



Originaldokument in englischer Sprache
Deutsche Übersetzung: Prof. Dr. Ottaviano Tapparo
Zahnarzt für Naturheilkunde und Immunotoxikologie

Internationales Wissenschaftliches Komitee für Ozontherapie ISCO3. ISCO3/EPI/00/04.

Mögliche Anwendung von Ozon bei SARS-CoV-2 / COVID-19

Offizielles Gutachten des Internationalen Wissenschaftlichen Komitees für Ozontherapie (ISCO3).
ISCO3/EPI/00/04 (14. März 2020). Genehmigt von ISCO3 am 13/03/2020.

Originalverfasser des Papiers: Adriana Schwartz, wissenschaftliche Sekretärin der ISCO3,
Gregorio Martínez-Sánchez, Präsident der ISCO3.

Inhaltsverzeichnis

Haftungsausschluss	2
Abkürzungen / Acronyme	3
Zusammenfassung	4
Schlüsselwörter	5
Einführung	5
Desinfektion der Umgebung	7
Empfohlene Behandlungen	11
Geräte (Ozongeneratoren und Einwegartikel)	11
Abschliessende Anmerkungen	12
Literaturangaben	13



Haftungsausschluss

Die ISCO3-Dokumente sind Empfehlungen, die zu einer Quelle der Anleitung und Referenz für alle diejenigen werden können, die Ozontherapie praktizieren. Es liegt jedoch an jedem Ozontherapeuten, seinem eigenen klinischen Urteilsvermögen bei der Umsetzung der Empfehlungen der ISCO3 zu folgen.

Alle technischen Veröffentlichungen von ISCO3 oder unter dem Namen von ISCO3, einschließlich der Verfahrensregeln, Sicherheitsverfahren und aller anderen technischen Informationen, die in solchen Veröffentlichungen enthalten sind, wurden aus Quellen bezogen, die als zuverlässig erachtet werden, und basieren auf technischen Informationen und Erfahrungen, die zum Zeitpunkt ihrer Herausgabe von Mitgliedern von ISCO3 und anderen zur Verfügung stehen.

Während ISCO3 seinen Mitgliedern die Bezugnahme auf seine Publikationen oder deren Verwendung empfiehlt, ist eine solche Bezugnahme auf die Publikationen von ISCO3 oder deren Verwendung durch seine Mitglieder oder Dritte rein freiwillig und nicht bindend. ISCO3 oder ihre Mitglieder geben daher keine Garantie für die Ergebnisse und übernehmen keine Haftung oder Verantwortung im Zusammenhang mit der Bezugnahme auf oder der Nutzung von Informationen oder Vorschlägen, die in den Veröffentlichungen von ISCO3 enthalten sind.

ISCO3 hat keinerlei Kontrolle über die Erfüllung oder Nicht-Erfüllung, Fehlinterpretation, ordnungsgemäße oder unsachgemäße Nutzung der in den Veröffentlichungen von ISCO3 enthaltenen Informationen oder Vorschläge durch natürliche oder juristische Personen (einschließlich ISCO3-Mitglieder) und ISCO3 lehnt ausdrücklich jegliche Haftung in diesem Zusammenhang ab.

Die Veröffentlichungen von ISCO3 werden regelmäßig überprüft, und den Nutzern wird empfohlen, die neueste Ausgabe zu beziehen.

Die einzige offizielle Version dieses Dokuments wird in englischer Sprache veröffentlicht.

Hinweis: Das Papier "Potenzielle Nutzung von Ozon in SARS-CoV-2 / COVID-19" wurde von der ISCO3 unter Berücksichtigung von drei Schlüsselpunkten entworfen, diskutiert und genehmigt:

1. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO), eine Sonderorganisation der Vereinten Nationen, deren Mandat die öffentliche Gesundheit ist, hat offiziell anerkannt, dass "derzeit keine Impfstoffe oder spezifischen pharmazeutischen Behandlungen für COVID-19 zur Verfügung stehen". **(1)**
2. Um diese Pandemie zu bekämpfen, hat die WHO die Länder aufgefordert, "dringend und aggressiv zu handeln"; und sie hat erklärt, dass "dies nicht nur eine Krise der öffentlichen Gesundheit ist, sondern eine Krise, die jeden Sektor betrifft - daher muss jeder Sektor und jeder Einzelne in den Kampf einbezogen werden". **(2)** Daher will die ISCO3 als Teil des Weltgesundheitssektors in den Kampf gegen diese Pandemie einbezogen werden.
3. Da es keine "Impfstoffe oder spezifische pharmazeutische Behandlungen" gibt, bietet dieses Papier einen Beitrag zur Bekämpfung des Coronavirus und schlägt den möglichen Einsatz der Ozontherapie als komplementäre Therapie vor, die ausschließlich auf den verfügbaren wissenschaftlichen Daten basiert, wie es in diesem Papier ausführlich dargestellt wird.



Abkürzungen / Acronyme

- ACE2: Angiotensin-umwandelndes Enzym 2.
CDC: Zentren für Krankheitsbekämpfung und -prävention (USA).
COVID-19: Coronavirus - Erkrankung - 19.
CT: Computertomographie.
EBOO: Extrakorporale Blutoxygenierungs-Ozonierung.
EPA: Umweltschutzbehörde (USA).
FDA: Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (USA).
GSH: Glutathion
HSP: Hitzeschock-Proteine.
MAH: Große Eigenblutbehandlung.
MiAH: Variante der Kleinen Eigenblutbehandlung.
MSCs: Mesenchymale Stammzellen.
O3SS: Ozonisierte Kochsalzlösung.
OSHA: Umweltsicherheit und Gesundheits - Verwaltungbehörde (USA).
SARS-CoV-2: Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.
UC: Nabelschnur.
WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Vorschlag, wie man dieses Papier zitieren kann:

ISCO3. Mögliche Verwendung von Ozon bei SARS-CoV-2 / COVID-19. Madrid, 2020.
Internationales Wissenschaftliches Komitee für Ozontherapie www.isco3.org (zugänglich am XX/XX/XX).



Zusammenfassung

Das Auftreten des schweren akuten respiratorischen Syndroms Coronavirus 2 (SARS-CoV-2; vorläufig als 2019 neuartiges Coronavirus oder 2019-nCoV bezeichnet) in China Ende 2019 hat einen großen globalen Ausbruch verursacht und ist ein großes Problem für die öffentliche Gesundheit. Die COVID-19 wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als "Pandemie" bezeichnet. Die neuesten offiziellen und verfügbaren Daten vom 12. März 2020 haben gezeigt, dass der WHO inzwischen fast 125.000 Fälle aus 118 Ländern und Gebieten gemeldet wurden. In den letzten zwei Wochen ist die Zahl der außerhalb Chinas gemeldeten Fälle fast um das 13-fache gestiegen, und die Zahl der betroffenen Länder hat sich fast verdreifacht. **(3)** 4.291 Menschen haben ihr Leben (...) verloren; wir erwarten, dass die Zahl der Erkrankungs- und Todesfälle und die Zahl der betroffenen Länder in den kommenden Tagen und Wochen noch weiter ansteigen werden. **(2)**

In diesem Papier soll **"die potenzielle Ozonanwendung, die als ergänzende Therapie dient"**, bei der Behandlung von COVID-19 untersucht werden. In den wissenschaftlichen Datenbanken wurde nach Begriffen der Evidenzerfassung (Ozon, SARS-CoV-2 und COVID-19) gesucht.

