Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Michael Georgieff

AUSWIRKUNGEN EINER REKOMPRESSION IN DER DEKOMPRESSIONSPHASE AUF GASBLASEN-KINETIK UND DEKOMPRESSIONSSTRESS BEI DRUCKKAMMER-TAUCHGÄNGEN

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Holger Schöppenthau

aus

Berlin

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Claus-Martin Muth

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen Michael Steinacker

Tag der Promotion: 12. Juli 2013

Widmung

Diese Arbeit widme ich meiner Familie, die mich immer bei der Durchführung der Arbeit motiviert und unterstützt hat, obwohl sie in dieser Zeit deutliche Entbehrungen hinnehmen musste.
Ohne das Verständnis insbesondere meiner lieben Frau Silke wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Vielen, vielen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1
1.1 Physiologische Vorbemerkungen 1
1.1.1 Tauchphysiologie und -pathophysiologie 1
1.1.2 Dekompressionstheorien 2
1.2 Festlegung der medizinischen Forschungsziele 4

2 Material und Methoden 6
2.1 Probandenauswahl und Voruntersuchungen 6
2.2 Druckkammerschleusungsprofile 11
2.3 Erfassung des Blasenaufkommens 22
2.4 Laboranalytische Verfahren 24
2.5 Statistische Verfahren 27

3 Ergebnisse 29
3.1 Blasenaufkommen 29
3.2 Blutserologische Marker 31

4 Diskussion 34
4.1 Blasenaufkommen 34
4.1.1 Rationale der FLIRT-Dekompression 34
4.1.2 Erfassung von Dekompressionsstress 40
4.1.3 Interpretation der Ergebnisse 42
4.1.4 Risiken der FLIRT-Dekompression 46
4.2 Blutserologische Marker 53
4.2.1 Thrombozytenzahl 53
4.2.2 D-Dimere 56
4.2.3 HSP70 58

5 Zusammenfassung 64

6 Literatur 66

7 Anhang 77
7.1 Danksagung 77
7.2 Curriculum vitae 79

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse, strukturprüfendes statistisches Verfahren
AOWD	Advanced Open Water Diver, Tauchschein und Ausbildungsnachweis fortgeschrittener Sport- und Freizeittaucher nach erfolgreichem Abschluss eines der Grundausbildung folgenden Ergänzungskurses verschiedener Tauchsportverbände
BGU	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik
BMI	Body Mass Index, Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße
B-Mode	Von englisch: brightness modulation, Darstellungsform der Sonografie, bei der die Echointensität des Amplitudenmodus in eine Helligkeit bzw. einen Grauwert umgesetzt wird.
CD62 (-positive Thrombozyten)	Cluster of Differentiation 62 (Nomenklatur-Nummerierung), spezifischer Glykoprotein-Rezeptor für das Adhäsions-molekül Selektin auf aktivierten Blutplättchen oder Endothel, Nachweis gilt als Zeichen der Aktivierung
DCS	Decompression Sickness, Dekompressionskrankheit
DVCAM	Digitales Videoformat der Firma Sony
DVD	Digital Versatile Disc, digitales Speichermedium
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure, Komplexbildner zur Antikoagulation von Blutproben

ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay, enzymatisches antikörperbasiertes laborchemisches Nachweisverfahren
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase, Funktion bei der bedarfsabhängigen Regulation der Mikrozirkulation
ESS	Expanded Spencer Scale, erweiterte Skalierung zur semiquantitativen Einteilung von Blasensignalen im Dopplerultraschall
FLIRT	First Line Intermittent Recompression Technique, gezielte primäre intermittierende Rekompression während der Dekompressionsphase eines Tauchgangs
G31	Berufsgenossenschaftlicher Grundsatz für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen für unter Überdruck Beschäftigte
GTÜM	Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V., Medizinische Fachgesellschaft der Tauch- und Hyperbarmediziner in Deutschland
HBO	Hyperbare Oxygenation, Sauerstoffatmung unter deutlich erhöhtem Umgebungsdruck (in einer Druckkammer)
HSP	Heat Shock Proteine
IPAV (shunts)	Intrapulmonary arteriovenous (shunts), Intrapulmonale arteriovenöse Anastomosen
Komp.	Kompartimente, Gewebetypen mit besonderen Eigenschaften und spezieller Kinetik in Dekompressionsmodellen

N_2	Chemische Formel für Stickstoff
NO	Nitric oxide, chemische Formel für Stickstoffmonoxid, bioaktives Molekül mit großer Bedeutung bei der Signaltransduktion im Gefäß- und Nervensystem
ÖGTH	Österreichische Gesellschaft für Tauch- und Hyperbarmedizin, Medizinische Fachgesellschaft der Tauch- und Hyperbarmediziner in Österreich
OWD	Open Water Diver, Brevetierung verschiedener Tauchsportverbände für erfolgreich abgeschlossene Grundausbildung im Gerätetauchen im Freiwasser
p (-Wert)	Englisch: p-value (von: probability), Wahrscheinlichkeitswert, Signifikanzniveau in statistischen Tests
PFO	Persistierendes Foramen ovale, nicht verschlossene Verbindung zwischen den Herzvorhöfen
PW-Doppler	Pulsed-wave Doppler, gepulster Doppler, Ultraschallverfahren zur exakten Lokalisierung und Geschwindigkeitsmessung von Materiebewegungen
RGBM	Reduced Gradient Bubble Model, mathematischer Dekompressionsalgorithmus von B. Wienke [94] zur Erfassung von gelösten und freien Gasen in Blut und Gewebe eines Tauchers
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract, Ausflusstrakt des rechten Ventrikels

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, ursprünglich Name einer bestimmten Statistik-Software, inzwischen jedoch weiterentwickelt, bezeichnet daher auch die Software-Firma, die diese Statistik-Software (weiter) entwickelt und vertreibt
SUHMS	Swiss Underwater and Hyperbaric Medical Society, Medizinische Fachgesellschaft der Tauch- und Hyperbarmediziner in der Schweiz
$T_{1/2}$	Halbwertszeit, Zeit bis zur Aufsättigung eines bestimmten Gewebetyps bis zur Hälfte ihrer Kapazität mit einem Inertgas bei verschiedenen Dekompressionsmodellen
TCD	Transcranielle Dopplersonografie, Ultraschalluntersuchungsmethode für Hirngefäße
TEE	Transesophageal echocardiography, transösophageale Echokardiografie, Goldstandard zur Untersuchung auf PFO (Persistierendes Foramen ovale)
t-Test	Hypothesentest aus der mathematischen Statistik
US	United States
US-Navy	Marine der Vereinigten Staaten von Amerika
WRT	Wilcoxon-Rangsummentest, Test aus der mathematischen Statistik
ZH-L16C	Dekompressionsalgorithmus von Albert A. Bühlmann [17], beruhend auf einem Sättigungsmodell aus 16 verschiedenen Kompartimenten, Referenz-Dekompressionsmodell dieser Studie

1 Einleitung

Mit der Entwicklung des Tauchsports vom Außenseiterhobby zum weltweiten Breitensport in den letzten Jahrzehnten hat auch die Anzahl der Tauchunfälle deutlich zugenommen. Zwar konnte auch durch eine Weiterentwicklung der Dekompressionsmethoden ein deutlicher Zugewinn an Sicherheit erzielt werden, dennoch erkranken immer wieder auch primär gesunde, gut ausgebildete und erfahrene Taucher ohne Auffälligkeiten im Tauchgangsverlauf bzw. ohne Verstoß gegen die gültigen Tauch- und Austauchregeln.

1.1 Physiologische Vorbemerkungen

1.1.1 Tauchphysiologie und -pathophysiologie

Als entscheidender Faktor für die Entwicklung von Krankheitssymptomen durch das Tauchen im Sinne einer Dekompressionserkrankung wird die Entstehung von Gasblasen im Blut und in den Geweben beim Taucher gesehen. Gasblasen entstehen beim Tauchen vor allem bei der Druckreduktion beim Auftauchen durch Entsättigungsprozesse. Unter höherem Umgebungsdruck nehmen die Körpergewebe zunächst nicht verstoffwechselbare Atemgase (gewöhnlich Stickstoff oder Helium) auf und reichern diese an (Aufsättigung). Bei der Druckreduktion beim Auftauchen werden diese Inertgase wieder von den Geweben abgegeben, über das Blut zur Lunge transportiert und dort abgeatmet (Entsättigung). Bei Überschreiten bestimmter Übersättigungsgrenzen entstehen hierbei auch Gasblasen. Bei den meisten Tauchern lassen sich nach dem Tauchen Gasblasen vor allem venös in der Zirkulation nachweisen, ohne dass diese das Befinden der Taucher beeinträchtigen [30, 54]. Fallen jedoch größere Mengen an Inertgasblasen in den Geweben oder im Blut an, kann es zu

Gewebeschäden, Durchblutungsstörungen oder hämodynamischen Beeinträchtigungen kommen, die sich klinisch in Form einer Dekompressionskrankheit (Decompression Sickness, DCS) mit Manifestation in verschiedenen Organsystemen äußern können.
Diverse Studien haben gezeigt, dass es einen recht engen Zusammenhang zwischen der Menge der im Blut zirkulierenden Blasen und dem Auftreten von klinischen Symptomen einer Dekompressionskrankheit gibt [68]. Je höher das Blasenaufkommen, desto größer ist die Gefahr für den Taucher, Symptome einer Dekompressionserkrankung auszubilden [67], desto höher ist also der Dekompressionsstress [49]. Große Mengen an Blasen lassen sich nicht mehr so rasch an den Gasaustauschflächen der Lungenalveolen und –kapillaren eliminieren [19-20, 89]. Sie können in der Lungenstrombahn zu Embolien führen und die Hämodynamik der pulmonalen Blutzirkulation beeinflussen [21, 90] und / oder über verschiedene Rechts-Links-Shunt-Mechanismen in den arteriellen Kreislauf gelangen [89]. Beim Auftreten von Gasblasen im arteriellen Blutsystem drohen schwerste neurologische Ausfälle im Sinne einer arteriellen Gasembolie bzw. schweren neurologischen Dekompressionserkrankung.

1.1.2 Dekompressionstheorien

Um die Blasenbildung zu begrenzen, sind neben der Begrenzung von Tiefe und Dauer des Tauchgangs auch Verfahrensregeln für das Auftauchen in die gewerbliche, militärische und Sport- sowie Freizeittaucherei eingeführt worden. Diese sehen das Einhalten bestimmter maximaler Aufstiegsgeschwindigkeiten und ab einer gewissen Tauchgangsdauer und –tiefe auch die genau definierte Unterbrechung des Aufstiegs in bestimmten Tauchtiefen, den sogenannten Dekompressionsstopps, vor.
Aufbauend auf den Erkenntnissen der Arbeitsgruppe um Haldane [13] gingen die früheren Dekompressionsmodelle davon aus, dass der Körper aus parallel durchbluteten Gewebetypen unterschiedlicher Sättigungskinetik (sogenannten Kompartimenten) besteht und eine gewisse Übersättigung beim Auftauchen toleriert werden könnte, ohne dass es zu einer signifikanten Blasenbildung kommen würde. Diese Gewebe- oder Kompartiment-Modelle haben bis heute

weite Verbreitung und Anerkennung gefunden. Sie wurden mit den Jahren weiterentwickelt, modifiziert und verbessert [18, 99-100], dennoch kamen auch sie an ihre Grenzen.
Mittlerweile geht man davon aus, dass es bei den meisten tieferen Tauchgängen bei der Dekompression zur Blasenbildung kommt [30], und nicht nur beim Überschreiten kritischer Inertgasdrücke. Es wurden daher in den letzten Jahren vermehrt auch alternative Dekompressionsmodelle, die weniger auf Sättigungs- und Entsättigungsprozessen basieren, sondern eher Blasenbildung und -wachstum in den Vordergrund stellen, entwickelt und getestet. Während vor allem die älteren Modelle die Inertgassupersaturation als Maß für mögliche Dekompressionsprobleme, den sogenannten Dekompressionsstress, sehen, wird bei insbesondere neueren Ansätzen die Dynamik des Blasenwachstums für die Einschätzung des Dekompressionstresses herangezogen. Derartige blasenbasierte Rechenmodelle zielen darauf ab, das Wachstum nahezu immer beim Tauchen entstehender sogenannter Mikroblasen zu verhindern und werden inzwischen in einer Vielzahl von Tauchcomputern berücksichtigt.

Eine neuerlich in der Diskussion befindliche Dekompressionsmethode beinhaltet eine phasenweise Rekompression während der Dekompressionsphase, also das mehrfache zwischenzeitliche Wiederabtauchen in etwas größere Tiefe beim Auftauchvorgang. Aufgrund des Wechsels von Auf- und Abtauchphasen während der Dekompression spricht man gelegentlich auch von einer Jojo-Dekompression. Mit diesem Begriff wurden leider in der Vergangenheit häufig zufällige oder unkontrollierte Rekompressionen während der Dekompressionsphase verbunden. Zur Abgrenzung von diesen wird in dieser Arbeit bei gezielter und kontrollierter primärer Anwendung der intermittierenden Rekompression während der Dekompression der Terminus FLIRT (First Line Intermittent Recompression Technique) verwendet. Ziel von FLIRT ist es, nicht nur ein Wachstum von Mikroblasen zu verhindern, sondern auch bestehende Blasen und Mikroblasen wieder zu verkleinern oder gar aufzulösen.

1.2 Festlegung der medizinischen Forschungsziele

Eine verstärkte Gasblasenbildung im Gefäßsystem wird derzeit als wesentlicher Faktor für die Entwicklung einer schweren Dekompressionserkrankung angesehen. Durch eine Reduktion der Gasblasenbildung während und nach der Dekompression könnte das Risiko eines schweren Tauch- und Dekompressionsunfalls reduziert und damit die Sicherheit beim Tauchen erhöht werden.
Theoretische Berechnungen [38] wie auch bislang durchgeführte Tierstudien [62] zeigen, dass ein FLIRT-Dekompressionsmodell die Gasblasenbildung im Vergleich zu herkömmlichen Modellen weiter reduzieren könnte. Eine Studie am Menschen war jedoch bislang nicht durchgeführt worden.
Daher sollte mit der vorliegenden Studie primär eine Antwort auf folgende Fragen gefunden werden:

- Welches sind die Auswirkungen einer intermittierenden Rekompression in der Dekompressionsphase (FLIRT) auf die Gasblasenkinetik bei kontrollierten Druckkammertauchgängen beim Menschen?
- Lassen sich die im Tierversuch gefundenen Ergebnisse auch auf den Menschen übertragen und führt ein experimentelles FLIRT-Dekompressionsmodell bei gesunden Probanden ebenfalls zu einer im Vergleich zum etablierten ZH-L16-Dekompressionsmodell deutlich reduzierten Gasblasenbildung?

Nicht alle DCS-Symptome lassen sich jedoch allein durch die blasenbedingte mechanische Obstruktion von Blutgefäßen erklären. Individuelle Ausprägung und zeitlicher Verlauf von Blasenbildung und DCS-Symptomatik sprechen für die Bedeutung weiterer Faktoren. In den letzten Jahren wurde daher verstärkt auch nach hämatologischen oder biochemischen Markern für Dekompressionsstress und ein erhöhtes DCS-Risiko gesucht.
Daher war ein weiterer Zweck dieser Studie folgendes herauszufinden:

- Inwieweit kommt es bei den Druckkammertauchgängen zu Veränderungen von verschiedenen Laborwerten und möglichen blutserologischen Markern für Dekompressionsstress bei den teilnehmenden Tauchern?
- Gibt es ggf. einen Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und der Höhe des Blasenaufkommens?
- Geben die Messergebnisse und Analysen Hinweise auf eine Eignung der gemessenen Parameter als Marker für Dekompressionsstress?

Zur Klärung dieser Fragestellungen wurden neben der Gasblasenbildung auch verschiedene in wissenschaftlichen Fachkreisen diskutierte mögliche Marker für Dekompressionsstress im Blut der teilnehmenden Taucher untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenauswahl und Voruntersuchungen

In die Studie wurden nur freiwillige, gesunde und erwachsene Probanden aufgenommen, die über eine ausreichende Taucherfahrung verfügten, in ihrer Vorgeschichte zu keiner Zeit Symptome einer in der Druckkammer behandlungspflichtigen Dekompressionserkrankung gezeigt hatten und in Anamnese und Voruntersuchungen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko, an einer Dekompressionserkrankung zu erkranken, boten. Alle Probanden waren zertifizierte und erfahrene Taucher mit fachmedizinisch bestätigter aktuell gültiger Tauchtauglichkeit (Abb. 1, 2).

Einschlusskriterien:

- Alter: 18 – 40 Jahre
- Taucherfahrung: über 50 Freiwassertauchgänge
- Gültige Tauchtauglichkeitsbescheinigung gemäß der deutschsprachigen tauchmedizinischen Fachgesellschaften GTÜM/ÖGTH/SUHMS oder nach berufsgenossenschaftlichem Grundsatz G 31 (nicht älter als ein Jahr)
- Tauchbrevet (Tauchschein)

Abb. 1:
Einschlusskriterien für die Probandenauswahl
(GTÜM: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e.V., ÖGTH: Österreichische Gesellschaft für Tauch- und Hyperbarmedizin, SUHMS: Swiss Underwater and Hyperbaric Medical Society)

Ausschlusskriterien:

- Persistierendes Foramen ovale - PFO
- Vorhofseptumdefekt
- Ventrikelseptumdefekt
- Zustand nach Lungenembolie
- Zustand nach Herz- oder Lungenoperation
- Andere Herz-, Gefäß oder Lungenerkrankungen, auch wenn grundsätzlich die Maßstäbe für eine Tauchtauglichkeit erfüllt waren
- Bekannte Fehlbildung von Lungengefäßen (Rechts-Links-Shunt)
- Dekompressionskrankheit vom schweren Typ (DCS II) in der Anamnese
- Dekompressionskrankheit vom milden Typ (DCS I) mit Druckkammerbehandlung in der Anamnese

Abb. 2:
Ausschlusskriterien für die Probandenauswahl

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über persönliche Kontakte, Mund-zu-Mund-Propaganda, Aufrufe über Webseiten von Tauchclubs und Tauchmedizinern im Internet und Hinweise in der Presse. Eine finanzielle Entlohnung oder materielle Vergütung der teilnehmenden Probanden erfolgte nicht. Auch wurden weder Reise- noch Übernachtungskosten oder andere entstandene Kosten der zum Teil von weit her anreisenden Studienteilnehmer übernommen. Lediglich Mahlzeiten und Getränke wurden vor Ort während der Versuchsdauer den Teilnehmern kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Bei allen Probanden wurde eine Shunt-Diagnostik zum Ausschluss eines Rechts-Links-Shunts, insbesondere eines möglichen persistierenden Foramen ovale (PFO), durchgeführt.

Rechts-Links-Shunts gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine insbesondere neurologische Dekompressionserkrankung einher [42, 95]. So können vor allem bei Vorliegen eines PFO schon kurzzeitige Druckerhöhungen im rechten Vorhof, z. B. bei Durchführung eines Valsalva-Manövers zur Herstellung eines Druckausgleichs im Mittelohr bei Erhöhung des Umgebungsdrucks (Abtauchen), zu einem Übertreten von primär venösen Gasblasen unter Umgehung des Lungenfilters direkt ins linke Atrium und dann zu arteriellen Gasembolien führen. Neben dem PFO bestehen jedoch auch andere mögliche Rechts-Links-Shunt-Mechanismen. Zunehmende Bedeutung erlangten in den letzen Jahren intrapulmonale arteriovenöse Shunts (IPAV-Shunts), deren Größe auch vom Grad der körperlichen Anstrengung [32], von der Körperposition [83] und vom Sauerstoffgehalt im Einatemgas [52, 55-56] abhängt [57].

Als Goldstandard zur Detektion eines PFO gilt die kontrastmittelgestützte transösophageale Echokardiografie (TEE). Dieses Verfahren ist jedoch semiinvasiv und mit möglichen Nebenwirkungen verbunden, eine Durchführung kam bei den freiwilligen Probanden dieser Studie nicht in Frage. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass die kontrastmittelgestützte transcranielle Dopplersonografie (TCD) der Arteriae cerebri mediae eine fast gleich große Sensitivität bei der Detektion von PFOs erreicht wie die TEE [82].

Um auch extrakardiale Shunt-Mechanismen zu erfassen, wurde die Shunt-Diagnostik in dieser Studie nach der von Kampen et al. [46] beschriebenen Testmethode durchgeführt. Nach transthorakaler Echokardiografie (Aloka PhD 5500, Hitachi Aloka Medical Ltd., Japan) und Ausschluss von bereits so sichtbaren Anomalien und Septumdefekten wurde den Probanden dazu über eine periphere Venenverweilkanüle Ultraschallkontrastmittel (Galaktose, Echovist-300®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) injiziert. Unter Durchführung eines Valsalva-Manövers durch den Probanden wurde direkt danach der Übertritt von Kontrastmittel ins arterielle System auf Herzebene mittels transthorakaler Echokardiografie überwacht. Extrakardiale und auch kleinere intrakardiale Shunts, die sich so nicht beurteilen ließen, wurden mittels temporaler transkranieller Dopplersonografie (Multi-Dop X4, DWL, Sipplingen, Deutschland) beider Arteriae cerebri mediae erfasst. Dieses Verfahren wurde mit jedem Probanden mehrfach durchgeführt, jeweils zweimal mit Valsalva-Manöver, bei negativem Shunt-Nachweis ein drittes Mal mit Valsalva-Manöver, bei positivem Shunt-Nachweis in

den ersten beiden Untersuchungsgängen das dritte Mal ohne Valsalva-Manöver zur Differenzierung eines konstitutiven von einem funktionell offenen Foramen ovale. Ein PFO wurde auch postuliert, wenn bei der TCD mindestens fünf Blasensignale innerhalb von zehn Sekunden nach Durchführung eines Valsalva-Manövers erkannt wurden [48]. Spätere Blasensignale wurden pulmonalen Shunts zugeordnet.
Die Untersuchungen auf einen Rechts-Links-Shunt erfolgten am Schifffahrtmedizinischen Institut der Marine, Kronshagen, Deutschland.
Für die Durchführung der Studie wurde für die Druckkammerschleusungen im experimentellen Teil eine Gesamtzahl von 30 Probanden angestrebt.
Insgesamt wurden 40 Probanden der Screening-Untersuchung zugeführt, bei acht Probanden (20%) wurden Shunts nachgewiesen. Die Detektion eines Rechts-Links-Shunts führte zum Ausschluss von der weiteren Studie und den anstehenden Druckkammerschleusungen.

