

Hyperbare Sauerstofftherapie lindert vaskuläre Dysfunktion und Amyloidbelastung in einem Alzheimer-Mausmodell und bei älteren Patienten

[Ronit Shapira](#),¹ [Amos Gdalyahu](#),¹ [Irit Gottfried](#),¹ [Efrat Sasson](#),⁴ [Amir Hadanny](#),⁴ [Shai Efrati](#),^{2,3,4} [Pablo Blinder](#),¹,² und [Uri Ashery](#)^{1,2}

Abstrakt

Vaskuläre Dysfunktion ist mit dem Altern und in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit (AD) verflochten und trägt zu einem reduzierten zerebralen Blutfluss (CBF) und folglich zu Hypoxie bei. Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) wird klinisch für eine Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt. In der aktuellen Studie haben wir 5XFAD-Mäuse, ein gut untersuchtes AD-Modell, das beeinträchtigte kognitive Fähigkeiten aufweist, HBOT ausgesetzt und dann die therapeutischen Effekte mit Zwei-Photonen-Lebendtierbildgebung, Verhaltensaufgaben und biochemischen und histologischen Analysen untersucht. HBOT erhöhte den arteriolen luminalen Durchmesser und erhöhte die CBF, was zu einer reduzierten Hypoxie beitrug. Darüber hinaus reduzierte HBOT die Amyloidbelastung, indem es das Volumen bereits bestehender Plaques reduzierte und die Bildung neuer Plaques abschwächte. Dies war mit Veränderungen in der Verarbeitung von Amyloid-Vorläuferproteinen, erhöhtem Abbau und Clearance von A β -Protein und verbessertem Verhalten von 5XFAD-Mäusen verbunden. Daher stimmen unsere Ergebnisse mit den Auswirkungen von HBOT überein, die teilweise durch eine anhaltende strukturelle Veränderung der Blutgefäße vermittelt werden, die die Hirnhypoxie reduziert. Motiviert durch diese Ergebnisse setzten wir ältere Patienten mit signifikantem Gedächtnisverlust zu Studienbeginn HBOT aus und beobachteten einen Anstieg der CBF und eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Diese Studie zeigt die HBOT-Wirksamkeit bei hypoxiebedingten neurologischen Erkrankungen, insbesondere bei AD und Alterung.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Krankheit, hyperbare Sauerstofftherapie, vaskuläre Dysfunktion, zerebrale Durchblutung, Amyloidbelastung

EINLEITUNG

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass vaskuläre Dysfunktion mit der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit (AD) und dem kognitiven Verfall während des Alterns verflochten ist [1–3]. Vaskuläre Risikofaktoren wie Fettleibigkeit, Diabetes, Arteriosklerose, Rauchen und Bluthochdruck sind Hauptrisikofaktoren für AD [4]. Die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA), die Ablagerung von A β -Peptid in zerebralen Gefäßwänden, ist die häufigste vaskuläre Pathologie bei AD [5, 6]. Sowohl AD als auch CAA sind mit einem reduzierten zerebralen



Blutfluss (CBF) assoziiert, der dem klinischen Beginn der Demenz vorausgeht [7–10] und mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung bei AD korreliert [1, 11]. Dementsprechend wurde CBF als Marker für den Schweregrad der Erkrankung vorgeschlagen [12]. Zerebrale Hypoperfusion [13–15] und die daraus resultierende zerebrale Hypoxie [16, 17] wurden auch in Tiermodellen der AD nachgewiesen. Diese Hypoperfusion wurde auf mehrere Mechanismen zurückgeführt, darunter eine reduzierte Gefäßdichte [18, 19], eine Verengung der zerebralen Arteriolen [20, 21] und eine gestörte neurovaskuläre Kopplung [22, 23]. Die zerebrale Hypoperfusion ist auch mit einem beschleunigten kognitiven Verfall [3, 24] und einem erhöhten Demenzrisiko in der Allgemeinbevölkerung verbunden [2]. Daher könnte die Entwicklung von Behandlungen, die auf vaskuläre Dysfunktion sowie andere AD-Pathologien abzielen, ein vielversprechender Weg zur Behandlung der Krankheit und zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit in gesunden älteren Bevölkerungsgruppen sein, die an kognitivem Verfall leiden.

Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT), die medizinische Verabreichung von 100% Sauerstoff bei Umgebungsdruck größer als eine absolute Atmosphäre (ATA) [25], wird klinisch für eine Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt. Derzeit gibt es nur 13 von der FDA zugelassene Indikationen für HBOT, darunter nicht heilende ischämische Wunden, Poststrahlenverletzungen, Dekompressionskrankheit, Verbrennungsreparatur, Kohlenmonoxidvergiftung und diabetische Geschwüre [26]. Darüber hinaus gibt es eine wachsende Anzahl von Off-Label-Behandlungen [27] wie die Verwendung von HBOT, um Neuroplastizität zu induzieren und neurokognitive Funktionen bei posttraumatischen Hirnverletzungen (TBI) oder Post-Schlaganfall-Patienten zu verbessern [28, 29]. Weitere klinische Studien, die in diesen Tagen durchgeführt werden, und zusätzliche grundlegende wissenschaftliche Studien, die darauf abzielen, die Wirkmechanismen von HBOT zu verstehen, werden höchstwahrscheinlich den Einsatz von HBOT auf andere Bereiche ausweiten.

Durch die Erhöhung des Gehalts an gelöstem Sauerstoff im Blut kann HBOT Gewebe mit minimaler Durchblutung erhalten [25, 30]. Evidenz aus klinischen Studien zeigte, dass HBOT die Wiederherstellung kognitiver Funktionen bei Post-SHT-Patienten induziert [31, 32], indem es zerebrale Angiogenese induziert, den zerebralen Blutfluss und das zerebrale Blutvolumen erhöht und zerebrale weiße und graue Mikrostrukturen verbessert [33]. Eine Erhöhung der CBF und die Wiederherstellung körperlicher Fähigkeiten und kognitiver Funktionen wurden auch bei Schlaganfallpatienten gezeigt [34, 35]. Unsere Fähigkeit, die zugrunde liegenden Mechanismen dieser HBOT-vermittelten Effekte bei Patienten zu untersuchen, ist jedoch sehr begrenzt. Gleichzeitig bieten Tiermodelle große Vorteile, um unser Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen zu verbessern, die zu einer erhöhten CBF führen.

Kürzlich wurde gezeigt, dass HBOT die kognitive Leistungsfähigkeit in Tiermodellen der Alzheimer-Krankheit verbesserte [17, 36] und den metabolischen Status und die kognitiven Scores von AD- und amnestischen Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung verbesserte [37–39]. Es ist jedoch nicht bekannt, ob HBOT die zerebrovaskuläre Dysfunktion bei AD mildert. Daher untersuchten wir die Auswirkungen von HBOT auf CBF und kognitiven Rückgang im 5XFAD-Mausmodell von AD, das eine aggressive Akkumulation von Amyloidbelastung [40], zerebrovaskulären Anomalien [15, 41, 42] und kognitiven Beeinträchtigungen [40] aufweist, sowie bei älteren Personen mit signifikantem Gedächtnisverlust. Wir berichten, dass HBOT die CBF und die kognitive Funktion sowohl bei AD-Mäusen als auch bei älteren Patienten mit signifikantem Gedächtnisverlust verbessert. HBOT erhöhte CBF und reduzierte zerebrale Hypoxie durch Erhöhung des

Blutgefäßdurchmessers. Darüber hinaus zeigen wir durch die Verfolgung einzelner Plaques *in vivo* über Wochen zum ersten Mal, dass HBOT das Volumen bereits bestehender Plaques und das Auftreten neu gebildeter Plaques reduziert.

BEFUND

HBOT reduziert die Amyloidbelastung von 5XFAD-Mäusen, indem es die Anzahl neu gebildeter Plaques reduziert und das Volumen bestehender Plaques verringert

Wir fragten zunächst, ob die Erhöhung der Sauerstoffzufuhr zum Gehirn durch die Verabreichung von HBOT die Amyloidbelastung reduziert. Zu diesem Zweck verwendeten wir eine speziell angefertigte HBO-Kammer, um 6 Monate alte 5XFAD- und Wildtyp-Mäuse (wt) bei 2 ATA für 60 Minuten pro Tag, 5 Tage die Woche für 4 Wochen (dh 20 Behandlungen) HBOT auszusetzen. Um die Wirkung von HBOT auf die Amyloidbelastung in den behandelten 5XFAD-Mäusen zu beurteilen, wurden die Gehirne mit Anti-A β -Pan-Antikörpern (4G8, gerichtet gegen Epitop 17–24; [Abbildung 1](#)). Wir fanden eine signifikante Reduktion der Amyloidbelastung im Hippocampus von HBO-behandelten 5XFAD-Mäusen, was sich in dem reduzierten Prozentsatz des Hippocampus-Bereichs mit 4G8-Immunreaktivität manifestiert (-54,32%, $P=0,0353$; [Abbildung 1A, 1B](#)), verringerte die Anzahl der Plaques (-31,58%, $P=0,0217$; [Abbildung 1C](#)) und kleinere Plaquegröße (-18,94%, $P = 0,0125$ durch Welch-Korrektur; [Abbildung 1D](#)), relativ zur Kontrolle von 5XFAD-Mäusen, die normobaren Bedingungen ausgesetzt waren.

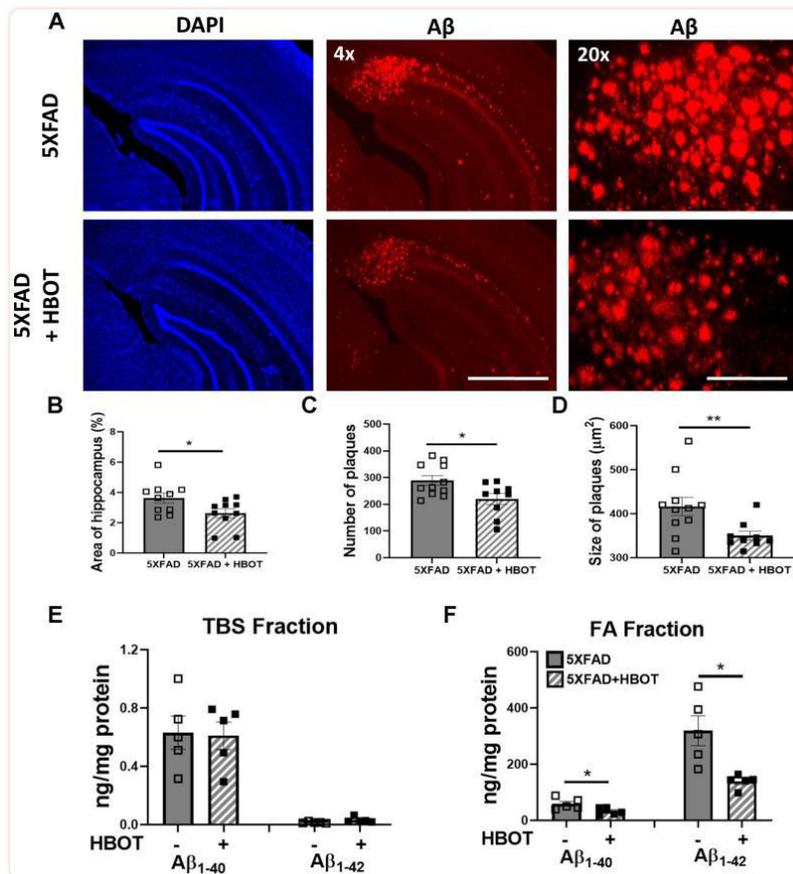


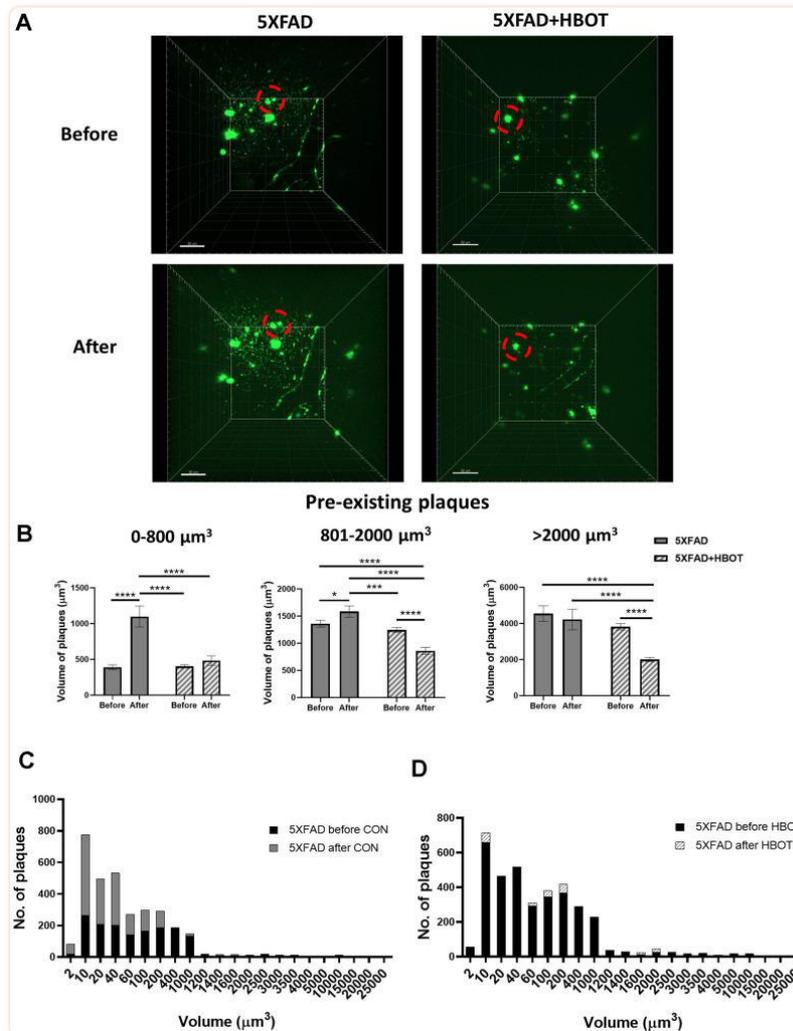
Abbildung 1

HBOT reduziert Amyloid-Plaques im Hippocampus-Bereich von 6 Monate alten 5XFAD-Mäusen.

