

# Intravenöse Sauerstofftherapie bei trockener altersbedingter Makuladegeneration

## Klinische Studie

### Einführung

Serielle intravenöse Sauerstoffsufflationen von unschädlichen Mengen medizinischen Sauerstoffs sind in der Komplementärmedizin als Oxyvenierungstherapie nach Regelsberger (IOT) bekannt. H.S. Regelsberger (Neurochirurg, † 1991) hat diese Methode entwickelt und 1954 erste positive Therapieergebnisse beim Menschen veröffentlicht [13]. Mehrere hundert Ärzte und Heilpraktiker wenden derzeit diese Methode in Deutschland an (Übersicht in [10]). Hauptindikationen sind atherosklerotisch bedingte und chronisch entzündliche Erkrankungen.

### Wirkmechanismen der intravenösen Sauerstofftherapie

Die Wirksamkeit der Oxyvenierungstherapie nach Regelsberger mit ihren verschiedenen Indikationen ist bisher nur durch zahlreiche Erfahrungsberichte und Umfrageergebnisse bei der Anwendung dieser Methode belegt. Exakte Studien an einer ausreichenden Patientenzahl liegen nicht vor. Der vermutliche Wirkmechanismus der IOT ist schon besser aufgeklärt. So konnte nachgewiesen werden, dass sich nach IOT die eosinophilen Granulozyten im Blut praktisch immer stark vermehren [9], und dass das an der Entzündungshemmung beteiligte Enzym 15-Lipoxygenase-1 in diesen Eosinophilen vermehrt gebildet wird [2,11]. Das könnte die immer wieder beobachtete gute Wirksamkeit der IOT bei vielen chronischen entzündlichen Erkrankungen wenigstens teilweise erklären.

### Zusammenfassung

Die intravenöse Sauerstofftherapie (IOT) bewirkt durch die Stärkung endogener antioxidativer Mechanismen eine Adaptation an oxidativem Stress. Als eine wesentliche Ursache für die trockene altersbedingte Makuladegeneration (AMD) wird der lebenslänglich auf die Makula einwirkende oxidative Stress durch das Sonnenlicht angesehen. Eine wirksame Therapie des Sehschärfenverlustes durch die AMD ist bisher nicht bekannt. Um zu prüfen, ob durch IOT mit ihrer antioxidativen Wirkung eine Verbesserung der Sehschärfe erreicht werden kann, wurde die Sehschärfe an 80 Augen von 44 Patienten mit AMD vor und nach einer dreiwöchigen IOT sowie 2 und 4 Monate nach Therapieende überprüft. Der Mittelwert des Ausgangsvisus stieg von 34,5% ( $\pm 21,8$ ) nach dreiwöchiger IOT auf 43,2% ( $\pm 26,6$ ) an ( $p = 0,0001$ ). Zwei Monate nach Therapieende lag der mittlere Visus noch bei 41,9% ( $\pm 25,5$ ) ( $p = 0,0001$ ), nach 4 Monaten bei 38,8% ( $\pm 24,00$ ) ( $p = 0,0001$ ). **Schlussfolgerung:** Die IOT ist die bisher einzige bekannte Methode, mit der die Sehschärfe bei der trockenen AMD verbessert werden kann.

### Schlüsselwörter

Intravenöse Sauerstofftherapie, Oxyvenierung, Makuladegeneration, oxidativer Stress.

### Abstract

Intravenous oxygen therapy (IOT) causes an adaptation to oxidative stress by strengthening endogenous, antioxidative mechanisms. Oxidative stress due to sunlight, which has an effect on the macula during the whole life, is regarded as a fundamental cause of the dry, age-related macular degeneration (AMD). At present, an effective treatment of the loss of visual acuity due to AMD is not known. To find out, whether an improvement of the visual acuity by IOT with its antioxidative effect can be achieved, the visual acuity of 80 eyes of 44 patients suffering from AMD was checked before and after an IOT of three weeks, as well as 2 and 4 months after the end of the treatment. The mean of the initial visual acuity increased from 34.5% ( $\pm 21.8$ ) to 43.2% ( $\pm 26.6$ ) after an IOT of three weeks ( $p = 0.0001$ ). Two months after the end of the therapy, the mean visual acuity was 41.9% ( $\pm 25.5$ ) ( $p = 0.0001$ ), after 4 month it was 38.8% ( $\pm 24.00$ ) ( $p = 0.0001$ ). **Conclusion:** IOT is the only method known so far, which can help to improve the visual acuity in the case of dry AMD.

### Keywords

Intravenous oxygen therapy, oxyvenation, macular degeneration, oxidative stress.

