressionsphase („Auftauchen“) 11 Minuten. Somit ergab sich eine Gesamttherapiedauer von 131 Minuten (Abbildung 4).



▲ **Abbildung 4: Modifiziertes HBO-Therapie-Schema nach Marx, während den jeweils 30-minütigen Phasen der Sauerstoffatmung betrug der Sauerstoffpartialdruck 240 kPa (2,4 bar), während der Sauerstoffpause wurde Luft geatmet, während dieser Phase war der Sauerstoffpartialdruck bei 50 kPa (0,5 bar). Die gesamte Therapiedauer betrug 131 Minuten.**

Die Sauerstoff-Partialdrücke, denen die Probanden ausgesetzt wurden, entsprachen denjenigen, die auch beim Tauchen mit Kreislaufgeräten oder in der HBO-Therapie auftreten können, repräsentieren somit in der Tauchmedizin typische Hyperoxiesituationen. Zur Abschätzung der in der Literatur so kontrovers diskutierten, hierbei auftretenden Hyperoxieeffekte, galt in der hier vorliegenden Studie das Hauptaugenmerk der diastolischen Funktion des Herzens. Hierfür wurden vor allem Parameter der myokardialen Compliance mittels Echokardiographie untersucht. Weiterhin wurde mit einer Ultraschalluntersuchung die flussvermittelte Vasodilatation an der Brachialarterie bestimmt, um nichtinvasiv den Einfluss von Hyperoxie auf die Endothelfunktion zu erfassen. Dieser Versuchsaufbau sollte es ermöglichen, die bislang lediglich aus wenigen Einzelerkenntnissen bestehende verfügbare Datenlage im Zusammenhang zu betrachten.

3.2. Studienaufbau

Insgesamt nahmen 51 männliche Probanden an dieser Studie teil. Die Studie fand in der Druckkammer des Schiffahrtmedizinischen Institutes der Marine in Kronshagen statt (Abbildung 5).



▲ **Abbildung 5: Druckkammer des Schifffahrmedizinischen Institutes der Marine in Kronshagen**

Vor Studienbeginn wurden alle Probanden mündlich und schriftlich über den Ablauf der Studie sowie über Risiken und Nebenwirkungen einer HBO-Therapie aufgeklärt. Es lag ein positives Votum der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität Kiel vom 06. Juni 2012 vor (AZ A 104/12).

Alle Teilnehmer unterzogen sich einer qualifizierten taucherärztlichen Untersuchung (gemäß den Empfehlungen der Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin) und erklärten „tauchfit“ zu sein. Alle Probanden vermieden zwölf Stunden vor Studienbeginn Koffein, Alkohol und/oder Nikotin. Das Mindestalter zur Teilnahme an der Studie betrug 18 Jahre.

Personen über 80 Jahre wurden ebenso ausgeschlossen wie Personen mit Herzrhythmusstörungen, angeborenen oder erworbenen Herzfehlern, Kardiomyopathie, schwerer Atherosklerose oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Weiterhin nahmen keine Personen mit psychiatrischen Diagnosen oder Suchterkrankungen (Drogen, Alkohol) an der Studie teil. Auch Frauen mussten aufgrund möglicher zyklusabhängiger Einflüsse auf die FMD ausgeschlossen werden (158).

3.3. Charakterisierung der Studienpopulation

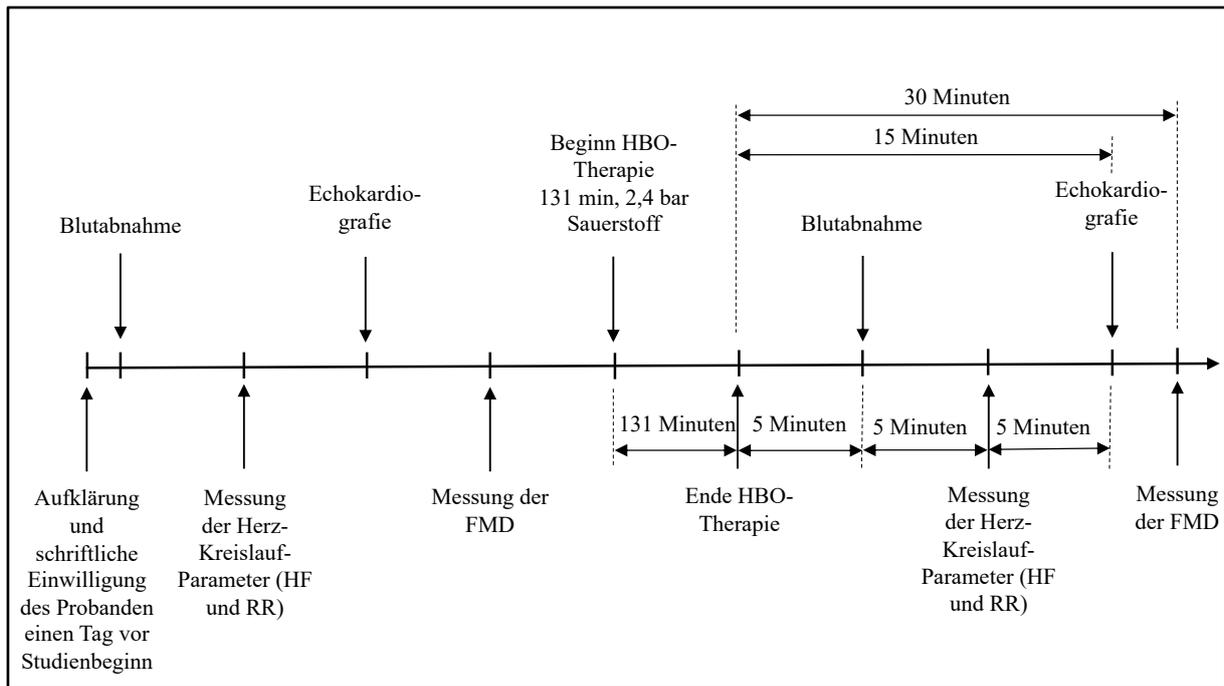
Die Gruppe 1 bestand aus 28 Teilnehmern (26 ± 6 Jahre), Gruppe 2 setzte sich aus 23 Teilnehmern (53 ± 9 Jahre) zusammen. Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren somit vor allem das Alter und in Gruppe 2 zum Teil vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen. Der jüngste Proband war 20 Jahre alt, während der älteste Teilnehmer bereits 62 Jahre alt war. Alle Teilnehmer der Gruppe 1 hatten keine bekannten Vorerkrankungen und trieben zwischen ein bis fünf Mal pro Woche Sport.

In der Gruppe 2 hatten 65,2 % einen arteriellen Hypertonus, wovon 80 % der Probanden regelmäßig eine antihypertensive Medikation verordnet bekamen. Diese wurde 24 h vor Studienbeginn pausiert. Der Rest der Patienten gab an, diese nur unregelmäßig oder gar nicht einzunehmen. Als Hypertoniker galten Patienten, welche vom Hausarzt die Diagnose Arterielle Hypertonie gemäß WHO (159) gestellt bekommen haben. Weitere relevante Vorerkrankungen ließen sich bei den Probanden der Gruppe 2 nicht erheben.

3.4. Ablauf der Studie

Um untersucherabhängige Unterschiede in den echokardiographischen Ergebnissen auszuschließen, wurden alle Echokardiographien und Gefäßdarstellungen vom selben Untersucher durchgeführt. Nach der Untersuchung wurden diese nochmals von einem erfahrenden Echokardiographen begutachtet. Im Falle einer Diskonkordanz wurde vereinbart, die Aufnahmen einem dritten unabhängigen Untersucher der Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie) am UKSH Kiel vorzulegen.

Alle Untersuchungen fanden direkt vor und 15 Minuten (Echokardiographie) bzw. 30 Minuten (FMD) nach HBO-Exponierung in einem ruhigen Raum mit immer gleichbleibender Umgebungstemperatur von 22 °C statt. Es wurde zusätzlich vor jedem Untersuchungsbeginn eine Blutabnahme durchgeführt, die Herzfrequenz (mittels EKG-Ableitung vom Echokardiographiegerät Prosound alpha 7, Aloka®, Hitachi®) und der Blutdruck nach Riva-Rocci am linken Arm gemessen. Der zeitliche Ablauf des Studienprotokolls ist in Abbildung 6 dargestellt.



▲ **Abbildung 6: Darstellung des zeitlichen Ablaufes dieser Studie (nicht maßstabsgerecht)**

3.4.1. Echokardiographie

Für die echokardiographische Untersuchung kamen in der vorliegenden Studie typischerweise mehrere Untersuchungsverfahren zum Einsatz. Dazu gehört das transthorakale 2-D-Bild, womit Bilder in der parasternalen langen und kurzen Achse, im apikalen 2-, 3-, 4- bzw. 5-Kammerblick sowie von subcostal gewonnen werden können. Um zeitliche Abläufe während eines Herzzyklus darstellen zu können, wurde die Darstellung im M-Mode eingesetzt.

Zudem kam der Gewebe-Doppler für die Darstellung der Blutflussgeschwindigkeiten zum Einsatz. Durch den Gewebe-Doppler (*Tissue Doppler Imaging*, TDI) ist es möglich, die Geschwindigkeit der Wandbewegung des Myokards zu messen und dadurch die regionale Myokardfunktion zu beurteilen.

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden mit dem Prosound alpha 7 der Firma Aloka®/ Hitachi® durchgeführt. Nach einer 10-minütigen Ruhephase wurde mit der transthorakalen echokardiographischen Untersuchung mittels eines 2,5 – 5,0 MHz Schallkopfes begonnen. Dazu wurden die Probanden in Linksseitenlage verbracht, um durch Annäherung des Herzens an die Thoraxwand den Abstand zwischen dem Schallkopf und dem Herzen zu minimieren. Außerdem wurde der linke Arm abgespreizt, um die Zwischenrippenräume zu erweitern und eine leichte Oberkörperhochlagerung von 20 – 30 Grad durchgeführt, um die Überlagerung des Herzens durch die Lunge zu vermindern. Durch diese Lagerungsmaßnahmen sollte die bestmögliche Bildqualität erreicht werden. Der Schallkopfes wurde an zwei verschiedenen Orten aufgesetzt:

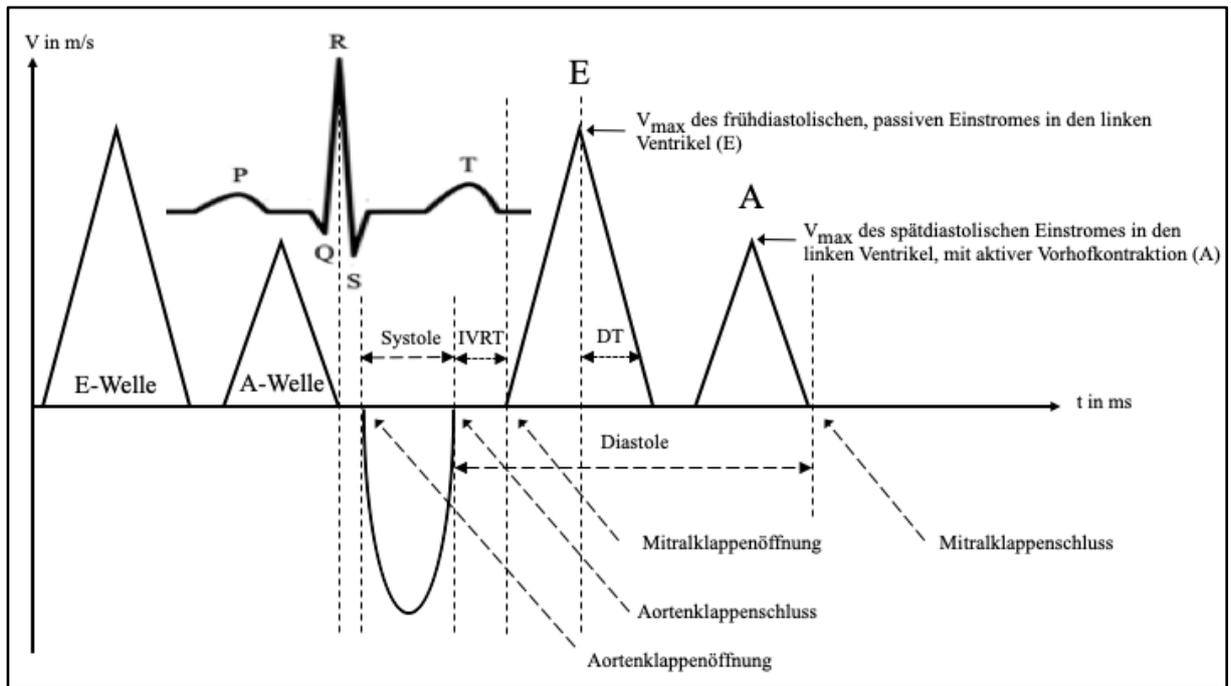
1. Parasternal links zwischen dem 3. und 5. Intercostalraum (Sektorebene parallel zur langen Herzachse, Darstellung in der Längs- als auch, nach Drehung des Schallkopfes um 90° , in der Kurzachse mittels B- bzw. M-Mode-Echokardiographie
2. Apikal im 5. Intercostalraum in der Medioclavicularlinie links

Gemäß den aus dem Jahr 2009 gültigen Empfehlungen zur echokardiographischen Bestimmung der diastolischen Funktion (160) wurden folgende Parameter gemessen (Abbildung 7):

- E (V_{\max} der frühen passiven ventrikulären Füllungsphase)
- A (V_{\max} der späten ventrikulären Füllungsphase bei aktiver Kontraktion des linken Vorhofes und daraus resultierend E/A-Ratio)
- IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit (Zeitintervall zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung)
- DT = Dezelerationszeit (Druckhalbwertszeit des frühen diastolischen transmitralen Einstromes)
- Gewebedoppleraufnahmen des lateralen Mitralklappenringes: e'-Welle als Ausdruck der frühdiastolischen passiven linksventrikulären Füllung sowie die a'-Welle als Ausdruck der spät-diastolischen Vorhofkontraktion und daraus berechnet: e'/a'-Ratio und E/e'-Ratio
- PW-Dopplerprofile der Trikuspidal-, Pulmonal- und Aortenklappe

Zusätzlich dazu wurden weitere Parameter zur Bestimmung der systolischen Funktion erhoben:

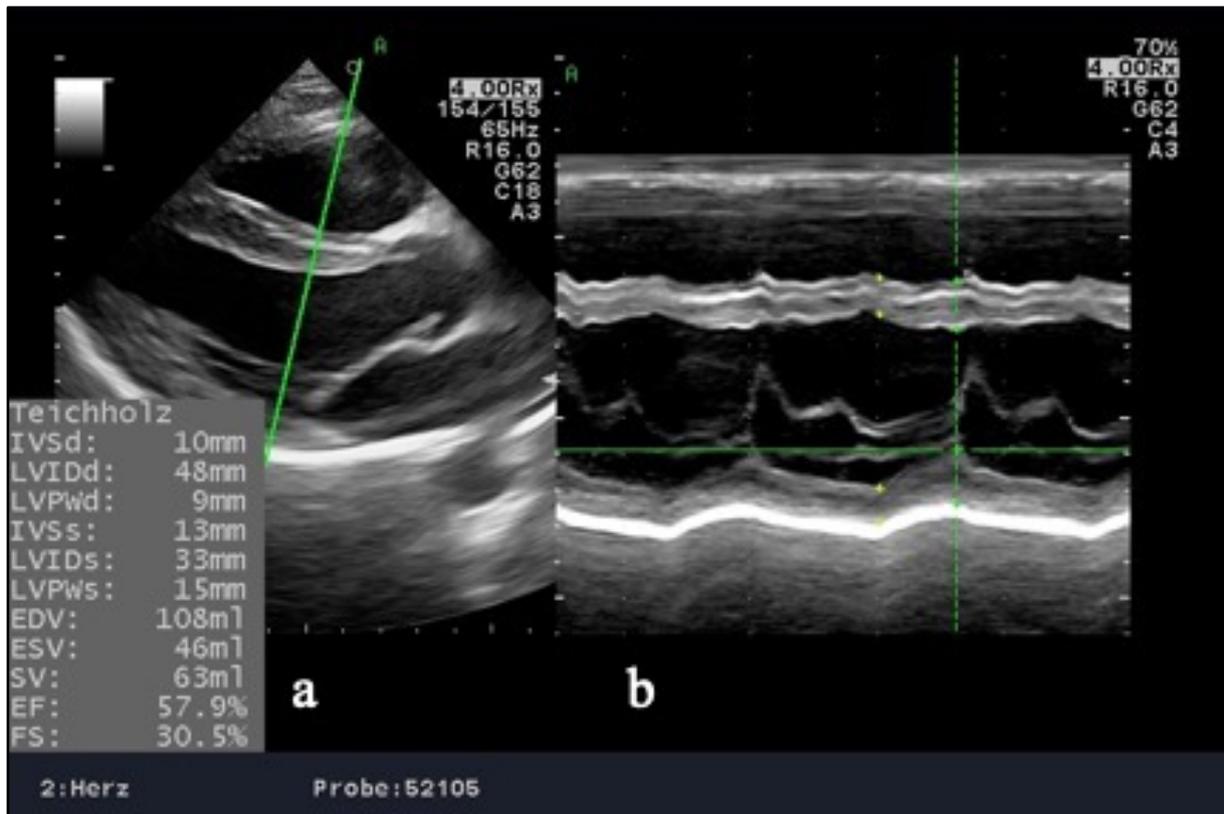
- mittels M-Mode (*leading-edge*-Methode gemäß *American Society of Echocardiography* (161) in der langen parasternalen Achse: linksatrialer Diameter, Aortendurchmesser, LV-endsystolische und diastolische Diameter (Abbildung 8)
- Ejektionsfraktion, Bestimmung mit der Formel nach Teichholz (160)



▲ **Abbildung 7: Schematischer Ablauf eines Herzzyklus mit Einstromprofil von Aorten- und Mitralklappe und den daraus echokardiografisch bestimmten Parametern E, A, DT, IVRT. Zusätzlich schematisch dargestellt ist der zeitliche Zusammenhang zwischen Elektrokardiogramm und Echokardiographie**

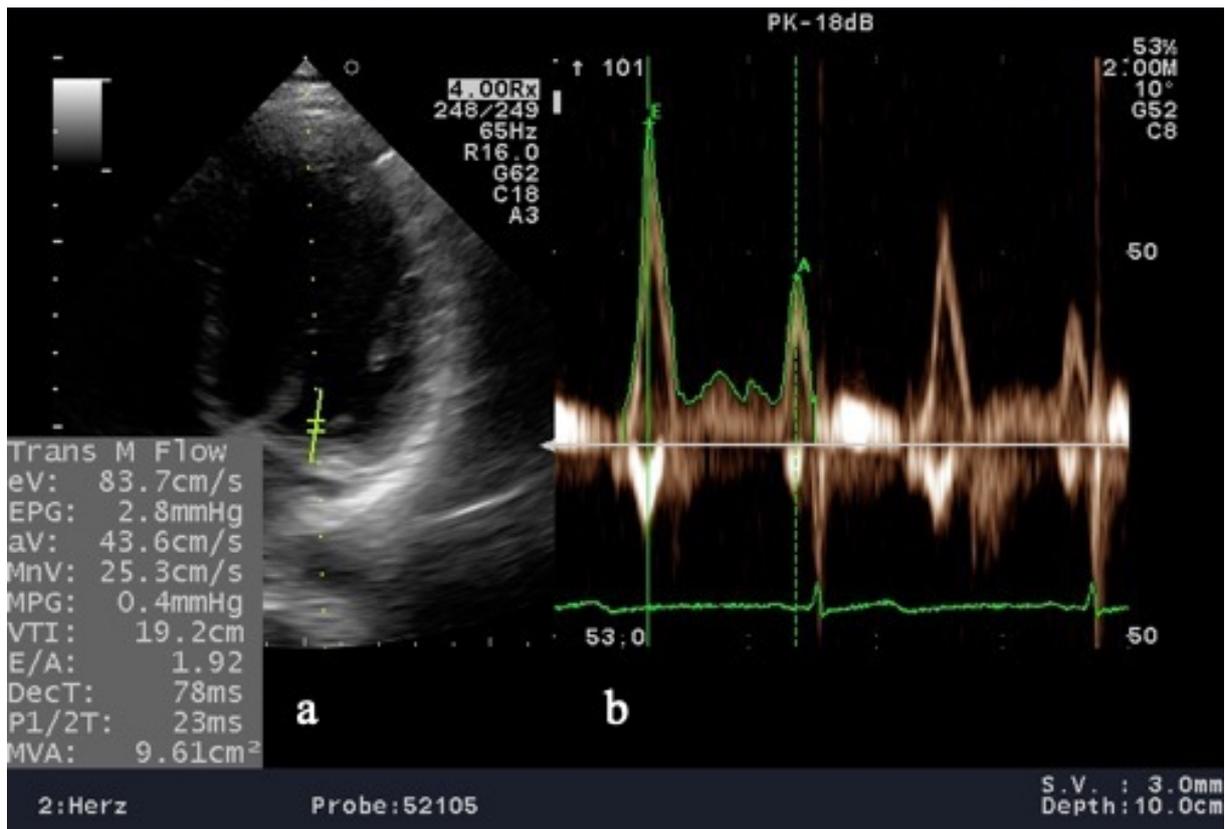
IVRT: isovolumetrische Relaxationszeit

DT: Dezelerationszeit



▲ **Abbildung 8: Echokardiographie des linken Ventrikels und rechten Vorhofes in der parasternalen Längsachse.**
a: Zweidimensionales Bild durch den linken Ventrikel und rechten Vorhof
b: Darstellung des linken Ventrikels und rechten Vorhofes im M-Mode zur Messung der systolischen und diastolischen Diameter

Mittels der beiden verschiedenen Anlotpunkte lassen sich gute Aussagen über den linken Ventrikel, den linken Vorhof und über die Mitral-, Trikuspidal- sowie Aortenklappe treffen. Bei allen Messungen in der parasternalen Längsachse wurde besonders darauf geachtet, dass das Septum bei der Aufnahme möglichst horizontal steht und der M-Mode-Strahl senkrecht zur Achse des linken Ventrikels verläuft. Beim sogenannten apikalen Vierkammerblick steht die Sektorebene 90 Grad zur Herzachse. In dieser Schnittebene lässt sich die Morphologie und Funktion der Herzhöhlen sowie der Atrioventrikularklappen besonders gut analysieren. Dazu wurde in dieser Ebene gepulster (PW)- und kontinuierlicher (CW)-Doppler verwendet. Um das transmitrale Einstromprofil zu messen, wurde im Vierkammerblick ein *Sample volume* von 3 mm x 3 mm gewählt und der PW-Doppler kurz oberhalb der Mitralklappensegel platziert (Abbildung 9).



