



## Hyperbare Sauerstoffbehandlung – von Mechanismen zur kognitiven Verbesserung

[Irit Gottfried](#),<sup>1</sup> [Nofar Schottlender](#),<sup>1,2</sup> und [Uri Ashery](#),<sup>1,2,\*</sup>

Vladimir N. Uversky, Wissenschaftlicher Redakteur



### Abstrakt

Hyperbare Sauerstoffbehandlung (HBOT) - die medizinische Verwendung von Sauerstoff bei Umgebungsdruck größer als eine absolute Atmosphäre - ist eine sehr wirksame Therapie für mehrere zugelassene klinische Situationen, wie Kohlenmonoxidintoxikation, unheilbare Diabetes oder Strahlenverletzungswunden und Rauchinhalation. In den letzten Jahren wurde es auch verwendet, um Kognition, Neuro-Wellness und Lebensqualität nach Hirntrauma und Schlaganfall zu verbessern. Dies eröffnet neue Wege für ältere Menschen, einschließlich der Behandlung neurologischer und neurodegenerativer Erkrankungen und der Verbesserung der Kognition und des Gehirnstoffwechsels bei leichten kognitiven Beeinträchtigungen. Neben der Integration in Kliniken haben Grundlagenforschung die Wirkmechanismen von HBOT und seine Auswirkungen auf zelluläre Prozesse, Transkriptionsfaktoren, mitochondriale Funktion, oxidativen Stress und Entzündungen aufgeklärt. Daher wird HBOT zu einem wichtigen Akteur in der Forschung und klinischen Behandlung des 21. Jahrhunderts. Der folgende Review wird die grundlegenden Mechanismen von HBOT und seine Auswirkungen auf zelluläre Prozesse, Kognition und Gehirnerkrankungen diskutieren.

**Schlüsselwörter:** hyperbare Sauerstoffbehandlung (HBOT), Kognition, Hirnerkrankungen, Neuroprotektion, Neuroinflammation, Alzheimer

### 1. Hyperbare Sauerstoffbehandlung (HBOT): Das Konzept

HBOT - die medizinische Verabreichung von 100% Sauerstoff bei Umgebungsdruck größer als eine absolute Atmosphäre (ATA) - wird klinisch für eine Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt. Einer der Hauptwirkungsmechanismen von HBOT ist die Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks im Blut und im Gewebe im Vergleich zu einer einfachen Sauerstoffsupplementierung [1,2]. Dadurch kann fünf- bis zehnmals mehr Sauerstoff in das Blutplasma gelangen und Gewebe mit geringer Sauerstoffversorgung erreichen (z. B. nach Hirnverletzungen, Schlaganfall oder vaskulären Funktionsstörungen). Daher ist es nicht verwunderlich, dass HBOT seit über 50 Jahren bei Wunden (nicht heilende diabetische Fußgeschwüre), Luftembolien oder Dekompressionskrankheit, verbrannter Gewebereparatur, Kohlenmonoxidvergiftung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Rauchinhalation, Strahlenverletzung und Förderung der Genesung von schweren Erkrankungen eingesetzt wird [3,4,5,6,7,8,9,10]. Dennoch gibt es heute nur 13 von der FDA zugelassene HBOTs [11]; Parallel

dazu gibt es jedoch eine wachsende Zahl von "Off-Label"-Anwendungen, die von der FDA nicht freigegeben wurden, wie die Behandlung von Schlaganfallpatienten oder Patienten mit Alzheimer-Krankheit (AD) [12,13] und sogar die Behandlung von COVID-19-Patienten, die sehr vielversprechende Ergebnisse gezeigt haben [14,15,16,17,18,19]. Weitere klinische Studien, die derzeit laufen, und zusätzliche grundlegende wissenschaftliche Studien, die darauf abzielen, die Wirkmechanismen von HBOT zu verstehen, werden höchstwahrscheinlich den Einsatz von HBOT auf andere Bereiche ausweiten.

## 2. Kognitive Verbesserung

### 2.1. Kognitive Verbesserung nach Hirnverletzungen

Obwohl der Einsatz von HBOT bei Erkrankungen des Gehirns noch aussteht, gibt es zahlreiche Studien, die eine verbesserte kognitive Beurteilung nach der Behandlung mehrerer Hirnverletzungen zeigen [20]. Zum Beispiel leiden Patienten nach einem Schlaganfall unter verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit und insbesondere an Gedächtnisstörungen. HBOT für Schlaganfallpatienten in späten chronischen Stadien hat signifikante Verbesserungen in allen Gedächtnismaßnahmen gezeigt. Diese klinischen Verbesserungen korrelieren gut mit Verbesserungen des Gehirnstoffwechsels, hauptsächlich in temporalen Bereichen. Es wurde auch gezeigt, dass hoher Sauerstoffgehalt (92%) allein das Arbeitsgedächtnis von Personen mit intellektuellen und Entwicklungsbehinderungen zumindest kurzfristig positiv beeinflusst [21]. Eine ähnliche Verbesserung wurde bei einer großen Kohorte von Patienten nach einem Schlaganfall beobachtet, die 40 HBOT-Sitzungen (2 ATA) durchliefen, was zu signifikanten neurologischen und kognitiven Verbesserungen führte, selbst in der späten chronischen Phase nach dem Schlaganfall [22,23]. Mechanistisch wurde in präklinischen Studien vorgeschlagen, dass HBOT oxidativen Stress, Entzündungen und neuronale Apoptose reduziert und dadurch die funktionelle Erholung nach einem Schlaganfall verbessert [24]. Es wurde auch vorgeschlagen, dass HBOT bei Ratten, die an einem ischämischen Schlaganfall leiden, die Expression des trophischen Faktors und der Neurogenese sowie die Mobilisierung von Knochenmarkstammzellen in den ischämischen Bereich stimuliert, was die Zellreparatur verbessern kann [25]. Darüber hinaus erhöht HBOT den zerebralen Blutfluss (CBF), verbunden mit der Wiederherstellung körperlicher Fähigkeiten und kognitiver Funktionen [26,27]. Die Verbesserung der Kognitions- und Exekutivfunktionen sowie der körperlichen Fähigkeiten, des Gangs, des Schlafes und der Lebensqualität bei diesen Schlaganfallpatienten setzte sich bis zu drei Monate nach der letzten Behandlung fort, die in dieser Studie die Nachbeobachtungszeit war [27]. Diese ermutigenden Ergebnisse deuten auf das Auftreten langfristiger Veränderungen hin, die in der Größenordnung von Monaten andauern. In ähnlicher Weise verbesserte HBOT bei Patienten mit leichter traumatischer Hirnverletzung (SHT) die CBF im Hippocampus [28] und erleichterte die Genesung während der Rehabilitationsphase [29]. Darüber hinaus deuten immer mehr Beweise darauf hin, dass HBOT Neuroplastizität induzieren und die kognitive Funktion bei Patienten mit chronischer neurokognitiver Beeinträchtigung aufgrund von SHT, Schlaganfall und anoxischen Hirnschäden verbessern kann [22,23,30,31,32]. Diese Veränderungen waren mit der Induktion der zerebralen Angiogenese, erhöhtem CBF und Volumen sowie verbesserten zerebralen weißen und grauen Mikrostrukturen verbunden [33].

Andere Teams haben untersucht, ob HBOT die Gehirnfunktion und Kognition bei neurodegenerativen Erkrankungen wie AD und vaskulärer Demenz (VD) verbessern kann und ob HBOT auch gesunde Menschen betreffen oder den kognitiven Verfall bei älteren Menschen mit kognitiven Beeinträchtigungen verbessern kann.