Ferner wurde nachgewiesen, dass nach IOT die Produktion des Gewebshormons Prostacyclin stark ansteigt [14]. Prostacyclin wirkt u.a. gefäßerweiternd, ödemaus-

schwemmend, bronchodilatatorisch, antithrombotisch, antientzündlich, antioxidativ und antimetastatisch. Diese Eigenschaften des Prostacyclins erklären wenigstens

teilweise die gute Wirkung der IOT bei atherosklerotisch bedingten, aber auch bei chronisch entzündlichen Erkrankungen.

In einer noch nicht veröffentlichten Studie in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Immunologie an der Charité Berlin konnten wir zeigen, dass der für den Entzündungsprozess mitverantwortliche Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) nach IOT statistisch signifikant absinkt. Atherosklerose und Entzündung – Hauptindikationsgebiete der IOT – sind ursächlich mit oxidativem Stress verbunden. Die positiven Erfahrungen bei der Behandlung dieser Erkrankungen mit der IOT lassen vermuten, dass durch den geringen und häufig wiederholten oxidativen Stress, der durch die intravenöse Zufuhr von molekularem Sauerstoff bewirkt wird, körpereigene antioxidative Abwehrmechanismen stimuliert und trainiert werden, wodurch es zu einer Adaptation an oxidativem Stress kommen könnte. Tatsächlich konnte die Aktivität des antioxidativen Enzyms Paraoxonase-1 nach IOT statistisch signifikant gesteigert werden [8]. Hiermit ist nachgewiesen, dass die intravenöse Sauerstofftherapie die endogene Abwehr gegen oxidativen Stress im Sinne einer Präkonditionierung anregt.

### Altersbedingte Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine Augenkrankheit, von der in Deutschland ca. 4,5 Millionen Menschen betroffen sind. Sie ist hier die häufigste Ursache für Erblindung. Bei der AMD wird eine häufigere, sich langsam entwickelnde *trockene* Form (ca. 85%) von einer oft schnell fortschreitenden und zur Erblindung führenden *feuchten* oder neovaskulären Form unterschieden.

Die Prävalenz der altersbedingten trockenen Form der Makuladegeneration steigt jenseits des 50. Lebensjahres exponentiell an. In Spätstadien kommt es zu einer irreversiblen Schädigung der äußeren Netzhaut- und Aderhautschichten des Auges mit Verlust der zentralen Sehschärfe. Das führt zur Einschränkung oder zu einem Verlust der Lesefähigkeit und der selbstständigen Lebensführung [6].

### Pathogenese

Als pathogenetische Faktoren für die AMD werden u. a. diskutiert: Alter, genetische Faktoren, Rauchen, hoher Blutdruck, Fehlernährung, Entzündung und oxidativer Stress. Letzterer ist eine entscheidende Mitursache für die Pathogenese der AMD, u. a. weil die Makula lebenslänglich photooxidativem Stress ausgesetzt ist [12, 3, 4].

### Konventionelle Behandlungsmöglichkeiten

Strunnikova et al. [15] haben nachgewiesen, dass es nach einer längeren Vorbehandlung des retinalen Pigmentepithels mit dem Oxidans Hydrochinon zu einer Aktivierung der antioxidativen Abwehrmechanismen kommt. Es ist anzunehmen, dass die schädliche Wirkung des oxidativen Stresses auf das Pigmentepithel der Makula auch wegen der oben erwähnten Anpassung an oxidativen Stress durch die IOT gemildert werden kann. Diese Annahme wird erhärtet durch die Erhöhung des antioxidativen Enzyms Paraoxonase-1 infolge IOT [8]. Auch die erwähnte Prostacyclinerhöhung nach IOT [14] trägt höchstwahrscheinlich durch eine bessere Versorgung der Makula mit Sauerstoff und Nährstoffen zu einer Verlangsamung der Sehschärfeminderung oder gar einer Verbesserung der Sehschärfe bei. Die antientzündliche Wirkung der nach IOT in den eosinophilen Granulozyten vermehrt gebildeten 15-Lipoxygenase-1 [2, 11] hat vermutlich ebenfalls einen günstigen Einfluss bei der Behandlung der AMD, ebenso wie die oben erwähnte Absenkung des entzündungsfördernden Enzyms TNF- $\alpha$ .

Eine Verbesserung der Sehschärfe durch Medikamente ist bei der Therapie der trockenen AMD nicht bekannt. Eine Verlangsamung der zunehmenden Verschlechterung wird schon als Therapieerfolg gewertet.