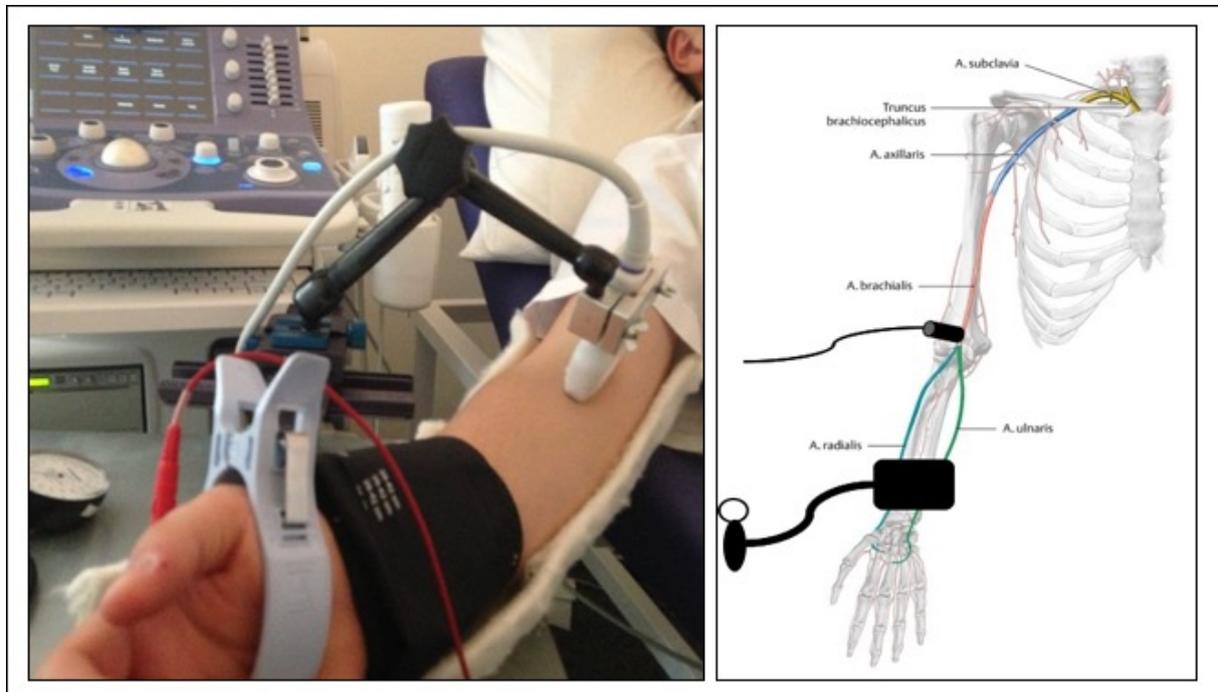
▲ **Abbildung 9: Transmitrales Einstromprofil im PW-Doppler, aus dem apikalen Vierkammerblick angelotet.**
a: Zweidimensionales Bild mit Blick auf die Mitralklappe
b: Transmitrales Einstromprofil im PW-Doppler mit E- und A-Welle

Aus diesem Profil wurde die E- und A-Welle gemessen sowie die daraus resultierende E/A-Ratio bestimmt. Die Dezelerationszeit wurde durch Anlegen einer Tangente an die absteigende E-Welle bestimmt. Mittels Gewebe-Doppler wurde die a'- und e'-Welle ebenfalls im Vierkammerblick gemessen, indem ein Sample volume von 5 mm x 5 mm in den lateralen Mitralklappenannulus gelegt wurde. Aus diesen Werten wurden die e'/a'-Ratio und E/e'-Ratio, beides Parameter, mit welchen sich der linksventrikuläre Füllungsdruck abschätzen lässt (162–164), bestimmt. Diese beiden Ratios zeigen vor allem bei Patienten mit normaler oder nur gering reduzierter EF eine gute Korrelation zu invasiv gemessenen Füllungsdrücken und somit zur linksventrikulären Wandsteifigkeit (165). Allerdings gibt es auch Hinweise, dass die E/e'-Ratio bei gesunden Menschen ungenau sein könnte (166).

3.4.2. Flussvermittelte Vasodilatation (FMD)

Die FMD ist eine klinisch etablierte Methode, um mittels hochauflösenden Ultraschalles nicht-invasiv die Endothelfunktion zu beurteilen (120, 167). Bei der FMD wird die Antwort der Radial- oder Brachialarterie auf eine plötzliche Erhöhung des Blutflusses gemessen. Dabei wird

am Ober- bzw. Unterarm eine Blutdruckmanschette mit suprasystolischem Druck angelegt. Das darauffolgende Ablassen dieses Druckes mit der damit verbundenen Steigerung des Blutflusses erzeugt eine reaktive Hyperämie (Abbildung 10).



▲ **Abbildung 10: Versuchsaufbau zur Messung der Flow Mediated Dilatation (FMD).** Links: Durch die angelegte Blutdruckmanschette am Unterarm wird eine Ischämie erzeugt. Mittels des im Halter eingespannten Linearschallkopfes wird die reaktive Hyperämie dargestellt, kontinuierlich aufgezeichnet und Software-unterstützt die FMD berechnet. Um Artefakte zu vermeiden, ist der Arm stabil in einer Gipsschale gelagert. Rechts: Schematischer Versuchsaufbau mit Darstellung der Arterien des Armes

Der direkt an der Gefäßwand vorbeiziehende Strom der korpuskulären Blutbestandteile erzeugt während der reaktiven Hyperämie einen direkt auf das Endothel einwirkenden ausgeprägten Shear-Stress, der wiederum zur Folge hat, dass vermehrt NO aus den Endothelzellen freigesetzt wird, es dadurch zu einer Relaxation der glatten Muskulatur des Gefäßes und letztlich zu einer Vasodilatation führt. Diese Veränderung des Diameters der Arterie wird mit Ultraschall gemessen und dient prozentual als Maß für die Reagibilität und Rekrutierbarkeit des Gefäßes (168).

Diese Methode liefert verlässliche Daten zur vasomotorischen Funktion der Blutgefäße, wobei anhand mehrerer Studien gezeigt werden konnte, dass die FMD geeignet ist, die Prognose kardiovaskulärer Patienten abzuschätzen (127, 167–170). Die Mehrzahl der prospektiv durchgeführten Studien zeigte, dass Veränderungen der FMD mit der Entwicklung zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse invers korrelieren. So konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden,

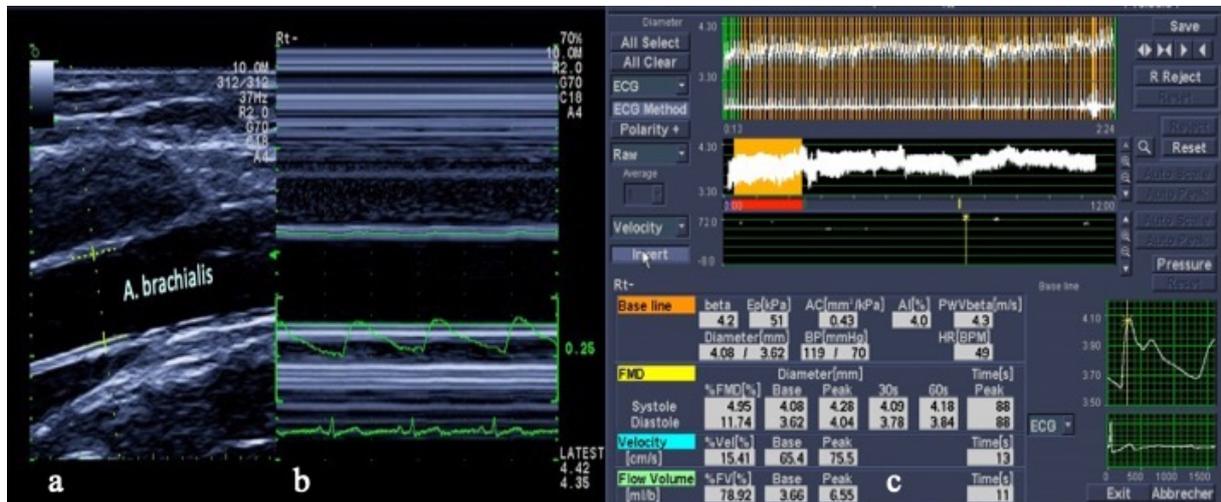
dass das Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, pro 1 % höherer FMD um 13 % sinkt (Normalwert 8 %) (171). Eine weitere Metaanalyse konnte diese These bestätigen (172). Auch andere Arbeiten konnten belegen, dass die periphere endotheliale Dysfunktion mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist. So konnte Yeboah et al. an fast 6.500 Patienten zeigen, dass zwischen der FMD und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse eine signifikante inverse Korrelation besteht (173, 174). Auch für das akute Koronarsyndrom gilt eine verminderte FMD als unabhängiger Prädiktor (175, 176). Allerdings muss erwähnt werden, dass eine Arbeit von Nakamura et al. zu dem Ergebnis kam, dass die alleinig durchgeführte Untersuchung der FMD ohne Zusatznutzen ist, wenn diese nicht mit anderen Gefäßmessungen (z.B. Intima-Media-Dicke-Messung) kombiniert wird (177). Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 kommt schließlich zu dem Fazit, dass die Endothelfunktion zwar ein wichtiger Endpunkt für pathophysiologische Fragestellungen ist, jedoch der Aufwand für diese Untersuchung im klinischen Routinesetting vergleichsweise hoch ist (168).

Für die Untersuchung der endothelialen Funktion mittels FMD wurde das gleiche Ultraschallgerät wie bei der Echokardiographie benutzt, allerdings kam zur Messung der FMD ein 5,0 – 10 MHz Linearschallkopf zum Einsatz. Um den Schallkopf über der *A. brachialis* genau in Position halten zu können, wurde ein stereotaktischer Halter benutzt und der Arm des Probanden in einer eigens dafür angefertigten Schiene gelagert. Nach Darstellung der Brachialarterie in der Ellenbeuge, wurde ein Segment zur Messung ausgewählt, aus dem sich klar die vordere und hintere Tunica intima der Arterie darstellen ließ. Nun wurde EKG-getriggert (enddiastolisch, am Ende der R-Zacke und endsystolisch, am Peak der T-Welle), mit gepulstem Doppler die Geschwindigkeit des Blutflusses und mittels zweidimensionalen Ultraschalles der Durchmesser des Gefäßes in der Mitte der Arterie gemessen. Um den Schallkopf nach der HBO-Therapie auf den exakt gleichen Abschnitt der Arterie zu platzieren, wurde die Position des Schallkopfes mit einem wasserfesten Stift umrandet.

Nach Messung der Ausgangsbedingungen wurde mit der Okklusion der Arterie begonnen, indem eine Blutdruckmanschette am Oberarm mit mindestens 50 mmHg oberhalb des zuvor bestimmten systolischen Blutdruckes angelegt wurde. Nach 4,5 Minuten wurde der Druck der Manschette abgelassen und es kam zu einer reaktiven Hyperämie. Aufgrund des dadurch erzeugten Shear-Stresses kam es zu einer Dilatation der Arterie. Der Durchmesser des Gefäßes (EKG-getriggert sowohl enddiastolisch als auch endsystolisch) wurde währenddessen kontinuierlich in der Längsachse aufgezeichnet. Die Aufzeichnung begann zwei Minuten vor Öffnung und wurde vier Minuten nach Öffnung der Manschette beendet. Der Blutfluss in der Mitte der Arterie wurde mittels PW-Doppler unmittelbar vor Schließen (siehe oben) und nochmals unmittelbar nach Öffnung der Manschette gemessen. Einen gesamten zeitlichen Ablauf der FMD-Messung zeigt Abbildung 11. Die FMD (systolisch bzw. diastolisch) wurde

aus dem prozentualen Anstieg des Durchmessers der A. brachialis vor Schließen der Manschette bis zur maximalen Dilatation gemessen. Die Berechnung der FMD erfolgte softwarebasiert nach der folgenden Formel:

$$\text{FMD} = [(\text{Hyperämiedurchmesser} - \text{Ausgangsdurchmesser}) / \text{Ausgangsdurchmesser}] \times 100$$



▲ **Abbildung 11: Darstellung der flussvermittelten Vasodilatation (*Flow mediated Dilatation, FMD*) an der A. brachialis**
a: Darstellung der A. brachialis mittels Linearschallkopf im zweidimensionalen Bild
b: Darstellung der A. brachialis im M-Mode
c: Darstellung des Kalkulationsfensters zur Berechnung der FMD als Bestandteil der softwarebasierten Ausgabe der kalkulierten Werte der FMD

3.4.3. BNP und Troponin

Vor den Untersuchungen am Herz und zur endothelialen Funktion wurde allen Probanden venöses Blut abgenommen um mögliche laborchemische Auswirkungen der HBO auf das Herz zu detektieren. Nach dem Ende der HBO-Therapie erfolgte die Blutabnahme unmittelbar innerhalb der ersten fünf Minuten. Im Anschluss daran wurden die Proben unverzüglich in einem Kühlbehälter in ein Labor transportiert. Es wurde BNP und cardiales Troponin-I (siehe Kapitel 2.9.) bestimmt. Es kam dazu der auf der ELISA-Technik basierende i-Stat[®] BNP Test zur Anwendung. Zur Bestimmung des Troponin-I wurde der chemilumineszente Micropartikel Immunoassay Troponin-I Test der Firma Architect[®] verwendet. Durch Verwendung dieses Test-Kits lassen sich auch sehr niedrige Spiegel und somit kleinste Veränderungen dieser Spiegel messen. Auch bei gesunden Probanden lassen sich somit kleinste Troponinkonzentrationen erfassen und eine potentielle Myokardschädigung nach HBO durch mikroskopisch kleinste Myokardnekrosen nachweisen (178).

3.5. Statistik

Zur Auswertung der Daten wurde ein Computer der Firma Apple[®] verwendet. Als Software kam Microsoft Excel 2011[®] und Prism 6.0c[®] (GraphPad Software Inc., U.S.) zur Anwendung. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test berechnet. Da nicht alle Daten normalverteilt waren, erfolgte die Prüfung auf Signifikanz der Ergebnisse vor und nach HBO-Therapie mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

Die im folgenden Kapitel dargelegten Ergebnisse sind prä-HBO und post-HBO als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Da nicht alle Daten normalverteilt waren, ist zusätzlich dazu in eckigen Klammern der Median angegeben.

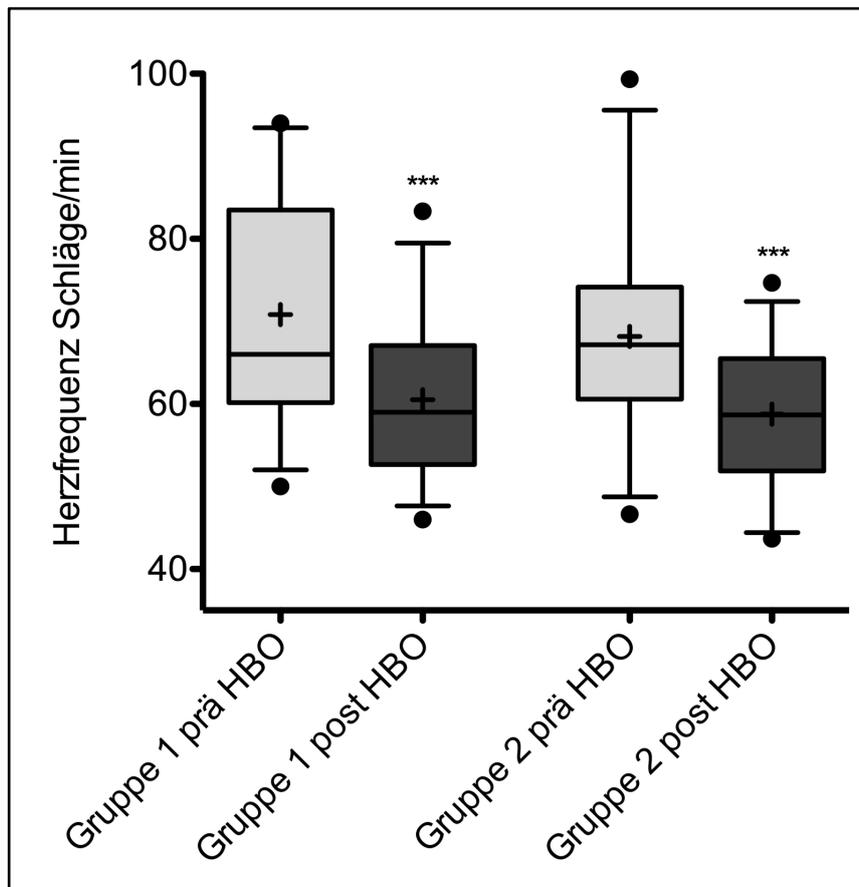
4.1. Herz-Kreislauf-Parameter

4.1.1. Blutdruck

Sowohl in der Gruppe 1 (jüngere Probanden, n = 28) als auch in der Gruppe 2 (ältere Probanden, n = 23) zeigten sich vor der HBO-Therapie normotensive Werte. So war in der Gruppe 1 der Blutdruck $126 \pm 8 / 78 \pm 7$; [125/78] mmHg und in der Gruppe 2 (ältere Probanden) mit $127 \pm 12 / 80 \pm 11$; [126/80] mmHg ohne signifikanten Unterschied. Nach Behandlung in der Druckkammer waren in beiden Gruppen folgende Blutdrücke messbar: in Gruppe 1 war der Blutdruck unverändert $125 \pm 8 / 76 \pm 8$ [124/77] mmHg, während in Gruppe 2 mit $131 \pm 17 / 82 \pm 10$ mmHg [129/84] der Blutdruck nicht signifikant lediglich leicht erhöht war.

4.1.2. Herzfrequenz

Mittels EKG wurde ebenso die Herzfrequenz prä- und postexpositionell erhoben. Hierbei stellten sich hochsignifikante Unterschiede nach der HBO-Behandlung dar (Abbildung 12). Während die Herzfrequenz präexpositionell in beiden Altersgruppen normwertig war (Gruppe 1: 71 ± 13 ; [66] Schläge/ min (bpm); Gruppe 2: 68 ± 11 ; [67] bpm), zeigte sich postexpositionell in beiden Gruppen ein hochsignifikanter ($p < 0,0001$) Abfall der Herzfrequenz. Es kam zu einem Abfall der Herzfrequenz auf 61 ± 10 ; [59] bpm in der ersten Gruppe und 59 ± 8 ; [59] bpm in der zweiten Gruppe (Abbildung 12).



▲ **Abbildung 12: Grafische Darstellung der Herzfrequenz (Schläge/min) als Box-Whisker-Plots, inklusive Median und Mittelwert in Gruppe 1 (Jüngere; n = 28) und Gruppe 2 (Ältere; n = 23), jeweils vor und 15 Minuten nach hyperbarer Hyperoxie (131 Minuten, 240 kPa Sauerstoff), als Box dargestellt: 25 – 75 % Quartile; obere/untere Antenne („Whisker“): 5 – 95 % Perzentile**

- obere/ untere Maximalwerte
- Median
- + Mittelwert
- *** $p < 0.0001$ versus prä-HBO

4.2. Echokardiographie

Vor Beginn der hyperbaren Oxygenierung wurden bei allen Probanden der zwei Gruppen die echokardiographischen Ausgangsbedingungen gemessen. Gemäß den Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* und der *European Association of Echocardiography* zur Bestimmung der diastolischen Dysfunktion aus dem Jahr 2009 gelten die in Tabelle 2 ersichtlichen Normwerte (160):

Messwert	Altersgruppe (Jahre)		
	21 - 40	41 - 60	> 60
E/A-Ratio	1.53 ± 0.40	1.28 ± 0.25	0.96 ± 0.18
DT (ms)	166 ± 14	181 ± 19	200 ± 29
IVRT (ms)	67 ± 8	74 ± 7	87 ± 7
e'/a'-Ratio *	1.9 ± 0.6	1.5 ± 0.5	0.9 ± 0.4

Tabelle 2: Normalwerte für dopplerechokardiografische Parameter der diastolischen Funktion in den unterschiedlichen Altersgruppen, angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, modifiziert nach (160)

* e' und a' gemessen am lateralen Mitralklappenring

Dabei konnten bei allen Probanden der Gruppe 1 (jüngere Studienteilnehmer) Normwerte erhoben werden. Bei den Probanden der Gruppe 2 (ältere Probanden) waren bereits vor HBO-Therapie in den diastolischen Funktionsparametern Zeichen einer milden diastolischen Dysfunktion sichtbar. So war in der Gruppe 2 die E/A-Ratio, als Quotient der E- und A-Welle des mitralen Einstromprofiles in der Diastole, mit $1 \pm 0,3$ [0,9] im Vergleich zu Gruppe 1 mit $1,5 \pm 0,3$ [1,5] deutlich erniedrigt.

Gleiches gilt für weitere Parameter der diastolischen Funktionsstörung: mittels Aufnahmen der V_{\max} von e'- und a'-Welle aus dem Gewebe-Doppler, platziert am lateralen Mitralklappenring, war die daraus berechnete e'/a'-Ratio deutlich niedriger in Gruppe 2 ($1,0 \pm 0,4$; [0,9]) als in Gruppe 1 ($2,1 \pm 0,5$; [2,2]).