## 2.2. Kognitive Verbesserung nach HBOT bei AD und VD

Neuere Humanstudien haben gezeigt, dass HBOT die kognitiven Funktionen bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI), AD und VD verbessern kann [13,20,34,35,36,37,38] und den reduzierten Gehirnstoffwechsel bei MCI und AD verbessern kann [34,35]. In ähnlicher Weise zeigten Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen eine Verbesserung der motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach HBOT [38]. Interessanterweise wurden Verbesserungen der kognitiven Funktion, die durch Mini-Mental State Exam (MMSE) und Mini-Cog-Test beurteilt wurden, bei AD-Patienten sogar einen Monat nach dem Ende des letzten HBOT und für bis zu drei Monate bei amnestischen MCI-Patienten berichtet. Darüber hinaus verbesserte HBOT den reduzierten Glukosestoffwechsel des Gehirns bei einigen AD- und amnestischen MCI-Patienten [34]. Dies sind sehr vielversprechende Ergebnisse, denn sie deuten darauf hin, dass selbst bei schwerer kognitiver Verschlechterung bei progressiven neurodegenerativen Hirnerkrankungen eine relativ kurze HBOT (40 Minuten einmal täglich für 20 Tage) die Bedingungen für ein bis drei Monate verbessern kann. In einem schwereren Fall von AD kehrte eine längere Behandlung von acht Wochen (1,15 ATA) den symptomatischen Rückgang des Patienten um und der PET-Scan zeigte einen Anstieg des Gehirnstoffwechsels [35]. Dennoch ist die derzeitige Überzeugung, dass HBOT schwere Fälle mit großem Neuronenverlust nicht rückgängig machen kann und daher hauptsächlich in frühen Krankheitsstadien in Betracht gezogen werden sollte, wenn nur ein minimaler kognitiver Mangel festgestellt wird. Es sollte beachtet werden, dass die Erhöhung des Drucks an sich auch vorgeschlagen wurde, um AD zu regulieren [39]. Weitere Forschungen in diese Richtung sollten jedoch die genaue Wirkung untersuchen. Eine größere Gruppe von VD-Patienten, die 12 Wochen HBOT (2 ATA) erhielten, zeigte eine Verbesserung der MMSE-Scores und erhöhte Serum-Humaninspiegel [36]. Humanin ist ein einzigartiges humanes Mitochondrion-abgeleitetes Peptid, das neuroprotektive Wirkungen hat [40,41,42] und zusammen mit Befunden eines erhöhten Gehirnstoffwechsels deutet dies auf eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der mitochondrialen Funktion als Teil des HBOT-Wirkmechanismus hin. Da der HBOT-Einsatz in der Klinik als sicher und gut verträglich gilt, sollte er als alternativer Therapieansatz für AD und VD in Betracht gezogen und empfohlen werden [37], sowie in frühen Stadien des MCI. Daher verbessert HBOT mehrere Aspekte der Gehirnaktivität, einschließlich einer Verbesserung des zerebralen Blutflusses, des Gehirnstoffwechsels und der Gehirnmikrostruktur, und dies führt zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen und körperlichen Funktionen, des Schlafes und des Gangs, was zu einer insgesamt verbesserten Leistung führt ([Abbildung 1](#)). Dennoch ist auch klar, dass, obwohl die Wirkung von HBOT in einigen Studien mehrere Monate anhält, bei der Behandlung von Patienten mit fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankungen wie AD wahrscheinlich eine Aufrechterhaltung der HBO-Behandlung erforderlich sein wird.

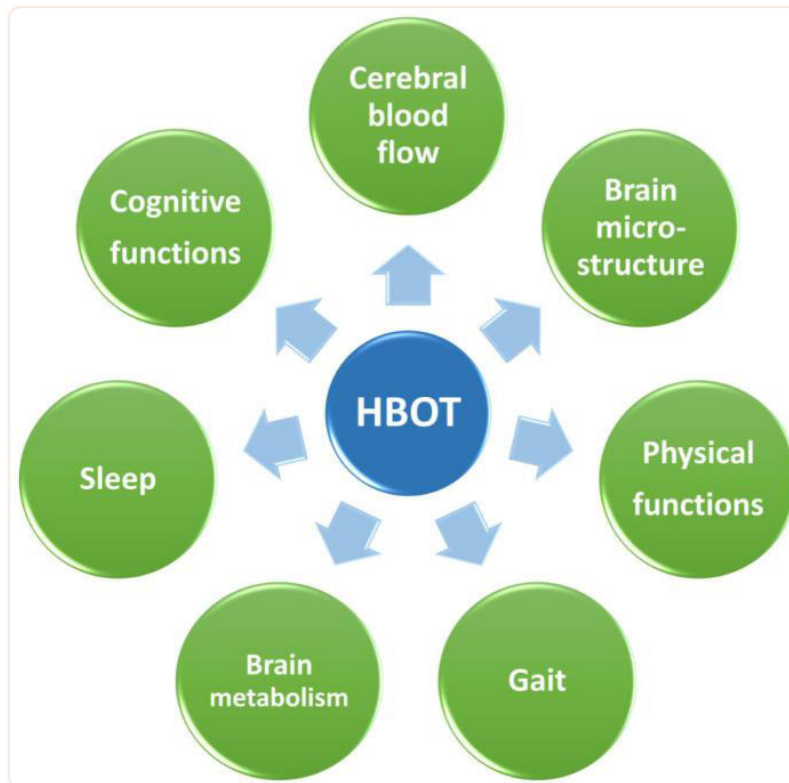


Abbildung 1

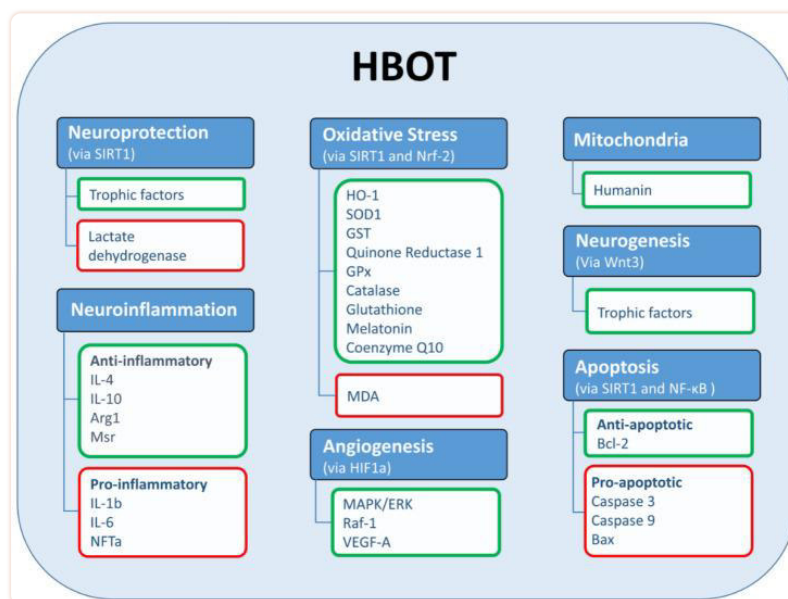
HBOT verbessert die Gehirnfunktion. Es wurde gezeigt, dass HBOT den zerebralen Blutfluss, den Gehirnstoffwechsel und die Mikrostruktur des Gehirns verbessert, was zu verbesserten kognitiven Funktionen, körperlichen Funktionen, Schlaf und Gang führt.