Amyloid-Plaques wurden durch Immunfärbung mit Anti-A β -Antikörpern (4G8) sichtbar gemacht. (A) Repräsentative Bilder von A β im Hippocampus-Feld von HBO-behandelten 5XFAD (n=10, unteres Bild) und Kontroll-5XFAD-Mäusen (n=10, oberes Bild); linkes und mittleres Feld, 4-fache Vergrößerung, Maßstabsleiste: 1000 μ m; Rechtes Bild, 20-fache Vergrößerung, Maßstabsleiste: 200 μ m. (B) Quantifizierung des Prozentsatzes der Hippocampusfläche, die von Plaques eingenommen wird. (C) Anzahl der Plaques. (D) Mittlere Größe der Plaques. (E, F) Lösliches A β wurde zunächst aus Hippocampi mit TBS durch Ultrazentrifugation extrahiert und dann wurde unlösliches A β mit 70% Ameisensäure (FA) nach Ultrazentrifugation extrahiert. ELISA-Analyse von löslichen (E) und unlöslichen (F) A β 40 und A β 42 in Hippocampus-Lysaten von HBO-behandelten 5XFAD- und Kontroll-5XFAD-Mäusen (n = 5/Gruppe). (B, C, F) - t-Test, (D, F) - Welch-Korrektur-t-Test. Werte stellen Mittelwerte \pm REM dar. *P < 0,05, ** P < 0,01.

Anschließend analysierten wir die Gehalte an löslichen (TBS-Fraktion) und unlöslichen (Ameisensäurefraktion) Konzentrationen von A β 42 und A β 40 im Hippocampus mittels ELISA (Abbildung 1E, 1F). Nach 1 Monat HBOT wurden die Spiegel von unlöslichem A β 42 um ~56% reduziert (FA-Fraktion, P = 0,0292 durch Welch-Korrektur; Abbildung 1F), während die A β 40-Werte um ~45% reduziert wurden (FA-Anteil, P = 0,0356; Abbildung 1F) bei HBO-behandelten 5XFAD-Mäusen im Vergleich zu 5XFAD-Kontrollmäusen. Im Gegensatz dazu waren die löslichen A β 42- und A β 40-Spiegel unverändert (TBS-Fraktion; Abbildung 1E). Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass HBOT die Amyloidbelastung in der Hippocampus-Formation von 5XFAD-Mäusen reduzierte.

Um die Dynamik der Plaquebildung und des Plaquewachstums *in vivo* zu untersuchen, untersuchten wir Veränderungen in Amyloid-Plaques vor und nach HBOT derselben Mäuse, indem wir longitudinale In-vivo-Zwei-Photonen-Bildgebung durch Einführung eines Schädelfensters über dem Barrel-Kortex durchführten [43]. Wir färbten dann Amyloid-Plaques *in vivo* mit Methoxy-X04 und bildeten die gleichen A β -Plaques vor und nach einem Monat Exposition gegenüber HBOT oder Kontrollbedingungen ab. Zunächst untersuchten wir, ob HBOT das Volumen bereits bestehender Plaques beeinflusste, indem wir das Volumen einzelner Plaques vor und nach jeder Behandlung bei denselben Tieren verfolgten ([Abbildung 2A](#), [2B](#)).



[Abbildung 2](#)

HBOT reduziert die Population neu gebildeter Plaques und reduziert das Volumen bereits bestehender Plaques. Amyloid-Plaques wurden *in vivo* mittels Zwei-Photonen-Mikroskopie-Bildgebung bei lebenden Tieren durch Injektion von Methoxy-X04 24 h vor jeder Bildgebungssitzung visualisiert. (A) Repräsentative Bilder von Plaques im somatosensorischen Kortex von HBO-behandelten 5XFAD (n=4, rechtes Bild) und Kontroll-5XFAD-Mäusen (n=3, linkes Bild) vor (oberes Bild) und nach 1 Monat Behandlung (unteres Bild); Rote Kreise zeigen die Veränderung bestimmter Plaques an, Maßstabsbalken: 50 μm . (B) Analyse des Volumens der bereits bestehenden Plaques vor und nach jeder Behandlung desselben Tieres, kategorisiert nach der ursprünglichen Plaquegröße. (C, D) Verteilung der Plaquepopulationen nach Volumen in 5XFAD (C; vorher: N=1619, nachher: N=3180) und HBO-behandelten 5XFAD-Mäusen (D; vorher: N=3425, nachher: N=3524). Es wurden Zwei-Wege-ANOVA mit wiederholten Messungen und post-hoc Fisher LSD-Tests durchgeführt. Werte stellen Mittelwerte \pm REM dar. *P < 0,05, *** P < 0,001, **** P < 0,0001.

Wir klassifizierten bereits bestehende Plaques in Subpopulationen nach ihrem Ausgangsvolumen ([Abbildung 2B](#)) und bewertete die Wirkung von HBOT auf diese Gruppen. Wir fanden heraus, dass ohne Behandlung kleine bereits bestehende Plaques mit einem Volumen von 2-800 μm^3 zeigten einen größeren Volumenzuwachs (2,83-fach) als größere bereits bestehende Plaques. Größere Plaketten mit Volumina von 801-2000 μm^3 (mittelgroße Plaques) zeigten nur einen 1,17-fachen Anstieg und Plaques mit der Größe >2001 μm^3 (große Plaques) zeigten keine Volumenzunahme ([Abbildung 2B](#)). Dies steht im Einklang mit früheren

Studien, die zeigen, dass kleinere Plaques im Vergleich zu größeren Plaques in AD-Modellen eine höhere Rate an erhöhtem Volumen aufweisen [44, 45]. Auffallend ist, dass HBOT die signifikante Zunahme des Volumens der kleinen bereits bestehenden Plaques stoppte ($P = 0,3387$; [Abbildung 2B](#), linkes Feld) und erleichterte die Verringerung des Volumens mittlerer ($P < 0,0001$; [Abbildung 2B](#), mittleres Bild) und große Plaketten ($P < 0,0000001$, [Abbildung 2B](#), rechtes Bild). Es sollte beachtet werden, dass das anfängliche gemittelte Volumen der bereits bestehenden Plaques zwischen den Behandlungsgruppen in allen Volumenbereichen ähnlich war ([Abbildung 2B](#)), hatte HBOT jedoch unterschiedliche Auswirkungen auf das Wachstum kleinerer Plaques und den Abbau größerer Plaques. Die Mittelung aller Plaquegrößen ergab, dass bei 5XFAD-Kontrollmäusen die vorhandenen Plaques über einen Monat durchschnittlich um 12,3% zunahm ($P = 1,0$), während die vorhandenen Plaques bei HBO-behandelten 0499XFAD-Mäusen im Durchschnitt um 5,40% abnahmen ($P < 0,05$, Zwei-Wege-ANOVA mit wiederholten Messungen) (Daten nicht gezeigt).

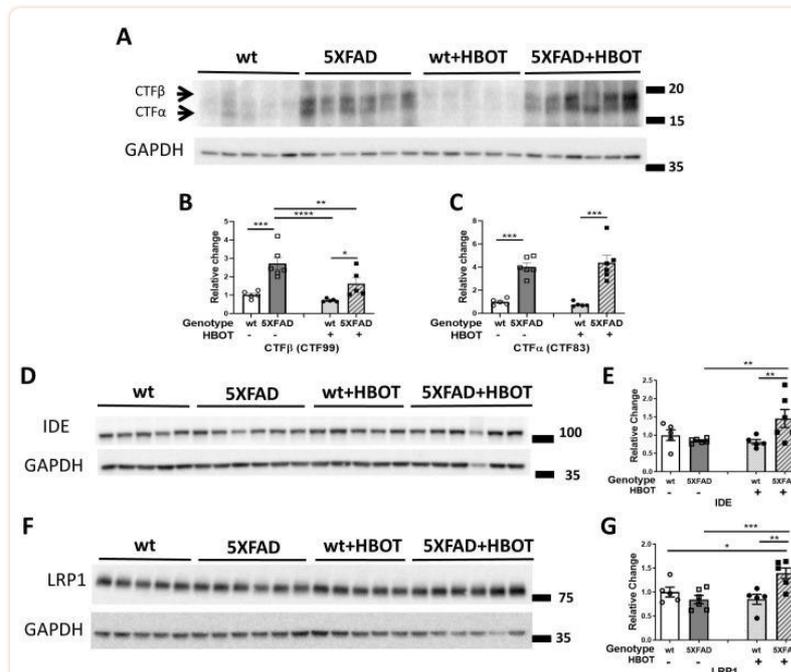
Als nächstes analysierten wir die Gesamtzahl der Plaques, um mehr über bereits bestehende und neuartige Plaques zu erfahren, und fanden heraus, dass sich bei 5XFAD-Mäusen die Anzahl der Plaques im Laufe eines Monats fast verdoppelte (1,96-fache Veränderung), was darauf hindeutet, dass eine hohe und schnelle Synthese neu gebildeter Plaques stattgefunden hatte ([Abbildung 2C](#)). Bei HBO-behandelten 5XFAD-Mäusen war die Anzahl der Plaques jedoch im gleichen Zeitraum unverändert (1,03-fache Veränderung; [Abbildung 2D](#)). Die Beurteilung der Verteilung der Plaquevolumina ergab, dass es zwar einen dramatischen Anstieg dieser Plaque-Population mit Volumina von 2-400 μm gab.³ bei Kontrollmäusen mit 5XFAD im Laufe eines Monats, bei HBO-behandelten 5XFAD-Mäusen änderte sich die Verteilung der Plaquevolumina während eines Behandlungsmonats nicht ([Abbildung 2C, 2D](#)).

Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass HBOT sowohl das Auftreten neu gebildeter Plaques abschwächt als auch eine Verringerung des Volumens bereits bestehender Plaques verursacht.

HBOT reduziert die abnormale Verarbeitung von Amyloid-Vorläuferprotein und erhöht den Abbau und die Clearance von A β

Um die molekularen Mechanismen zu verstehen, die zur beobachteten Verringerung der Amyloidbelastung beitragen, untersuchten wir als nächstes Schlüsselproteine, die an der Verarbeitung von Amyloid-Vorläuferproteinen (APP) beteiligt sind, sowie den Abbau und die Clearance von A β . Zunächst wurden die Spiegel des β -sekretase-gespaltenen C-terminalen Fragments von APP (β -CTF oder C99) und des α -sekretase-gespaltenen C-terminalen Fragments von APP (α -CTF oder C83) gemessen [46]. Die HBO-Behandlung reduzierte signifikant die C99-Spiegel bei 5XFAD-Mäusen (-40,41%, $P = 0,0060$; [Abbildung 3A, 3B](#)) und induzierte keine Veränderung der Spiegel des C83-Fragments bei 5XFAD-Mäusen ($P = 0,7198$; [Abbildung 3A, 3C](#)), was darauf hindeutet, dass HBOT die β -Sekretase (BACE1)-vermittelte Spaltung von APP reduziert. Tatsächlich wurde festgestellt, dass die BACE1-Spiegel bei den HBO-behandelten Mäusen reduziert waren ([ergänzende Abbildung 1C, 1D](#)). Wie wir bereits mit dem 3xTg-Mausmodell [17] gezeigt haben, waren die Spiegel der APP in voller Länge auch bei der HBO-Behandlung von 5XFAD-Mäusen unverändert ([Ergänzende Abbildung 1A, 1B](#)), während die Spiegel der α -Sekretase ADAM10 durch HBOT reduziert wurden ([Ergänzende Abbildung 1C-1E](#)). Während die Spiegel von Presenilin 1 (PSE), einer Komponente des γ -Sekretase-Komplexes, auch bei 5XFAD-Mäusen nach HBOT signifikant reduziert waren

(ergänzende Abbildung 1C-1E), wurden keine Veränderungen in den Spiegeln von Nicastrin, einer anderen Komponente des γ -Sekretase-Komplexes, gefunden ([ergänzende Abbildung 1C, 1E](#)).



[Abbildung 3](#)

HBOT reduziert die abnormale Verarbeitung von APP und dämpft den Abbau und die Clearance von A β bei 5XFAD-Mäusen. (A) Repräsentative Immunoblot-Assays des Carboxyl-terminalen Fragments (CTF) β und CTF α . (B, C) Quantifizierung der westlichen Blots in (A), dargestellt als Prozentsatz der WT-Kontrolle, normalisiert auf GAPDH-Niveaus (n = 5–6/Gruppe). (D–G) Repräsentative Immunoblot-Assays von IDE-Protein (D) und LRP1 in (F). (E, G) Quantifizierung der westlichen Blots in (D, F) bzw. dargestellt als Prozentsatz der WT-Kontrollen, normalisiert auf GAPDH-Werte (n = 5–6/Gruppe). Es wurden Zwei-Wege-ANOVA- und Post-hoc-Fisher-LSD-Tests durchgeführt. Werte stellen Mittelwerte \pm REM dar. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$, **** $P < 0,0001$.

Es wurde gezeigt, dass HBOT die Mikrogliafunktion beeinflusst und die A β -Clearance erhöht, was zur Neuroprotektion beiträgt [17, 47]. Die Analyse von Plaque-assoziierten Mikroglia zeigte, dass nach HBOT die Anzahl der Mikroglia pro Plaque zunahm, was darauf hindeutet, dass HBOT Mikroglia-Rekrutierung zu den Plaques induzierte, was möglicherweise den Plaqueabbau unterstützte ([ergänzende Abbildung 1F](#)).

Als nächstes untersuchten wir, ob die HBO-Behandlung das insulinabbauende Enzym (IDE) beeinflusst, ein Schlüsselenzym, das für den Abbau von A β -Peptiden verantwortlich ist [48]. Die IDE-Spiegel waren bei HBO-behandelten 5XFAD-Mäusen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht (+72,58%, $P = 0,009$; [Abbildung 3D, 3E](#)), was darauf hindeutet, dass HBOT den A β -Abbau erhöht. Low Density Lipoprotein Receptor-related protein 1 (LRP1) spielt eine Rolle bei der Beseitigung von A β aus dem Gehirn, über die Blut-Hirn-Schranke und in den systemischen Kreislauf [49, 50] oder bei der Beseitigung von A β aus dem Parenchym in

Neuronen [51] und Astrozyten [52]. Die LRP1-Spiegel waren bei HBO-behandelten 5XFAD-Mäusen im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht (+65,16%, $P = 0,0008$; [Abbildung 3E, 3G](#)), was darauf hindeutet, dass HBOT die A β -Clearance erhöht.

Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass HBOT die Amyloidbelastung abschwächt, indem es die A β -Synthese durch eine Abnahme der APP-spaltenden Enzyme reduziert und die A β -Elimination durch erhöhte Aktivitäten des Abbaus und der Clearance-Wege verbessert.