Ozon kann bei der Desinfektion von viral kontaminierten Umgebungen eingesetzt werden. Seine maximale antivirale Wirksamkeit erfordert eine kurze Zeit hoher Luftfeuchtigkeit (>90% relative Luftfeuchtigkeit) nach Erreichen der Spitzenkonzentration des Ozongases (20 - 25 ppm, 39-49 mg/m³). Als Gas kann es alle Bereiche innerhalb eines Raumes durchdringen, einschließlich Spalten, Einbauten, Stoffen, Krankenzimmer, öffentliche Verkehrsmittel, Hotelzimmer, Kreuzfahrtschiffskabine, Büros usw. und unter Oberflächen von Möbeln, und zwar viel effizienter als manuell aufgetragene Flüssigkeitssprays und Aerosole.

Die zu behandelnde Umgebung muss aufgrund der relativen inhalatorischen Toxizität von Ozon frei von Menschen und Tieren sein.

Die systemische Ozontherapie kann bei SARS-CoV-2 **"potenziell"** nützlich sein. Die Rationalität und der Wirkungsmechanismus wurden bereits bei anderen Virusinfektionen klinisch nachgewiesen und haben sich in Forschungsstudien als sehr wirksam erwiesen. Der Wirkungsmechanismus wird durch

- 1) Die Induktion der Anpassung an oxidativen Stress, also eine Wiederausgleichung des zellulären Redox-Zustandes, erreicht.
- 2) Die Induktion von IFN-gamma und proinflammatorischen Zytokinen.
- 3) Die Erhöhung des Blutflusses und der Gewebeoxygenierung zu den lebenswichtigen Organen.
- 4) Es hat die potentielle Wirkung einer Autovakzine, wenn es in Form einer kleinen Eigenbluttherapie verabreicht wird.

Die empfohlenen Verabreichungswege sind:

- Große Eigenbluttherapie (MAH),
- ozonisierte Kochsalzlösung (O₃SS),
- extrakorporale Blutoxygenierungs-Ozonierung (EBOO) und
- eine Variante der kleinen Eigenbluttherapie (MiAH).

Das klinische Protokoll sollte mit den Standarddosen und -verfahren, wie sie in der Madrider Erklärung zur Ozontherapie definiert sind, befolgt werden. Es handelt sich um eine komplementäre Therapie, denn



während des infizierten Patienten weiterhin mit allopathischer Medizin behandelt wird, erhält er gleichzeitig die Behandlung, die in diesem Papier vorgeschlagen wird.

Derzeit werden in China mindestens drei klinische Studien unter Verwendung der großen Eigenbluttherapie durchgeführt, und es werden weitere klinische Studien und Daten benötigt, um die Wirksamkeit der Ozontherapie als ergänzende Therapie bei COVID-19-Erkrankungen zu bestätigen.

Schlüsselwörter

Ozon, Ozon Therapie, COVID-19, SARS-CoV-2, Ozonisierte Kochsalzlösung, große Eigenblutbehandlung.

Einführung

Coronaviren sind wichtige menschliche und tierische Krankheitserreger. Ende 2019 wurde ein neuartiges Coronavirus als Ursache für eine Häufung von Lungenentzündungen in Wuhan (Provinz Hubei in China) identifiziert und verursachte einen großen globalen Ausbruch, der ein großes Problem für die öffentliche Gesundheit darstellt. (4) Es verbreitete sich rasch und führte zu einer Epidemie in ganz China, wobei weltweit sporadische Fälle gemeldet wurden. Im Februar 2020 bezeichnete die Weltgesundheitsorganisation die Krankheit als COVID-19, was für Coronavirus-Krankheit 2019 steht. (5) Das Virus, das COVID-19 verursacht, wird als Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) mit schwerem akuten respiratorischen Syndrom bezeichnet; zuvor wurde es als 2019-nCoV bezeichnet. SARS-CoV-2 ist eng verwandt mit zwei bei der Fledermaus vorkommenden Coronaviren des schweren akuten respiratorischen Syndroms, Fledermaus-SL-CoVZC45 und Fledermaus-SL-CoVZXC21, insbesondere BetaCoV/Fledermaus/Yunnan/RaTG13/2013 sind dem menschlichen SARS-CoV-2. (6) ähnlich. Es hat sich gezeigt, dass es eine große genetische Vielfalt und eine rasche Evolution aufweist. (7)

SARS-CoV-2 wird durch Übertragung von Mensch zu Mensch durch Tröpfchen über die Atemluft oder direkten Kontakt verbreitet, und die Infektion hat eine mittlere Inkubationszeit von schätzungsweise 6,4 Tagen und eine Grundreproduktionszahl von 2,24 - 3,58 Tagen. (4) Unter den Patienten mit einer durch SARS-CoV-2 verursachten Lungenentzündung war Fieber das häufigste Symptom, gefolgt von Husten, Unwohlsein und trockenem Husten in der prodromalen Phase. (8) Bilaterale Lungenbeteiligung mit Mattglatrübung (auch als GGO bezeichnet) -*GGO ist ein radiologischer Befund in CT-Scans. Es wird als ein Bereich mit trüber Opazität erscheinen, der die darunter liegenden Lungengefäße oder Bronchialstrukturen auf Ihrer Lunge nicht verdeckt.* - war der häufigste Befund von Computertomographie (CT)-Bildern des Brustkorbs. Die CT-Bilder zeigten eine Progression im Frühstadium der Erkrankung. (9)

Es gibt derzeit keine antiviralen Medikamente, die von der US *Food and Drug Administration* (FDA), der spanischen Arzneimittelbehörde und Gesundheitsprodukte (AEMPS) oder der italienischen Arzneimittelbehörde zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 zugelassen sind. Nach unserem Wissen sind bisher in keinem Land der Welt antivirale Medikamente zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 zugelassen worden.



Dieser Punkt wurde von der WHO offiziell bestätigt: "Zurzeit gibt es keine Impfstoffe oder spezifischen pharmazeutischen Behandlungen für COVID-19". (1)

Einige *In-Vitro*- oder *In-Vivo*-Studien deuten auf eine potenzielle therapeutische Aktivität von Substanzen gegen verwandte Coronaviren hin, aber es liegen keine Daten aus Beobachtungsstudien oder randomisierten kontrollierten Studien am Menschen vor, die eine Empfehlung von Präparaten, die zu Studienzwecken gegeben wurden, für Patienten mit bestätigtem oder vermutetem COVID-19 zum jetzigen Zeitpunkt unterstützen würden.

