

Hyperbare Sauerstoffbehandlung: Auswirkungen auf die mitochondriale Funktion und oxidativen Stress

[Nofar Schottlender](#),^{1,2} [Irit Gottfried](#),¹ und [Uri Ashery](#)^{1,2,*}

Michael Breitenbach, wissenschaftlicher Redakteur

Abstrakt

Die hyperbare Sauerstoffbehandlung (HBOT) - die Verabreichung von 100% Sauerstoff bei Atmosphärendruck (ATA) größer als 1 ATA - erhöht den Anteil an gelöstem Sauerstoff im Blut um das Fünf- bis Zwanzigfache. Dieser Anstieg des zugänglichen Sauerstoffs stellt das Mitochondrium - die Organelle, die den größten Teil des Sauerstoffs, den wir atmen - in das Epizentrum der HBOT-Wirkungen. Da das Mitochondrium auch ein wichtiger Ort für die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) ist, ist es möglich, dass HBOT auch oxidativen Stress erhöht. Abhängig von den Bedingungen der HBO-Behandlung (Dauer, Druck, Umbra der Behandlungen) haben Kurzzeitbehandlungen nachweislich schädliche Auswirkungen sowohl auf die mitochondriale Aktivität als auch auf die Produktion von ROS. Eine Langzeitbehandlung hingegen verbessert die mitochondriale Aktivität und führt zu einer Abnahme des ROS-Spiegels, teilweise aufgrund der Wirkung von HBOT, das die antioxidativen Abwehrmechanismen erhöht. Viele Krankheiten und Zustände sind durch mitochondriale Dysfunktion und Ungleichgewicht zwischen ROS und antioxidativen Aasfressern gekennzeichnet, was auf eine mögliche therapeutische Intervention für HBOT hindeutet. Im vorliegenden Review werden wir aktuelle Ansichten über die Auswirkungen von HBOT auf die mitochondriale Funktion und oxidativen Stress, das Zusammenspiel zwischen ihnen und die Auswirkungen auf mehrere Krankheiten vorstellen.

Schlüsselwörter: hyperbare Sauerstoffbehandlung (HBOT), mitochondriale Funktion, reaktive Sauerstoffspezies (ROS), Superoxiddismutase (SOD), Neuroinflammation, oxidativer Stress, SIRT1, HIF1a, Nrf2, hyperoxisch-hypoxisches Paradoxon

1. Einleitung

Unter normalen Bedingungen wird der größte Teil des Sauerstoffs, den wir verbrauchen, von Hämoglobin getragen, das bei Meereshöhe ~ 98% gesättigt ist. Ein kleiner Teil des Sauerstoffs, der nicht vom Hämoglobin getragen wird, ist im Plasma gelöst. HBOT erhöht den Sauerstoffpartialdruck im Blut und im Gewebe [1]. Nach dem Henryschen Gesetz steigt der Anteil an gelöstem Sauerstoff, wenn der Sauerstoffpartialdruck steigt. Auf Meereshöhe beträgt der Anteil an gelöstem Sauerstoff im Blut 0,32 und bei 2,5 ATA 5,62 [1]. Dieser 20-fache

Anstieg des gelösten Sauerstoffs im Blut erreicht alle Körpergewebe und versorgt Gewebe, die unter einem Mangel an Sauerstoff leiden, mit überschüssigem Sauerstoff. Daher wurde HBOT zur Behandlung vieler Krankheiten eingesetzt [2,3,4,5,6,7,8,9] und es wurde gezeigt, dass es die Kognition bei mehreren Hirnerkrankungen verbessert [10,11,12,13,14]. Obwohl Sauerstoff für die Energieproduktion in Form von Adenintriphosphat (ATP) benötigt wird, kann er manchmal schädliche Auswirkungen haben, wenn er mit anderen Molekülen interagiert, Elektronen austauscht und in reaktive Sauerstoffspezies (ROS) umgewandelt wird. Diese ROS können Gewebe schädigen, indem sie Elektronen von Lipiden, Proteinen, DNA usw. "stehlen", wodurch sie selbst inaktiv oder reaktiv werden. ROS haben mehrere Quellen und verschiedene Formen, z. B. Superoxid ($O_2^{\bullet-}$), Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Hydroxyl (HO), Alkoxy (RO) und mehr. Diese freien Radikale werden durch enzymatische und nichtenzymatische Antioxidantien beseitigt. Enzymatische Antioxidantien wandeln die ROS in unschädliche Moleküle (wie Wasser oder zurück zu Sauerstoff) um und umfassen Superoxiddismutase (SOD), Katalase, Hämoxygenase 1 (HO-1), Thioredoxin und Glutathion-abhängige Peroxidase (GPx) und Reduktase(n) [15]. Neben diesen Enzymen senken auch nichtenzymatische Antioxidantien und körpereigene Radikalfänger wie Vitamin C, Vitamin E, Glutathion, Melatonin, Harnsäure und β -Carotin den ROS-Spiegel [16,17], indem sie ein Elektron abgeben, um die instabilen reaktiven Spezies zu neutralisieren. Obwohl festgestellt wurde, dass HBOT die ROS-Produktion erhöht, insbesondere über die Mitochondrien - die Organelle, die den größten Teil des Sauerstoffs in einem Organismus verbraucht - haben Studien gezeigt, dass HBOT auch den antioxidativen Spiegel und die Aktivität erhöht und dadurch den ROS-Spiegel effizient reduziert. Im folgenden Review diskutieren wir den Mechanismus der ROS-Produktion und das Zusammenspiel zwischen HBOT, mitochondrialer Funktion, ROS und antioxidativen Spezies.

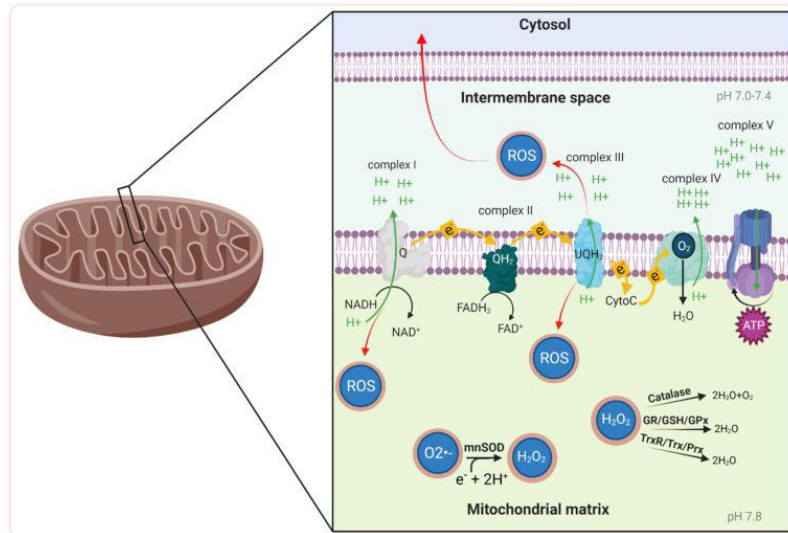
2. Mitochondriale Funktion und oxidativer Stress

2.1. Mitochondriale Funktion

Mitochondrien finden sich in den meisten Zellen, in denen der biochemische Prozess der Atmung Sauerstoff zur Energieerzeugung nutzt. Die gängige Endosymbiose-Hypothese besagt, dass vor 1,5 Milliarden Jahren Mitochondrien in das Zytoplasma infundiert wurden und für aerobe Zellatmung sorgten. Mitochondrien vermitteln auch andere zelluläre Prozesse und homöostatische Mechanismen, wie Apoptose [18], Autophagie [19], Zellzykluskontrolle [20], Ca^{2+} Niveauregulierung [21] und synaptische Plastizität [22]. Mitochondrien verbrauchen etwa 85-90% des Sauerstoffs, den wir atmen, und sind nicht nur die Hauptquelle der ATP-Produktion, sondern auch die Hauptquelle für die ROS-Bildung in der Zelle. Da HBOT den Sauerstoffgehalt in allen Geweben erhöht, ist es wahrscheinlich, dass sein molekulares Hauptziel das Mitochondrium ist. Auf zellulärer Ebene kann HBOT die mitochondriale Redox verbessern, die mitochondriale Integrität erhalten, Transkriptionsfaktoren aktivieren, oxidativen Stress lindern und die Neuroprotektion fördern. Auf systemischer Ebene kann es schädliche Krankheitseffekte mildern, indem es den intrakraniellen Druck reduziert [23], die Angiogenese induziert [24] und die Freisetzung von Neurotrophinen erhöht [25].

Mitochondrien sind Doppelmembranorganellen, die den größten Teil der Energie nutzen, die Zellen benötigen, um zu wachsen, zu funktionieren und sich zu vermehren. Die Produktion der Energiewährung der Zelle, ATP, erfolgt an der inneren mitochondrialen Membran. Eine der Schlüsselrollen dieser Membran ist es, als Barriere für positiv geladene Teilchen - Protonen - zu wirken. Diese Trennung wird von den oxidativen Phosphorylierungskomplexen (

[Abbildung 1](#)), um Protonen aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum zu pumpen und einen elektrochemischen Gradienten zu erzeugen - das mitochondriale Membranpotential ($\Delta\psi$). Die Gradientenkraft zieht Protonen durch das Protein ATP-Synthase (Komplex V) und dreht die Rotor-Untereinheit (ähnlich einer Wassermühle), und diese Bewegung wird verwendet, um ATP zu erzeugen.



[Abbildung 1](#)

Oxidativer Phosphorylierungsprozess und oxidativer Stressausgleich. NADH, ein Produkt des Zitronensäurezyklus, wird am Komplex I zu NAD oxidiert und überträgt ein Elektron auf Ubichinon (Q). Im Komplex II, FADH_2 wird zu FAD oxidiert, wobei ein weiteres Elektron auf Q übertragen wird. Wenn Q bei Komplex III ankommt, überträgt es seine Elektronen auf Cytochrom C (CytoC). Bei Komplex IV werden die von CytoC getragenen Elektronen zu zweiatomigem Sauerstoff (O_2) und bilden zusammen mit Wasserstoff H_2O . Im Elektronentransportkettenprozess pumpen die Komplexe I, III und IV Protonen aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum, wodurch ein elektrochemischer Protonengradient und ein Membranpotential ($\Delta\psi$) auf der inneren Membran der Mitochondrien entstehen. Komplex V (ATP-Synthase) nutzt den Protonengradienten, um Protonen zurück in die mitochondriale Matrix zu lassen und dabei ATP zu synthetisieren. Die Komplexe I und III sind die Hauptorte der Produktion freier Radikale; wenn sie Superoxid ($\text{O}_2^{\bullet-}$) in die mitochondriale Matrix, mnSOD transformiert sie in H_2O_2 . Dann, abhängig von der Zellspezifität, H_2O_2 wird in O_2 umgewandelt und H_2O durch Aktivität der Glutathionreduktase/Glutathionperoxidase (GR/GPx) oder Thioredoxinreduktase/Peroxiredoxin (TrxR/Prx) in Gegenwart von Beatmungsprodukten (d. h. NADPH).