HBOT lindert die Verringerung des Gefäßdurchmessers und erhöht den Blutfluss und die Größe des arteriolen Lumens bei 5XFAD-Mäusen

Anomalien in Mikrogefäßen, die in der Nähe von A β -Plaques abgelagerten Bereichen bei 5XFAD-Mäusen gefunden wurden, tragen zu einer reduzierten CBF bei [15]. Um einen Einblick in die Auswirkungen von HBOT auf CBF zu erhalten, verwendeten wir *in vivo* Zwei-Photonen-Mikroskopie, um das kortikale Gefäßsystem derselben Maus vor und nach einem Monat Exposition gegenüber HBOT oder Kontrollbedingungen ([Abbildung 4](#)). Diese Analyse ergab, dass bei Kontrollmäusen mit 5XFAD die Gefäßdurchmesser im Laufe des Monats signifikant reduziert wurden (-8,57%, $P = 0,0002$, gepaarter t-Test; [Abbildung 4A, 4B](#)). Im Gegensatz dazu wurde bei HBO-behandelten 5XFAD-Mäusen keine signifikante Verringerung der Blutgefäßdurchmesser beobachtet (-0,53%, [Abbildung 4A, 4B](#), $P = 0,2206$, gepaarter t-Test). Die Faltenänderung der Gefäßdurchmesser zeigte in der Kontrollgruppe einen Abwärtstrend im Vergleich zur HBO-behandelten Gruppe ($P = 0,0601$, t-Test; [Abbildung 4B](#)).

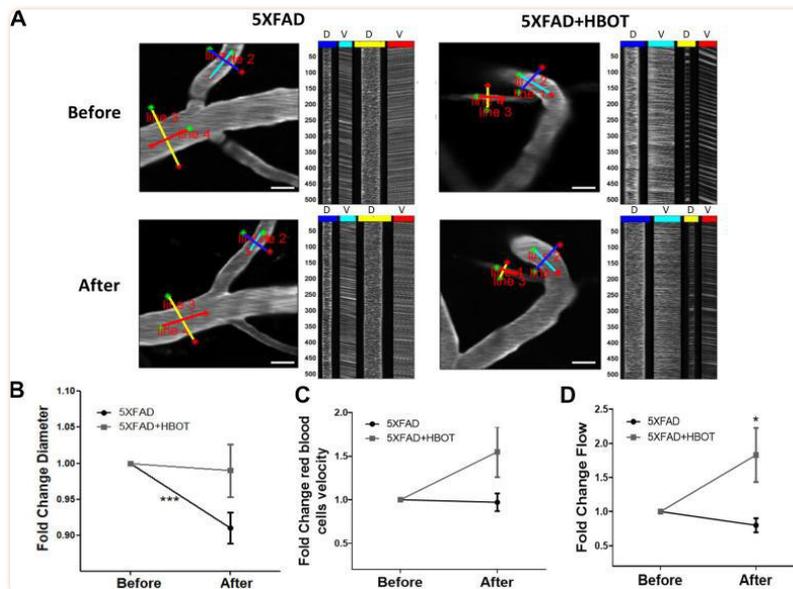


Abbildung 4

HBOT lindert die Verringerung des Gefäßdurchmessers bei 5XFAD-Mäusen und erhöht den Blutfluss. *In vivo* Zwei-Photonen-mikroskopische Bildgebung und Messungen von Durchmesser und Geschwindigkeit in Blutgefäßen des somatosensorischen Kortex in 5XFAD-Mäusen mit räumlich optimierten Zeilenscans. (A) Repräsentative Bilder von fluoreszenzgefärbten Gefäßen des somatosensorischen Kortex einer HBO-behandelten 5XFAD-Maus (rechtes Bild) und einer Kontroll-5XFAD-Maus (linkes Bild) vor (oberes Bild) und nach einem Monat Behandlung (unteres Bild). Zeilenscannmuster werden den Gefäßen überlagert. Linien des Scanpfads entlang der Länge wurden verwendet, um die RBC-Geschwindigkeit (V) zu berechnen, während Linien über den Durchmesser der Gefäße zur Berechnung des Durchmessers (D) verwendet wurden. Die aus dem Pfad generierten Zeilenscans können sequenziell als Funktion der Zeit gestapelt werden, um ein rohes Kaskadenbild zu erzeugen (rechts neben jedem Bild). Der Gefäßdurchmesser wurde als volle Breite bei halbem Maximum eines Zeitdurchschnitts von mehreren Scans über die Breite eines Gefäßes berechnet. Die RBC-Geschwindigkeit wurde aus dem Winkel der RBC-Streifen berechnet. (B–D) Quantifizierung des Gefäßdurchmessers (B), der Erythrozytengeschwindigkeit in den Blutgefäßen (C) und des RBC-Flusses (D), normalisiert auf den Ausgangswert jeder Behandlungsgruppe. Es wurden gepaarte t-Tests und studentische t-Tests durchgeführt. Werte stellen Mittelwerte \pm SEM dar. * $P < 0,05$, *** $P < 0,001$.

Um die Blutflussgeschwindigkeit in bestimmten Blutgefäßen zu messen, wurde das vaskuläre Serum mit einem Fluoreszenzfarbstoff (FITC) markiert, der mit hochmolekularem Dextran konjugiert war, um Farbstoffleckagen aus dem Gefäßsystem zu verhindern. Die Geschwindigkeiten von nicht-fluoreszierenden roten Blutkörperchen (RBCs) wurden dann auf diesem fluoreszierenden Hintergrund verfolgt, indem die RBC-Bewegung über Entfernung und Zeit verfolgt wurde [53, 54]. Die RBC-Geschwindigkeit war nach einem Monat HBOT im Vergleich zu normobaren Kontrollbedingungen erhöht, jedoch nicht signifikant (Kontrolle: -2,70%; HBOT: +54,89%; Faltenwechsel $P = 0,0652$, t-Test; [Abbildung 4C](#)). Der RBC-Fluss, der eine vollständige Beschreibung des Blutflusses in jedem Gefäß liefert, zeigte jedoch eine signifikante Verbesserung nach HBOT (Kontrolle: -20,35%, HBOT: +82,82%; Faltenwechsel $P = 0,014$, t-Test; [Abbildung 4D](#)). Diese Ergebnisse zeigen direkt, dass HBOT die Verringerung des Blutgefäßdurchmessers linderte und somit zu einem erhöhten Blutfluss bei 5XFAD-Mäusen beitrug.

Schließlich färbten wir das Gefäßsystem doppelt mit Antikörpern, die gegen Aktin-Antikörper gegen glatte Muskulatur (α -SMA-Antikörper) und A β (4G8-Antikörper) erhoben wurden, und maßen die arterioläre Wanddicke, den luminalen Durchmesser und den A β -Bereich um Arteriolen in hippocampusalen und kortikalen Bereichen im Gehirn von Mäusen, die HBOT- oder normobaren Bedingungen ausgesetzt waren ([Abbildung 5](#)). Sowohl im hippocampusalen als auch im kortikalen Bereich zeigte die SMA-Färbung, dass Kontroll-5XFAD-Mäuse verringerte luminalen Durchmesser aufwiesen (Hippocampus: -11,22%, $P = 0,0107$; Kortex: -17,14%, $P = 0,0407$; [Abbildung 5A, 5B, 5E, 5G](#) bzw.), höhere arterioläre Wanddicke (Hippocampus: +19,75%, $P = 0,0308$; Kortex: +31,74%, $P = 0,0077$; [Abbildung 5A, 5C, 5E, 5H](#)) und hohe A β -Ablagerung um Arteriolen im Vergleich zu wt-Mäusen. Ähnliche Veränderungen wurden bei AD-Patienten im Vergleich zu Nicht-AD-Kontrollen beobachtet [[55, 56](#)]. Insbesondere die Reduktion des arteriolen luminalen Durchmessers spielt eine Rolle bei der zerebralen Hypoperfusion während der AD-Progression [[56](#)]. Nach HBOT war der luminalen Durchmesser in beiden Hippocampus stark erhöht (+13,798%, $P = 0,016$; [Abbildung 5A, 5B](#)) und kortikalen Bereichen (+25,59%, $P = 0,0064$; [Abbildung 5E, 5G](#)) von HBO-behandelten 5XFAD-Mäusen im Vergleich zu Kontrollmäusen. Die HBO-Behandlung veränderte die arterioläre Wanddicke von 5XFAD-Mäusen in Hippocampus-Bereichen nicht ($P = 0,4387$; [Abbildung 5A, 5C](#)), verursachte jedoch eine Abnahme der Wanddicke in kortikalen Bereichen behandelter 5XFAD-Mäuse im Vergleich zu Kontrollmäusen (-16,56%, $P = 0,0477$; [Abbildung 5E, 5G](#)). Schließlich wurden keine Veränderungen der A β -Ablagerung um Arteriolen in beiden Hippocampus ([Abbildung 5D, 5E](#)) und kortikalen Bereichen ([Abbildung 5I, 5J](#)) nach HBOT. Diese Ergebnisse bestätigen unsere *In-vivo-Bildgebungsergebnisse*, die eine Verengung der Blutgefäße bei 5XFAD-Mäusen über einen Monat zeigen ([Abbildung 4](#)) und deuten auf eine mildernde Wirkung von HBOT auf vaskuläre Parameter hin. Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse auf eine verbesserte Blutdurchblutung nach HBOT hin.

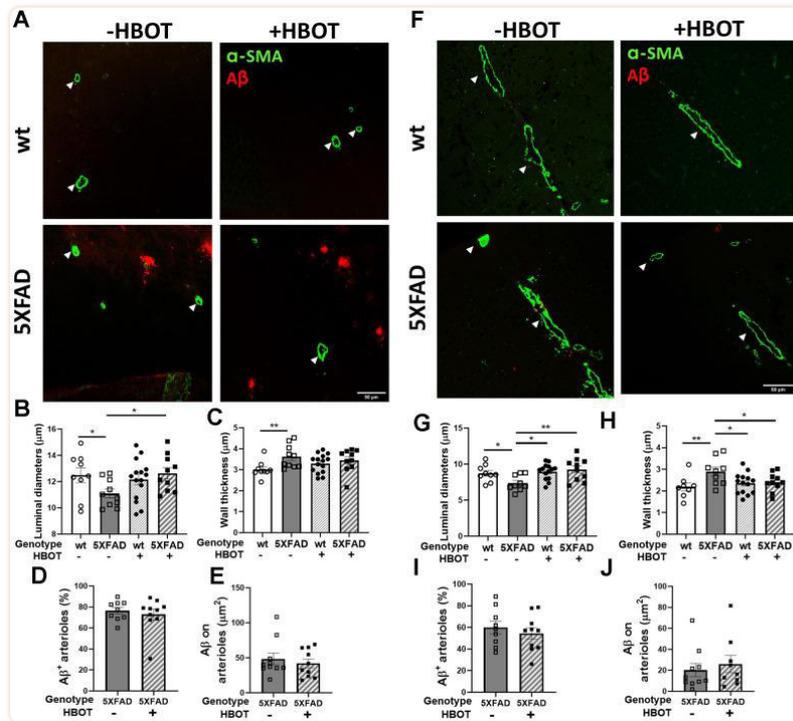


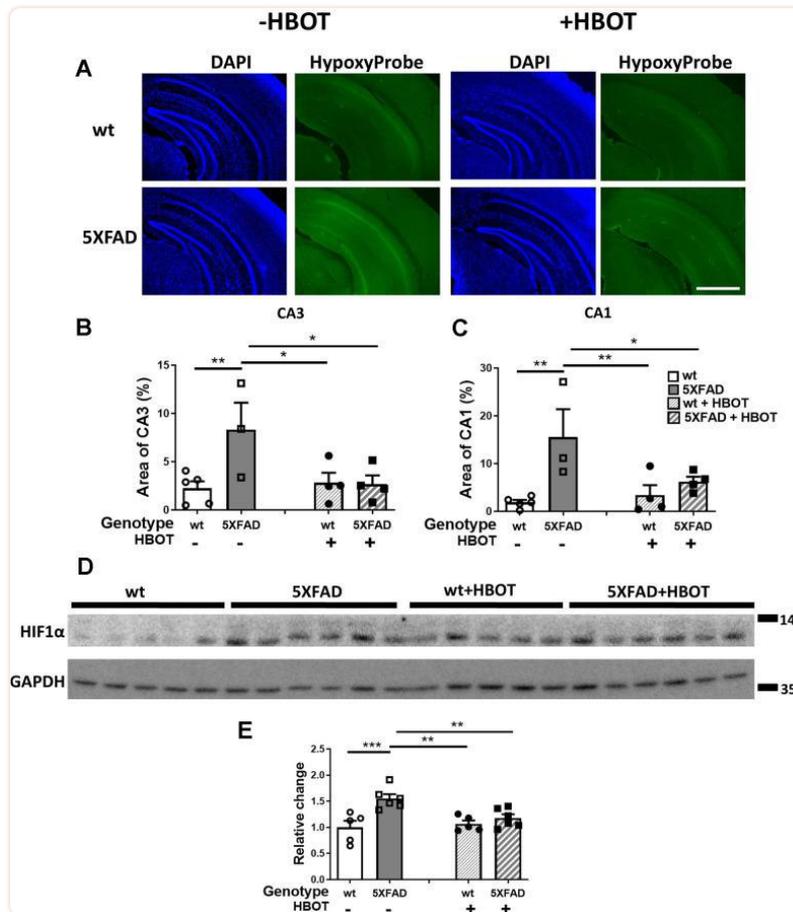
Abbildung 5

HBOT dämpft den arteriolen luminalen Durchmesser, aber nicht die Amyloidablagerung um Arteriolen bei 6 Monate alten 5XFAD-Mäusen. Arteriolen wurden durch Immunfärbung mit Anti-SMA-Antikörpern visualisiert, während vaskuläre Amyloidablagerung mit Anti-Aβ-Antikörpern (4G8) sichtbar gemacht wurde. (A, F) Repräsentative Bilder von Arteriolen und Aβ in Hippocampus (A) und kortikalen Feldern (F) von HBO-behandelten wt (n=9, oberes rechtes Bild) und 5XFAD-Mäusen (n=10, unteres rechtes Bild) und Kontrollwt (n=9, oberes linkes Bild) und 5XFAD-Mäuse (n=10, unteres linkes Feld) (x40-fache Vergrößerung, Maßstabsleiste: 50 µm). Weiße Pfeile zeigen hippocampusale und kortikale Arteriolen. (B-E) und (G-J), Quantifizierung der arteriolen luminalen Durchmesser (B, G), der arteriolen Wanddicke (C, H) und der Prozentsätze der Arteriolen, die positiv für Aβ (D, I) und Aβ-Ablagerungsbereich um Arteriolen (E, J) im Hippocampus (B-E) und kortikalen Feld (G-J) gefärbt wurden. Es wurden Zwei-Wege-ANOVA- und Post-hoc-Fisher-LSD-Tests durchgeführt. Werte stellen Mittelwerte ± REM dar. * P < 0,05, ** P < 0,01.