Von Remdesivir, einem antiviralen Medikament, das zu Studienzwecken gegeben wurde, wurde eine in-vitro-Aktivität gegen SARS-CoV-2 berichtet. **(10)** Eine kleine Anzahl von Patienten mit COVID-19 hat intravenöses Remdesivir als "compassionate use" außerhalb einer klinischen Studie erhalten. In China wurde eine randomisierte plazebokontrollierte klinische Studie mit Remdesivir zur Behandlung von stationären Patienten mit Lungenentzündung und COVID-19 durchgeführt. Die randomisierte, offene Studie mit der Kombination Lopinavir-Ritonavir, Duranavir, Danoprevir, Cobisistat, Anti-CD147 Humanisiertes Meplazumab, Eculizumab, Bevacizumab, rekombinantes humanes Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (rhACE2), NK-Zellen, mesenchymale Stammzellen (MSC) von der Nabelschnur (umbilical cord/UC), Immunglobuline, Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Regulatoren Fingolimod, Hydroxy-Chloroquin wurde durchgeführt. Die intravenöse Behandlung von Vitamin C, Vitamin D, INF- beta, Glukokortikoiden, **ozonisierte Eigenbluttherapie** (dies ist eine der vielen Anwendungen, die ohne bisher gesicherten verfügbaren Daten versucht wurden), auch Mittel der Traditionellen Chinesischen Medizin und andere Behandlungen wurden bei hospitalisierten Patienten mit Lungenentzündung und COVID-19 in China durchgeführt, aber bisher liegen keine Ergebnisse vor. Klinische Studien zu anderen potenziellen Therapeutika für COVID-19 sind in Planung. **(11,12)**

Zusätzlich zur Virusverbreitung über die Atemwege kann SARS-CoV im Darmtrakt, in den Nieren und Schweißdrüsen über Kot, Urin und Schweiß ausgeschieden werden und so zur Virusübertragung führen. **(13)** Das Angiotensin-umwandelnde Enzym 2 (ACE2) dient sehr wahrscheinlich als Bindestelle für SARS-CoV-2, den Stamm, der an der aktuellen COVID-19-Epidemie beteiligt ist, ähnlich wie der Stamm SARS-CoV, der an der SARS-Epidemie 2002-2003 beteiligt war. **(14)** Zu den wichtigsten Komorbiditäten der Todesfälle gehören Bluthochdruck, Diabetes, koronare Herzkrankheit, Hirninfarkt und chronische Bronchitis. Die Quelle des Virus und die Pathogenese dieser Krankheit sind noch unbestätigt. Es wurde kein spezifisches therapeutisches Medikament gefunden. **(15)**

Die Ozontherapie könnte bei der Behandlung von COVID-19 in zwei therapeutischen Kategorien eingesetzt werden:

1) Desinfektion (Zählung mit hohem wissenschaftlichen Hintergrund):

a) Kontaminierte Umgebungen (Krankenhäuser, Transport, Fahrzeuge, alle Oberflächen, auf denen sich das Virus möglicherweise abgelagert hat, usw.);

b) In wässrigen Lösungen wie z.B. Desinfektion von Trinkwasser, Abwasserbehandlung, Waschanlagen und Lebensmittelverarbeitung. **(16)**

2) Mögliche systemische Anwendung in der Komplementärmedizin, um:

a) den Gesundheitszustand der Patienten zu verbessern und die Viruslast zu reduzieren. **(17-19)**

b) In Form von ozoniertem Wasser als Mundspülung, um die Inzidenz von beatmungsassoziierter Pneumonie bei Patienten, die an eine mechanische Beatmung angeschlossen sind, zu reduzieren. **(2)**



Der Zweck dieses Papiers besteht darin, die potenziellen Wirkungsmechanismen der Ozonanwendung zu überprüfen, die als komplementäre Therapie bei der Behandlung von COVID-19 dienen.

Bedingungen bei der Erfassung der Berichte für die Recherche

COVID-19, SARS-CoV-2, SARS, Ozon, Ozontherapie, virale Pneumonie.

Konsultierte bibliographische Datenbanken: MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS, PAHO, EMBASE, ZOTERO ISCO3, Internationale Plattform der WHO für das Register klinischer Studien, NIH. U.S. National Library of Medicine und Informationsdatenbanken mit Suchmaschinen wie Google und Google Scholar.

Auswahl der Dokumente: Originalartikel, veröffentlichte Dissertationen, klinische Berichte, laufende klinische Studien und bibliographische Übersichtsarbeiten.

Sprachen: Englisch, Russisch und Spanisch. Zeitraum der Veröffentlichungen: von 1980 bis 2020.

Ausschlusskriterien: Fehlender freier Zugang zum vollständigen Text aufgrund finanzieller Beschränkungen und/oder Studien mit unzureichender wissenschaftlicher Evidenz.

Desinfektion der Umgebung

Um die Verbreitung des COVID-19-Virus zu reduzieren, sollten Verfahren zur Kontrolle von Umweltinfektionen eingeführt werden. **(21-25)** In den medizinischen Einrichtungen der Vereinigten Staaten gibt die CDC an, dass die routinemäßigen Reinigungs- und Desinfektionsverfahren für das COVID-19-Virus geeignet sind. **(24)** Produkte, die in den USA von der Environmental Protection Agency (EPA) für neu auftretende virale Erreger zugelassen sind, enthalten als aktive Komponenten: Wasserstoffperoxid, Natriumhypochlorit, Peroxyessigsäure, Ethanol, Isopropylalkohol, Alkyldimethylbenzylammoniumchloride, Didecyl-dimethyl-ammoniumchlorid, Octyl-decyl-dimethyl-ammonium-chlorid, Natriumcarbonatperoxyhydrat, Natriumdichloro-s-triazinon und andere. **(26)**

Die Bedeutung der Umgebungsdesinfektion wurde in einer Studie aus Singapur veranschaulicht, in der virale RNA auf fast allen getesteten Oberflächen (Griffe, Lichtschalter, Bett- und Handläufe, Innentüren und -fenster, Toilettenschüssel, Waschbecken) im Isolierzimmer für luftübertragene Infektionen eines Patienten mit symptomatisch mildem COVID-19 vor der Routinereinigung nachgewiesen wurde. **(25)** Virale RNA wurde auf ähnlichen Oberflächen in den Räumen zweier anderer symptomatischer Patienten nach der Routinereinigung (mit Natriumdichlorisocyanurat) nicht nachgewiesen. Bemerkenswert ist, dass der Nachweis von viraler RNA nicht notwendigerweise auf das Vorhandensein eines infektiösen Virus hinweist. Zu den Faktoren, die das Überleben dieser Viren auf Oberflächen beeinflussen, gehören: Stammvariation, Titer, Oberflächentyp, Suspensionsmedium, Art der Ablagerung, Temperatur und relative Feuchtigkeit sowie die Methode zur Bestimmung der Lebensfähigkeit des Virus. Durch Umweltproben wurde eine Kontamination mit SARS-CoV und Influenza-Viren im Messbereich festgestellt, obwohl die häufige Anwendung molekularer Nachweismethoden nicht unbedingt das Vorhandensein eines lebensfähigen Virus darstellt.