Direkt vor den jeweiligen Druckkammerschleusungen erfolgte eine aktuelle Befragung und Untersuchung der Probanden mittels kardiopulmonaler Auskultation und Ohrmikroskopie zur Detektion möglicher aktueller gesundheitlicher und möglicherweise die Tauchtauglichkeit oder das Untersuchungsergebnis beeinflussender Probleme. Bei allen verbliebenen Probanden zeigten sich keine Auffälligkeiten, ein Ausschluss von Probanden für die anstehenden Druckkammerschleusungen erfolgte hieraus nicht.

Alle Probanden wurden vor Studienbeginn mündlich und schriftlich ausführlich über die Studie, Ablauf und Zielsetzung sowie mögliche Nebenwirkungen und Risiken aufgeklärt. Dieses wurde durch schriftliche Einverständniserklärung dokumentiert. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Das Studiendesign wurde der Ethikkommission der Universität Ulm, Deutschland, vorgelegt und von dieser genehmigt.

Die Rekrutierung der Probanden begann im Juni 2009.
Die Schleusungen mit begleitenden Echokardiografien und Materialgewinnungen (Blutentnahmen) erfolgten im Druckkammerzentrum der

Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik (BGU) Murnau im Zeitraum von November 2009 bis August 2010.

Drei Studienteilnehmer konnten wegen persönlicher, nicht in Zusammenhang mit der Studie stehender Gründe nur an einer von jeweils zwei geplanten Druckkammerschleusungen teilnehmen.
Insgesamt beendeten 29 Probanden alle Untersuchungsgänge der Studie.

Tabelle 1:

Probandendaten (Mittelwerte ± Standardabweichung (Spannweite), BMI: Body Mass Index)

Probanden-Daten	**Mittelwerte ± Standardabweichung**
Alter [Jahre]	31,37 ± 5,71 (19,33 – 39,99)
Größe [cm]	179,07 ± 8,28 (166 – 192)
Gewicht [kg]	84,52 ± 15,03 (57 – 121)
BMI [kg/m^2]	26,41 ± 3,96 (19 – 34)
Anzahl der bisherigen Tauchgänge	444,34 ± 492,42 (50-2000)
Taucherfahrung [Jahre]	8,55 ± 5,41 (1-20)

Tabelle 2:

Tauchausbildung /-qualifikation der Probanden

Tauchausbildung /-qualifikation	**n**	**%**
Open Water Diver (OWD) oder gleichwertig	1	3%
Advanced Open Water Diver (AOWD) oder gleichwertig	12	41%
Divemaster oder gleichwertig	4	14%
Instructor / Tauchlehrer	12	41%

2.2 Druckkammerschleusungsprofile

Die Probanden nahmen an jeweils zwei Druckkammerschleusungen in randomisierter Reihenfolge teil. Zur Vermeidung von Störeinflüssen wie Kälte, Dunkelheit, Angst oder körperlicher Belastung während oder nach dem Auftauchen wurden die Schleusungen in einer klimatisierten Mehrpersonendruckkammer (HAUX Quadro 2200, Haux Life Support, Karlsbad, Deutschland) durchgeführt. Die Kammerinnentemperatur wurde dabei nahezu konstant in einem für die Probanden subjektiv behaglichen Bereich von 25 – 27 °C gehalten. Lediglich zu Beginn der Schleusungen wurde dieser Temperaturbereich durch die schnelle Kompression auf Maximaldruck kurzzeitig überschritten. Während der Schleusungen saßen die Probanden in bequemen Sesseln mit Armlehnen, größere körperliche Aktivitäten fanden nicht statt. Beide Schleusungen erfolgten auf einen Maximaldruck von 500 kPa (entsprechend 40 Meter Wassertiefe). Während der gesamten Schleusung wurde von den Probanden in der Druckkammer Luft aus der Kammeratmosphäre ohne Verwendung zusätzlicher Atemsysteme geatmet. Ein großzügiger und beständiger Luftaustausch in der Druckkammer („Spülung“, pro Person mindestens 60 Liter komprimierter Luft pro Minute) verhinderte eine Anreicherung der Atemluft mit Exspirationsgasen und eine ansonsten eventuell mögliche Rückatmung. Die zugeführte Luft war zuvor durch das zur Druckkammeranlage gehörige Druckluftaufbereitungssystem komprimiert, gefiltert, getrocknet und partiell gespeichert worden und entsprach in ihrer Qualität den Anforderungen an „Luft zur medizinischen Anwendung“ (Aer medicinalis) des Europäischen Arneimittelbuches. Der Sauerstoffgehalt wurde kontinuierlich überwacht und betrug stets 21,0 %.

Die Kompressionszeit betrug bei beiden Profilen 4 min, die Isopressionszeit 60 min. 64 min nach Schleusungsbeginn begann die Dekompression über eine Zeidauer von jeweils 120 min, die gesamte Schleusungszeit betrug bei beiden Profilen 184 min. Die Profile unterschieden sich jedoch in der Gestaltung der Dekompression.

Im Kontrollprofil erfolgte die Dekompression nach dem Bühlmann-Algorithmus ZH-L16C. Es erfolgten Dekompressionsstopps auf einem Druckniveau von 250 kPa (1 min), 220 kPa (7 min), 190 kPa (17 min), 160 kPa (28 min) und 130 kPa (59 min),

entsprechend einer Wassertiefe von 15, 12, 9, 6 und 3 m. Die Dekompressionsgeschwindigkeit betrug zwischen 500 kPa und 250 kPa ca. 83 kPa/min, zwischen 250 kPa und 100 kPa jeweils 30 kPa/min.

Der hier verwendete Algorithmus ZH-L16C ist ein auch heute noch weit verbreitetes und auch wissenschaftlich etabliertes Dekompressionsmodell für die Berechnung der Inertgasentsättigung und von Dekompressionsstopps. Bühlmann entwickelte ab den 60er Jahren an der Universität Zürich verschiedene Dekompressionsalgorithmen [18], von denen der am weitesten ausentwickelte der Algorithmus ZH-L16 ist [17]. Der menschliche Körper wird hierbei modellhaft in 16 repräsentative Modellgewebe (Kompartimente) unterschiedlicher Zusammensetzung und Gaskinetik unterteilt, mit deren Hilfe Inertgasaufnahme, -sättigung und –abgabe in den Geweben und im Weiteren auch die Dekompressionsberechnungen durchgeführt werden. Das Modell hat heute in der Taucherei in Tabellen, Planungssoftware und mitführbaren Tauchcomputern weite Verbreitung gefunden. Es gilt als etabliert und sicher und wurde daher in der Computerversion C auch für die Berechnungen der Dekompression im Kontrollprofil unserer Studie verwendet.

Im Experimentalprofil erfolgte die Dekompression nach einem experimentellen FLIRT-Profil. In Unterscheidung zum ZH-L16C-Algorithmus wurde bei der FLIRT-Dekompression während der letzten fünf Minuten auf den drei letzten Dekompressionsstoppstufen (Druckniveau 190, 160, 130 kPa), eine Rekompression für 5 min um 50 kPa (entsprechend 5 m Wassertiefe) durchgeführt, bevor zum nächsten Stopp dekomprimiert wurde. Die Zeit bis zum Erreichen dieser 50 kPa höher gelegenen Druckstufe (Rekompressionstiefe) betrug dabei jeweils 1 min, die Rekompressionsgeschwindigkeit betrug damit jeweils 50 kPa/min. Die Aufenthaltszeit auf dieser Druckstufe (Rekompressionstiefe) betrug dann jeweils 4 min. Die anschließende Dekompression zur nun jeweils 80 kPa tiefer gelegenen Druckstufe dauerte jeweils 3 min, die entsprechende Dekompressionsgeschwindigkeit betrug damit durchschnittlich 26,7 kPa/min.

Beide Profile sind in den folgenden Detailtabellen (Tabelle 3, 4) und Übersichtsgrafiken (Abb. 3, 4) abgebildet. Gewebesättigungswerte und der kritische Umgebungsdruck, der nicht unterschritten werden sollte, werden ebenfalls in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt (Abb. 5, 6, 7, 8).

Tabelle 3:

Detailliertes Druck- und Dekompressionsprofil der Druckkammerschleusungen nach dem Kontrollprofil (Bühlmann ZH-L16C). Der Druck wurde in Meter Wassertiefe [m] angegeben, die Dauer jeder Tauchphase in Minuten [min], die Geschwindigkeit der Druckveränderung (Rate) in Meter Wassertiefe pro Minute [m/min].

Minute	Dauer [min]	Tiefe [m]	Rate [m/min]	Phase
1-4	4	0-40	10	Kompression
5-64	60	40		Isopression
65-67	3	40-15	8,3	Dekompression
68	1	15		Isopression
69	1	15-12	3	Dekompression
70-76	7	12		Isopression
77	1	12-9	3	Dekompression
78-94	17	9		Isopression
95	1	9-6	3	Dekompression
96-123	28	6		Isopression
124	1	6-3	3	Dekompression
125-183	59	3		Isopression
184	1	3-0	3	Dekompression

Tabelle 4:

Detailliertes Druck- und Dekompressionsprofil der Druckkammerschleusungen nach dem Experimentalprofil mit FLIRT-Dekompression (First Line Intermittent Recompression Technique). Der Druck wurde in Meter Wassertiefe [m] angegeben, die Dauer jeder Tauchphase in Minuten [min], die Geschwindigkeit der Druckveränderung (Rate) in Meter Wassertiefe pro Minute [m/min].

Minute	Dauer [min]	Tiefe [m]	Rate [m/min]	Phase
1-4	4	0-40	10	Kompression
5-64	60	40		Isopression
65-67	3	40-15	8,33	Dekompression
68	1	15		Isopression
69	1	15-12	3	Dekompression
70-76	7	12		Isopression
77	1	12-9	3	Dekompression
78-87	10	9		Isopression
88	1	9-14	5	Rekompression
89-92	4	14		Isopression
93-95	3	14-6	2,67	Dekompression
96-116	21	6		Isopression
117	1	6-11	5	Rekompression
118-121	4	11		Isopression
122-124	3	11-3	2,67	Dekompression
125-176	52	3		Isopression
177	1	3-8	5	Rekompression
178-181	4	8		Isopression
182-184	3	8-0	2,67	Dekompression

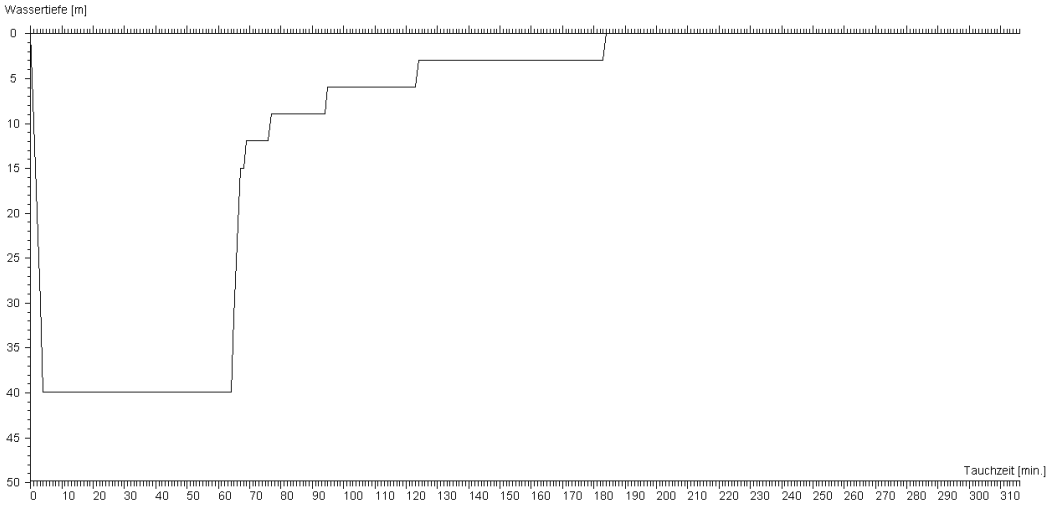

Abb. 3:

Druck- und Dekompressionsprofil der Druckkammerschleusungen nach dem Kontrollprofil (Bühlmann ZH-L16C). Der Druck wurde in Meter Wassertiefe angegeben, die Tauchzeit entspricht der Schleusungszeit (Erstveröffentlichung in [96], Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG).

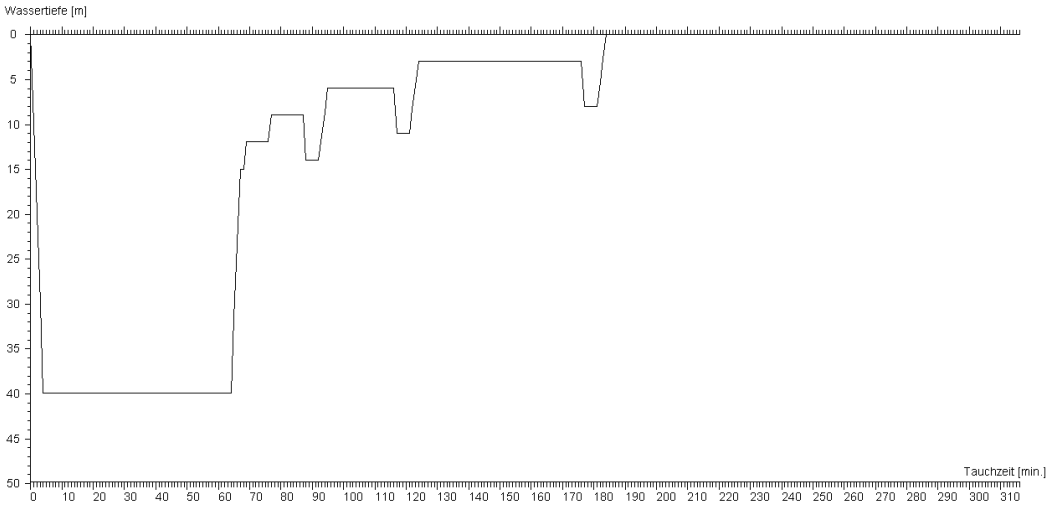

Abb. 4:

Druck- und Dekompressionsprofil der Druckkammerschleusungen nach dem Experimentalprofil mit FLIRT-Dekompression (First Line Intermittent Recompression Technique). Der Druck wurde in Meter Wassertiefe angegeben, die Tauchzeit entspricht der Schleusungszeit (Erstveröffentlichung in [96], Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG).

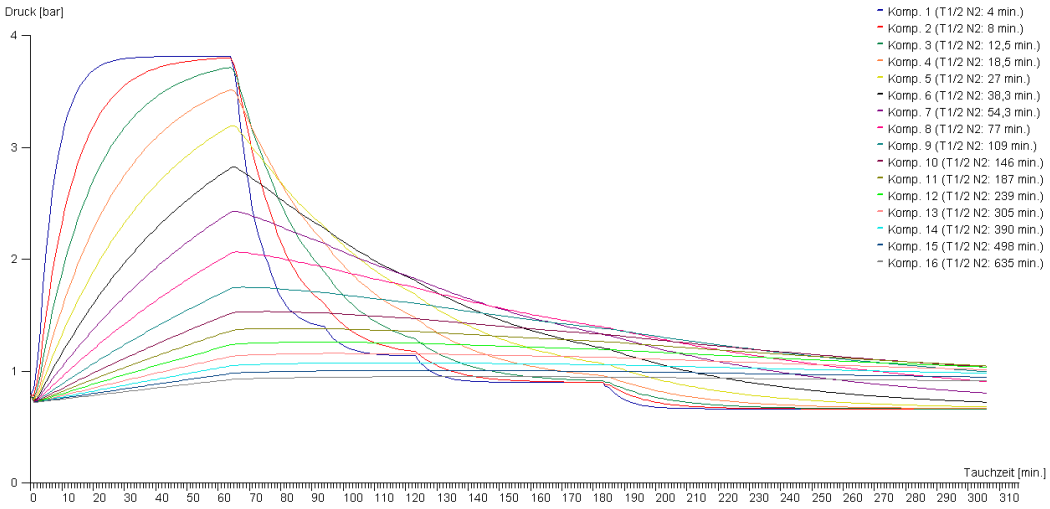

Abb. 5:

Berechnete Gewebesättigung bei der Druckkammerschleusung nach dem Kontrollprofil (Bühlmann ZH-L16C) nach Visual Decompression 3.1.1, Rachow, Karlsruhe, Deutschland. Der Druck wurde in Meter Wassertiefe angegeben, die Tauchzeit entspricht der Schleusungszeit. Die farblich unterschiedlichen Kurven stellen die Sättigungs- und Entsättigungsverläufe verschiedener Gewebetypen (Komp. = Kompartiment) entsprechend ihrer jeweiligen Halbwertszeiten ($T_{1/2}$) für Stickstoff (N_2) dar.

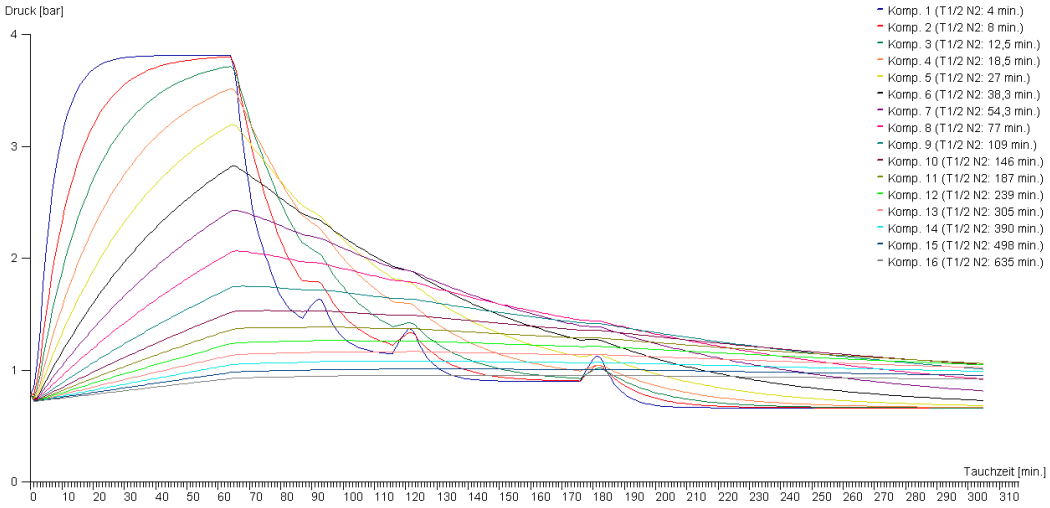

Abb. 6:

Berechnete Gewebesättigung bei der Druckkammerschleusung nach dem Experimentalprofil mit FLIRT-Dekompression (First Line Intermittent Recompression Technique) nach Visual Decompression 3.1.1, Rachow, Karlsruhe, Deutschland. Der Druck wurde in Meter Wassertiefe angegeben, die Tauchzeit entspricht der Schleusungszeit. Die farblich unterschiedlichen Kurven stellen die Sättigungs- und Entsättigungsverläufe verschiedener Gewebetypen (Komp. = Kompartiment) entsprechend ihrer jeweiligen Halbwertszeiten ($T_{1/2}$) für Stickstoff (N_2) dar.

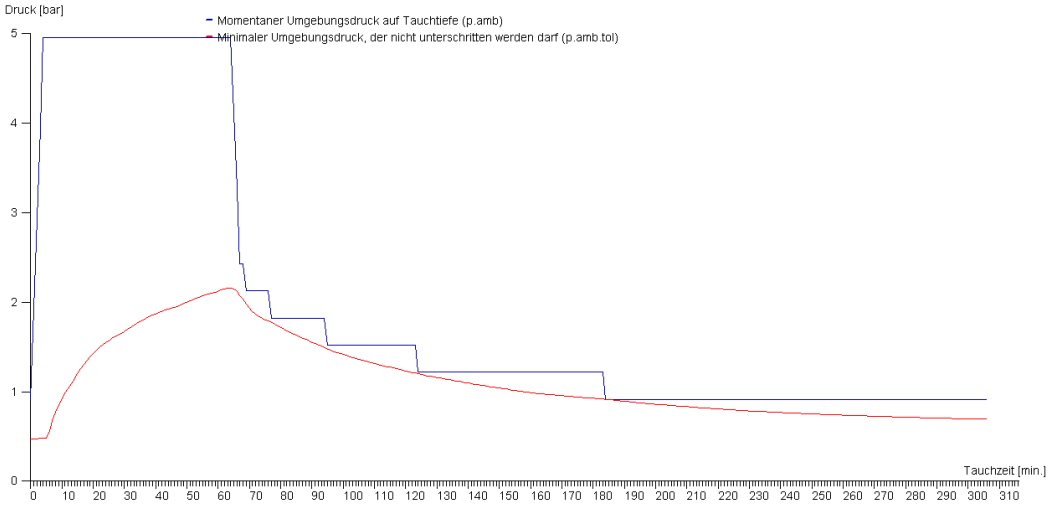

Abb. 7:

Kritischer Umgebungsdruck bei der Druckkammerschleusung nach dem Kontrollprofil (Bühlmann ZH-L16C), berechnet nach Visual Decompression 3.1.1, Rachow, Karlsruhe, Deutschland. Der Druck wurde in Meter Wassertiefe angegeben, die Tauchzeit entspricht der Schleusungszeit.