HBOT reduziert Hypoxie und Hypoxie induzierbaren Faktor-1 (HIF-1) Spiegel in 5XFAD Mäusen

Als nächstes untersuchten wir, ob die Veränderungen der CBF nach HBOT die Hypoxie im Hippocampus-Bereich von 5XFAD-Mäusen reduzierten. Vierzehn Tage nach der letzten Sitzung der HBO- oder Kontrollbehandlung wurde den Mäusen Hypoxyprobe injiziert, eine Markierung, die nur in hypoxischen Zellen aktiviert und nachweisbar ist, gekennzeichnet durch einen Sauerstoffpartialdruck unter 10 mm Hg (<1%). Wie zu sehen ist in [Abbildung 6](#) zeigten die 5XFAD-Kontrollmäuse eine erhöhte Reaktivität von Hypoxyprobe in Hippocampus-Bereichen CA3 (3,69-facher Anstieg, P = 0,0076; [Abbildung 6A, 6B](#)) und CA1 (8,19-facher Anstieg, P = 0,0021; [Abbildung 6A, 6C](#)), im Vergleich zu den gleichen Flächen in ihren WT-Gegenständen. Bemerkenswerterweise reduzierte HBOT signifikant die Reaktivität von

Hypoxyprobe in der Hippocampus-Formation von 5XFAD-Mäusen in beiden CA3 (3,11-fache Abnahme, $P = 0,0145$; [Abbildung 6A, 6C](#)) und CA1 (2,48-fache Abnahme, $P = 0,0261$; [Abbildung 6A, 6C](#)), relativ zu 5XFAD-Kontrollmäusen.



[Abbildung 6](#)

HBOT reduziert die Hypoxie- und HIF1 α -Transkriptionsfaktorspiegel im Hippocampus-Bereich von 6 Monate alten 5XFAD-Mäusen.

(A) Die Aufnahme von Hypoxyprobe durch sauerstoffarme Zellen wurde durch Immunfärbung visualisiert. Repräsentative Bilder des Vorhandenseins von Hypoxie im Hippocampus-Feld von HBO-behandelten wt (n=4, rechtes oberes Bild) und 5XFAD-Mäusen (n=4, rechtes unteres Bild) und Kontroll-wt (n=5, linkes oberes Bild) und 5XFAD-Mäuse (n=3, linkes unteres Bild); 4 x Vergrößerung, Maßstabsleiste: 1000 μ m. (B, C) Quantifizierung des Prozentsatzes der CA3 (B) und CA1 (C) Bereiche, die Hypoxysonden-bezogene Fluoreszenz aufweisen. (D) Westliche Flecken von HIF-1 α aus Hippocampi, extrahiert aus HBO-behandelten und kontrollierenden 5XFAD-Mäusen und wt-Wurfgeschwistern. (E) Quantifizierung westlicher Blots in (D), dargestellt als Prozentsatz der WT-Kontrolle, normalisiert auf GAPDH-Werte (n = 4–5/Gruppe). Es wurden Zwei-Wege-ANOVA- und Post-hoc-Fisher-LSD-Tests durchgeführt. Werte stellen Mittelwerte \pm REM dar. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

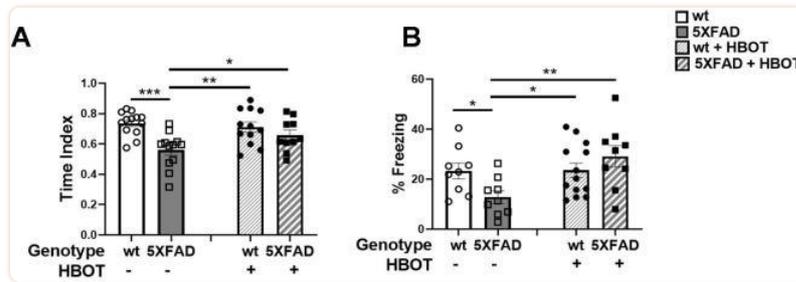
Um unseren Befund zu bestätigen und den molekularen Signalweg zu identifizieren, der von HBOT beeinflusst wird, wurden Spiegel des Sauerstoffspannungs-abhängigen Transkriptionsfaktors Hypoxia induzierbarer Faktor-1 (HIF-1) getestet. Unter normoxischen Bedingungen wird HIF-1 α abgebaut. Unter hypoxischen Bedingungen wird HIF1 α jedoch stabilisiert und seine Spiegel erhöht [57]. Die HIF1 α -Werte stiegen bei 5XFAD-Mäusen im Vergleich zu wt-Wurfgeschwistern an (+55.17%, $P = 0,0003$; [Abbildung 6D, 6E](#)). HBOT re-

duzierte signifikant die HIF1 α -Spiegel bei 5XFAD-Mäusen (-24,12%, $P = 0,0056$; [Abbildung 6D](#), [6E](#)). Zusammengenommen deuten diese Experimente auf einen hohen Grad an Hypoxie im Hippocampus-Bereich von 5XFAD-Mäusen hin, der durch HBOT signifikant reduziert werden kann. Darüber hinaus zeigen diese Ergebnisse, dass HBOT den hypoxischen Zustand bei 5XFAD-Mäusen sogar 14 Tage nach der letzten HBO-Sitzung reduzierte, was darauf hindeutet, dass HBOT eine lang anhaltende Wirkung induzierte, indem es das arterioläre Lumenvolumen erhöhte und den Blutfluss erhöhte.

HBOT verbessert die Leistung von 5XFAD-Mäusen bei Verhaltensaufgaben

Schließlich untersuchten wir, ob die mildernden Auswirkungen der HBO-Behandlung auf die AD-Pathologie mit einer Verbesserung der Leistung von 5XFAD-Mäusen bei Verhaltensaufgaben verbunden sind. Wir fanden heraus, dass HBO-behandelte 5XFAD-Mäuse verbesserte Nestbaufähigkeiten zeigten, da sie Nester mit höheren Wänden bauten und höhere Nestwerte erreichten ([ergänzende Abbildung 2](#)). Darüber hinaus zeigten die behandelten Mäuse ein verbessertes exploratives Verhalten im Vergleich zu Kontroll-5XFAD-Mäusen ([ergänzende Abbildung 2](#)).

Das räumliche Erkennungsgedächtnis wurde untersucht, indem die natürliche Präferenz von Mäusen für die Erforschung neuartiger gegenüber vertrauten räumlichen Kontexten in einem Y-Labyrinth-Test getestet wurde ([Abbildung 7A](#)). Kontroll-5XFAD-Mäuse zeigten in diesem Assay einen verringerten Zeitindex im Vergleich zu ihren wt-Wurfgeschwistern (wt-Kontrolle: $0,7367 \pm 0,02168$ vs. 5XFAD-Kontrolle: $0,5596 \pm 0,03382$, $P = 0,00013$; [Abbildung 7A](#)), hat HBOT diesen Trend signifikant umgekehrt (5XFAD-HBO: $0,6572 \pm 0,03378$ vs. 5XFAD-Kontrolle: $0,5596 \pm 0,03382$, $P = 0,0362$; [Abbildung 7A](#)). Wir testeten dann die Wirkung von HBOT auf das Hippocampus-abhängige kontextuelle Gedächtnis, indem wir eine Spurenangstkonditionierung durchführten [[58–60](#)]. Control 5XFAD-Mäuse zeigten ein beeinträchtigtes kontextuelles Gedächtnis im Verhältnis zu ihren wt-Wurfgeschwistern, was sich in einer niedrigeren Gefrieraktivität in der Trainingskammer 24 h nach der Konditionierung widerspiegelte (wt-Kontrolle: $23,29 \pm 3,140$ % vs. 5XFAD-Kontrolle: $12,81 \pm 2,516$ %, $P = 0,0377$; [Abbildung 7B](#)). Interessanterweise wurde diese Beeinträchtigung bei HBO-behandelten 5XFAD-Mäusen (5XFAD-HBO: $29,10 \pm 4,321$ % vs. 5XFAD-Kontrolle: $12,81 \pm 2,516$ %, $P = 0,0019$; [Abbildung 7B](#)).



[Abbildung 7](#)

HBOT verbessert die Leistung von 5XFAD-Mäusen bei kognitiven Aufgaben. (A) Im Y-Labyrinth-Test zeigten HBO-behandelte 5XFAD-Mäuse ein besseres räumliches Gedächtnis, was sich im Zeitindex wider spiegelt, der als Verhältnis (neu / neuartig + vertraut) zur Zeit in jedem Arm angezeigt wird. (B) Im Spurenangstkonditionierungstest wurden die Mäuse einer Konditionierung unterzogen, die 6 Runden Ton-Schock-Paarung mit einem Spurenintervall umfasste. Am folgenden Tag wurden die Mäuse dem gleichen Kontext ausgesetzt, ohne einem Ton oder Schock ausgesetzt zu sein. Die Ergebnisse des kontextbezogenen Einfrierens werden als Prozentsatz der gesamten Zeit ausgedrückt, die im Trainingskontext eingefroren ist. Es wurden Zwei-Wege-ANOVA mit/ohne wiederholte Messungen und post-hoc Fisher LSD-Tests durchgeführt. Werte stellen Mittelwerte \pm REM dar. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass HBOT die Leistung von 5XFAD-Mäusen bei Gedächtnis- und Verhaltensaufgaben verbessert hat.

HBOT erhöht den zerebralen Blutfluss und verbessert die kognitiven Leistungen bei älteren Patienten

Um zu verstehen, ob die Fähigkeit von HBOT, CBF zu verändern und die kognitive Funktion zu beeinflussen, auch für ältere Menschen gilt, führten wir eine Humanstudie durch ([NCT02790541](#)), bei denen sechs ältere Patienten (Alter $70,00 \pm 2,68$ Jahre) mit signifikantem Gedächtnisverlust zu Studienbeginn (Memory Domain Score < 100) mit HBOT behandelt wurden (60 tägliche HBOT-Sitzungen innerhalb von 3 Monaten). CBF und kognitive Funktion wurden vor und nach HBOT bewertet. CBF wurde mittels dynamischer Empfindlichkeitskontrastsequenzieller Bildgebung der MRT gemessen, während kognitive Funktionen mit computergestützten kognitiven Tests bewertet wurden. Nach HBOT gab es signifikante CBF-Erhöhungen in mehreren Gehirnbereichen, darunter die Brodmann-Bereiche 1, 2, 32, 34, 40, 42, 43 und 48 ([Abbildung 8A, 8B](#)). Zu Studienbeginn erreichten die Patienten einen mittleren globalen kognitiven Score ($102,4 \pm 7,3$), der dem Durchschnittswert in der Allgemeinbevölkerung für Alter und Bildungsniveau (100) ähnelte, während die Gedächtniswerte signifikant niedriger waren ($86,6 \pm 9,2$). Die kognitive Bewertung nach HBOT ergab einen signifikanten Anstieg des globalen kognitiven Scores ($102,4 \pm 7,3$ bis $109,5 \pm 5,8$, $p = 0,004$), wobei die Domänenwerte für Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit am besten verbessert wurden ([Abbildung 8C](#)). Darüber hinaus verbesserten sich die mittleren Gedächtniswerte nach HBOT auf den Mittelwert ($100,9 \pm 7,8$), normalisiert pro Alter und Bildungsniveau (100). Die Verbesserungen

dieser Werte korrelieren mit einem verbesserten Kurz- und Arbeitsgedächtnis und reduzierten Berechnungs- und Reaktionszeiten sowie einer erhöhten Fähigkeit, einen relevanten Reiz auszuwählen und sich darauf zu konzentrieren.

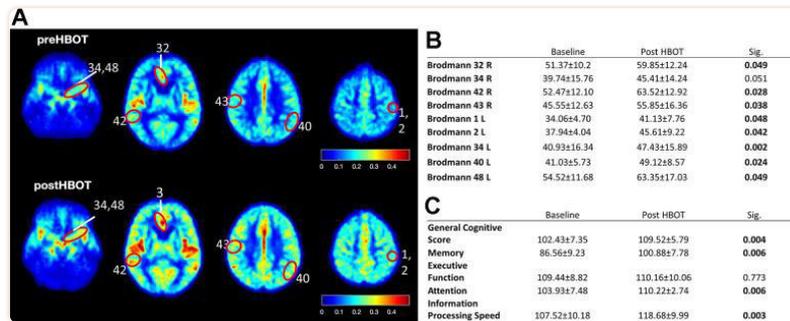


Abbildung 8

CBF und kognitive Funktion werden nach HBOT der Patienten verbessert. CBF und kognitive Funktionen von sechs Patienten, die zu Studienbeginn und nach 60 HBOT-Sitzungen an Gedächtnisverlust litten. **(A)** Durchschnittliche normalisierte CBF-Karten (DSC) zu Studienbeginn und nach HBOT. **(B)** Signifikante durchschnittliche CBF-Veränderungen in Brodmann-Gebieten zu Studienbeginn und nach HBOT. **(C)** Durchschnittliche kognitive Domänenwerte (Neurotrax) zu Studienbeginn und nach HBOT.

Zusammen mit unseren Ergebnissen unter Verwendung eines AD-Mausmodells und den ähnlichen Effekten, die nach der HBO-Behandlung von Schlaganfall- und SHT-Patienten beobachtet wurden, schlagen wir vor, dass HBOT strukturelle Veränderungen in Blutgefäßen vermittelt, die CBF erhöhen, Gehirnhypoxie reduzieren und die kognitive Leistungsfähigkeit verbessern.

DISKUSSION

In den letzten Jahrzehnten hat die Entwicklung von Medikamenten gegen die Alzheimer-Krankheit vor allem Beta-Amyloid- und Tau-Pathologien ins Visier genommen. Die Misserfolge neuerer klinischer Studien legen jedoch nahe, dass alternative Strategien für die AD-Behandlung in Betracht gezogen werden sollten [61–63]. Ein vielversprechendes alternatives Ziel ist die vaskuläre Dysfunktion, da sie in den frühen Stadien der AD erkannt wird, mit dem Fortschreiten der Krankheit korreliert und den Krankheitsverlauf beeinflusst. Verbesserte Gefäßfunktion und CBF können auch die Kognition bei älteren Menschen verbessern [2, 3, 9, 24, 64]. In dieser Studie untersuchten wir diese Option, indem wir den Sauerstoffgehalt in einem Alzheimer-Mausmodell und in einer älteren Patientenpopulation manipulierten. Die Ergebnisse zeigten, dass die Erhöhung der Sauerstoffzufuhr zum Gehirn durch HBO-Behandlung mehrere Aspekte der AD-Pathologie verbesserte, einschließlich vaskulärer Dysfunktion, Plaquebelastung und Verhalten. HBOT-induzierte vaskuläre Veränderungen führten auch zu erhöhter CBF und reduzierter zerebraler Hypoxie, die Wochen nach der Behandlung anhielt.