### 2.3. Kognitive Verbesserung bei gesunden Personen

In den letzten Jahrzehnten haben mehrere Studien den möglichen Beitrag von HBOT zur kognitiven Leistungsfähigkeit sowohl in jungen als auch in älteren Bevölkerungsgruppen untersucht. In einer der ersten Studien, die die Auswirkungen von HBOT auf ältere Menschen untersuchten [43], wurde festgestellt, dass es die kognitive Funktion bei älteren Patienten mit kognitiven Defiziten verbessert. In einer neueren Studie mit einer Kohorte gesunder junger Erwachsener erhöhte HBOT das räumliche Arbeitsgedächtnis und den Gedächtnisquotienten, und dies korrelierte mit Veränderungen der regionalen Homogenität, gemessen durch funktionelle MRT im Ruhezustand [44]. In einer anderen prospektiven Studie wurden doppelblinde randomisierte gesunde Freiwillige gebeten, eine kognitive Aufgabe, eine motorische Aufgabe und eine gleichzeitige kognitiv-motorische Aufgabe (Multitasking) in einer funktionellen HBO-Kammer auszuführen. Im Vergleich zur Leistung unter normobaren Bedingungen wurden einzelne kognitive und motorische Aufgaben sowie Multitasking-Leistungswerte durch die HBO-Umgebung signifikant verbessert, was die Hypothese unterstützt, dass Sauerstoff ein geschwindigkeitslimitierender Faktor für die Gehirnaktivität ist [45]. Diese Ergebnisse wurden durch zwei aktuelle Studien weiter bestätigt, die die Auswirkungen von HBOT auf gesunde junge [46] und alte [47] Erwachsene untersuchten. In diesen Studien führte HBOT zu einer verbesserten Lernkurve und einer höheren Widerstandsfähigkeit gegenüber Störungen des episodischen Gedächtnisses bei gesunden jungen Erwachsenen [46] und induzierte kognitive

Verbesserungen bei gesunden alternden Erwachsenen, die mit einer regionalen Verbesserung der CBF assoziiert waren [47]. In ähnlicher Weise zeigte in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit eine Gruppe älterer Patienten mit Gedächtnisverlust zu Studienbeginn zu HBOT verbesserte kognitive Leistungen nach 60 täglichen HBOT-Sitzungen (2 ATA), was mit einem Anstieg der CBF verbunden war [48]. Interessanterweise gab es bei kurzer Anwendung von HBOT (nur 15 aufeinanderfolgende Tage) keine Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigung bei älteren Menschen [49], was darauf hindeutet, dass eine längere Behandlung notwendig ist. Tatsächlich verlängern die aktuellen Protokolle die Behandlung auf zwei bis drei Monate (40-60 tägliche Sitzungen, 5 Tage pro Woche, 2-3 ATA) und versprechen signifikantere und lang anhaltende Effekte [12].

Zusammenfassend ist klar, dass die HBO-Umgebung an und für sich die kognitive Leistungsfähigkeit verbessert und dass dies direkt auf den erhöhten Sauerstoffgehalt zurückzuführen ist, was darauf hindeutet, dass Sauerstoff ein geschwindigkeitslimitierender Faktor für die Gehirnaktivität ist [45]. Eine wiederholte Exposition gegenüber HBOT über längere Zeiträume ist jedoch erforderlich, um lang anhaltende Effekte zu erzielen, die zu Veränderungen der vaskulären, neuronalen und zellulären Aktivität führen, wie in [Abbildung 2](#) [12].



[Abbildung 2](#)

HBOT beeinflusst mehrere zelluläre und molekulare Signalwege. HBOT beeinflusst mehrere molekulare und zelluläre Signalwege, die für die zelluläre und neuronale Erholung wichtig sind, einschließlich Neuroprotektion über SIRT1, oxidativer Stress über SIRT1 und Nrf-2, Apoptose über SIRT1, Neurogenese über Wnt3. Grüne Rahmen repräsentieren Proteine und Prozesse, die hochreguliert sind; Rote Rahmen stehen für Proteine und Prozesse, die herunterreguliert werden. Abkürzungen: Kernfaktor erythroid 2-related factor 2 (Nrf-2), nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF1 $\alpha$ ), Hämoxxygenase 1 (HO-1), Superoxiddismutase 1 (SOD1), Malondialdehyd (MDA), B-Zell-Lymphom 2 (Bcl2), Bcl-2-assoziiertes X-Protein (Bax), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF-A), Glutathion-S-Transferasen (GST), Glutathionperoxidase (GPx), Tumornekrosefaktor alpha (TNFa), Wnt Family Member 3 (Wnt3).

### 3. Mechanistische Erklärung für die Auswirkungen von HBOT auf die Kognition

---

Was sind die zellulären und molekularen Signalwege, die zu den langfristigen neuronenen-, funktions- und kognitionsverbessernden Effekten von HBOT beitragen? Eine Reihe von Studien mit Tiermodellen für Hirnverletzungen und Hirnerkrankungen zeigte eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Tiere und lieferte ein mechanistisches Verständnis einiger der Auswirkungen von HBOT. Es überrascht nicht, dass diese Effekte nicht durch einen einzigen Signalweg vermittelt werden, sondern durch mehrere Wege vermittelt werden, einschließlich der Hemmung der Apoptose, der Verbesserung der mitochondrialen Funktion, der Stammzellproliferation, der Verstärkung der antioxidativen Abwehraktivität, der Verringerung der Neuroinflammation und der Neuroprotektion ([Abbildung 2](#)). Es wurde vermutet, dass das "normobare Sauerstoffparadoxon" oder "hyperoxisch-hypoxische Paradoxon" eine Schlüsselrolle bei den Auswirkungen von HBOT spielt [12,50,51,52]. Es basiert auf der Tatsache, dass während der HBOT-Sitzungen der Sauerstoffgehalt von 21 auf 100% (oder in einigen Fällen weniger) erhöht wird und am Ende jeder Behandlung der Sauerstoffgehalt wieder auf 21% reduziert wird. Solche Schwankungen aktivieren mehrere Faktoren: Eine Erhöhung des Sauerstoffs kann den Kernfaktor erythroid 2-related factor 2 (Nrf-2) aktivieren, während die Reduktion auf 21% als hypoxisches Signal interpretiert werden kann und den Hypoxie-induzierbaren Faktor 1-alpha (HIF1a) aktiviert [50,51]. HIF1a gehört zu einer Familie von Proteinen, die an Angiogenese und vaskulärem Umbau, Erythropoese, Glykolyse, Eisentransport und Überleben beteiligt sind [53,54,55]. Nrf2 ist an mehreren zellulären Abwehrmechanismen beteiligt, vermittelt die Reparatur und den Abbau beschädigter Proteine [51,55,56] und aktiviert die antioxidativen Wege und die Entgiftung endogener und exogener Produkte [57]. Unter hoher Hyperoxie wird auch der Kernfaktor kappa B (NF-κB) aktiviert, der normalerweise unter oxidativem Stress und Entzündungen aktiviert wird [51] und vermittelt Entzündungs- und Immunreaktionen. NF-κB ist auch an der synaptischen Plastizität und am antiapoptotischen Signalweg durch Aktivierung von Bcl-2 beteiligt [58]. Einige dieser Effekte werden im Folgenden erörtert. Es sollte beachtet werden, dass die optimalen Bedingungen, um beste Ergebnisse aus dem "Hyperoxisch-Hypoxischen Paradoxon" zu erzielen, in den kommenden Jahren zusätzliche Forschung erfordern.

#### 3.1. Mitochondriale Funktion

Mitochondrien verbrauchen etwa 85 bis 90% des Sauerstoffs, den wir atmen, und sind die Hauptquelle der ATP-Produktion. Es ist daher wahrscheinlich, dass das molekulare Hauptziel von HBOT das Mitochondrium ist. Wie bereits erwähnt, war Humanin, ein neuroprotektives Mitochondrion-abgeleitetes Peptid beim Menschen, bei VD-Patienten nach HBOT erhöht [36], was auf eine wichtige Rolle der mitochondrialen Aktivität in den Wirkmechanismen von HBOT hindeutet. Neuere Studien deuten darauf hin, dass die direkten Auswirkungen der Therapie auf Neuronen durch mitochondrialen Transfer von Zelle zu Zelle vermittelt wurden. Es wurde gezeigt, dass HBOT die Übertragung von Mitochondrien von Astrozyten auf neuronale Zellen erleichtert, wodurch letztere widerstandsfähiger gegen Neuroinflammation werden [59]. Dieses neurogiale Crosstalk könnte die Genesung erleichtern und einige der durch HBOT induzierten Mechanismen erklären [50]. Bei TBI-Ratten führte HBOT für 4 h (1,5 ATA) zu einem Anstieg der ATP-Spiegel und des Neuronenüberlebens, die beide mit einer verbesserten kognitiven Erholung assoziiert waren [60]. Darüber hinaus reduzierte HBOT in einem Rattenmodell für AD die Mitochondrien-vermittelte Apoptose-Signalisierung, indem es Bcl-2, das anti-apoptotisch ist, und das Bcl-2-assoziierte X-Protein (Bax), das pro-apoptotisch ist, verringerte [61].