Die Elektronentransportkette (ETC) beginnt mit der Ankunft des energiereichen Nicotinamidadenindinukleotids (NADH) zum Atmungskomplex I und Flavinadenindinukleotid (FADH_2) zu Komplex II. Diese Moleküle enthalten Elektronen mit hohem Übertragungspotential. Die Elektronen werden dann mit Elektronenträgern von Komplex I nach Komplex IV gemischt, wobei Energie freigesetzt wird, die für das Pumpen von Protonen und die Erzeugung von $\Delta\psi$ genutzt wird. Der letzte Elektronenakzeptor ist Sauerstoff. Komplex IV überträgt Elektron auf Sauerstoff und erzeugt zusammen mit Wasserstoff Wassermoleküle ([Abbildung 1](#)). Daher muss Sauerstoff vorhanden sein, damit der oxidative Phosphorylierungsprozess stattfinden kann, und eine verminderte Sauerstoffkonzentration

(Hypoxie) ist ein wichtiger Stressor, der die aeroben Funktionen, insbesondere die ATP-Produktion, stört. Es gibt mehrere Faktoren, die den oxidativen Phosphorylierungsprozess beeinflussen, wie z.B. Ca^{2+} Regulierung, ROS-Herstellung und Verfügbarkeit und Löslichkeit von O_2 (die sich unter verschiedenen Umweltbedingungen, Entwicklung der Pathologie oder Bewegung ändern kann). Alle diese Prozesse beeinflussen die mitochondriale Funktion und die ATP-Produktion [26].

2.2. Oxidativer Stress

Oxidativer Stress ist ein Ungleichgewicht zwischen freien Radikalen und Antioxidantien im Körper, die möglicherweise DNA-, Protein- und Gewebeschäden verursachen können. In einigen Fällen haben die natürlichen Prozesse in unseren Zellen schädliche Folgen, wie die Produktion von teilweise reduziertem Sauerstoff (freie Radikale). Freie Radikale sind chemisch instabile und hochreaktive Moleküle, die andere Moleküle in der Zelle oxidieren können.

Ein Hauptort für diese Redoxreaktionen, die möglicherweise zu freien Radikalen führen, ist das Mitochondrion, und die Hauptquelle für diese freien Radikale ist zweiatomiger Sauerstoff, der in den Mitochondrien teilweise reduziert ist. Im normalen ETC-Prozess werden Elektronen zum Komplex IV auf dem Elektronenträger (Cytochrom C) transportiert und mit Wasserstoffionen und Sauerstoff, dem endgültigen Elektronenakzeptor, 2 Wassermoleküle erzeugt. In diesem Prozess können jedoch Aberrationen auftreten, die ROS erzeugen. Dafür gibt es mehrere Gründe, darunter Elektronenleckagen aus den Elektronenträgern. Im ETC kann ein Teil des Sauerstoffs zu Superoxid ($\text{O}_2\bullet^-$) [27]. Die meisten dieser Websites veröffentlichen $\text{O}_2\bullet^-$ in die mitochondriale Matrix, und einige von ihnen geben sie in den Intermembranraum ab [28] (Abbildung 1). Wenn es in die mitochondriale Matrix freigesetzt wird, $\text{O}_2\bullet^-$ wird in Wasserstoffperoxid umgewandelt (H_2O_2) durch das antioxidative Enzym Mangansuperoxiddismutase (mnSOD). Das H_2O_2 wird dann durch das antioxidative Enzym Katalase in Wasser und Sauerstoff oder je nach Zelltyp durch Peroxidasen, die sich ebenfalls in der mitochondrialen Matrix befinden, in Wasser umgewandelt (Abbildung 1). Katalase wird in Herz- und Lebermitochondrien stark exprimiert [29,30], während Katalase im Gehirn auf Peroxisomen beschränkt ist und ihr Spiegel in den Mitochondrien niedrig ist [31]. Die Mitochondrien des Gehirns sind mit den Peroxidasensystemen GSH/Glutathionperoxidase (GPx) und Trx2/Peroxiredoxin 3 und 5 (Prx3 und Prx5) angereichert, die H entgiften können. O_2 in Gegenwart von Beatmungsprodukten (z. B. NADPH). Es wurde geschätzt, dass der TrxR/Trx/Prx-Signalweg zu 70-80% H beiträgt. O_2 Entfernung durch Hirnmitochondrien und den GR / GSH / GPx-Signalweg zu zusätzlichen 10-20%. Die restlichen 10% werden durch nicht-enzymatische Fangmechanismen bewältigt [32]. Wenn $\text{O}_2\bullet^-$ in den Intermembranraum freigesetzt wird, kann es die Mitochondrien als ROS verlassen und Zellschäden verursachen.

ROS sind ein häufiges Nebenprodukt des gesamten aeroben Sauerstoffstoffwechsels. ROS spielen eine nachteilige Rolle bei Prozessen wie Apoptose [33], Hyperglykämie, Diabetes [34], Proteinaggregation, Neurodegeneration [35] und Krebs [36] und sind auch an der Zellsignalisierung beteiligt [37].

Die Umwandlung von Sauerstoff in ROS ist hauptsächlich eine Funktion der Stoffwechselrate. Die Komplexe I und III des ETC sind besonders anfällig für Elektronenleckage und $\text{O}_2\bullet^-$ Produktion (Abbildung 2). Die Komplex-I-Aktivität gilt als geschwindigkeitsbegrenzender Schritt für die mitochondriale Atmungskette und ist daher ein wichtiger Faktor bei der

Regulation der oxidativen Phosphorylierung. Sowohl eine fehlerhafte Komplex-I-Aktivität aufgrund fehlender Substrate wie Pyruvat, Malat, Glutamat usw. [38] als auch die Hemmung seiner Aktivität [39] erhöhen den ROS-Spiegel. Studien am isolierten Komplex I haben zwei Haupt-ROS-produzierende Mechanismen gezeigt, darunter Flavinmononukleotid (FMN) an der NADH-Bindungsstelle und Ubichinon (Q) an der Elektronenträgerbindungsstelle. FMN initiiert den ETC im Komplex I, wo er Elektronen von NADH empfängt und sie durch eine Reihe von Eisen-Schwefel-Redoxclustern (Fe-S) an den ersten Elektronenträger Q weiterleitet. Sobald FMN vollständig reduziert ist, $O_2^{\bullet-}$ hergestellt werden kann; wenn es einen schwindenden NADH-Pool gibt, der nicht an diese Site gebunden werden kann, O_2 wird mit FMN in Kontakt kommen und ROS erstellen (Abbildung 2) [40]. Ein weiterer Weg, durch den Komplex I $O_2^{\bullet-}$ schafft, ist die Bildung der radikalischen Semichinon-Anion-Spezies ($Q^{\bullet-}$) (Abbildung 2). Mitochondriales Q überträgt Elektronen zwischen Dehydrogenasen und den Redoxwegen des ETC. Einmal gebildet, ist $Q^{\bullet-}$ hochreaktiv und überträgt sein Elektron auf molekularen Sauerstoff, um $O_2^{\bullet-}$ zu erzeugen. Studien zeigen, dass Komplex-I-Inhibitoren wie Rotenon und Piericidin A, die den Transfer von Elektronen von den Fe-S-Zentren in den Ubichinonpool blockieren, die ROS-Produktion erhöhen (Abbildung 2) [41,42,43], weil NADH direkt mit O_2 reagieren kann. So erstellen Sie entweder H_2O_2 oder $O_2^{\bullet-}$ (Abbildung 2) [44]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Rate der NADH-Produktion (aus dem Zitronensäurezyklus) und das Verhältnis von O_2 NADH sind entscheidend. Wenn Rotenon zu Zellen hinzugefügt wurde, die mnSOD überexprimierten, war die Rate der ROS-Produktion signifikant niedriger als bei Kontrollen. Wenn Rotenon jedoch zu Zellen mit defekten Mitochondrien hinzugefügt wurde, änderte es nicht die Rate der ROS-Produktion [45], was die Annahme unterstützt, dass Mitochondrien die Hauptquelle von ROS sind.

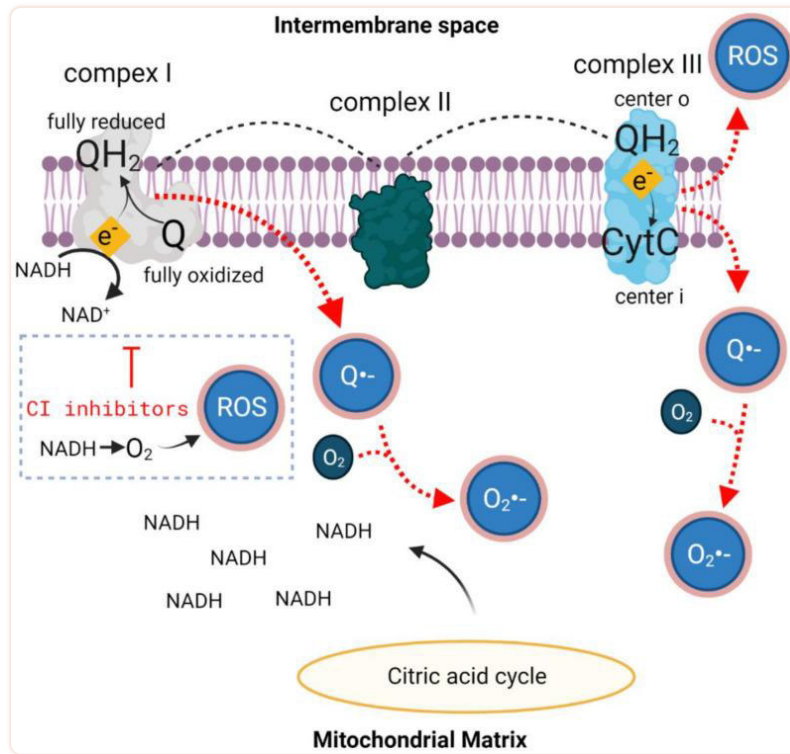


Abbildung 2

Semichinon und ROS-Bildung in Komplex I und Komplex III. Die Elektronentransportkette beginnt mit der Ankunft von NADH zum Komplex I aus dem Zitronensäurezyklus. NADH gibt seine Elektronen an Ubichinon (Q) ab, das der erste Elektronenträger ist. Dieser Elektronentransfer kann entweder ein vollständig reduziertes Ubichinol (QH) ergeben – das günstige Ergebnis oder ein halbreduziertes Semichinon (Q•-) – das ROS-Ergebnis. Bei Komplex III, Elektronentransfer zwischen QH₂ und der nächste Elektronenträger, Cytochrom C (CytC), kann ebenfalls zu dem vollständig reduzierten CytC oder Q•- führen. Diese Redoxreaktionen können ROS ergeben, wenn sich die homöostatischen Bedingungen ändern. Da NADH ein redoxfähiges Molekül ist, hat es ein hohes Potenzial, andere Moleküle in seiner Umgebung zu reduzieren. In der Situation, in der die NADH-Bindungsstelle von Komplex I besetzt ist, insbesondere wenn Komplex-I-Inhibitoren verwendet werden und ein großer Pool von NADH aus der Zitronensäure kommt, NADH und O₂ könnte reagieren, um ROS zu erstellen. Eine Fülle von O₂ im Gewebe, wie bei HBOT, kann die Interaktion zwischen O₂ und redoxfähige Moleküle wie NADH oder Q•-.

Ein weiterer Dreh- und Angelpunkt für die zweiatomige Sauerstoffumwandlung in ROS ist der ETC-Komplex III. Bei Komplex III Q•- kann das Zwischenprodukt der Ubichinoloxidation ROS erzeugen, indem es das verbleibende Elektron direkt an O abgibt.² [41] (Abbildung 2). Es gibt zwei Orte der ROS-Produktion im Komplex III: das o-Zentrum, das auf den Intermembranraum ausgerichtet ist, und das i-Zentrum, das auf die mitochondriale Matrix ausgerichtet ist [46]. An der Matrix können ROS-Aassfresser diese reaktiven Moleküle neutralisieren und mitochondriale und Zellschäden reduzieren. Im Gegensatz dazu setzt die o-Stelle ROS in Richtung Intermembranraum frei, weg von der antioxidativen Abwehr der Matrix, was die ROS-Freisetzung in das Zytosol erleichtert.