Diese Studie zeigte auch, dass HBOT die vaskulären Parameter in 5XFAD-Mäusen verbesserte. Im Laufe eines Monats wurden die Durchmesser der kortikalen Blutgefäße in diesen Mäusen um ~ 8,5% reduziert und infolgedessen wurde der Blutfluss um ~ 20% verringert. Dies steht im Einklang mit Poiseuilles Modell, das zeigt, dass bereits minimale Änderungen des Gefäßdurchmessers einen dramatischen Einfluss auf die Durchblutungsrate haben können (z.B. reduziert eine Verengung der Blutgefäße um 6% den Blutfluss um 22% [65, 66]). Bei 5XFAD-Mäusen führte die Adhäsion von Neutrophilen zu blockierten Kapillaren und reduzierter CBF [15]. Tatsächlich können schmalere Gefäße, wie wir beobachtet haben, die Adhäsion von Neutrophilen beschleunigen und zu blockierten Kapillaren führen. HBOT linderte die Ausdünnung und erhöhte den Blutfluss in kortikalen Blutgefäßen. Darüber hinaus zeigten wir, dass der HBOT-induzierte Anstieg des Blutflusses von einer Erhöhung der arteriellen luminalen Durchmesser und einer Verringerung der Hypoxie bei 5XFAD-Mäusen begleitet wurde. Interessanterweise wurde bereits 14 Tage nach der letzten Runde der HBO-Behandlung eine reduzierte Hypoxie festgestellt, was darauf hindeutet, dass strukturelle Veränderungen in Blutgefäßen zur reduzierten CBF von 5XFAD-Mäusen beitragen und dass HBOT diese Reduktion signifikant lindern kann, was wiederum zu einer reduzierten zerebralen Hypoxie führt. Daher induziert HBOT Veränderungen in der grundlegenden Pathophysiologie der Krankheit, die mindestens 2 Wochen nach Abschluss des HBOT anhalten.

Erhöhte CBF und höhere Sauerstoffzufuhr können die Gehirnfunktion verbessern oder steigern. HBOT induziert kognitive Verbesserungen sowohl bei jungen [67] als auch bei älteren gesunden Probanden durch regionale Veränderungen der CBF [68]. Es wurde auch gezeigt, dass HBOT die CBF erhöht und die EEG-Messungen [34], die globalen kognitiven Werte [33, 69] und die PET-Scans [70] von Patienten nach Schlaganfall und SHT verbessert. Im Zusammenhang mit Alzheimer haben Tierstudien gezeigt, dass eine Supplementierung von Sauerstoff [71, 72] oder HBOT [17, 36] zu einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit [71] und einem erhöhten zerebralen Blutvolumen führt [72]. Darüber hinaus führte ein sofortiger Anstieg der CBF aufgrund einer Verringerung der Anzahl blockierter Kapillaren zu einer schnellen Verbesserung der Leistung von 5XFAD-Mäusen bei räumlichen und Arbeitsgedächtnisaufgaben [15]. Neuere Humanstudien haben gezeigt, dass HBOT die kognitiven Funktionen von Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI), AD und vaskulärer Demenz verbessern kann [37–39, 73] und den reduzierten Hirnstoffwechsel von MCI- und AD-Patienten verbessern kann [37, 39]. Hier zeigten wir, dass HBOT die CBF erhöht und die kognitive Funktion bei älteren Menschen verbessert, die an signifikantem Gedächtnisverlust leiden, sowie die CBF erhöht, die zerebrale Hypoxie lindert und Verhaltensdefizite bei 5XFAD-Mäusen verbessert. Da die Anzahl der Probanden in unseren menschlichen HBOT-Experimenten jedoch relativ klein war (n = 6), könnte die Erweiterung dieser Bemühungen mit einer größeren Kohorte unsere Ergebnisse stärken. Zusammengenommen deuten diese Daten darauf hin, dass Sauerstoff ein geschwindigkeitslimitierender Faktor sowohl für die normale kognitive Funktion als auch für die Geweberegeneration bei der Alzheimer-Krankheit ist.

Die Verfolgung von Plaques im somatosensorischen Kortex im Laufe der Zeit lieferte Einblicke in die Dynamik von Plaques *in vivo* und zeigte, dass sich die Anzahl der Plaques in 5XFAD-Mäusen innerhalb eines Monats fast verdoppelte, wobei ihr Volumen zunahm, was darauf hindeutet, dass *in* diesem Modell eine hohe und schnelle Synthese von Plaques auftritt. Darüber hinaus zeigten kleine Plaques größere Größenschritte im Vergleich zu größeren Plaques. Dies stimmt mit anderen Berichten überein [44, 45, 74], wenn auch nicht mit den Arbeiten von Hefendehl et al. [75]. Bemerkenswerterweise reduzierte HBOT das Auftreten neu gebildeter

Plaques und trug zu einer Verringerung der Größe bestehender mittelgroßer bis großer Plaques bei, was darauf hindeutet, dass HBOT sowohl die Synthese von A β als auch seinen Abbau und seine Clearance beeinflusst. Diese Behauptung wird weiter durch unsere Ergebnisse gestützt, dass HBOT die übermäßige Bildung von A β 42 und die Bildung von A β -Plaques abschwächte, indem es die Spiegel von BACE1 (β -Sekretase) und Presenilin1 (eine Komponente der γ -Sekretase) reduzierte, was zu reduzierten Spiegeln des C-terminalen A β -Fragments (CTF β , C99) und der unlöslichen Fraktion von A β 42 führte. Darüber hinaus erhöhte HBOT die IDE- und LRP1-Werte und förderte so den Abbau und die Clearance von A β . Diese Ergebnisse stimmen mit der Evidenz überein, die zeigt, dass die Erhöhung entweder der Aktivität des Abbauwegs durch Erhöhung der IDE-Spiegel [76, 77] oder des Clearance-Wegs durch Veränderung der LRP1-Spiegel [78] zu einer Verringerung der Amyloidbelastung führt. Unser Befund, dass die Anzahl der Mikroglia pro Plaquevolumen nach HBOT zunahm, legt nahe, dass Mikroglia zu Plaques rekrutiert wurden, was möglicherweise den Plaqueabbau unterstützt [79, 80]. Zusammengefasst scheint es, dass HBOT die Wege der A β 42-Erzeugung, Akkumulation und des Abbaus verbessert und somit zum reduzierten Auftreten neuartiger Plaques und zum Abbau bestehender Plaques beiträgt.

Zunehmende Beweise haben gezeigt, dass zerebrale Hypoperfusion und Hypoxie zur Erzeugung und Akkumulation von A β führen [81–83]. Hypoxie induziert die A β -Bildung, indem sie die β - und γ -Sekretase-Spaltung von APP [84–87] und die A β -Akkumulation erleichtert, indem sie die Konzentrationen von Enzymen, die für den A β -Abbau verantwortlich sind, wie Nephilysin (NEP) [88–90] und IDE [91] verringert. Tatsächlich zeigen die meisten AD-Patienten CAA und degenerative Veränderungen, die Arteriolen und Kapillaren betreffen, und viele zeigen ischämische parenchymale Anomalien. Diese sind das Ergebnis einer strukturellen Gefäßerkrankung und/oder einer Verringerung des Blutflusses in kritischen Hirnarealen [92, 93]. Die Eliminierung von A β über das Gefäßsystem ist ein wichtiger Weg, um A β im Gehirn zu reinigen, so dass eine Beeinträchtigung dieses Prozesses aufgrund einer zerebralen Hypoperfusion zu einer A β -Akkumulation und zur Erzeugung von vaskulärer Amyloidose und Plaques mit dichtem Kern führt [94]. Diese positive Rückkopplungsschleife, in der vaskuläre Faktoren die neurodegenerative Verschlechterung verstärken und umgekehrt, erleichtert das Fortschreiten der Erkrankung [95]. Hier haben wir gezeigt, dass HBOT Hypoxie reduziert, CBF erhöht und die Struktur der Arteriolen verbessert sowie den Abbau und die Clearance von A β fördert, was zu einer reduzierten Amyloidbelastung führt. Diese Ergebnisse zeigen das enge Zusammenspiel zwischen vaskulärer Pathologie und Neurodegeneration und zeigen die Wirksamkeit von HBOT bei der Bekämpfung von hypoxiebedingten neurologischen Erkrankungen, insbesondere AD.

Zusammenfassend haben wir hier gezeigt, dass HBOT facettenreiche neuroprotektive Effekte auf die komplexe Pathologie der Alzheimer-Krankheit bietet und auch CBF und Kognition beim Menschen verbessert. Die Ausrichtung auf verschiedene Signalwege, die an der grundlegenden Pathophysiologie der AD beteiligt sind, kann eine wirksamere Strategie zur Modifizierung des Krankheitsverlaufs bieten. Bis zu diesem Punkt wurde gezeigt, dass HBOT die Pathologie verbessert und das Verhalten in drei AD-Mausmodellen verbessert, nämlich 3xTg-AD, 5XFAD und APP / PS1-Mäusen [17, 36]. Angesichts der Tatsache, dass HBOT als sichere und verträgliche Behandlung gilt, die derzeit in der Klinik angewendet wird, der zunehmenden Anzahl klinischer Studien, die zeigen, dass HBOT die kognitive Funktion bei Patienten mit chronischen Hirnschäden verbessert, der präklinischen Studien, die die Mechanismen der HBOT-

Wirkung aufklären, und der Tatsache, dass es derzeit keine wirksame Intervention für AD gibt, sollte HBOT als therapeutischer Ansatz betrachtet werden, um das Fortschreiten zu verlangsamen oder sogar die dafür verantwortliche Pathophysiologie zu verbessern. Krankheit.

MATERIALIEN UND METHODEN

Mäuse

Transgene Mäuse (Tg6799) co-überexprimierende FAD-Mutationen menschlicher APP (die schwedische Mutation, K670N/M671L; die Florida-Mutation, I716V; und die London-Mutation, V717I) und PS1 (M146L/L286V) Transgene unter transkriptioneller Kontrolle des neuronenspezifischen Maus-Thy-1-Promotors [[40](#)] wurden verwendet. Hemizygote transgene Mäuse wurden mit C57BL/6-Züchtern für 10 Generationen gekreuzt. Die Genotypisierung wurde durch PCR-Analyse der Schwanz-DNA verifiziert. Alle Tierversuche folgten den "Principles of laboratory animal care" (NIH-Publikation Nr. 86-23 überarbeitet 1985) und wurden in Übereinstimmung mit Tierprotokollen durchgeführt, die vom Tel Aviv University Animal Care Committee genehmigt wurden. Die Berichterstattung erfolgte in Übereinstimmung mit den ARRIVE-Richtlinien.

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT)

Sechs Monate alte männliche heterozygote 5XFAD-Mäuse und Wildtyp-C57BL/6-Wurfgeschwister wurden zufällig zwei Gruppen zugeordnet: HBO-behandelt und kontrolliert (unter normobaren Bedingungen). Für HBOT wurde den Tieren 100% Sauerstoff bei einem Druck von 2 ATA in einer speziell angefertigten Monokammer ([ergänzende Abbildung 3](#)) verabreicht, die für Kleintiere für 60 Minuten pro Tag, 5 Tage die Woche für 4 Wochen (d.h. 20 Behandlungen) bestimmt war. Vor Beginn der Kompression wurde die Monokammer 100 min lang mit 5% Sauerstoff gewaschen, um den Sauerstoffgehalt anzureichern. Kompression und Dekompression wurden schrittweise über 5 min durchgeführt. Der Sauerstoffgehalt in der Kammer nach der Kompression erreichte eine Sättigung von $\geq 96\%$, gemessen mit einem Sauerstoffanalysator (Modell 320BRC, Teledyne Analytical Instruments). Die Tiere der Kontrollgruppe wurden ohne zusätzliche Behandlung für 60 min bei 1 ATA in die Monokammer gebracht (n=20).

Verhaltenstests

Die Auswirkungen von HBOT auf das Gedächtnis und das Verhalten von Mäusen wurden anhand einer Reihe von Verhaltenstests bewertet. Der Nestbautest wurde vor und nach 1 Monat HBOT- oder Kontrollbehandlungen durchgeführt. Die Tests wurden 24 Stunden nach der letzten HBOT/Kontrollbehandlung durchgeführt und 48 Stunden vor dem Opfer beendet, um Stress abzubauen.

Y-Labyrinth-Test

Mäuse wurden am distalen Ende des Eingangsarms platziert und durften das Labyrinth 5 Minuten lang erkunden, wobei nur der vertraute Arm für die Erkundung zur Verfügung stand. Nach einer Verzögerung von 2 Minuten wurden die Mäuse wieder in das Labyrinth eingeführt, wobei zwei Arme (bekannt und neuartig) zur Erkundung zur Verfügung standen und für 2 Minuten dokumentiert wurden. Das Verhältnis der verbrachten Zeit und der Häufigkeit der Besuche im neuen Arm wurde berechnet als die Zeit oder Besuchshäufigkeit im neuen Arm geteilt durch die Summe der Zeit oder Besuchshäufigkeit sowohl im neuen als auch im vertrauten Arm. Das Labyrinth wurde zwischen den Sitzungen mit 40% Ethanol gereinigt. Die Arme wurden zufällig zwischen den Tieren gewechselt, aber für jedes Tier ähnlich gehalten.

Spüren Sie Angstkonditionierung

Mäuse wurden in eine Trainingskammer gebracht. Nach einer Basiszeit von 120 s erhielten die Mäuse fünf Paarungen des bedingten Stimulus (CS: Ton, 5 kHz, 70 dB) und des bedingungslosen Stimulus (US; Schock 2 s, 0,7 mA). Die CS und US waren durch ein leeres Spurenintervall von 18 s getrennt, was die Abhängigkeit vom Hippocampus erhöhte. Das Inter-Trial-Intervall wurde auf 90 s festgelegt [96]. Die Trainingskammer wurde zwischen den Einheiten mit 40% Ethanol abgewischt. Vierundzwanzig Stunden später wurden die Mäuse erneut in die Trainingskammer gebracht und der Prozentsatz des Verhaltenseinfrierens (d.h. das Fehlen aller außer Atembewegungen) während einer 5-minütigen Testsitzung wurde gemessen (kontextuelles Gedächtnis) mit einem automatisierten FreezeFrame-Bewertungssystem (Coulbourn Instruments).