### 3.2. Neurogenese und Angiogenese

Ein zusätzlicher Weg zur kognitiven Verbesserung könnte die Proliferation von Stammzellen sein. Die Stammzellproliferation wurde bei verschiedenen Gelegenheiten nach HBOT dokumentiert [62,63,64], und in den letzten zwei Jahrzehnten sind Beweise für die Proliferation neuronaler Zellen aufgetaucht. In einer frühen Studie förderte HBOT für hypoxische ischämische neonatale Ratten die Neurogenese endogener neuronaler Stammzellen, gemessen an einem Anstieg sowohl von 5-Brom-2'-Desoxyuridin (BrdU) als auch von Doppelcortin in der subventrikulären Zone (SVZ) und im Gyrus dentatus hippocampalis (DG) - einem Bereich, der an der räumlichen Navigation beteiligt ist [65]. Dementsprechend verbesserte HBOT das räumliche Lernen und die Gedächtnisfähigkeiten bei Ratten mit SHT [66]. Dies war mit einer Zunahme der neuronalen Aktivität des Hippocampus verbunden.

Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere Studie unterstützt, in der HBOT die neuronale Zellproliferation induzierte, wie eine Zunahme von Nestin und BrdU im Hippocampus-DG-Bereich [67] und eine Erhöhung von Wnt-3 und Nestin in der SVZ [68] zeigten. In einer Studie, die darauf abzielte, den mechanistischen Beitrag von HBOT zur Erholung von SHT zu untersuchen, wurde festgestellt, dass HBOT die Proliferation neuronaler Stammzellen und die Migration in den Läsionsbereich sowie die Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und seines Rezeptors VEGFR-2, Raf-1, Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MEK1/2) und phospho-extrazelluläre signalregulierte Kinase (ERK) 1/2 Protein erhöht [69]. Dementsprechend wurde vorgeschlagen, dass HBOT die neuronale Stammzellproliferation und möglicherweise die Angiogenese durch VEGF/ERK-Signalisierung fördert [69]. Darüber hinaus stimulierte HBOT in einem Rattenmodell für VD auch die Neurogenese im piriformen Kortex und verbesserte die Blutversorgung [70]. Es wurde auch gezeigt, dass HBOT die Mobilisierung von Knochenmarkstammzellen in einen ischämischen Bereich und die Freisetzung trophischer Faktoren verbessert, die die Erholung des Gehirns und der neuronalen Bevölkerung fördern und die Neurogenese verbessern können [25]. Interessanterweise mobilisierte HBOT bei Patientinnen mit verzögerter Enzephalopathie nach akuter Kohlenmonoxidvergiftung zirkulierende Stammzellen im peripheren Blut, was mit einer verbesserten Kognition assoziiert war [71]. In einem TBI-Rattenmodell stimulierte HBOT die Angiogenese, was durch eine höhere Anzahl von BrdU- und VEGF-positiven Zellen und eine Zunahme der Anzahl von BrdU- und NeuN-positiven Zellen belegt wurde, was auf eine verbesserte Neurogenese hindeutet [72]. Diese Ergebnisse unterstützen die Verbesserung der menschlichen Gehirnkognition im Zusammenhang mit Veränderungen der zerebralen Angiogenese und des neuronalen Wachstums und der Proliferation, die CBF und Gehirnaktivität verbessern [33]. Tatsächlich zeigte eine kürzlich durchgeführte Studie, dass HBOT den Blutfluss in einem AD-Mausmodell verbessert, indem es die Verengung der Blutgefäße mildert, die bei diesen AD-Mäusen unter dem normalen Krankheitsverlauf, aber ohne HBOT auftritt. Dies war mit einer verbesserten Leistung der AD-Mäuse verbunden [48]. Darüber hinaus erhöhte HBOT bei älteren Patienten mit signifikantem Gedächtnisverlust zu Studienbeginn die CBF und verbesserte die kognitive Leistungsfähigkeit [48]. Es wäre interessant zu untersuchen, ob HBOT auch die Neurogenese bei neurodegenerativen Erkrankungen wie AD wiederherstellt und ob es die Neurogenese und Angiogenese [73] bei Wildtyp-Mäusen und gesunden Menschen beeinflusst.

### 3.3. Neuroinflammation

Eine weitere wichtige Wirkung von HBOT bei mehreren Hirnfunktionsstörungen ist eine reduzierte Neuroinflammation. SHT ist in der Regel mit erhöhten Entzündungen, Apoptose und Gliose, neuronalem Zelltod sowie kognitiver und motorischer Dysfunktion verbunden. In einem TBI-Rattenmodell wurde gezeigt, dass HBOT Neuroinflammation reduziert und die Spiegel des entzündungshemmenden Zytokins Interleukin (IL)-10 erhöht; Diese Veränderungen waren mit einer Verbesserung des kognitiven Defizits verbunden [72]. In einem AD-Mausmodell kehrte HBOT die Hypoxie um und verbesserte die Gehirnpathologie und verbesserte die Verhaltensleistung der Tiere [74, 75]. Diese Verbesserung war auch mit einer Verringerung der proinflammatorischen Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-6 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) und einem Anstieg entzündungshemmender Zytokine wie IL-4 und IL-10 verbunden, was zu einer reduzierten Neuroinflammation führte. HBOT verbesserte auch signifikant die Erholung von Sepsis nach Cekalligator und Punktion; die Behandlung war mit einer Verringerung der Entzündungsreaktion verbunden, einschließlich einer verminderten Expression von TNF $\alpha$ , IL-6 und IL-10 [17,76]. Veränderungen der Zytokine nach Sauerstoffexposition wurden auch beim Menschen berichtet. Ein Trainingsprogramm mit geringer Intensität in Kombination mit einer Exposition gegenüber leichter Hyperoxie (30%) erhöht das proinflammatorische IL-6, das zur Abwehr des Wirts während der Infektion und des Gewebes beiträgt, während sowohl im milden (30% Sauerstoff) als auch im hohen hyperoxischen Zustand (100% Sauerstoff) das entzündungshemmende Zytokin IL-10 signifikant erhöht war [52]. In einem Rattenmodell für MCI hatte HBOT eine schützende Wirkung auf frühe kognitive Dysfunktion, die durch ERK vermittelt wurde. Diese Tiere schnitten im Morris-Wasserlabyrinth besser ab und zeigten weniger Apoptose und eine bessere Zellmorphologie im Hippocampus [77]. In einem Rattenmodell für AD, das durch Injektionen von Amyloid- $\beta$ -Peptid in den Hippocampus induziert wurde, verbesserte HBOT das Verhalten der Tiere und reduzierte neuronale Schäden, Astrozytenaktivierung und dendritischen Wirbelsäulenverlust. Dies war mit einer Reduktion der Hippocampus-p38-Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Phosphorylierung assoziiert [78], die im Frühstadium der Erkrankung auftritt und mit einer erhöhten Neuroinflammation, Zytoskelett-Remodeling und Tau-Phosphorylierung assoziiert ist [79,80]. Diese Arbeiten deuten darauf hin, dass die MAPK / ERK-Signalwege, die an der Zellproliferation und Plastizität beteiligt sind, auch ein Ziel für HBOT sind.