3. HBOT, mitochondriale Funktion und oxidativer Stress

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden die Auswirkungen von HBOT auf die mitochondriale Funktion mit einer Vielzahl von Protokollen untersucht. Diese Protokolle wenden jedoch unterschiedliche Drücke (von 1,5 ATA bis 2,5 ATA), die Zeit in der Kammer (1 bis 4 h) und die Anzahl der Behandlungen (1 bis 60) an, was zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen über die Auswirkungen von HBOT führt ([Tabelle 1](#)). Während 1 bis 5 aufeinanderfolgende Behandlungen hauptsächlich zu einer Verringerung der mitochondrialen Funktion führen, führen 20 bis 60 aufeinanderfolgende Behandlungen zu einer signifikanten Verbesserung der mitochondrialen Parameter [[47,48,49,50](#)]. Tierstudien haben gezeigt, dass HBOT nach ein bis fünf Behandlungen den Verlust von $\Delta\psi$ (was auf eine verminderte ETC-Integrität hinweist) und die Initiierung des mitochondrialen apoptotischen Weges induziert. Diese Nebenwirkungen treten nicht auf, wenn HBOT länger als 20 Tage wiederholt wird, und Studien, die Behandlungen für 20 bis 30 Tage durchführten, zeigten positive Auswirkungen auf die mitochondriale Aktivität und den Stoffwechsel (siehe weitere Details in [Tabelle 1](#)). Daher zeigt HBOT vielversprechende Effekte auf die mitochondriale Aktivität (ETC-Komplexe, $\Delta\psi$, Apoptose und ATP-Produktion) und wird daher voraussichtlich die Funktion der Mitochondrien bei Krankheiten und Zuständen verbessern, die eine mitochondriale Dysfunktion aufweisen, jedoch nur, wenn die Behandlung langfristig ist.

Tabelle 1

Auswirkungen von HBOT auf die mitochondriale Aktivität in verschiedenen Pathologien und Protokollen.

Studieren	Behandlungsdauer	Druck	Wirkung auf Mitochondrien	Krankheit/Zustand
Kurt et al., 2008 [51]	4 Wochen	3 ATA	Erhöhte Energieproduktion	Gesund
Dave et al., 2003 [52]	30 Tage	2 ATA	Verbesserte komplexe IV-Aktivität	Wobblermäuse (Modell für amyotrophe Lateralsklerose (ALS))
Tian et al., 2013 [53]	20 Tage 1 h Behandlungen	2 ATA	Reduzierte Mitochondrien-vermittelte Apoptose-Signalisierung (erhöhtes Bcl-2 und vermindertes Bax)	Amyloid- β_{25-35} -injizierte Ratten
Pan et al., 2015 [54]	14 Tage 1 h Behandlungen	2.5 ATA	Reduzierte Mitochondrien-vermittelte Apoptose-Signalisierung (erhöhtes Bcl-2 und vermindertes Bax)	Rattenmodell der Parkinson-Krankheit
Botigeli Baldim et al., 2013 [47]	Eine einmalige Behandlung von 1 h	2 ATA	Reduzierte mitochondriale Verbrauchsrate	Ischämie-induzierte Ratten
Zhou et al., 2007 [49]	Eine einmalige Behandlung von 1 h	1.5 ATA	Erhöhte ATP-Werte	Schädel-Hirn-Trauma
Palzur et al., 2008 [48]	4 Behandlungen (zweimal, 2 aufeinanderfolgend) à 45 min	2.8 ATA	Verringerung des mitochondrialen Membranpotentials und Erhöhung der Caspase-8-Aktivität	Fokale Hirnverletzung
Zhao et al., 2020 [55]	Zweimal täglich 90-minütige Behandlungen für 1, 2 oder 3 Tage	2.5 ATA	Tag 1 – erhöhte Aktivierung der mitochondrialen Apoptose, vermittelt durch das Bcl2/Bax-Verhältnis. Reduzierte Caspase 3 und 9 Aktivität in beschädigten Bereichen. Erhöhte ATP-Werte. Tag 2 – ähnliche Ergebnisse. Tag 3 – keine Aktivierung der Proteinaoptose oder Unterschiede in der	Pankreatitis-induzierte Ratten

Obwohl angenommen wird, dass HBOT aufgrund der übermäßigen ROS-Produktion durch die Mitochondrien zu einem höheren Maß an oxidativem Stress führt, wird angenommen, dass die Zellen als Teil der Schutzreaktion ihre mitochondriale Aktivität reduzieren, um die ROS-Produktion zu senken und den oxidativen Stress zu lindern [57]. Es ist daher möglich, dass eine frühe Erhöhung des ROS nach einzelnen (1–5) HBOTs die mitochondriale Aktivität reduziert und dadurch die zusätzliche ROS-Produktion reduziert. Dies könnte die zuvor erwähnte Verringerung der mitochondrialen Aktivität nach 1 bis 5 HBOTs erklären.



Da der hyperoxische Zustand während HBOT die ROS-Produktion erhöhen kann, kann man spekulieren, dass wiederkehrende Behandlungen eine übermäßige Erzeugung von ROS verursachen könnten. Bis vor kurzem war jedoch nicht klar, ob sich ROS tatsächlich nach wiederholten HBOTs anreichern und ob diese ROS auch positive Auswirkungen auf die Zellen haben. Wie unten diskutiert, verursachen repetitive Zyklen von HBOT nicht notwendigerweise eine übermäßige Erzeugung von ROS, und es ist jetzt bekannt, dass diese ROS- und reaktiven Stickstoffspezies (RNS) auch als Signalmoleküle in Transduktionskaskaden dienen, die die Heilung, das Überleben und die Proliferation von Zellen durch die Aktivierung wichtiger Faktoren wie des Kernfaktors Erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) unterstützen. HIF1 α , SIRT1, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) und andere Wachstumsfaktoren und Hormone [58,59,60,61,62,63]. Es sollte auch beachtet werden, dass parallel zur Erhöhung der ROS-Spiegel antioxidative Wege aktiviert werden. Daher bestimmt das Gleichgewicht zwischen dem Gehalt an freien Radikalen und dem Gehalt an Antioxidantien und der Aktivität das Ausmaß des oxidativen Stresses. Bosco et al. [64] zeigten, dass unter 1,5 oder 2,5 ATA Veränderungen der ROS- oder antioxidativen Fängeraktivität innerhalb von etwa einem Monat auf den Ausgangswert zurückgehen.

In der Regel wird HBOT zu Forschungszwecken und in der Klinik bei 2 bis 3 ATA verabreicht. Oberhalb dieses Drucks, bei dem die Werte als supranormal bezeichnet werden, ist das Hauptergebnis ein deutlicher Anstieg der biooxidativen Produkte und eine Sättigung der Antioxidantien, was zu verstärkten oxidativen Schäden führt [65,66]. Eine Exposition gegenüber hohen Sauerstoffwerten über einen längeren Zeitraum kann Sauerstofftoxizität verursachen und zu systemischen Schäden wie Krampfanfällen, Lungenfunktionsstörungen oder Frühgeborenenretinopathie führen [67]. Das Auftreten von Sauerstofftoxizität und Anfällen ist sehr gering [68]; Um Nebenwirkungen und Komplikationen zu minimieren, sollte HBOT jedoch von einem zertifizierten und geschulten medizinischen Personal unter Verwendung strenger Operationsprotokolle bereitgestellt werden, einschließlich Bewertungen vor der Therapie, geeigneten Ausschlusskriterien und Überwachung in der Kammer [68, 69].

Um die Wahrscheinlichkeit von Schäden zu verringern, ist die Exposition gegenüber HBOT in der Klinik eher kurz (in der Regel 1 Stunde pro Behandlung) und bei Drücken unter 3 ATA, am häufigsten 2 ATA. In einigen Fällen wird das intermittierende HBOT-Protokoll verwendet, bei dem der Sauerstoffgehalt während einer einzigen Behandlung mehrmals geändert wird [13,70]. Wenn HBOT innerhalb therapeutischer und zugelassener Grenzen verabreicht wird, begleitet daher meist ein Antioxidationsprozess den Anstieg der Oxidationsprodukte (Tabelle 2) und ist ausreichend, um den Schäden durch oxidativen Stress entgegenzuwirken. Darüber hinaus erfolgt nach der HBOT-Sitzung die Umkehrung der Oxidationsprodukte etwa eine halbe Stunde früher als die Aktivitäten der antioxidativen Enzyme [71,72], was die Sicherheit von HBOT innerhalb therapeutischer Bereiche unterstützt.

Tabelle 2

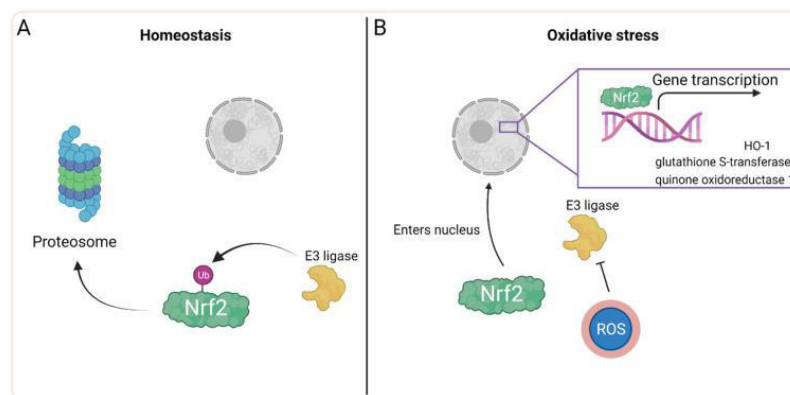
Auswirkungen von HBOT auf das Gleichgewicht des oxidativen Stresses in verschiedenen Pathologien und Protokollen.

Studieren	Behandlungsdauer	Druck	Wirkung auf oxidativen Stress	Krankheit/Zustand
Zhou et al., 2018 [73]	Eine Behandlung von 60 min	2.7 ATA	ROS waren in den Mitochondrien und in der Zelle signifikant erhöht	HUVEC Kultur
Dennog et al., 1996 [74]	Insgesamt 75 Minuten – drei 20-minütige Behandlungen mit einer Pause von 5 Minuten zwischen	2.5 ATA	Oxidative DNA-Schäden in den Leukozyten	Gesunde menschliche Freiwillige
Topuz et al., 2010 [75]	Eine Behandlung von 90 min	2.4 ATA	Verhinderte eine Erhöhung der Lipidperoxidation in der unbehandelten Gruppe und erhöhte antioxidative Aktivität	Rückenmarksverletzung bei Mäusen
Oscarsson et al., 2017 [76]	20 treatments of 90 min	2 ATA	Elevated levels of DNA oxidation and of SOD2, HO-1 and Nrf2 expression	Irradiated rats
Matsunami et al., 2010 [77]	7 days of 2 h treatment	2.8 ATA	Elevated lipid peroxidation and decreased SOD activity in treated diabetic rats	Induced diabetic rats
Simsek et al., 2012 [65]	1, 2, 3, 4, 6 or 8 weeks of 90 min treatments	2.8 ATA	ROS and radical scavenger enzyme levels in rat brain were not significantly altered	Healthy rats
Rothfuß et al., 1998 [78]	Insgesamt 75 Minuten – drei 20-minütige Behandlungen mit einer Pause von 5 Minuten zwischen	2.5 ATA	Erhöhte antioxidative Aktivität hält mindestens 1 Woche an	Gesunde menschliche Freiwillige
Körpınar und Uzun,	3 Behandlungen à 1 h (innerhalb von 24 h)	2 ATA	Signifikante Erhöhung der Lipidperoxidation (MDA) und reduzierte	Gesunde Ratten
	3 Behandlungen à 1 h (innerhalb von 24 h)	2.4 ATA	antioxidative SOD-Spiegel im Plasma	