Eine solche Verlangsamung des Langzeitverlaufes konnte bisher nur mit Antioxidanzien (also Maßnahmen gegen oxidativen Stress) nachgewiesen werden (max. 19% geringerer Sehkraftverlust gegenüber Kontrollen, Überblick bei Hünig [7]). Au-

ßerdem werden die gelben Farbstoffe Lutein und Zeaxanthin, aus denen das Makulapigment besteht, zur Prophylaxe und zur Therapie der AMD benutzt. Diese beiden Stoffe schützen die Netzhaut vor allem vor blauem energiereichen Licht und somit vor oxidativer Schädigung [1].

### Intravenöse Sauerstofftherapie

1993 erschien eine erste Arbeit über die erfolgreiche Behandlung der AMD mit der IOT [5]. Zweck der vorliegenden Studie ist es, zu überprüfen, ob durch die IOT eine Verbesserung der Sehschärfe bei einer größeren Anzahl von Patienten mit trockener AMD erreicht werden kann. Eine Kontrollgruppe mit einer Standardtherapie ist nicht erforderlich, weil eine Besserung der trockenen AMD mit der Standardtherapie bisher nicht bekannt ist.

## Patienten und Methoden

### Patientenauswahl

44 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 50 und 90 Jahren mit Visusverschlechterung infolge trockener Makuladegeneration. Ausschlusskriterien waren feuchte Makuladegeneration, Visusminderungen infolge anderer Augenerkrankungen, schwere akute Erkrankungen, Rauchen, nicht steroidale Antirheumatika, Kortikosteroide, Antioxidanzien. Acetylsalicylsäure bis maximal 100 mg/d waren erlaubt. Die Patienten durften wenigstens ein Jahr lang keine IOT erhalten haben. Alle Patienten wurden vor Aufnahme in die Studie schriftlich und mündlich über die Methode der IOT und über mögliche Nebenwirkungen sowie über eventuelle Erfolgsaussichten aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung zur Behandlung mit IOT.

### Diagnostik und Behandlungsmethoden

Die Bestimmung der Sehschärfe (Visus) erfolgt mit Orthotypen. Es wird der Visus jeden einzelnen Auges bestimmt. Der Visus wird in Prozent (%) angegeben. Je höher der Prozentwert, desto besser die Sehschärfe.

Eine Fundoskopie und erforderlichenfalls eine Fluoreszenzangiografie werden zur Diagnosesicherung und zum Ausschluss einer feuchten AMD durchgeführt.

Nach Diagnosestellung und Feststellung einer AMD bedingten Visusminderung erhalten die Patienten drei Wochen lang täglich (montags bis freitags) eine intravenöse Insufflation von medizinischem Sauerstoff mittels eines speziell für diesen Zweck konstruierten Gerätes (Oxyven®2000n) der Firma Oxyven in Lingen.

Die Behandlung erfolgt im Liegen mit möglichst nur leicht erhöhtem Kopfteil. Die Zufuhr des Sauerstoffs erfolgt über eine dünne Butterflykanüle (Stärke 0,5/ orange). Die zu insufflierende Sauerstoffmenge beginnt mit 10 ml und wird täglich um 2 ml bis auf maximal 40 ml gesteigert. Die Infusionsgeschwindigkeit beträgt 1 bis 2 ml/min. Nach Ende der Sauerstoffzufuhr bleibt der Patient noch 15 min liegen und anschließend 20 min sitzen.

Am Ende der dreiwöchigen Sauerstofftherapie wird der Visus abermals bestimmt und mit dem Ausgangswert verglichen. Um zu überprüfen, ob ein eventueller Therapieerfolg nicht nur kurzfristig ist, erfolgen weitere Sehschärfenbestimmungen zwei und vier Monate nach Ende der IOT.

Zielparameter ist ausschließlich die Sehschärfe (Visus in %).

### Statistische Methodik

Die Messungen zum Visus zu den vier Untersuchungszeitpunkten sowie die Visusveränderung wird anhand von Mittel-

wert mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI), Standardabweichung (SA), Minimum, Maximum, Median, 25. und 75. Perzentil beschreibend dargestellt und grafisch anhand eines Fehlerbalkendiagramms (Mittelwert mit 95%-CI) veranschaulicht. Die Messung des Visus im zeitlichen Verlauf (Ausgangsvisus, Visus nach drei Wochen, nach zwei Monaten, nach vier Monaten) wurde mittels ANOVA für Messwertwiederholungen auf signifikante Veränderung untersucht.

Der Einfluss des Alters auf die Visusveränderung wurde mittels Rangkorrelation nach Spearman und der des Geschlechts mit dem U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon geprüft. Bei allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt.