### 3.4. Neuroprotektive, antioxidative und antiapoptotische Aktivitäten

HBO-Präkonditionierung induzierte Toleranz gegenüber zerebraler Ischämie [81]. Dies wurde durch einen Anstieg von SIRT1, einer Histon-Deacetylase der Klasse III, vermittelt, von der angenommen wurde, dass sie an der Neuroprotektion beteiligt ist [82]. Die neuroprotektive Wirkung der Vorkonditionierung von HBOT war mit einer Reduktion der Laktatdehydrogenase verbunden und wurde durch eine Verringerung der SIRT1-Aktivität oder -Expression entweder durch den SIRT1-Inhibitor EX527 oder den SIRT1-Knockdown abgeschwächt. Interessanterweise wurde die neuroprotektive Wirkung durch Resveratrol, einen SIRT1-Aktivator, nachgeahmt. Veränderungen des SIRT1-Spiegels waren auch mit einer Erhöhung der B-Zell-Lymphom-2-Expression (Bcl-2) und einer Abnahme des gespaltenen Caspase-3-Spiegels verbunden, was darauf hindeutet, dass einige der Effekte durch die Hemmung der Apoptose vermittelt werden könnten [82]. Darüber hinaus war die Expression von SIRT1 im Gehirn mit einer erhöhten Expression des Kernfaktors erythroid 2-related factor 2 (Nrf-2), der Hämoxxygenase 1 (HO-1) und der Superoxiddismutase 1 (SOD1) assoziiert, während der Malondialdehydspiegel (MDA) abnahm, was die Vorstellung unterstützt, dass HBOT den antioxidativen Abwehrweg verbessert und dadurch die Neuroprotektion unterstützt [83].



Tatsächlich erhöhte die HBO-Vorkonditionierung die Expression von SIRT1, Nrf-2 und HO-1 und verbesserte die Gedächtnisstörung in zusätzlichen Modellen des kognitiven Verfalls [84], und SIRT1 spielte auch eine Rolle bei der Erholung nach einem mittleren Hirnarterienverschluss bei Ratten. Daher könnte dies als Mechanismus für die Wirkung von HBOT bei akutem ischämischen Schlaganfall dienen [85]. Eine Kombination von HBOT- und Ginkgo-Biloba-Extrakt nach Induktion der Toxizität mit Amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ -Fragmente) zeigte erhöhte SOD- und Glutathionspiegel, während die MDA- und Bax-Spiegel sowie die Aktivität der Caspasen 9 und 3 im Hippocampus-Gewebe der Ratte reduziert waren, was sowohl auf eine antioxidative als auch auf antiapoptotische Aktivität hindeutet [61,86]. In einem Mausmodell für mildes SHT verbesserte HBOT die Lernfähigkeit und verhinderte Astrozytenaktivierung und neuronalen Verlust, was auf eine neuroprotektive Wirkung hindeutet [87]. Eine zusätzliche Beteiligung an apoptotischen Signalwegen wurde in einem AD-Rattenmodell gezeigt, das verbesserte kognitive und Gedächtnisfähigkeiten nach HBOT zeigte, die mit der Aktivierung des NF- $\kappa$ B-Signalwegs und einem reduzierten Verlust von Neuronen im Hippocampus assoziiert waren [88]. Weitere Tiermodellstudien könnten zusätzliche Mechanismen aufdecken, die den Auswirkungen von HBOT zugrunde liegen, und so die Entwicklung effizienterer HBOT-Protokolle erleichtern. Zusammengefasst hat HBOT eine facettenreiche neuroprotektive Wirkung auf das Gehirn, die das Immun-, neuronale und vaskuläre System einbezieht, was zu einer Verbesserung und Wiederherstellung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt.

#### 4. HBOT – Der nächste Sprung

---

HBOT wird seit Jahrhunderten zur Behandlung einer Vielzahl von Symptomen und Syndromen eingesetzt, und in den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass es viele Gehirnerkrankungen verbessert. Dennoch ist es klinisch noch nicht vollständig etabliert, und zusätzliche Grundlagenforschung und klinische Studien sind notwendig. In den letzten Jahren wurden zahlreiche solcher klinischen Studien vom NIH unterstützt. Über 230 klinische Studien zur Untersuchung von HBOT wurden berichtet (<https://clinicaltrials.gov/>, abgerufen am 4. September 2021). Davon untersuchen 50 klinische Studien die Auswirkungen von HBOT auf hirnbedingte Verletzungen und Störungen. Aktuelle und zukünftige klinische Studien werden zusätzliche validierte Informationen für ein breiteres Spektrum von Erkrankungen liefern, während die Grundlagenforschung unser mechanistisches Verständnis erweitern und zur Optimierung der Behandlungsbedingungen beitragen wird, indem genauere Bestimmungen der Behandlungsdauer, der Behandlungshäufigkeit und des genauen Protokolls ermöglicht werden. Dies reduziert Kosten, Zeit und Komplikationen. Insgesamt wird HBOT zu einem zentralen Akteur im Gesundheitssystem des 21. Jahrhunderts mit der Fähigkeit, sowohl die persönliche Leistung als auch die Kognition zu verbessern.

#### Autorenbeiträge

---

Alle Autoren 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 Stipendium 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.

## 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. Jones M.W., Brett K., Han N., Wyatt H.A. *Hyperbare Physik*. StatPearls Verlag; Die Schatzinsel, FL, USA: 2019. [[Google Scholar](#)]
3. 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](#)]
4. 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 zu heilenden Wunden – Eine Pilotstudie. *J. Environ. Res. Öffentliche Gesundheit.* 2021; 18:6737. doi: 10.3390/ijerph18136737. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Stanek A., Gebala-Prajsnar K., Pasek J., Prajsnar G., Berszakiewicz A., Sieron A., Cholewka A., Zabrze I. 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](#)]
6. 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. Klinische Medizin Hyperbare Sauerstofftherapie Erhöhte zirkulierende Spiegel von endothelialen Vorläuferzellen und Angiogenese-Biomarkern, Blutfluss, in ischämischen Bereichen bei Patienten mit peripherer arterieller okklusiver Verschlusskrankheit. *J. Clin. Med.* 2018; 7:548. doi: 10.3390/jcm7120548. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. 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/japplphysiol.00723.1999. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Edwards M., Singh M., Selesny S., Cooper J.S. *Hyperbare Behandlung von thermischen Verbrennungen*. StatPearls Verlag; Die Schatzinsel, FL, USA: 2021. [[Google Scholar](#)]
9. Cooper J.S., Hanley M.E. *Hyperbare Behandlung von Strahlenproktitis*. StatPearls Verlag; Die Schatzinsel, FL, USA: 2021. [[Google Scholar](#)]
10. Hanley M.E., Manna B. *Hyperbare Behandlung von diabetischem Fußgeschwür*. StatPearls Verlag; Die Schatzinsel, FL, USA: 2021. [[Google Scholar](#)]