Mechanistisch induziert HBOT die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und Genexpression, was eine antioxidative enzymatische Aktivität hervorruft, insbesondere über den Nrf2-Signalweg. Nrf2 ist ein redoxsensitiver Transkriptionsfaktor, der an zellulären Abwehrmechanismen beteiligt ist und auf mehrere bekannte Zielgene wirkt, darunter HO-1, Chinonoxidoreduktase 1 und Glutathion-S-Transferase [81], die alle entgiftende Eigenschaften haben und die Belastung durch freie Radikale reduzieren (Abbildung 2). Die Aktivierung dieser Transkriptionsfaktoren hängt jedoch vom Sauerstoffpartialdruck ab. Leichte Hyperoxie (30%



O₂) initiiert die Aktivierung von HIF1 α [82] und senkt die [Nrf2-Spiegel](#) im Zellkern [83] sowie die Verabreichung von 100% O₂ erhöht den Nrf2-Spiegel im Zellkern und die Hochregulierung von Nrf2-regulierten Genen [84]. Eines der Hauptmoleküle, die die Toleranz des Organismus gegenüber oxidativen Schäden unterstützen, ist HO-1 [85], auch Hitzeschockprotein (HSP) 32 genannt, ein ubiquitär exprimiertes Multitasking-Enzym mit neuroprotektiver Wirkung [85]. Unter basalen Bedingungen befindet sich Nrf2 in einem ubiquitinierten Zustand und wird im Proteasom ([Abbildung 3](#)), während in Gegenwart von oxidativem Stress und Elektrophilen (reaktanten Spezies, die bereit sind, Elektronen zu akzeptieren) der Ubiquitin-E3-Ligase-Komplex modifiziert und Nrf2 stabilisiert wird [86]. Sobald es stabilisiert ist, wird es in den Zellkern transportiert, wo es seine bekannte antioxidative Reaktion aktiviert ([Abbildung 3](#)) durch Einwirkung auf die oben genannten Gene [58,87]. Tatsächlich waren nach 25 HBOT-Sitzungen die Gewebespiegel von Nrf2 zusammen mit seinen nachgeschalteten Zielen im Vergleich zu denen bei nicht behandelten Kontrollpatienten signifikant erhöht [88].



[Abbildung 3](#)

Nrf2 gelangt unter oxidativen Stressbedingungen in den Zellkern. (A) Unter basalen Bedingungen zielt die E3-Ligase auf Nrf2 für die Ubiquitinierung und markiert es, um zum Abbau an das Proteosom gesendet zu werden. Somit dringt Nrf2 nicht in den Zellkern ein. Unter oxidativen Stressbedingungen können sich freie Radikale an die E3-Ligase anlagern, wodurch eine Konformationsänderung entsteht, die ihre Bindung an Nrf2 hemmt und dadurch den Eintritt von Nrf2 in den Zellkern ermöglicht. (B) Im Zellkern initiiert Nrf2 die Gentranskription von Schutzgenen, wie den Antioxidantien HO-1, Glutathion-S-Transferase, Chinonoxidoreduktase 1.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass kurzfristige HBOT Stress erzeugt und Mitochondrien dazu bringt, ihre Aktivität zu reduzieren, was die ROS-Produktion teilweise verringert. Bei langfristigem HBOT ist die antioxidative Fängeraktivität jedoch erhöht, was den Mitochondrien hilft, zu funktionieren, ohne das Redoxgleichgewicht zu stören und ihre Aktivität sogar zu verstärken.



4. Das Zusammenspiel zwischen SIRT1, HIF1a und ROS während HBOT

Die meisten HBOT-Protokolle bestehen nicht nur aus dem Einatmen von 100% Sauerstoff unter hohem atmosphärischen Druck, sondern auch aus intermittierenden Sauerstoffschwankungen [13,70]. Diese Schwankungen treten zwischen den täglichen HBOTs

auf, da der Sauerstoffgehalt am Ende der täglichen Behandlung von 100% auf 21% zurückkehrt. Darüber hinaus ändert ein einzigartiges Sauerstofffluktuationsprotokoll den Sauerstoffgehalt während jeder Behandlung mehrmals von den physiologischen 21% Sauerstoff auf 100% Sauerstoff und zurück auf physiologische Sauerstoffwerte von 21% [13]. Diese Schwankungen werden vom Körper als hypoxisches Signal interpretiert - Sauerstoffmangel (von 100% auf 21%), obwohl Hypoxie nicht wirklich auftritt. Diese Signale und Fluktuationen aktivieren spezifische zelluläre Mechanismen, einschließlich der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren [89], die die Zellaktivität und das natürliche Verjüngungspotenzial des Körpers verbessern. Dieses Phänomen, das als hyperoxisch-hypoxisches Paradoxon (HHP) oder "normobarisches Sauerstoffparadoxon" bezeichnet wird, ist der Schlüssel zur Wirkung von HBOT [13,70,82,90] und ist sehr effektiv bei der Verbesserung der Leistung der Probanden.

Während eines solchen intermittierenden HBOT-Protokolls treten zwei Phänomene nacheinander und wiederholt auf - Hyperoxie und scheinbare Hypoxie. Dies rekrutiert zwei weitere wichtige Faktoren, die die mitochondriale Funktion, die mitochondriale Biogenese und den oxidativen Stress beeinflussen: Hypoxie-induzierter Faktor (HIF1a) und SIRT1, eine Histone-Deacetylase der Klasse III. SIRT1 gehört zu einer großen Familie von Sirtuinen, die auch als Langlebigkeitsproteine bekannt sind. HIF1a ist wichtig für viele Prozesse, einschließlich der Bildung von roten Blutkörperchen durch die Transkription von Erythropoietin und der Aktivierung von VEGF zur Erhöhung der Blutgefäßbildung, die beide zur Bekämpfung des hypoxischen Zustands benötigt werden [91]. Der intermittierende HBOT erhöht die HIF1a-Aktivität auf systemischer Ebene [82]. Darüber hinaus aktiviert die Erhöhung des Sauerstoffs einen weiteren Transkriptionsfaktor, Nrf2, der die Expression von antioxidativen Proteinen reguliert [70,90], wie oben beschrieben.

SIRT1 verwendet Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) als Substrat und ist am neuronalen Überleben, der Zellproliferation, der metabolischen Dysfunktion und der Modulation der Stressreaktion beteiligt. Während der Normoxie werden Prolylhydroxylase-Domänenproteine (PHD) aktiviert und destabilisieren HIF1 α (+[Abbildung 4](#)). Hypoxie stabilisiert durch die Hemmung von PHD HIF1 α , das mit HIF1 α interagiert, um ein aktives HIF zu bilden.

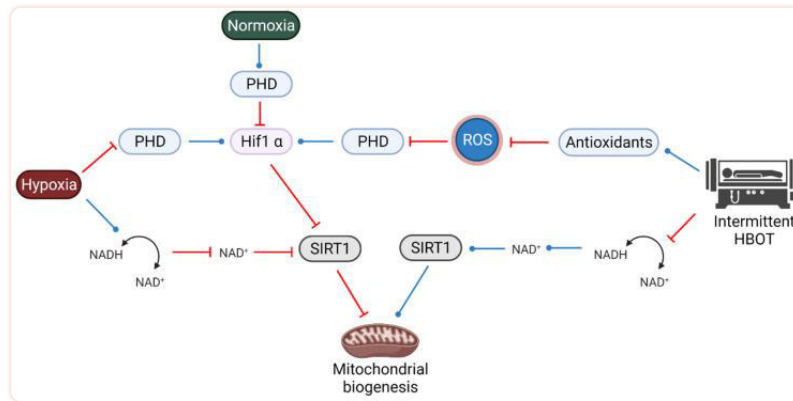


Abbildung 4

Zusammenspiel zwischen SIRT1, HIF1α und ROS während HBOT. Unter Normoxie nimmt PHD Sauerstoff wahr und führt zum Abbau von HIF1α. Hypoxie hemmt PHD, was zu einem Anstieg von HIF1α führt, während intermittierendes HBOT die Antioxidantien erhöht, was zu einer Hemmung von PHD führt, wodurch ein hypoxischer Zustand nachgeahmt und auch HIF1α aktiviert wird. Parallel dazu verursacht Hypoxie eine Hemmung von SIRT1 durch Änderungen des NADH / NAD-Verhältnisses, die zu einer Hemmung der mitochondrialen Biogenese führen können, während intermittierender HBOT SIRT1 aktiviert, was zu einer Aktivierung der mitochondrialen Biogenese führt.⁺

Hypoxie reduziert auch den NADH-Verbrauch und den NAD⁺-Spiegel, der SIRT1 hemmt ([Abbildung 4](#)). Eine reduzierte SIRT1-Aktivität reduziert die mitochondriale Biogenese. Auf der anderen Seite erhöht der hyperoxische Zustand während HBOT den NADH-Verbrauch und den NAD⁺-Spiegel, wodurch SIRT1 aktiviert und die mitochondriale Biogenese erhöht wird. Nichtsdestotrotz kann die Wirkung der scheinbaren Hypoxie während der intermittierenden HBOT auch SIRT1 hemmen und den Nettoeffekt der Hyperoxie auf die mitochondriale Biogenese reduzieren.

Auf einem parallelen, aber ineinander verflochtenen Signalweg beeinflusst HIF1α auch SIRT1 und wird von ROS ([Abbildung 4](#)). Wie oben erwähnt, nimmt während des intermittierenden HBOT aufgrund der Bildung von überschüssigen ROS-Fängern und Antioxidantien der ROS-Spiegel ab. Da PHD-Proteine ROS für ihre Aktivität benötigen, sinkt der PHD-Spiegel, und folglich wird erwartet, dass der HIF1α-Spiegel ansteigt (obwohl dies kein hypoxischer Zustand ist). Da HIF1α SIRT1 hemmt, kann dies die mitochondriale Biogenese reduzieren. Darüber hinaus erhöht oxidativer Stress Nrf2, wie oben beschrieben [[84,88](#)]. Zukünftige Studien sollten das Zusammenspiel verschiedener Schlüsselfaktoren wie HIF1α und SIRT1, die für viele Prozesse wichtig sind, einschließlich Neuroprotektion, mitochondrialer Biogenese und Verjüngung, gründlich untersuchen. Diese Faktoren werden nicht nur durch Hypoxie beeinflusst, sondern auch durch die intermittierenden Hyperoxie-Hypoxie-Zyklen, die üblicherweise bei HBOT praktiziert werden [[13,70](#)] und sich je nach Partialdruck des Patienten ändern. Eine aktuelle Studie legt nahe, dass bei einem niedrigeren Druck (30%) HIF1α aktiviert wird, aber nur für die benachbarte Zeit nach der HBOT-Exposition. Bei einem höheren Druck (100%) wird HIF1α auch direkt nach dem HBOT aktiviert, aber darüber (140%) ist HIF1α nicht mehr aktiv [[90](#)].

Interessanterweise zeigte eine moderate normobare intermittierende Hypoxie (Exposition bei 10 Zyklen / Tag von 10% Sauerstoff für 6 Minuten für 21 Tage) eine Verbesserung im 3xTg-AD-Mausmodell und war mit einem Anstieg von BDNF, Erythropoietin (EPO) und einem verbesserten räumlichen Gedächtnis verbunden [92, 93]. Die genauen Mechanismen sind noch nicht bekannt, aber es wird erwartet, dass HIF1a und die Mitochondrien in diesem Prozess zentral sind [94,95,96].