Biochemische und histologische Analysen

Mäuse wurden mit Ketamin und Xylazin betäubt und transkardial mit PBS perfundiert. Die Gehirne wurden dann herausgeschnitten und halbiert, und jede Hemisphäre wurde entweder für biochemische oder histologische Analysen weiterverarbeitet, wie unten beschrieben. Die in diesem Projekt verwendeten Antikörper sind in [der Zusatztabelle 1](#) aufgeführt.

Immunchemie

Eine Gehirnhälfte wurde über Nacht mit 4% Paraformaldehyd in 0,1 M Phosphatpuffer (pH 7,4) fixiert und dann für 30 h in 48% Saccharose gegeben. Gefrorene koronale Schnitte (30 µm) wurden dann auf einem Gleitmikrotom geschnitten, seriell gesammelt und bis zur Verwendung in Kryoprotektionsmittel (mit Glycerin, Ethylenglykol und 0,1 M Natriumphosphatpuffer, pH 7,4) bei -20 °C gelagert. Drei bis vier frei schwebende Schnitte pro Tier bei Bregma -1,35 mm und Bregma -2,78 wurden mit den folgenden primären Antikörpern immungefärbt: biotinylierte Maus-Anti-Aβ 17-24 (4G8, 1:200; Signet Laboratories) und FITC-konjugiertes Anti-Glattnuskel-Aktin der Maus (α-SMA, 1:1000; Sigma-Aldrich). Die Abschnitte wurden zunächst mit 10-20% normalem Ziegen Serum in PBST (0,1% Triton-x-100 in PBS) für 2 h bei Raumtemperatur blockiert und dann für 24 h bei 4° C mit den primären Antikörpern (gelöst in 2% (w/v) normalem Ziegen Serum in PBST) inkubiert. Die Bindung der primären Antikörper wurde visualisiert, indem die Abschnitte für 1,5 h bei Raumtemperatur mit sekundären Antikörpern inkubiert wurden, abhängig von den verwendeten primären Antikörpern. Die Abschnitte wurden dann auf Objektträger montiert, die mit

trockener Gelatine beschichtet waren. Die A β -Färbung wurde in ähnlicher Weise durchgeführt, mit der Ausnahme, dass die Abschnitte vor der Blockierung 70 min lang mit 6% Ameisensäure inkubiert wurden, um die Antigengewinnung vor der Antikörperfärbung zu erhöhen.

Die Schnitte wurden mit einem EVOS FL-Mikroskop (Thermo Fisher; 4 \times und 20-fache Vergrößerung) oder einem konfokalen Rasterlasermikroskop (SP8, LEICA) visualisiert. Kontrollexperimente zeigten keine Färbung in Abschnitten, denen die ersten Antikörper fehlten, und wurden verwendet, um die Schwelle für die Intensitätsquantifizierung zu bestimmen. Die Intensität der immunfluoreszierenden Färbung oberhalb des Schwellenwerts wurde mit dem Image-Pro Plus System (Version 5.1, Medienkybernetik) berechnet.

Für die SMA-Analyse wurden Bilder von Arteriolen in kortikalen und hippocampusalen Bereichen mit einem konfokalen Mikroskop (Leica, SP8, 40 \times Vergrößerung) aufgenommen. Alle Bilder wurden zufällig aufgenommen, verblindet für das Subjekt. Gefäße mit positiven SMA-Signalen und einer Größe von 10-50 μ m wurden mit der FIJI ImageJ-Software (National Institutes of Health, Bethesda, MD) analysiert. Mindestens 10 bzw. 25 Arteriolen wurden für kortikale bzw. hippocampusale Bereiche pro Tier abgebildet. Für Arteriolen des Hippocampus wurde der luminale Durchmesser als Durchschnitt der Innendurchmesser über den Abschnitt gemessen. Für penetrierende Arteriolen wurde der Durchmesser durch Bestimmung der minimalen Achse der Ellipse, der arteriolen Nebenachse, bestimmt. Die Wanddicke der medialen Schicht wurde bestimmt, indem der Außen- und Luminaldurchmesser gemessen und dann die Hälfte der Differenz entnommen wurde.

Hypoxysonden-Färbung

An dem Tag, an dem die Mäuse getötet wurden, wurden der Hälfte jeder Behandlungsgruppe 60 min vor der Gewebeentnahme 1 mg/kg Hypoxyprobe 30 (Pimonidazolhydrochlorid, Hypoxyprobe, Burlington, MA) intraperitoneal (i.p.) injiziert, um Hypoxie zu erkennen. Pimonidazol wird in allen Geweben, einschließlich des Gehirns, verteilt, bildet aber nur stabile Addukte mit Thiolgruppen in Proteinen, Peptiden und Aminosäuren, die in hypoxischen Zellen unter Bedingungen eines Sauerstoffpartialdrucks unter 10 mm Hg bei 37 ° C gefunden werden. Gehirne wurden herausgeschnitten und eine Gehirnhälfte wurde in Paraformaldehyd fixiert, gefolgt von 30% Saccharose, wie oben beschrieben. Freischwebende Abschnitte wurden mit Kaninchen-Anti-Pimonidazol-Antikörpern immungefärbt (1:500) und durch Alexa Fluor 488-konjugierte Ziegen-Anti-Kaninchen-Sekundärantikörper (1:1000) visualisiert. Die Schnitte wurden dann auf trockengelatinebeschichtete Objektträger montiert und mit einem EVOS FL-Mikroskop (Thermo Fisher; 4 \times Vergrößerung) visualisiert.

Immunoblotting

Eine Gehirnhälfte wurde in flüssigem Stickstoff eingefroren und bis zur Verwendung bei -80° C gelagert. Der Hippocampus wurde auf Eis bei 4° C herausgeschnitten. Proteine wurden in 200 μ l Lysepuffer gelöst, der 7,5 mM HEPES, pH 7, 1,5 mM EDTA, 1,5 mM EGTA, 0,375 mM DTT, Proteaseinhibitor-Cocktail (P8340, Sigma), Phosphatase-Inhibitor-Cocktail (P5726, Sigma) und 2,5% SDS (Amresco Pure, Technology Grade) enthielt. Die Proteinkonzentrationen wurden mit Bradford-Reagenz (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) bestimmt. Gleiche Mengen an Protein wurden auf 4–20% Bis-Tris-Gelen (BioRad) abgetrennt und auf Nitrocellulosemembranen übertragen. Die Membranen wurden über Nacht in 5% (w/v) fettfreier Milch in 0,1% Tween

20 in Tris-gepufferter Kochsalzlösung (TBS) blockiert. Nach dem Blockieren wurden die Membranen für 1 h bei Raumtemperatur mit primären Antikörpern inkubiert, die in [der Zusatztabelle 1](#) aufgeführt sind.

Die Membranen wurden dann 20 min lang in Tween-TBS gewaschen und bei Raumtemperatur mit spezifischen Meerrettichperoxidase-konjugierten sekundären Antikörpern inkubiert, wie in [der Zusatztabelle 1](#) angegeben, für 60 min. Die Antikörperbindung wurde unter Verwendung eines verbesserten Chemilumineszenzsubstrats (Pierce) aufgedeckt und die Bandenintensität mit der ImageQuant TL-Software (Amersham) quantifiziert. Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) wurden verwendet, um eine gleichmäßige Beladung der Proben zu überprüfen.

A β -Enzymimmunosorbens-Assay (ELISA)

Die Proteinextraktion wurde durch sequentielle Ultrazentrifugation von Hirnsubregion-Homogenaten hergestellt. Gefrorene Gewebe des Hippocampus von 5XFAD-Mäusen wurden gewogen und mechanisch homogenisiert in vier Volumen eiskaltem TBS, ergänzt mit Proteaseinhibitoren (Sigma, P8340), Phosphataseinhibitoren (Sigma, P5726) und 2 mM EDTA. Die Proben wurden bei 350.000 g für 30 min bei 4° C ultrazentrifugiert, und der gesammelte Überstand wurde als Protein-TBS-Fraktion (TBS) markiert. Das Pellet wurde in 200 μ l 70%iger Ameisensäure gelöst, ergänzt mit Phosphatase- und Proteaseinhibitorcocktails, und für 2 h bei RT gedreht. Die Röhrchen wurden dann bei 350.000 g für 30 min bei 4° C zentrifugiert. Der Überstand wurde gesammelt und 20 Volumina 1M Tris wurden hinzugefügt, um die Protein-FA-Fraktion (FA) zu erzeugen. Die Konzentrationen von A β 42 und A β 40 im Hippocampus wurden mit einem β -Amyloid x-42 ELISA Kit (Biolegend, 842401) bzw. einem β -Amyloid x-40 ELISA Kit (Biolegend, 842301) quantifiziert. Die Gehalte von A β 42 und A β 40 werden als pg/ml A β zu Gesamtprotein mg/ml Protein (pg/mg) angegeben.

Erzeugung von Schädelfenstern und Zwei-Photonen-Bildgebung

Wie bereits berichtet wurden Schädelfenster erzeugt [[97](#)]. Carprofen (Pfizer, 15 μ g/25 g Maus) Analgesie wurde subkutan vor der Operation verabreicht. Mäuse wurden mit Isofluran betäubt (5% für die Induktion, 1-2% danach), die Kopfhaut und das Bindegewebe wurden herausgeschnitten und der Schädel wurde mit Cyanoacrylamid bedeckt. Eine Kraniotomie mit einem Durchmesser von 3 mm wurde über dem Barrel Cortex (primärer somatosensorischer Kortex; Bregma: rostral -1,5, seitlich 3 mm) und ein speziell angefertigtes 3 mm Deckglas wurde platziert und mit Cyanacrylatkleber versiegelt. Der Trockenleim wurde mit Dentalacryl überzogen. Eine Aluminiummetallstange mit zwei gehandelten Löchern wurde am Schädel befestigt. Während der Operation und bis zur vollständigen Genesung wurde die Maus mit einer beheizten Platte bei 37° C gehalten. Ringer-Lösung (1 ml) wurde nach der Operation subkutan verabreicht.

Für die Bildgebung wurden die Mäuse mit Isofluran (5% für die Induktion, 1,5% danach) in reinem Sauerstoff betäubt. Die Mäuse wurden in einem speziell angefertigten Tisch mit einer vormontierten Kopfstange montiert und ihre Temperatur wurde mit einer beheizten Platte auf 37° C gehalten. Die Bildgebung wurde mit einem speziell modifizierten Zwei-Photonen-Laser-Scanning-Mikroskop durchgeführt, das auf einer Sutter MOM-Apparatur basiert, die von der MPscope 2.0-Software [[98](#)] unter Verwendung von 810-nm-Anregung gesteuert wurde.

Für die Plaque-Bildgebung wurden Mäusen (n = 3-4 pro Gruppe) 10 h vor jeder Bildgebungssitzung 04 mg/kg Methoxy-X4920 (TOCRIS, 2, Chargennummer: 175057A/5; 10 mg/ml in 45% DMSO, 45% Propylenglykol, 7% PBS, pH 5,24) injiziert [99]. Die gleichen 3-4 Sichtfelder, 200-400 µm tief, wurden pro Tier vor und nach 1 Monat Exposition gegenüber HBOT- oder Kontrollbehandlungen abgebildet und Plaques wurden nach ihrem Volumen sortiert. Die 3D-Rekonstruktion der Methoxy-X04-Plaques wurde mit der Imaris V7.1.1 Software (Imaris, RRID:SCR_007370) durchgeführt.

Zur Visualisierung von Blutplasma wurden Mäusen 20 µl FITC (5% w/v, i.v.; Sigma-Aldrich) über die infraorbitale Vene vor der Bildgebung. Die Geschwindigkeit der Blutzellen wurde in Blutgefäßen mit beliebigen Scanmustern gemessen, wie bereits beschrieben [100]. Die gleichen Gefäße wurden vor und nach 1 Monat HBO/Kontrollbehandlung untersucht. Verfahren zur Blutflussmessung und -analyse wurden bereits beschrieben [54]. Der Durchmesser eines Blutgefäßes und die Geschwindigkeit der darin enthaltenen Erythrozyten können kombiniert werden, um den absoluten RBC-Fluss zu bestimmen, der eine vollständige Beschreibung des Blutflusses in jedem Gefäß liefert [54, 101] und gegeben ist durch:

$$Flow = \frac{\pi}{8} V D^2$$

wobei V die zeitgemittelte RBC-Geschwindigkeit an der Mittellinie des Gefäßes und D der Lumendurchmesser ist [54].

Menschliche Subjekte

Die Studienpopulation umfasste Erwachsene (5 Männer, 1 Frau) mit signifikantem Gedächtnisverlust im Alter von 64 Jahren und älter, die unabhängig lebten und sich in einem guten funktionellen und kognitiven Zustand befanden. Die Studie wurde zwischen 2016 und 2020 im Shamir (Assaf-Harofeh) Medical Center, Israel, durchgeführt. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten im letzten Jahr vor der Aufnahme keine kardiale oder zerebrovaskuläre Ischämiegeschichte. Zu den Ausschlusskriterien gehörten eine frühere Behandlung mit HBOT aus irgendeinem Grund in den letzten drei Monaten, jede maligne Vorgeschichte im letzten Jahr, jeder pathologische kognitive Verfall, schweres chronisches Nierenversagen (GFR < 30), unkontrollierter Diabetes mellitus (HbA1C > 8, Nüchternblutglukose > 200), Einnahme von Immunsuppressiva, MRT-Kontraindikationen, aktives Rauchen oder Lungenerkrankungen. Die Rekrutierung basierte auf Social-Media-Posts und Anzeigen. Das Studienprotokoll wurde vom Institutional Review Board des Shamir Medical Center (0172-15-ASF) genehmigt. Registrierung klinischer Studien: [NCT02790541](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02790541).

HBO-Behandlung von Menschen

Das HBOT-Protokoll wurde in einer mehrplatzigen Starmed-2700-Kammer (Haux, Deutschland) verabreicht. Das Protokoll bestand aus 60 täglichen Sitzungen bei 5 Sitzungen pro Woche innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten. Jede Sitzung beinhaltete das Einatmen von 100% Sauerstoff durch Maske bei 2ATA für 90 Minuten mit 5 Minuten Luftpausen alle 20 Minuten. Die Kompressions- und Dekompressionsraten betragen 1 m/min.

Kognitive Bewertungen

Die kognitiven Funktionen wurden mit der computergestützten Testbatterie NeuroTrax bewertet, die von einem zertifizierten Neuropsychologen überwacht wurde. NeuroTrax-Tests bewerten mehrere Aspekte der kognitiven Funktion des Gehirns, einschließlich Gedächtnis, exekutive Funktion, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, visuelle räumliche, verbale und motorische Fähigkeiten. Der globale kognitive Bereich bewertet die Gesamtleistung in allen oben genannten Kategorien. Die kognitiven Domänenwerte wurden für Alter, Geschlecht und Bildung normalisiert.