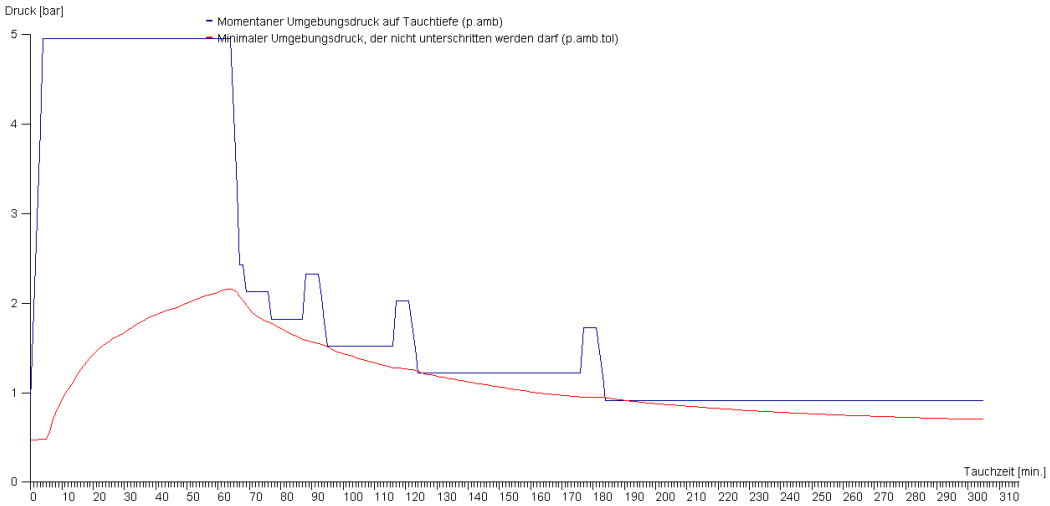

Abb. 8:

Kritischer Umgebungsdruck bei der Druckkammerschleusung nach dem Experimentalprofil mit FLIRT-Dekompression (First Line Intermittent Recompression Technique), berechnet nach Visual Decompression 3.1.1, Rachow, Karlsruhe, Deutschland. Der Druck wurde in Meter Wassertiefe angegeben, die Tauchzeit entspricht der Schleusungszeit.

Das Profil der Kontrollgruppe entsprach dem unmodifizierten ZH-L16C-Algorithmus. Zur Berechnung des Tauchgangsprofils wurde GAP 2.3, Gap-Software, Heerhugowaard, Niederlande, eingesetzt. Das berechnete Tauchgangsprofil wurde mit Visual Decompression 3.1.1 (Rachow, Karlsruhe, Deutschland) sowie mit Decoplanner (Global Underwater Explorers, High Springs, USA) verifiziert. Die verwendeten Programme sind in der modernen Taucherei fest etabliert und gelten als zuverlässig und sicher. Zwischen den Berechnungen traten keine nennenswerten Abweichungen auf. Die Dekompressionszeiten des verwendeten ZH-L16C-Algorithmus entsprachen in etwa denen des von Blatteau et al. [9] bei Studien am Menschen verwendeten MN90-Algorithmus der französischen Marine. Die Forderungen der im Tierversuch [62] verwendeten US-Navy-Dekompressionstabelle an die Sicherheit der Versuchsobjekte wurden in dieser Studie deutlich übertroffen.

Das experimentelle FLIRT-Profil war so konzipiert, dass es ebenfalls den Vorgaben des etablierten Bühlmann-ZH-L16C-Dekompressionsmodells entsprach. Die Kompatibilität des Jojo-Profils mit dem ZH-L16C-Algorithmus wurde ebenfalls unter Verwendung von Visual Decompression 3.1.1 geprüft. Somit war eine erhöhte Gefährdung des Tauchers durch das experimentelle Dekompressionsmodell nicht zu erwarten und es konnte von größtmöglicher Sicherheit für die Probanden ausgegangen werden.
Um das hierbei noch möglicherweise erhöhte Risiko eines Rechts-Links-Shunts von blasenhaltigen Blut durch Durchführung eines Valsalva-Manövers bei der erneuten Rekompression zu verringern, sollte der Druckausgleich zum Mittelohr in den Rekompressionsphasen nach Möglichkeit ohne Valsalva-Manöver erfolgen. Hierzu wurden den Probanden vor Beginn der Rekompression ggf. abschwellende Nasentropfen (Otriven® gegen Schnupfen, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Einzeldosispipetten zu 0,3 ml Xylometazolinhydrochlorid 0,1 %) verabreicht.

Um einen möglichst physiologischen Inertgasgehalt vor Beginn der Studienschleusungen zu gewährleisten, durften die Probanden in einem Zeitraum von mindestens sieben Tagen vor den jeweiligen Schleusungen keine Tauchgänge durchgeführt haben oder anderweitig hyperbar exponiert worden sein. Auch der Abstand zwischen den beiden Studienschleusungen betrug somit

mindestens sieben Tage. Auch Flugreisen durften in den letzten Tagen nicht durchgeführt worden sein.

Um den Einfluss weiterer Störgrößen, die die lokale Durchblutung und Inertgasaufnahme und –abgabe beeinflussen könnten, so gering wie möglich zu halten, sollte am Versuchstag bzw. Vorabend weder Nikotin noch Alkohol oder Kaffee konsumiert werden, keine Medikamente eingenommen werden, kein exzessiver Sport betrieben oder Saunagänge unternommen werden. Die Probanden wurden angewiesen, ausgeschlafen und ausreichend hydriert zu den Schleusungen in der Druckkammer zu kommen. Bis zu Beginn der Schleusungen und nach den Schleusungen durften die Probanden ansonsten Flüssigkeiten oder Getränke nach Wunsch und ad libidum zu sich nehmen. Dafür wurden ihnen ausreichende Mengen an Wasser und Säften zur Verfügung gestellt. Während der Schleusungen selbst bestand ein Trinkverbot. Zur Überwachung des Hydratationszustands und Ausschluss einer möglicherweise entscheidend das Testergebnis beeinflussenden Dehydatation erfolgte im Rahmen der Blutentnahmen vor und zwei Stunden nach den Schleusungen auch eine Bestimmung der Serum-Osmolarität bei den Probanden.

Alle Schleusungen erfolgten am Druckkammerzentrum der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau in einer begehbaren Mehrpersonendruckkammer (Haux Quadro 2200, Haux Life Support, Karlsbad, Deutschland) unter taucherärztlicher Überwachung (Abb. 9, 10, 11).

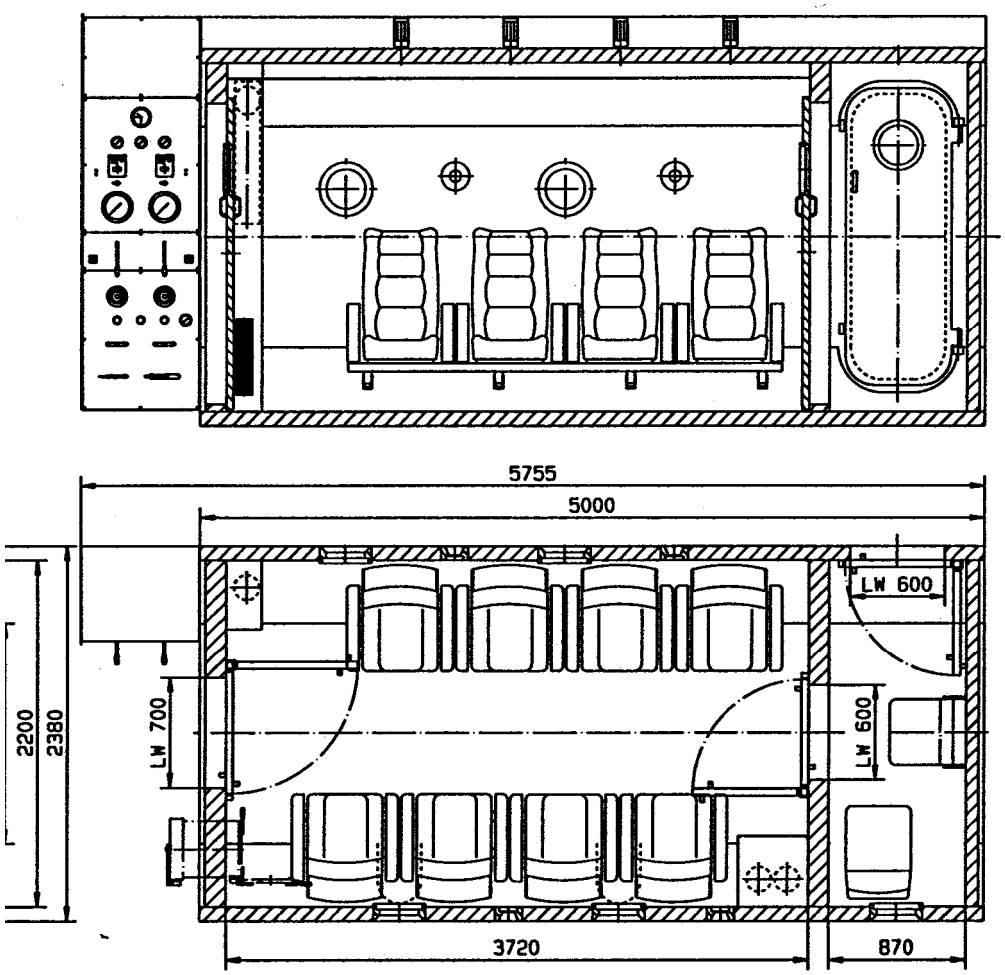

Abb. 9:

Konstruktionsskizzen und Grundmaße der verwendeten Druckkammer HAUX Quadro 2200 (mit freundlicher Genehmigung der Firma HAUX Life Support der Gebrauchsanleitung für Hyperbare Behandlungskammern entnommen).



Abb. 10:

Die Überwachung der Probanden und Kommunikation mit ihnen erfolgte während der Kompressionsphase sowohl über Monitor und Sprechverbindung vom Fahrstand aus als auch über direkten Sichtkontakt durch die Druckkammerfenster.



Abb. 11:

Probanden beim Druckausgleich während der Kompressionsphase der Schleusung

Im nicht zu erwartenden Falle einer Dekompressionserkrankung im Rahmen der Studie hätte im Druckkammerzentrum der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik (BGU) Murnau in einer zweiten Druckkammer jederzeit eine sofortige gezielte Behandlung (HBO-Therapie) erfolgen können. Eine Therapie nach intensivmedizinischem Standard, einschließlich differenzierter Beatmung, ist im BGU-Druckkammerzentrum Murnau jederzeit möglich. Ein fachkundiges tauch-, notfall- und intensivmedizinisches Team steht für derartige Indikationen auch außerhalb der Studie rund um die Uhr zur Verfügung. Die Wahl des Standortes Murnau erfolgte auch aufgrund dieser europaweit nahezu einmaligen kompetenten medizinischen und sicherheitstechnischen Möglichkeiten.

2.3 Erfassung des Blasenaufkommens

Das Blasenaufkommen wurde mittels gepulster Dopplerechokardiografie durch jeweils ein und denselben erfahrenen Kardiologen unter Verwendung eines Acuson Sequoia 512 (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) erfasst. Das Ultraschallgerät war mit einem 4,25 MHz-Sektor-Schallkopf ausgestattet. Die Messungen wurden jeweils 30 Minuten vor den Schleusungen sowie 5, 20, 40, 60, 90, 120 und 150 Minuten nach Schleusungsende transthorakal nach einem Kniebeuge-Provokationsmanöver des Probanden durchgeführt (Abb. 12). Die Untersuchung der Probanden fand in Linksseitenlage statt, als Schnittebene diente eine modifizierte parasternale kurze Achse (3.-4. Intercostalraum links, medioclaviculär) zur optimalen Darstellung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT), der Pulmonalklappe und des Truncus pulmonalis. Im distalen RVOT wurde die PW-Dopplermessung (Pulsed Wave Doppler) vorgenommen. Zeitgleich wurden Videoclips im B-Mode (zusätzlich bei Nachweis von Blasen auch im apikalen Vierkammerblick) aufgenommen, um die Blasen auch visuell darzustellen. Zirkulierende Blasen konnten dabei als weiße Punkte im Blutstrom dargestellt werden.



Abb. 12:
Dopplersonografische Darstellung und Aufzeichnung der Blasensignale nach einem Druckkammertauchgang

Zeitgleich erfolgte eine Video-Aufzeichnung der dopplersonografischen Signale in Bild und Ton in anonymisierter Form im Videoformat DVCAM mittels Sony Digital Videocassette Recorder DSR-20 MDP (Sony Corporation, Tokyo, Japan), später die Überspielung der Dateien auf DVD und getrennte Auswertung durch einen unabhängigen Kardiologen mit umfassender Erfahrung in der Auswertung von Dopplersignalen bei Tauchern. Die Auswertung erfolgte auditiv und visuell nach dem von Marroni et al. beschriebenen erweiterten [58] Spencer-Score [81] (Abb. 13). Die Spencer-Skala hat sich in tauchmedizinischen Fachkreisen seit vielen Jahren zur Blasendetektion und –quantifizierung etabliert. Die von Marroni et al. beschriebene Modifikation und Erweiterung ermöglicht eine noch genauere Differenzierung der registrierten Blasen und wird auch in großen Feldstudien angewandt [8, 58].

Die Probanden wurden zudem hinsichtlich klinischer Symptome und Hinweise auf die Entwicklung einer Dekompressionserkrankung überwacht.

ESS-Grad	Blasensignale
0	Keine Blasensignale
0,5	1-2 sporadische Blasensignale in 1 Minute
1	Bis zu 5 Blasensignale in 1 Minute
1,5	Bis zu 15 Blasensignale in 1 Minute, mit Blasenschwall
2	Bis zu 30 Blasensignale in 1 Minute
2,5	Über 30 Blasensignale in 1 Minute, mit Blasenschwall
3	Kontinuierliche Blasensignale in 1 Minute
3,5	Kontinuierliche Blasensignale in 1 Minute, häufiger Blasenschwall
4	Kontinuierliche Blasensignale in 1 Minute, kontinuierlicher Blasenschwall

Abb. 13:
Beurteilung des Blasenaufkommens nach der erweiterten Spencer-Skala (ESS, Expanded Spencer Scale [58])

2.4 Laboranalytische Verfahren

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit erfolgten bei den Probanden auch Blutanalysen mit Bestimmung von Thrombozytenzahl, D-Dimeren und Hitzeschockprotein 70 (HSP70) als mögliche indirekte Parameter für Dekompressionsstress und Mikroblasenbildung und der Bestimmung der Serumosmolarität als Kontrollparameter für den Hydratationszustand der Probanden.

Dazu wurden den Probanden 20 Minuten vor der Schleusung und 120 Minuten nach Schleusungsende periphervenös aus der Vena mediana cubiti nach Desinfektion der Entnahmestelle Blutproben nach dem Aspirationsprinzip entnommen (Abb. 14). Auf eine Venenstauung wurde dabei verzichtet, um die später erhobenen Werte nicht zusätzlich zu beeinflussen. Die Entnahme erfolgte

mittels Sangocan® V21G grün Security –Flügelkanüle 240 mm (Kanülengröße 21G – 0,8 mm) mit Adapter zur Mehrfachentnahme mit Sicherheitskanüle und Verlängerungsschlauch (Kabe Labortechnik, Nürnbrecht / Eisenroth, Deutschland). Das Blut wurde direkt in die anonymisiert vorbeschrifteten Blutentnahmeröhrchen (Kabe Labortechnik, Nürnbrecht / Eisenroth, Deutschland) entnommen, je Proband 2,6 ml Blut in eine mit rotem Verschlussstopfen gekennzeichnete Primavette® K3E (EDTA) mit 2 mg K3-EDTA/ml Blut für hämatologische Analysen (hier die Bestimmung der Thrombozytenzahl), 2,9 ml Blut in eine mit grünem Verschlussstopfen gekennzeichnete Primavette® 9NC (Coagulation) mit 0,29 ml Citrat-Lösung für gerinnungsphysiologische Analysen (hier die Bestimmung der D-Dimere), 4,4 ml Blut in eine mit orangem Verschlussstopfen gekennzeichnete Primavette® LI (Li-Heparin) mit 12,5 i.E. Lithium-Heparin / ml Blut zur Plasmagewinnung für klinisch chemische Analysen (hier die Bestimmung der Serum-Osmolarität) und 7,5 ml Blut in eine mit weißem Verschlussstopfen gekennzeichnete Primavette® Serum (Z) mit Granulat und Kaolin zur Serumgewinnung für klinisch chemische Analysen (hier die spätere Bestimmung des Hitzeschockproteins HSP 70).



Abb. 14:

Blutentnahme bei einem Probanden vor geplantem Druckkammertauchgang.

Innerhalb von maximal 30 Minuten nach Blutentnahme erfolgte die sofortige Bestimmung von Thrombozytenzahl, D-Dimeren und der Serumosmolarität vor Ort im krankenhauseigenen Labor.
Die Bestimmung der Thrombozytenzahl erfolgte nach dem Coulter®-Widerstandsmessprinzip mit einem KX-21 (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland) unter Verwendung der Messlösung Cellpack (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland).
Die Bestimmung der D-Dimere und der Serum-Osmolarität erfolgte nach Blutzentrifugation mittels Rotina 46R (Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland) über 10 Minuten mit 3000 rpm und 20 °C.
Die D-Dimere wurden dann im Testverfahren Innovance® D-Dimer (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), einem partikelverstärkten, immunturbidimetrischen Test, mittels CA 1500 (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland) bestimmt.
Die Serum-Osmolarität wurde aus jeweils 50 µl Serum aus den entsprechenden zentrifugierten Probenröhrchen mittels Gefrierpunktmessung im Kryoskopie-Osmometer Osmomat 030 (Gonotec GmbH, Berlin, Deutschland) bestimmt.

Zur Vorbereitung der HSP 70 –Bestimmung wurden die dafür bestimmten Blutentnahmeröhrchen ebenfalls wie oben angegeben zentrifugiert und das gewonnene Serum dann pro Probe zur Sicherung einer Redundanz auf jeweils vier Safe-Lock Eppendorf Tubes 1,5 ml (Eppendorf AG, Hamburg) verteilt und unmittelbar bei minus 70 °C tiefgefroren. Die spätere Versendung an das Schifffahrtmedizinische Institut der Marine in Kiel-Kronshagen erfolgte auf Trockeneis ohne Unterbrechung der Kühlkette. Am Schifffahrtmedizinischen Institut der Marine erfolgte dann die Bestimmung des Hitzeschockproteins HSP 70 mittels ELISA-Technik (HSP70 high sensitivity EIA kit, Stressgen Bioreagents, Ann Arbor, USA; Tecan-Sunrise® ELISA Microplate Reader, Magellan 4.1-Software, Tecan, Maennedorf, Schweiz).

2.5 Statistische Verfahren

Für die statistische Analyse (Auswertung der Daten) wurde die Software Microsoft Excel 2007 (Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA) und SPSS 19 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet.

Vor Durchführung parametrischer Testverfahren wurden alle Variablen mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Dieser ist besonders geeignet für die Testung einer kleineren Anzahl von Stichproben (hier mit Fallzahl n=29) [41].

Es wurde ein Vergleich der beiden Dekompressionsprofile im Bezug auf das Blasenaufkommen – quantifiziert mit Hilfe der erweiterten Spencer-Skala - vorgenommen. Die erweiterte Spencer-Skala wurde als Intervall-skalierte Skala mit 0,5 Punkte Schritten nach ausgiebiger statistischer Rücksprache und Beratung als quasi-linear angesehen. Somit wurde eine parametrische Testung mittels Greenhouse-Geisser Varianzanalyse (Analysis of Variance, ANOVA) möglich. Mittels Varianzanalyse wurden die Effekte des verwendeten Dekompressionsprofils und des Messzeitpunktes sowie Interaktionseffekte zwischen Profil und Messzeitpunkt analysiert. Zum Vergleich des Blasenaufkommens zwischen den beiden Profilen zu den einzelnen Messzeitpunkten wurde eine post-hoc Analyse durchgeführt. Aufgrund der multiplen Testungen erfolgte eine Bonferroni-Korrektur der p-Werte.

Normalverteilte Laborwerte vor der Schleusung wurden mit denen nach der Schleusung mittels t-Tests für verbundene Stichproben verglichen. Der prae-post-Vergleich für nicht-normalverteilte Laborwerte wurde mittels des Wilcoxon Rangsummentests durchgeführt.

Ebenfalls wurden die absoluten und relativen Laborwertveränderungen zwischen FLIRT-Profil und Bühlmann-ZH-L16C-Profil im Falle einer Normalverteilung mittels t-Tests für verbundene Stichproben, im Falle einer nicht-Normalverteilung mittels Wilcoxon Rangsummentests verglichen.

Des Weiteren wurden Laborwertveränderungen im Bezug auf das Blasenaufkommen betrachtet. Hierzu wurde das Blasenaufkommen in verschiedene cut-off Bereiche unterteilt:

1. Spencer ≥2 vs. Spencer <2
2. Spencer ≥2,5 vs. Spencer <2,5

3. Spencer ≥3 vs. Spencer <3
4. Spencer ≥3,5 vs. Spencer <3,5
5. Spencer ≥4 vs. Spencer <4

Sowohl für das FLIRT-, als auch für das Bühlmann-ZH-L16C-Profil wurden für jeden der o. g. Vergleiche t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Als unabhängige Variable wurde die absolute sowie die relative Veränderung der Thrombozytenzahl verwendet.

Für die Analyse der Abhängigkeit der absoluten und relativen D-Dimer-Veränderungen wurde aufgrund der nicht-Normalverteilung für die o. g. Gruppenvergleiche 1-5 jeweils ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Bei allen o. g. Tests wurde ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ($p < 0,05$) das Testergebnis als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

Nach Abschluss der Voruntersuchungen und Ausschluss von 8 Tauchern aufgrund eines relevanten Rechts-Links-Shunts wurden von den initial 40 Probanden letztlich 32 Probanden in den experimentellen Teil der Studie aufgenommen. Drei von ihnen konnten aus persönlichen, nicht in Zusammenhang mit der Studie stehenden Gründen später nicht mehr an allen geplanten Untersuchungsgängen teilnehmen und somit die Studie nicht beenden. Somit verblieben 29 Taucher für eine Auswertung der erhobenen Daten.
Alle Probanden vollendeten die Studienexperimente und Schleusungen ohne klinische Zeichen einer Dekompressionserkrankung.

3.1 Blasenaufkommen

Bei keinem Probanden ließen sich Blasen vor den jeweiligen Schleusungen detektieren. Nach den Schleusungen waren Blasen vom Grad Spencer 0-4 in beiden Studiengruppen erfassbar. Die Blasenzahl unterschied sich insgesamt bei beiden Profilen nicht signifikant. Es zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede im Blasenaufkommen zwischen den einzelnen Probanden. Bei einzelnen Probanden fanden sich niedrigere Blasenzahlen nach dem Experimentalprofil, bei anderen Probanden nach dem Kontrollprofil.
Die meisten Blasen wurden zwischen 20 und 120 Minuten nach den Schleusungen nachgewiesen.
Die Ergebnisse der dopplersonografischen Untersuchungen sind zusammengefasst nachfolgend in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5:

Vergleich der Blasengrade im Kontroll- und Experimentalprofil (FLIRT: First Line Intermittent Recompression Technique) entsprechend der erweiterten Spencer Skala (ESS, Expanded Spencer Scale [58], 5, 20, 40, 60, 90, 120, 150 Minuten nach der jeweiligen Druckkammerschleusung, Daten als Mediane (Minimum-Maximum), p-Werte: Signifikanzniveau aus der post-hoc Analyse der ANOVA (Analysis of variance), (Erstveröffentlichung in [96], Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG).