11. Hyperbare Sauerstofftherapie: Holen Sie sich die Fakten| FDA. [(abgerufen am 6. Oktober 2021)]; Online verfügbar: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/hyperbaric-oxygen-therapy-get-facts>
12. 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](#)]
13. 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](#)]
14. Thibodeaux K., Speyrer M., Raza A., Yaakov R., Serena T.E. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: A retrospective case series. *J. Wound Care.* 2020;29:S4–S8. doi: 10.12968/jowc.2020.29.Sup5a.S4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Abu El Hawa A.A., Charipova K., Bekeny J.C., Johnson-Arbor K.K. The evolving use of hyperbaric oxygen therapy during the COVID-19 pandemic. *J. Wound Care.* 2021;30:S8–S11. doi: 10.12968/jowc.2021.30.Sup2.S8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Paganini M., Bosco G., Perozzo F.A.G., Kohlscheen E., Sonda R., Bassetto F., Garetto G., Camporesi E.M., Thom S.R. *Fortschritte in der experimentellen Medizin und Biologie.* Band 1289. Springer; Cham, Schweiz: 2021. Die Rolle der hyperbaren Sauerstoffbehandlung für COVID-19: Eine Überprüfung; S. 27–35. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. De Maio A., Hightower L.E. COVID-19, akutes Atemnotsyndrom (ARDS) und hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT): Was ist der Zusammenhang? *Zellstress-Chaperone.* 2020; 25:717–720. doi: 10.1007/s12192-020-01121-0. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Guo D., Pan S., Wang M.M., Guo Y. Hyperbare Sauerstofftherapie kann wirksam sein, um Hypoxämie bei Patienten mit schwerer COVID-2019-Pneumonie zu verbessern: Zwei Fallberichte. *Unterwasser Hyperb. Med.* 2020; 47:181–187. doi: 10.22462/04.06.2020.2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Boet S., Etherington C., Djaiani G., Tricco A.C., Sikora L., Katznelson R. Wirksamkeit und Sicherheit der hyperbaren Sauerstoffbehandlung bei SARS-CoV-2 (COVID-19) Pneumonie: Eine systematische Übersicht. *Tauchen Hyperb. Med.* 2021; 51:271–281. doi: 10.28920/dhm51.3.271-281. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Marcinkowska A.B., Mankowska N.D., Kot J., Winklewski P.J. Auswirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie auf kognitive Funktionen: Eine systematische Übersicht. 2021 doi: 10.1007/s11065-021-09500-9. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Kim H.-S., Choi M.-H., Baek J.-H., Park S.-J., Lee J.-C., Jeong U.-H., Kim S.-P., Kim H.-J., Choi Y., Lim D.-W., et al. Auswirkungen einer 92%igen Sauerstoffverabreichung auf die kognitive Leistungsfähigkeit und physiologische Veränderungen von geistig und entwicklungsbehinderten Menschen. *J. Physiol. Anthropol.* 2015; 34:3. doi: 10.1186/s40101-015-0043-9. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Hadanny A., Rittblat M., Bitterman M., May-Raz I., Suzin G., Boussi-Gross R., Zemel Y., Bechor Y., Catalogna M., Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie verbessert neurokognitive Funktionen von Patienten nach Schlaganfall - eine retrospektive Analyse. *Wiederherstellung. Neurol. Neurosci.* 2020; 38:93-107 doi: 10.3233/RNN-190959. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Efrati S., Fishlev G., Bechor Y., Volkov O., Bergan J., Kliakhandler K., Kamiager I., Gal N., Friedman M., Ben-Jacob E., et al. Hyperbarer Sauerstoff induziert späte Neuroplastizität bei Patienten nach Schlaganfall - Randomisierte, prospektive Studie. *PLoS ONE.* 2013; 8:E53716. doi: 10.1371/journal.pone.0053716. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Cozene B., Sadanandan N., Gonzales-Portillo B., Saft M., Cho J., Park Y.J., Borlongan C.V. Ein Extra-Hauch frischer Luft: Hyperbare Oxygenierung als Schlaganfalltherapeutikum. *Biomoleküle.* 2020; 10:1279. doi: 10.3390/biom10091279. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Lee Y.S., Chio C.C., Chang C.P., Wang L.C., Chiang P.M., Niu K.C., Tsai K.J. Hyperbarer Sauerstoff stimuliert die Neurogenese und schwächt die Entzündung nach einem ischämischen Schlaganfall ab. *Mediat. Entzündung*. 2013; 2013:512978. doi: 10.1155/2013/512978. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Chen L., Li F., Gu D. Hyperbare Sauerstofftherapie für den zerebralen Blutfluss und Elektroenzephalogramm bei Patienten mit akutem Hirninfarkt: Wahl für therapeutische Gelegenheit. *Neural Regen. Res.* 2007; 2:171–174. doi: 10.1016/S1673-5374(07)60038-3. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Rosario E.R., Kaplan S.E., Khonsari S., Vazquez G., Solanki N., Lane M., Brownell H., Rosenberg S.S. Die Wirkung der hyperbaren Sauerstofftherapie auf funktionelle Beeinträchtigungen, die durch ischämischen Schlaganfall verursacht werden. *Neurol. Res. Int.* 2018; 2018:3172679. doi: 10.1155/2018/3172679. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Ma J., Hong G., Ha E., Hong H., Kim J., Joo Y., Yoon S., Lyoo I.K., Kim J. Der zerebrale Blutfluss im Hippocampus erhöhte sich nach hyperbarer Sauerstoffversorgung bei Feuerwehrleuten mit leichter traumatischer Hirnverletzung und emotionaler Belastung. *Neurol. Sci.* 2021; 42:4131–4138. doi: 10.1007/s10072-021-05094-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Skiba M., Rękas-Dudziak A., Bekała A., Płotek W. Späte Anwendung der hyperbaren Sauerstofftherapie während der Rehabilitation eines Patienten mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung nach einer traumatischen Hirnverletzung. *Clin. Fall Rep.* 2021; 9:960–965. doi: 10.1002/CCR3.3658. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Tal S., Hadanny A., Berkovitz N., Sasson E., Ben-Jacob E., Efrati S. Hyperbarer Sauerstoff kann die Angiogenese bei Patienten induzieren, die an einem verlängerten Post-Gehirnerschütterungssyndrom aufgrund einer traumatischen Hirnverletzung leiden. *Wiederherstellung. Neurol. Neurosci.* 2015; 33:943–951. doi: 10.3233/RNN-150585. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Boussi-Gross R., Golan H., Fishlev G., Bechor Y., Volkov O., Bergan J., Friedman M., Hoofien D., Shlamkovitch N., Ben-Jacob E., et al. Hyperbare Sauerstofftherapie kann das Post-Gehirnerschütterungssyndrom Jahre nach einer leichten traumatischen Hirnverletzung verbessern - Randomisierte prospektive Studie. *PLoS ONE*. 2013; 8:E79995. doi: 10.1371/journal.pone.0079995. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Harch P., Andrews S., Rowe C., Lischka J., Townsend M., Yu Q., Mercante D. Hyperbare Sauerstofftherapie für leichte traumatische Hirnverletzung persistierendes Posterschütterungssyndrom: Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Med. Gas Res.* 2020; 10:8-20 doi: 10.4103/2045-9912.279978. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Tal S., Hadanny A., Sasson E., Suzin G., Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie kann Angiogenese und Regeneration von Nervenfasern bei Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen induzieren. *Vorderseite. Hum. Neurosci.* 2017; 11:508. doi: 10.3389/fnhum.2017.00508. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Chen J., Zhang F., Zhao L., Cheng C., Zhong R., Dong C., Le W. Hyperbarer Sauerstoff verbessert kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit und amnestischer leichter kognitiver Beeinträchtigung. *Alzheimer's Dement.* 2020; 6:e12030. doi: 10.1016/j.jalz.2019.09.067. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Harch P.G., Fogarty E.F. Hyperbare Sauerstofftherapie bei Alzheimer-Demenz mit Positronen-Emissions-Tomographie-Bildgebung: Ein Fallbericht. *Med. Gas Res.* 2018; 8:181–184. doi: 10.4103/2045-9912.248271. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Xu Y., Wang Q., Qu Z., Yang J., Zhang X., Zhao Y. Schutzwirkung der hyperbaren Sauerstofftherapie auf die kognitive Funktion bei Patienten mit vaskulärer Demenz. *Cell Transpl.* 2019; 28:1071–1075. doi: 10.1177/0963689719853540. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