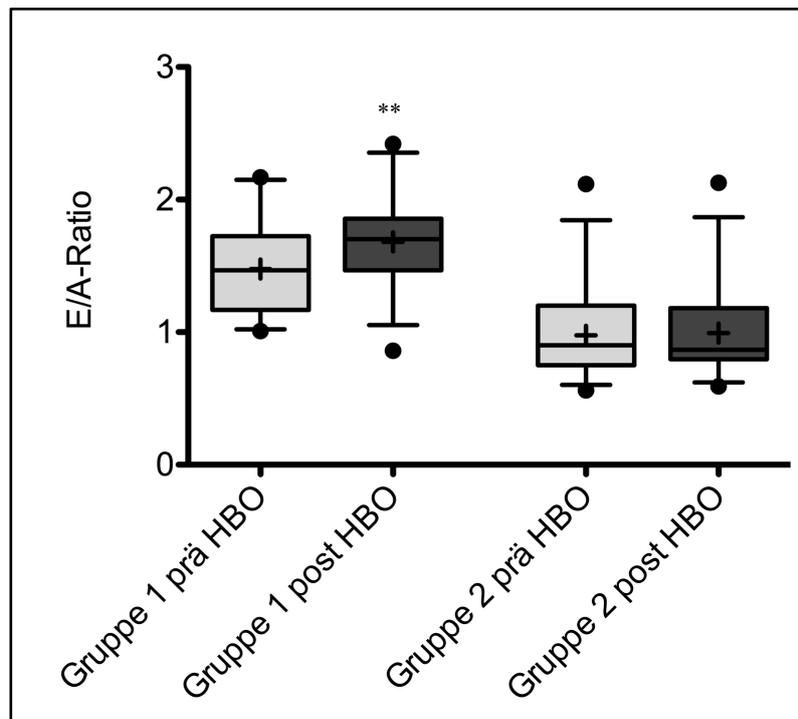
Die E/e'-Ratio (berechnet als Quotient aus den V_{\max} der E- und e'-Welle) war ebenfalls bereits vor HBO-Therapie unterschiedlich. Diese war ebenfalls bei den älteren Probanden der Gruppe 2 mit $4 \pm 1,3$; [3,7] höher als mit $3,3 \pm 0,7$; [3,1] bei den jüngeren Studienteilnehmern der Gruppe 1.

Sowohl die Dezelerationszeit (DT) als auch die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) war in der ersten Gruppe im Normbereich. So zeigte sich in dieser Altersgruppe eine DT von 150 ± 34 ; [146] ms und eine IVRT von 73 ± 9 ; [72] ms. Anders sah es in der Gruppe mit den älteren Studienteilnehmern aus: Hier waren schon vor Beginn der Druckkammerbehandlung Zeichen

einer milden diastolischen Funktionsstörung zu sehen. Die DT war hier mit 181 ± 42 ; [171] ms noch innerhalb des Normbereiches dieser Altersgruppe, während die IVRT mit 86 ± 17 ; [86] ms (Normbereich: 74 ± 7 ms) bereits vor der HBO-Therapie erhöht war.

Alle Wanddiameter waren bei beiden Gruppen im Normbereich, miteinander vergleichbar und veränderten sich auch nach der Druckkammerbehandlung in beiden Gruppen nicht. Die Ejektionsfraktion war ebenfalls vor HBO-Therapie bei beiden Gruppen im Normbereich (Gruppe 1: 56 ± 7 ; [56] %; Gruppe 2: 62 ± 8 ; [60] %).

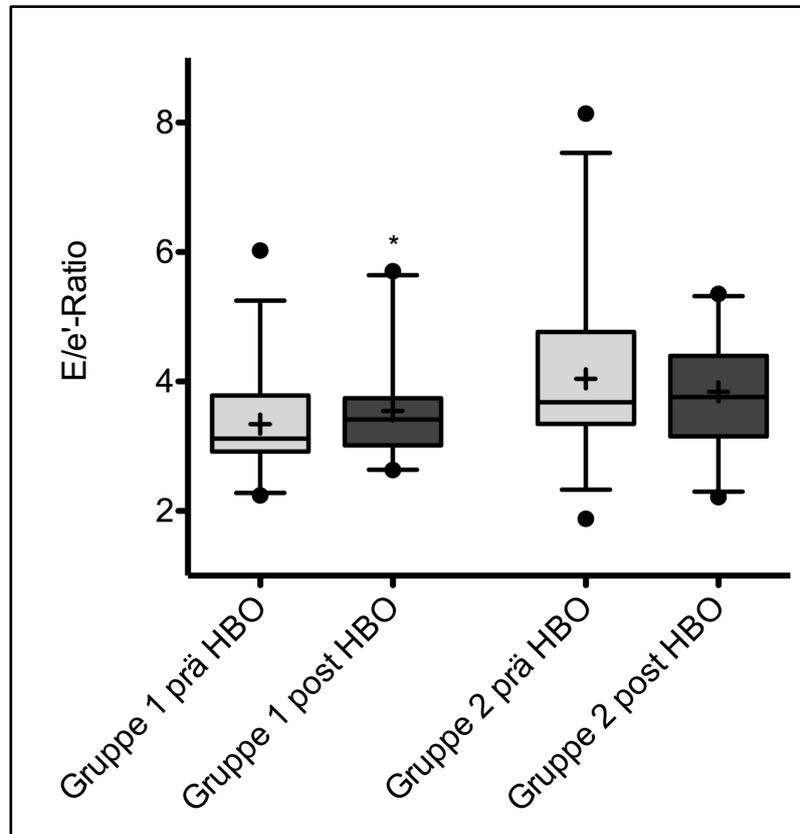
Nach der Sauerstoffbehandlung (HBO-Therapie) präsentierten sich bei den diastolischen Funktionsparametern in beiden Gruppen voneinander abweichende Ergebnisse: In der Gruppe 1 zeigte sich ein hochsignifikanter ($p: 0.0009$) Anstieg der E/A-Ratio von $1,5 \pm 0,3$; [1,5] auf $1,7 \pm 0,3$; [1,7]. Bei den älteren Probanden der Gruppe 2 konnte dies nicht gemessen werden. Hier blieb die E/A-Ratio unverändert bei $1 \pm 0,3$; [0,9] (Abbildung 13).



▲ **Abbildung 13: E/A-Ratio als Quotient der E- und A-Welle des mitralen Einstromprofiles in der Diastole, Darstellung als Box-Whisker-Plots, inklusive Median und Mittelwert in Gruppe 1 (Jüngere; n = 28) und Gruppe 2 (Ältere; n = 23), jeweils vor und 15 Minuten nach hyperbarer Hyperoxie (131 Minuten, 240 kPa Sauerstoff), als Box dargestellt: 25 – 75 % Quartile; obere/ untere Antenne („Whisker“): 5 – 95 % Perzentile**

- obere/ untere Maximalwerte
- Median
- + Mittelwert
- ** $p < 0.005$ versus prä-HBO

Das gleiche konnte bei der E/e'-Ratio demonstriert werden: Diese stieg ebenfalls nur in der Gruppe 1 signifikant ($p < 0.05$) von $3,3 \pm 0,7$; [3,1] auf $3,6 \pm 0,8$; [3,4] an. In der Gruppe 2 blieb die E/e'-Ratio ($4 \pm 1,3$; [3,7] versus $3,8 \pm 0,9$; [3,8]) unverändert (Abbildung 14).



▲ **Abbildung 14: E/e'-Ratio als Quotient der E- und e'-Welle, Darstellung als Box-Whisker-Plots, inklusive Median und Mittelwert in Gruppe 1 (Jüngere; n = 28) und Gruppe 2 (Ältere; n = 23), jeweils vor und 15 Minuten nach hyperbarer Hyperoxie (131 Minuten, 240 kPa Sauerstoff), als Box dargestellt: 25 – 75 % Quartile; obere/untere Antenne („Whisker“): 5 – 95 % Perzentile**

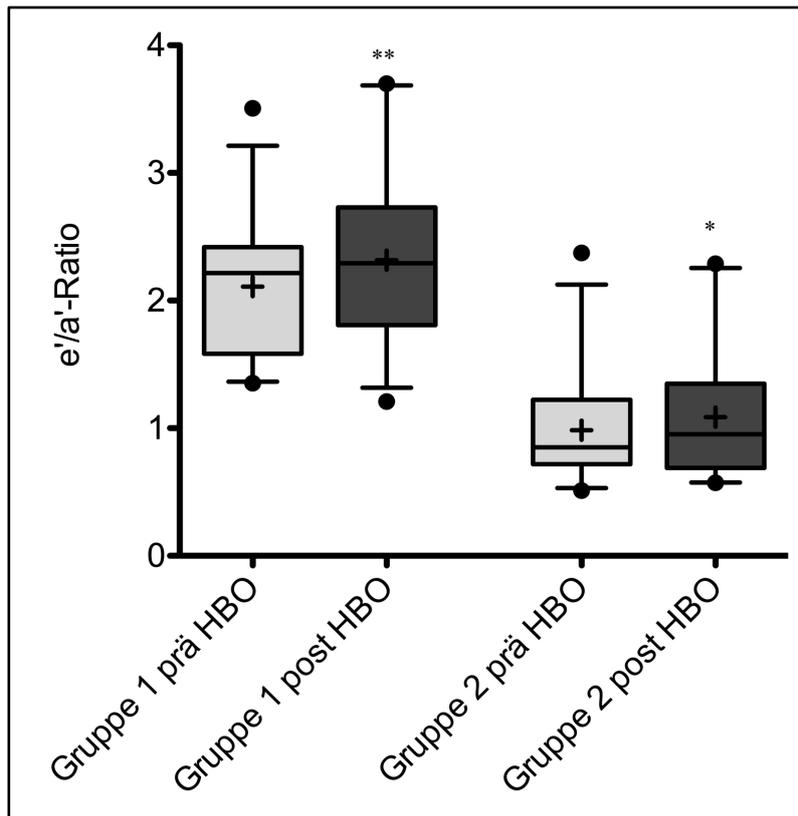
● obere/ untere Maximalwerte

— Median

+ Mittelwert

* $p < 0.05$ versus prä-HBO

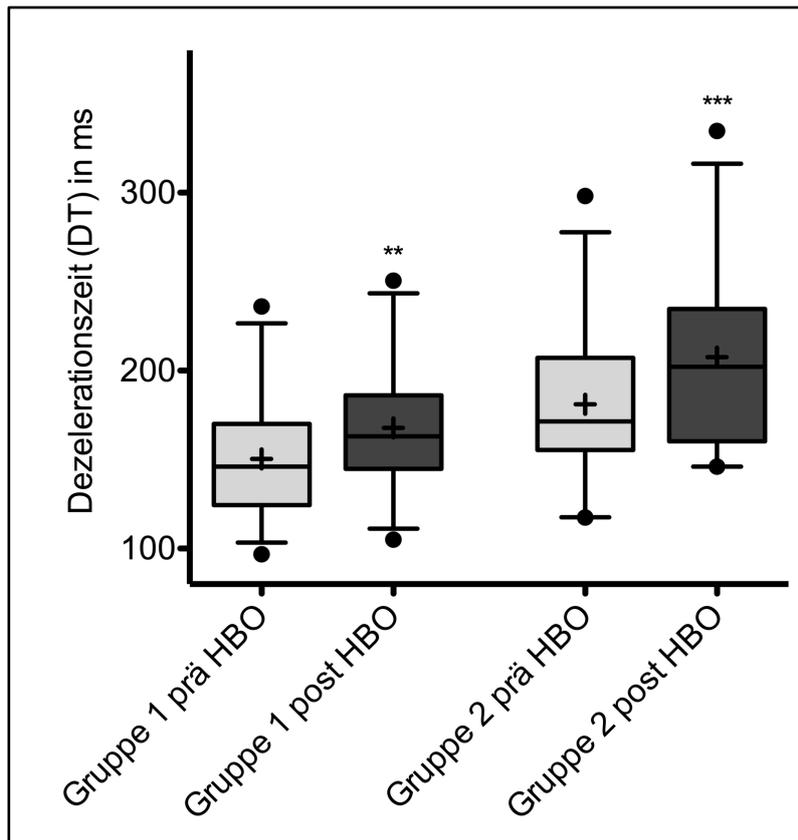
Anders stellte sich im Verlauf die e'/a'-Ratio dar: Hier kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg nach der HBO-Behandlung. In Gruppe 1 stieg die e'/a'-Ratio von $2,1 \pm 0,5$; [2,2] auf $2,3 \pm 0,6$; [2,3] ($p: 0.0012$) und in der älteren Gruppe 2 von $1 \pm 0,4$; [0,9] auf $1,1 \pm 0,5$; [1,0] ($p: 0.0061$) (Abbildung 15).



▲ **Abbildung 15: e'/a'-Ratio als Quotient aus e'-Welle und a'-Welle, gemessen mittels TDI am lateralen Mitralklappenring, Darstellung als Box-Whisker-Plots, inklusive Median und Mittelwert in Gruppe 1 (Jüngere; n = 28) und Gruppe 2 (Ältere; n = 23), jeweils vor und 15 Minuten nach hyperbarer Hyperoxie (131 Minuten, 240 kPa Sauerstoff), als Box dargestellt: 25 – 75 % Quartile; obere/ untere Antenne („Whisker“): 5 – 95 % Perzentile**

- obere/ untere Maximalwerte
- Median
- + Mittelwert
- ** p < 0.005 versus prä-HBO
- * p < 0.05 versus prä-HBO

Ebenso wie bei der e'/a'-Ratio kam es auch bei der DT zu einem signifikanten Anstieg bei allen teilnehmenden Probanden nach Beendigung der Sauerstoffexposition. So stieg die DT von 150 ± 34 ; [146] ms auf 168 ± 36 ; [163] ms ($p: 0.0018$) bei der Gruppe 1 und in der Gruppe 2 von 181 ± 42 ; [171] ms auf 208 ± 50 ; [202] ms ($p < 0.0001$) an (Abbildung 16).

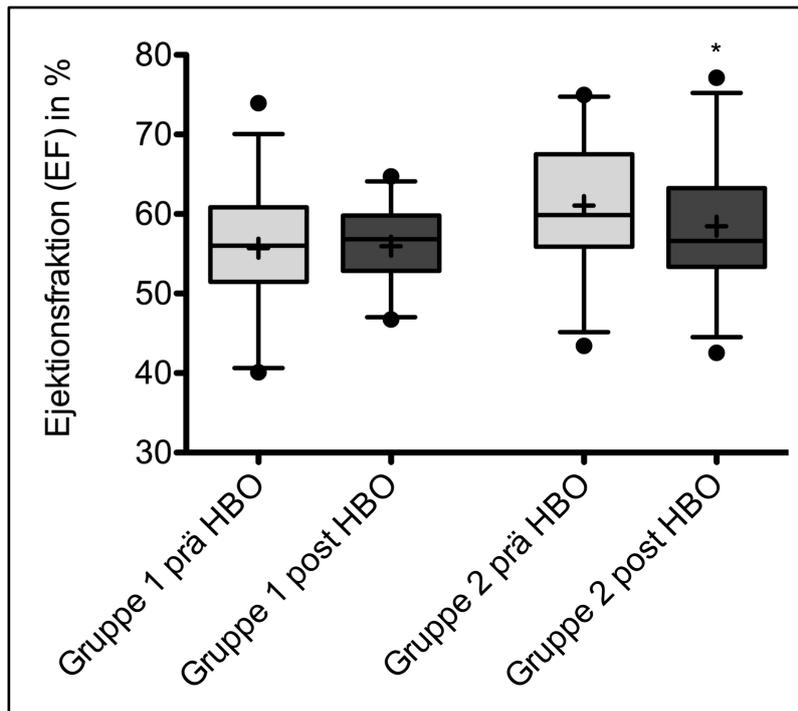


▲ **Abbildung 16: Darstellung der Druckhalbwertszeit während des frühen diastolischen transmitralen Einstromes (Dezelerationszeit) als Box-Whisker-Plots, inklusive Median und Mittelwert in Gruppe 1 (Jüngere; n = 28) und Gruppe 2 (Ältere; n = 23), jeweils vor und 15 Minuten nach hyperbarer Hyperoxie (131 Minuten, 240 kPa Sauerstoff), als Box dargestellt: 25 – 75 % Quartile; obere/ untere Antenne („Whisker“): 5 – 95 % Perzentile**

- obere/ untere Maximalwerte
- Median
- + Mittelwert
- *** $p < 0.0001$ versus prä-HBO
- ** $p < 0.005$ versus prä-HBO

Bei einem weiteren diastolischen Funktionsparameter, der IVRT, waren nach der Druckkammerbehandlung in beiden Gruppen keine Unterschiede zu erheben (Gruppe 1: 73 ± 9 ; [72] ms versus 75 ± 10 ; [76] ms; Gruppe 2: 86 ± 17 ; [86] ms versus 89 ± 14 ; [88] ms).

Die Ejektionsfraktion (EF) als Maß für die Herzfunktion blieb bei allen Probanden der Gruppe 1 auch nach der HBO-Therapie im Normbereich, allerdings zeigte sich bei den älteren Studienteilnehmern ein signifikanter Abfall von 62 ± 8 ; [60] % auf 59 ± 8 ; [58] % ($p = 0.008$). In der ersten Gruppe blieb die EF mit 56 ± 7 ; [56] % versus 56 ± 5 ; [57] % nahezu unverändert (Abbildung 17).



▲ **Abbildung 17: Grafische Darstellung der Ejektionsfraktion (EF) in Prozent als Box-Whisker-Plots, inklusive Median und Mittelwert in Gruppe 1 (Jüngere; n = 28) und Gruppe 2 (Ältere; n = 23), jeweils vor und 15 Minuten nach hyperbarer Hyperoxie (131 Minuten, 240 kPa Sauerstoff), als Box dargestellt: 25 – 75 % Quartile; obere/untere Antenne („Whisker“): 5 – 95 % Perzentile**

- obere/ untere Maximalwerte
- Median
- + Mittelwert
- * $p < 0.05$ versus prä-HBO

Zur Gesamtübersicht aller echokardiographischen Daten sind diese in Tabelle 3 dargestellt:

Messwert	Ausgangsbedingungen		Hyperoxie	
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 1	Gruppe 2
HR (bpm)	71 ± 13	68 ± 11	61 ± 10 ***	59 ± 8 ***
RR _{sys.} (mmHg)	126 ± 8	127 ± 12	125 ± 8	131 ± 17
RR _{diast.} (mmHg)	78 ± 7	80 ± 11	76 ± 8	82 ± 10
E/A-Ratio	1,5 ± 0,3	1 ± 0,3	1,7 ± 0,3 **	1 ± 0,3
e'/a'-Ratio	2,1 ± 0,5	1 ± 0,4	2,3 ± 0,6 **	1,1 ± 0,5 *
E/e'-Ratio	3,3 ± 0,7	4 ± 1,3	3,6 ± 0,8 *	3,8 ± 0,9
DT (ms)	150 ± 34	181 ± 42	168 ± 36 **	208 ± 50 ***
IVRT (ms)	73 ± 9	86 ± 17	75 ± 10	89 ± 14
EF (%)	56 ± 7	62 ± 8	56 ± 5	59 ± 8 *

▲ **Tabelle 3: Daten der gemessenen Herz-Kreislaufparameter sowie der echokardiografischen Parameter in tabellarischer Form; Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung;**

*** **p < 0.0001 versus prä-HBO**

** **p < 0.005 versus prä-HBO**

* **p < 0.05 versus prä-HBO**

4.3. Flussvermittelte Vasodilatation (FMD)

Bevor mit der HBO-Behandlung begonnen wurde, sind bei beiden Gruppen die Ausgangswerte der FMD und der Durchmesser der A. brachialis, sowohl systolisch als auch diastolisch, bestimmt worden. Hierbei gilt es anzumerken, dass der systolische Diameter der A. brachialis größer ist als der diastolische, weil sich das Gefäß durch die linksventrikuläre Kontraktion ausdehnen muss, um sich an das Volumen und die erzeugte Druckerhöhung anzupassen (167). Hierbei zeigten sich bei allen Probanden normwertige Ergebnisse.

So war der Gefäßdurchmesser in Gruppe 1 mit $4,5 \pm 0,7$; [4,5] mm systolisch und $4,3 \pm 0,7$; [4,3] mm diastolisch nur minimal kleiner als in der Gruppe 2 der älteren Probanden ($4,6 \pm 0,7$; [4,6] mm systolisch; $4,4 \pm 0,8$; [4,3] mm diastolisch). Ebenso war die FMD vor Beginn der Sauerstoffbehandlung in beiden Gruppen absolut vergleichbar. Mit 12 ± 7 ; [9,4] % systolisch und 14 ± 8 ; [11] % diastolisch bei den jungen Studienteilnehmern war auch bei den Probanden der Gruppe 2 die FMD mit 13 ± 9 ; [10] % systolisch und 14 ± 11 ; [11] % diastolisch annähernd gleich.