Einmal aus der Umwelt kontaminiert, können die Hände dann eine Übertragung auf Nase-, Augen- oder Mundschleimhäute einleiten. Mathematische und Tiermodelle sowie Interventionsstudien legen nahe, dass die Kontaktübertragung in einigen Szenarien der wichtigste Weg ist. Zur Infektionsvorbeugung und -kontrolle gehören die Notwendigkeit von Handhygiene und persönlicher Schutzausrüstung zur Minimierung der Selbstkontamination und zum Schutz gegen die Inokulation von Schleimhautoberflächen und der Atemwege sowie eine verbesserte Oberflächenreinigung und -desinfektion im Gesundheitswesen. (27) Viren wurden während ihrer Wechselwirkung mit Ozon untersucht. (28-31) **Nach 30 s Ozoneinwirkung waren 99 % der Viren inaktiviert und zeigten Schäden an ihren Hüllproteinen, die zum Versagen der Anheftung an normale Zellen und zum Bruch der einzelsträngigen RNA führen konnten.** (28)

Ozongas hat jedoch eine Reihe von potenziellen Vorteilen gegenüber anderen Dekontaminationsgasen und flüssigen chemischen Anwendungen. (32) So ist Ozon eine natürliche Verbindung, wird leicht in vivo aus Sauerstoff oder Luft erzeugt und zerfällt mit einer Halbwertszeit von etwa 20 min (\pm 10 min je nach Umgebung) zu Sauerstoff. (16) Als Gas kann es alle Bereiche innerhalb eines Raumes, einschließlich Spalten, Einbauten, Stoffe und die Unterseite von Möbeln, viel effizienter durchdringen als manuell angewendete Flüssigkeitssprays und Aerosole. (33) Die einzigen wesentlichen Nachteile sind seine Fähigkeit, bestimmte Materialien, wie z.B. Naturkautschuk, bei längerer Exposition anzugreifen, und seine potenzielle Toxizität für den Menschen.

Die Occupational Safety and Health Administration (OSHA) der USA hat als Grenzwert für die Ozonmenge, der Menschen sicher ausgesetzt werden können, Luftnormen für die öffentliche Gesundheit von 0,1 ppm für 8 h oder 0,3 ppm für 15 min festgelegt. (34) Luftreiniger, die Ozon verwenden, dürfen keine Ozonwerte oberhalb dieser Normen für die öffentliche Gesundheit erzeugen. Damit ist die Wirkung diese Geräte weit unter jeder antimikrobiellen Aktivität oder einer wirksamen Geruchskontrolle. Niedrige Ozonkonzentrationen, die unter dem von der EPA akzeptierten Grenzwert für Innenräume liegen, wurden als Luftreiniger verwendet, aber ihre Wirksamkeit wurde durch viele Studien in Frage gestellt. (35,36) Bei hohen Ozonkonzentrationen wurde Ozon zur Dekontaminierung unbewohnter Räume von einigen chemischen und biologischen Schadstoffen und Gerüchen wie Rauch verwendet.

Die maximale antivirale Wirksamkeit von Ozon erfordert eine kurze Zeit hoher Luftfeuchtigkeit (>90% relative Luftfeuchtigkeit) nach Erreichen der Ozongas-Spitzenkonzentration (20 - 25 ppm, 39-49 mg/m³). (16) Eine Studie zeigte, dass bei der Behandlung mit Ozon virenhaltige Proben, die auf harten Oberflächen (Kunststoff, Stahl und Glas) und weichen Oberflächen wie Stoff, Baumwolle und Teppich getrocknet wurden, gleichermaßen anfällig für die Behandlung waren. (33) Durch die Verwendung geeigneter Generatoren bei entsprechenden Ozonkonzentrationen wird Ozon zur Dekontaminierung von Räumen, Krankenzimmern, (37) öffentlichen Verkehrsmitteln, Hotelzimmern, Kreuzfahrtschiffskabinen, Büros usw. beitragen. **Die zu dekontaminierende Umgebung muss aufgrund der Toxizität des Ozons beim Einatmen ohne Menschen und Tieren sein.** (38) Im Falle einer versehentlichen Inhalation wird empfohlen, die von ISCO3 empfohlenen Erste-Hilfe-Maßnahmen zu befolgen. (39) Ozongas wurde auch bei der Desinfektion von Krankenzimmern verwendet. (40) Darüber hinaus kann es zur Behandlung von Abwasserrückständen verwendet werden. (41) Konventionelle Abwasserbehandlung reduziert die Menge aller Viren, aber durch eine weitere Ozonierung wurden die Mengen mehrerer Viren auf nicht nachweisbare Werte reduziert, was darauf hinweist, dass dies eine vielversprechende Technik zur Verringerung der Übertragung vieler pathogener menschlicher Viren ist. (42)



Wässrige Lösungen von Ozon werden als Desinfektionsmittel in vielen kommerziellen Situationen verwendet, u.a. in der Abwasserbehandlung, (43) in Wäschereien, (44) im Trinkwasser (45) und in der Lebensmittelverarbeitung.(46,47) Ozon wird als ein hochwirksames Desinfektionsmittel zur Viruskontrolle angesehen.(48) Die Ozonbelastung reduzierte die virale Infektiosität durch Lipidperoxidation und die anschließende Schädigung der Lipidhülle und der Proteinhülle. (29)

Therapeutische Wirkung von Ozon bei Viruserkrankungen

Ozon kann Viren durch direkte Oxidation seiner Bestandteile inaktivieren. (29) Die viruzide Aktivität in vivo wird jedoch nicht abschätzbar, wenn sich die Viren in biologischen Flüssigkeiten befinden oder, noch schlimmer, wenn sie intrazellulär sind (Pneumozysten, Hepatozyten, Epithelien, CD4+-Lymphozyten, Monozyten, gliale und neuronale Zellen), da das starke Antioxidationsystem die virale Struktur schützt. (49) Deshalb ist es irrational, eine direkte IV-Injektion von Gas oder andere nicht empfohlene Methoden der Ozonanwendung durchzuführen. (50) Die Ozontherapie stellt eine nützliche Begleit- und Ergänzungstherapie dar, aber weder Ozon noch H₂O₂ erreichen ausreichende Konzentrationen in den Geweben, weil freie Krankheitserreger durch Antioxidantien im Plasma geschützt sind und intrazelluläre Viren unzugänglich sind. (51) Um die Wirksamkeit der Ozontherapie bei Viruserkrankungen zu untersuchen, zeigen Bocci und Paulescu (52) jedoch die Möglichkeit auf, dass Ozon in vivo wirken kann. Die folgenden Mechanismen können eine gewisse Relevanz haben:

- a) *Eine verlängerte therapeutische Behandlung mit Ozon scheint in der Lage zu sein, eine Anpassung an den oxidativen Stress zu induzieren, d.h. eine Wiederherstellung des zellulären Redox-Zustandes, der ein grundlegender Prozess zur Hemmung der Virusreplikation ist, die dann blockiert wird. Der paradoxe Mechanismus, durch den Ozon (ein starkes Oxidationsmittel) eine antioxidative Reaktion auslösen kann, wird derzeit nicht nur auf proteomischer, sondern auch auf genomischer Ebene nachgewiesen. Ozon in therapeutischer Dosis moduliert den Nuklearfaktor Nrf-2 und NfκB und induziert die Wiederherstellung des Gleichgewichts der antioxidativen Umgebung. (53-58) Oxidativer Stress und angeborene Immunität spielen eine Schlüsselrolle bei Lungenschäden, die die Schwere der akuten Lungenschädigung bei Virusinfektionen wie SARS kontrollieren. (59)*
- b) *Die Induktion der Zytokinsynthese, wie IFN und IL, in ozonisiertem Blut hat sich als möglich erwiesen. Obwohl Ozon ein schwacher Induktor ist, können die reinfundierten Lymphozyten und Monozyten durch die Wanderung durch das Lymphsystem andere Zellen aktivieren, die mit der Zeit zu einer Stimulierung des Immunsystems führen werden. Dies kann ein wichtiger Prozess sein, da bekannt ist, dass eine akute Viruserkrankung chronisch wird, entweder weil das Virus besonders virulent ist, oder weil sich die heterogene Viruspopulation schnell entwickelt und sich der Immunkontrolle entzieht, oder weil das Immunsystem gegenüber viralen Antigenen tolerant wird und nicht mehr in der Lage ist, der Infektion entgegenzuwirken. Darüber hinaus sind neben der Induktion des Schutz-Enzyms HO-1, (58) auch die Freisetzung einiger Hitzeschockproteine (HSP) wie HSP60, HSP70 und HSP90 für die viruzide Aktivität von Bedeutung. Diese Proteine sind potente Aktivatoren des angeborenen Immunsystems, die in der Lage sind, die Synthese proinflammatorischer Zytokine durch das Monozyten-Makrophagen-System und die Aktivierung antigenpräsentierender Zellen zu induzieren. (49,60)*
- c) *Die Sauerstoff-Ozon-Therapie verbessert sicherlich die Sauerstoffzufuhr. (61,62) Die Patienten mit SARS neigen zu leichter unspezifischer Hepatitis, (63) Lungenfibrose (64) und es kann ein Nierenversagen vorliegen. (65) Die Ozontherapie stabilisiert den Leberstoffwechsel, und die*



Fibrinogen- und Prothrombinplasmaspiegel neigen bei infizierten Patienten dazu, sich zu normalisieren, was auf eine Verbesserung der Leberproteinsynthese hindeutet. **(49)** Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die die schützende Wirkung von Ozon zur Verhinderung oxidativer Schäden an Herz, **(66,67)** Leber, **(68,69)** Lungen **(70)** und Nierengewebe belegen. **(71)**

- d) Obwohl die Blut-Ozonisierung in vivo für die kleine Eigenblutbehandlung (AHT - Auto Haemo Therapie) mit Ozonkonzentrationen nur bei 90 µg/mL pro mL Blut liegt, könnte es möglich sein, die Oxidation freier Viruskomponenten zu induzieren und damit einen inaktivierten und immunogenen Impfstoff darstellen könnte. **(49,72,73)**
- e) *Ozonisierte Salzlösung.* Diese Methode wurde Anfang der 1980 er Jahre vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation formalisiert und offiziell in öffentlichen Krankenhäusern eingeführt, insbesondere für die Fachgebiete Orthopädie, Dermatologie, Gynäkologie und Geburtshilfe. **(74,75)** Im Jahr 2004 wurde sie auch in der Ukraine offiziell anerkannt. **(76)** Die Methode wird durch eine große Anzahl wissenschaftlicher Arbeiten und eine große klinische Erfahrung über die Vorteile dieser Therapie unterstützt. **(77)**

Die Methode besteht darin, eine physiologische Lösung (0,9 %) mit einem Ozon-Sauerstoff-Gemisch in Konzentrationen, die in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten berechnet werden, zu sprudeln und zu sättigen. Die Verabreichung dauert etwa 20-30 Minuten. Im Gegensatz zur großen Eigenblutbehandlung hat sich die ozonisierte Kochsalzlösung als besonders wirksam bei Viruserkrankungen wie Epstein Barr, Cytomegalovirus, Papillomavirus, HIV, Herpes Zoster, Herpes Simplex usw. erwiesen. Da die Kochsalzlösung ein Plasmaexpander ist, stellt O₃SS eine Behandlung grösserer Menge an Blut als MAH dar, weshalb die Anzahl der Sitzungen möglicherweise reduziert werden muss.

Eine Analyse der Literatur - Daten über die Wechselwirkung von Ozon mit NaCl in wässrigen Lösungen lässt den Schluss zu, dass der Abbau von Ozon in wässrigen Lösungen von NaCl nicht mit der Bildung anderer Produkte, außer Sauerstoff, einhergeht. Insbesondere werden keine nennenswerten Mengen an Hypochloriden und Chloraten beobachtet. Dies ist besonders bedeutsam für die medizinische Anwendung von ozonisierten isotonischen Lösungen. **(78,79)**

Wenn sich Ozon in Wasser auflöst, entstehen freie Radikale, Wasserstoffperoxid (in unbedeutenden Mengen!), hexagonale Wasserstrukturen und kleine Moleküle. Die hexagonalen Wassermoleküle, die bei der Ozonisierung von wässrigen Lösungen gebildet werden, verbessern den Transport nicht nur von Elektrolyten, sondern möglicherweise auch von anderen Substanzen durch die Zellmembran. **(80)**

Boyarinov G.A. und Sokolov V.V. **(81,82)** zeigten, dass bei der Durchführung eines ozonisierten kardiopulmonalen Bypasses die Zellen des Organismus des Patienten mehr Glukose verbrauchen, als bei der Oxygenierung. Daraus wird geschlossen, dass das gelöste O₂/O₃-Gemisch, die freien Radikale, das Wasserstoffperoxid und die hexagonalen Wasserstrukturen, die sich während des Sprudeln von wässrigen NaCl-Lösungen mit einem O₂/O₃-Gasgemisch bilden, die therapeutische Wirkung der ozonisierten physiologischen Lösung bestimmen.

Das Verfahren ist nicht nur wirksam und sicher, sondern auch wesentlich wirtschaftlicher und leichter durchführbar.