	Kontrollprofil ZH-L16C	**Experimentalprofil FLIRT**	**p-Wert**
5 min	1.0 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-3.0)	0.095
20 min	1.5 (0.0-4.0)	1.0 (0.0-3.5)	0.232
40 min	1.5 (0.0-4.0)	2.0 (0.0-4.0)	0.885
60 min	2.0 (0.0-4.0)	2.0 (0.0-4.0)	0.571
90 min	1.0 (0.0-4.0)	1.5 (0.0-4.0)	0.320
120 min	0.5 (0.0-4.0)	1.0 (0.0-4.0)	0.614
150 min	1.0 (0.0-3.5)	1.0 (0.0-4.0)	0.244

Die zweifaktorielle Greenhouse-Geisser-Varianzanalyse (ANOVA) zeigte keinen signifikanten Einfluss des verwendeten Dekompressionsprofils (Experimental- oder Kontrollprofil) auf das Blasenaufkommen ($p=0,717$). Jedoch zeigte sich ein signifikanter Effekt für den Messzeitpunkt, also ein unterschiedliches Blasenaufkommen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten ($p<0,01$). Zudem konnte ein signifikanter Interaktionseffekt Messzeitpunkt ↔ Dekompressionsprofil beobachtet werden, also ein zwischen beiden Profilen unterschiedliches Blasenaufkommen im Zeitverlauf ($p=0,011$). Im Vergleich zum Kontrollprofil wurden beim Experimentalprofil niedrigere Blasengrade 5, 20 und 150 Minuten nach der Schleusung gemessen, während 40, 60, 90 und 120 Minuten danach höhere Blasengrade nachweisbar waren (Abb. 15).

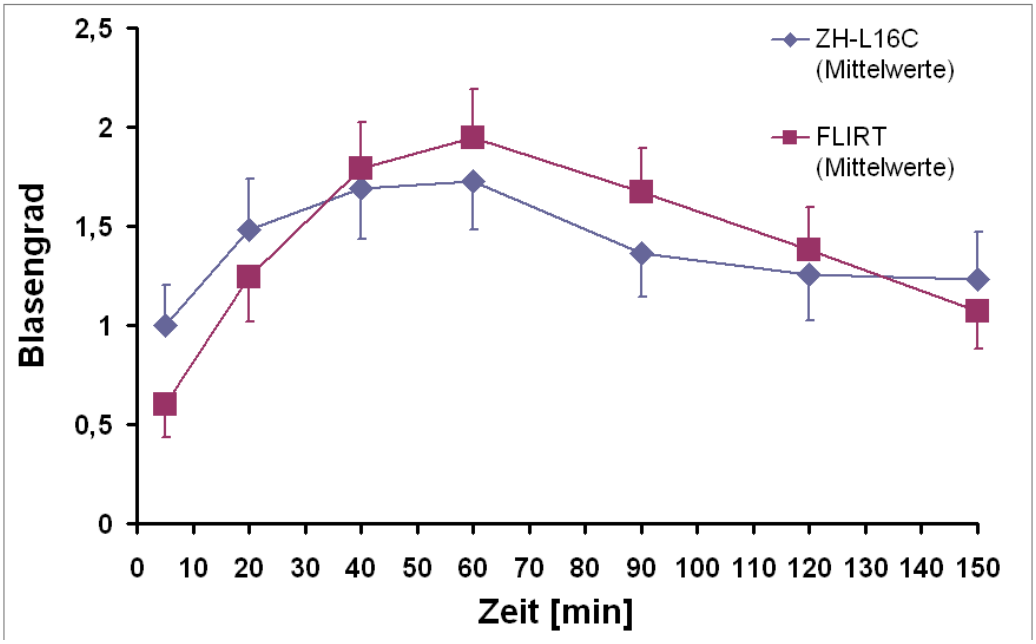

Abb. 15:

Zeitlicher Verlauf der Blasenbildung nach Beendigung der Druckkammerschleusung beim Experimentalprofil mit FLIRT-Dekompression (First Line Intermittent Recompression Technique) und beim Kontrollprofil mit Dekompression nach dem Bühlmann-Algorithmus ZH-L16C. Der Blasengrad wird entsprechend der erweiterten Spencer-Skala (ESS, Expanded Spencer Scale [58]) angegeben (Erstveröffentlichung in [96], Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG).

3.2 Blutserologische Marker

Alle analysierten Laborwerte lagen im physiologischen Bereich gesunder Erwachsener.

Alle gemessenen HSP 70 –Werte waren bei allen Probanden sowohl vor als auch nach den Druckkammertauchgängen unterhalb oder knapp oberhalb der Nachweisgrenze.

Bei Serum-Osmolarität und Thrombozytenzahl unterlagen die Werte vor und nach den Druckkammertauchgängen sowie die absoluten und relativen Laborwertveränderungen einer Normalverteilung. Daher erfolgte hier sowohl der prae-post-Vergleich als auch der Vergleich der absoluten und relativen

Veränderungen zwischen beiden Dekompressionsprofilen mittels Anwendung eines t-Tests für verbundene Stichproben. Die entsprechenden Werte für die D-Dimere unterlagen nicht einer Normalverteilung. Daher wurde hier für den prae-post-Vergleich und den Vergleich der absoluten und relativen Wertveränderungen der Wilcoxon-Rangsummentest angewendet.
Es gab keine signifikante Differenz zwischen den Werten vor und nach den jeweiligen Druckkammerschleusungen für die Serum-Osmolarität sowie die D-Dimere. Für die Thrombozytenzahl gab es im Verlauf des Kontrollprofils ZH-L16C ebenfalls keine signifikante Differenz, beim FLIRT-Experimentalprofil ließ sich hingegen ein signifikanter, wenn auch sehr kleiner Abfall der Thrombozytenzahl nach der Schleusung (p=0,008) darstellen.

Betrachtet man die relativen Veränderungen der Blutwerte im Vergleich beider Profile zueinander, so fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Experimentalprofil und dem Kontrollprofil für die Thrombozytenzahl (p=0,095) und die D-Dimere (p=0,721). Die Serum-Osmolarität zeigte im Verlauf des Experimentalprofils ebenfalls keine Veränderungen (0% ± 2%), im Verlauf des Kontrollprofils jedoch eine leichte Abnahme (-1% ± 4%). Diese Differenz zwischen beiden Profilen (-2% ± 4%) war statistisch signifikant (p=0,02).
Im Bezug auf die absoluten und relativen Veränderungen der Thrombozytenzahl und der D-Dimere zeigte die Subgruppen-Analyse bei cut-off-Werten für das Blasenaufkommen von Spencer °2; °2,5; °3; °3,5 und °4 keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden mit mehr und weniger Blasen.

Die laboranalytischen Messergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6:

Laborwerte. Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum; Maximum), Δ: Veränderung der Laborwerte, p: Signifikanzniveau, Test: T: t-Test, WRT: Wilcoxon-Rangsummentest, FLIRT: First Line Intermittent Recompression Technique, (Erstveröffentlichung in [96], Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG)

Parameter	vor Schleusung	nach Schleusung	Δ absolut: nach-vor	Δ relativ: (nach-vor) /vor	p Test
FLIRT-Experimentalprofil					
Osmolarität	295 ± 5,0 (283 – 303) [mosmol/l]	296 ± 4,4 (288 – 307) [mosmol/l]	1 ± 6 (-14; 13) [mosmol/l]	0% ± 2% (-5%; 4%)	0,253 T
D-Dimere	222 ± 99,1 (190 – 690) [µg/l]	211 ± 59 (190 – 480) [µg/l]	-11 ± 46 (-210; 80) [µg/l]	-2% ± 12% (-30%; 42%)	0,127 WRT
Thrombozyten	232 ± 55,0 (128 – 354) [1000/µl]	227 ± 52,9 (123 – 356) [1000/µl]	-6 ± 12 (-49; 11) [1000/µl]	-3% ± 4% (-14%; 5%)	0,008 ** T
Kontrollprofil ZH-L16C					
Osmolarität	296 ± 6,9 (276 – 312) [mosmol/l]	292 ± 12,7 (259 – 311) [mosmol/l]	-4 ± 12 (-38; 12) [mosmol/l]	-1% ± 4% (-13%; 4%)	0,076 T
D-Dimere	234 ± 126,4 (190 – 820) [µg/l]	219 ± 86,4 (190 – 630) [µg/l]	-15 ± 60 (-190 ; 90) [µg/l]	-2% ± 16% (-47%; 47%)	0,326 WRT
Thrombozyten	231 ± 56,6 (114 – 363) [1000/µl]	229 ± 53,3 (113 – 365) [1000/µl]	-3 ± 11 (-33; 19) [1000/µl]	-1% ± 4% (-11%; 9%)	0,226 T

4 Diskussion

4.1 Blasenaufkommen

Seit Jahren besteht in tauchmedizinischen Fachkreisen Einigkeit darüber, dass Gasblasen [7, 13, 100] bzw. die Separation und Expansion der Gasphase des entsprechenden Gases [14, 16, 35] die initiale Ursache für die Entwicklung einer Dekompressionskrankheit (DCS) sind. Gasblasenbildung und –wachstum gehen der DCS-Symptomatik voraus [22, 78]. Gestützt wird diese Aussage zum einen durch die häufig auftretende Latenz zwischen Ende der Dekompression und Beginn der klinischen Symptomatik, zum anderen durch die gerade bei symptomatischen Tauchern im Kreislauf zumindest initial meist deutlich nachweisbaren Gasblasen und nicht zuletzt durch die Tatsache, dass eine Druckerhöhung effektiv zur Behandlung von DCS-Symptomen genutzt werden kann. Die Erfassung des Blasenaufkommens könnte also bereits vor Manifestation einer DCS Hinweise auf Dekompressionsstress geben, käme also auch als Marker für Dekompressionsstress in Frage.
Eine Reduktion der Gasblasen bzw. der Gasphase könnte das Risiko einer DCS-Erkrankung vermindern. Ob diese Reduktion der Gasphase und damit des messbaren Gesamtblasenaufkommens auch durch eine intermittierende Rekompression während der Dekompressionsphase zu erreichen ist, sollte Ziel der dieser Promotionsarbeit zugrunde liegender Studie sein.

4.1.1 Rationale der FLIRT-Dekompression

Grundlage für den Studienansatz bildeten die Berechnungen aus jüngeren Dekompressionsmodellen, die nicht so wie die älteren Modelle auf Sättigungs- und Entsättigungsprozessen basieren, sondern eher Blasenbildung und -wachstum in

den Vordergrund stellen. Während vor allem die älteren Modelle die Inertgassupersaturation als Maß für mögliche Dekompressionsprobleme sehen, wird bei insbesondere neueren Ansätzen die Dynamik des Blasenwachstums für die Einschätzung des Dekompressionstresses herangezogen.

Ein zunehmend Verbreitung findendes Kalkulationsmodell ist das von Wienke 1990 vorgestellte Reduced Gradient Bubble Model (RGBM) [94]. Dieses Blasenmodell beschreibt die Entstehung und Entwicklung von Blasen mathematisch und zielt darauf ab, das Wachstum sogenannter - nahezu immer beim Tauchen entstehender - Mikroblasen zu verhindern. Die Berechnungen von Wienke fußen auf dem physikalischen Gesetz von Laplace:

$$t \sim p \cdot r/d \quad \text{, daraus folgt:} \quad p \sim t \cdot d/r$$

(mit t = Wandspannung bzw. Oberflächenspannung, p = transmuraler Druck, r = Radius des Hohlraums bzw. der Blase, d = Wanddicke des Hohlraums bzw. der Blase). Nach dem Laplace-Gesetz verhält sich der transmurale Druck eines Gases in einer Blase umgekehrt proportional zum Durchmesser der Blase. Je größer die Blase, desto kleiner ist also ihr transmuraler Druck und desto größer ihre Wachstumstendenz. Kleine Blasen haben demnach bei konstanter Oberflächenspannung einen größeren Innendruck als große Blasen, der dazu führt, dass in der Blase befindliches Gas mit abnehmender Blasengröße vermehrt aus dieser abströmt, die Blase weiter an Größe abnimmt und sich schließlich ganz auflöst. Während des Tauchgangs müssen die Blasen also so klein wie möglich gehalten werden.

Auch die Dekompressionsmethode der wiederholten Rekompression während der Dekompression, also das mehrfache zwischenzeitliche Wiederabtauchen in etwas größere Tiefe beim Auftauchvorgang, beruht auf diesen Überlegungen. Aufgrund des Wechsels von Auf- und Abtauchphasen während der Dekompression spricht man auch umgangssprachlich von einer Jojo-Dekompression, zur Abgrenzung von eher zufälligen und ungeplanten Rekompressionen wird hier für gezielte primäre Rekompressionen der Terminus FLIRT (First Line Intermittent Recompression Technique) verwendet.

Das Ziel einer solchen FLIRT-Dekompression ist es, nicht nur – wie bei den bisherigen anderen Dekompressionsverfahren beabsichtigt – Neuentstehung und

Wachstum von Blasen und Mikroblasen zu verhindern, sondern auch – zusätzlich – bestehende Blasen und Mikroblasen wieder zu verkleinern oder gar aufzulösen. Bei einer erneuten Rekompression wird einerseits das Blasenvolumen bestehender Gasblasen schon durch das Gesetz von Boyle und Mariotte

$$p \cdot V = \text{konstant}$$

(mit p = Druck, V = Volumen) mit dem steigenden Umgebungsdruck verringert (Druck und Volumen einer Gasmenge verhalten sich direkt umgekehrt proportional zueinander). Andererseits wird die Gaselimination aus der nun kleineren Blase durch den jetzt erhöhten transmuralen Druck (Gesetz von Laplace) beschleunigt. Auch dieses trägt zur weiteren Reduktion der Blasengröße durch erneute Kompression bei. Obwohl auch solche Blasen bei erneuter Dekompression wieder an Größe zunehmen, werden sie das nun von einer geringeren Ausgangsgröße ausgehend und möglicherweise auch langsamer. Durch die Verringerung der Blasengröße zuvor könnte das jetzt erneut beginnende Blasenwachstum abgemildert und damit auch das Gesamtblasenaufkommen während der Dekompression möglicherweise bedeutend verringert werden.

Intermittierende Rekompressionen während der Dekompression wurden erstmals 1991 von Gernhardt ausführlich berechnet und wissenschaftlich beschrieben [38].
Gernhardt berechnete in seiner Dissertation 1991 ein neues Modell für Über- und Unterdruckexpositionen, welches den Dekompressionsstress umfassender abbilden sollte als die bisherigen Dekompressionsmodelle und ähnlich wie Wienke [94] die Dynamik des Blasenwachstums im Gewebe in den Vordergrund stellte. Er stellte verschiedene relevante Parameter zusammen und berechnete daraus verschiedene Indices für Blasenwachstum, relative Supersaturation und Expositionsgrad. Diese Indices verglich er untereinander und mit empirischen Dekompressionsprofilen. Mit der Auswertung von 6457 Dekompressionsprofilen mit insgesamt 430 Fällen einer DCS konnte er sein „Bubble-Dynamics“-Modell und die vorrangige Bedeutung der Blasenwachstumsdynamik bestätigen [37].
In einem weiteren Schritt wandte Gernhardt das Modell dann bei der Berechnung verschiedener Tauchgangsformen an. Die Neuberechnung der Dekompression für einen experimentellen Nitrox-Sättigungstauchgang, der zuvor bei fünf von zehn

gesunden und erfahrenen Tauchern zu DCS-Symptomen geführt hatte [6], ergab dabei eine deutlich effektivere Kontrolle von Blasenentstehung, –wachstum und Dekompressionsstress, wenn in der neuberechneten Modifikation eine intermittierende Rekompression während der Dekompressionsphase durchgeführt wurde. Zusätzlich konnte die berechnete Gesamtdekompression durch die phasenweise Rekompression deutlich verkürzt werden [38].

Der rechnerische Vorteil einer solchen FLIRT-Dekompression ist in den beiden Grafiken aus der Dissertation von Gernhardt dargestellt (Abb. 16, 17).

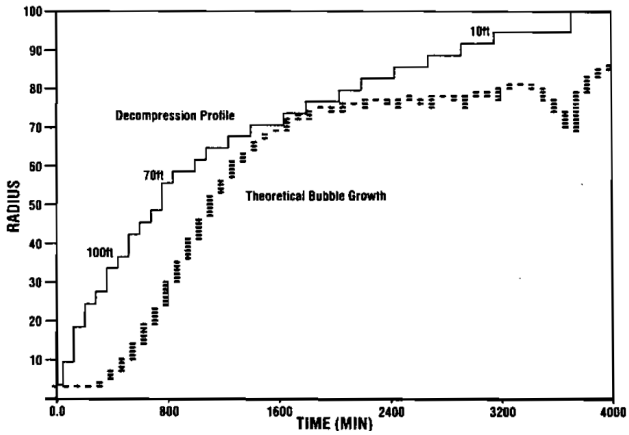

Abb. 16:

Theoretische Blasenwachstumsvorhersage für eine stufenweise Dekompression nach einem Nitrox-Sättigungstauchgang auf 50 Meter Wassertiefe (165 Fuß) nach den Berechnungen von M. Gernhardt [38] (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung des Autors)

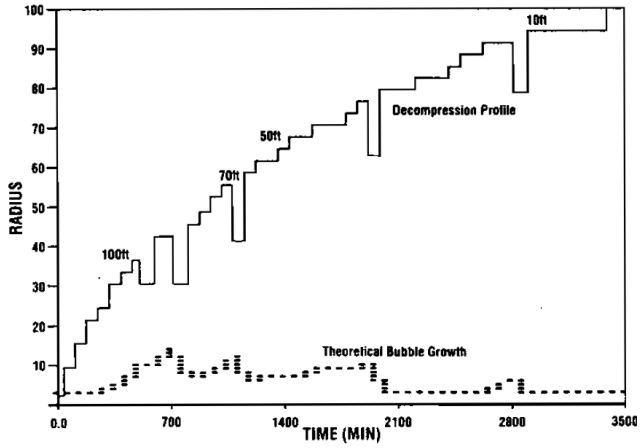

Abb. 17:

Der Effekt einer intermittierenden Rekompression während der Dekompression auf das theoretische Blasenwachstum nach einem Nitrox-Sättigungstauchgang auf 50 Meter Wassertiefe (165 Fuß) nach den Berechnungen von M. Gernhardt [38] (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung des Autors)

Die Berechnungen von Gernhardt zeigen damit mögliche deutliche Vorteile einer FLIRT-Dekompression im Sinne einer deutlich geringeren Blasenbildung gegenüber einer herkömmlichen stufenweisen Dekompression ohne erneute Rekompression.

Die Effektivität intermittierender Rekompressionen während der Dekompressionsphase auf die Blasenbildung konnte durch eine norwegische Arbeitsgruppe eindrucksvoll am Tiermodell gezeigt werden.
Møllerløkken et al. untersuchten 2007 im Tierversuch die Gasblasenbildung in einem FLIRT-Dekompressionsprofil im Vergleich zu einem herkömmlichen Dekompressionsmodell [62].
Schweine wurden in einer trockenen Überdruckkammer bei Luftatmung für neunzig Minuten einem Druck von 500 kPa (entsprechend 40 Meter Wassertiefe) ausgesetzt und anschließend kontrolliert dekomprimiert. In der Kontrollgruppe erfolgte die Dekompression entsprechend einer modifizierten US-Navy-Dekompressionstabelle mit vier (gegenüber der Original-US-Navy-Tabelle verkürzten) Dekompressionsstopps. In der Experimentalgruppe wurde die Dekompression in der Weise abgewandelt, dass am Ende der Verweildauer der letzten drei Dekompressionsstopps jeweils für fünf Minuten eine erneute Rekompression von 50 kPa (entsprechend 5 Meter zusätzliche Wassertiefe) vor dem Aufstieg zum nächsten Dekompressionsstopp erfolgte.
Der Vergleich beider Profile ergab eine deutlich geringere Gasblasenbildung bei den Tieren, bei denen die experimentelle FLIRT-Dekompression durchgeführt wurde, im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe.
Die beiden folgenden Abbildungen zeigen die jeweiligen Druck- und Dekompressionsprofile und die sonografisch in der Pulmonalarterie ermittelte Blasenmenge (Abb. 18, 19).