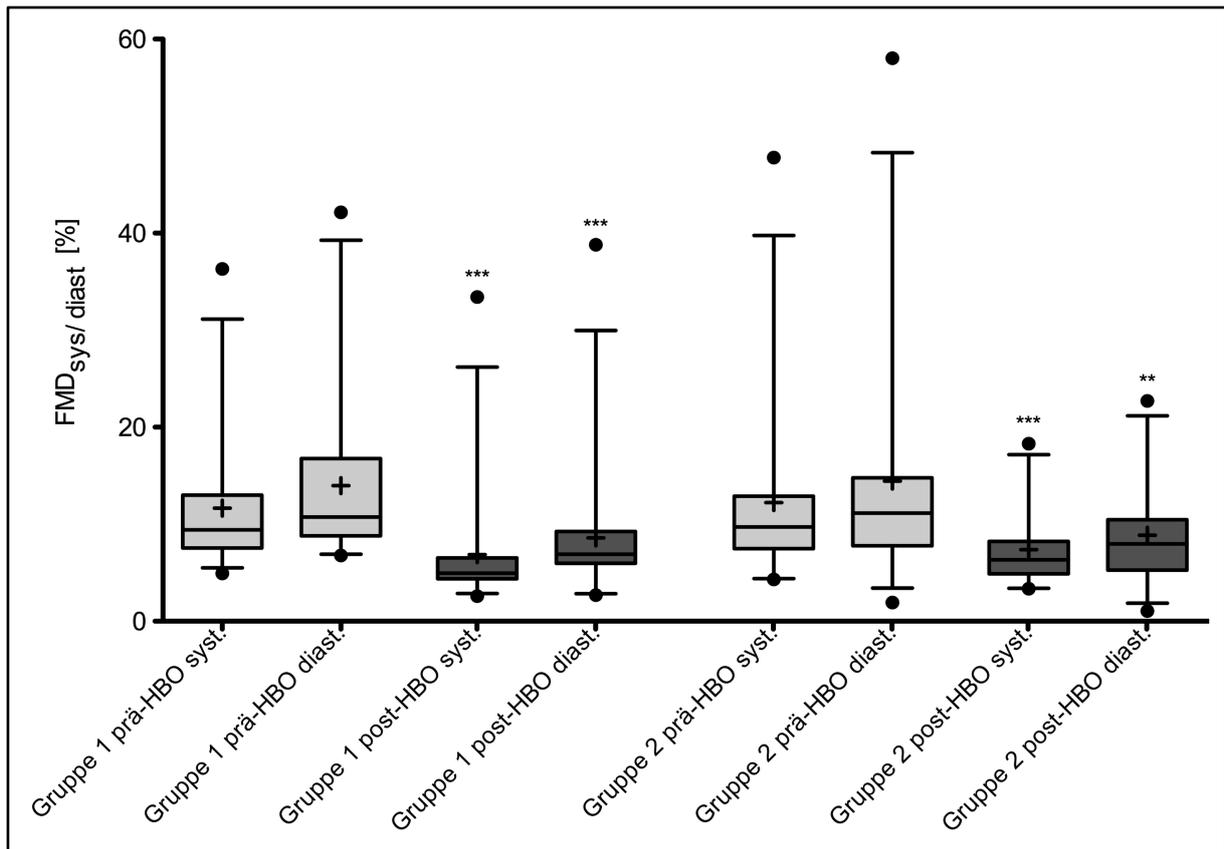
Direkt im Anschluss an die HBO-Therapie, unmittelbar nach Erhebung der echokardiographischen Daten und der Blutentnahme, demonstrierte die Analyse der FMD-Werte in beiden Gruppen nahezu unveränderte Diameter der A. brachialis. In Gruppe 1 war nach Hyperoxie der Durchmesser des Gefäßes $4,5 \pm 0,5$; [4,6] mm systolisch bzw. $4,3 \pm 0,5$; [4,4] mm diastolisch und in der zweiten Gruppe $4,6 \pm 0,7$; [4,5] mm systolisch bzw. $4,5 \pm 0,7$; [4,4] mm diastolisch. Nachdem bei der Messung der Diameter keinerlei Unterschiede festgestellt wurden, waren bei der FMD deutliche Effekte der HBO-Therapie sichtbar. In beiden Gruppen kam es zu einem hochsignifikanten Abfall der systolischen und diastolischen FMD. So fiel die systolische FMD sowohl bei den jüngeren Probanden auf 7 ± 6 ; [5] % und bei den Älteren auf 7 ± 4 %; [6], also um fast die Hälfte des Ausgangswertes. Ebenso wie die systolische FMD fiel auch die diastolische FMD auf 9 ± 7 ; [7] % in Gruppe 1 bzw. 9 ± 5 ; [8] % in Gruppe 2 nach HBO-Therapie deutlich (siehe Tabelle 4, Abbildung 18).

<i>Messwert</i>	<i>Ausgangsbedingungen</i>		<i>Hyperoxie</i>	
	<i>Gruppe 1</i>	<i>Gruppe 2</i>	<i>Gruppe 1</i>	<i>Gruppe 2</i>
<i>art. Ausgangsdurchmesser syst. (mm)</i>	$4,5 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,7$	$4,5 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,7$
<i>art. Ausgangsdurchmesser diast. (mm)</i>	$4,3 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,7$
<i>FMD syst. (%)</i>	12 ± 7	13 ± 9	7 ± 6 ***	7 ± 4 ***
<i>FMD diast. (%)</i>	14 ± 8	14 ± 11	9 ± 7 ***	9 ± 5 **

▲ **Tabelle 4: Daten der flussvermittelten Vasodilation (FMD) jeweils vor und 30 Minuten nach hyperbarer Hyperoxie (131 Minuten, 240 kPa Sauerstoff) in tabellarischer Form; Werte angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung;**

*** $p < 0.0001$ versus prä-HBO

** $p < 0.005$ versus prä-HBO



▲ **Abbildung 18: Grafische Darstellung der systolischen und diastolischen flussvermittelten Vasodilatation (FMD) in Prozent als Box-Whisker-Plots, inklusive Median und Mittelwert in Gruppe 1 (Jüngere; n = 28) und Gruppe 2 (Ältere; n = 23), jeweils vor und 30 Minuten nach hyperbarer Hyperoxie (131 Minuten, 240 kPa Sauerstoff), als Box dargestellt: 25 – 75 % Quartile; obere/ untere Antenne („Whisker“): 5 – 95 % Perzentile**

- obere/ untere Maximalwerte
- Median
- + Mittelwert

*** $p < 0.0001$ versus prä-HBO

** $p < 0.005$ versus prä-HBO

4.4. Laborergebnisse

Alle Probanden der Gruppe 1 hatten vor Beginn der HBO-Exposition normwertige Blutspiegel sowohl von cardialem Troponin I (cTnI) als auch von BNP. So lag der Troponin-Spiegel in der Gruppe 1 bei $0,01 \pm 0,003$; [0,01] $\mu\text{g/L}$ und der BNP-Spiegel bei $10,59 \pm 2,15$; [10,00] ng/L . In der Gruppe der älteren Probanden (Gruppe 2) lagen alle Werte innerhalb der Norm. Das cTnI war hier bei $0,01$; [0,01] $\pm 0,002$ $\mu\text{g/L}$, allerdings war in dieser Gruppe das BNP mit $12,74 \pm 7,24$; [10,00] ng/L leicht höher als in der ersten Gruppe.

Nach Hyperoxie waren in beiden Gruppen die Plasmaspiegel von cTnI und BNP unverändert. In Gruppe 1 war das cTnI postexpositionell bei $0,01 \pm 0,00$; [0,01] $\mu\text{g/L}$ unverändert und das BNP mit $10,41 \pm 1,53$; [10,00] ng/L nicht signifikant leicht erniedrigt. Bei den Älteren zeigten sich ebenfalls nur sehr geringfügige, nicht signifikante Veränderungen. Das cTnI war mit $0,01 \pm 0,003$; [0,01] $\mu\text{g/L}$ weiterhin normwertig, das BNP stieg lediglich mit Werten von $12,87 \pm 6,98$; [10,00] ng/L leicht an (nicht signifikanter Unterschied).

5. Diskussion

In dieser Studie sollten Effekte von Hyperoxie auf das kardiovaskuläre System des Menschen untersucht werden. Gerade aufgrund der bis dato unklaren bzw. widersprüchlichen Studienlage bezüglich altersabhängiger Effekte von Hyperoxie auf das Myokard und die Endothelfunktion, wurde ein Studiendesign mit zwei unterschiedlichen Altersgruppen gewählt. So war diese Arbeit die erste ihrer Art, welche das Ziel hatte, altersbedingte Unterschiede nach hyperbarer Hyperoxie aufzuzeigen. Der erste Befund, der die sauerstoff-induzierten Effekte am Herzen belegte, war die Tatsache, dass bei allen Probanden bei Beginn der echokardiografischen Nachuntersuchung (ca. 15 Minuten nach HBO-Ende) immer noch eine signifikante Verminderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Voruntersuchung zu beobachten war. Darüber hinaus konnten bei allen Probanden nach der HBO-Therapie Veränderungen sowohl in der myokardialen als auch in der endothelialen Funktion nachgewiesen werden. Hierbei ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen den jüngeren (Gruppe 1) und älteren (Gruppe 2) Studienteilnehmern.

5.1. Einfluss von Hyperoxie auf die Herzfrequenz und den Blutdruck

In dieser Arbeit zeigte sich bei allen Studienteilnehmern nach hyperbarer Hyperoxie zunächst ein hochsignifikanter Abfall der **Herzfrequenz**, während der systolische und diastolische **Blutdruck** bei allen Probanden unverändert blieb. Das war zunächst nicht unerwartet, da in mehreren Studien dokumentiert werden konnte, dass es durch Hyperoxie (sowohl hyperbar als auch normobar) zu einem Abfall der Herzfrequenz kommt. So kommt es durch Hyperoxie zu einer Erhöhung des Blutdruckes und über den ausgelösten Barorezeptorenreflex zu einer Stimulation des Parasympathikus sowie einer Hemmung des Sympathikus, was letztlich die Bradykardie bedingt (27–29, 31–35, 179).

Jedoch weisen andere Arbeiten darauf hin, dass es nach hyperbarer Hyperoxie entweder zu keiner Änderung (42, 180) oder sogar zu einem Anstieg der Herzfrequenz kam (181). In einer weiteren Arbeit von Marabotti et al. konnte eine interessante Beobachtung gemacht werden: Dort stieg die Herzfrequenz während eines Tauchganges sowohl bei 5 Meter als auch bei 10 Meter Tauchtiefe zunächst statistisch signifikant an, um nach Ende des Tauchganges signifikant zu fallen (35). Dieser Anstieg während des Tauchganges wäre durch tauchinduzierten Stress erklärbar. Warum die hyperbare Hyperoxie in der von Hansel et al. in einer Druckkammer durchgeführten Arbeit zu einer unveränderten Herzfrequenz führte (42), bleibt unklar. Der Grund für den Anstieg in der Arbeit von Boussuges et al. (181) ist am ehesten darin begründet, dass die Echokardiografie erst eine Stunde nach Tauchende durchgeführt wurde und es innerhalb dieses recht langen Zeitraumes zu einer Veränderung der Herzfrequenz gekommen sein könnte. Gole et al. konnten in diesem Zusammenhang demonstrieren, dass es bei in etwa vergleichbarer inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (normobare Hyperoxie, 100 kPa, 45 Minuten Gole, *versus* hyperbare Hyperoxie, 124 kPa, 25 ± 4 Minuten Boussuges) bereits innerhalb von 10 Minuten nach Hyperoxie zu einer Normalisierung der Herzfrequenz kommt (179). Dieses Ergebnis ließ sich jedoch in der hier vorgelegten Arbeit nicht bestätigen, da alle Probanden auch während der Echokardiografie (15 – 30 Minuten nach HBO-Ende) noch eine deutliche Bradykardie zeigten, die allerdings durch die deutlich höhere Sauerstoffkonzentration (100 kPa *versus* 240 kPa) und Expositionsdauer (45 Minuten *versus* 131 Minuten) bedingt sein könnte.

Eine Veränderung des **Blutdruckes** konnte sowohl bei dieser Arbeit als auch in mehreren anderen Studien nicht nachgewiesen werden, obwohl mehrfach gezeigt werden konnte, dass es durch Hyperoxie zu einem Anstieg des peripheren systemischen Widerstandes bzw. der Nachlast kommt (129, 179–184) und somit ein Anstieg des Blutdruckes zu erwarten gewesen wäre. Gole et al. demonstrierten mittels Spektralanalysen von Herzfrequenz und Blutdruck, dass hyperoxische Effekte auf die Herzfrequenz und das Gefäßsystem nicht direkt miteinander in Verbindung zu stehen scheinen (179). Dies würde wiederum erklären, warum es bei der vorgelegten Arbeit zu einer Abnahme der Herzfrequenz und zu unveränderten Blutdruckwerten gekommen ist. Da die Blutdruckmessung erst 10 Minuten nach HBO-Ende durchgeführt wurde, wäre es aber ebenso denkbar, dass sich innerhalb dieses Zeitraumes der Blutdruck schon wieder verändert (normalisiert) haben könnte. Messungen während der HBO-Therapie wurden nicht durchgeführt.

5.2. Einfluss von Hyperoxie auf die myokardiale diastolische Funktion

Grundsätzlich unterschieden sich die Ergebnisse der echokardiographischen Parameter, vor allem die E/A-Ratio, E/e'-Ratio, DT und die EF nach hyperbarer Hyperoxie in beiden Gruppen voneinander. Daher sollen diese Parameter in diesem Abschnitt anhand ausgewählter Literatur diskutiert werden. Die wesentlichen im Folgenden diskutierten Arbeiten zur Wirkung von normoberer als auch hyperbarer Hyperoxie auf das Herz sind zur besseren Veranschaulichung in einer Übersichtstabelle (Tabelle 5) dargestellt:

<i>Studie</i>	<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>Studienprotokoll</i>	<i>Messmethode</i>	<i>Ergebnis (nach Hyperoxie)</i>
Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure	Mak et al.	2001	NH, insp. O ₂ 100 kPa; 20 min, via Sauerstoffbrille; 3 Gruppen (n = 16/12/7 Patienten); > 60 Jahre	Herzkatheter, Thermodilution	Beeinträchtigung der kardialen Relaxation , LV-Füllungsdrücke ↑
Haemodynamic effects of hyperbaric hyperoxia in healthy volunteers: an echocardiographic and Doppler study	Molénat et al.	2004	HH, insp. O ₂ 100-200 kPa; 360 min, körperliche Belastung; n = 10; 32 ± 5 Jahre	Echokardiografie	HF und IVRT unverändert; arterielle Compliance ↓, CO ↓, EF ↓, LV-systolische Performance ↓, E/A-Ratio ↓, Vorlast ↓; Nachlast ↑
Influence of oxygen tension on myocardial performance. Evaluation by tissue Doppler imaging	Frøbert et al.	2004	NH, insp. O ₂ 100 kPa; 15 min, via Sauerstoffbrille; n = 7; 25 - 46 Jahre	Echokardiografie	sys. myokardiale Performance ↓ , aufgrund vaskulärer Widerstand ↑; im TDI keine Änderungen in der Diastole
Hemodynamic Changes Induced by Recreational Scuba Diving	Boussuges et al.	2006	HH, insp. O ₂ 72 ± 5,67 kPa; 25 ± 4 min, Immersion, reale Tauchbedingungen; n = 10; 44 ± 7 Jahre	Echokardiografie	HF ↑, CO ↑, IVRT ↑; E/A-Ratio ↓, SV ↓, LA- u. LV-Diameter ↓ durch Hypovolämie
Cardiovascular changes induced by cold water immersion during hyperbaric hyperoxic exposure	Boussuges et al.	2007	HH, insp. O ₂ 120 kPa: 180 min, 120-160 kPa: 150 min, 160-200 kPa: 20 min, < 100 kPa: 10 min; trocken und Immersion; n = 10; 32 ± 5 Jahre	Echokardiografie	arterielle Compliance ↓, Vorlast ↓, CO ↓, LV-systolische Performance ↓, E/A-Ratio ↓, HF ↓; IVRT ↑, Nachlast ↑
Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing	Gole et al.	2010	NH, O ₂ 100 kPa; 45 min, via Sauerstoffbrille oder Luft, doppelblind randomisiert; n = 10; 32 ± 6 Jahre	Echokardiografie	CO ↓, HF ↓, SV ↓; Nachlast ↑
Effect of simulated dives on diastolic function in healthy men	Hansel et al.	2012	HH, 50 m Druckkammer, insp. O ₂ -Konzentration max. 126 kPa; max. Tiefe für 5 min, danach Beginn Dekompression; n = 20; 31 ± 8 Jahre	Echokardiografie	HF, E/A-Ratio, E/e'-Ratio unverändert; DT ↓, IVRT ↓
Vitamin C Prevents Hyperoxia-Mediated Coronary Vasoconstriction and Impairment of Myocardial Function in Healthy Subjects	Gao et al.	2012	NH, insp. O ₂ 100 kPa; 10 min, via Sauerstoffbrille; n = 8; 26,5 ± 1 Jahr	Echokardiografie	EF unverändert; HF ↓, CO ↓, myokardiale Funktion ↓ , koronarer Blutfluss ↓; koronarer Gefäßwiderstand ↑
Cardiovascular changes during SCUBA diving: an underwater Doppler echocardiographic study	Marabotti et al.	2013	HH, insp. O ₂ 31,5 u. 42 kPa; je 15 min, reale Tauchbedingungen; n = 18; 41,5 ± 8,5 Jahre	Unterwasser-Echokardiografie	EF unverändert; HF ↓, DT ↓; E/A-Ratio ↑, SV ↑, Vorlast ↑, HF ↑ (während des Tauchganges)

▲ **Tabelle 5: Tabellarische Übersicht von Arbeiten zum Thema Wirkungen von Hyperoxie auf die myokardiale Funktion, sortiert nach Erscheinungsjahr; Alter der Patienten/ Studienteilnehmer in Jahren, angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Intervall; NH: normobare Hyperoxie; HH: hyperbare Hyperoxie**

Vor allem in der Gruppe 1 (Jüngere) zeigte sich ein signifikanter Anstieg der E/A-Ratio, was auf eine Verbesserung der diastolischen linksventrikulären Funktion schließen lässt. Dies stand zunächst in einem starken Kontrast zur bestehenden Literatur (40–42, 180, 181), welche eine Beeinträchtigung der diastolischen Funktion nach Hyperoxie aufzeigte. Der Grund hierfür könnte sein, dass in der vorliegenden Studie den Probanden ein deutlich höherer inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck angeboten wurde. Entsprechend dem verwendeten HBO-Schema wurde ein inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck von 240 kPa verwendet, in den o.g. Studien 72 kPa bis maximal 200 kPa. Ebenso wurde hier auch eine deutlich längere HBO-Dauer gewählt: 131 Minuten *versus* fünf bis max. 80 Minuten in der genannten Literatur. Marabotti et al. konnten in einer Arbeit unter realen Tauchbedingungen aufzeigen, dass es unter zusätzlich einwirkenden Immersionsbedingungen und hyperbarer Hyperoxie ebenfalls zu einem Anstieg der E/A-Ratio kam (35). Einschränkend hierzu muss aber gesagt werden, dass in der Studie von Marabotti deutlich geringere inspiratorische Sauerstoffpartialdrücke verwendet wurden (31,5 kPa – 42 kPa pO₂). Das mittlere Alter jener Probanden war mit $41,5 \pm 8,5$ Jahre in etwa ein Mittelwert aus dem Alter der in dieser Studie teilnehmenden Probanden der Gruppe 1 und 2.

Bradykardie, in der hier vorgelegten Arbeit durch Hyperoxie hervorgerufen, führt durch eine Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Herzschlägen zu einer verlängerten Diastole und somit zu einer verstärkten Füllung des linken Ventrikels. Dadurch kommt es über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer Steigerung des Schlagvolumens, was auch in dieser Arbeit bei allen Probanden nach hyperbarer Hyperoxie gezeigt werden konnte. Darüber hinaus konnten Studien von Sonnenblick et al. am isolierten Papillarmuskel des Herzens zeigen, dass es durch Bradykardie zusätzlich zu einer Verbesserung der myokardialen Relaxation kommt (185). Diese Erkenntnis unterstützt die in dieser Arbeit erhobenen Resultate und mag zur Erklärung beitragen, warum es aufgrund hyperoxisch-bedingter Bradykardie zu einer verbesserten E/A-Ratio bei den Probanden der Gruppe 1 gekommen ist.

Ein anderes Bild zeigte sich bei den älteren Probanden der Gruppe 2: Hier blieb die E/A-Ratio nach dem Ende der Druckkammerbehandlung unverändert, was darauf hindeutet, dass die Älteren weniger gute Möglichkeiten hatten, auf die Hyperoxie-induzierte Bradykardie mit einer Verbesserung der myokardialen Relaxationsfähigkeit zu reagieren. Hansel et al. konnten dieses Resultat bestätigen (42).

In Ergänzung ist zu bedenken, dass die Probanden in der Gruppe 2 (im Gegensatz zu den Probanden in der Studie von Hansel et al.) schon vor Beginn der Sauerstoffbehandlung Zeichen einer milden diastolischen Funktionsstörung und damit einer nicht mehr optimalen Relaxationsfähigkeit aufwiesen (neben E/A-Ratio, auch DT und IVRT), wobei die verringerte

E/A-Ratio als Ausdruck der beginnenden Störung der myokardialen Relaxation und die mittels TDI gemessene verminderte frühdiastolische Geschwindigkeit der Myokardbewegung e' bei älteren Menschen als typisch angesehen wird (186). Dass die Geschwindigkeit des frühen transmitralen Einstromes (E-Welle) mit zunehmendem Alter abnimmt, konnte schon in den Achtziger Jahren sowohl in Ruhe als auch unter Belastung echokardiografisch bewiesen werden (186 – 189). Darüber hinaus kommt es zu einer Verschiebung des Einstromprofils der Diastole: aufgrund von altersbedingter LV-Hypertrophie und Nachlasterhöhung durch arterielle Hypertonie von der Frühphase (E-Welle) hin bis zur Spätphase (A-Welle) (190). Eine aktuelle Arbeit bestätigt diese Thesen ebenfalls (155) und es zeigt sich bei einem Blick auf die Mittelwerte der E-Welle der Gruppe 2 (55 ± 12 cm/s) verglichen mit denen der Gruppe 1 (72 ± 13 cm/s) tatsächlich, dass die erhobenen Ergebnisse der hier durchgeführten Arbeit sich gut in den Kontext der Literatur einordnen lassen. Darüber hinaus können gerade bei subklinisch gesunden, älteren Personen oder auch bei Patienten mit einer unentdeckten koronaren Herzkrankheit erweiterte Normbereiche der E/A-Ratio auftreten (166).

Die E/e'-Ratio veränderte sich nach hyperbarer Hyperoxie ähnlich wie die E/A-Ratio: Es kam zu einem signifikanten Anstieg ($p: < 0.05$) bei den jüngeren Probanden der Gruppe 1. Dagegen demonstrierte die Arbeit von Hansel et al. (50 m Tauchtiefe in Druckkammer, inspiratorische Sauerstoffkonzentration dabei max. 126 kPa; verbleiben auf dieser max. Tiefe für fünf Minuten, danach Beginn Dekompression), dass die E/e'-Ratio nach Hyperoxie unverändert blieb (42). Das Alter seiner Studienteilnehmer war mit denen der Gruppe 1 vergleichbar (31 ± 8 versus 26 ± 6 Jahre). Der Anstieg der E/e'-Ratio in der hier vorliegenden Arbeit kann mehrere Gründe gehabt haben: zum einen wurde eine deutlich höhere Sauerstoffkonzentration verwendet (hier 240 kPa pO_2 versus 126 kPa pO_2) und auch die Behandlungsdauer war deutlich länger (131 Minuten, versus fünf Minuten in der Studie von Hansel et al.), zum anderen wurde ein völlig anderes Tauchprofil benutzt. Alle Probanden atmeten in der Druckkammer reinen Sauerstoff, während in der Studie von Hansel et al. die Studienteilnehmer Pressluft geatmet haben. Ob und in welchem Ausmaß die erhöhte Einlagerung von Stickstoff bei der Pressluftatmung auf 50 m Tiefe einen zusätzlichen Einfluss gehabt haben kann, muss an dieser Stelle offenbleiben.