Es ist zu beachten, dass auch Veränderungen der SIRT1 während und nach körperlicher Betätigung festgestellt wurden [97]. Ähnlich wie HBOT erhöht körperliche Bewegung den Sauerstoffverbrauch und führt zu einer Erhöhung des ROS. Dies geht einher mit einer Erhöhung der Reparaturmechanismen für antioxidative und oxidative Schäden, einschließlich der Thiol-Antioxidantien Glutathion und Thioredoxin. Die antioxidative Aktivität kompensiert die belastungsinduzierte ROS-Produktion und ist Teil der zellulären und physiologischen Prozesse, die am Training beteiligt sind [97]. Interessanterweise stellt Bewegung den SIRT1-Spiegel bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wieder her und schwächt den Schweregrad dieser Erkrankungen ab [98]. Mehr Forschung, die darauf abzielt, die Auswirkungen von intermittierendem HBOT, körperlicher Bewegung und intermittierender Hypoxie zu verstehen, wird zu einem besseren Verständnis der Wirkmechanismen und Vorteile führen und kann zu synergistischen Behandlungen oder einer Verbesserung der Leistung dieser Behandlungen führen.

5. Krankheit und oxidativer Stress

Oxidativer Stress ist mit dem Krankheitsverlauf von Krebs, Diabetes, neurodegenerativen Erkrankungen und mehr verbunden. Viele Studien haben gezeigt, dass diese Assoziation die Stoffwechselrate verändert, was wiederum zur Entwicklung der Pathophysiologie beiträgt. Hyperglykämie induziert oxidativen Stress, indem sie die ROS-Produktion erhöht und die ROS-abfangende Aktivität stört. Ziele für oxidativen Stress in der Betazelle sind wahrscheinlich PDX-1, ein Transkriptionsfaktor, der eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Differenzierung der Bauchspeicheldrüse sowie bei der Aufrechterhaltung einer normalen Betazellfunktion spielt. Wenn also Zellen H_2O_2 und erhöhter ROS-Produktion wird PDX-1 gehemmt und folglich die Insulinenexpression ist beeinträchtigt [99,100]. Diese reaktiven Spezies interagieren mit Transkriptionsfaktoren, erhöhen die endotheliale Dysfunktion und regulieren die enzymatische Aktivität dysregulierend, was zu vaskulären Entzündungen führt [101]. Diabetiker, die HBOT erhielten, zeigten nach der ersten Behandlung eine erhöhte Lipidoxidation, aber nach der 15. Behandlung kehrten diese Patienten auf das Basalniveau zurück (vor der ersten Behandlung) [102]. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass dieser Effekt durch eine erhöhte Aktivierung antioxidativer Enzyme erklärt werden könnte. In Krebszellen ist die Redoxhomöostase verändert, was die Zellen widerstandsfähig gegen exogene Stressoren macht. ROS kann sowohl Krebs auslösen als auch zu seinem Fortschreiten beitragen [103]. Einige der Krebsmedikamente, die heute klinisch eingesetzt werden, regulieren oxidativen Stress und erhöhen die ROS-Produktion, um die Apoptose der mutierten Zellen einzuleiten [104]. Während die Bestrahlungstherapie oxidative Stressmarker (wie oxidative DNA-Schäden) erhöht, kehrte die Behandlung von HBO diesen Effekt um, indem sie die antioxidative SOD- und HO-1-Aktivität erhöhte [76]. Andere Pathologien, die mit oxidativem Stress einhergehen, sind neurodegenerative Erkrankungen. Bei Alzheimer zeigen Hirnregionen mit hohen Konzentrationen der aggregierten Amyloid- β (entweder 1-40 oder 1-42) höhere oxidative Stressmarker [105], während Hirnregionen mit einer geringen Konzentration an Amyloid- β -

Aggregaten keine Erhöhung der Oxidationsprodukte aufweisen [106]. Yatin et al. [107] zeigten, dass das Ausschalten von Methioninresten 35 auf Amyloid- β_{1-42} verhindert die Bildung freier Radikale in vitro und zeigt so die Beteiligung von Amyloid- β_{1-42} bei der Bildung von ROS in Alzheimer-kranken Gehirnen. Andere Studien haben gezeigt, dass das Methionin am Rest 35 an Amyloid- β an der Neurotoxizität beteiligt ist [108]. Methionin ist eine leicht oxidierbare Aminosäure und kann eine 2-Elektronen-Oxidation durchlaufen, um Methioninsulfoxid zu bilden und eine Proteincarbonylierung zu verursachen [109]. Bei der Huntington-Krankheit schwächte die Induktion eines antioxidativen Enzyms in den Mitochondrien die Pathophysiologie der Krankheit ab: Tiere nahmen mehr Gewicht zu, mit vermindertem neuronalen Tod und verzögerten motorischen Beeinträchtigungen [110]. Alle diese Pathologien (und mehr) zeigen unterschiedliche Ätiologien, aber alle mit Veränderungen in der ROS-Produktion. Viele Mutationen und Krankheiten stören das mitochondriale Gleichgewicht, was zu weiteren Schäden führt und die Beleidigung der Zellen verschlimmert. Mitochondrien sind die Hauptquelle für ROS in den Zellen. Dennoch werden ROS in Maßen für routinemäßige physiologische Funktionen verwendet. Forscher haben die Auswirkungen von HBOT auf neurodegenerative Erkrankungen untersucht und vielversprechende Ergebnisse gefunden. HBOT an Tiermodellen für neurodegenerative Erkrankungen zeigen positive Effekte auf das basal erhöhte oxidative Stressniveau. In diesen Studien wurde gezeigt, dass HBOT die ROS-Schäden lindert und die antioxidative Aktivität erhöht [53,54,111]. Bis heute konzentrieren sich klinische Studien auf die vorteilhaften Auswirkungen von HBOT auf den kognitiven Verfall und die Lebensqualität von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und zeigen, dass HBOT die kognitiven Funktionen verbessern und den reduzierten Gehirnstoffwechsel bei MCI- und AD-Patienten verbessern [10,11,112,113,114] und in Tiermodellen [12,53,111,115, 116,117]. Um die Auswirkungen von oxidativem Stress und antioxidativer Fängeraktivität in klinischen Studien besser zu verstehen, ist mehr Forschung erforderlich.

In Immunzellen wurde festgestellt, dass die mitochondriale Funktion und der Stoffwechsel Reaktionen gegen bakterielle Infektionen und Entzündungen antreiben. ROS schädigt Bakterien und Parasiten (da Bakterien keine antioxidativen Abwehrkräfte haben) und hilft dadurch Makrophagen, sie zu eliminieren [118]. Das adaptive Immunsystem nutzt ROS, um die Signaltransduktion durch Zelloberflächenrezeptoren zu regulieren. Mitochondriale ROS in betroffenen T-Zellen induzieren Aktivierung und Proliferation durch Sekretion von Il-2 (T-Zell-Überlebensmarker), und die Zugabe von Antioxidantien hemmt die T-Zell-Expansion [119]. Ähnliche Effekte wurden bei der Aktivierung von Neutrophilen gefunden. Asehnoune et al. [120] fanden heraus, dass ROS die Aktivierung von Neutrophilen initiieren. Sobald Zellen ROS ausgesetzt sind, wird die NF- κ B-Translokation in den Zellkern verstärkt, und die Zytokin-induzierte Aktivierung von NF- κ B könnte durch Antioxidantien verhindert werden [121]. Der Wirkungsmechanismus von HBOT bei Infektionen ist die Erhöhung des ROS [122,123]; Eine solche Erhöhung des oxidativen Stresses macht die Bakterien anfälliger für Schäden [124]. Die NF- κ B-Aktivierung erhöht auch anti-apoptische Gene wie Bcl-2 in Immunzellen [125].

Zusammengenommen unterstreicht dies die Bedeutung der Mitochondrien und die Aufrechterhaltung des mitochondrialen Gleichgewichts mit der Umwelt bei der Vermeidung von oxidativem Stress. Ungleichgewichte können als Folge von erhöhten freien Radikalen oder einer Abnahme der antioxidativen Abwehr auftreten; So oder so, die Mitochondrien dazu zu bringen, normale ROS-Spiegel wiederherzustellen, ist ein wichtiger Schritt bei der Behandlung von Krankheiten.

6. Zusammenfassung

Die Wirkung von HBOT auf oxidativen Stress und mitochondriale Aktivität ändert sich im Laufe der Behandlung. Es hat sich gezeigt, dass eine kurzfristige Behandlung (ein bis fünf Sitzungen) schädliche Auswirkungen hat, obwohl eine längere Behandlung (zwanzig bis dreißig Sitzungen und mehr) positive Auswirkungen hat. Intermittierende HBOT-Fluktuationen induzieren das HHP, was die Transkriptionsfaktoren für oxidativen Stress und ihre anschließende antioxidative Enzymproduktion erhöht. Da mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress mit vielen verschiedenen Krankheiten verbunden sind, kann die Erhöhung der antioxidativen Aktivität ein wichtiger Weg sein, der dem Nutzen von HBOT in der Klinik zugrunde liegt.

Bestätigungen

Alle Zahlen wurden mit BioRender.com erstellt (abgerufen am 4. November 2021).

Autorenbeiträge

N.S., I.G. und U.A. waren am Schreiben beteiligt - ursprüngliche Entwurfsvorbereitung, Überprüfung und Bearbeitung. Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und zugestimmt.

Finanzierung

N.S. wird durch ein Promotionsstipendium des Tel Aviv University Center for Combatting Pandemics unterstützt. U.A. wurde vom Aufzien Family Center for the Prevention and Treatment of Parkinson's Disease an der Universität Tel Aviv unterstützt.

Stellungnahme des Institutional Review Board

Nicht zutreffend.

Einwilligungserklärung nach Aufklärung

Nicht zutreffend.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären keinen Interessenkonflikt.

Fußnoten

Anmerkung des Herausgebers: MDPI bleibt neutral in Bezug auf Zuständigkeitsansprüche in veröffentlichten Karten und institutionellen Zugehörigkeiten.

Referenzen

-
1. Calvert J.W., Cahill J., Zhang J.H. Hyperbarer Sauerstoff und zerebrale Physiologie. *Neurol. Res.* 2007; 29:132–141. doi: 10.1179/016164107X174156. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 2. Glik J., Cholewka A., Stanek A., Englisz B., Sieroń K., Mikuś-Zagórska K., Knefel G., Nowak M., Kawecki M. Wärmebild- und Planimetriebewertung der Ergebnisse der Behandlung chronischer Wunden mit hyperbarer Sauerstofftherapie. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2019; 28:229–236. doi: 10.17219/acem/92304. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 3. Kasprzyk-Kucewicz T., Cholewka A., Englisz-Jurgielewicz B., Mucha R., Relich M., Kawecki M., Sieroń K., Onak P., Stanek A. Thermische Effekte der topischen hyperbaren Sauerstofftherapie bei schwer heilenden Wunden – Eine Pilotstudie. *J. Environ. Res. Öffentliche Gesundheit.* 2021; 18:6737. doi: 10.3390/ijerph18136737. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 4. Gebala-Prajsnar K., Stanek A., Pasek J., Prajsnar G., Berszakiewicz A., Sieron A., Cholewka A. Ausgewählte physikalische medizinische Interventionen bei der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms. *Acta Angiol.* 2015; 21:140–145. doi: 10.5603/AA.2015.0024. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 5. Lin P.Y., Sung P.H., Chung S.Y., Hsu S.L., Chung W.J., Sheu J.J., Hsueh S.K., Chen K.H., Wu R.W., Yip H.K. Hyperbare Sauerstofftherapie erhöhte zirkulierende Spiegel von endothelialen Vorläuferzellen und Angiogenese-Biomarkern, Blutfluss, in ischämischen Bereichen bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *J. Clin. Med.* 2018; 7:548. doi: 10.3390/jcm7120548. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 6. Carturan D., Boussuges A., Vanuxem P., Bar-Hen A., Burnet H., Gardette B. Aufstiegsrate, Alter, maximale Sauerstoffaufnahme, Adipositas und zirkulierende Venenblasen nach dem Tauchen. *J. Appl. Physiol.* 2002; 93:1349–1356. doi: 10.1152/jappphysiol.00723.1999. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 7. Edwards M., Singh M., Selesny S., Cooper J.S. *Hyperbare Behandlung von thermischen Verbrennungen*. StatPearls Verlag; Treasure Island, FL, USA: 2020. [[Google Scholar](#)]
 8. Cooper J.S., Hanley M.E. *Hyperbare Behandlung der Strahlenproktitis*. StatPearls Verlag; Die Schatzinsel, FL, USA: 2021. [[Google Scholar](#)]
 9. Hanley M.E., Manna B. *Hyperbare Behandlung von diabetischem Fußgeschwür*. StatPearls Verlag; Die Schatzinsel, FL, USA: 2021. [[Google Scholar](#)]
 10. Gottfried I., Schottlender N., Ashery U. Hyperbare Sauerstoffbehandlung – Von Mechanismen zur kognitiven Verbesserung. *Biomoleküle.* 2021; 11:1520. doi: 10.3390/biom11101520. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 11. Shapira R., Efrati S., Ashery U. Hyperbare Sauerstofftherapie als neuer Behandlungsansatz für die Alzheimer-Krankheit. *Neural Regen. Res.* 2018; 13:817. doi: 10.4103/1673-5374.232475. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 12. Shapira R., Gdalyahu A., Gottfried I., Sasson E., Hadanny A., Efrati S., Blinder P., Ashery U. Hyperbare Sauerstofftherapie lindert vaskuläre Dysfunktion und Amyloidbelastung in einem Alzheimer-Mausmodell und bei älteren Patienten. *Altern (Albany N. Y.)* 2021 doi: 10.18632/aging.203485. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 13. Kamat S.M., Mendelsohn A.R., Larrick J.W. Verjüngung durch Sauerstoff, mehr oder weniger. *Verjüngung Res.* 2021; 24:158–163. doi: 10.1089/rej.2021.0014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 14. Somaa F. Eine Überprüfung der Anwendung der hyperbaren Sauerstofftherapie bei der Alzheimer-Krankheit. *J. Alzheimer Dis.* 2021; 81:1361–1367. doi: 10.3233/JAD-210157. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