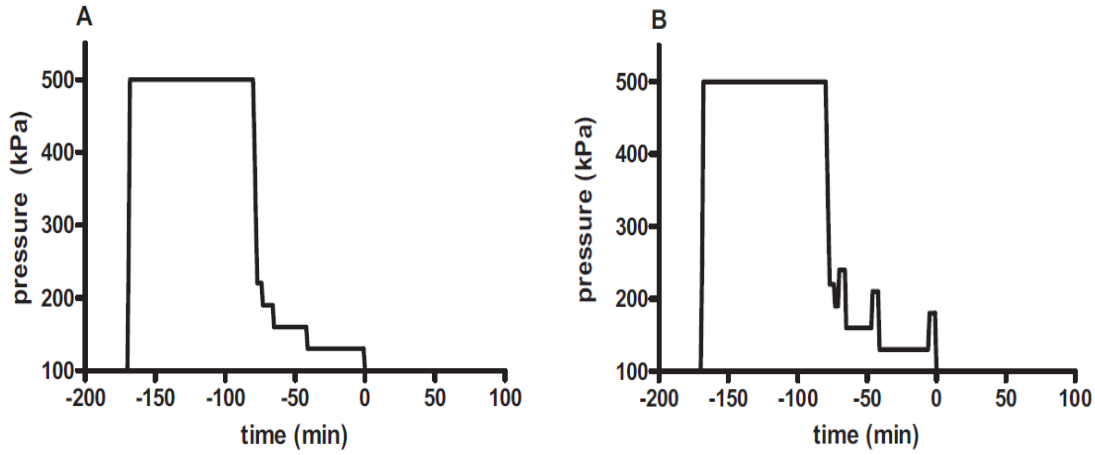

Abb. 18:

Druck- und Dekompressionsprofile der Druckkammerschleusungen der Schweine im Tierversuch von Møllerløkken et al. [62]. Time = 0 ist der Zeitpunkt nach Erreichen des Atmosphärendrucks (Ende der Dekompression). A = Kontrollgruppe (Standarddekompression), B = Experimentalgruppe (FLIRT-Dekompression: First Line Intermittent Recompression Technique) (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Aerospace Medical Association)

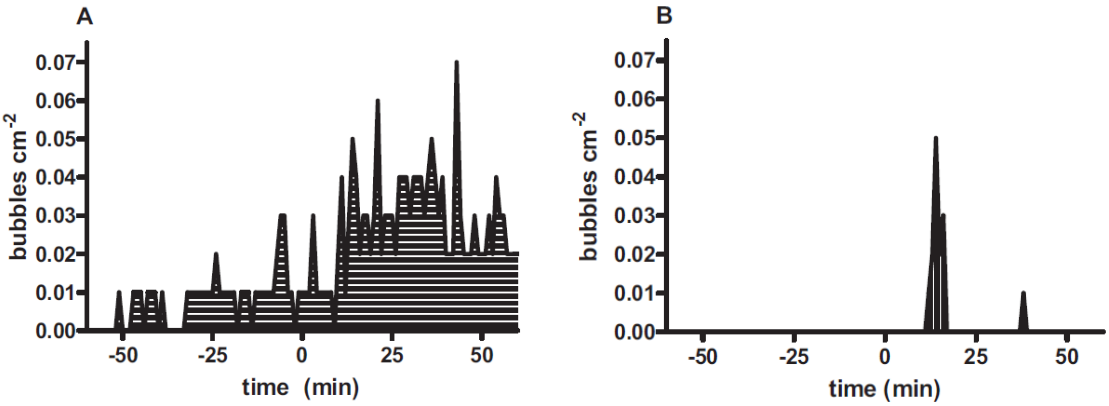

Abb. 19:

Durchschnittliches Blasenaufkommen in der Pulmonalarterie bei Schweinen im Tierversuch von Møllerløkken et al. [62] nach Dekompressionsbeginn. Time = 0 ist der Zeitpunkt nach Erreichen des Atmosphärendrucks (Ende der Dekompression). N = 6 in beiden Gruppen. A = Kontrollgruppe (Standarddekompression), B = Experimentalgruppe (FLIRT-Dekompression: First Line Intermittent Recompression Technique) (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Aerospace Medical Association)

Auch im Tiermodell zeigen sich damit Vorteile einer FLIRT-Dekompression mit deutlich geringerer Blasenbildung gegenüber einer herkömmlichen stufenweisen Dekompression ohne erneute Rekompression.

Probandenstudien wurden bis zum Beginn der dieser Promotionsarbeit zugrunde liegenden Studie nicht durchgeführt. Vergleichende Studien mit wiederholten Rekompressionen während einer Dekompression beim Menschen standen bis zum jetzigen Zeitpunkt noch aus. Bei Tauchern wurde bislang lediglich eine einmalige Rekompression von 5 Minuten Dauer zum Ende eines Tauchgangs mit einem herkömmlichen Dekompressionsprofil bei kleiner Fallzahl (n=6) verglichen [10]. Eine Reduktion der Blasenbildung konnte hier nicht gezeigt werden.
Auch in der taucherischen Praxis sind FLIRT-Dekompressionen eher unüblich. Allerdings werden intermittierende Rekompressionen (durch den geologischen Tiefenverlauf von Unterwasserhöhlen vorgegeben) regelmäßig in der Höhlentaucherei durchgeführt, ohne dass hierbei weder von einer erhöhten DCS-Inzidenz noch anderer damit verbundener Problematik berichtet wird. So ist auch das Auftreten klinischer Dekompressionserkrankungen bei Höhlentauchern eher eine Rarität [23-24]. Haupt Unfall- und Todesursachen in dieser Gruppe sind Steckenbleiben, Erschöpfung des Atemgasvorrats und Ertrinken [25].

Sowohl die theoretischen Berechnungen von Gernhardt [38] als auch die bisherigen Erkenntnisse aus Tierversuchen [62] und die nur geringe DCS-Inzidenz beim Höhlentauchen ließen eine Effektivität der intermittierenden Rekompression während der Dekompression auf die Begrenzung von Blasenbildung und –wachstum auch beim Menschen vermuten. Eine Studie an menschlichen Probanden war bislang jedoch noch nicht durchgeführt worden. Basis der hier durchgeführten Studie sollte somit auch die Erfassung des Blasenaufkommens bei den teilnehmenden Probanden sein, auch wenn die Bedeutung der Blasenbildung für die Entwicklung einer DCS bislang nicht zweifelsfrei geklärt scheint.

4.1.2 Erfassung von Dekompressionsstress

Vaskuläre Gasblasen werden bei den meisten Dekompressionen gebildet. Bereits ein sehr niedriger Grad an Supersaturation im Körper scheint für eine Blasenbildung auszureichen [30]. Doch nicht jeder Taucher, der infolge einer

Dekompression in der Zirkulation nachweisbare Gasblasen ausbildet, erkrankt an einer DCS [30, 54].

Dennoch sind vaskuläre Blasen wahrscheinlich die Hauptursache schwerer neurologischer und pulmonaler DCS-Symptome [7, 36, 68]. Es ist daher gerechtfertigt, ihnen verstärkte Aufmerksamkeit zu widmen. Da sie sich mit Doppler- und anderen Ultraschalltechniken relativ einfach darstellen lassen, basierten bislang auch zahlreiche Studien zur Erforschung der DCS und von Dekompressionsstress sowie zur Evaluation und Verbesserung von Tauchprozeduren und Dekompressionstabellen auf der Erfassung dieser vaskulären Blasen.

Auch in dieser Promotionsarbeit liegt aufgrund der relativ problemlosen Verfügbarkeit das Hauptgewicht auf der Erfassung der zirkulierenden Blasen mittels Ultraschalltechnik [68].

Davon ausgegangen, dass alles Blut im Körper über das rechte Herz in die Lunge fließt, scheint der Rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT) bzw. die Arteria pulmonalis ein repräsentativer Ort für ein Monitoring der Hauptblasenmenge [68] zu sein. In unserer Studie wurden die Blasen im RVOT gemessen. Dieser Messort war bei allen Probanden einfach aufzufinden und gewährleistete eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Auch wenn Sensitivität und Spezifität der hier gemessenen Blasen bezüglich der Vorhersage einer DCS begrenzt sind, besteht doch weitgehend Einigkeit darüber, dass das DCS-Risiko mit der Anzahl der nachgewiesenen Blasen steigt [67]. Eine große kanadische Studie [79-80] konnte eine gute Korrelation zwischen dem gemessenen Blasenaufkommen und der DCS-Inzidenz zeigen. In den untersuchten Lufttauchgängen waren DCS-Symptome immer von vaskulären Gasblasen begleitet. Wenn sich keine Blasen in der Pulmonalarterie nachweisen lassen, scheint nur ein geringes Risiko für eine DCS zu bestehen [68]. Andererseits sind selbst hohe Blasenmengen häufig nicht von klinischen Symptomen begleitet. Wichtiger als die Blasenmenge selbst sind für die Entwicklung von klinischen Symptomen sicher die Blasenwirkungen und durch sie induzierten Schäden am Gefäßendothel, auf Lipoproteine, Plättchen- und Leukozytenaggregation, Gerinnungssystem, Zytokinausschüttung, Komplementaktivierung und andere proinflammatorische Prozesse. Mit der

Variabilität in individueller Empfindlichkeit und Stärke der jeweiligen Immunantwort auf Blasen ließen sich auch die interindividuellen Unterschiede in der Anfälligkeit für eine DCS erklären [34, 92-93]. Eine sichere prädiktive Aussage über das Auftreten einer DCS lässt sich aus der gemessenen Blasenmenge allein jedenfalls nicht herleiten. Auch in der Studie dieser Promotionsarbeit wurde zum Teil ein sehr hohes Blasenaufkommen gemessen ohne dass ein Proband Symptome einer DCS entwickelte. Auch diese Ergebnisse bestätigen damit, dass vaskuläre Gasblasen kein optimaler prädiktiver Marker zur Abschätzung des Dekompressionsstresses und einer möglichen DCS zu sein scheinen.
Auch führt gleichartiger Dekompressionsstress in unterschiedlichen Individuen zu unterschiedlich starker Gasblasenbildung, so dass die Suche nach besseren Markern weiter angezeigt ist [16]. Bislang wurde allerdings in der gesamten tauchmedizinischen Forschung kein besserer Marker gefunden, so dass die Erfassung der Blasenmenge zur Beurteilung von Dekompressionsstress weiterhin als derzeitiger Standard akzeptiert wird.

4.1.3 Interpretation der Ergebnisse

Bei beiden Dekompressionsprofilen in dieser Studie gab es Taucher mit sehr niedrigem und sehr hohem Blasenaufkommen. Bei manchen Tauchern war die Blasenbildung generell, unabhängig vom verwendeten Dekompressionsprofil, deutlich ausgeprägter als bei anderen Tauchern der Untersuchungsgruppe. Einige Taucher bildeten mehr Blasen unter dem experimentellen FLIRT-Profil aus, andere unter dem herkömmlichen ZH-L16C-Profil. Es gab also deutliche Unterschiede zwischen den Probanden sowohl hinsichtlich der allgemeinen profilunabhängigen interindividuellen Blasenentwicklung als auch hinsichtlich der Reaktion auf das angewandte Dekompressionsprofil im intraindividuellen Vergleich beider Profile.
Ein für jeden Taucher gültiges optimales Dekompressionsprofil konnte in der gesamten tauchmedizinischen Forschung bislang nicht definiert werden. Auch die in dieser Studie angewandte FLIRT-Dekompression zeigte nur für wenige Taucher Vorteile. Das Dekompressionsvorgehen in dieser Studie bei Tauchern hielt sich dabei eng an das Dekompressionsmodell der Tierstudie von Møllerløkken et al.

[62]. Auch hier wurden Rekompressionen von 5 Minuten Dauer um jeweils 50 kPa (entsprechend 5 m Wassertiefe) durchgeführt. In dieser Studie kam es zu keiner statistisch signifikanten Reduktion des gemessenen Blasenaufkommens. Einige Taucher zeigten unter dem FLIRT-Dekompressionsprofil eine vermehrte Blasenbildung, andere unter dem herkömmlichen ZH-L16C-Profil. Bei allen Tauchern wurde allerdings nur jeweils eine Schleusung nach dem jeweiligen Profil durchgeführt.

Es ist bekannt, dass eine Vielzahl äußerer Einflüsse und individueller Faktoren und Umstände das Blasenaufkommen jeweils unterschiedlich stark beeinflussen. Längst sind nicht alle Faktoren bekannt. Welche Faktoren mit welcher Bedeutung letztendlich wirksam werden, bleibt insgesamt unklar.

Auch das DCS-Risiko ist durch viele Faktoren beeinflusst. Bekannte Faktoren sind z. B. Alter, Adipositas, körperliche Anstrengung, Müdigkeit, Dehydratation, Temperatur, Durchblutung, Expositionsdruck und –zeit und Dekompressionsgeschwindigkeit. Aber auch die individuelle Variabilität in Empfindlichkeit und Stärke der jeweiligen Immunantwort auf die gebildeten Blasen spielt für die Ausbildung einer DCS eine große Rolle [34, 92-93]. Viele Faktoren sind noch unbekannt. Nicht anders sind die großen interindividuellen Unterschiede bei der Blasenentwicklung und im Auftreten von DCS-Symptomen nach gleichartigen Tauchgängen unter gleichartigen Voraussetzungen zu erklären. Ein Teil der Taucher scheint ein bislang unerklärliches signifikant höheres Risiko für eine DCS zu haben als andere Taucher [16]. Nishi nahm 1981 eine Unterteilung der Taucher in drei Gruppen vor, „high“, „moderate“ und „low“ „bubblers“ [66]. Auch in unserer Studie fanden sich Taucher, die unabhängig vom Dekompressionsprofil bei beiden Schleusungen entweder sehr ausgeprägte oder sehr wenig Blasenbildung zeigten. Manche Taucher scheinen somit schon von vornherein zu verstärkter oder auch deutlich verminderter Blasenbildung zu neigen und damit mehr oder weniger „blasenanfällig“ zu sein.

Doch es gibt auch intraindividuell große Variationen in der Blasen- oder DCS-Anfälligkeit. Einzelne Taucher können auf gleichartige Tauchprofile zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich reagieren [68].

In der vorliegenden Arbeit sollte mit der Schaffung standardisierter Untersuchungsbedingungen (junge, gesunde, taucherfahrene Probanden, Ausschluss relevanter Rechts-Links-Shunts, vollständige Inertgasentsättigung,

klimatisierte Schleusungs- und Untersuchungsbedingungen, ausgeglichener Hydratationszustand, etc.) der Einfluss wesentlicher bekannter Einfluss- bzw. Störfaktoren begrenzt werden. Auch die Bestimmung der Serum-Osmolarität vor und zwei Stunden nach den Druckkammerschleusungen diente einzig und allein dem Zweck, den Hydratationszustand der Probanden zu überwachen. Alle gemessenen Werte lagen im physiologischen Bereich gesunder Probanden, Hinweise auf eine Dehydrierung ließen sich daraus bei keinem Probanden herleiten. Auch blieben die Werte im Verlauf der jeweiligen Nachuntersuchung nach den Schleusungen stabil und ohne signifikante Änderung. Lediglich der Vergleich beider Schleusungsprofile zeigte kleine, aber signifikante Unterschiede in der Serum-Osmolarität, die jedoch klinisch ohne Relevanz sind.
Dennoch ließen sich diverse andere, zum großen Teil nicht bekannte, Einflussfaktoren nicht verifizieren oder eliminieren. Insgesamt handelte es sich bei den Probanden der Studie um eine (gerade im Vergleich zur Tierstudie von Møllerløkken et al. mit ihrer gut genormten Population an Schweinen [62]) doch recht inhomogene Gruppe an Tauchern. Die nur jeweils einmalige Schleusung eines jeden Tauchers nach beiden Profilen lässt darüber hinaus auch mögliche intraindividuelle Schwankungen bei der Blasenbildung bei gleichem Dekompressionsprofil nicht erkennen und erschwert so zusätzlich die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Dekompressionsprofile. Möglicherweise wurde das Blasenaufkommen und damit das Studienergebnis durch solche intraindividuelle Schwankungen nicht erfassbarer Variablen maßgeblich beeinflusst. Um den Einfluss dieser intraindividuellen Faktoren und Schwankungen besser kontrollieren zu können, hätte jeder Proband jedes Schleusungsprofil mehrfach „durchtauchen“ müssen. Die dann gemittelten Werte beider Profile hätten dann mit höherer Aussagekraft miteinander verglichen werden können. Ein solches Vorgehen war jedoch im Rahmen dieser Studie aufgrund der beschränkten Verfügbarkeit der Probanden und der ansonsten hohen zeitlichen und finanziellen Mehraufwendungen nicht möglich. Allerdings ist ein derartiges Vorgehen für weiterführende Studien zu empfehlen.

In der Tier-Studie von Møllerløkken et al. [62] wurde ein deutlich aggressiveres Dekompressionsprofil angewandt als in der vorliegenden Taucherstudie. Ein gewisses Risiko der Entwicklung von DCS-Symptomen wurde dabei bewusst in

Kauf genommen. Würde man derartig verkürzte Dekompressionsprofile auch bei Tauchern anwenden, würden sich möglicherweise auch hier deutlichere Unterschiede zwischen den Profilen, evtl. auch ein signifikant geringeres Blasenaufkommen im FLIRT-Profil, zeigen. Allerdings wäre das Risiko für eine DCS darunter auch deutlich erhöht, so dass sich derartig aggressive Profile bei menschlichen Probanden schon aus ethischen Gründen verbieten.

Unabhängig von der Frage nach der Gesamthöhe des Blasenaufkommens im Vergleich der beiden Tauchgangsprofile in unserer Studie verdient jedoch auch der zeitliche Verlauf der Blasenentwicklung mit dem jeweiligen Blasenmaximum in beiden Profilen Beachtung. Obwohl statistisch nicht signifikant, war die Blasenmenge direkt nach dem Druckkammertauchgang im Experimental-FLIRT-Profil zunächst niedriger als im Kontroll-Profil, erst zwischen Minute 40 und 120 nach Beendigung des Tauchgangs war sie dann größer (Abb. 15). Hier könnte sich möglicherweise ein Trend abzeichnen, der einen Vorteil der FLIRT-Dekompression bei der Ausbildung früher DCS-Symptome gegenüber herkömmlichen Profilen zeigt. Dies ist nicht unbedeutend, da gerade die frühen Symptome oft Ausdruck einer Beteiligung der schnelleren Gewebe, also der mit den kürzesten Sättigungs- und Entsättigungshalbwertszeiten, sind. Dazu gehört auch das Gehirn. Neurologische Symptome manifestieren sich zumeist besonders früh [47]. Je kürzer die Zeit zwischen dem Auftauchen und dem Beginn der DCS, desto schwerer die Symptomatik und desto schlechter die Prognose [31]. Die schnellen Gewebe spielen somit eine zentrale Rolle bei der Entwicklung einer schweren DCS, frühe Symptome können eine schwere DCS ankündigen. Möglicherweise könnte also die Verschiebung des Blasenmaximums hin zu einem späteren Zeitpunkt nach Beendigung des Tauchgangs auch ohne Reduktion der Gesamtblasenmenge bereits Ausdruck eines gewissen Schutzes zumindest vor einer früh einsetzenden schweren DCS darstellen.
Aufgrund der relativ geringen Probandengröße sind aussagekräftige Schlussfolgerungen zu dieser Thematik aus den bisherigen Untersuchungsergebnissen sicher nicht ableitbar, der hier erkennbare Trend sollte jedoch in weiterführenden Untersuchungen nicht unbeobachtet bleiben.

4.1.4 Risiken der FLIRT-Dekompression

Auch wenn das Gesamtvolumen an Blasen in der Zirkulation durch die Anwendung einer (evtl. zu modifizierenden) FLIRT-Dekompression möglicherweise doch entscheidend verringert werden könnte, dürfen andere mögliche Nachteile eines solchen Verfahrens nicht unbeachtet bleiben.

Eine nicht zu vernachlässigende Gefahr bei der Rekompression besteht in einem möglicherweise verstärkten Rechts-Links-Shunt in der Blutbahn befindlicher Gasblasen. Normalerweise stellt das Kapillarbett der Lunge einen suffizienten Filter für Gasblasen dar. Die meisten Blasen bleiben hier beim Abtransport aus den Geweben mit dem venösen Blut in den feinen Lungenkapillaren stecken und werden durch die hohe Partialdruckdifferenz des Blasengases zwischen Blase und Alveole rasch aufgelöst. Kleinere Blasen sind eher in der Lage das Lungenkapillarbett ohne Filterung und Elimination zu passieren und können so in den arteriellen Schenkel der Blutzirkulation gelangen und zu arteriellen Gasembolien führen. Hauptmanifestationsort derartiger paradoxer Embolien ist das Zentrale Nervensystem. Schwere neurologische Ausfälle können die Folge sein.

Da die Rekompression zu einer Verkleinerung vorhandener im Blut zirkulierender Blasen führt, könnten paradoxe Embolien bereits durch die alleinige Erhöhung des Umgebungsdrucks bei der Rekompression und unabhängig von der Gesamtmenge des Blasenaufkommens begünstigt werden.

Hinzu kommt, dass von vielen Tauchern ein Valsalva-Manöver zur Erzielung eines Druckausgleichs am Mittelohr bei der Kompression durchgeführt wird. Dieses Manöver bewirkt jedoch auch einen Anstieg des intrapulmonalen Drucks und des Drucks in der pulmonalen Blutstrombahn und kann damit einen Rechts-Links-Shunt begünstigen. Gerade in den späteren Tauchgangsphasen (also auch beim Auftauchen und während der Dekompression) ist der Druckausgleich zum Mittelohr häufig durch eine (durch Kälte und trockene Atemluft bedingte) zunehmende Schwellung der Eustachi’schen Röhre erschwert, so dass hier das Valsalva-Manöver beim erneuten Abtauchen noch eher und häufiger zum Einsatz kommt als bereits beim primären Abtauchen zu Beginn des Tauchgangs. Ein während der Inertgasentsättigung (also auch bei einer Rekompression während

der Dekompression) durchgeführtes Valsalva-Manöver stellt also einen zusätzlichen Risikofaktor für paradoxe arterielle Gasembolien dar.

Aus diesem Grund wurde in dieser Studie auch bei den Rekompressionen völlig auf die Anwendung eines solchen Valsalva-Manövers verzichtet, ggf. wurden vor Beginn der Rekompression abschwellende Nasentropfen verabreicht. In der praktischen Anwendung im Freiwasser ist ein solches Vorgehen beim Tauchen jedoch nicht möglich. Hier muss möglicherweise mit einer erhöhten Komplikationsrate durch paradoxe Gasembolien nur durch die Anwendung eines solchen Druckausgleichmanövers gerechnet werden.

Es gibt jedoch auch noch andere Ursachen paradoxer Embolien. Im Blutstrom zirkulierende Blasen können auf verschiedenen Wegen durch einen Rechts-Links-Shunt am Lungenfilter vorbeigeschleust werden. So gibt es intrapulmonale und extrapulmonale Shunts. Zu den extrapulmonalen Shunts gehört z. B. ein offenes Foramen ovale (PFO), aber auch andere (z. B. hepatische) Shunts. So gibt es eine enge Beziehung zwischen der Existenz eines PFO und dem Auftreten einer neurologischen DCS [95].

Den intrapulmonalen arteriovenösen (IPAV) Shunts wird in jüngerer Zeit eine zunehmende Bedeutung beigemessen. Ihre Größe und Bedeutung variiert mit verschiedenen Einflussgrößen wie körperlicher Anstrengung [32, 57], Körperposition [57, 83] und Sauerstoffgehalt im Einatemgas [52, 55-57]. Bislang unveröffentlichte Ergebnisse aus Versuchen mit Tauchern, die über 25 Minuten einem Eiswasserbad der Füße und Unterschenkel unterzogen wurden, deuten darauf hin, dass gerade bei Kälte bzw. Auskühlung (also ebenfalls begünstigt zum Ende eines Tauchgangs) vermehrt intrapulmonale Rechts-Links-Shunts auftreten [43]. Diese würden sich beim Tauchen im Wasser sicher häufiger manifestieren als unter den normalerweise wärmeren Umgebungsbedingungen bei einer Routine-Voruntersuchung auf Shunts. Der Ausschluss eines Rechts-Links-Shunts in einer Untersuchung unter normalen Umgebungsbedingungen, wie auch im Rahmen dieser Arbeit bei den Voruntersuchungen der Taucher vor Studienbeginn durchgeführt, schließt also spätere Shunts beim Tauchen nicht sicher aus!