Bei den Studienteilnehmern der Gruppe 2 zeigte sich nach hyperbarer Hyperoxie keine Veränderung bei der E/e'-Ratio, es kam lediglich zu einem minimalen, nicht signifikanten Abfall.

Das in der vorliegenden Arbeit erhobene Ergebnis in der Gruppe der älteren Studienteilnehmer ist mit dem von Hansel et al. (ebenso keine Veränderung) vergleichbar. Dabei fällt aber auf, dass das Alter der Probanden in Gruppe 2 dieser Studie fast doppelt so hoch war, wie das Alter

der Probanden in der Arbeit von Hansel. Wie oben bereits erwähnt, nimmt mit zunehmenden Alter die Geschwindigkeit von E und e' ab (186–189). Das bestätigt sich auch in dieser Arbeit, wenn die E/e'-Ratio von Gruppe 1 und Gruppe 2 sowohl vor als auch nach hyperbarer Hyperoxie (siehe Tabelle 3, Kapitel 4.2) miteinander verglichen wird. Hierbei zeigte sich, dass der Anstieg nach Hyperoxie bei der E/e'-Ratio bei den Jüngeren nur durch einen postexpositionellen Anstieg der E-Welle zustande kam, während die E-Welle bei den Älteren sogar leicht abfiel und somit die unveränderte E/e'-Ratio der Gruppe 2 erklärt.

Die **frühdiaastolische Wandbewegungsgeschwindigkeit e'** blieb dagegen in beiden Gruppen nach Hyperoxie unverändert. Weiterhin lässt sich der leichte Abfall der E/e'-Ratio bei den Älteren, hervorgerufen durch einen Abfall der **frühdiaastolischen Einstromgeschwindigkeit (E-Welle)**, über eine hyperoxisch bedingte NO-Verarmung erklären, welche letztlich zu einem Abfall der diastolischen Dehnbarkeit des Ventrikels führt (41, 191). Somit lassen sich die Gruppenunterschiede sowohl durch altersbedingte physiologische Unterschiede als auch durch hyperoxisch ausgelöste Effekte erklären.

Die Analyse der **Dezelerationszeit (DT)** erbrachte ohne Unterschiede in beiden Gruppen einen hochsignifikanten Anstieg der DT. Diese Ergebnisse stehen in starkem Kontrast zur Arbeit von Hansel et al., die einen Abfall der DT beschreiben (42). Auch Marabotti et al. zeigten mittels Unterwasserechokardiografie während realen Tauchbedingungen und nach dem Tauchgang, dass die DT abfällt (35).

Für die eigenen hier ermittelten Ergebnisse gibt es mehrere Erklärungen: Zum einen führt Hyperoxie zu einer Beeinträchtigung der myokardialen Compliance (40, 41), zum anderen ist die Verlängerung der DT auch aus physiologischer Sicht gut erklärbar: Es ist bekannt, dass ein Abfall der Herzfrequenz zu einer signifikanten Verlängerung des Herzzyklus führt und die Herzfrequenz für die Diastole eine entscheidende Rolle spielt (192, 193). Das bedeutet, dass bei einem Abfall der Herzfrequenz pro Herzzyklus mehr Zeit für die Diastole zur Verfügung steht. Übertragen auf das transmitrale Einstromprofil würde das bedeuten, dass dies zu einer verlängerten E-Welle in der frühen linksventrikulären Füllungsphase führt und somit auch die DT zunimmt. Zudem war dieser Effekt bei Athleten (in der hier vorliegenden Arbeit vor allem die jüngeren gut trainierten Probanden der Gruppe 1) besonders ausgeprägt (192). Umgekehrt belegten mehrere Arbeiten, dass eine Erhöhung der Herzfrequenz zu einer Abnahme der DT und Beeinträchtigung der Diastole führte (194, 195).

Vor diesem Hintergrund ist es umso erstaunlicher, dass es bei Hansel et al. (42) zur Abnahme der DT kam, obwohl sich die Herzfrequenz in dieser Arbeit nach hyperbarer Hyperoxie in einer Druckkammer nicht veränderte. Im Gegensatz dazu kam es bei Marabotti et al. zu einem (am ehesten stressbedingten) Anstieg der Herzfrequenz während des Tauchganges, was eine

Abnahme der DT erklären würde. Da in der Arbeit von Marabotti et al. unter realen Tauchbedingungen gemessen wurde, haben auch Immersionseffekte auf die Probanden eingewirkt, was zu einer Steigerung der Vorlast geführt haben muss. Auch dies kann die DT mit beeinflusst haben, da der transmitrale Blutfluss neben der Herzfrequenz auch von der Vorlast abhängt (58, 196–198). 15 Minuten nach Tauchende zeigte sich in der Arbeit von Marabotti ein Abfall der Herzfrequenz und gleichzeitig stieg in diesem Zeitraum die DT wieder an, blieb jedoch verglichen mit den Ausgangsbedingungen weiterhin erniedrigt (35).

Da bei allen Probanden in dieser Studie während der echokardiographischen Untersuchung nach hyperbarer Hyperoxie eine deutliche Abnahme der Herzfrequenz zu beobachten war, muss in Betracht gezogen werden, dass die hochsignifikante Verlängerung der DT nicht allein primär auf hyperoxische Effekte zurück zu führen ist. Wie oben bereits erwähnt, muss davon ausgegangen werden, dass der Anstieg der DT auch durch den Abfall der Herzfrequenz zustande gekommen sein kann. Wird die DT als Parameter zur Abschätzung der diastolischen Funktion betrachtet, gilt die DT zwar als ein klinisch gut geeigneter Parameter, um die Compliance der linken Herzkammer während der Diastole zu beurteilen (199–202), allerdings muss die DT zur Einschätzung einer diastolischen Funktionsstörung stets im Kontext mit der E/A-, e'/a'- und E/e'-Ratio gesehen werden (160).

Wird die **isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT)** des Ventrikels betrachtet, zeigten sich nur Unterschiede bei den Ausgangsbedingungen zwischen beiden Gruppen, jedoch keine signifikanten Unterschiede nach Hyperoxie (siehe Tabelle 3, Kapitel 4.2). Die IVRT beschreibt die Relaxationsgeschwindigkeit des linken Ventrikels während der Frühdiastole. Daher ist es naheliegend, dass die IVRT ebenfalls (wie die DT) mit der Herzfrequenz zusammenhängt und bei Herzfrequenzveränderungen kritisch betrachtet werden muss (47, 160, 203). Das bedeutet, dass die in dieser Arbeit ausgebliebene Veränderung der IVRT aufgrund der hyperoxisch bedingten deutlichen Senkung der Herzfrequenz nur bedingt zu interpretieren ist. Hier wäre durch den Abfall der Herzfrequenz eine Verlängerung der IVRT (ebenso wie die DT) zu erwarten gewesen.

In der Arbeit von Hansel et al. kam es zu einer signifikanten Verkürzung der IVRT (bei unveränderter Herzfrequenz) nach hyperbarer Hyperoxie. Die Unterschiede zu den eigenen Ergebnissen sind sowohl durch die nur etwa maximal halb so hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration als auch die wesentlich kürzere Expositionsdauer (70 kPa – 126 kPa, 5 Minuten auf maximaler Tiefe Hansel et al. *versus* 240 kPa, 131 Minuten in dieser Studie) erklärbar. Nichtsdestotrotz deuten die Ergebnisse von Hansel darauf hin, dass es trotz der relativ geringen Hyperoxie zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Compliance gekommen sein muss (42). Eine weitere Studie von Boussuges et al. konnte unter Immersionsbedingungen

und hyperbarer Hyperoxie bei einer gleichzeitigen Abnahme der Herzfrequenz eine Verlängerung der IVRT beweisen (180). In der von Mak et al. publizierten Studie wurden Parameter zur linksventrikulären Compliance unter Hyperoxie invasiv mittels Herzkatheter gemessen (40). Dabei wurde die Zeitkonstante der isovolumetrischen linksventrikulären Relaxation (τ) bestimmt, welche ein sehr guter Parameter zur Abschätzung der diastolischen Funktion ist und mit der echokardiografisch erhobenen IVRT vergleichbar ist (204, 205). Diese war nach Hyperoxie (normobar, 100 kPa, Dauer: 20 Minuten) sowohl bei Patienten mit Herzinsuffizienz als auch bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion, im Gegensatz zur eigenen Arbeit, verlängert. Die Autoren begründeten dies und den Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) mit einer Beeinträchtigung der Relaxation, welche letztlich zu einer gestörten Diastole des linken Ventrikels geführt hat (40). Die vorhandene Datenlage hierzu ist jedoch kontrovers: Bei einer Studie von Molénat et al. blieb die IVRT bei gleichbleibender Herzfrequenz während vergleichbarer hyperbarer Hyperoxie ebenfalls wie in dieser hier vorliegenden Arbeit unverändert (183).

Aus den mittels Gewebedoppler (TDI) gemessenen früh- (e') bzw. spätdiastolischen (a') Wandbewegungsgeschwindigkeiten lässt sich die e'/a' - und die E/e' -Ratio berechnen. Diese sind ebenfalls Parameter, welche eine Beeinträchtigung der myokardialen diastolischen Funktion aufzeigen können (164, 203, 206). Die eigenen Ergebnisse der e'/a' -Ratio zeigen einen signifikanten Anstieg nach Hyperoxie in beiden Gruppen, auch wenn jener Anstieg in der Gruppe 2 weniger deutlich war als in der ersten Gruppe. Dabei fällt auf, dass in beiden Gruppen die Veränderung der e'/a' -Ratio nach Hyperoxie in erster Linie durch einen Abfall der Wandbewegungsgeschwindigkeit in der späten Phase der Diastole (a') zustande kam. Dagegen blieb die Wandbewegung der Frühdiastole (e'), wie schon bei der E/e' -Ratio weiter oben erwähnt, in beiden Gruppen unverändert.

Die Ergebnisse des TDI - vor allem der Abfall der E/e' -Ratio bei den Älteren - zeigen, ähnlich wie die E/A -Ratio, dass die Probanden der zweiten Gruppe die Hyperoxie-induzierten Effekte, einschließlich der hierdurch induzierten Abnahme der Herzfrequenz, weniger gut als die jüngeren Probanden der Gruppe 1 kompensieren konnten.

Werden beide mittels TDI gemessenen Ratios (E/e' -Ratio und e'/a' -Ratio) verglichen, fällt bei allen Probanden auf, dass die Veränderungen nach HBO-Ende in der E/e' -Ratio durch Veränderungen während der Frühdiastole (E-Welle) resultierten, bei der e'/a' -Ratio vor allem spätdiastolische (a') Änderungen ausschlaggebend waren. Das bedeutet, dass die durch Hyperoxie bedingten Veränderungen während der gesamten Dauer der Diastole einen Einfluss genommen haben könnten.

Das Herz von Athleten (vergleichbar mit den gut trainierten Probanden der Gruppe 1) vermag es generell besser, sich an erhöhte Anforderungen zu adaptieren, die diastolische Performance während körperlicher Anstrengung entsprechend anzupassen und somit den Frank-Starling-Mechanismus effektiver zu nutzen. Beim Herzen von schlecht trainierten Menschen (vergleichbar mit den Probanden der Gruppe 2) ist diese Fähigkeit deutlich geringer ausgeprägt (207–210).

Diese Erkenntnisse lassen sich sowohl auf die Studie von Mak et al. (40) als auch auf die eigene Arbeit übertragen. Es zeigten vor allem die älteren Studienteilnehmer im Vergleich mit den jüngeren Probanden deutliche Unterschiede der diastolischen Funktion sowohl vor Studienbeginn als auch nach hyperbarer Hyperoxie. Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass in der hier vorgelegten Studie, im Gegensatz zu Mak, hyperbare Hyperoxie mit deutlich höherer inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (240 kPa *versus* 100 kPa) und längerer Expositionsdauer (131 Minuten *versus* 20 Minuten) angewendet wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in beiden Gruppen zu Veränderungen der diastolischen Funktionsparameter kam. Jedoch deuten die Ergebnisse der älteren Studienteilnehmer (Gruppe 2) vor allem bei der E/A-Ratio und der E/e'-Ratio darauf hin, dass diese auf Grund ihrer bereits eingeschränkten diastolischen Funktion weniger gut als die Probanden der Gruppe 1 in der Lage waren, die Hyperoxie-induzierte Bradykardie nutzen zu können. Der hochsignifikante Anstieg der DT bei allen Probanden dürfte vor allem durch die Hyperoxie-bedingte Bradykardie zu erklären sein.

5.3. Einfluss von Hyperoxie auf die globale Herzfunktion

Kardiale Effekte von Hyperoxie sind dosisabhängig: Haque et al. konnten negative dosisabhängige Effekte von Hyperoxie (normobare Hyperoxie (24 kPa - 100 kPa, Dauer 20 Minuten) am Myokard bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nachweisen (211). Dass die kardiale Performance und die Sauerstoffdosis sich umgekehrt proportional verhalten, konnten Bak et al. an neun Probanden demonstrieren (212). Frøbert et al. demonstrieren bei normobarer Hyperoxie (100 kPa, Dauer unbekannt) eine Verschlechterung der systolischen myokardialen Funktion und dass sich die *Strain Rate* des Myokards (*Strain Rate* = Ausdruck der Fähigkeit zur Myokarddeformation pro Zeiteinheit) verschlechtert (184).

Werden hyperoxische Effekte auf die systolische Globalfunktion des Herzens betrachtet, konnten mehrere Arbeiten eine Beeinträchtigung der EF, eine Abnahme der Herzfrequenz (siehe Kapitel 5.1), sowie des *Cardiac Outputs* (CO) bzw. des Schlagvolumens (SV) zeigen (27–29, 31–35, 179, 180, 183, 213). So führte hyperbare Hyperoxie mit inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen zwischen 120 kPa und 280 kPa zu einer verminderten EF und zu einem

Abfall des CO und SV (183). Eine weitere Studie aus einer französischen Arbeitsgruppe konnte sowohl unter Immersionsbedingungen als auch unter trockenen Tauchbedingungen in einer Druckkammer und identischer Hyperoxiesituation ebenfalls einen Abfall des CO nachweisen. Bemerkenswerterweise kam es unter Immersionsbedingungen zu keinem Abfall des SV. Der Grund hierfür könnte eine immersionsbedingt erhöhte Vorlast gewesen sein (180). Diese Ergebnisse konnten auch unter normobarer Hyperoxie bestätigt werden (179, 182).

Als zentraler Parameter der globalen Herzfunktion wurde in der vorliegenden Arbeit die **Ejektionsfraktion (EF)** gemessen. Dabei kam es bei der EF zu einem signifikanten Abfall bei den älteren Studienteilnehmern, während bei den Jüngeren keine Veränderung festgestellt werden konnte.

Wird zunächst das Ergebnis der Gruppe 1 im Kontext mit der Literatur betrachtet, so zeigt sich, dass sowohl Gao et al. unter normobarer Hyperoxie als auch Marabotti et al. unter hyperbarer Hyperoxie ebenfalls keine Veränderungen aufzeigen konnten, wobei in der Studie von Gao das Alter der Probanden ($26,5 \pm 1$ Jahr), mit dem Alter der Probanden der Gruppe 1 in dieser Studie gut vergleichbar gewesen ist. Demgegenüber lag allerdings das Alter der Probanden in der Arbeit von Marabotti ($41,5 \pm 8,5$ Jahre) im mittleren Alter und somit in einem Bereich zwischen dem der Gruppe 1 und 2 der eigenen Arbeit. In Kontrast dazu konnten zwei Arbeiten von Molénat et al. und Dujic et al. aufzeigen, dass es nach hyperbarer Hyperoxie (inspiratorische Sauerstoffkonzentration zwischen 84 kPa und 200 kPa) zu einem Abfall der EF kommt (183, 213). Dabei war sowohl in der Arbeit von Molénat als auch von Dujic das Probandenalter in etwa mit dem der Probanden in der Gruppe 1 dieser hier vorliegenden Arbeit vergleichbar (Molénat: 32 ± 5 Jahre, Dujic $35,6 \pm 3,6$ Jahre *versus* 26 ± 6 Jahre). Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass in der Studie von Dujic die rechtsventrikuläre EF gemessen wurde und diese vor allem bei Gesunden nur wenig mit der linksventrikulären EF korreliert, wohingegen bei Patienten mit eingeschränkter EF eine bessere Korrelation gezeigt werden konnte (214).

In der Gruppe 2 der eigenen Studie kam es nach hyperbarer Hyperoxie zu einem signifikanten Abfall der EF ($p < 0,05$). Dieses Ergebnis wird gestützt durch zwei weitere Studien mit normobarer Hyperoxie (inspiratorische Sauerstoffkonzentration 100 kPa): Sowohl bei Mak et al. (40) als auch bei Haque et al. (211) kam es zu einem signifikanten Abfall des Schlagvolumens. Da sich die EF aus dem Quotienten des Schlagvolumens und des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) berechnet ($EF = SV/LVEDV \times 100$) und bei diesen beiden Arbeiten von einem konstanten LVEDV (keine Vorlaständerung oder Änderung des zentralen Venendruckes) ausgegangen werden kann, korreliert das

Schlagvolumen in dem Fall gut mit der EF. Die in diesen Studien eingeschlossenen Patienten waren vom Alter in etwa mit den Probanden der Gruppe 2 in der hier durchgeführten Arbeit vergleichbar (Mak et al.: 3 Gruppen, Alter > 60 Jahre; Haque et al.: $53,3 \pm 2,1$ Jahre).

Der signifikante Abfall der EF in der Gruppe der älteren Probanden bestätigt die Ergebnisse der diastolischen Parameter und zeigt auch bei der globalen systolischen Herzfunktion begrenzte Fähigkeiten hyperoxische Stimuli zu kompensieren, während die Probanden der Gruppe 1 die durch Hyperoxie hervorgerufene Bradykardie über eine effektivere Nutzung des Frank-Starling-Mechanismus scheinbar kompensatorisch ausnutzen konnten.

Allerdings kommt es in der verfügbaren Literatur bezüglich dieses Aspektes zu recht heterogenen Aussagen: So zeigte die Arbeit von Frøbert et al., dass es bereits nach normobarer Hyperoxie (100 kPa, Dauer unbekannt) zwar zu einer Verschlechterung der systolischen myokardialen Funktion kommt, allerdings die diastolische Funktion unverändert blieb (184). Im Gegensatz dazu demonstrierten Mak et al., wie bereits oben erwähnt, bei nahezu identischer Hyperoxiesituation (jeweils normobare Hyperoxie, 100 kPa 20 Minuten *versus* 15 Minuten Frøbert) eine deutliche Beeinträchtigung der kardialen Relaxation (40).

Wie mehrere Arbeiten zeigen, kommt es bei normobarer und hyperbarer Hyperoxie über eine Abnahme der arteriellen Compliance und der Zunahme des peripheren vaskulären Widerstandes zu einer relevanten Nachlasterhöhung (179, 180, 183, 211, 215–217). Daher muss in Betracht gezogen werden, dass der hier aufgezeigte Abfall der EF auch durch die hyperoxisch bedingte Nachlasterhöhung und Störung der arteriellen Compliance mit zustande kam.

Ob die in unserer Studie beobachteten Veränderungen der myokardialen Compliance und der systolischen Funktion eine direkte Reaktion der Hyperoxie waren, indirekt die Folge der Hyperoxie bedingten, signifikant verminderten Herzfrequenz waren oder aber durch die Kombination aus diesen beiden Faktoren hervorgerufen wurde, kann hier mit den erhobenen Ergebnissen nicht sicher beantwortet werden. Ebenfalls muss an dieser Stelle die Frage unbeantwortet bleiben, ob es bei den Probanden nach der HBO-Therapie wirklich zu einer Nachlasterhöhung bzw. zu erhöhtem peripher-vaskulären Widerstand kam. Dieser wurde im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit nicht gemessen und zehn Minuten nach HBO-Ende zeigte sich der Blutdruck bei allen Probanden unverändert. Aufgrund der klaren Studienlage (179, 180, 183, 211, 215–217) muss jedoch davon ausgegangen werden, dass bei allen Probanden eine hyperoxie-bedingte Nachlasterhöhung und evtl. eine Verminderung der arteriellen Compliance am Ende der HBO-Therapie vorgelegen hat, worauf auch unsere eigenen Ergebnisse zur FMD-Messung in dieser Untersuchung (siehe Kapitel 4.3) hindeuten.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass vor allem drei Faktoren zu den hier vorliegenden echokardiographischen Ergebnissen geführt haben:

1. signifikant reduzierte Herzfrequenz nach hyperbarer Hyperoxie bei allen Probanden und somit Beeinflussung des transmitralen Einstromes im Rahmen der verlängerten Diastolendauer
2. hyperoxisch bedingte Veränderungen der myokardialen Compliance, was sich indirekt auch auf die EF auswirkt
3. Abnahme der arteriellen Compliance und Steigerung der Nachlast aufgrund von Hyperoxie

Die in der hier durchgeführten Arbeit erhobenen Daten der FMD (siehe Kapitel 4.3) verstärken diese These zusätzlich, da der Abfall der FMD in der Gruppe der Älteren noch höher war als in der Gruppe der jüngeren Probanden.

5.4. Einfluss von Hyperoxie auf die Flow Mediated Dilatation (FMD)

Nach hyperbarer Hyperoxie zeigte sich, entsprechend der z.T. sehr aktuellen Literatur (37, 38, 44, 45, 138, 218), auch in dieser Arbeit eindeutig eine Reduktion der FMD nach Hyperoxie als Zeichen einer endothelialen Dysfunktion.