37. You Q., Li L., Xiong S.-Q., Yan Y.-F., Li D., Yan N.-N., Chen H.-P., Liu Y.-P. Meta-Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von hyperbarem Sauerstoff als Zusatztherapie bei vaskulärer Demenz. *Vorder- Alternde Neurosci.* 2019; 11:86 Uhr doi: 10.3389/fnagi.2019.00086. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Vila J.F., Balcarce P.E., Abiusi G.R., Domínguez R.O., Pisarello J.B. Improvement in motor and cognitive impairment after hyperbaric oxygen therapy in a selected group of patients with cerebrovascular disease: A prospective single-blind controlled trial. *Unterwasser Hyperb. Med.* 2005; 32:341–349. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Denis P.A. Alzheimer-Krankheit: Ein Gasmodell. Das NADPH-Oxidase-Stickstoffmonoxid-System als Anti-Bubble-Biomaschinerie. *Med. Hypothesen.* 2013; 81:976–987. doi: 10.1016/j.mehy.2013.09.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Zárate S.C., Traetta M.E., Codagnone M.G., Seilicovich A., Reinés A.G. Humanin, ein mitochondriales Peptid, das von Astrozyten freigesetzt wird, verhindert den Verlust von Synapsen in Neuronen des Hippocampus. *Vorder- Alternde Neurosci.* 2019; 11:123. doi: 10.3389/fnagi.2019.00123. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Hazafa A., Batoool A., Ahmad S., Amjad M., Chaudhry S.N., Asad J., Ghuman H.F., Khan H.M., Naeem M., Ghani U. Humanin: A mitochondrial-derived peptide in the treatment of apoptosis-related diseases. *Life Sci.* 2021; 264:118679. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118679. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Hashimoto Y., Ito Y., Niikura T., Shao Z., Hata M., Oyama F., Nishimoto I. Mechanisms of neuroprotection by a novel rescue factor humanin from swedish mutant amyloid precursor protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 283:460–468. doi: 10.1006/bbrc.2001.4765. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Jacobs E.A., Winter P.M., Alvis H.J., Small S.M. Hyperoxygenation Effect on Cognitive Functioning in the Aged. *N. Engl. J. Med.* 1969; 281:753–757. doi: 10.1056/NEJM196910022811402. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Yu R., Wang B., Li S., Wang J., Zhou F., Chu S., He X., Wen X., Ni X., Liu L., et al. Kognitive Verbesserung gesunder junger Erwachsener mit hyperbarem Sauerstoff: Eine vorläufige fMRT-Studie im Ruhezustand. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126:2058–2067. doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Vadas D., Kalichman L., Hadanny A., Efrati S. Hyperbare Sauerstoffumgebung kann die Gehirnaktivität und die Multitasking-Leistung verbessern. *Vorder- Integr. Neurosci.* 2017; 11:25 Uhr doi: 10.3389/fnint.2017.00025. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Suzin G., Frolinger T.H., Yogev D., Hadanny A., Catalogna M., Rassovsky Y., Efrati S. Sauerstoff: Der ratenlimitierende Faktor für die episodische Gedächtnisleistung, auch bei gesunden jungen Menschen. *Biomoleküle.* 2020; 10:1328. doi: 10.3390/biom10091328. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Hadanny A., Malka D.K., Gil S., Rahav B.G., Merav C., Kobi D., Yafit H., Ramzia A.H., Efrat S., Gregory F., et al. Kognitive Verbesserung gesunder älterer Erwachsener mit hyperbarem Sauerstoff: Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Altern.* 2020; 12:13740–13761. doi: 10.18632/aging.103571. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. 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.* 2021; 13:20935–20961. doi: 10.18632/aging.203485. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Raskin A., Gershon S., Crook T.H., Sathananthan G., Ferris S. Die Auswirkungen von hyperbarem und normobarem Sauerstoff auf kognitive Beeinträchtigungen bei älteren Menschen. *Arch. Gen. Psychiatrie.* 1978; 35:50–56 doi: 10.1001/archpsyc.1978.01770250052005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

50. Hadanny A., Efrati S. Das hyperoxisch-hypoxische Paradoxon. *Biomoleküle*. 2020; 10:958. doi: 10.3390/biom10060958. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. 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](#)]
52. Balestra C., Lambrechts K., Mrakic-Sposta S., Vezzoli A., Levenez M., Germonpré P., Virgili F., Bosco G., Lafère P. Hypoxic and Hyperoxic Breathing as a Supplement to Low-Intensity Physical Exercise Programs: A Proof-of-Principle Study. *J. Mol. Sci.* 2021; 22:9600. doi: 10.3390/IJMS22179600. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. 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](#)]
54. Greer S.N., Metcalf J.L., Wang Y., Oh M. Die aktualisierte Biologie des hypoxie-induzierbaren Faktors. *EMBO J.* 2012; 31:2448–2460. doi: 10.1038/emboj.2012.125. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. 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](#)]
56. Cimino F., Speciale A., Anwar S., Canali R., Ricciardi E., Virgili F., Trombetta D., Saija A. Anthocyane schützen menschliche Endothelzellen vor leichten Hyperoxieschäden durch Modulation des Nrf2-Signalwegs. *Gene Nutr.* 2013; 8:391–399. doi: 10.1007/s12263-012-0324-4. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Tonelli C., Chio I.I.C., Tuveson D.A. Transkriptionsregulation durch Nrf2. *Antioxid. Redox-Signal.* 2018; 29:1727–1745. doi: 10.1089/ars.2017.7342. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Mattson M.P., Meffert M.K. Rollen für NF-κB in Nervenzellüberleben, Plastizität und Krankheit. *Zelltod unterschiedlich*. 2006; 13:852–860. doi: 10.1038/sj.cdd.4401837. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Lippert T., Borlongan C.V. Prophylaktische Behandlung von hyperbarem Sauerstoff Behandlung mildert Entzündungsreaktion durch Mitochondrientransfer. *ZNS Neurosci. Ther.* 2019; 25:815–823. doi: 10.1111/cns.13124. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. 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](#)]
61. Tian X., Zhang L., Wang J., Dai J., Shen S., Yang L., Huang P. 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](#)]
62. Thom S.R., Milovanova T.N., Yang M., Bhopale V.M., Sorokina E.M., Uzun G., Malay D.S., Troiano M.A., Hardy K.R., Lambert D.S., et al. Vaskulogene Stammzellmobilisierung und Wundrekutierung bei Diabetikern: Erhöhte Zellzahl und intrazellulärer regulatorischer Proteingehalt im Zusammenhang mit hyperbarer Sauerstofftherapie. *Wundreparatur Regen.* 2011; 19:149–161. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00660.x. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Goldstein L.J., Gallagher K.A., Bauer S.M., Bauer R.J., Baireddy V., Liu Z.-J., Buerk D.G., Thom S.R., Velazquez O.C. Die Freisetzung endothelialer Vorläuferzellen in den Kreislauf wird durch Hyperoxie-induzierte Erhöhungen des Stickstoffmonoxids im Knochenmark ausgelöst. *Stammzellen*. 2006; 24:2309–2318. doi: 10.1634/stemcells.2006-0010.

[\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

64. Milovanova T.N., Bhopale V.M., Sorokina E.M., Moore J.S., Hunt T.K., Hauer-Jensen M., Velazquez O.C., Thom S.R. Hyperbarer Sauerstoff stimuliert das Wachstum und die Differenzierung vaskulogener Stammzellen in vivo. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106:711–728. doi: 10.1152/jappphysiol.91054.2008. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

65. Yang Y.J., Wang X.L., Yu X.H., Wang X., Xie M., Liu C.T. Hyperbarer Sauerstoff induziert endogene neurale Stammzellen zur Proliferation und Differenzierung bei hypoxisch-ischämischen Hirnschäden bei neonatalen Ratten. *Unterwasser Hyperb. Med.* 2008; 35:113–129. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

66. Liu S., Shen G., Deng S., Wang X., Wu Q., Guo A. Hyperbare Sauerstofftherapie verbessert die kognitive Funktion nach einer Hirnverletzung. *Neural Regen. Res.* 2013; 8:3334–3343. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.35.008. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

67. Wei L., Wang J., Cao Y., Ren Q., Zhao L., Li X., Wang J. Hyperbare Oxygenierung fördert die Proliferation neuraler Stammzellen und schützt die Lern- und Gedächtnisfähigkeit bei neonatalen hypoxisch-ischämischen Hirnschäden. *J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8:1752–1759. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