15. Ighodaro O.M., Akinloye O.A. First-Line-Abwehrrantioxidantien - Superoxid-Dismutase (SOD), Katalase (CAT) und Glutathionperoxidase (GPX): Ihre grundlegende Rolle im gesamten antioxidativen Abwehrgitter. *Alex. J. Med.* 2018; 54:287–293. doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Mates J.M., Perez-Gomez C., Nunez de Castro I. Antioxidative Enzyme und menschliche Krankheiten. *Clin. Biochem.* 1999; 32:595–603. doi: 10.1016/S0009-9120(99)00075-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska A.M., Zujko M.E. Endogene nicht-enzymatische Antioxidantien im menschlichen Körper. *Adv. Med. Sci.* 2018; 63:68-78 doi: 10.1016/j.advms.2017.05.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Susin S.A., Lorenzo K.H., Zamzami N., Marzo I., Snow B.E., Brothers G.M., Mangion J., Jacotot E., Costantini P., Loeffler M., et al. Molekulare Charakterisierung des mitochondrialen Apoptose-induzierenden Faktors. *Natur.* 1999; 397:441–446. doi: 10.1038/17135. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Rodriguez-enriquez S., He L., Lemasters J.J. Role of mitochondrial permeability transition pores in mitochondrial autophagy. *J. Biochem. Zellbiol.* 2004; 36:2463–2472. doi: 10.1016/j.biocel.2004.04.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. McBride H.M., Neuspiel M., Wasiak S. Mitochondrien: Mehr als nur ein Kraftpaket. *Curr. Biol.* 2006; 16:R551–R560. doi: 10.1016/j.cub.2006.06.054. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Duchen M.R. Topical Review Mitochondrien und Kalzium: Von der Zellsignalisierung zum Zelltod. *J. Physiol.* 2000; 591:57-68. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00057.x. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Levy M., Faas G.C., Saggau P., Craigen W.J., Sweatt J.D. Mitochondriale Regulation der synaptischen Plastizität im Hippocampus. *J. Biol. Chem.* 2003; 278:17727–17734. doi: 10.1074/jbc.M212878200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Huang L., Obenaus A. Hyperbare Sauerstofftherapie bei traumatischer Hirnverletzung. *Med. Gas Res.* 2011; 1:21. doi: 10.1186/2045-9912-1-21. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Duan S., Shao G., Yu L., Ren C., Duan S., Shao G., Yu L., Ren C. Die Angiogenese trägt zur Neuroprotektion bei, die durch hyperbare Sauerstoffvorkonditionierung gegen fokale zerebrale Ischämie bei Ratten induziert wird Die Angiogenese trägt zur Neuroprotektion bei, die durch hyperbare Sauerstoffvorkonditionierung gegen fokale zerebrale Ischämie induziert wird. *J. Neurosci.* 2015; 125:625–634. doi: 10.3109/00207454.2014.956101. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Schulze J., Kaiser O., Paasche G., Lamm H., Pich A., Hoffmann A., Lenarz T., Warnecke A. Effect of hyperbaric oxygen on BDNF-release and neuroprotection: Investigations with human mesenchymal stem cells and genetically modified NIH3T3 fibroblasts as putative cell therapeutics. *PLoS ONE.* 2017; 12:E0178182. doi: 10.1371/journal.pone.0178182. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Calbet J.A.L., Martin-Rodriguez S., Martin-Rincon M., Morales-Alamo D. Ein integrativer Ansatz zur Regulierung der mitochondrialen Atmung während des Trainings: Konzentrieren Sie sich auf hochintensives Training. *Redox Biol.* 2020:101478. doi: 10.1016/j.redox.2020.101478. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Murphy M.P. Wie Mitochondrien reaktive Sauerstoffspezies produzieren. *Biochem. J.* 2009; 417:1-13 doi: 10.1042/BJ20081386. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Marke M.D. Die Orte und die Topologie der mitochondrialen Superoxidproduktion. *Exp. Gerontol.* 2010; 45:466–472. doi: 10.1016/j.exger.2010.01.003. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Radi R., Turrens J.F., Chang L.Y., Bush K.M., Crapo J.D., Freeman B.A. Nachweis von Katalase in Rattenherzmitochondrien. *J. Biol. Chem.* 1991; 266:22028–22034. doi: 10.1016/S0021-9258(18)54740-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

30. Salvi M., Battaglia V., Brunati A.M., La Rocca N., Tibaldi E., Pietrangeli P., Marcocci L., Mondoví B., Rossi C.A., Toninello A. Catalase beteiligt sich an der Abwehr von oxidativem Stress in der Rattenleber. *J. Biol. Chem.* 2007; 282:24407–24415. doi: 10.1074/jbc. M701589200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Sinet P.M., Heikkila R.E., Cohen G. Wasserstoffperoxid-Produktion durch Rattengehirn in vivo. *J. Neurochem.* 1980; 34:1421–1428. doi: 10.1111/j.1471-4159.1980.tb11222.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Drechsel D.A., Patel M. Atemwegsabhängiges H₂O₂ Entfernung in Gehirnmitochondrien über das Thioredoxin/Peroxiredoxin-System. *J. Biol. Chem.* 2010; 285:27850–27858. doi: 10.1074/jbc. M110.101196. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Aktivierung von Apoptose-Signalwegen durch reaktive Sauerstoffspezies. *Biochim. Biophys. Acta—Mol.* 2016; 1863: 2977-2992. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Volpe C.M.O., Villar-Delfino P.H., Dos Anjos P.M.F., Nogueira-Machado J.A. Zelltod, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und diabetische Komplikationen Review-Artikel. *Zelltod Dis.* 2018; 9:119. doi: 10.1038/s41419-017-0135-z. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Chen X, Guo C., Kong J. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Neural Regen. Res.* 2012;7:376–385. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Ogrunc M., Di Micco R., Liontos M., Bombardelli L., Mione M., Fumagalli M., Gorgoulis V.G., D'Adda Di Fagagna F. Oncogene-induced reactive oxygen species fuel hyperproliferation and DNA damage response activation. *Cell Death Differ.* 2014;21:998–1012. doi: 10.1038/cdd.2014.16. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J. Cell Biol.* 2011;194:7–15. doi: 10.1083/jcb.201102095. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Paradies G., Petrosillo G., Pistolese M., Di Venosa N., Federici A., Ruggiero F.M. Decrease in Mitochondrial Complex I Activity in Ischemic/Reperused Rat Heart: Involvement of Reactive Oxygen Species and Cardiolipin. *Circ. Res.* 2004;94:53–59. doi: 10.1161/01.RES.0000109416.56608.64. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Petrosillo G., Portincasa P., Grattagliano I., Casanova G., Matera M., Ruggiero F.M., Ferri D., Paradies G. Mitochondrial dysfunction in rat with nonalcoholic fatty liver. Involvement of complex I, reactive oxygen species and cardiolipin. *Biochim. Biophys. Acta—Bioenerg.* 2007;1767:1260–1267. doi: 10.1016/j.bbabbio.2007.07.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Kussmaul L., Hirst J. The mechanism of superoxide production by NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) from bovine heart mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103:7607–7612. doi: 10.1073/pnas.0510977103. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Fato R., Bergamini C., Bortolus M., Maniero A.L., Leoni S., Ohnishi T., Lenaz G. Differential effects of mitochondrial Complex I inhibitors on production of reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta—Bioenerg.* 2009;1787:384–392. doi: 10.1016/j.bbabbio.2008.11.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Parameshwaran K., Irwin M.H., Steliou K., Pinkert C.A. Protection by an antioxidant of rotenone-induced neuromotor decline, reactive oxygen species generation and cellular stress in mouse brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012;101:487–492. doi: 10.1016/j.pbb.2012.02.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. MacKenzie E.L., Ray P.D., Tsuji Y. Role and regulation of ferritin H in rotenone-mediated mitochondrial oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2008;44:1762–1771. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.031. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Vinogradov A.D., Grivennikova V.G. Oxidation of NADH and ROS production by respiratory complex I. *Biochim. Biophys. Acta—Bioenerg.* 2016;1857:863–871. doi: 10.1016/j.bbabi.2015.11.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Li N., Ragheb K., Lawler G., Sturgis J., Rajwa B., Melendez J.A., Robinson J.P. Mitochondrial complex I inhibitor Rotenone induces apoptosis through enhancing mitochondrial reactive oxygen species production. *J. Biol. Chem.* 2003;278:8516–8525. doi: 10.1074/jbc.M210432200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Zhang Z., Huang L., Shulmeister V.M., Chi Y.I., Kim K.K., Hung L.W., Crofts A.R., Berry E.A., Kim S.H. Electron transfer by domain movement in cytochrome bc1. *Nature.* 1998;392:677–684. doi: 10.1038/33612. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Botigeli Baldim L., Nejo R.J., Souza Jordani E.M., Gomes Jordani C.M., Neves Cardoso Picinato M.A., Fleury Fina C., Castro-e-silva O. Effect of hyperbaric oxygen therapy on liver function during intermittent ischemia 1 Efeito da oxigenoterapia hiperbárica sobre a função hepática na isquemia intermitente. *Acta Cirúrgica Bras.* 2013;28:61–65. doi: 10.1590/S0102-86502013001300012. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Palzur E., Zaaroor M., Vlodaysky E., Milman F., Soustiel J.F. Neuroprotektive Wirkung der hyperbaren Sauerstofftherapie bei Hirnverletzungen wird durch die Erhaltung der mitochondrialen Membraneigenschaften vermittelt. *Gehirn Res.* 2008; 1221:126–133. doi: 10.1016/j.brainres.2008.04.078. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Zhou Z., Daugherty W.P., Sun D., Levasseur J.E., Altememi N., Hamm R.J., Rockswold G.L., Bullock M.R. Schutz der mitochondrialen Funktion und Verbesserung der kognitiven Erholung bei Ratten, die mit hyperbarem Sauerstoff nach lateraler Flüssigkeitsperkussionsverletzung behandelt wurden. *J. Neurosurg.* 2007; 106:687–694. doi: 10.3171/jns.2007.106.4.687. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Han G., Liu K., Li L., Li X., Zhao P. Auswirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie auf neuropathische Schmerzen durch Mitophagie in Mikroglia. *Mol. Schmerzen.* 2017; 13:1-10 doi: 10.1177/1744806917710862. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Kurt B., Kurt Y., Karslioglu Y., Topal T., Erdamar H., Korkmaz A., Türközkan N., Yaman H., Odabaşı Z., Günhan Ö. Effects of hyperbaric oxygen on energy production and xanthine oxidase levels in squerated muscle tissue of healthy rats. *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15:445–450. doi: 10.1016/j.jocn.2007.01.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Dave K.R., Prado R., Busto R., Raval A.P., Bradley W.G., Torbati D., Perez-Pinzón M.A. Hyperbare Sauerstofftherapie schützt vor mitochondrialer Dysfunktion und verzögert den Beginn der Motoneuronerkrankung bei Wobbler-Mäusen. *Neurowissenschaften.* 2003; 120:113–120. doi: 10.1016/S0306-4522(03)00244-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Tian X.Q., Zhang L.D., Wang J.M., Dai J.G., Shen S.S., Yang L., Huang P.L. Die schützende Wirkung von hyperbarem Sauerstoff und Ginkgo biloba-Extrakt auf Aβ25-35-induzierten oxidativen Stress und neuronale Apoptose bei Ratten. *Behav. Gehirn Res.* 2013; 242:1–8. doi: 10.1016/j.bbr.2012.12.026. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Pan X., Chen C., Huang J., Wei H., Fan Q. Neuroprotektive Wirkung der kombinierten Therapie mit hyperbarem Sauerstoff und Madopar auf die 6-Hydroxydopamin-induzierte Parkinson-Krankheit bei Ratten. *Neurosci. Lett.* 2015; 600:220–225. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.030. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Zhao H., Ge B., Yuan Y., Wang G. Hyperbaric oxygen ameliorated acute pancreatitis in rats via the mitochondrial pathway. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65:3558–3569. doi: 10.1007/s10620-020-06070-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Shams Z., Khalatbary A.R., Ahmadvand H., Zare Z., Kian K. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen (HBO) therapy on neuronal death induced by ischiasnerv transection in ratt. *BMC Neurol.* 2017; 17:220. doi: 10.1186/s12883-017-1004-1. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