Empfohlene Behandlungen

Empfohlene Verabreichungswege sind systemisch:

- Ozonisierte Kochsalzlösung (O₃SS),
- Große Autohämotherapie (MAH),
- Extrakorporale Blutoxygenierungs-Ozonierung (EBOO)
- und eine Variante der Kleinen Eigenblutbehandlung (MiAH) (mit 90 µg/mL).

Die Zusammenfassung der Verabreichung der einzelnen Verfahren ist in der Madrider Erklärung zur Ozontherapie beschrieben. (74) Darüber hinaus ist ein schrittweises Vorgehen zur Durchführung der einzelnen Verfahren gemäß der *good clinical practice* schriftlich verfügbar und kann von der ISCO3-Website (www.isoc3.org) heruntergeladen werden. (83-85)

Empfohlenes klinisches Protokoll mit O₃SS

Diese Empfehlungen basieren auf der klinischen Erfahrung des Ozontherapeuten und sollten weiteren klinischen Studien unterzogen werden. Beachten Sie, dass es derzeit drei klinische Studien in China gibt, in denen der MAH eingesetzt wird, aber vorläufige Ergebnisse noch nicht vorliegen. (17-19)

Präventives Protokoll mit O₃SS

Sättigung der physiologischen Kochsalzlösung 0,9% bei 3 µg/ kg für 10 min. Verabreichung an den Patienten unter "Sprudeln" mit den gleichen Parametern bei 80/120 Tropfen/min. Zweimal wöchentlich für 6 Behandlungen. Nach der Verabreichung der O₃SS i.v. Gabe von Glutathion (GSH) 600 mg + Vit. C 1 g gelöst in 100 mL physiologischer Lösung. Zweimal wöchentlich für 6 Behandlungen.

Behandlungsprotokoll mit O₃SS

Sättigung der physiologischen Kochsalzlösung (0,9 %) bei 5 µg/ kg für 10 min. Verabreichung an den Patienten unter Sprudeln mit den gleichen Parametern bei 80/120 Tropfen/min. Täglich während 5 Tagen. In den folgenden 5 Tagen wird die Konzentration auf 3 µg/ kg gesenkt. Insgesamt 10 Behandlungen. Nach jedem O₃SS i.v. Gabe von GSH 1,2 g + Vit. C 2 g, gelöst in 100 mL physiologischer Lösung. Zwei mal wöchentlich für 10 Behandlungen.

Da die Krankheit mit akutem oxidativem Stress einhergeht, fügen wir GSH aufgrund seiner Fähigkeit zur Elektronenspende und zur Stabilisierung der vom Virus erzeugten freien Radikale hinzu. GSH ist ein nicht-enzymatisches Antioxidans und eine der ersten Verteidigungslinien gegen oxidative Schäden. Im Laufe des Alterungsprozesses nimmt der GSH-Gehalt ab und das Immunsystem erfährt einen Mangel in der Induktion der Th1-Reaktion. Eine verminderte Sekretion von Th1-Zytokinen, die mit einer GSH-Verarmung einhergeht, könnte die Abwehrkräfte des Wirts gegen Virusinfektionen schwächen. (86)

Geräte (Ozongeneratoren und Einwegartikel)

Das Ozon muss von einem medizinisch zuverlässigen und zertifizierten Generator erzeugt werden. Ozongeneratoren sind medizinische Geräte, die innerhalb der Europäischen Union als Medizinprodukt der Klasse IIb klassifiziert sind und das CE-Siegel mit vier Nummern tragen müssen (Art. 9, Richtlinie 93/42/EWG des Rates, gemäß Anhang IX derselben Richtlinie). Der Generator muss die Messung



präziser Ozonkonzentrationen (von 1 µg/NmL - 80 µg/NmL) ermöglichen und Ozon ausschließlich aus medizinischem Sauerstoff von einem Behälter mit medizinischer Qualitätszertifizierung erzeugen.

Das Gerät sollte die Möglichkeit haben, den Ausgangsstrom zwischen 200-500 mL / min zu regulieren und in der Lage sein, einen kontinuierlichen Strom bei sehr niedrigen Konzentrationen (2-5 µg/mL) zu verabreichen.

Einwegartikel zur Verabreichung der Therapie sollten frei von Phthalaten und ozonbeständig sein. Für weitere Einzelheiten zu Gerät und Einwegartikel siehe ISCO3/DEV/01/01.87

Abschliessende Anmerkungen

Ozon kann für die Desinfektion nützlich sein, seine maximale antivirale Wirksamkeit erfordert eine kurze Zeit hoher Luftfeuchtigkeit (>90% relative Luftfeuchtigkeit) nach dem Erreichen der Spitzenkonzentration des Ozongases (20 - 25 ppm, 39-49 mg/m³). In jedem Fall müssen die Räume wegen der Toxizität des Ozons beim Einatmen menschenleer sein. Die zu behandelnde Umgebung muss wegen der relativen Toxizität von Ozon durch Inhalation frei von Menschen und Tieren sein.

Eine systemische Ozontherapie kann bei SARS-CoV-2 potenziell nützlich sein. Das Grundprinzip und der Wirkungsmechanismus wurden bereits bei anderen Virusinfektionen klinisch nachgewiesen und haben sich in Forschungsstudien als sehr wirksam erwiesen.

Der Wirkungsmechanismus ist wie folgt:

1. Die Induktion der Anpassung an oxidativen Stress, also eine Wiederherstellung des zellulären Redox-Zustandes.
2. Die Induktion von IFN-gamma und proinflammatorischen Zytokinen.
3. Die Erhöhung des Blutflusses und der Geweboxygenierung zu den lebenswichtigen Organen (d.h. Nieren-, Lungen- und Herzkreislauf).
4. Es hat das Potenzial, als Autovakzine zu wirken, wenn es in Form der kleinen Eigenbluttherapie verabreicht wird.

Empfohlene systemische Verabreichung: Ozonisierte Kochsalzlösung (O3SS), umfangreiche Eigenblutbehandlung (MAH) und extrakorporale Blutoxygenierungs-Ozonierung (EBOO). Die klinischen Protokolle sollten Standarddosen und -verfahren entsprechen, die in der Madrider Erklärung zur Ozontherapie definiert sind. (71) In China laufen mindestens drei klinische Studien unter Verwendung der wichtigsten Eigenblutbehandlungen. Es sind weitere klinische Studien erforderlich, um die Wirksamkeit der Ozontherapie als komplementäre Therapie bei der Behandlung von COVID-19-Erkrankungen zu bestätigen. Es handelt sich um eine Begleittherapie, denn während der infizierte Patient mit allopathischer Medizin behandelt wird, erhält er gleichzeitig auch die vorgeschlagene komplementäre Behandlung.