Rechts-Links-Shunts haben damit eine große Bedeutung für die Entwicklung von Symptomen einer Dekompressionserkrankung. Dem Benefit eines möglicherweise verminderten Blasenaufkommens durch die FLIRT-Dekompression steht also ein möglicherweise erhöhtes Risiko arterieller Gasembolien entgegen.

Oben angeführt wurde bereits die Problematik der zunehmenden Schwellung von Schleimhäuten im Bereich des Nasenrachenraums und der Eustachi'schen Röhre in den späteren Tauchgangsphasen durch Auskühlung und trockene Atemgase. Sind bei der Dekompression auch Rekompressionen durchzuführen, muss ein Druckausgleich auch in diesen Phasen im Bereich der Nasennebenhöhlen und des Mittelohres stattfinden. Gelingt dieser nicht, besteht die Gefahr eines Mittelohr- oder Nasennebenhöhlenbarotraumas, bei forcierter Anwendung des Valsalva-Manövers wäre auch ein Innenohrbarotrauma mit Ruptur der Rundfenstermembran denkbar [40]. Innenohrbarotrauma und schweres Mittelohrbarotrauma könnten unter Wasser zu einem schlagartigen Orientierungsverlust und zu einem unkontrollierten Aufstieg führen. Auch ohne diese Komplikationen besteht bei nicht durchführbarem Druckausgleich die Gefahr, die geplante Dekompression nicht mehr ordnungsgemäß durchführen zu können. Dies könnte negative Auswirkungen auf die Sicherheit des gesamten Tauchgangs haben.

Eine erneute Rekompression während der Dekompression birgt also in jedem Fall ein gewisses Gefahrenpotential, welches es ohne eine erneute Rekompression nicht gäbe.

Auch stehen dem Vorteil der rekompressionsbedingten Blasenverkleinerung möglicherweise Nachteile bei der Gewebeentsättigung entgegen. Zu berücksichtigen bleibt, dass eine erneute Rekompression durch Erhöhung des Inertgasdruckes zu einer nun wieder verstärkten Inertgasaufnahme und -aufsättigung in die Gewebe führt. Da dieses nun zusätzlich aufgenommene Gas bei der Dekompression auch entsättigt werden muss, könnten die o. g. Vorteile der FLIRT-Dekompression wieder verloren gehen. Es könnte sogar zu einer weiteren Inertgasaufnahme in die bislang bereits entstandenen Blasen kommen, was deren Wachstum begünstigen würde [29, 60]. Zwar ist dieses Sättigungs- und Entsättigungsverhalten in den Berechnungen von Gernhardt berücksichtigt, allerdings wurden die Berechnungen lediglich für Nitrox-Sättigungstauchgänge dargestellt [38]. Eine generelle Übertragbarkeit auf andere Tauchgänge kann nicht unterstellt werden. Ganz im Gegenteil:

Beim Sättigungstauchen liegen relativ klare Verhältnisse vor. Die Taucher befinden sich unter kontrollierten Bedingungen in trockenen und klimatisierten Druckkammern. Die Dekompression kann unter diesen Bedingungen ohne

Zeitdruck und ohne den bedeutenden Einfluss von Temperaturschwankungen (v. a. Kälte) oder körperlicher Betätigung auf Gewebehalbwertszeiten und Blasendynamik erfolgen. Beim Subsaturationstauchen, also beim Tauchen unterhalb der kompletten Gewebeaufsättigungsgrenze, im Freiwasser sind derartig optimierte Bedingungen nicht herstellbar.

Aufstieg und Dekompression werden bei Sättigungstauchgängen im Wesentlichen durch die Sättigungskinetik eines einzigen Gewebetyps, nämlich des langsamsten, also das mit der längsten Halbwertszeit, bestimmt. Führt man hier bei der Dekompression intermittierende Rekompressionen durch, so nehmen diese langsamen Gewebe bei erneuter Rekompression kaum und auch nur sehr langsam wieder Gas auf. Deutlich schneller wird jedoch durch die Verkleinerung der Blase entsprechend dem Gesetz von Boyle-Mariotte und durch die Umkehr des Gewebe-Blase-Diffusionsgradienten Gas aus der Blase abgegeben [38]. Die Blasen reagieren also bei erneuter Rekompression sehr viel schneller als die Gewebe.

Bei Subsaturationstauchgängen sind die Verhältnisse komplizierter. Die Umgebungsbedingungen sind oft weniger gut kontrollierbar. Im Freiwasser können Temperaturschwankungen (Kälte) und körperliche Betätigung die Entsättigungsprozesse maßgeblich und unberechenbar beeinflussen. Durch die unvollständige Aufsättigung der Gewebe geht auch die Sättigungskinetik schnellerer Gewebe in die Dekompressionsprozedur mit ein. Nicht immer kommt es bei erneuter Rekompression zur gewünschten Umkehr des Gewebe-Blase-Diffusionsgradienten, der Effekt der Rekompression schwächt sich ab.

Gernhardt stellte auch diverse Berechnungen mit Rekompressionen während der Dekompression bei Subsaturationstauchgängen an. Bei einigen Profilen funktionierte die FLIRT-Dekompression recht gut, in der Regel und im Durchschnitt war jedoch höchstens ein kleiner – wenn überhaupt vorhandener - Vorteil gegenüber einer Standarddekompression mit seinem „Bubble Dynamics Model“ zu berechnen. In den meisten Fällen wurde das Blasenwachstum nicht signifikant verbessert, aber auch nicht verschlechtert [39]. Insgesamt wird daher aus den vorangegangenen Überlegungen und Berechnungen die intermittierende Rekompression während der Dekompression für Subsaturationstauchgänge von Gernhardt selbst nicht standardmäßig empfohlen.

Gernhardt stellte auch Berechnungen zu den Profilen der Tier-Studie von Møllerløkken et al. [62] an. Diese zeigten einen leichten Vorteil der FLIRT-Dekompression gegenüber dem Kontrollprofil. Der letzen Endes ausgeprägte Vorteil im Ergebnis des Experiments lässt sich auch von ihm nicht mit Inertgaskinetik und Blasenwachstumsdynamik allein erklären. Hier könnten Effekte auf die Ausbildung von Blasenkernen, also die Vorstufen späterer Blasen, und die Blasenbildung selbst, eine Rolle gespielt haben [39]. Derartige Effekte sind teilweise bei Höhendekompressionen zu sehen, sie entziehen sich allerdings bislang jeglicher kontrollierter Berechenbarkeit.

Auch diverse andere Autoren haben versucht das Blasenwachstum und seine Einflussgrößen mathematisch zu erfassen [86].
Eine in Dekompressionstheorien weit verbreitete Standardgleichung, die aus dem 1. Fick'schen Diffusionsgesetz abgeleitet wurde und den Zustand kugelförmiger Blasen und die ihn beeinflussenden Komponenten bei vollständiger oder partieller Sättigung des Gewebes mit einem Inertgas beschreibt, ist folgende:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{\Re T D S}{R} \frac{P_t - P_{amb} + \beta - \frac{2\gamma}{R}}{P_{amb} + \frac{4\gamma}{3R}}$$

wobei R der Radius der kugelförmigen Blase ist [m], ℜ die Gaskonstante für ideale Gase, T die Temperatur [K], D der Diffusionskoeffizient des Inertgases im Gewebe [m^2/s], S der Löslichkeitskoeffizient des Inertgases im Gewebe [ml/ml/Pa], P_t der Inertgasdruck im Gewebe [Pa], P_{amb} der Umgebungsdruck [Pa], ß die Summe aus Dampfdruck, Sauerstoffpartialdruck und Kohlendioxidpartialdruck im Gewebe [Pa], *y* die Oberflächenspannung der Blase im Gewebe [N/m] [10, 33].
Diese Formel wurde später verschiedentlich modifiziert, z. B. auch um die Effekte unterschiedlicher Durchblutungsverhältnisse zu berücksichtigen [88].
Blatteau stellte anhand dieser Formel und den Berechnungsgrundlagen des dynamischen Blasenwachstumsmodells von Gernhardt [38] sowohl für kleine als auch für große Blasenmengen für verschiedenen Diffusionskoeffizienten dar, dass eine kurze Rekompression um wenige Meter Wassertiefe für nur einige Minuten Dauer, wie auch bei Gernhardt in den Berechnungen seiner Nitrox-Saturationstauchgänge und im Rahmen dieser Studie durchgeführt, einen nur

geringen Effekt auf den Radius der Blase und damit auf die Oberflächenspannung haben würde [10]. Auch die Gewebesupersaturation würde darunter nur gering abnehmen Er erklärte somit auch seine eigenen erst kürzlich veröffentlichten Studienergebnisse, die in Teilversuchen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Blasenaufkommen von Tauchern gezeigt hatten, die zum einen nach einer Standarddekompression mit einer Dekompressionsstufe bei 3 Meter Wassertiefe, zum anderen mit einer zusätzlichen Rekompression auf 9 Meter Wassertiefe für 5 Minuten im letzten Teil dieser Dekompression, ausgetaucht wurden [10]. Allerdings gab es in der Studie von Blatteau nur eine einzige Rekompression während der Dekompression kurz vor dem endgültigen Austauchen. Auch nahmen nur 6 Probanden an den jeweiligen Tauchprofilen teil. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse bleibt somit von nur eingeschränkter Bedeutung. Erwähnt werden muss auch, dass die o. g. von Blatteau zur Analyse herangezogene Gleichung sich auf kugelförmige Gasblasen bezieht und von stabilen Bedingungen und idealen Gasen ausgeht. Die Realität wird oft anders aussehen. Insbesondere die Gewebeperfusion unterliegt diversen sich mitunter extrem schnell ändernden und inhomogenen Einflüssen und Verteilungsmustern, so dass sich ihr Einfluss auf Sättigungs- und Entsättigungsvorgänge sowie Blasenbildung und –abtransport sicher nur schwer rechnerisch erfassen lässt. Auch viele andere Einflussgrößen lassen sich bislang nur schwer mathematisch erfassen. Die bisherigen mathematischen Modelle zur Berechnung der DCS-Gefahr und deren Weiterentwicklungen [86] gehen mehr oder weniger von idealisierten und konstanten Bedingungen aus. Diverse Problematiken können oft nicht berücksichtigt werden, weitere sind beispielsweise der Einfluss von Wasserdampfdruck und verstoffwechselbaren Gasen wie Sauerstoff und Kohlendioxid und die damit verbundenen Veränderungen in den jeweiligen Gaspartialdrücken, Diffusions- und Perfusionsveränderungen, die Blasenneubildung - teilweise homogen und teilweise inhomogen ablaufend -, die Erfassung von präexistenten Blasen und Blasenkernen, der Einfluss blasenstabilisierender Oberflächen und Surfactants, Inertgasdynamiken bei Vorhandensein mehrerer Inertgase, Blasen-Gewebe-Interaktionen, die keinesfalls immer vorhandene Linearität und Symmetrie im Verlauf der Gasaufnahme und –abgabe und diverse andere modellierende Einflüsse [86].

Mögen also alle bisherigen und auch etablierten Formeln und Berechnungen doch noch erhebliche Lücken bei der Erfassung diverser Einflussfaktoren haben, ergibt sich dennoch aus den bereits bisherigen idealisierten Berechnungen die Frage, ob eine Rekompression nicht sinnvollerweise um deutlich größere Tiefen erfolgen sollte als auch in unserer Studie durchgeführt, um ihre möglichen Vorteile gerade bei der Verkleinerung des Blasenradius und damit der Oberflächenspannung besser auszunutzen. Auch Gernhardt empfiehlt aufgrund diverser Berechnungen mittlerweile in ähnlichen Tauchprofilen, wie auch im hier vorliegendem Experiment durchgeführt, weniger, aber dafür deutlich tiefere Rekompressionen [39].

Insgesamt bleibt die Bedeutung einer Rekompression während der Dekompressionsphase auf das Blasenaufkommen und die DCS-Gefahr gerade bei Subsaturationstauchgängen noch unklar. Als positive Effekte der Rekompression lassen sich die Verkleinerung vorhandener Gasblasen und die Verlangsamung des Blasenwachstums darstellen, als negativ können die erneute Gewebeaufsättigung mit Inertgas und die erhöhte Gefahr von Rechts-Links-Shunts und Barotrauma gewertet werden. Welche Gewichtung den einzelnen Faktoren zukommt, lässt sich nur schwer abschätzen und mag auch mit den jeweiligen Umständen variieren.

Derzeit bleibt festzuhalten, dass eine intermittierende Rekompression während der Dekompressionsphase (FLIRT-Dekompression) die Blasenbildung beim Menschen nicht generell entscheidend zu reduzieren scheint.
Unklar bleibt jedoch, ob und wie und für welche Anwendungsbereiche sich die FLIRT-Dekompression durch Modifikationen (z. B. Dauer und Höhe der Druckänderungen bei Rekompression, Änderung der Druckstufen) optimieren ließe, so dass möglicherweise doch signifikante Änderungen im Blasenaufkommen nachgewiesen werden könnten. Auch hierzu sind weiterführende Studien notwendig.

4.2 Blutserologische Marker

Die Entwicklung von DCS-Symptomen ist das Ergebnis komplexer physikalischer, physiologischer und biochemischer Prozesse. Nicht alle DCS-Symptome lassen sich allein durch die blasenbedingte mechanische Obstruktion von Blutgefäßen erklären. Individuelle Ausprägung und zeitlicher Verlauf von Blasenbildung und DCS-Symptomatik sprechen für die Bedeutung weiterer Faktoren. Jedes Dekompressionsmodell kann daher nur eine Näherung sein. Supersaturation und Blasendynamik werden von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, die zum großen Teil noch unbekannt sind. Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Dekompressionsstress oder einer DCS spielen neben den Gasblasen die Auswirkungen auf das Gefäßendothel. Aufgrund des nicht besonders engen Zusammenhangs zwischen messbarer Blasenmenge und DCS-Symptomatik konzentriert sich die neuere Forschung daher auch auf die Detektion möglicher weiterer und sensiblerer Marker endothelialer und hämostasiologischer Veränderungen.
Auch in dieser Promotionsarbeit wurden daher verschiedene Blut- und serologische Marker auf mögliche dekompressionsstressinduzierte Veränderungen hin untersucht.

4.2.1 Thrombozytenzahl

Eine maßgebliche Bedeutung in der Pathogenese der DCS wird einer blaseninduzierten Aktivierung der Blutplättchen zugeschrieben [45].
In diversen Studien konnte bislang sowohl im Tierversuch [51, 85] als auch in Studien am Menschen [5, 28, 59, 70-72, 75] ein Abfall der Thrombozytenzahl nach dem Tauchen beobachtet werden. Als Ursache dafür wird eine Interaktion von Blutbestandteilen mit zirkulierenden Blasen vermutet [64]. Die Abnahme der Thrombozytenzahl im Blut könnte daher ein potentieller Marker für Dekompressionsstress nach dem Tauchen sein [72, 76-77]. Daher wurde in dieser Studie neben der Messung des Blasenaufkommens auch eine Bestimmung der Thrombozytenzahl vor und zwei Stunden nach der Tauchgangssimulation

durchgeführt. Bei den Tauchern, die nach dem ZH-L16C-Profil dekomprimiert wurden, änderte sich die Thrombozytenzahl nicht signifikant. Beim FLIRT-Dekompressionsprofil kam es dagegen zu einem leichten, aber signifikanten Abfall der Plättchenzahl. Sowohl die absoluten als auch die relativen Veränderungen der Thrombozytenzahl waren jedoch gering und ohne jede klinische Relevanz. Bei keinem Taucher traten klinische Zeichen einer DCS auf. Auch ein Zusammenhang zwischen Thrombozytenverminderung und Blasenmenge ließ sich nicht feststellen.

Auch andere Autoren berichteten über Thrombozytenabfälle nach dem Tauchen ohne DCS-Symptomatik [3, 28, 70-72, 77]. Thrombozytenabfälle nach dem Tauchen scheinen regelmäßig nachweisbar zu sein, wenn auch nicht bei allen Tauchgängen. Da als Ursache für den Thrombozytenabfall eine Interaktion von Blutplättchen mit zirkulierenden Blasen vermutet werden kann, stellt sich die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Thrombozytenabfall und dem Blasenaufkommen. In bisherigen Studien bestand nicht immer ein klarer und direkter Zusammenhang zwischen Veränderungen der Thrombozytenzahl und Blasenbildung. Noch weniger ließ sich eine Aussage über die Entwicklung von DCS-Symptomen oder deren Schwere aus dem Abfall der Thrombozytenzahl ableiten.

Olszanski et al. verglichen in einer Studie mit Tauchern 2010 die Thrombozytenzahl sowie verschiedene Gerinnungsfaktoren und –marker bei Luft- und Trimix-Tauchgängen vor und 15 Minuten nach dem Tauchgang [72]. Einen Thrombozytenabfall konnten sie nur in der Gruppe der Lufttauchgänge feststellen, in der Trimix-Gruppe blieb die Plättchenzahl unverändert. Interessanterweise ließen sich dabei in der Trimix-Gruppe auch keine Blasen dopplersonografisch in der Zirkulation der beteiligten Taucher darstellen. Dies lässt vermuten, dass der Abfall der Thrombozyten tatsächlich an das Vorhandensein von Blasen im Kreislauf der betroffenen Taucher gekoppelt sein könnte. Allerdings scheint dieser Zusammenhang nicht sehr eng zu sein.

In einer anderen Studie untersuchte dieselbe Studiengruppe im gleichen Jahr an Tauchern vor und 15 Minuten nach Dekompression bei sicheren Standardtauchgängen u. a. die Thrombozytenzahl im Blut der Probanden und verglich diese mit dem dopplersonografisch überwachten Blasenaufkommen [71]. Es konnte zwar ein signifikanter Abfall der Thrombozytenzahl nachgewiesen

werden, allerdings bestand keine Korrelation zwischen der gemessenen Blasenmenge und der Thrombozytenzahl. Auch hier blieben alle Taucher der Studie ohne DCS-Symptome.

Dagegen zeigten Pontier et al. 2008 an Tauchern nach hyperbarer Exposition eine enge Korrelation zwischen Blasenaufkommen und Thrombozytenverminderung [77]. In dieser Studie wurden Taucher im Wasser hyperbar exponiert und anschließend das Blasenaufkommen mittels Dopplersonografie gemessen sowie die Thrombozytenzahl bestimmt. Als Kontroll-Gruppe dienten dieselben Taucher bei einer normobaren Immersion im Wasser im Rahmen einer zweiten Versuchsreihe. Taucher mit hohem Blasen-Score zeigten dabei einen deutlicheren Abfall der Thrombozytenzahl als Taucher mit geringerem Blasenaufkommen. Auch hier gab es keinen Fall einer DCS.

Auch eine Korrelation zwischen Thrombozytenabfall und Schwere der DCS konnten Pontier et al. nachweisen. In einem Tierversuch mit Ratten zeigte sich der Thrombozytenabfall umso größer, je schwerer die DCS ausgeprägt war [76].

In der dieser Promotionsarbeit zugrunde liegenden Studie war kein Zusammenhang zwischen Blasenaufkommen und Thrombozytenabfall erkennbar. Auch der kleine, aber signifikante Thrombozytenabfall in der Gruppe der FLIRT-Dekompression konnte nicht mit einem erhöhten Blasenaufkommen in Verbindung gebracht werden. Die Subgruppenanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit mehr oder weniger Blasen bezüglich der absoluten und relativen Veränderungen der Thrombozytenzahl. Ob der Abfall der Thrombozytenzahl als Marker für Dekompressionsstress geeignet ist, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen nicht herleiten. Alle teilnehmenden Taucher zeigten keine Symptome einer DCS. Trotz des teilweise hohen Blasenaufkommens spricht dieses für einen nur geringen bzw. klinisch nicht relevanten Dekompressionsstress bei den Schleusungen dieser Studie.

Da der in verschiedenen Studien häufig beobachtete Abfall der Thrombozytenzahl nach Dekompression auch als Verbrauch durch die Interaktion mit zirkulierenden Blasen interpretiert werden könnte [77], wurden in der jüngeren tauchmedizinischen Forschung neben der Thrombozytenzahl auch weitere hämostasiologische Faktoren auf ihre Bedeutung im Zusammenhang mit einer Blasenbildung und bei der Entwicklung einer DCS untersucht. Empfindlichere

Marker als die Thrombozyten selbst könnten demnach verschiedene Marker der Thrombozytenaktivierung sein. Ein Anstieg ist oft schon messbar ohne dass es zu einer Reduktion der Thrombozytenzahl kommt [3, 11, 71]. Allerdings sind diese Methoden in der klinischen Routine wenig verbreitet, eine Bestimmung war im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Auch diese Verfahren bedürfen noch weiterer Evaluation. Eine Anwendung im Rahmen der Grundlagenforschung scheint vielversprechend, für die klinische Praxis kommen sie derzeit eher nicht in Frage.

4.2.2 D-Dimere

Neben den Thrombozyten sind auch weitere hämostasiologische Faktoren bei der Entwicklung einer DCS beteiligt. Störungen im Blutgerinnungssystem sind aus Tierversuchen schon seit den 70er Jahren bekannt [74]. Auch Zeichen der Fibrinolyseaktivität ließen sich darstellen [73]. So sind auch erhöhte Spiegel an D-Dimeren im Blut Ausdruck einer erhöhten Fibrinolyseaktivität. Die Bestimmung der D-Dimere ist an den meisten größeren Krankenhauslaboren in die diagnostische Routine integriert und war auch am Ort der Versuchsdurchführung an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau problemlos möglich. Es lag daher nahe, in dieser Studie auch die D-Dimere als möglichen Marker für Dekompressionsstress und hinsichtlich des Verhältnisses zur Blasenbildung zu bestimmen.
Im Rahmen dieser Studie wurde in keinem der beiden Profile eine Erhöhung der D-Dimere nach der Druckkammerexposition gemessen. Die Bestimmung erfolgte direkt vor den Schleusungen und jeweils zwei Stunden nach der Dekompression. Die bis zu diesem letzteren Zeitpunkt bereits nachgewiesenen zirkulierenden Blasen hatten also zwei Stunden nach der Dekompression (noch) zu keiner durch die D-Dimer-Bestimmung detektierbaren Fibrinolyseaktivität geführt. Möglicherweise hätte ein Anstieg zu einem späteren Zeitpunkt gemessen werden können, die Probanden wurden jedoch bereits drei Stunden nach der Dekompression aus der Betreuung entlassen, eine Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt war damit nicht mehr möglich.