Der Ausgangsdurchmesser der A. brachialis (vor Okklusion) war sowohl systolisch als auch diastolisch bei allen Probanden nach hyperbarer Hyperoxie, verglichen mit den Ausgangsbedingungen, unverändert. In Kombination mit einem Abfall der FMD nach Ischämieeriz sind diese Ergebnisse konsistent mit denen von Obad et al. und Ribičić et al. (38, 45). Allerdings zeigte eine Arbeit von Brubakk et al. einen Anstieg des Ausgangsdiameters der A. brachialis sowohl nach hyperbarer als auch nach normobarer Hyperoxie (37), wohingegen eine andere Studie von Theunissen et al. aus dem Jahr 2013 sogar einen Abfall des Diameters aufzeigen konnte (44). Die Autoren begründen diesen Abfall des Diameters durch eine Herabregulation der eNOS, verursacht durch hyperoxisch bedingten oxidativen Stress, was letztlich über eine Abnahme der NO-Produktion zu einer reduzierten NO-vermittelten Vasodilatation bzw. endothelialer Dysfunktion führt. Diese These wurde auch durch weitere Studien belegt und gilt nunmehr seit 20 Jahren als akzeptiert (17, 36). Ebenso konnte eindeutig

belegt werden, dass die FMD durch die NO-Produktion der Endothelzellen maßgeblich beeinflusst wird (219, 220). Außerdem kommt es durch den hyperoxisch bedingten oxidativen Stress zur Entstehung von Superoxidradikalen, welche ihrerseits mit NO reagieren, somit die Bioverfügbarkeit des NO weiter senken und damit ebenfalls zu einer reduzierten NO-vermittelten Vasodilatation beitragen.

Andere Arbeiten konnten einen weiteren Mechanismus aufdecken: Hyperoxie induziert eine Reduktion der Cyclooxygenase-Aktivität in Endothelzellen. Dadurch wird die Ausschüttung der vasodilatatorisch wirksamen Prostaglandine maßgeblich gestört. Dies führt letztlich zu endothelialer Dysfunktion (139, 221).

Eine weitere Theorie zur tauchinduzierten endothelialen Dysfunktion besagt, dass funktionelle Veränderungen der Gefäßwand endothelunabhängig sein könnten und direkt durch Veränderungen der glatten Muskulatur vermittelt werden (218).

Ein weiterer Grund für die erhebliche Beeinträchtigung der endothelialen Funktion im Zusammenhang mit Presslufttauchen oder Heliumtauchen könnte in der damit verbundenen Blasenbildung von Inertgas im venösen Blut zu suchen sein (37, 44). Aus den auftretenden Scherkräften resultiert eine mechanische Verletzung des Endothels, welche letztlich in eine endotheliale Dysfunktion mündet. Dies konnte eindeutig am Tiermodell (Schwein, Kaninchen), sowie in einer Arbeit von Ribičić et al. nachgewiesen werden (222, 223). Hier kam es selbst bei moderaten Tauchgängen (Tauchtiefe 6 m, Dauer: 43 Minuten) mit Nitrox 99 (99 % Sauerstoff, 1 % Stickstoff) sowohl zu einer Blasenbildung als auch zu einer Reduzierung der FMD (45).

Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass es in der hier durchgeführten Studie durch die ganz überwiegende Sauerstoffatmung zu keiner relevanten Blasenbildung im Rahmen der Dekompression gekommen sein dürfte. Durch die insgesamt 30-minütige (3 x 10 Minuten) Phase der Luftatmung ist es jedoch nicht gänzlich auszuschließen, dass sich bei der Dekompression minimale Mengen an Stickstoff-Bläschen gebildet haben könnten, obwohl dies unter der erheblichen Hyperoxie in dieser Studie höchst unwahrscheinlich ist, da von keiner nennenswerten Stickstoffaufsättigung ausgegangen werden kann.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die im aktuellen Kapitel genannten Hypothesen. Die nach Hyperoxie als signifikant reduziert dokumentierte FMD in beiden Gruppen deutet auf eine Reduktion des verfügbaren NO auf lokaler Ebene hin, für die mehrere Mechanismen (Downregulation der eNOS, verminderte Bioverfügbarkeit der NO, Blasenbildung, direkte Veränderungen an der glatten Muskulatur) verantwortlich sein können.

Der negative Einfluss der Hyperoxie auf die FMD legt auch eine hierdurch induzierte temporäre Verminderung der arteriellen Compliance nahe, wie unter 5.3 bereits diskutiert wurde.

5.5. Einfluss von Hyperoxie auf die natriuretischen Peptide und Troponin

Bei den Laborparametern **cardiales Troponin I (cTnI)** und **BNP** gab es bei allen Probanden keine Veränderungen nach dem Ende der HBO-Therapie.

Durch die Messung des **cTnI** sollten potentiell geringste Myokardschädigungen durch hyperbare Hyperoxie detektiert werden. Das cTnI ist ein extrem spezifischer Marker für Schäden am Myokard und konnte bislang nur im Herzmuskel nachgewiesen werden. Kommt es zu einer Schädigung am Myokard, ist das cTnI frühestens nach ca. sechs bis acht Stunden im Blut messbar, nach 12 – 24 Stunden erreicht es den Höhepunkt und bleibt bis zu zehn Tage erhöht (224, 225).

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Arbeit sind ähnlich zu der sehr aktuellen Arbeit von Marlinge et al., die ebenfalls keine Veränderungen des Troponin I nach realen Tauchgängen mit Pressluft bei zwölf Probanden messen konnten. Die Autoren untersuchten jedoch nach nur einer relativ geringen Tauchtiefe (Median: 15 m) und kurzen Tauchdauer (11 – 24 Minuten) und nahmen die Blutproben schon 10-20 Minuten nach Tauchende ab (226). Auch nach normobarer Hyperoxie im Vergleich zu normaler Raumluft zeigte eine Studie von Lauridsen et al. an älteren Patienten ($66,9 \pm 8,7$ Jahre), welche sich einer elektrischen Kardioversion unterzogen, keinen Anstieg von Troponin I bzw. Troponin T (227).

Im Gegensatz dazu konnte eine tierexperimentelle Arbeit (Ratten) von Jørgensen et al. aufzeigen, dass es nach relevanter hyperbarer Hyperoxie (Tauchtiefe 60 m, Dauer: 50 Minuten) mit Pressluft (somit potentiell starke Blasenbildung) zu signifikant erhöhtem cardialen Troponin T gekommen ist. Auch bei dieser Arbeit erfolgte die Blutabnahme ebenfalls relativ früh, bereits 60 Minuten nach HBO-Ende (228).

Ebenso konnten andere Arbeiten bei Patienten mit V.a. ein Immersionslungenödem (IPE) sowohl bereits bei Klinikaufnahme als auch in der Kontrolle sechs Stunden später signifikant erhöhte Level von Troponin I bzw. Troponin T im Blut nachweisen (229, 230).

Wie in Kapitel 3.4. beschrieben, wurde in dieser vorliegenden Arbeit das Blut bereits fünf Minuten nach HBO-Ende abgenommen. Das hatte in erster Linie organisatorische Gründe, da zum einen das auswertende Labor nach weiteren sechs Stunden die Proben nicht mehr hätte annehmen können und zum anderen alle Probanden noch mindestens sechs Stunden auf die Blutabnahme hätten warten müssen. Aufgrund der freiwilligen Teilnahme und des ohnehin schon hohen Zeiteinsatzes je Proband, war dies den Studienteilnehmern nicht zuzumuten. Somit

wäre das eine Erklärung, warum sich das direkt nach HBO-Ende gemessene cTnI nicht veränderte.

Auch das **BNP** blieb in dieser Arbeit nach HBO-Ende unverändert. Die Datenlage hierzu ist jedoch grundsätzlich verschieden. Grassi et al. untersuchten bei 8 Probanden BNP-Spiegel nach HBO-Therapie. Das verwendete HBO-Profil (250 kPa inspiratorische O₂-Konzentration, Dauer 90 Minuten) war dem in der eigenen Arbeit verwendeten Profil sehr ähnlich. Diese Arbeit konnte, ebenso wie die hier vorliegende Arbeit, keine Veränderungen des BNP sofort und fünf Stunden nach HBO-Ende aufzeigen (231).

Im Gegensatz dazu demonstrierten Gole et al., dass es nach normobarer Hyperoxie zu einem Abfall, des dem BNP sehr ähnlichen, atrialen natriuretischen Peptides (ANP) kommt. Die Autoren begründen dies mit einer Abnahme der Vorlast und der verbundenen erniedrigten Vordehnung der Vorhöfe, welche zu einer geringeren Freisetzung des ANP führte (179).

Dazu konträr wurde eine polnische Arbeit im Jahr 2018 publiziert: Nach hyperbarer Hyperoxie in einer Druckkammer (Pressluft, Tauchtiefe 30 m, Dauer: 30 Minuten, inspiratorische Sauerstoffkonzentration: 84 kPa,) kam es zu einem Anstieg des BNP. Als Grund hierfür wurden die hyperbaren Umgebungsbedingungen genannt, welche ähnlich wie bei Immersionsbedingungen zu einem erhöhten intrathorakalen Blutvolumen und somit zu einer Steigerung der Vorlast führen (232).

In dieser hier vorliegenden Studie wurden nach dem Ende der Druckkammerfahrt nochmals echokardiografisch die Diameter der Herzhöhlen gemessen. Eine wenige Minuten nach Ende der Druckkammerexposition noch nachweisbare Größenänderung des rechten Vorhofes konnte in keinem Fall dokumentiert werden, so dass zumindest keine Residuen eines möglichen Anstieges der Vorlast nachzuweisen waren, die in der Arbeit von Gole (179) und Kozakiewicz (232) als Ursache für die ANP- bzw. BNP-Veränderungen angenommen wurden. Daher wäre es erklärbar, warum das BNP aufgrund ausbleibender Vorhofdehnung in der hier vorgestellten Studie unverändert blieb.

Festzuhalten bleibt, dass die hier in dieser Arbeit gewählten klinischen Laborparameter BNP und cTnI zwar aufgrund des gewählten Studiendesigns unverändert blieben, aber andererseits bei Verdacht auf ein IPE mit einer hohen Spezifität vor allem zur klinischen Abgrenzung einer Dekompressionserkrankung hilfreich sein können (229). Louge et al. konnten bei Patienten mit einem IPE (verglichen mit einer Kontrollgruppe und Patienten mit einer Dekompressionserkrankung) signifikant höhere BNP-Level nachweisen. Hier wird dieser Effekt mit erhöhten Füllungsdrücken begründet. Weiterhin schlussfolgern die Autoren, dass

sowohl das BNP als auch cTnI zur Diagnostik des IPE eine Spezifität von jeweils 100 % aufweisen. Allerdings ist die Sensivität für das BNP nur mit 53 % und die des cTnI mit 63 % angegeben (229). Marlinge et al. konnten die Ergebnisse von Louge bestätigen und zeigten ebenfalls erhöhte BNP-Werte bei Patienten mit IPE bei Klinikaufnahme (230).

5.6. Relevanz der Ergebnisse im klinischen Kontext

Sauerstoff findet in vielen Bereichen der Medizin eine breite Anwendung, insbesondere in der Notfall- und Intensivmedizin, um hypoxämische Zustände auszugleichen oder zu verhindern. Sauerstoff spielt für die Energiegewinnung im Rahmen der ATP-Synthese eine zentrale Rolle, hat aber aufgrund seiner chemischen Eigenschaften und hohen Reaktionsfreudigkeit auch schädigende Wirkungen auf biologische Vorgänge (233). Aufgrund der hyperoxisch-bedingten Entstehung von ROS sollte der therapeutische Einsatz von Sauerstoff stets mit Bedacht vorgenommen werden. So entstehen insbesondere in Zusammenhang mit Ischämie und Reperfusion z.B. am kardiovaskulären System aber auch auf zellulärer Ebene teils erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen. Dies galt bislang vor allem für Langzeiteffekte von Sauerstoff im Bereich von 12 – 24 Stunden Wirkdauer, jedoch konnten mehrere retrospektive Studien aufzeigen, dass Hyperoxämie selbst von kurzer Dauer mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden ist (11).

Auch die in dieser Arbeit demonstrierten kardiovaskulären Wirkungen von erheblicher Hyperoxie legen nahe, dass es zu mitunter deutlichen Effekten auf das Herz-Kreislauf-System, vor allem bei älteren Menschen, kommen kann. Im Extremfall führen diese Effekte über eine hyperoxisch bedingte Bradykardie, periphere Vasokonstriktion und Compliancestörung zu einem reduzierten CO, was letztlich in eine verminderte Gewebeoxygenierung münden könnte (212, 234). Andererseits gilt es aber auch zu bedenken, dass durch die Sauerstoff-bedingte periphere Vasokonstriktion evtl. sogar Schockzustände verbessert, der Bedarf an Vasopressoren und die Flüssigkeitsgabe vermindert werden könnte (8).

Wird sich das Ziel der Sauerstoffgabe vergegenwärtigt, nämlich den (ggf. erhöhten) Sauerstoffbedarf der Zellen zu decken, konnte eine Meta-Analyse jedoch aufzeigen, dass das Konzept „Viel hilft viel“ auf Sauerstoff nicht zutrifft. In fünf von sechs untersuchten Studien zeigte sich, sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz und bei septischen Patienten, dass Hyperoxie die Sauerstoffversorgung im Gewebe nicht verbesserte. Eine Studie bei septischen Patienten demonstrierte sogar eine Verschlechterung der Gewebeoxygenierung. Die Autoren raten schließlich aufgrund erheblicher hyperoxisch-bedingter kardiovaskulärer Nebenwirkungen, wie ein Abfall des CO und ein Anstieg des peripheren Widerstandes, von der unkritischen Anwendung von Sauerstoff ab (235). Andere Autoren empfehlen den sofortigen

aber schrittweisen Ausgleich einer Hypoxämie, verbunden mit einer engmaschigen Überwachung mittels arterieller Blutgasanalyse, mit dem Ziel hyperoxämische Zustände unbedingt zu vermeiden (9). Vor allem sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen besonders sorgsam mit Sauerstoff umgegangen werden, da durch die mitunter deutlichen kardiovaskulären Effekte es sogar zu einer Verschlechterung der Sauerstoffversorgung kommen könnte (184).

Werden beim Tauchen die zusätzlich zur Hyperoxie auftretenden Immersionseffekte betrachtet, muss bedacht werden, dass es dabei durch das erhöhte zentrale Blutangebot zu einer erheblichen Vorlasterrhöhung kommt. Dabei ist die Menge des umverteilten Blutes von den Venen der unteren Extremität zu den thorakalen Gefäßen mit bis zu 1000 ml nicht unerheblich (236). Diese Vorlasterrhöhung führt zu einer rechtsatrialen Druckerhöhung sowie zu einem erhöhten enddiastolischen Volumen im rechten Ventrikel und weiter zur vermehrten Füllung der Lungengefäße. Ähnliches gilt in Folge dessen dann auch für das linke Herz (237).

Zusätzlicher Stress (z.B. durch Angst oder Kälte) führt darüber hinaus zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Durch Kälte kommt es durch periphere Vasokonstriktion zu einer Nachlasterrhöhung. Diese Effekte können in ihrer Gesamtheit letztlich in ein Immersionslungenödem (IPE), entsprechend der in 2.5. (Taucherlungenödem) genannten pathophysiologischen Gesichtspunkte, münden, welches durch eine relevante Hyperoxie und den damit verbundenen Störungen der Diastole noch weiter verstärkt werden kann.

Da in einem rein klinischen Setting physikalisch bedingt kein größerer inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck von mehr als ca. 100 kPa (bei maximaler inspiratorischer Sauerstoffkonzentration von 100 %) erreicht werden kann, muss sich umso mehr bewusst gemacht werden, dass im Rahmen einer (elektiven oder notfallmäßigen) HBO-Therapie oder im Tauchsport (vor allem beim Tauchen mit geschlossenen Kreislauf-Tauchgeräten) mit erheblich höheren Sauerstoffkonzentrationen (eigene Arbeit: 240 kPa inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck) gearbeitet wird. Mehrere Autoren betonen, dass gerade vor diesem Hintergrund bei älteren Patienten, welche sich zusätzlich zu den hyperoxischen Bedingungen auch Immersionseffekten während des Tauchens aussetzen, Vorsicht geboten ist (42, 183). So entsteht selbst bei asymptomatischen Patienten mit klinisch stummen kardiovaskulären Erkrankungen oder mit mildem arteriellen Hypertonus ein erhöhtes Risiko potentiell letaler kardiovaskulärer Ereignisse (50), zumal ein Zusammenhang zwischen arteriellem Hypertonus und dem Auftreten eines IPE nachgewiesen werden konnte (50, 97–99). Daher sollte sich letztlich jeder aktive ältere Taucher mit entsprechenden Vorerkrankungen in regelmäßiger

ärztlicher Kontrolle befinden, um die kardiale und pulmonale Leistungsfähigkeit abschätzen zu können (98, 99, 110).

Im Rahmen einer elektiven HBO-Behandlung z.B. zur unterstützenden Behandlung von Problemwunden muss das Bewusstsein herrschen, dass in diesem Rahmen eine hundertprozentige Sauerstoffatmung unter hyperbaren Bedingungen durchgeführt wird. Weaver et al. stellten mehrere Fälle vor, bei denen es bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (Z.n. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Aortenstenose) während der HBO-Therapie zu ernsthaften Komplikationen wie einem akuten Lungenödem kam und die HBO-Therapie notfallmäßig abgebrochen werden musste. Er schlussfolgert daraus, vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter EF besonders vorsichtig zu sein (41).

In einem tauchmedizinischen Notfall ist es zudem wichtig, zwischen einem Taucherlungenödem und einer Dekompressionserkrankung zu unterscheiden. Dazu sind neben Anamnese, klinischer Untersuchung mit Auskultation/ Röntgen Thorax und Echokardiografie, möglicherweise auch die Messung der kardialen Biomarker (Troponin, BNP) zur Sicherung der Diagnose hilfreich (229).

Für den klinisch tätigen Mediziner, welcher sich im Alltag mit Untersuchungen auf Tauchtauglichkeit auseinandersetzt, ergibt sich folgendes Fazit: Gerade vor dem Hintergrund, dass vor allem ältere Taucher mit arterieller Hypertonie oder kardialen Vorerkrankungen wie Herzrhythmusstörungen oder Klappenvitien zur Risikogruppe zählen, ein IPE zu erleiden (96, 98–100), sollte die Tauchtauglichkeit in dieser Gruppe um eine echokardiografische Untersuchung ergänzt werden. Bei höhergradigen Pathologien und insbesondere einer manifesten diastolischen Dysfunktion sollte vom Tauchsport abgeraten werden. Zumindest sollte diesen Tauchern empfohlen werden, auf große körperliche Anstrengung während des Tauchganges zu verzichten, bevorzugt in warmen Gewässern zu tauchen und Hyperhydratation sowie die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika zu vermeiden. Im Rahmen einer HBO-Therapie z.B. zur Verbesserung der Wundheilung bei Diabetikern, sollte ebenfalls vor Beginn einer Druckkammertherapie bei diesen Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten eine Echokardiografie gefordert werden, um potentiell ernsthafte Nebenwirkungen, wie in der Arbeit von Weaver et al. geschildert, zu vermeiden (41).

5.7. Limitationen der Studie

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eindeutig Hyperoxie-bedingte Effekte sowohl am Herzen als auch am Gefäßendothel.

Im Hinblick auf die im Labor erhobenen unveränderten Ergebnisse cTnI und BNP muss vor allem beim cTnI kritisch betrachtet werden, dass die Blutabnahme unmittelbar nach HBO-Ende erfolgte. So waren mögliche kleinste Myokardschäden noch nicht messbar.

Zur besseren Quantifizierung der ROS und zur besseren Einordnung in den Kontext der reduzierten FMD nach Hyperoxie wäre eine ergänzende Messung von Markern des oxidativen Stresses sinnvoll gewesen. Die durch oxidativen Stress entstehenden ROS reagieren mit dem endothelialen NO zu Peroxynitrit, welches mittels ELISA quantitativ messbar ist.

Zur Abschätzung der Wirkung von Hyperoxie auf den peripheren vaskulären Widerstand wäre es sinnvoll, diesen zu messen, um das Verhalten des Blutdruckes im Kontext der Hyperoxie einordnen zu können.

Diese Studie wurde initial mit 100 Probanden (50 Probanden je Gruppe) geplant. Wird die Anzahl der Teilnehmer der bisherigen, und auch die zur Diskussion herangezogenen Arbeiten zur Untersuchung von Effekten der Hyperoxie auf die myokardiale Funktion (siehe Tabelle 5, Kapitel 5.2.) mit der Größe des Probandenkollektivs der vorliegenden Studie verglichen, ist festzustellen, dass das eigene Kollektiv auch bei Nichterreichen der avisierten Gesamtzahl an Teilnehmern immer noch verhältnismäßig groß war. Dennoch wäre es sinnvoll, für die Untersuchung von einzelnen Parametern im Rahmen einer Folgestudie eine größere Probandenanzahl zu integrieren.

Aus technischen Gründen war es nicht möglich, die echokardiographischen Messungen in Echtzeit direkt während hyperbarer Hyperoxie durchzuführen. Aufgrund sicherheitsrelevanter Vorgaben ist es nicht erlaubt, ein Echokardiographiegerät während Überdruckbedingungen zu betreiben. In dieser Arbeit konnten die echokardiographischen Messungen erst 15 Minuten nach dem Ende der Druckkammertherapie begonnen werden. Die Tatsache, dass es technisch umsetzbar ist, unter Überdruckbedingungen zu echokardiographieren, konnte die Arbeit von Boussuges et al. demonstrieren (180), in welcher sich der Schallkopf in der Druckkammer befand, das Kabel durch die Wand der Kammer geleitet wurde und die Kontrolleinheit außerhalb der Druckkammer bedient wurde.

Ein weiterer Schritt wäre es, im Rahmen einer Folgestudie Effekte von hyperbarer Hyperoxie unter Immersionsbedingungen zu untersuchen, um zusätzliche Auswirkungen von Vorlastveränderungen auf die Diastole aufzudecken.