## Ergebnisse

Bei 44 Patienten (27 davon Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 76,1 Jahren ( $SA \pm 10,1$ ) konnte der Visus von 80 Augen vor und nach IOT bestimmt werden. Bei 8 der 44 Patienten war die Sehschärfe aus verschiedenen Gründen (z.B. Thrombose am anderen Auge) nur an einem Auge zu bestimmen.

An den 80 Augen konnte im Mittel eine Verbesserung der Visuswerte nach dreiwöchiger IOT von 34,5% auf 43,2% erreicht werden ( $p = 0,0001$ ). Zwei Monate nach Therapieende wurden Visuswerte von 41,9% und nach vier Monaten von 38,8% gemessen (jeweils  $p = 0,0001$ ). Die statistischen Berechnungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Ein Fehlerbalkendiagramm veranschaulicht die Visusmittelwerte mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) zu den vier Messzeitpunkten (Abb. 1).

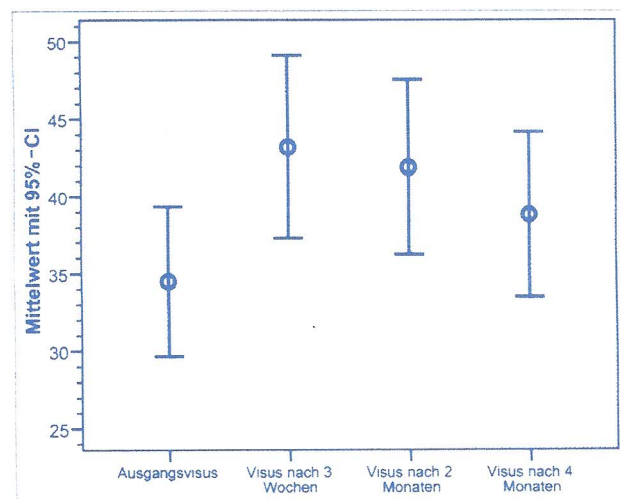


Abb. 1: Visusmittelwerte mit 95%-Konfidenzintervall zu den vier Messzeitpunkten.

Tab. 1: Visuswerte im Verlauf. CI = Konfidenzintervall.

Visus	n	Mittelwert	95%-CI (Mittelwert)	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
							25.	50. (Meridian)	75.
Ausgangsvisus	80	34,50	[29,65; 39,35]	21,781	5	90	12,50	30,00	50,00
nach 3 Wochen	80	43,19	[37,28; 49,10]	26,568	5	125	21,25	40,00	60,00
nach 2 Monaten	80	41,88	[36,21; 47,54]	25,450	5	100	16,25	40,00	60,00
nach 4 Monaten	80	38,81	[33,48; 44,15]	23,976	5	100	16,25	40,00	60,00

Insgesamt konnte nach dreiwöchiger IOT bei 86% der 44 Patienten eine Visusverbesserung an mindestens einem Auge um absolut wenigstens 10% gemessen werden. Alter und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf die Visusveränderung.

## Nebenwirkungen

Außer über vereinzelt aufgetretenen leichten und kurzfristigen Thoraxdruck oder über Müdigkeit klagten die Patienten über keine weiteren Nebenwirkungen.

## Diskussion

Ursächlich für die Entstehung der AMD ist besonders ein lebenslänglich auf die Makula (die Stelle des schärfsten Sehens) einwirkender oxidativer Stress durch das Licht. Mit der IOT steht eine Methode zur Verfügung, die durch wiederholte intravenöse Zufuhr von subtoxischen Sauerstoffdosen einen oxidativen Reiz auf den Orga-

nismus ausübt, der endogene antioxidative Abwehrmechanismen aktivieren kann. Es kommt somit zur Anpassung an oxidativen Stress. Zu diesen Abwehrmechanismen gehören die vermehrte Bildung von eosinophilen Granulozyten, die u. a. das antientzündliche Enzym 15-Lipoxygenase-1 bilden können [2, 11], die vermehrte Bildung von Prostacyclin [14] und des antioxidativen Enzyms Paraoxonase [8], sowie die erwähnte Absenkung des entzündungsfördernden Zytokins Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (unveröffentlichte Studie).

Durch eine dreiwöchige IOT konnte an 80 Augen von 44 Patienten mit AMD eine signifikante Verbesserung des Mittelwertes des Visus erreicht werden.