68. Wang X.L., Yang Y.J., Xie M., Yu X.H., Liu C.T., Wang X. Die Proliferation neuraler Stammzellen korreliert mit dem Wnt-3-Protein bei hypoxisch-ischämischen Neugeborenen nach hyperbarer Sauerstofftherapie. *Neuroreport.* 2007; 18:1753–1756. doi: 10.1097/WNR.0b013e3282f0ec09. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

69. Yang Y., Wei H., Zhou X., Zhang F., Wang C. Hyperbarer Sauerstoff fördert die Proliferation neuraler Stammzellen durch Aktivierung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors / der extrazellulären signalregulierten Kinase-Signalisierung nach traumatischer Hirnverletzung. *Neuroreport.* 2017; 28:1232–1238. doi: 10.1097/WNR.0000000000000901. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

70. Zhang T., Yang Q.-W.W., Wang S.-N.N., Wang J.-Z.Z., Wang Q., Wang Y., Luo Y.-J.J. Die hyperbare Sauerstofftherapie verbessert die Neurogenese und die Blutversorgung des Gehirns im piriformen Kortex bei Ratten mit vaskulärer Demenz. *Brain Inj.* 2010; 24:1350–1357. doi: 10.3109/02699052.2010.504525. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

71. Zhang L., Sun Q., Xin Q., Qin J., Zhang L., Wu D., Gao G., Xia Y. Hyperbare Sauerstofftherapie mobilisierte zirkulierende Stammzellen und verbesserte verzögerte Enzephalopathie nach akuter Kohlenmonoxidvergiftung mit Hochregulierung des vom Gehirn abgeleiteten neurotrophen Faktors. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 42:95–100. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.021. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

72. Lin K.-C.C., Niu K.-C.C., Tsai K.-J.J., Kuo J.-R.R., Wang L.-C.C., Chio C.-C.C., Chang C.-P.P. Abschwächung der Entzündung, aber Stimulierung sowohl der Angiogenese als auch der Neurogenese mit hyperbarem Sauerstoff bei Ratten mit traumatischer Hirnverletzung. *J. Trauma Akutversorgung Surg.* 2012; 72:650–659. doi: 10.1097/TA.0b013e31823c575f. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

73. Buckley C.J., Cooper J.S. *Hyperbare Auswirkungen auf die Angiogenese*. StatPearls Verlag; Die Schatzinsel, FL, USA: 2021. [\[Google Scholar\]](#)

74. Shapira R., Solomon B., Efrati S., Frenkel D., Ashery U. Hyperbare Sauerstofftherapie verbessert die Pathophysiologie des 3xTg-AD-Mausmodells durch Abschwächung der Neuroinflammation. *Neurobiol. Altern.* 2018; 62:105–119. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.007. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

75. Shapira R., Efrati S., Ashery U. Hyperbare Sauerstofftherapie als neuer Behandlungsansatz für die Alzheimer-Krankheit. *Neural Regen. Res.* 2018; 13 doi: 10.4103/1673-5374.232475. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

76. Halbach J.L., Prieto J.M., Wang A.W., Hawisher D., Cauvi D.M., Reyes T., Okerblom J., Ramirez-Sanchez I., Villarreal F., Patel H.H., et al. Eine frühe hyperbare Sauerstofftherapie verbessert das Überleben in einem Modell der schweren Sepsis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Physiol.* 2019; 317:R160–R168. doi: 10.1152/ajpregu.00083.2019. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Lin Y., Lin X., Zheng X., Liu F., Ye C., Huang L., Zhou Q., Chen T., Lin L. Hyperbare Sauerstofftherapie kognitive Funktion in einem Rattenmodell der leichten kognitiven Beeinträchtigung durch ERK-Signalisierung. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2020; 9:3472–3480. doi: 10.21037/apm-20-1716. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Zhao B., Pan Y., Wang Z., Xu H., Song X. Hyperbare Sauerstoffvorbehandlung verbessert die Kognition und reduziert Hippocampus-Schäden durch p38-Mitogen-aktivierte Proteinkinase in einem Rattenmodell. *Yonsei Med.* 2017; 58:131–138. doi: 10.3349/ymj.2017.58.1.131. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Corrêa S.A.L., Eales K.L. Die Rolle von p38 MAPK und seinen Substraten bei neuronaler Plastizität und neurodegenerativen Erkrankungen. *J. Signaltransdukt.* 2012; 2012: 1–12. doi: 10.1155/2012/649079. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Sun A., Liu M., Nguyen X.V., Bing G. p38 MAP-Kinase wird in frühen Stadien im Gehirn der Alzheimer-Krankheit aktiviert. *Exp. Neurol.* 2003; 183:394–405. doi: 10.1016/S0014-4886(03)00180-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Gamdzyk M., Małek M., Bratek E., Koks A., Kaminski K., Ziembowicz A., Salinska E. Hyperbarer Sauerstoff und hyperbare Luftvorkonditionierung induzieren ischämische Toleranz gegenüber vorübergehender Vorderhirnischämie in der Rennmaus. *Gehirn Res.* 2016; 1648:257–265. doi: 10.1016/j.brainres.2016.07.025. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Yan W., Fang Z., Yang Q., Dong H., Lu Y., Lei C., Xiong L. SirT1 vermittelt hyperbare Sauerstoffpräkonditionierungs-induzierte ischämische Toleranz im Rattengehirn. *J. Cereb. Blutfluss Metab.* 2013; 33:396–406. doi: 10.1038/jcbfm.2012.179. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Xue F., Huang J.W., Ding P.Y., Zang H.G., Kou Z.J., Li T., Fan J., Peng Z.W., Yan W.J. Nrf2/antioxidativer Abwehrweg ist an den neuroprotektiven Wirkungen von Sirt1 gegen fokale zerebrale Ischämie bei Ratten nach hyperbarer Sauerstoffvorkonditionierung beteiligt. *Behav. Gehirn Res.* 2016; 309:1–8. doi: 10.1016/j.bbr.2016.04.045. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Hong-qiang H., Mang-qiao S., Fen X., Shan-shan L., Hui-juan C., Wu-gang H., Wen-jun Y., Zheng-wu P. Sirt1 vermittelt eine Verbesserung der Isofluran-induzierten Gedächtnisstörung nach hyperbarer Sauerstoffvorkonditionierung bei Mäusen mittleren Alters. *Physiol. Verhalten.* 2018; 195:1-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.07.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Hu Q., Manaenko A., Bian H., Guo Z., Huang J.L., Guo Z.N., Yang P., Tang J., Zhang J.H. Hyperbarer Sauerstoff reduziert das Infarktvolumen und die hämorrhagische Transformation durch ATP / NAD + / SIRT1-Signalweg bei hyperglykämischen Ratten mit mittlerer Zerebralarterie. *Takt.* 2017; 48:1655–1664. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015753. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Tian X., Wang J., Dai J., Yang L., Zhang L., Shen S., Huang P. Hyperbaric Oxygen and Ginkgo Biloba Extract Inhibit Aβ<sub>25-35</sub>-induced Toxicity and Oxidative Stress in vivo: A Potential Role in Alzheimer's Disease. *J. Neurosci.* 2012; 122:563–569. doi: 10.3109/00207454.2012.690797. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Baratz-Goldstein R., Toussia-Cohen S., Elpaz A., Rubovitch V., Pick C.G. Sofortige und verzögerte hyperbare Sauerstofftherapie als neuroprotektive Behandlung für traumatische Hirnverletzungen bei Mäusen. *Mol. Zelle. Neurosci.* 2017; 83:74-82 doi: 10.1016/j.mcn.2017.06.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



88. Zhang L.D., Ma L., Zhang L., Dai J.G., Chang L.G., Huang P.L., Tian X.Q. Hyperbarer Sauerstoff und Ginkgo biloba-Extrakt verbessern kognitive und Gedächtnisstörungen über den nuklearen Faktor Kappa-B-Signalweg im Rattenmodell der Alzheimer-Krankheit. *Chin. Med. J.* 2015; 128:3088–3093. doi: 10.4103/0366-6999.169105. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]