57. Tezgin D., Giardina C., Perdrizet G.A., Hightower L.E. Die Wirkung von hyperbarem Sauerstoff auf den mitochondrialen und glykolytischen Energiestoffwechsel: Das Kaloristasenkonzept. *Zellstress-Chaperone*. 2020; 25:667–677. doi: 10.1007/s12192-020-01100-5. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Godman C.A., Chheda K.P., Hightower L.E., Perdrizet G., Shin D.G., Giardina C. Hyperbarer Sauerstoff induziert eine zytoprotektive und angiogene Reaktion in menschlichen mikrovaskulären Endothelzellen. *Zellstress-Chaperone*. 2010; 15:431–442. doi: 10.1007/s12192-009-0159-0. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Pi J., Zhang Q., Fu J., Woods C.G., Hou Y., Corkey B.E., Collins S., Andersen M.E. ROS-Signalisierung, oxidativer Stress und Nrf2 in der Betazellfunktion der Bauchspeicheldrüse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010; 244:77,83 doi: 10.1016/j.taap.2009.05.025. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Gao J., Liu S., Xu F., Liu Y., Lv C., Deng Y., Shi J., Gong Q. Trilobatin schützt vor oxidativen Verletzungen in neuronalen PC12-Zellen durch Regulierung der mitochondrialen ROS-Homöostase, die durch den AMPK / Nrf2 / SIRT3-Signalweg vermittelt wird. *Vorderseite. Mol. Neurosci.* 2018; 11:267. doi: 10.3389/fnmol.2018.00267. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Xian Z., Choi Y.H., Zheng M., Jiang J., Zhao Y., Wang C., Li J., Li Y., Li L., Piao H., et al. Imperatorin lindert den ROS-vermittelten Umbau der Atemwege, indem es auf den Nrf2 / HO-1-Signalweg abzielt. *Biosci. Biotechnologie. Biochem.* 2020; 84:898–910. doi: 10.1080/09168451.2019.1710107. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Kim J.Y., Kim J.K., Kim H. ABCB7 reguliert gleichzeitig den apoptotischen und nicht-apoptotischen Zelltod durch Modulation der mitochondrialen ROS- und HIF1 α -getriebenen NF κ B-Signalisierung. *Oncogene*. 2020; 39:1969–1982. doi: 10.1038/s41388-019-1118-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Djordjevic J., Roy Chowdhury S., Snow W.M., Perez C., Cadonic C., Fernyhough P., Albensi B.C. Frühes Auftreten geschlechtsabhängiger mitochondrialer Defizite im Kortex von 3xTg Alzheimer-Mäusen. *Zellen*. 2020; 9:1541. doi: 10.3390/cells9061541. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Bosco G., Paganini M., Giacom T.A., Oppio A., Vezzoli A., Dellanoce C., Moro T., Paoli A., Zanotti F., Zavan B., et al. Oxidativer Stress und Entzündung, microRNA und Hämoglobinvariationen nach Verabreichung von Sauerstoff bei verschiedenen Drücken und Konzentrationen: Eine randomisierte Studie. *J. Environ. Res. Öffentliche Gesundheit*. 2021; 18:9755. doi: 10.3390/ijerph18189755. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Simsek K., Ozler M., Yildirim A.O., Sadir S., Demirbas S., Oztosun M., Korkmaz A., Ay H., Oter S., Yildiz S. Evaluation of the oxidative effect of long-term repetitive hyperbaric oxygen exposures on different brain regions of rats. *Sci. Welt J.* 2012; 2012:849183. doi: 10.1100/2012/849183. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Oter S., Korkmaz A., Topal T., Ozcan O., Sadir S., Ozler M., Ogur R., Bilgic H. Correlation between hyperbaric oxygen exposure pressures and oxidative parameters in rat lung, brain, and erythrocytes. *Clin. Biochem.* 2005; 38:706–711. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.04.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Freie Radikale in Biologie und Medizin*. Oxford University Press; Oxford, Vereinigtes Königreich: 1999. Sauerstofftoxizität in Aeroben; S. 17–21. [[Google Scholar](#)]
68. Yildiz Ş., Aktaş Ş., Cimşit M., Ay H., Toğrol E. Anfallsinzidenz bei 80.000 Patientenbehandlungen mit hyperbarem Sauerstoff. *Aviat. Raum. Umgeben. Medizinisch*. 2004; 75:992–994. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Hadanny A., Meir O., Bechor Y., Fishlev G., Bergan J., Efrati S. Die Sicherheit der hyperbaren Sauerstoffbehandlung – retrospektive Analyse bei 2334 Patienten. *Unterwasser Hyperb. Med.* 2016; 43:113–122. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Hadanny A., Efrati S. Das hyperoxisch-hypoxische Paradoxon. *Biomoleküle*. 2020; 10:958. doi: 10.3390/biom10060958. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

71. Ay H., Topal T., Ozler M., Uysal B., Korkmaz A., Oter S., Ogur R., Dundar K. Persistence of hyperbaric oxygen-induced oxidative effects after exposure in rat brain cortex tissue. *Life Sci.* 2007; 80:2025–2029. doi: 10.1016/j.lfs.2007.03.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Ay H., Topal T., Uysal B., Ozler M., Oter S., Korkmaz A., Dundar K. Time-dependent course of hyperbaric oxygen-induced oxidative effects in rat lung and erythrocytes. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34:787–791. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04645.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Zhou Q., Huang G., Yu X., Xu W. Ein neuartiger Ansatz zur Abschätzung der ROS-Entstehung durch hyperbare Sauerstoffexposition, gezielte Sonden und spezifische Inhibitoren. *Zelle. Physiol. Biochem.* 2018; 47:1800–1808. doi: 10.1159/000491061. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Dennog C., Hartmann A., Frey G., Speit G. Nachweis von DNA-Schäden nach hyperbarer Sauerstofftherapie (HBO). *Mutagenese.* 1996; 11:605–609. doi: 10.1093/mutage/11.6.605. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Topuz K., Colak A., Cemil B., Kutlay M., Demircan M.N., Simsek H., Ipcioglu O., Kucukodaci Z., Uzun G. Kombinierte hyperbare Sauerstoff- und Hypothermiebehandlung bei oxidativen Stressparametern nach Rückenmarksverletzungen: Eine experimentelle Studie. *Arch. Med. Res.* 2010; 41:506–512. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.10.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Oscarsson N., Ny L., Mölne J., Lind F., Ricksten S.E., Seeman-Lodding H., Giglio D. Hyperbare Sauerstoffbehandlung kehrt strahleninduzierte profibrotische und oxidative Stressreaktionen in einem Rattenmodell um. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 103:248–255. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.036. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Matsunami T., Sato Y., Sato T., Yukawa M. Antioxidativer Status und Lipidperoxidation bei diabetischen Ratten unter hyperbarer Sauerstoffexposition. *Physiol. Res.* 2010; 59:97-104 doi: 10.33549/physiolres.931711. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Rothfuß A., Dennog C., Speit G. Adaptiver Schutz gegen die Induktion oxidativer DNA-Schäden nach hyperbarer Sauerstoffbehandlung. *Karzinogenese.* 1998; 19:1913–1917. doi: 10.1093/carcin/19.11.1913. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Körpınar S., Uzun H. Die Auswirkungen von hyperbarem Sauerstoff bei unterschiedlichen Drücken auf oxidativen Stress und antioxidativen Status bei Ratten. *Medicina.* 2019; 55:205. doi: 10.3390/medicina55050205. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Hu Q., Liang X., Chen D., Chen Y., Doycheva D., Tang J., Tang J., Zhang J.H. Verzögerte hyperbare Sauerstofftherapie fördert die Neurogenese durch reaktive Sauerstoffspezies / Hypoxie-induzierbaren Faktor-1 α / β -Catenin-Signalweg bei Ratten des mittleren Hirnarterienverschlusses. *Takt.* 2014; 45:1807–1814. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005116. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Tonelli C., In I., Chio C., Tuveson D.A. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxid. Redox Signal.* 2018;29:1727–1745. doi: 10.1089/ars.2017.7342. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Balestra C., Lambrechts K., Mrakic-Spota S., Vezzoli A., Levenez M., Germonpré P., Virgili F., Bosco G., Lafère P. Hypoxic and hyperoxic breathing as a complement to low-intensity physical exercise programs: A proof-of-principle study. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:9600. doi: 10.3390/ijms22179600. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Cimino F., Speciale A., Anwar S., Canali R., Ricciardi E., Virgili F., Trombetta D., Saija A. Anthocyanins protect human endothelial cells from mild hyperoxia damage through modulation of Nrf2 pathway. *Genes Nutr.* 2013;8:391–399. doi: 10.1007/s12263-012-0324-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