Bei Durchsicht der Ergebnisse fiel auf, dass an Augen, die einen Ausgangsvisus von 10% oder weniger hatten, eine Visusverbesserung durch IOT weder nach dreiwöchiger Behandlung noch nach zwei bzw. vier Monaten zu messen war. Das traf für 20 Augen zu. Bei den übrigen 60 Augen

mit einem Ausgangsvisus von mehr als 10% konnte eine entsprechend höhere Visusverbesserung erreicht werden (von 42,8% auf 54,3% nach dreiwöchiger IOT, auf 52,2% nach zwei Monaten und auf 48,3% nach vier Monaten).

Da die positive Wirkung der IOT einige Monate nach Therapieende nachlässt, sind zwei bis drei Wiederholungsbehandlungen pro Jahr zu empfehlen. Erfahrungsgemäß sind zweiwöchige Wiederholungsbehandlungen ausreichend. Dadurch kann der Therapieerfolg meist erhalten oder gar weiter verbessert werden.

## Schlussfolgerung

Mit der intravenösen Sauerstofftherapie nach Regelsberger kann eine signifikante und nicht nur kurzfristige Verbesserung des Visus bei Patienten mit AMD erreicht werden. Mit keiner anderen Therapie ist bislang eine Visusverbesserung bei trockener Makuladegeneration erreichbar.

## Literatur

- [1] Augustin AJ: Einfluß der Lichtexposition auf Linse und Makula. *Ophthalmol-Chirurgie*. 2003; 15: 19–23.
- [2] Chaiditis P, Kreutzer FJ, Gerth C, Janata P, Kühn H: Impact of intravenous oxygen therapy on the expression of reticulocyte-type 15-lipoxygenase in human volunteers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 71: 271–276.
- [3] Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hagemann G: The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2006; 51: 137–152.
- [4] Godley BF, Alsaadi R, Liang F: Increased oxidative stress in human macular RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: E-Abstract 5288.
- [5] Hennig K, Herrmann U: Heilwirkungen der intravenösen Sauerstoffsufflation bei Augenkrankheiten des Menschen. *EHK*. 1993; 42: 699–701.
- [6] Holz FG, Bindewald-Willich A, Schmitz-Falkenberg S, Eter N, Scholl HPN: Neue Entwicklungen in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006; 103: A 482–487.
- [7] Hünig S: 2005; <http://www.klinikum-karlsruhe.com/fileadmin/files/makulahuenig.pdf>
- [8] Kopprasch S, Kreutzer FJ, Nowak V, Graessler J: Intravenöse Sauerstofftherapie erhöht die Aktivität des antioxidativen und antiatherogenetischen Enzyms Paraoxonase-1 im Serum. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*. 2005; 12: 342–346.
- [9] Kreutzer FJ: Zytochemischer Nachweis von Veränderungen des Differentialblutbildes im Verlauf der Oxygenierungstherapie. *EHK*. 1985; 34: 359–361.
- [10] Kreutzer FJ: Oxygenierung nach Regelsberger. In: Fodor L (Hrsg.): *Praxis der Sauerstofftherapien*. 3. Aufl. Stuttgart: Hippokrates; 1994.
- [11] Kreutzer FJ, Janata P: Bildung von 15-Lipoxygenase-1 in eosinophilen Granulozyten während intravenöser Sauerstoffbehandlung. *EHK*. 2004; 53: 259–264.
- [12] Pauleikhoff D, van Kuijk FJGM, Bird AC: Makuläres Pigment und altersabhängige Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe*. 2001; 98: 511–519.
- [13] Regelsberger HS: Intravenöse Dauerinfusion von reinem Sauerstoff. *Ärztl Praxis*. 1954; 6: 202–209.
- [14] Stichtenoth D, Kreutzer FJ, Gutzki FM, Tsikas D, Nowak V, Frölich JC: Effects of intravenous oxygen on Prostacyclin and thromboxane formation in Patients with peripheral occlusive arterial disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2001; 65: 211–214.
- [15] Strunnikova N, Zhang C, Teichberg D, Cousins SW, Baffi J, Becker KG, Csaky KG: Survival of retinal pigment epithelium to prolonged oxidative injury: A detailed gene expression and cellular analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45: 3767–3777.

## Korrespondenzadressen

Dr. med. Erik Beeke  
Facharzt für Augenheilkunde  
Augenabteilung am Klinikum  
Osnabrück  
Am Finkenhügel 1, 49076 Osnabrück  
Tel. 0541/609220  
E-Mail: [praxis@augenabteilung.de](mailto:praxis@augenabteilung.de)

Dr. med. Franz Josef Kreutzer  
Facharzt für Innere Krankheiten  
Am Urberg 21, 49186 Bad Iburg  
Tel. 05403/6642  
E-Mail:  
[dr.f.j.kreutzer@osnanet.de](mailto:dr.f.j.kreutzer@osnanet.de)