Literaturangaben

1. WHO. Responding to community spread of COVID-19 Interim guidance 7 March 2020. WHO file:///C:/Users/USER-PC/Downloads/WHO-COVID-19-Community_Transmission-2020.1-eng.pdf) (Accessed on 12/03/2020)2020.
2. Ghebreyesus T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed on 12/03/2020)2020.
3. Ghebreyesus T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 12 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---12-march-2020> (Accesses on 12/03/2020)2020.
4. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. Feb 17 2020;105924.
5. WHO. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on March 3, 2020). 2020.
6. Li X, Zai J, Zhao Q, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. Feb 27 2020.
7. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. Feb 21 2020;81:104260.
8. Habibzadeh P, Stoneman EK. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med*. Feb 5 2020;11(2):65-71.
9. Xiong Y, Sun D, Liu Y, et al. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol*. Mar 3 2020.
10. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. Mar 2020;30(3):269-271.
11. WHO. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform. <http://apps.who.int/trialsearch/> [Accessed on 07/03/2020]. 2020.
12. NIH. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/> [Accessed on 07/03/2020]. 2020.
13. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. Jun 2004;203(2):622-630.
14. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. Mar 4 2020.
15. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med*. Feb 20 2020;9(2).
16. Hudson JB, Sharma M, Vimalanathan S. Development of a Practical Method for Using Ozone Gas as a Virus Decontaminating Agent. *Ozone: Science & Engineering*. 2009;31:216-223.
17. Guangjian N, Hongzhi Y. Clinical study for ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). ChiCTR2000030165. Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University. 2020-02-24. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49947> (Accessed 8/03/2020). . 2020.
18. Linlin H, Xiangdong C. A randomized controlled trial for the efficacy of ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). ChiCTR2000030006. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology. 2020-02-19. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49737> (Accessed 8/03/2020). . 2020.
19. Huiling H, Tong X. A multicenter randomized controlled trial for ozone autohemotherapy in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). ChiCTR2000030102. Tianjin Huanhu Hospita. 2020-02-23. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49747> (Accessed 8/03/2020). 2020.
20. Soodmand M. A survey of the effect of ozonated water mouthwash on oral health and incidence of ventilator-associated pneumonia in patients connected to mechanical ventilation in intensive care units - A randomized clinical trial. IRCT20180213038720N2. Registration date: 2019-12-18, 1398/09/27 <https://en.irct.ir/trial/41951> (Accessed 8/03/2020). . 2019.
21. WHO. World Health Organization. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. Updated February 4, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts) (Accessed on March 8, 2020). 2020.
22. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for persons who may have 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) to prevent spread in homes and residential communities. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html#First_heading (Accessed on March 08, 2020). 2020.



23. WHO. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. January 25, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125) (Accessed on March 08, 2020). 2020.
24. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Patients Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. February 3, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html> (Accessed on March 08, 2020). 2020.
25. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. Mar 4 2020.
26. EPA. United States Environmental Protection Agency. EPA's Registered Antimicrobial Products for Use Against Novel Coronavirus SARS-CoV-2, the Cause of COVID-19. 03/03/2020. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-use-against-sars-cov-2> (Accessed 8/03/2020). 2020.
27. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect*. Mar 2016;92(3):235-250.
28. Roy D, Wong PK, Engelbrecht RS, Chian ES. Mechanism of enteroviral inactivation by ozone. *Appl Environ Microbiol*. Mar 1981;41(3):718-723.
29. Murray BK, Ohmine S, Tomer DP, et al. Virion disruption by ozone-mediated reactive oxygen species. *J Virol Methods*. Oct 2008;153(1):74-77.
30. Lin YC, Wu SC. Effects of ozone exposure on inactivation of intra- and extracellular enterovirus 71. *Antiviral Res*. Jul 2006;70(3):147-153.
31. Kekez MM, Sattar SA. A new ozone-based method for virus inactivation: preliminary study. *Phys Med Biol*. Nov 1997;42(11):2027-2039.
32. Barker J, Vipond IB, Bloomfield SF. Effects of cleaning and disinfection in reducing the spread of Norovirus contamination via environmental surfaces. *J Hosp Infect*. Sep 2004;58(1):42-49.
33. Hudson JB, Sharma M, Petric M. Inactivation of Norovirus by ozone gas in conditions relevant to healthcare. *J Hosp Infect*. May 2007;66(1):40-45.
34. OSHA. Occupational Safety and Health Administration. Occupational Safety and Health Standards. Toxic and Hazardous Substances. 1910.1000 TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.1000TABLEZ1> (Accessed 8/03/2020). 2020.
35. Dyas A, Boughton BJ, Das BC. Ozone killing action against bacterial and fungal species; microbiological testing of a domestic ozone generator. *J Clin Pathol*. Oct 1983;36(10):1102-1104.
36. Foarde KK, VanOsdell DW, Steiber RS. Investigation of Gas-Phase Ozone as a Potential Biocide. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 1997;12(8):535-542.
37. Lemon SM. SARS: Clearing the air. In: Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, Mack A, Sivitz L, Oberholtzer K, eds. *Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak: Workshop Summary*. Washington (DC): National Academies Press; 2004:376.
38. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev*. Jul 2009;29(4):646-682.
39. ISCO3. First Aids in Ozone Therapy. (Inhalatory exposition and accidental over dose). 2015; 16. Available at: www.isco3.org. Accessed March 8, 2020.
40. Cardoso CC, Fiorini JE, Ferriera LR, Gurjao JW, Amaral LA. Disinfection of hospital laundry using ozone: microbiological evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Apr 2000;21(4):248.
41. Wang J, Shih Y, Wang PY, Yu YH, Su JF, Huang CP. Hazardous waste treatment technologies. *Water Environ Res*. Oct 2019;91(10):1177-1198.
42. Wang H, Sikora P, Rutgersson C, et al. Differential removal of human pathogenic viruses from sewage by conventional and ozone treatments. *Int J Hyg Environ Health*. Apr 2018;221(3):479-488.
43. Gottschalk C, Libra JA, Saupé A. *Ozonation of Water and Waste Water: A Practical Guide to Understanding Ozone and its Application*: ohn Wiley & Sons; 2008.
44. Cardis D, Tapp C, DeBrum M, Rice RG. Ozone in the Laundry Industry-Practical Experiences in the United Kingdom. *Ozone: Sci. Eng*. 2007;29:85-89.
45. Shin GA, Sobsey MD. Reduction of Norwalk virus, poliovirus 1, and bacteriophage MS2 by ozone disinfection of water. *Appl Environ Microbiol*. Jul 2003;69(7):3975-3978.
46. Kim JG, Yousef AE, Dave S. Application of ozone for enhancing the microbiological safety and quality of foods: a review. *J Food Prot*. Sep 1999;62(9):1071-1087.
47. Naito S, Takahara H. Ozone Contribution in Food Industry in Japan. *Ozone Sci. Eng*. 2006;28:425-429.