6. Zusammenfassung

Die Anwendung von Sauerstoff ist in vielen Bereich der Medizin insbesondere in der Notfall- und Intensivmedizin weit verbreitet, wobei gerade im Bereich der Tauchmedizin z.B. während

der Behandlung von Problemwunden mittels hyperbarer Oxygenation (HBO) eine z.T. erhebliche Hyperoxie in Kauf genommen wird. Aber auch Sporttaucher können durch die immer weitere Verbreitung der sog. Kreislaufgeräte einer deutlichen hyperbaren Hyperoxie ausgesetzt sein. Durch die wachsende Popularität des Sporttauchens gibt es immer mehr ältere Tauchanfänger, welche ein verstärktes Interesse am Tauchen mit Kreislaufgeräten haben. Bei über 40-jährigen sind altersbedingte Vorerkrankungen wie z.B. arterielle Hypertonie nicht selten. Besonders bei älteren Sporttauchern kommt es vermehrt zu Taucherlungenödemen, wobei sich bei diesen Patienten oft ein Hypertonus in der Vorgeschichte fand. Hier steht die Hypothese im Raum, dass die tauchbedingte Hyperoxie die ohnehin durch den Hypertonus gestörte myokardiale Compliance noch zusätzlich negativ beeinflussen kann.

Aus diesem Grund sollte in dieser Studie die Frage geklärt werden, ob erhebliche Hyperoxie, wie sie beim Tauchen mit Kreislaufgeräten auf den Organismus einwirkt, zu Störungen des Herz-Kreislauf-Systems führen kann.

Dazu wurden 28 junge, gesunde Probanden (Gruppe 1; 26 ± 6 Jahre), und 23 ältere Studienteilnehmer (Gruppe 2; 53 ± 9 Jahre) in die Studie eingeschlossen und für insgesamt 131 Minuten hyperbarem Sauerstoff in einer Druckkammer mit 240 kPa ausgesetzt und anschließend auf mögliche Hyperoxieeffekte am Herzen und den Gefäßen untersucht. Dazu wurde jeweils eine Echokardiographie durchgeführt und die Endothelfunktion mittels der flussvermittelten Vasodilation (FMD) sowohl vor als auch nach der Druckkammerfahrt gemessen.

Nach Beendigung der HBO zeigte sich bei allen Probanden ein hochsignifikanter ($p: < 0.005$) Abfall der Herzfrequenz und der systolischen/ diastolischen FMD. Bei den echokardiografischen Parametern der diastolischen Funktion zeigten sich jedoch Unterschiede zwischen den jüngeren und älteren Studienteilnehmern. Die E/A-Ratio stieg in Gruppe 1 (Jüngere) an ($p: < 0.005$) und blieb in Gruppe 2 (Ältere) unverändert. Die E/e'-Ratio stieg nur in der ersten Gruppe signifikant ($p: < 0.05$) an, wobei die e'/a'-Ratio in beiden Gruppen signifikant ($p: < 0.005$) angestiegen ist. Die Dezelerationszeit (DT) stieg nach HBO ebenfalls bei allen Probanden hochsignifikant an, während die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) bei allen Studienteilnehmern unverändert geblieben ist. Als zentraler Parameter der systolischen Herzfunktion wurde die Ejektionsfraktion (EF) bestimmt. Diese zeigte nur bei den Älteren einen signifikanten ($p: < 0.05$) Abfall.

Die ermittelten Ergebnisse der FMD zeigen, dass es zu deutlichen Effekten am Endothel aufgrund einer hyperoxie-bedingten Verarmung des potenten Vasodilatators Stickstoffmonoxid gekommen sein muss. Möglicherweise war dieser Effekt aufgrund einer vorbestehenden reduzierten vaskulären Compliance bei den älteren Probanden etwas stärker ausgeprägt.

Die Veränderungen der echokardiografischen Funktionsparameter nach der HBO-Fahrt deuten darauf hin, dass die Älteren Studienteilnehmer der Gruppe 2 aufgrund ihrer altersbedingt schon etwas eingeschränkten myokardialen Compliance weniger gut als die Jüngeren (Gruppe 1) in der Lage waren, die sauerstoffinduzierte Bradykardie auszunutzen. Dies zeigte sich vor allem durch den fehlenden Anstieg der E/A- und E/e'-Ratio nach hyperbarer Hyperoxie bei der Gruppe 2. Durch die Hyperoxie-induzierte Bradykardie dürfte sich der hochsignifikante Anstieg der DT erklären lassen.

7. Literaturverzeichnis

1. Lampl L, Frey G, Fischer D, Fischer S. [Hyperbaric oxygenation: utility in intensive therapy - part 2]. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS*. Oktober 2009;44(10):652–8.
2. Gore A, Muralidhar M, Espey MG, Degenhardt K, Mantell LL. Hyperoxia sensing: from molecular mechanisms to significance in disease. *J Immunotoxicol*. Dezember 2010;7(4):239–54.
3. Kill C, Wulf H, Dersch W. [Oxygen in emergency medicine--boon or bane?]. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS*. März 2013;48(2):84–9.
4. Oxer HF. Simply add oxygen: why isn't oxygen administration taught in all resuscitation training? *Resuscitation*. Februar 2000;43(3):163–9.
5. Singer M. Give oxygen, get a blood pressure... but don't overdo it. *Hosp Med Lond Engl* 1998. Februar 2005;66(2):73–5.
6. Altemeier WA, Sinclair SE. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. *Curr Opin Crit Care*. Februar 2007;13(1):73–8.
7. Bitterman H. Bench-to-bedside review: Oxygen as a drug. *Crit Care*. 2009;13(1):205.
8. Calzia E, Asfar P, Hauser B, Matejovic M, Ballestra C, Radermacher P, u. a. Hyperoxia may be beneficial. *Crit Care Med*. Oktober 2010;38(10 Suppl):S559-568.
9. Cornet AD, Kooter AJ, Peters MJL, Smulders YM. The potential harm of oxygen therapy in medical emergencies. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(2):313.
10. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Intern Med*. Dezember 2013;274(6):505–28.
11. Hafner S, Beloncle F, Koch A, Radermacher P, Asfar P. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. *Ann Intensive Care*. Dezember 2015;5(1):42.
12. Smith JL. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J Physiol*. 22. März 1899;24(1):19–35.
13. Clark JM, Lambertsen CJ. Pulmonary oxygen toxicity: a review. *Pharmacol Rev*. Juni 1971;23(2):37–133.
14. Kafer ER. Pulmonary oxygen toxicity. A review of the evidence for acute and chronic oxygen toxicity in man. *Br J Anaesth*. Juli 1971;43(7):687–95.
15. Claireaux AE. The effect of oxygen on the lung. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1975;9:75–80.
16. Fisher AB. Oxygen therapy. Side effects and toxicity. *Am Rev Respir Dis*. November

1980;122(5 Pt 2):61–9.

17. Demchenko IT, Boso AE, O'Neill TJ, Bennett PB, Piantadosi CA. Nitric oxide and cerebral blood flow responses to hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. April 2000;88(4):1381–9.
18. Bitterman N. CNS oxygen toxicity. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc.* 2004;31(1):63–72.
19. Arieli R, Shochat T, Adir Y. CNS toxicity in closed-circuit oxygen diving: symptoms reported from 2527 dives. *Aviat Space Environ Med.* Mai 2006;77(5):526–32.
20. Demchenko IT, Welty-Wolf KE, Allen BW, Piantadosi CA. Similar but not the same: normobaric and hyperbaric pulmonary oxygen toxicity, the role of nitric oxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* Juli 2007;293(1):L229-238.
21. Koch AE, Kähler W, Wegner-Bröse H, Weyer D, Kuhtz-Buschbeck J, Deuschl G, u. a. Monitoring of CBFV and time characteristics of oxygen-induced acute CNS toxicity in humans. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* Juli 2008;15(7):746–8.
22. Gröger M, Oter S, Simkova V, Bolten M, Koch A, Warninghoff V, u. a. DNA damage after long-term repetitive hyperbaric oxygen exposure. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Januar 2009;106(1):311–5.
23. van Ooij P-JAM, Sterk PJ, van Hulst RA. Oxygen, the lung and the diver: friends and foes? *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* Dezember 2016;25(142):496–505.
24. Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric oxygen: applications in infectious disease. *Emerg Med Clin North Am.* Mai 2008;26(2):571–95, xi.
25. Huang ET, Mansouri J, Murad MH, Joseph WS, Strauss MB, Tettelbach W, u. a. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc.* Juni 2015;42(3):205–47.
26. Fife CE, Eckert KA, Carter MJ. An Update on the Appropriate Role for Hyperbaric Oxygen: Indications and Evidence. *Plast Reconstr Surg.* September 2016;138(3):107S-116S.
27. Daly WJ, Bondurant S. EFFECTS OF OXYGEN BREATHING ON THE HEART RATE, BLOOD PRESSURE, AND CARDIAC INDEX OF NORMAL MEN--RESTING, WITH REACTIVE HYPEREMIA, AND AFTER ATROPINE*. *J Clin Invest.* Januar 1962;41(1):126–32.
28. Andersen A, Hillestad L. Hemodynamic responses to oxygen breathing and the effect of pharmacological blockade. *Acta Med Scand.* November 1970;188(5):419–24.
29. Kenmure AC, Murdoch WR, Hutton I, Cameron AJ. Hemodynamic effects of oxygen at 1 and 2 Ata pressure in healthy subjects. *J Appl Physiol.* Februar 1972;32(2):223–6.
30. Whalen RE, Saltzman HA, Holloway DH, Mcintosh HD, Sieker HO, Brown IW. CARDIOVASCULAR AND BLOOD GAS RESPONSES TO HYPERBARIC

OXYGENATION. *Am J Cardiol.* Mai 1965;15:638–46.

31. Thomson AJ, Drummond GB, Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *J Appl Physiol.* 1. September 2006;101(3):809–16.
32. McNulty PH, Robertson BJ, Tulli MA, Hess J, Harach LA, Scott S, u. a. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Mai 2007;102(5):2040–5.
33. Weaver LK, Howe S, Snow GL, Deru K. Arterial and pulmonary arterial hemodynamics and oxygen delivery/extraction in normal humans exposed to hyperbaric air and oxygen. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Juli 2009;107(1):336–45.
34. Demchenko IT, Zhilyaev SY, Moskvina AN, Krivchenko AI, Piantadosi CA, Allen BW. Baroreflex-mediated cardiovascular responses to hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. September 2013;115(6):819–28.
35. Marabotti C, Scalzini A, Menicucci D, Passera M, Bedini R, L'Abbate A. Cardiovascular changes during SCUBA diving: an underwater Doppler echocardiographic study. *Acta Physiol Oxf Engl.* September 2013;209(1):62–8.
36. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol.* Mai 1986;250(5 Pt 2):H822-827.
37. Brubakk AO, Duplancic D, Valic Z, Palada I, Obad A, Bakovic D, u. a. A single air dive reduces arterial endothelial function in man. *J Physiol.* 1. August 2005;566(Pt 3):901–6.
38. Obad A, Palada I, Valic Z, Ivancev V, Baković D, Wisløff U, u. a. The effects of acute oral antioxidants on diving-induced alterations in human cardiovascular function. *J Physiol.* 1. Februar 2007;578(Pt 3):859–70.
39. Radermacher P. Tauchmedizin - Editorial. *Dtsch Z FÜR Sportmed.* 2002;53(6):1.
40. Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest.* August 2001;120(2):467–73.
41. Weaver LK, Churchill S. Pulmonary edema associated with hyperbaric oxygen therapy. *Chest.* Oktober 2001;120(4):1407–9.
42. Hansel J, Tetzlaff K, Axmann D, Niess AM, Burgstahler C. Effect of simulated dives on diastolic function in healthy men. *Eur J Appl Physiol.* Januar 2012;112(1):193–9.
43. Aparci M, Kardesoglu E, Suleymanoglu S, Uzun G, Onem Y, Uz O, u. a. Hyperbaric oxygen therapy improves myocardial diastolic function in diabetic patients. *Tohoku J Exp Med.* März 2008;214(3):281–9.
44. Theunissen S, Guerrero F, Sponsiello N, Cialoni D, Pieri M, Germonpré P, u. a. Nitric oxide-related endothelial changes in breath-hold and scuba divers. *Undersea Hyperb Med J*

Undersea Hyperb Med Soc Inc. April 2013;40(2):135–44.

45. Šegrt Ribičić I, Valić M, Božić J, Obad A, Glavaš D, Glavičić I, u. a. Influence of oxygen enriched gases during decompression on bubble formation and endothelial function in self-contained underwater breathing apparatus diving: a randomized controlled study. *Croat Med J.* Juni 2019;60(3):265–72.
46. Li Y, Hao Y-F, Wang T, Zhang J-F, Liang Y, Xiao W-L, u. a. Hyperbaric oxygen may improve vascular endothelial function in patients undergoing coronary stent implantation. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc.* Mai 2019;46(2):145–52.
47. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol.* 19. Februar 2008;51(7):679–89.
48. Lacruz ME, Kluttig A, Hartwig S, Löer M, Tiller D, Greiser KH, u. a. Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population. *Medicine (Baltimore).* 5. Juni 2015;94(22).
49. Neuhauser H, Diederichs C, Boeing H, B. Felix S, Jünger C, Lorbeer R, u. a. Hypertension in Germany. *Dtsch Ärztebl Int.* Dezember 2016;113(48):809–15.
50. Wilmshurst PT, Nuri M, Crowther A, Webb-Peploe MM. Cold-induced pulmonary oedema in scuba divers and swimmers and subsequent development of hypertension. *Lancet.* 14. Januar 1989;1(8629):62–5.
51. Pons M, Blickenstorfer D, Oechslin E, Hold G, Greminger P, Franzeck UK, u. a. Pulmonary oedema in healthy persons during scuba-diving and swimming. *Eur Respir J.* Mai 1995;8(5):762–7.
52. Slade JB, Hattori T, Ray CS, Bove AA, Cianci P. Pulmonary edema associated with scuba diving : case reports and review. *Chest.* November 2001;120(5):1686–94.
53. Edmonds C, Lippmann J, Lockley S, Wolfers D. Scuba divers' pulmonary oedema: recurrences and fatalities. *Diving Hyperb Med J S Pac Underw Med Soc.* März 2012;42(1):40–4.
54. Castagna O, Gempp E, Poyet R, Schmid B, Desruelle A-V, Crunel V, u. a. Cardiovascular Mechanisms of Extravascular Lung Water Accumulation in Divers. *Am J Cardiol.* 15. März 2017;119(6):929–32.
55. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am.* 1. Januar 2017;101(1):7–17.
56. George K, Somauroo J. Left Ventricular Diastolic Function in Athletes. *Dtsch Z Für Sportmed.* 1. März 2012;2012(03):63–8.
57. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. The hemodynamic manifestation of normal myocardial relaxation. A framework for experimental and clinical evaluation. *Acta*

Cardiol. 1997;52(3):223–46.

58. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound*. 4. April 2005;3:9.
59. Zile MR. Diastolic dysfunction: detection, consequences, and treatment. Part I. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1989;58:67–71.
60. Meierhenrich R, Schütz W, Gauss A. [Left ventricular diastolic dysfunction. Implications for anesthesia and critical care]. *Anaesthesist*. November 2008;57(11):1053–68.
61. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol*. 1. Oktober 1984;54(7):778–82.
62. Wu EB, Yu CM. Management of diastolic heart failure – a practical review of pathophysiology and treatment trial data. *Int J Clin Pract*. 2005;59(10):1239–46.
63. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss H-P. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. November 2005;26(21):2277–84.
64. Zile Michael R., Brutsaert Dirk L. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I. *Circulation*. 19. März 2002;105(11):1387–93.
65. Meierhenrich R, Carlsson J, Tebbe U. [Cardiac amyloidosis]. *Med Klin Munich Ger* 1983. 15. Oktober 1995;90(10):599–605.
66. Grossman W. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation*. Februar 1990;81(2 Suppl):III1-7.
67. Groban L, Dolinski SY. Transesophageal echocardiographic evaluation of diastolic function. *Chest*. November 2005;128(5):3652–63.
68. Adrian L, Werner C, Laufs U. [ESC Guidelines 2016 - Heart Failure]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. August 2017;142(15):1123–7.
69. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, u. a. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 1. Dezember 2016;69(12):1167.
70. Duque ER, Briasoulis A, Alvarez PA. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. *J Geriatr Cardiol JGC*. Mai 2019;16(5):421–8.
71. Gilbert J C, Glantz S A. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res*. 1. Mai 1989;64(5):827–52.
72. Kass DA, Bronzwaer JGF, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*. 25. Juni 2004;94(12):1533–42.
73. Groban L. Diastolic dysfunction in the older heart. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1. April 2005;19(2):228–36.

74. Cain BS, Meldrum DR, Joo KS, Wang J-F, Meng X, Cleveland JC, u. a. Human SERCA2a levels correlate inversely with age in senescent human myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 1. August 1998;32(2):458–67.
75. Schmidt Ulrich, del Monte Federica, Miyamoto Michael I., Matsui Takashi, Gwathmey Judith K., Rosenzweig Anthony, u. a. Restoration of Diastolic Function in Senescent Rat Hearts Through Adenoviral Gene Transfer of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase. *Circulation.* 22. Februar 2000;101(7):790–6.
76. Assayag P, Charlemagne D, Marty I, de Leiris J, Lompré AM, Boucher F, u. a. Effects of sustained low-flow ischemia on myocardial function and calcium-regulating proteins in adult and senescent rat hearts. *Cardiovasc Res.* 1. April 1998;38(1):169–80.
77. Burlew BS. Diastolic dysfunction in the elderly--the interstitial issue. *Am J Geriatr Cardiol.* Februar 2004;13(1):29–38.
78. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med.* 20. Juni 1996;334(25):1642–8.
79. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ.* 24. Oktober 1998;317(7166):1140–3.
80. Lampl L, Frey G, Fischer D, Fischer S. [Hyperbaric Oxygenation - utility in intensive therapy - part 1]. *Anesthesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS.* September 2009;44(9):578–85; quiz 586.
81. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F, u. a. [Life without blood]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 7. Mai 1960;104:949–54.
82. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* Januar 2011;127 Suppl 1:131S-141S.
83. Bean JW. HYPERBARIC OXYGENATION. FACTORS INFLUENCING CLINICAL OXYGEN TOXICITY. *Ann N Y Acad Sci.* 21. Januar 1965;117:745–59.
84. Hampson NB, Simonson SG, Kramer CC, Piantadosi CA. Central nervous system oxygen toxicity during hyperbaric treatment of patients with carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc.* Dezember 1996;23(4):215–9.
85. Sanders RW, Katz KD, Suyama J, Akhtar J, O'Toole KS, Corll D, u. a. Seizure during hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide toxicity: a case series and five-year experience. *J Emerg Med.* April 2012;42(4):e69-72.
86. Jokinen-Gordon H, Barry RC, Watson B, Covington DS. A Retrospective Analysis of Adverse Events in Hyperbaric Oxygen Therapy (2012-2015): Lessons Learned From 1.5 Million Treatments. *Adv Skin Wound Care.* März 2017;30(3):125–9.
87. Lyne AJ. Ocular effects of hyperbaric oxygen. *Trans Ophthalmol Soc U K.* April 1978;98(1):66–8.

88. Palmquist BM, Philipson B, Barr PO. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol*. Februar 1984;68(2):113–7.
89. Riedl P, Škiljić D, Arnell P, Wannholt R, Zetterberg M, Andersson Grönlund M. Myopic shift and lens turbidity following hyperbaric oxygen therapy - a prospective, longitudinal, observational cohort study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. September 2019;97(6):596–602.
90. Witte J, Kähler W, Wunderlich T, Radermacher P, Wohlrab C, Koch A. Dose-time dependency of hyperbaric hyperoxia-induced DNA strand breaks in human immune cells visualized with the comet assay. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc*. Juni 2014;41(3):171–81.
91. Bond-Taylor W, Halford MG, Jennings P, Powell KJ, Whittlesey R. Pulmonary oedema following immersion in sea-water. *Br Med J*. 22. März 1969;1(5646):779–80.
92. Kumar M, Thompson PD. A literature review of immersion pulmonary edema. *Phys Sportsmed*. 2019;47(2):148–51.
93. Boussuges A, Pinet C, Thomas P, Bergmann E, Sainty JM, Vervloet D. Haemoptysis after breath-hold diving. *Eur Respir J*. März 1999;13(3):697–9.
94. Adir Y, Shupak A, Gil A, Peled N, Keynan Y, Domachevsky L, u. a. Swimming-induced pulmonary edema: clinical presentation and serial lung function. *Chest*. August 2004;126(2):394–9.
95. Bove AA. Cardiovascular Concerns in Water Sports. *Clin Sports Med*. Juli 2015;34(3):449–60.
96. Miller CC, Calder-Becker K, Modave F. Swimming-induced pulmonary edema in triathletes. *Am J Emerg Med*. Oktober 2010;28(8):941–6.
97. Henckes A, Cochard G, Gatineau F, Louge P, Gempp E, Demaistre S, u. a. Risk factors for immersion pulmonary edema in recreational scuba divers: a case-control study. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc*. Dezember 2019;46(5):611–8.
98. Peacher D, Martina S, Otteni C, Wester T, Potter J, Moon R. Immersion Pulmonary Edema and Comorbidities: Case Series and Updated Review. *Med Sci Sports Exerc*. Juni 2015;47(6):1128–34.
99. Gempp E, Demaistre S, Louge P. Hypertension is predictive of recurrent immersion pulmonary edema in scuba divers. *Int J Cardiol*. 15. März 2014;172(2):528–9.
100. Moon RE. Immersion pulmonary edema: drowning from the inside. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc*. Dezember 2019;46(5):577–9.
101. Coulangue M, Rossi P, Gargne O, Gole Y, Bessereau J, Regnard J, u. a. Pulmonary oedema in healthy SCUBA divers: new physiopathological pathways. *Clin Physiol Funct Imaging*. Mai 2010;30(3):181–6.