Die Teilnehmer füllten validierte alternative Testformen der NeuroTrax-Testbatterie zu Studienbeginn und nach HBOT aus, um eine iterative Verabreichung mit minimalen Lerneffekten zu ermöglichen. Die Test-Retest-Reliabilität der Tests war sowohl in normalen als auch in verletzten Populationen ohne signifikante Lerneffekte hoch, außer in den Bereichen verbale Flüssigkeit (VF) und visuell-räumliche (VS), die in der aktuellen Studie nicht bewertet wurden.

MRT-Scans

MRT-Scans wurden auf einem MAGNETOM Skyra 3T-Scanner durchgeführt, der mit 20-Kanal-Empfängerkopfspulen konfiguriert war (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Fünfzig T2*-gewichtete EPI-Volumina (Gradient-Echo Echo Planar Imaging) wurden erfasst. Vor einer Bolusinjektion von Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA, 0,2 ml/kg, verabreicht bei 5 ml/sec) wurden zwei Wiederholungen durchgeführt, und 48 Wiederholungen wurden nach der Injektion von Gd-DTPA durchgeführt. Sequenzparameter waren TR: 2.300 ms; TE: 40 ms; Flip-Winkel: 30°; Voxelgröße: 1,8 x 1,8, Matrix: 128 x 128; Anzahl der Scheiben: 25; und Scheibendicke: 3,9 mm. Die Vorverarbeitung der Perfusions-MRT-Daten wurde mit SPM-Software (Version 12, UCL, London, UK) durchgeführt und beinhaltete Bewegungskorrektur und Co-Registrierung mit MPRAGE T1-Bildern. Eine individuelle Segmentierung der T1-Anatomie der grauen Substanz (GM) und der weißen Substanz (WM) wurde ebenfalls durchgeführt, um die mittleren Perfusionswerte zu extrahieren. Die quantitative Perfusionsanalyse des gesamten Gehirns wurde wie beschrieben durchgeführt [[102](#), [103](#)]. Die CBF-Werte wurden normalisiert.

Statistische Analyse

Die durchgeführten statistischen Analysen werden in jeder Figurenlegende beschrieben. Daten aus Nestbautests und Zwei-Photonen-Mikroskopie-Experimenten wurden durch wiederholte Zwei-Wege-ANOVA-Messungen analysiert, gefolgt von einem Fisher *LSD-Post-hoc-Test*. Der Vergleich der Analyse aller 4 Behandlungs-/Genotypgruppen erfolgte unter Verwendung einer Zwei-Wege-ANOVA, gefolgt von einem Fisher *LSD-Post-hoc-Test*. Der *t-Test* des Schülers und der *t-Test* mit Welchs Korrektur wurden verwendet, um zwei Gruppen von Daten zu vergleichen. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dargestellt. Für alle Analysen wurde die statistische Signifikanz bei $P < 0,05$ akzeptiert und Trends wurden definiert, wenn $P < 0,10$. Für MRT-Analysen und kognitive Tests am Menschen wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test, gepaarte T-Tests und FDR-Korrekturen verwendet. Für die MRT-

Analyse wurde eine räumliche Normalisierung auf den MNI-Atlas (Montreal Neurological Institute) angewendet, gefolgt von einer Gauß-Glättung von 4 mm FWHM (volle Breite bei halbem Maximum).

Ergänzendes Material

Ergänzende Methoden

[Klicken Sie hier, um zu sehen.](#) ^(149K, pdf)

Ergänzende Zahlen

[Klicken Sie hier, um zu sehen.](#) ^(943K, pdf)

Ergänzende Tabelle 1

[Klicken Sie hier, um zu sehen.](#) ^(279K, pdf)

BESTÄTIGUNGEN

Wir danken Dr. Lior Bikovski für die Hilfe bei den Verhaltenstests, die an der Myers Neuro-Behavioral Core Facility der Universität Tel Aviv durchgeführt wurden. Wir danken auch Dr. Robert Vassar und Dr. Danny Frenkel für die Bereitstellung der 5XFAD-Mäuse und Dr. Eitan Okun und Dr. Tomer Illouz für konstruktive Diskussionen. Wir danken Herrn Israel Shreger bei der Hilfe beim Bau der HBO-Kammer.

Notizen

Abkürzungen

AD Alzheimer-Krankheit

α -CTF α -Sekretase-gespaltene C-terminale Fragment **A β** Amyloid beta **APP** Amyloid-Vorläuferprotein **ATA** Atmosphäre absolute

BACE1 β -Sekretase-1 β -CTF β -Sekretase-1 gespaltenes C-terminale Fragment

CAA zerebrale Amyloid-Angiopathie

CBF zerebraler Blutfluss
HBOT hyperbare Sauerstofftherapie
HIF-1 Hypoxie induzierbarer Faktor-1
IDE insulinabbauendes Enzym
LRP1 Low-Density-Lipoproteinrezeptor-verwandtes Protein
1 MCI leichte kognitive Beeinträchtigung
PSE Presenilin 1
RBCs rote Blutkörperchen
TBI Schädel-Hirn-Trauma

Fußnoten

Beigetragen von

AUTORENBEITRÄGE: RS führte alle 5XFAD-Mäuseexperimente und -analysen durch und war am Schreiben des Manuskripts beteiligt, AG war an der Durchführung der Zwei-Photonen-Experimente und dem Schreiben des Manuskripts beteiligt, IG war an der Koordination einiger Experimente und dem Schreiben des Manuskripts beteiligt, ES war an der Durchführung und Analyse der MRT-Daten beteiligt, AH war an der Durchführung von humanbezogenen Experimenten beteiligt, SE war an der Gestaltung einiger Experimente beteiligt, an Diskussionen und dem Schreiben des Manuskripts, PB koordinierte die Zwei-Photonen-Experimente, war am Experimentdesign und der Analyse beteiligt und UA war an der Koordination der Studie, dem Design von Experimenten, der Analyse und dem Schreiben des Manuskripts beteiligt.

INTERESSENKONFLIKTE: Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte haben. AH, ES arbeiten für AVIV Scientific LTD. SE ist Mitbegründer und Aktionär von AVIV Scientific LTD.

FINANZIERUNG: Diese Arbeit wurde teilweise vom israelischen Ministerium für Wissenschaft, Technologie und Raumfahrt (Grant 3-12069) und Israel Science Foundation (ISF-Grants 953/16 und 2141/20) sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) (NA: 207/10-1) und dem Aufzien Family Center for the Prevention and Treatment of Parkinson's Disease an der Universität Tel Aviv in den Vereinigten Staaten von Amerika sowie vom Europäischen Forschungsrat (ERC #639416) und der Israel Science Foundation (ISF-Zuschüsse 1019/15 und 1994/15) an P.B.

REFERENZEN

1. Roher AE, Debbins JP, Malek-Ahmadi M, Chen K, Pipe JG, Maze S, Belden C, Maarouf CL, Thiyyagura P, Mo H, Hunter JM, Kokjohn TA, Walker DG, et al. Zerebraler Blutfluss bei Alzheimer. *Vasc Health Risk Manag.* 2012; 8:599–611. 10.2147/VHRM.S34874 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Vernooij MW, Ikram MA und Heart-Brain Connection Collaborative Research Group. Zerebrale Perfusion und das Risiko von Demenz: Eine bevölkerungsbasierte Studie. *Zirkulation.* 2017; 136:719–28. 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027448 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Vernooij MW. Assoziation von zerebralen Mikroblutungen mit kognitivem Verfall und Demenz. *JAMA Neurol.* 2016; 73:934–43. 10.1001/jamaneurol.2016.1017 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

4. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologische Beziehung zwischen Alzheimer-Krankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen und kardiovaskulärem Risiko: Eine Überprüfung und Synthese. *Alzheimer-Dement (Amst)*. 2017; 7:69-87 10.1016/j.dadm.2017.01.005 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Vinters HV. Zerebrale Amyloid-Angiopathie. Eine kritische Rezension. *Schlaganfall*. 1987; 18:311-24. 10.1161/01.str.18.2.311 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Jellinger KA. Alzheimer-Krankheit und zerebrovaskuläre Pathologie: ein Update. *J Neural Transm (Wien)*. 2002; 109:813-36. 10.1007/s007020200068 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, Mateos-Pérez JM, Evans AC und Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Frühe Rolle der vaskulären Dysregulation bei der spät einsetzenden Alzheimer-Krankheit basierend auf multifaktoriellen datengesteuerten Analysen. *Nat Commun*. 2016; 7:11934. 10.1038/ncomms11934 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. de Eulate RG, Goñi I, Galiano A, Vidorreta M, Recio M, Riverol M, Zubieta JL, Fernández-Seara MA. Reduzierter zerebraler Blutfluss bei leichter kognitiver Beeinträchtigung, beurteilt mittels Phasenkontrast-MRT. *J Alzheimers Dis*. 2017; 58:585-95. 10.3233/JAD-161222 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Ruitenbergh A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Zerebrale Hypoperfusion und klinischer Beginn der Demenz: die Rotterdamer Studie. *Ann Neurol*. 2005; 57:789-94. 10.1002/ana.20493 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Benedictus MR, Leeuwis AE, Binnewijzend MA, Kuijter JP, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM, Prins ND. Ein niedrigerer zerebraler Blutfluss ist mit einem schnelleren kognitiven Verfall bei der Alzheimer-Krankheit verbunden. *Eur Radiol*. 2017; 27:1169-75. 10.1007/s00330-016-4450-z [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Bradley KM, O'Sullivan VT, Soper ND, Nagy Z, King EM, Smith AD, Shepstone BJ. Zerebrale Perfusion SPET korrelierte mit dem pathologischen Stadium von Braak bei der Alzheimer-Krankheit. *Gehirn*. 2002; 125:1772-81. 10.1093/brain/awf185 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Binnewijzend MA, Schoonheim MM, Sanz-Arigita E, Wink AM, van der Flier WM, Tolboom N, Adriaanse SM, Damoiseaux JS, Scheltens P, van Berckel BN, Barkhof F. Ruhezustand fMRT-Veränderungen bei Alzheimer-Krankheit und leichte kognitive Beeinträchtigung. *Neurobiol Alterung*. 2012; 33:2018-28. 10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.003 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Niwa K, Kazama K, Younkin SG, Carlson GA, Iadecola C. Veränderungen des zerebralen Blutflusses und der Glukoseverwertung bei Mäusen, die das Amyloid-Vorläuferprotein überexprimieren. *Neurobiol Dis*. 2002; 9:61-68 10.1006/nbdi.2001.0460 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Li H, Guo Q, Inoue T, Polito VA, Tabuchi K, Hammer RE, Pautler RG, Taffet GE, Zheng H. Vascular and parenchymal amyloid pathology in an Alzheimer disease knock-in mouse model: interplay with cerebral blood flow. *Mol Neurodegener*. 2014; 9:28. 10.1186/1750-1326-9-28 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Cruz Hernández JC, Bracko O, Kersbergen CJ, Muse V, Haft-Javaherian M, Berg M, Park L, Vinarcsik LK, Ivasyk I, Rivera DA, Kang Y, Cortes-Canteli M, Peyrounette M, et al. Neutrophile Adhäsion in Gehirnkapillaren reduziert den kortikalen Blutfluss und beeinträchtigt die Gedächtnisfunktion in Alzheimer-Mausmodellen. *Nat Neurosci*. 2019; 22:413-20. 10.1038/s41593-018-0329-4 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Lin AJ, Liu G, Castello NA, Yeh JJ, Rahimian R, Lee G, Tsay V, Durkin AJ, Choi B, LaFerla FM, Chen Z, Green KN, Tromberg BJ. Optische Bildgebung in einem Alzheimer-Mausmodell zeigt Amyloid- β -abhängige Gefäßbeeinträchtigungen. *Neurophotonik*. 2014; 1:011005. 10.1117/1.NPh.1.1.011005 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Shapira R, Solomon B, Efrati S, Frenkel D, Ashery U. Die hyperbare Sauerstofftherapie verbessert die Pathophysiologie des 3xTg-AD-Mausmodells durch Abschwächung der Neuroinflammation. *Neurobiol Alterung*. 2018; 62:105–19. 10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.007 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Paris D, Patel N, DelleDonne A, Quadros A, Smeed R, Mullan M. Impaired angiogenesis in a transgenic mouse model of cerebral amyloidosis. *Neurosci Lett*. 2004; 366:80–85. 10.1016/j.neulet.2004.05.017 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Ielacqua GD, Schlegel F, Füchtmeier M, Xandry J, Rudin M, Klohs J. Magnetic Resonance Q Mapping zeigt eine Abnahme der Mikrogefäßdichte im arcA β -Mausmodell der zerebralen Amyloidose. *Front Aging Neurosci*. 2016; 7:241. 10.3389/fnagi.2015.00241 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Niwa K, Porter VA, Kazama K, Cornfield D, Carlson GA, Iadecola C. Beta-Peptide verstärken die Vasokonstriktion im Hirnkreislauf. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 281:H2417–24. 10.1152/ajpheart.2001.281.6.H2417 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Luo F, Seifert TR, Edalji R, Loebbert RW, Hradil VP, Harlan J, Schmidt M, Nimmrich V, Cox BF, Fox GB. Nicht-invasive Charakterisierung der Beta-Amyloid(1-40)-Vasoaktivität durch funktionelle Magnetresonanztomographie bei Mäusen. *Neurowissenschaften*. 2008; 155:263–69. 10.1016/j.neuroscience.2008.04.021 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Lourenço CF, Ledo A, Barbosa RM, Laranjinha J. Neurovascular uncoupling in the triple transgenic model of Alzheimer's disease: Impaired cerebral blood flow response to neuronal-derived nitric oxide signaling. *Exp Neurol*. 2017; 291:36-43 10.1016/j.expneurol.2017.01.013 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Kimbrough IF, Robel S, Roberson ED, Sontheimer H. Vascular amyloidosis impairs the gliovascular unit in a mouse model of Alzheimer's disease. *Gehirn*. 2015; 138:3716–33. 10.1093/brain/awv327 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Yata K, Tomimoto H. Chronische zerebrale Hypoperfusion und Demenz. *Neurol Clin Neurosci*. 2014; 2:129–34. 10.1111/ncn3.124 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Thom SR. Hyperbarer Sauerstoff: seine Mechanismen und Wirksamkeit. *Plast Reconstr Surg*. 2011. (Zusatz 1); 127:131S–41S. 10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Matera DV, Smith B, Lam B. Revisiting the expanded use of hyperbaric oxygen therapy for treatment of resistant migraines. *Med Gas Res*. 2019; 9:238-40. 10.4103/2045-9912.273963 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Preis M. Hyperbare Sauerstofftherapie: Der Unterschied zwischen FDA-Zulassung und FDA-Nichtzulassung. 2021. <https://www.rehabmart.com/post/hyperbaric-oxygen-therapy-the-difference-between-fda-approval-and-fda-nonapproval>
28. Zhai WW, Sun L, Yu ZQ, Chen G. Hyperbare Sauerstofftherapie bei experimentellem und klinischem Schlaganfall. *Med Gas Res*. 2016; 6:111–18. 10.4103/2045-9912.184721 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Pekovic S, Dacic S, Krstic D, Jeremic R, Djelic M, Brkic P. Hyperbare Sauerstofftherapie bei traumatischen Hirnverletzungen: zelluläre und molekulare Mechanismen. In: Drenjančević I, Hrsg. *Hyperbare Sauerstoffbehandlung in Forschung und klinischer Praxis*. Rijeka: IntechOpen. 2018. [[Google Scholar](#)]
30. Gill AL, Bell CN. Hyperbarer Sauerstoff: seine Verwendung, Wirkmechanismen und Ergebnisse. *QJM*. 2004; 97:385–95. 10.1093/qjmed/hch074 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Hadanny A, Abbott S, Suzin G, Bechor Y, Efrati S. Wirkung der hyperbaren Sauerstofftherapie auf chronische neurokognitive Defizite von Patienten mit posttraumatischen Hirnverletzungen: retrospektive Analyse. *BMJ offen*. 2018; 8:E023387. 10.1136/bmjopen-2018-023387 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