Auch andere Studien befassten sich mit einem möglichen Zusammenhang zwischen Blasenmenge und Gerinnungs- bzw. Fibrinolyseaktivität. Olszanski et al. untersuchten in einer Studie an professionellen Tauchern 2010 vor und 15 Minuten nach Dekompression bei sicheren Standardtauchgängen verschiedene Gerinnungsparameter im Blut der Probanden und verglichen diese ebenso mit dem dopplersonografisch überwachten Blasenaufkommen [71]. Es konnten zwar ein signifikanter Abfall der Thrombozytenzahl und eine Zunahme der Zahl induzierter Plättchenaggregate sowie einige andere hämostasiologische Veränderungen nachgewiesen werden, allerdings bestand keine Korrelation zwischen der gemessenen Blasenmenge und der Thrombozytenzahl oder der Blutgerinnungs- und Fibrinolyseaktivität, die u. a. auch durch Bestimmung der D-Dimere verifiziert wurde. Alle Taucher der Studie blieben – wie auch in unserer Studie - ohne DCS-Symptome.

Eine Tierstudie von Bao et al. aus dem Jahr 2010 lässt vermuten, dass es selbst bei manifester DCS erst deutlich später zur Erhöhung der D-Dimere kommt [4]. In der Studie wurden Kaninchen dekomprimiert und verschiedene Blutgerinnungsparameter vor sowie verschiedene Male nach der Dekompression (direkt danach, nach 3 Stunden und nach 24 Stunden) gemessen. Direkt nach der Dekompression kam es zu einer Verlängerung der Partiellen Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit sowie zu einer Erhöhung der Fibrinkonzentration, diese Veränderungen erreichten ihren Höhepunkt nach 3 Stunden und waren nach 24 Stunden weitgehend zurückgegangen. Ein signifikanter Anstieg der D-Dimere konnte erst in der 24-Stunden-Messung bei Kaninchen nachgewiesen werden, die an DCS erkrankten.

Boussuges et al. verglichen 1998 verschiedene hämostasiologische Parameter von an DCS erkrankten Tauchern mit einer Kontroll-Gruppe [12]. Dabei wurden die ersten Blutproben bei Vorstellung des erkrankten Tauchers im Therapiezentrum (durchschnittlich 3 Stunden nach Dekompression) entnommen, die folgenden Blutproben 24 Stunden später. Eine Erhöhung der D-Dimere (>500 ng/ml) wurde lediglich bei 3 Tauchern mit neurologischen Symptomen festgestellt, und zwar sowohl bereits bei der initialen Blutanalyse als auch bei der nach 24 Stunden. Bei allen anderen Tauchern (u. a. zwei weitere mit neurologischen Symptomen) blieb der Anstieg der D-Dimere aus. Insgesamt ließ sich kein

eindeutiger Zusammenhang zwischen der Schwere der DCS-Symptomatik und Zeichen der Gerinnungsaktivierung erkennen.

Aus den bisher in der Literatur beschriebenen Studien und den Ergebnissen dieser Promotionsarbeit lässt sich schließen, dass D-Dimere – zumindest in der Frühphase – nicht sehr sensible Marker für Dekompressionsstress zu sein scheinen. Eine eindeutige Beziehung ließ sich bislang weder zur Höhe des Blasenaufkommens noch zur Schwere einer DCS-Symptomatik erkennen. Andere hämostasiologische Marker scheinen hier geeigneter zu sein. Gerade der Bestimmung von Thrombozytenzahl, CD62-positiven Thrombozyten, von Thrombozyten freigesetzten Mikropartikeln, Fibrinogenkonzentration und Plasmin-Antiplasmin-Komplexen wird eine deutlich sensitivere Rolle bei den Wirkungen auf die Blutgerinnung von Tauchern und damit zur Entwicklung von sichereren Dekompressionsprozeduren zugeschrieben [72].

4.2.3 HSP70

Auch Hitzeschockproteine (HSP) werden als potentielle Biomarker für Dekompressionsstress gesehen [53].
Hitzeschockproteine (HSP) haben zytoprotektive Funktionen. Sie werden gebildet, wenn der Organismus Stress ausgesetzt wird, dazu gehört die Exposition gegenüber Hitze und Kälte, körperliche Anstrengung, Hyper- oder Hypoxie [50], sowie verschiedene toxische Agenzien [69, 87]. Sie werden deshalb auch als Stress-Proteine bezeichnet. Auch Taucher werden in unterschiedlichem Ausmaß Stress ausgesetzt. Dies könnte kurz- oder langfristig zu einem Anstieg von HSP in verschiedenen Organen oder im Blut führen.
Die Rolle der einzelnen Hitzeschockproteine variiert. Die HSP70-Bestimmung hat sich als Standarduntersuchung zur Einschätzung einer Stressantwort weitgehend etabliert [65], wenn auch hierfür die momentane Daten- und Studienlage noch eher dürftig ist.

In dieser Studie konnten aufgrund der nur begrenzten Verfügbarkeit des relativ teuren Analyse-Kits lediglich bei 10 Tauchern HSP70-Bestimmungen durchgeführt

werden. Bei allen Tauchern lag der HSP70-Spiegel zwei Stunden nach Dekompressionsende unter oder knapp oberhalb der Nachweisgrenze, und zwar unabhängig vom verwendeten Dekompressionsprofil und unabhängig von dem gemessenen Blasenaufkommen. Ob es in der Folgezeit zu einem Anstieg der HSP70-Werte gekommen wäre, bleibt unklar. Die an der Studie beteiligten Taucher wurden drei Stunden nach Dekompressionsende aus der Betreuung entlassen und standen für weitere oder spätere Untersuchungen nicht mehr zur Verfügung.

In den bisher veröffentlichten Studien, die einen Zusammenhang zwischen HSP70 und Dekompressionsstress untersucht haben, wurden unterschiedliche Modelle mit sehr verschiedenen Zeitintervallen für die HSP70-Bestimmung nach Dekompression verwendet. Auch die analysierten Gewebegruppen unterschieden sich.

Huang et al. untersuchten 2003 in einem Tierversuch schnell dekomprimierte Ratten auf klinische DCS-Symptome, morphologische Lungenschäden und HSP70-Spiegel im Lungengewebe und fanden höhere HSP70-Spiegel in an DCS erkrankten Ratten als in asymptomatischen Tieren [44]. Bei asymptomatischen Tieren war nur ein sehr leichter Anstieg an HSP70 zu verzeichnen. Die Ratten wurden für diese Untersuchungen spätestens vier Stunden nach der Dekompression getötet. Die Druckexposition für sich schien in dieser Studie also nur einen leichten Anstieg der HSP70-Ausschüttung in der Lunge zu bewirken, möglicherweise eine unspezifische Reaktion auf die hyperbare Exposition, möglicherweise auch eine Reaktion auf evtl. zirkulierende Blasen. Das Auftreten von DCS-Symptomen führte dagegen zu einer deutlich erhöhten HSP70-Expression. Somit scheint die auftretende DCS selbst die Stressantwort zu induzieren. Auch scheint ein Zeitintervall von vier Stunden ausreichend, um eine Stressantwort zumindest bei an DCS erkrankten Tieren zu induzieren.

In der im Rahmen dieser Promotionsarbeit durchgeführten Studie traten bei keinem der teilnehmenden Taucher DCS-Symptome auf. Dies würde also in Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Huang et al. stehen und dafür sprechen, dass erst die DCS selbst zu einem Anstieg von HSP70 führt.

Dieselbe o. g. Arbeitsgruppe bestätigte 2004 in einem weiteren Tierversuch an Kaninchen diese Ergebnisse [84]. Allerdings wurden hier die Bestimmungen auf

HSP70 in Lunge, Leber und Herz durchgeführt und erfolgten erst 24 Stunden nach Dekompression, wenn die Tiere nicht zuvor an einer schweren DCS verstorben waren. Auch hier war bei den an DCS erkrankten Tieren ein deutlich erhöhter HSP70-Gehalt an verschiedenen Organen messbar im Vergleich zu asymptomatischen Tieren. Die Druckexposition selbst führte zu keiner signifikanten HSP70-Expression, wenn keine DCS auftrat. Auch in diesem Versuch scheint also eine Stressantwort erst durch die DCS-Erkrankung selbst bzw. – so die Folgerung der Autoren – durch die Blasenbildung im Gewebe ausgelöst zu werden.

Andere Autoren sahen keinen direkten Zusammenhang zwischen HSP70-Expression und Blasenbildung, allerdings zwischen HSP70-Expression und DCS-Häufigkeit. Brubakk et al. konnten 2007 an einem Tierversuch mit Ratten zeigen, dass Hitzestress vor hyperbarer Exposition zwar bei der anschließenden Dekompression die DCS-Häufigkeit verminderte, also vor einer DCS zu schützen schien, dass aber die Blasenbildung davon weitgehend unbeeinflusst blieb [15]. Die erhöhten HSP70-Spiegel bei zuvor Hitzestress ausgesetzten Tieren verminderten also die DCS-Häufigkeit, aber nicht die Blasenbildung. Demnach scheinen Blasen per se nicht zu einer größeren HSP70-Expression zu führen, solange keine klinischen Symptome auftreten.

Auch diese Untersuchungsergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der jetzt durchgeführten Studie. Da alle teilnehmenden Probanden asymptomatisch geblieben waren, war also auch ein HSP70-Anstieg trotz teilweise höherem Blasen-Score nicht zu erwarten.

Die Untersuchungen von Brubakk et al. wurden auch durch Medby et al. 2008 in Tierversuchen an Ratten bestätigt [61]. Obwohl die Tiere, die vor der hyperbaren Exposition Hitzestress ausgesetzt waren, weniger häufig an DCS erkrankten als die Kontrollgruppe, gab es keine Unterschiede im Blasenaufkommen in beiden Gruppen. Die Protektion gegen Zellschäden scheint also auch hiernach auf einem blasenunabhängigen Mechanismus zu beruhen.

Montcalm-Smith et al. dekomprimierten in einem weiteren Tierversuch 2007 Ratten, beobachteten diese auf DCS-Symptome und untersuchten an den bis dahin überlebenden Tieren und einer Kontrollgruppe nach 30 Minuten Hirn-, Leber- und Lungengewebe auch auf HSP70 und HSP27 [63]. Dabei zeigte sich nur in an DCS erkrankten Tieren eine deutliche Erhöhung der HSP27-Spiegel im

Gehirn, jedoch nicht in Leber oder Lunge. Eine HSP70-Erhöhung ließ sich bei keinem Tier darstellen. Möglicherweise könnte auch hier das relativ kurze Zeitintervall von nur 30 Minuten nicht ausgereicht haben, einen evtl. noch später erfolgenden HSP70-Anstieg zu erfassen.

Djurhuus et al. haben sich 2010 bei der Auswertung ihrer Studienergebnisse auch mit der Kinetik der HSP-Expression und der Erfassbarkeit entsprechender Proteinaktivitäten beschäftigt [27]. In der entsprechenden Studie wurden die Auswirkungen simulierter Tauchgänge auf verschiedene zelluläre Abwehrmoleküle, u. a. HSP70 und HSP90, an menschlichen Endothelzellen untersucht. Die hyperbare Exposition allein führte zu keinem signifikanten Anstieg der HSP70-Spiegel, in Verbindung mit 24 Stunden vorangegangener Hitzeexposition konnte sie jedoch den bereits nach Hitzestress bestehenden Anstieg weiter potenzieren.

Analysen haben gezeigt, dass immunologisch detektierbare HSP70-Spiegel erst verzögert nach 60 bis 90 Minuten auftreten und in den nächsten Stunden noch zunehmen [91]. Dabei können entsprechende Techniken auch zwischen inaktiven Vorstufen und dem letztlich aktiven Protein nicht unterscheiden. Da die Zellkulturen direkt nach Ende einer nur fünf Minuten dauernden Dekompression bereits analysiert wurden, sprechen die Ergebnisse der Studie von Djurhuus für Mechanismen der Verschiebung von durch Hitzestress induziert vorgebildeten HSP70 durch die hyperbare Exposition für sich und nicht erst durch die Dekompression [27]. Insgesamt besteht für die Autoren ein relativ enger Zusammenhang zwischen der Expression von als Abwehrmoleküle gegen Endothelschäden fungierenden Hitzeschockproteinen, der endothelialen NO-Produktion und dem möglichen Endothelschaden nach Dekompression.

Hitzeschockproteine regulieren auch die Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) [1] und haben damit direkten Einfluss auf die Produktion von Sickstoffmonoxid (NO) [26] und damit die Funktion des Endothels. NO spielt eine wichtige Rolle als Signalmolekül und Vasodilatator [2]. Auch ein Zusammenhang zwischen NO-Synthese und Blasenbildung wurde beschrieben. So führte eine Hemmung der NO-Synthese zur verstärkten Blasenbildung bei Ratten, die schnell dekomprimiert wurden [97], während die verstärkte NO-Freisetzung zu einer geringeren Blasenbildung und erhöhten Überlebensrate dieser Tiere nach schneller Dekompression führte [98].

Insgesamt scheinen die Zusammenhänge zwischen HSP-Produktion und –Expression, endothelialer NO-Produktion, Blasenbildung, Endothelschäden und DCS-Symptomatik komplex und nicht eindeutig in den bisherigen Studien abgebildet.
Serum-Spiegel an Hitzeschockproteinen an Tauchern wurden bislang lediglich von Lee et al. in einer Studie von 2009 gemessen [53]. Die Studie verglich HSP72-Spiegel vor und nach verschiedenen tiefen Heliox-Tauchgängen bei trainierten Marinetauchern mit einer Kontrollgruppe und registrierte erhöhte Spiegel in der Gruppe der trainierten Marinetaucher, die jedoch nach tiefen Heliox-Tauchgängen nicht weiter anstiegen. Es blieb unklar, ob die höheren Spiegel durch Präkonditionierung durch vorausgegangene Tauchgänge oder regelmäßiges körperliches Training bedingt waren. Eine akute Erhöhung dieser Stressmarker ließ sich jedenfalls hier nicht beobachten.

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der Studie in dieser Promotionsarbeit in Einklang bringen mit den bisherigen Ergebnissen in der Literatur.
Eine Erhöhung von HSP70 im Serum der hier teilnehmenden Probanden fand innerhalb von zwei Stunden nach Dekompression nicht statt. Keiner der Probanden erlitt eine DCS. Ein klinisch relevanter Dekompressionsstress bestand also nicht. Auch in den beschriebenen Tierversuchen waren bei nicht an DCS erkrankten Tieren in der Regel keine HSP70-Erhöhungen innerhalb weniger Stunden festzustellen gewesen. Auch ein Zusammenhang zwischen der Menge im Blut zirkulierender Blasen und der HSP70-Expression ließ sich bislang in keiner Studie feststellen.
Momentan erscheint HSP70 im Serum kein sensibler Marker zur Beurteilung des akuten Dekompressionsstresses bei (noch) asymptomatischen Tauchern und zur Beurteilung der möglichen DCS-Gefahr zu sein. Einerseits sind akute Spiegel-Erhöhungen in aller Regel nicht vor Auftreten von klinischen Symptomen zu verzeichnen, andererseits können erhöhte Spiegel auch auf vorangegangene tauchunabhängige Stressbelastungen hinweisen. Im Rahmen der Grundlagenforschung über die Genese der DCS geben sie jedoch wichtige Hinweise über die komplexen Mechanismen in der Beteiligung des Endothels.

Alle im Rahmen dieser Studie aus dem Blut der Probanden bestimmten Parameter zeigten keinen Zusammenhang mit dem gemessenen Blasenaufkommen. Ein Hinweis, dass sie möglicherweise dennoch als Marker für Dekompressionstress in Frage kommen, lässt sich aus den Untersuchungsergebnissen nicht ersehen. Keiner der Probanden dieser Studie entwickelte eine DCS. Somit lag in keinem Fall klinisch relevanter Dekompressionsstress vor. Möglicherweise treten signifikante Veränderungen in den hier bestimmten Blutwerten erst bei einer manifesten DCS auf, als empfindliche und sichere Prädiktoren für Dekompressionsstress und eine sich anbahnende DCS scheinen sie jedoch wenig geeignet.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Als Hauptursache der Dekompressionskrankheit (DCS) beim oder nach dem Tauchen wird die Bildung von Inertgasblasen in den Geweben und in der Blutbahn infolge einer Supersaturation von Inertgas beim Wiederauftauchen und der damit verbundenen Druckreduktion gesehen. Die bis heute entwickelten und gebräuchlichen Dekompressionsalgorithmen konnten das DCS-Risiko zwar deutlich reduzieren, aber nicht vollständig ausschalten. Obwohl die alleinige Anwesenheit von Blasen noch nicht automatisch zur Entwicklung von DCS-Symptomen führt, scheint das Risiko der DCS-Entwicklung mit der Menge der Blasen anzusteigen. Dabei werden v. a. vaskuläre Gasblasen für schwere, meist neurologische, DCS-Symptome verantwortlich gemacht. Wenn nur wenig Blasen im Blutkreislauf zu finden sind, ist der Dekompressionsstress und damit das Risiko an einer DCS zu erkranken eher gering.

Fragestellung: Sowohl in theoretischen Berechnungen als auch jüngst im Tiermodell konnte eine Reduktion von Blasenmenge und -wachstum durch Rekompressionen während der Dekompressionsphase gezeigt werden. Hauptziel dieser Arbeit war es daher, die Effekte intermittierender Rekompressionen während der Dekompressionsphase eines Tauchgangs auf das Blasenaufkommen nun auch erstmalig in einer kontrollierten Studie am Menschen zu untersuchen.

Material und Methoden: 29 gesunde Taucher ohne relevanten Rechts-Links-Shunt führten in zufälliger Reihenfolge jeweils zwei unterschiedliche simulierte Tauchgänge in einer trockenen Überdruckkammer bei 500 kPa (entsprechend 40 m Wassertiefe) durch. Es wurde dabei ein experimentelles Dekompressionsprofil mit mehreren zwischenzeitlichen Rekompressionen während der Dekompression mit einem Kontrollprofil nach einem etablierten Bühlmann-Algorithmus verglichen. Mittels Dopplersonografie wurden im Blut zirkulierende Gasblasen in der rechtsventrikulären Ausflussbahn erfasst und quantifiziert. Zur Evaluierung weiterer potenzieller Marker für Dekompressionsstress wurden außerdem

Hitzeschockprotein 70 (HSP 70), Thrombozytenzahl und D-Dimere vor und 120 Minuten nach Ende der Druckkammerschleusungen gemessen und analysiert. Zum Ausschluss einer möglicherweise relevanten Dehydratation erfolgte gleichzeitig die Bestimmung der Serum-Osmolarität.

Ergebnisse: Bei beiden Schleusungsprofilen wurden bei den meisten Probanden Gasblasen detektiert. In beiden Profilen wurden Blasen aller Schweregrade entsprechend der erweiterten Spencer-Kategorie beobachtet. Klinische Zeichen oder Symptome einer DCS fanden sich bei keinem der teilnehmenden Probanden. Das Blasenaufkommen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Profilen.
Es fanden sich keine klinisch relevanten Änderungen von HSP 70, Thrombozytenzahl und D-Dimeren im Blut der Probanden nach den Druckkammerschleusungen. Ein nach dem Experimentalprofil gemessener leichter Abfall der Thrombozytenzahl war zwar statistisch signifikant, aber ebenfalls ohne klinische Relevanz.

Diskussion: Eine zwischenzeitliche Rekompression während der Dekompressionsphase scheint den aktuellen Studienergebnissen nach keinen größeren Einfluss auf das Blasenaufkommen und das Auftreten einer DCS bei Tauchern zu haben. Insgesamt erscheint der Vorteil einer Blasenverkleinerung während der Rekompression mit anschließendem möglicherweise dadurch verlangsamtem Blasenwachstum bei fortgeführter Dekompression eher gering. Die Vorteile können durch die Nachteile einer zwischenzeitlich wieder verstärkten Inertgasaufsättigung der Gewebe und die Gefahr vermehrter paradoxer Gasembolien oder Barotraumata im Bereich von Nasennebenhöhlen und Mittel- sowie Innenohr wieder aufgehoben werden.

Schlussfolgerung: Momentan können gezielte Rekompressionen während der Dekompressionsphase beim Tauchen nicht als generelle Methode zur Reduktion von Blasenbildung bzw. Dekompressionsstress und DCS-Risiko empfohlen werden. Ob und inwieweit Taucher von einem derartigen Vorgehen dennoch profitieren können und welches die optimalen Profile für ein solches Vorgehen sind, muss durch weiterführende Studien ermittelt werden.

6 Literatur

1. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem J. 2001; 357: 593-615.

2. Alp NJ, Channon KM. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24: 413-420.

3. Baj Z, Olszanski R, Majewska E, Konarski M. The effect of air and nitrox divings on platelet activation tested by flow cytometry. Aviat Space Environ Med. 2000; 71: 925-928.

4. Bao XC, Fang YQ, Li C, Yuan HR. [Change of coagulation and fibrinolysis in rabbit model with acute decompression sickness and its mechanism]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2010; 18: 191-194.

5. Barnard EE, Weathersby PK. Blood cell changes in asymptomatic divers. Undersea Biomed Res. 1981; 8: 187-198.

6. Barry PD, Vann RD, Youngblood DA, Peterson RE, Bennett PB. Decompression from a deep nitrogen/oxygen saturation dive--a case report. Undersea Biomed Res. 1984; 11: 387-393.

7. Behnke AR. Decompression sickness following exposure to high pressures. In: Fulton JF (Hrsg). Decompression Sickness. Philadelphia: Saunders; 1951: S. 53-89.

8. Bennett PB, Marroni A, Cronje FJ, Cali-Corleo R, Germonpre P, Pieri M, Bonuccelli C, Leonardi MG, Balestra C. Effect of varying deep stop times and shallow stop times on precordial bubbles after dives to 25 msw (82 fsw). Undersea Hyperb Med. 2007; 34: 399-406.

9. Blatteau JE, Boussuges A, Gempp E, Pontier JM, Castagna O, Robinet C, Galland FM, Bourdon L. Haemodynamic changes induced by submaximal exercise before a dive and its consequences on bubble formation. Br J Sports Med. 2007; 41: 375-379.