102. Weiler-Ravell D, Shupak A, Goldenberg I, Halpern P, Shoshani O, Hirschhorn G, u. a. Pulmonary oedema and haemoptysis induced by strenuous swimming. *BMJ*. 5. August 1995;311(7001):361–2.
103. Casey H, Dastidar AG, MacIver D. Swimming-induced pulmonary oedema in two triathletes: a novel pathophysiological explanation. *J R Soc Med*. November 2014;107(11):450–2.
104. Wilmshurst P. Immersion pulmonary oedema: a cardiological perspective. *Diving Hyperb Med*. 31. März 2019;49(1):30–40.
105. Costello ML, Mathieu-Costello O, West JB. Stress failure of alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *Am Rev Respir Dis*. Juni 1992;145(6):1446–55.
106. West JB. Invited review: pulmonary capillary stress failure. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Dezember 2000;89(6):2483-2489;discussion 2497.
107. NAEIJE R, CHESLER N. PULMONARY CIRCULATION AT EXERCISE. *Compr Physiol*. 1. Januar 2012;2(1):711–41.
108. Castagna O, Blatteau J-E, Vallee N, Schmid B, Regnard J. The underestimated compression effect of neoprene wetsuit on divers hydromineral homeostasis. *Int J Sports Med*. Dezember 2013;34(12):1043–50.
109. Marabotti C, Prediletto R, Scalzini A, Pingitore A, Passera M, Laurino M, u. a. Cardiovascular and respiratory effects of the neoprene wetsuit in non-immersed divers. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc*. April 2017;44(2):141–7.
110. Gempp E, Louge P, Henckes A, Demaistre S, Heno P, Blatteau J-E. Reversible myocardial dysfunction and clinical outcome in scuba divers with immersion pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1. Juni 2013;111(11):1655–9.
111. Forconi S, Gori T. Endothelium and hemorheology. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;53(1–2):3–10.
112. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, u. a. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 7. August 2012;126(6):753–67.
113. Gori T, Damaske A, Muxel S, Radmacher M-C, Fasola F, Schaefer S, u. a. Endothelial function and hemorheological parameters modulate coronary blood flow in patients without significant coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;52(2–4):255–66.
114. Münzel T, Gori T. Endotheliale Dysfunktion: Ursachen und prognostische Bedeutung. *Kardiologie Up2date*. Dezember 2009;5(4):361–72.
115. Santos-Parker JR, LaRocca TJ, Seals DR. Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging. *Adv Physiol Educ*. Dezember 2014;38(4):296–307.
116. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, u. a.

Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 05 2019;139(10):e56–528.

117. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Oktober 2010;65(10):1028–41.

118. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Juni 1999;19(6):1484–90.

119. Strong JP, Restrepo C, Guzmán M. Coronary and aortic atherosclerosis in New Orleans. II. Comparison of lesions by age, sex, and race. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. Oktober 1978;39(4):364–9.

120. Frick F, T N, Sp S, Tc W, F W. Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. *J Für Kardiologie - Austrian J Cardiol*. 1. Januar 2002;9(10):439–44.

121. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. Juli 1961;55:33–50.

122. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 29. Mai 1987;59(14):91G-94G.

123. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 23. Januar 1992;326(4):242–50.

124. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 30. Januar 1992;326(5):310–8.

125. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 14. Januar 1999;340(2):115–26.

126. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 15. Juni 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.

127. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, u. a. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet Lond Engl*. 7. November 1992;340(8828):1111–5.

128. Wolin MS, Ahmad M, Gupte SA. The sources of oxidative stress in the vessel wall. *Kidney Int*. 1. Mai 2005;67(5):1659–61.

129. Milone SD, Newton GE, Parker JD. Hemodynamic and biochemical effects of 100 % oxygen breathing in humans. *Can J Physiol Pharmacol*. Februar 1999;77(2):124–30.

130. Münzel T, Daiber A, Ullrich V, Mülsch A. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. August 2005;25(8):1551–7.

131. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney JF, Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Dezember 2003;285(6):H2392-2398.
132. Heitzer T, Just H, Münzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation*. 1. Juli 1996;94(1):6–9.
133. Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 3. Februar 1998;97(4):363–8.
134. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*. 9. Juni 1998;97(22):2222–9.
135. Timimi FK, Ting HH, Haley EA, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1. März 1998;31(3):552–7.
136. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1. Januar 1996;97(1):22–8.
137. Berk L, Bruhjell K, Peters W, Bastian P, Lohman E, Bains G, u. a. Dark chocolate (70 % cacao) effects human gene expression: Cacao regulates cellular immune response, neural signaling, and sensory perception. *FASEB J*. 1. April 2018;32(1_supplement):755.1-755.1.
138. Theunissen S, Schumacker J, Guerrero F, Tillmans F, Boutros A, Lambrechts K, u. a. Dark chocolate reduces endothelial dysfunction after successive breath-hold dives in cool water. *Eur J Appl Physiol*. Dezember 2013;113(12):2967–75.
139. Ishii Y, Morita I, Murota S, Kitamura S. Hyperoxia decreases cyclooxygenase activity in endothelial cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. Juni 1993;48(6):455–61.
140. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res*. Januar 1956;4(1):85–90.
141. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 5. Januar 1981;28(1):89–94.
142. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 28. Dezember 1983;117(3):859–65.
143. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 3. März 1988;332(6159):78–81.
144. Aburaya M, Hino J, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Isolation and identification

- of rat brain natriuretic peptides in cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun.* 30. August 1989;163(1):226–32.
145. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail.* 15. März 2004;6(3):257–60.
146. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ Can Med Assoc J.* 12. September 2006;175(6):611–7.
147. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 15. März 2004;6(3):261–8.
148. Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, u. a. Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* April 1995;25(5):1105–10.
149. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun.* 25. September 1995;214(3):1175–83.
150. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med.* 1. November 1999;134(5):437–44.
151. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(2):72–80.
152. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, u. a. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 5. Februar 2002;105(5):595–601.
153. Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol.* 15. Dezember 2003;92(12):1434–8.
154. Grewal J, McKelvie R, Lonn E, Tait P, Carlsson J, Gianni M, u. a. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* März 2008;10(3):252–9.
155. Dhungana SP, Karki P, Lamsal M. Utility of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction in asymptomatic hypertensive patients: comparison with echocardiography. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2019;11(1):14–8.
156. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma Brain Natriuretic Peptide to Detect Preclinical Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction A Community-Based Study. *Circulation.* 29. Juni 2004;109(25):3176–81.
157. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg.* November 1990;160(5):519–24.

158. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, u. a. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation*. 15. Dezember 1995;92(12):3431–5.
159. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. Februar 1999;17(2):151–83.
160. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, u. a. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. März 2009;10(2):165–93.
161. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. Dezember 1978;58(6):1072–83.
162. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, u. a. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 10. Oktober 2000;102(15):1788–94.
163. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 8. Januar 2003;289(2):194–202.
164. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, u. a. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 7. August 2007;116(6):637–47.
165. Genger M, Binder T. Leitlinie zur Beurteilung der Füllungsdrücke und der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. *J Für Kardiologie - Austrian J Cardiol*. 7. März 2019;21(1):14–9.
166. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, u. a. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. April 2016;29(4):277–314.
167. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, u. a. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 16. Januar 2002;39(2):257–65.
168. Vosseler M, Wild P, Gori T. Prognostische Bedeutung der endothelialen Dysfunktion.

Aktuelle Kardiologie. Oktober 2014;3(5):314–8.

169. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, u. a. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 10. Juli 2001;104(2):191–6.
170. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol*. 19. Juni 2003;91(12A):19H-24H.
171. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. August 2010;26(6):631–40.
172. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 20. September 2013;168(1):344–51.
173. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, u. a. Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilatation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 11. August 2009;120(6):502–9.
174. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, Rodriguez C, Sciacca R, Di Tullio M, u. a. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis*. Mai 2007;192(1):197–203.
175. Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, Papaioannou TG, Protogerou AD, Andreadou I, u. a. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Cardiol*. 1. Dezember 2006;98(11):1424–8.
176. Kitta Y, Obata J, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, u. a. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 27. Januar 2009;53(4):323–30.
177. Nakamura T, Kitta Y, Uematsu M, Sugamata W, Hirano M, Fujioka D, u. a. Ultrasound assessment of brachial endothelial vasomotor function in addition to carotid plaque echolucency for predicting cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 31. Juli 2013;167(2):555–60.
178. Westermann D, Neumann JT, Sørensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. August 2017;14(8):472–83.
179. Gole Y, Gargne O, Coulange M, Steinberg J-G, Bouhaddi M, Jammes Y, u. a. Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. *Eur J Appl Physiol*. 11. November 2010;111(6):937–46.
180. Boussuges A, Molenat F, Grandfond A, Regnard J, Wolf J-P, Galland F, u. a.

Cardiovascular changes induced by cold water immersion during hyperbaric hyperoxic exposure. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27(5):268–74.

181. Boussuges A, Blanc F, Carturan D. Hemodynamic changes induced by recreational scuba diving. *Chest*. Mai 2006;129(5):1337–43.

182. Gao Z, Spilk S, Momen A, Muller MD, Leuenberger UA, Sinoway LI. Vitamin C Prevents Hyperoxia-Mediated Coronary Vasoconstriction and Impairment of Myocardial Function in Healthy Subjects. *Eur J Appl Physiol*. Februar 2012;112(2):483–92.

183. Molénat F, Boussuges A, Grandfond A, Rostain J-C, Sainty J-M, Robinet C, u. a. Haemodynamic effects of hyperbaric hyperoxia in healthy volunteers: an echocardiographic and Doppler study. *Clin Sci Lond Engl* 1979. April 2004;106(4):389–95.

184. Frøbert O, Moesgaard J, Toft E, Poulsen SH, Søgaaard P. Influence of oxygen tension on myocardial performance. Evaluation by tissue Doppler imaging. *Cardiovasc Ultrasound*. 2. November 2004;2:22.

185. Sonnenblick EH, Braunwald E, Morrow AG. THE CONTRACTILE PROPERTIES OF HUMAN HEART MUSCLE: STUDIES ON MYOCARDIAL MECHANICS OF SURGICALLY EXCISED PAPILLARY MUSCLES. *J Clin Invest*. Juni 1965;44:966–77.

186. Yamakado T, Takagi E, Okubo S, Imanaka-Yoshida K, Tarumi T, Nakamura M, u. a. Effects of aging on left ventricular relaxation in humans. Analysis of left ventricular isovolumic pressure decay. *Circulation*. 18. Februar 1997;95(4):917–23.

187. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Owa M, Nakasone I, Sakakibara H, u. a. Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol*. 1. Februar 1984;53(4):586–9.

188. Bryg RJ, Williams GA, Labovitz AJ. Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am J Cardiol*. 15. April 1987;59(9):971–4.

189. Sartori MP, Quinones MA, Kuo LC. Relation of Doppler-derived left ventricular filling parameters to age and radius/thickness ratio in normal and pathologic states. *Am J Cardiol*. 1. Mai 1987;59(12):1179–82.

190. Swinne CJ, Shapiro EP, Lima SD, Fleg JL. Age-associated changes in left ventricular diastolic performance during isometric exercise in normal subjects. *Am J Cardiol*. 15. März 1992;69(8):823–6.

191. Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans. Assessment by bicoronary sodium nitroprusside infusion. *Circulation*. Mai 1994;89(5):2070–8.

192. Pavlik G, Olexó Z, Sidó Z, Frenkl R. Doppler echocardiographic examinations in the assessment of the athletic heart. *Acta Physiol Hung*. 1999;86(1):7–22.

193. Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC, D'Agostino RB, Fuller DL, Lehman B, u. a.

Impact of heart rate and PR interval on Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in an elderly cohort (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 15. November 1993;72(15):1183–7.

194. Yamamoto K, Masuyama T, Tanouchi J, Doi Y, Kondo H, Hori M, u. a. Effects of heart rate on left ventricular filling dynamics: assessment from simultaneous recordings of pulsed Doppler transmitral flow velocity pattern and haemodynamic variables. *Cardiovasc Res.* Juni 1993;27(6):935–41.

195. Iliceto S, D'Ambrosio G, Marangelli V, Amico A, Di Biase M, Rizzon P. Echo-Doppler evaluation of the effects of heart rate increments on left atrial pump function in normal human subjects. *Eur Heart J.* März 1991;12(3):345–51.

196. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol.* Oktober 1987;10(4):800–8.

197. Takeuchi M, Monnaka H, Tsukamoto T, Hayashi T, Tomimoto S, Odake M, u. a. [Transmitral flow velocity patterns as influenced by preload, afterload and heart rate alterations: pulsed Doppler echocardiographic study]. *J Cardiol.* 1991;21(3):679–90.

198. Lisauskas JB, Singh J, Bowman AW, Kovács SJ. Chamber properties from transmitral flow: prediction of average and passive left ventricular diastolic stiffness. *J Appl Physiol.* 1. Juli 2001;91(1):154–62.

199. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation.* Mai 1994;89(5):2241–50.

200. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD, Cheng CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation.* 1. Oktober 1995;92(7):1933–9.

201. Garcia MJ, Firstenberg MS, Greenberg NL, Smedira N, Rodriguez L, Prior D, u. a. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Februar 2001;280(2):H554-561.

202. Marino P, Faggian G, Bertolini P, Mazzucco A, Little WC. Early mitral deceleration and left atrial stiffness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* September 2004;287(3):H1172-1178.

203. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 15. November 1997;30(6):1527–33.

204. Scalia GM, Greenberg NL, McCarthy PM, Thomas JD, Vandervoort PM. Noninvasive assessment of the ventricular relaxation time constant (τ) in humans by Doppler echocardiography. *Circulation.* 7. Januar 1997;95(1):151–5.

205. Bai X. Calculation of Left Ventricular Relaxation Time Constant-Tau in Humans by

Continuous-Wave Doppler. *Open Cardiovasc Med J.* 25. April 2008;2:9–11.

206. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss H-P. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* November 2005;26(21):2277–84.
207. Störk T, Möckel M, Müller R, Eichstädt H, Hochrein H. Left ventricular filling behaviour in ultra endurance and amateur athletes: a stress Doppler-echo study. *Int J Sports Med.* November 1992;13(8):600–4.
208. Finkelhor RS, Hanak LJ, Bahler RC. Left ventricular filling in endurance-trained subjects. *J Am Coll Cardiol.* August 1986;8(2):289–93.
209. Levine BD, Lane LD, Buckey JC, Friedman DB, Blomqvist CG. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circulation.* September 1991;84(3):1016–23.
210. Goodman JM, Liu PP, Green HJ. Left ventricular adaptations following short-term endurance training. *J Appl Physiol.* 1. Februar 2005;98(2):454–60.
211. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Februar 1996;27(2):353–7.
212. Bak Z, Sjöberg F, Rousseau A, Steinvall I, Janerot-Sjöberg B. Human cardiovascular dose-response to supplemental oxygen. *Acta Physiol Oxf Engl.* September 2007;191(1):15–24.
213. Dujčić Z, Obad A, Palada I, Valic Z, Brubakk AO. A single open sea air dive increases pulmonary artery pressure and reduces right ventricular function in professional divers. *Eur J Appl Physiol.* Juli 2006;97(4):478–85.
214. Movahed MR, Milne N. Poor correlation between left and right ventricular ejection fractions in patients with normal ventricular function. *Exp Clin Cardiol.* 2008;13(4):179–81.
215. Daniell HB, Bagwell EE. Effects of high oxygen on coronary flow and heart force. *Am J Physiol.* Juni 1968;214(6):1454–9.
216. Lodato RF. Decreased O₂ consumption and cardiac output during normobaric hyperoxia in conscious dogs. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Oktober 1989;67(4):1551–9.
217. Lodato RF. Effects of normobaric hyperoxia on hemodynamics and O₂ utilization in conscious dogs. *Adv Exp Med Biol.* 1990;277:807–15.
218. Lambrechts K, Pontier J-M, Balestra C, Mazur A, Wang Q, Buzzacott P, u. a. Effect of a single, open-sea, air scuba dive on human micro- and macrovascular function. *Eur J Appl Physiol.* Oktober 2013;113(10):2637–45.
219. Mullen Michael J., Kharbanda Rajesh K., Cross Jenny, Donald Ann E., Taylor Mia, Vallance Patrick, u. a. Heterogenous Nature of Flow-Mediated Dilatation in Human Conduit Arteries In Vivo. *Circ Res.* 2. Februar 2001;88(2):145–51.

220. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 15. Oktober 2005;568(Pt 2):357–69.
221. Parker BA, Tschakovsky ME, Augeri AL, Polk DM, Thompson PD, Kiernan FJ. Heterogenous vasodilator pathways underlie flow-mediated dilation in men and women. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. September 2011;301(3):H1118–26.
222. Nossum V, Koteng S, Brubakk AO. Endothelial damage by bubbles in the pulmonary artery of the pig. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc*. 1999;26(1):1–8.
223. Nossum V, Hjelde A, Brubakk AO. Small amounts of venous gas embolism cause delayed impairment of endothelial function and increase polymorphonuclear neutrophil infiltration. *Eur J Appl Physiol*. Januar 2002;86(3):209–14.
224. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, Hauser J, Kalas J, Apple FS. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and Troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. Januar 1997;4(1):13–21.
225. Higgins JP, Higgins JA. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. Juni 2003;26(3):133–47.
226. Marlinge M, Coulange M, Fitzpatrick RC, Delacroix R, Gabarre A, Lainé N, u. a. Physiological stress markers during breath-hold diving and SCUBA diving. *Physiol Rep*. 25. März 2019;7(6).
227. Lauridsen KG, Schmidt AS, Adelborg K, Bach L, Hornung N, Jepsen SM, u. a. Effects of hyperoxia on myocardial injury following cardioversion-A randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2018;196:97–104.
228. Jørgensen A, Foster PP, Brubakk AO, Eftedal I. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on cardiac stress markers after simulated diving. *Physiol Rep*. November 2013;1(6).
229. Louge P, Coulange M, Beneton F, Gempp E, Le Penetier O, Algoud M, u. a. Pathophysiological and diagnostic implications of cardiac biomarkers and antidiuretic hormone release in distinguishing immersion pulmonary edema from decompression sickness. *Medicine (Baltimore)*. 1. Juli 2016;95(26).
230. Marlinge M, Deharo P, Joulia F, Coulange M, Vairo D, Gaudry M, u. a. Troponins in scuba divers with immersion pulmonary edema. *Biosci Rep*. 28. September 2018;38(5).
231. Grassi P, Buscema G, Rinaldi A, Gobbato PE, Berlot G. B-type natriuretic peptide in healthy subjects after exposure to hyperbaric oxygen at 2.5 ATA. *Aviat Space Environ Med*. Januar 2007;78(1):52–3.
232. Kozakiewicz M, Slomko J, Buszko K, Sinkiewicz W, Klawe JJ, Tafil-Klawe M, u. a. Acute Biochemical, Cardiovascular, and Autonomic Response to Hyperbaric (4 atm) Exposure

in Healthy Subjects. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 27. Mai 2018;2018.

233. Lerverve XM. To cope with oxygen: a long and still tumultuous story for life. Crit Care Med. Februar 2008;36(2):637–8.

234. Rossi P, Tauzin L, Weiss M, Rostain J-C, Sainty J-M, Boussuges A. Could hyperoxic ventilation impair oxygen delivery in septic patients? Clin Physiol Funct Imaging. Mai 2007;27(3):180–4.

235. Smit B, Smulders YM, Wouden JC van der, Straaten HMO, Man AMES. Hemodynamic effects of acute hyperoxia: systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2018;22.

236. Arborelius M, Ballidin UI, Lilja B, Lundgren CE. Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water. Aerosp Med. Juni 1972;43(6):592–8.

237. Risch WD, Koubenec HJ, Beckmann U, Lange S, Gauer OH. The effect of graded immersion on heart volume, central venous pressure, pulmonary blood distribution, and heart rate in man. Pflugers Arch. 18. Mai 1978;374(2):115–8.

8. Anhang

8.1. Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich herzlichst bei meinem Betreuer Herrn Professor Dr. med. Andreas Koch, der mich in das wissenschaftliche Arbeiten einführte, mir jederzeit mit viel Rat und Tat beiseite stand, mich uneingeschränkt bei der Durchführung dieses Projektes unterstützte und mir die Durchführung dieser Dissertation ermöglichte.

Ebenso gilt mein besonderer Dank dem ganzen Team des Schifffahrtmedizinischen Institutes der Marine in Kronshagen für die hervorragende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit in der Druckkammer.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. Matthias Lutz für seine wertvolle Hilfe und Unterstützung bei den echokardiographischen Untersuchungen.

Ich bedanke mich bei Professor Dr. med. Christian Willy für seine geschätzten kritischen Anmerkungen bei der Erstellung dieser Arbeit.

Mein tiefster Dank gilt meiner ganzen Familie für die liebevolle Unterstützung.

8.3. Publikationen

Wunderlich T., Kranich M., Staps E. Prähospitale Strategie beim Tauchunfall. *Der Notarzt* 35, 347–357 (2019).

Wunderlich T., Josse F., Helm M., Bernhard M., Wolters S., Ondruschka B., Hossfeld B. TASER-Einsatz – ein notfallmedizinisches Problemfeld? *Notfall Rettungsmed* 21, 673–681 (2018).

Hossfeld B., Wunderlich T., Ondruschka B., Bernhard M., Wolters S., Josse F. Wie gefährlich ist die Elektropistole? Folgen eines Taser-Einsatzes. *Taktische Medizin* 2019; 4: 17-21.

Wunderlich T., Frey N., Kähler W., Lutz M., Radermacher P., Klapa S., Koch I., Tillmans F., Witte J., Koch A. Influence of hyperoxia on diastolic myocardial and arterial endothelial function. *Undersea Hyperb Med.* 2017;44(6):521-533.

Mühlmeier G., Greve J., Wunderlich T., Lampl L. Notfall Angioödem. *Der Notarzt* 2016; 32(01): 30-38.

Witte J., Kähler W., Wunderlich T., Radermacher P., Wohlrab C., Koch A. Dose-time dependency of hyperbaric hyperoxia-induced DNA strand breaks in human immune cells visualized with the comet assay. *Undersea Hyperb Med.* 2014; 41(3):171-181.

Koch A., Wunderlich T., Witte J., Koch I., Kähler W. Einfluss von dynamischem Widerstandstraining auf die zerebrale Autoregulation. *Wehrmedizinische Monatsschrift* 57(1):8-13.

Wunderlich T., Rasehorn F., Kähler W., Witte J., Koch I., Weisser B., Koch A. Die Entwicklung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit von Tauchern ab dem 40. Lebensjahr. *Wehrmedizinische Monatsschrift* 57(1):2-7.