48. Wolf C, von Gunten U, Kohn T. Kinetics of Inactivation of Waterborne Enteric Viruses by Ozone. *Environ Sci Technol*. Feb 20 2018;52(4):2170-2177.
49. Bocci V. *Ozone: A new medical drug*. Netherlands: Springer; 2011.
50. ISCO3. Non-recommended routes of application in ozone therapy ISCO3/LEG/00/10. 2017;13. www.isco3.org.
51. Burgassi S, Zanardi I, Travagli V, Montomoli E, Bocci V. How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components? *J Appl Microbiol*. May 2009;106(5):1715-1721.
52. Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica*. Nov-Dec 1990;75(6):510-515.
53. Martinez-Sanchez G. Mechanisms of action of O₃. Genomic pathways. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019 2019;9(1):21-22.
54. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, Hernández-Matos Y, Barrios JM, Martínez-Sánchez G. Medical Ozone Promotes Nrf2 Phosphorylation Reducing Oxidative Stress And Proinflammatory Cytokines In Multiple Sclerosis Patients. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2018 2018;8(2 Supp 1):48-49.
55. Martinez-Sanchez G, Delgado-Roche L. Up-date on the mechanisms of action of ozone through the modification of cellular signaling pathways. Role of Nrf2 and NFkb. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2017 2017;7(2):17-18.
56. Bocci V, Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem*. 2015;3:4.
57. Re L, Martinez-Sanchez G, Bordicchia M, et al. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *Eur J Pharmacol*. Nov 5 2014;742:158-162.
58. Pecorelli A, Bocci V, Acquaviva A, et al. NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. Feb 15 2013;267(1):30-40.
59. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. Apr 18 2008;133(2):235-249.
60. Larini A, Bocci V. Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol In Vitro*. Feb 2005;19(1):55-61.
61. Lintas G, Liboni W, Simonetti V, et al. Long-term cerebrovascular reactivity mediated by ozone autohemotherapy: a NIRS study. Paper presented at: Terzo Congresso del Gruppo Nazionale di Bioingegneria; 2012, 2012.
62. Zaky S, Fouad EA, Kotb HIM. The effect of rectal ozone on the portal vein oxygenation and pharmacokinetics of propranolol in liver cirrhosis (a preliminary human study). *British Journal of Clinical Pharmacology*. Mar 2011 2011;71(3):411-415.
63. Guan YJ, Tang XP, Yin CB, Yi ZQ. [Study on the damage of liver in patients with SARS]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. May 2004;16(5):267-270.
64. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res*. Jul 2017;143:142-150.
65. Khan G. A novel coronavirus capable of lethal human infections: an emerging picture. *Virol J*. Feb 28 2013;10:66.
66. Simonetti V, Quagliariello V, Franzini M, Iaffaioli RV, Maurea N, Valdenassi L. Ozone Exerts Cytoprotective and Anti-inflammatory Effects in Cardiomyocytes and Skin Fibroblasts after Incubation with Doxorubicin. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:2169103.
67. Delgado-Roche L, Hernandez-Matos Y, Medina EA, Morejon DA, Gonzalez MR, Martinez-Sanchez G. Ozone-Oxidative Preconditioning Prevents Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Sprague-Dawley Rats. *Sultan Qaboos Univ Med J*. Aug 2014;14(3):e342-348.
68. Adali Y, Eroglu HA, Makav M, Guvendi GF. Efficacy of Ozone and Selenium Therapy for Alcoholic Liver Injury: An Experimental Model. *In Vivo*. May-Jun 2019;33(3):763-769.
69. Tezcan AH, Ozturk O, Ustebay S, Adali Y, Yagmurdu H. The beneficial effects of ozone therapy in acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Pharmacol Rep*. Apr 2018;70(2):340-345.
70. Kaldirim U, Uysal B, Yuksel R, et al. Ozone therapy ameliorates paraquat-induced lung injury in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. Dec 2014;239(12):1699-1704.
71. Wang L, Chen H, Liu XH, et al. Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats. *Exp Ther Med*. Dec 2014;8(6):1764-1768.
72. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozonation of human HIV-infected plasmas for producing a global vaccine: How HIV-patients may help fight the HIV pandemic. *Virulence*. May-Jun 2010;1(3):215-217.
73. Bocci V, Travagli V, Zanardi I. The failure of HIV vaccines: a new autovaccine may overcome some problems. *Medical Hypotheses*. Jun 2009 2009;72(6):662-664.
74. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabah F, et al. Madrid Declaration on Ozone Therapy. . ISCO3. 2015:50.
75. Peretiagn SP, Struchkov AA, eretiagn NC, Kulechina NB, Inventors; 2289413, assignee. *Ozonization Method of Saline Solution*2006.
76. Shmakova IP, Nazarov EI. *Methods of application of ozone in medicine (guidelines)*. 2004.



77. Maslennikov OV, Kontorshikova CN, Gribkova IA. Ozone therapy in Practice. Health Manual, Ministry Health Service of The Russian Federation The State Medical Academy Of Nizhny Novgorod, Russia.
http://www.absoluteozone.com/assets/ozone_therapy_in_practice.pdf. 1 ed2008.
78. Razumovskii SD, Konstantinova ML, Grinevich TV, Korovina GV, Zaitsev VY. Mechanism and kinetics of the reaction of ozone with sodium chloride in aqueous solutions. *Kinetics and Catalysis*. 2010;51(4):492-496.
79. Boyarinov GA, Gordetsov AS, Peretyagin SP, Matusyak KS, Ovchinnikov YV, Boyarinova LV. The analysis of interaction of ozone and sodium chloride in Aqueous solution. *Rev Esp de Ozonoterapia*. 2016;6(Supp 1):77.
80. Gorbunov SN, Korhouknov AE, Mozhaev MV, et al. [Structural-molecular transformations of water solutions of electrolytes under the influence of medical ozone]. *Meditinskii almanakh*. 2013 2013(3):38-40.
81. Boyarinov GA, Sokolov VV. Ozonized cardiopulmonary bypass (experimental justification and clinical results). Nizhny Novgorod,1999.
82. Boyarinov GA, Monakhov AN, Medvedev AP, Chiginev VA, Beaver VM, Gamzaev AB. The effect of the ozonized cardioplegic solution on cardiodynamics during cardiac valve prostheses // In the book: Ozone in biology and medicine: Abstract. Doc. II Vseros. Scientific and practical confer. with international participation Nizhny Novgorod. Nizhny Novgorod1995.
83. ISCO3 I. ISCO3/MET/00/01 Major Autohemotherapy (AHTmayor).
84. ISCO3. ISCO3/MET/00/02 Minor Autohemotherapy. www.isco3.org2016.
85. ISCO3. Extracorporeal blood oxygenation-ozonation (EBOO) ISCO3/MET/00/22. 2016;1:9.
86. Amatore D, Celestino I, Brundu S, et al. Glutathione increase by the n-butanoyl glutathione derivative (GSH-C4) inhibits viral replication and induces a predominant Th1 immune profile in old mice infected with influenza virus. *FASEB Bioadv*. May 2019;1(5):296-305.
87. ISCO3. Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator. International Scientific Committee of Ozone Therapy www.isco3.org 2019. Accessed 11/03, 2020.