10. Blatteau JE, Hugon J, Gempp E, Castagna O, Peny C, Vallee N. Oxygen breathing or recompression during decompression from nitrox dives with a rebreather: effects on intravascular bubble burden and ramifications for decompression profiles. Eur J Appl Physiol. 2012; 112: 2257-2265.

11. Bosco G, Yang ZJ, Di Tano G, Camporesi EM, Faralli F, Savini F, Landolfi A, Doria C, Fano G. Effect of in-water oxygen prebreathing at different depths on decompression-induced bubble formation and platelet activation. J Appl Physiol. 2010; 108: 1077-1083.

12. Boussuges A, Succo E, Juhan-Vague I, Sainty JM. Activation of coagulation in decompression illness. Aviat Space Environ Med. 1998; 69: 129-132.

13. Boycott AE, Damant GC, Haldane JS. The Prevention of Compressed-air Illness. J Hyg (Lond). 1908; 8: 342-443.

14. Brubakk AO. The effect of bubbles on the living body. SPUMS J. 1999; 29: 221-227.

15. Brubakk AO, Eftedal OS, Wisloff U. Endothelium and diving. In: Aird WC (Hrsg). Endothelial biomedicine. Cambridge: Cambridge University Press; 2007: S. 497-505.

16. Brubakk AO, Mollerlokken A. Review Article: The role of intra-vascular bubbles and the vascular endothelium in decompression sickness. Diving Hyperb Med. 2009; 39: 162-169.

17. Buehlmann AA. Das Rechenmodell ZH-L16A. In: Tauchmedizin. 4th ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1995: S. 85-88.

18. Buehlmann AA. Dekompressionstabellen. In: Tauchmedizin. 4th ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1995: S. 109-118.

19. Butler BD, Hills BA. The lung as a filter for microbubbles. J Appl Physiol. 1979; 47: 537-543.

20. Butler BD, Hills BA. Transpulmonary passage of venous air emboli. J Appl Physiol. 1985; 59: 543-547.

21. Butler BD, Katz J. Vascular pressures and passage of gas emboli through the pulmonary circulation. Undersea Biomed Res. 1988; 15: 203-209.

22. Conkin J, Foster PP, Powell MR, Waligora JM. Relationship of the time course of venous gas bubbles to altitude decompression illness. Undersea Hyperb Med. 1996; 23: 141-149.

23. DAN. Report on Decompression Illness, Diving Fatalities and Project Dive Exploration. The DAN Annual Review of Recreational SCUBA Diving Injuries and Fatalities based on 2002 Data. Durham, NC: Divers Alert Network; 2004: S. 77-87.

24. DAN. Report on Decompression Illness, Diving Fatalities and Project Dive Exploration. The DAN Annual Review of Recreational SCUBA Diving Injuries and Fatalities based on 2003 Data. Durham, NC: Divers Alert Network; 2005: S. 67-83.

25. DAN. Annual Diving Report - 2006 Edition. Report on Decompression Illness, Diving Fatalities and Project Dive Exploration. The DAN Annual Review of Recreational SCUBA Diving Injuries and Fatalities based on 2004 Data. Durham, NC: Divers Alert Network; 2006: S. 43-58.

26. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. Diabetes. 2006; 55: 496-505.

27. Djurhuus R, Nossum V, Lundsett N, Hovin W, Svardal AM, Havnes MB, Fismen L, Hjelde A, Brubakk AO. Simulated diving after heat stress potentiates the induction of heat shock protein 70 and elevates glutathione in human endothelial cells. Cell Stress Chaperones. 2010; 15: 405-414.

28. Domoto H, Nakabayashi K, Hashimoto A, Suzuki S, Kitamura T. Decrease in platelet count during saturation diving. Aviat Space Environ Med. 2001; 72: 380-384.

29. Douglas JD, Milne AH. Decompression sickness in fish farm workers: a new occupational hazard. BMJ. 1991; 302: 1244-1245.

30. Eckenhoff RG, Olstad CS, Carrod G. Human dose-response relationship for decompression and endogenous bubble formation. J Appl Physiol. 1990; 69: 914-918.

31. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. Decompression sickness: clinical manifestations. In: Diving and Subaquatic Medicine. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1992: S. 159-178.

32. Eldridge MW, Dempsey JA, Haverkamp HC, Lovering AT, Hokanson JS. Exercise-induced intrapulmonary arteriovenous shunting in healthy humans. J Appl Physiol. 2004; 97: 797-805.

33. Epstein PS, Plesset MS. On the stability of gas bubbles in liquid-gas solutions. J Chem Phys 1950; 18: 1505-1509.

34. Ersson A, Linder C, Ohlsson K, Ekholm A. Cytokine response after acute hyperbaric exposure in the rat. Undersea Hyperb Med. 1998; 25: 217-221.

35. Flynn ET. Decompression sickness. In: Camporesi EM, Bunker A (Hrsg). Hyperbaric oxygen therapy. Bethesda, Maryland: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 1988: S. 35-37.

36. Francis TJ, Pezeshkpour GH, Dutka AJ, Hallenbeck JM, Flynn ET. Is there a role for the autochthonous bubble in the pathogenesis of spinal cord decompression sickness? J Neuropathol Exp Neurol. 1988; 47: 475-487.

37. Gernhardt ML. Development and evaluation of a decompression stress index based on tissue bubble dynamics [PhD Dissertation]: University of Pennsylvania; 1991: 257-267.

38. Gernhardt ML. Development and evaluation of a decompression stress index based on tissue bubble dynamics [PhD Dissertation]: University of Pennsylvania; 1991: 284-291.

39. Gernhardt ML, NASA Johnson Space Center, Houston, Texas: Persönliche Mitteilung, 2012.

40. Goodhill V. Sudden deafness and round window rupture. Laryngoscope. 1971; 81: 1462-1474.

41. Hackbusch W, Schwarz H, Zeidler E. Teubner-Taschenbuch der Mathematik: Teil I. Stuttgart - Leipzig: B.G. Teubner; 1996: S. 78-101, 1032-1059, 1067-1070.

42. Harrah JD, O'Boyle PS, Piantadosi CA. Underutilization of echocardiography for patent foramen ovale in divers with serious decompression sickness. Undersea Hyperb Med. 2008; 35: 207-211.

43. Hartig F, Universitätsklinik Innsbruck: Persönliche Mitteilung, 2012.

44. Huang KL, Wu CP, Chen YL, Kang BH, Lin YC. Heat stress attenuates air bubble-induced acute lung injury: a novel mechanism of diving acclimatization. J Appl Physiol. 2003; 94: 1485-1490.

45. James T, Francis R, Mitchell SJ. Pathophysiology of decompression sickness. In: Brubakk AO, Neuman TS (Hrsg). Bennett and Elliott's physiology and medicine of diving. 5th ed. London: Saunders; 2003: S. 530-556.

46. Kampen J, Koch A, Struck N, Heine L, Tetzlaff K. Simultane transthorakale Echokardiographie und transkranielle Dopplersonographie mit Ultraschallkontrastmittel zum Nachweis eines persistenten Foramen ovale in der Tauchmedizin. Ultraschall Med. 2001; 22: 32-38.

47. Kern R. Dekompressionserkrankung. In: Klingmann C, Tetzlaff K (Hrsg). Moderne Tauchmedizin. Stuttgart: Gentner; 2007: S. 153-179.

48. Koch AE, Kampen J, Tetzlaff K, Reuter M, McCormack P, Schnoor PW, Struck N, Heine L, Prytulla I, Rieckert H. Incidence of abnormal cerebral findings in

the MRI of clinically healthy divers: role of a patent foramen ovale. Undersea Hyperb Med. 2004; 31: 261-268.

49. Koteng S, Reinertsen RE, Eftedal OS, Koteng O, Brubakk AO. The relation between decompression speed and oxygen tension on bubble formation. Undersea Hyperb Med. 1994; 21: 19-20.

50. Kregel KC. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. J Appl Physiol. 2002; 92: 2177-2186.

51. Kuroiwa K. The functional and biochemical changes of platelets in experimental decompression sickness of rabbits. Bull Tokyo Med Dent Univ. 1984; 31: 73-84.

52. Laurie SS, Yang X, Elliott JE, Beasley KM, Lovering AT. Hypoxia-induced intrapulmonary arteriovenous shunting at rest in healthy humans. J Appl Physiol. 2010; 109: 1072-1079.

53. Lee HC, Chen YS, Kang BH, Wan FJ, Chang LP, Huang KL. Serum heat shock protein after simulated deep diving in Navy divers. Chin J Physiol. 2009; 52: 295-298.

54. Ljubkovic M, Dujic Z, Mollerlokken A, Bakovic D, Obad A, Breskovic T, Brubakk AO. Venous and arterial bubbles at rest after no-decompression air dives. Med Sci Sports Exerc. 2011; 43: 990-995.

55. Lovering AT, Romer LM, Haverkamp HC, Pegelow DF, Hokanson JS, Eldridge MW. Intrapulmonary shunting and pulmonary gas exchange during normoxic and hypoxic exercise in healthy humans. J Appl Physiol. 2008; 104: 1418-1425.

56. Lovering AT, Stickland MK, Amann M, Murphy JC, O'Brien MJ, Hokanson JS, Eldridge MW. Hyperoxia prevents exercise-induced intrapulmonary arteriovenous shunt in healthy humans. J Physiol. 2008; 586: 4559-4565.

57. Lovering AT, Elliott JE, Beasley KM, Laurie SS. Pulmonary pathways and mechanisms regulating transpulmonary shunting into the general circulation: an update. Injury. 2010; 41 Suppl 2: S16-23.

58. Marroni A, Bennett PB, Cronje FJ, Cali-Corleo R, Germonpre P, Pieri M, Bonuccelli C, Balestra C. A deep stop during decompression from 82 fsw (25 m) significantly reduces bubbles and fast tissue gas tensions. Undersea Hyperb Med. 2004; 31: 233-243.

59. Martin KJ, Nichols G. Observations on platelet changes in man after simulated diving. Aerosp Med. 1972; 43: 827-830.

60. McInnes S, Edmonds C, Bennett M. The relative safety of forward and reverse diving profiles. Undersea Hyperb Med. 2005; 32: 421-427.

61. Medby C, Bye A, Wisloff U, Brubakk AO. Heat shock increases survival in rats exposed to hyperbaric pressure. 2008; 38: 189-193.

62. Mollerlokken A, Gutvik C, Berge VJ, Jorgensen A, Loset A, Brubakk AO. Recompression during decompression and effects on bubble formation in the pig. Aviat Space Environ Med. 2007; 78: 557-560.

63. Montcalm-Smith E, Caviness J, Chen Y, McCarron RM. Stress biomarkers in a rat model of decompression sickness. Aviat Space Environ Med. 2007; 78: 87-93.

64. Moon RE, Fawcett TA, Exposito AJ, Camporesi EM, Bennett PB, Holthaus J. Platelet count in deep saturation diving. Undersea Biomed Res. 1992; 19: 279-286.

65. Morimoto RI. Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes. Science. 1993; 259: 1409-1410.

66. Nishi RY, Kisman KE, Eatock BC. Assessment of decompression profiles and divers by Doppler ultrasonic monitoring. In: Bachrach AJ, Matzen MM (Hrsg). Underwater physiology VII: Proceedings of the seventh symposium on underwater physiology. Bethesda, MD: Undersea Medical Society; 1981: S. 717-727.

67. Nishi RY. Doppler evaluation of decompression tables. In: Lin YC, Shida KK (Hrsg). Man in the sea. San Pedro: Best Publishing; 1990: S. 297-316.

68. Nishi RY, Brubakk AO, Eftedal OS. Bubble detection. In: Brubakk AO, Neuman TS (Hrsg). Bennett and Elliot‘s physiology and medicine of diving. 5th ed. London: Saunders; 2003: S. 501-529.

69. Nishida T, Matsura T, Nakada J, Togawa A, Kai M, Sumioka I, Minami Y, Inagaki Y, Ishibe Y, Ito H, Ohta Y, Yamada K. Geranylgeranylacetone protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity by inducing heat shock protein 70. Toxicology. 2006; 219: 187-196.

70. Olszanski R, Radziwon P, Baj Z, Kaczmarek P, Giedrojc J, Galar M, Kloczko J. Changes in the extrinsic and intrinsic coagulation pathways in humans after decompression following saturation diving. Blood Coagul Fibrinolysis. 2001; 12: 269-274.

71. Olszanski R, Radziwon P, Piszcz J, Jarzemowski J, Gosk P, Bujno M, Schenk JF. Activation of platelets and fibrinolysis induced by saturated air dives. Aviat Space Environ Med. 2010; 81: 585-588.

72. Olszanski R, Radziwon P, Siermontowski P, Lipska A, Laszczynska J, Van Damme-Ostapowicz K, Korsak J, Bujno M, Gosk P, Schenk JF. Trimix instead of air, decreases the effect of short-term hyperbaric exposures on platelet and fibrinolysis activation. Adv Med Sci. 2010; 55: 313-316.

73. Philp RB, Ackles KN, Inwood MJ, Livingstone SD, Achimastos A, Binns-Smith M, Radomski MW. Changes in the hemostatic system and in blood and urine chemistry of human subjects following decompression from a hyperbaric environment. Aerosp Med. 1972; 43: 498-505.

74. Philp RB. A review of blood changes associated with compression-decompression: relationship to decompression sickness. Undersea Biomed Res. 1974; 1: 117-150.

75. Philp RB, Bennett PB, Andersen JC, Fields GN, McIntyre BA, Francey I, Briner W. Effects of aspirin and dipyridamole on platelet function, hematology, and blood chemistry of saturation divers. Undersea Biomed Res. 1979; 6: 127-146.

76. Pontier JM, Blatteau JE, Vallee N. Blood platelet count and severity of decompression sickness in rats after a provocative dive. Aviat Space Environ Med. 2008; 79: 761-764.

77. Pontier JM, Jimenez C, Blatteau JE. Blood platelet count and bubble formation after a dive to 30 msw for 30 min. Aviat Space Environ Med. 2008; 79: 1096-1099.

78. Powell MR, Spencer MP, von Ramm O. Ultrasonic surveillance of decompression. In: Bennett PB, Elliott DH (Hrsg). The Physiology and Medicine of Diving. 3rd ed. San Pedro, CA: Best Publishing; 1982: S. 404-434.

79. Sawatzky KD, Nishi RY. Intravascular Doppler-detected bubbles and decompression sickness. Undersea Biomed Res. 1990; 17 (suppl): 34-35.

80. Sawatzky KD. The relationship between intravascular Doppler-detected gas bubbles and decompression sickness after bounce diving in humans [MSc Dissertation]. Toronto: York University; 1991: 49-69.

81. Spencer MP, Johanson DC. Investigation of new principles for human decompression schedules using the Doppler ultrasonic blood bubble detector. Technical Report ONR Contract N00014-73-C-0094. Seattle, WA: Institute of Environmental Medicine and Physiology; 1974: S. 28-31.

82. Stendel R, Gramm HJ, Schroder K, Lober C, Brock M. Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. Anesthesiology. 2000; 93: 971-975.

83. Stickland MK, Welsh RC, Haykowsky MJ, Petersen SR, Anderson WD, Taylor DA, Bouffard M, Jones RL. Intra-pulmonary shunt and pulmonary gas exchange during exercise in humans. J Physiol. 2004; 561: 321-329.

84. Su CL, Wu CP, Chen SY, Kang BH, Huang KL, Lin YC. Acclimatization to neurological decompression sickness in rabbits. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004; 287: R1214-1218.

85. Tanoue K, Mano Y, Kuroiwa K, Suzuki H, Shibayama M, Yamazaki H. Consumption of platelets in decompression sickness of rabbits. J Appl Physiol. 1987; 62: 1772-1779.

86. Tikuisis P, Gerth WA. Decompression theory. In: Brubakk AO, Neuman TS (Hrsg). Bennett and Elliot's physiology and medicine of diving. 5th ed. London: Saunders; 2003: S. 419-450.

87. Tolson JK, Dix DJ, Voellmy RW, Roberts SM. Increased hepatotoxicity of acetaminophen in Hsp70i knockout mice. Toxicol Appl Pharmacol. 2006; 210: 157-162.

88. Van Liew HD, Hlastala MP. Influence of bubble size and blood perfusion on absorption of gas bubbles in tissues. Respir Physiol. 1969; 7: 111-121.

89. Vik A, Brubakk AO, Hennessy TR, Jenssen BM, Ekker M, Slordahl SA. Venous air embolism in swine: transport of gas bubbles through the pulmonary circulation. J Appl Physiol. 1990; 69: 237-244.

90. Vik A, Jenssen BM, Eftedal O, Brubakk AO. Relationship between venous bubbles and hemodynamic responses after decompression in pigs. Undersea Hyperb Med. 1993; 20: 233-248.

91. Wagner M, Hermanns I, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. Induction of stress proteins in human endothelial cells by heavy metal ions and heat shock. Am J Physiol. 1999; 277: L1026-1033.

92. Ward CA, McCullough D, Fraser WD. Relation between complement activation and susceptibility to decompression sickness. J Appl Physiol. 1987; 62: 1160-1166.

93. Ward CA, Weathersby PK, McCulloch D. Identification of individuals susceptible to decompression sickness. In: Bove AA, Bachrach AJ, Greenbaum LJ (Hrsg). Underwater and Hyperbaric Physiology IX. Bethesda, MD: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 1987: S. 239-247.

94. Wienke BR. Reduced gradient bubble model. Int J Biomed Comput. 1990; 26: 237-256.

95. Wilmshurst P, Bryson P. Relationship between the clinical features of neurological decompression illness and its causes. Clin Sci (Lond). 2000; 99: 65-75.

96. Winkler BE, Koch A, Schoeppenthau H, Ludwig T, Tetzlaff K, Hartig F, Kaehler W, Koehler A, Kanstinger A, Ciscato W, Muth CM. Effects of FLIRT on bubble growth in man. Int J Sports Med. 2012; 33: 903-908.

97. Wisloff U, Richardson RS, Brubakk AO. NOS inhibition increases bubble formation and reduces survival in sedentary but not exercised rats. J Physiol. 2003; 546: 577-582.

98. Wisloff U, Richardson RS, Brubakk AO. Exercise and nitric oxide prevent bubble formation: a novel approach to the prevention of decompression sickness? J Physiol. 2004; 555: 825-829.

99. Workman RD. Calculation of air saturation decompression tables. Res Rep 11-57. Rep US Navy Exp Diving Unit. 1957: 1-16.

100. Workman RD. Calculation of decompression schedules for nitrogen--oxygen and helium- oxygen dives. Res Rep 6-65. Rep US Navy Exp Diving Unit. 1965: 1-33.

7 Anhang

7.1 Danksagung

Ich möchte mich bei all denjenigen bedanken, die an dieser Studie und Arbeit mitgewirkt und zu ihrer erfolgreichen Beendigung beigetragen haben.

Zunächst gilt mein Dank allen Tauchern, die sich als freiwillige Probanden zur Verfügung gestellt haben und damit weder Kosten noch Mühen gescheut haben, wiederholt lange (und damit teilweise kostenintensive) Anreisen und anstrengende Tagesabläufe auf sich zu nehmen, um einen Beitrag zu dieser Studie zu leisten.

Ganz besonders möchte ich mich bei PD Dr. med. Claus-Martin Muth bedanken für seine Bereitschaft diese Arbeit an die Universitätsklinik Ulm zu bringen, dort geduldig zu betreuen und trotz anfangs widerer Umstände daran festzuhalten. Seine Beratung, konstruktive Kritik und fachliche Kompetenz waren für mich von wichtiger Bedeutung.

Mein besonderer Dank gilt ebenfalls Dr. med. Bernd Winkler, der die Idee zu dieser Promotionsarbeit hatte, diese Studie verantwortlich mitbetreute und mir mit konstruktiver Kritik und Beratung stets zur Seite stand.

Ausgesprochen hoher Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Druckkammerzentrums der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau, die motiviert und unentgeltlich die Schleusungen, Aufenthalte und Untersuchungen der Probanden in Murnau engagiert, kompetent und sicher betreut haben, allen voran Andreas Kanstinger, dem technischen Leiter des Druckkammerzentrums und Leiter des Pflegepersonals, der mit fachlicher Expertise die Schleusungsprofile mitberechnete und für den sicheren und reibungslosen Ablauf der Druckkammerschleusungen sorgte.

Großer Dank gebührt auch Dr. med. Thomas Ludwig vom Zentrum für Innere Medizin in Garmisch-Partenkirchen und Murnau für die regelmäßigen und kompetenten Echokardiografien, die er über insgesamt viele Stunde in seiner Freizeit unentgeltlich für uns durchgeführt hat, und Dr. med. Frank Hartig von der Abteilung für Innere Medizin der Universitätsklinik Innsbruck sowie PD Dr. Andrea Köhler für die kompetente Auswertung der dopplersonografischen Befunde und ihr effektives Mitwirken bei der Rekrutierung von Probanden.

Weiterer Dank gilt den Mitarbeitern der Medienabteilung der BGU Murnau, Dirk Schäfer und Christian Podolski, die immer wieder, teilweise im letzten Moment, bei technischen Fragestellungen und Problemen im Zusammenhang mit der Datenaufzeichnung und –gewinnung schnelle Abhilfe leisteten, und den Mitarbeitern des Labor-Teams der BGU Murnau für die schnelle und kompetente Aufbereitung und Analyse der Blutproben, auch wenn – wie bei einem Trauma-Zentrum wie der BGU Murnau nicht ungewöhnlich – mal wieder viel notfallbedingte Akutarbeit parallel zu leisten war.

Ich danke nachdrücklich auch der ärztlichen und Verwaltungs- bzw. kaufmännischen Leitung der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau für die unentgeltliche Bereitstellung von Räumlichkeiten, Verpflegung, preiswerten Unterkünften, der Druckkammer, des Personals sowie der Materialien und Arbeitsleistungen im Zusammenhang mit der Studie. Ohne diese Unterstützung wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen.

Auch dem Team des Schifffahrtmedizinischen Instituts der Marine in Kiel-Kronshagen möchte ich meinen Dank aussprechen, insbesondere PD Dr. med. Andreas Koch, für die Durchführung der Voruntersuchungen auf PFO und die in Zusammenarbeit mit Dr. rer. nat. Wataru Kähler durchgeführten Serum-Analysen auf HSP 70.

Nicht zuletzt gebührt AquaMed Dank für die medizinische Assistenz und zusätzliche versicherungstechnischen Absicherung.

7.2 Curriculum vitae

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.