84. Feng Y., Zhang Z., Li Q., Li W., Xu J., Cao H. Hyperbare Sauerstoffvorkonditionierung schützt die Lunge vor hyperoxischen akuten Lungenverletzungen bei Ratten durch Hämoxxygenase-1-Induktion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 456:549–554. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.09.074. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Chen J. Hämoxxygenase in der Neuroprotektion: Von Mechanismen zu therapeutischen Implikationen. *Pfarrer Neurosci.* 2014; 25:269–280. doi: 10.1515/revneuro-2013-0046. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Taguchi K., Motohashi H., Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Gene Zelle.* 2011; 16:123-140. doi: 10.1111/j.1365-2443.2010.01473.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Verma A.K., Yadav A., Singh S.V., Mishra M., Singh K.S., Rath S.K. Redox Biology Isoniazid verhindert die Nrf2-Translokation durch Hemmung der ERK1-Phosphorylierung und induziert oxidativen Stress und Apoptose. *Redox Biol.* 2015; 6:80–92 doi: 10.1016/j.redox.2015.06.020. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Dhamodharan U., Karan A., Sireesh D., Vaishnavi A., Somasundar A., Rajesh K., Rmkumar K.M. Free Radical Biology and Medicine Tissue-specific role of Nrf2 in the treatment of diabetic foot ulcers during hyperbaric oxygen therapy. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 138:53-62 doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.031. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Fratantonio D., Cimino F., Speciale A., Virgili F. Need (more than) two to Tango: Multiple tools to adjust to changes in oxygen availability. *BioFaktoren.* 2018; 44:207–218. doi: 10.1002/biof.1419. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Fratantonio D., Virgili F., Zucchi A., Lambrechts K., Latronico T., Lafère P., Germonpré P., Balestra C. Increasing oxygen partial pressures induce a distinct transcriptional response in human PBMC: A pilot study on the "normobaric oxygen paradox" *Int.* 2021; 22:458. doi: 10.3390/IJMS22010458. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. van Vliet T., Casciaro F., Demaria M. Atmen oder nicht atmen: Verstehen, wie Sauerstoffmessung zu altersbedingten Phänotypen beiträgt. *Alternde Res. Rev.* 2021; 67:101267. doi: 10.1016/j.arr.2021.101267. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Bernaudin M., Bellail A., Marti H.H., Yvon A., Vivien D., Duchatelle I., Mackenzie E.T., Petit E. Neuronen und Astrozyten exprimieren EPO-mRNA: Sauerstoff-Sensing-Mechanismen, die den Redox-Zustand des Gehirns involvieren. *Glia.* 2000; 30:271–278. doi: 10.1002/(SICI)1098-1136(200005)30:3<271::AID-GLIA6>3.0.CO;2-H. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Hassan A., Arnold B.M., Caine S., Toosi B.M., Verge V.M.K., Muir G.D. Akute intermittierende Hypoxie und rehabilitatives Training nach zervikaler Wirbelsäulenverletzung verändert neuronale Hypoxie- und Plastizitäts-assoziierte Proteinexpression. *PLoS ONE.* 2018; 13:E0197486. doi: 10.1371/journal.pone.0197486. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Jain I.H., Zazzaron L., Goli R., Alexa K., Schatzman-Bone S., Dhillon H., Goldberger O., Peng J., Shalem O., Sanjana N.E., et al. Hypoxie als Therapie für mitochondriale Erkrankungen. *Wissenschaft.* 2016; 352:54-61 doi: 10.1126/science.aad9642. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Ryou M.G., Chen X., Cai M., Wang H., Jung M.E., Metzger D.B., Mallet R.T., Shi X. Intermittierendes Hypoxie-Training verhindert mangelhaftes Lerngedächtnisverhalten bei Mäusen, die die Alzheimer-Krankheit modellieren: Eine Pilotstudie. *Vorder- Alternde Neurosci.* 2021; 13:674688. doi: 10.3389/fnagi.2021.674688. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Huang J.L., Manaenko A., Ye Z.H., Sun X.J., Hu Q. Hypoxie-Therapie - Eine neue Hoffnung für die Behandlung von mitochondrialen Dysfunktionen. *Med. Gas Res.* 2016; 6:174–176. doi: 10.4103/2045-9912.191365. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



97. Radak Z., Zhao Z., Koltai E., Ohno H., Atalay M. Sauerstoffverbrauch und -verwendung während körperlicher Bewegung: Das Gleichgewicht zwischen oxidativem Stress und ROS-abhängiger adaptiver Signalisierung. *Antioxid. Redox-Signal.* 2013; 18:1208–1246. doi: 10.1089/ars.2011.4498. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Radak Z., Suzuki K., Posa A., Petrovszky Z., Koltai E., Boldogh I. Die systemische Rolle von SIRT1 bei der trainingsvermittelten Anpassung. *Redox Biol.* 2020; 35:101467. doi: 10.1016/j.redox.2020.101467. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Kaneto H., Xu G., Fujii N., Kim S., Bonner-Weir S., Weir G.C. Involvement of c-Jun N-terminal kinase in oxidative stress-mediated suppression of insulin gene expression. *J. Biol. Chem.* 2002; 277:30010–30018. doi: 10.1074/jbc.M202066200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Ohlsson H., Karlsson K., Edlund T. IPF1, ein Homöodomänen-enhaltender Transaktivator des Insulingens. *EMBO J.* 1993; 12:4251–4259. doi: 10.1002/j.1460-2075.1993.tb06109.x. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Robson R., Kundur A.R., Singh I. Biomarker für oxidativen Stress bei Typ-2-Diabetes mellitus zur Bewertung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen. *Diabetes metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2018; 12:455–462. doi: 10.1016/j.dsx.2017.12.029. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Gürdöl F., Cimsit M., Öner-Iyidoğan Y., Körpınar S., Yalçınkaya S., Koçak H. Frühe und späte Auswirkungen der hyperbaren Sauerstoffbehandlung auf oxidative Stressparameter bei Diabetikern. *Physiol. Res.* 2008; 57:41-47 doi: 10.33549/physiolres.931139. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Halliwell B. Oxidativer Stress und Krebs: Haben wir uns vorwärts bewegt? *Biochem. J.* 2007; 401:1-11 doi: 10.1042/BJ20061131. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Poprac P., Jomova K., Simunkova M., Kollar V., Rhodes C.J., Valko M. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends Pharmacol. Sci.* 2017; 38:592–607. doi: 10.1016/j.tips.2017.04.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Butterfield D.A., Lauderback M.C. Serial Review: Causes and Consequences of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2002;32:1050–1060. doi: 10.1016/S0891-5849(02)00794-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Sultana R., Boyd-Kimball D., Poon H.F., Cai J., Pierce W.M., Klein J.B., Merchant M., Markesbery W.R., Butterfield D.A. Redox proteomics identification of oxidized proteins in Alzheimer's disease hippocampus and cerebellum: An approach to understand pathological and biochemical alterations in AD. *Neurobiol. Aging.* 2006;27:1564–1576. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Yatin S.M., Aksenov M., Butterfield D.A. The antioxidant vitamin E modulates amyloid beta-peptide-induced creatine kinase activity inhibition and increased protein oxidation: Implications for the free radical hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* 1999;24:427–435. doi: 10.1023/A:1020997903147. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Clementi M.E., Pezzotti M., Orsini F., Sampaolese B., Mezzogori D., Grassi C., Giardina B., Misiti F. Alzheimer's amyloid β -peptide (1-42) induces cell death in human neuroblastoma via bax/bcl-2 ratio increase: An intriguing role for methionine 35. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006;342:206–213. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.137. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Pogocki D., Schöneich C. Redox properties of Met(35) in neurotoxic beta-amyloid peptide. A molecular modeling study. *Chem. Res. Toxicol.* 2002;15:408–418. doi: 10.1021/tx0101550. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



110. Polyzos A.A., McMurray C.T. The chicken or the egg: Mitochondrial dysfunction as a cause or consequence of toxicity in Huntington's disease. *Mech. Ageing Dev.* 2017;161:181–197. doi: 10.1016/j.mad.2016.09.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Tian X.Q., Wang J.M., Dai J.G., Yang L., Zhang L.D., Shen S.S., Huang P.L. Hyperbaric oxygen and ginkgo biloba extract inhibit A β 25-35-induced toxicity and oxidative stress in vivo: A potential role in Alzheimer's disease. *Int. J. Neurosci.* 2012;122:563–569. doi: 10.3109/00207454.2012.690797. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Chen J., Zhang F., Zhao L., Cheng C., Zhong R., Dong C., Le W. Hyperbaric oxygen ameliorates cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement.* 2020;6:e12030. doi: 10.1002/trc2.12030. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Harch P.G., Fogarty E.F. Hyperbaric oxygen therapy for Alzheimer's dementia with positron emission tomography imaging: A case report. *Med. Gas Res.* 2018;8:181–184. doi: 10.4103/2045-9912.248271. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Xu J.J., Yang S.T., Sha Y., Ge Y.Y., Wang J.M. Hyperbaric oxygen treatment for Parkinson's disease with severe depression and anxiety. *Medicine.* 2018;97:2017–2019. doi: 10.1097/MD.000000000010029. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Phillips G.R., Huang J.K., Wang Y., Tanaka H., Shapiro L., Zhang W., Shan W.S., Arndt K., Frank M., Gordon R.E., et al. The presynaptic particle web: Ultrastructure, composition, dissolution, and reconstitution. *Neuron.* 2001;32:63–77. doi: 10.1016/S0896-6273(01)00450-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Chen C., Chen W., Nong Z., Nie Y., Chen X., Pan X., Guo Y., Yao M., Deng W. Hyperbaric oxygen alleviated cognitive impairments in mice induced by repeated cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibition of autophagy. *Life Sci.* 2020;241:117170. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117170. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Choi J., Kwon H., Han P.L. Hyperoxygenierungsbehandlung reduziert Beta-Amyloid-Ablagerung durch mecp2-abhängige Hochregulierung von MMP-2 und MMP-9 im Hippocampus von Tg-APP/PS1-Mäusen. *Exp. Neurobiol.* 2021; 30:294–307. doi: 10.5607/EN21014. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Arsenijevic D., Onuma H., Pecqueur C., Raimbault S., Manning B.S., Miroux B., Couplan E., Alves-Guerra M.C., Goubern M., Surwit R., et al. Die Störung des entkoppelnden Protein-2-Gens bei Mäusen zeigt eine Rolle bei der Immunität und der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies. *Genet.* 2000; 26:435–439. doi: 10.1038/82565. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Dornand J., Gerber M. Inhibition of murine T-cell responses by anti-oxidants: The targets of lipo-oxygenase pathway inhibitors. *Immunologie.* 1989; 68:384–391. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Asehnoune K., Strassheim D., Mitra S., Kim J.Y., Abraham E. Involvement of reactive oxygen species in toll-like receptor 4-dependent activation of NF- κ B. *J. Immunol.* 2004; 172:2522–2529. doi: 10.4049/jimmunol.172.4.2522. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Kabe Y., Ando K., Hirao S., Yoshida M., Handa H. Redox Regulation of NF- κ B Activation: Distinct Redox Regulation between the Cytoplasm and the Nucleus. *Antioxid. Redox-Signal.* 2005; 7:395–403. doi: 10.1089/ars.2005.7.395. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Dwyer D.J., Kohanski M.A., Collins J.J. Rolle reaktiver Sauerstoffspezies bei antibiotischer Wirkung und Resistenz. *Curr. Opin. Mikrobiol.* 2009; 12:482–489. doi: 10.1016/j.mib.2009.06.018. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Paiva C.N., Bozza M.T. Sind reaktive Sauerstoffspezies immer schädlich für Krankheitserreger? *Antioxid. Redox-Signal.* 2014; 20:1000–1037. doi: 10.1089/ars.2013.5447. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

124. Cimsit M., Uzun G., Yildiz S. Hyperbare Sauerstofftherapie als Antiinfektivum. *Experte Rev. Anti. Infizieren. Ther.* 2009; 7:1015–1026. doi: 10.1586/eri.09.76. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

125. Mattson M.P., Meffert M.K. Rollen für NF- κ B beim Überleben, der Plastizität und der Krankheit von Nervenzellen. *Zelltod unterschiedlich.* 2006; 13:852–860. doi: 10.1038/sj.cdd.4401837. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