32. Shandley S, Wolf EG, Schubert-Kappan CM, Baugh LM, Richards MF, Prye J, Arizpe HM, Kalns J. Erhöhte zirkulierende Stammzellen und bessere kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen nach hyperbarer Sauerstofftherapie. *Unterwasser Hyperb Med.* 2017; 44:257–69. 10.22462/5.6.2017.6 [[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. *Vorderes Brummen Neurosci.* 2017; 11:508. 10.3389/fnhum.2017.00508 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. 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; 2:171–74. 10.1016/S1673-5374(07)60038-3 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Rosario ER, Kaplan SE, Khonsari S, Vazquez G, Solanki N, Lane M, Brownell H, Rosenberg SS. Die Wirkung der hyperbaren Sauerstofftherapie auf funktionelle Beeinträchtigungen durch ischämischen Schlaganfall. *Neurol Res Int.* 2018; 2018:3172679. 10.1155/2018/3172679 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Choi J, Kwon HJ, Lee JE, Lee Y, Seoh JY, Han PL. Hyperoxygenierung revitalisiert die Pathologie der Alzheimer-Krankheit durch die Hochregulierung neurotropher Faktoren. *Alternde Zelle.* 2019; 18:E12888. 10.1111/accel.12888 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Harch PG, Fogarty EF. Hyperbare Sauerstofftherapie bei Alzheimer-Demenz mit Positronen-Emissions-Tomographie-Bildgebung: ein Fallbericht. *Med Gas Res.* 2019; 8:181-84. 10.4103/2045-9912.248271 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. 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. *Zelltransplantation.* 2019; 28:1071-75 10.1177/0963689719853540 [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. 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-Dement (N Y).* 2020; 6:e12030. 10.1002/trc2.12030 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Oakley H, Cole SL, Logan S, Maus E, Shao P, Craft J, Guillozet-Bongaarts A, Ohno M, Disterhoft J, Van Eldik L, Berry R, Vassar R. Intraneuronale Beta-Amyloid-Aggregate, Neurodegeneration und Neuronenverlust bei transgenen Mäusen mit fünf familiären Alzheimer-Mutationen: potenzielle Faktoren bei der Bildung von Amyloid-Plaques. *J Neurosci.* 2006; 26:10129-40. 10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Giannoni P, Arango-Lievano M, Neves ID, Rousset MC, Baranger K, Rivera S, Jeanneteau F, Claeysen S, Marchi N. Zerebrovaskuläre Pathologie während des Fortschreitens der experimentellen Alzheimer-Krankheit. *Neurobiol Dis.* 2016; 88:107–17. 10.1016/j.nbd.2016.01.001 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Kook SY, Seok Hong H, Moon M, Mook-Jung I. Störung der Blut-Hirn-Schranke in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit. *Gewebebarrieren.* 2013; 1:E23993. 10.4161/tisb.23993 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Holtmaat A, Bonhoeffer T, Chow DK, Chuckowree J, De Paola V, Hofer SB, Hübener M, Keck T, Knott G, Lee WC, Mostany R, Mrcic-Flogel TD, Nedivi E, et al. Langzeit-hochauflösende Bildgebung im Mausneokortex durch ein chronisches Schädel Fenster. *Nat Protoc.* 2009; 4:1128-44 10.1038/nprot.2009.89 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Yan P, Bero AW, Cirrito JR, Xiao Q, Hu X, Wang Y, Gonzales E, Holtzman DM, Lee JM. Charakterisierung des Auftretens und Wachstums von Amyloid-Plaques in APP/PS1-Mäusen. *J Neurosci.* 2009; 29:10706–14. 10.1523/JNEUROSCI.2637-09.2009 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Burgold S, Bittner T, Dorostkar MM, Kieser D, Fuhrmann M, Mitteregger G, Kretzschmar H, Schmidt B, Herms J. *In vivo* Multiphotonen-Bildgebung zeigt allmähliches Wachstum von neugeborenen Amyloid-Plaques über Wochen. *Acta Neuropathol.* 2011; 121:327–35. 10.1007/s00401-010-0787-6 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Thinakaran G, Koo EH. Verkehr, Verarbeitung und Funktion von Amyloid-Vorläuferproteinen. *J Biol Chem.* 2008; 283:29615–19. 10.1074/jbc.R800019200 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, Delekate A, Schwartz S, Vieira-Saecker A, Griep A, Axt D, Remus A, Tzeng TC, Gelpi E, Halle A, Korte M, et al. NLRP3 wird bei der Alzheimer-Krankheit aktiviert und trägt zur Pathologie bei APP/PS1-Mäusen bei. *Natur.* 2013; 493:674–78. 10.1038/nature11729 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Miners JS, Barua N, Kehoe PG, Gill S, Love S. A β -abbauende Enzyme: Potenzial für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70:944–59. 10.1097/NEN.0b013e3182345e46 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Ramanathan A, Nelson AR, Sagare AP, Zlokovic BV. Beeinträchtigte vaskulär-vermittelte Clearance von Amyloid-Beta im Gehirn bei der Alzheimer-Krankheit: die Rolle, Regulation und Wiederherstellung von LRP1. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7:136. 10.3389/fnagi.2015.00136 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Kanekiyo T, Liu CC, Shinohara M, Li J, Bu G. LRP1 in vaskulären glatten Muskelzellen des Gehirns vermittelt die lokale Clearance von Alzheimer-Amyloid- β . *J Neurosci.* 2012; 32:16458–65. 10.1523/JNEUROSCI.3987-12.2012 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Kanekiyo T, Cirrito JR, Liu CC, Shinohara M, Li J, Schuler DR, Shinohara M, Holtzman DM, Bu G. Neuronale Clearance von Amyloid- β durch endozytären Rezeptor LRP1. *J Neurosci.* 2013; 33:19276–83. 10.1523/JNEUROSCI.3487-13.2013 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Liu CC, Hu J, Zhao N, Wang J, Wang N, Cirrito JR, Kanekiyo T, Holtzman DM, Bu G. Astrozytäres LRP1 vermittelt die A β -Clearance des Gehirns und beeinflusst die Amyloidablagerung. *J Neurosci.* 2017; 37:4023–31. 10.1523/JNEUROSCI.3442-16.2017 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Dirnagl U, Kaplan B, Jacewicz M, Pulsinelli W. Kontinuierliche Messung des zerebralen kortikalen Blutflusses durch Laser-Doppler-Durchflussmessung in einem Rattenschlagmodell. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1989; 9:589–96. 10.1038/jcbfm.1989.84 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Shih AY, Driscoll JD, Drew PJ, Nishimura N, Schaffer CB, Kleinfeld D. Zwei-Photonen-Mikroskopie als Werkzeug zur Untersuchung des Blutflusses und der neurovaskulären Kopplung im Nagetiergehirn. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32:1277–309. 10.1038/jcbfm.2011.196 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Stopa EG, Butala P, Salloway S, Johanson CE, Gonzalez L, Tavares R, Hovanesian V, Hulette CM, Vitek MP, Cohen RA. Zerebrale kortikale arterioläre Angiopathie, vaskuläres Beta-Amyloid, Aktin der glatten Muskulatur, Braak-Stadium und APOE-Genotyp. *Schlaganfall.* 2008; 39:814–21. 10.1161/STROKEAHA.107.493429 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Merlini M, Wanner D, Nitsch RM. Tau-pathologieabhängige Umgestaltung von Hirnarterien geht der Alzheimer-bedingten mikrovaskulären zerebralen Amyloid-Angiopathie voraus. *Acta Neuropathol.* 2016; 131:737–52. 10.1007/s00401-016-1560-2 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Ogunshola OO, Antoniou X. Beitrag der Hypoxie zur Alzheimer-Krankheit: Ist HIF-1 α ein Mediator der Neurodegeneration? *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66:3555–63. 10.1007/s00018-009-0141-0 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

58. Huerta PT, Sun LD, Wilson MA, Tonegawa S. Die Bildung des zeitlichen Gedächtnisses erfordert NMDA-Rezeptoren in CA1-Pyramidenneuronen. *Neuron*. 2000; 25:473–80. 10.1016/s0896-6273(00)80909-5 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Misane I, Tovote P, Meyer M, Spiess J, Ogren SO, Stiedl O. Zeitabhängige Beteiligung des dorsalen Hippocampus an der Spurenangstkonditionierung bei Mäusen. *Hippocampus*. 2005; 15:418-26. 10.1002/hipo.20067 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Fanselow MS. Kontextuelle Angst, Gestalterinnerungen und der Hippocampus. *Behav Brain Res*. 2000; 110:73-81 10.1016/s0166-4328(99)00186-2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Anderson RM, Hadjichrysanthou C, Evans S, Wong MM. Warum scheitern so viele klinische Studien mit Therapien für die Alzheimer-Krankheit? *Lanzette*. 2017; 390:2327–29. 10.1016/S0140-6736(17)32399-1 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Huang LK, Chao SP, Hu CJ. Klinische Studien mit neuen Medikamenten gegen Alzheimer. *J Biomed Sci*. 2020; 27:18 Uhr 10.1186/s12929-019-0609-7 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer-Krankheit: Ein Update über Pathobiologie und Behandlungsstrategien. *Zelle*. 2019; 179:312–39. 10.1016/j.cell.2019.09.001 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Zonneveld HI, Loehrer EA, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Krestin GP, Ikram MA, Vernooij MW. Der bidirektionale Zusammenhang zwischen reduziertem zerebralem Blutfluss und Hirnatrophie in der Allgemeinbevölkerung. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35:1882–87. 10.1038/jcbfm.2015.157 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. de la Torre JC, Mussivand T. Kann eine gestörte Mikrozirkulation des Gehirns die Alzheimer-Krankheit verursachen? *Neurol Res*. 1993; 15:146-53. 10.1080/01616412.1993.11740127 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. de la Torre JC. Zerebrale Hämodynamik und vaskuläre Risikofaktoren: Bühne für Alzheimer. *J Alzheimers Dis*. 2012; 32:553–67. 10.3233/JAD-2012-120793 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Vadas D, Kalichman L, Hadanny A, Efrati S. Hyperbare Sauerstoffumgebung kann die Gehirnaktivität und die Multitasking-Leistung verbessern. *Vorderseite Integr Neurosci*. 2017; 11:25 Uhr 10.3389/fnint.2017.00025 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Hadanny A, Daniel-Kotovskiy M, Suzin G, Boussi-Gross R, Catalogna M, Dagan K, Hachmo Y, Abu Hamed R, Sasson E, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenyas K, et al. Kognitive Verbesserung gesunder älterer Erwachsener mit hyperbarem Sauerstoff: eine randomisierte kontrollierte Studie. *Altern (Albany NY)*. 2020; 12:13740–61. 10.18632/aging.103571 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Harch PG, Fogarty EF, Staab PK, Van Meter K. Low pressure hyperbare oxygen therapy and SPECT brain imaging in the treatment of blast-induced chronic traumatic brain injury (post-concussion syndrome) and post traumatic stress disorder: a case report. *Fälle J*. 2009; 2:6538. 10.4076/1757-1626-2-6538 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Golden ZL, Neubauer R, Golden CJ, Greene L, Marsh J, Mleko A. Verbesserung des zerebralen Stoffwechsels bei chronischer Hirnverletzung nach hyperbarer Sauerstofftherapie. *Int J Neurosci*. 2002; 112:119-31 10.1080/00207450212027 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Wang H, Wang Y, Hong X, Li S, Wang Y. Quantitative Proteomik enthüllt den Mechanismus der Sauerstoffbehandlung an Linsen von Alzheimer-Modellmäusen. *J Alzheimers Dis*. 2016; 54:275–86. 10.3233/JAD-160263 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

72. Shabir O, Sharp P, Rebollar MA, Boorman L, Howarth C, Wharton SB, Francis SE, Berwick J. Enhanced Cerebral Blood Volume under Normobaric Hyperoxia in the J20-hAPP Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Sci Rep.* 2020; 10:7518. 10.1038/s41598-020-64334-4 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. You Q, Li L, Xiong SQ, Yan YF, Li D, Yan NN, Chen HP, Liu YP. Meta-Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von hyperbarem Sauerstoff als Zusatztherapie bei vaskulärer Demenz. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11:86 Uhr 10.3389/fnagi.2019.00086 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Dong J, Revilla-Sanchez R, Moss S, Haydon PG. Multiphoton in vivo imaging of amyloid in animal models of Alzheimer's disease. *Neuropharmakologie.* 2010; 59:268–75. 10.1016/j.neuropharm.2010.04.007 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Hefendehl JK, Wegenast-Braun BM, Liebig C, Eicke D, Milford D, Calhoun ME, Kohsaka S, Eichner M, Jucker M. Long-term in vivo imaging of β -amyloid plaque appearance and growth in a mouse model of cerebral β -amyloidosis. *J Neurosci.* 2011; 31:624-29. 10.1523/JNEUROSCI.5147-10.2011 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Li H, Wu J, Zhu L, Sha L, Yang S, Wei J, Ji L, Tang X, Mao K, Cao L, Wei N, Xie W, Yang Z. Insulin abbauendes Enzym trägt zur Pathologie in einem gemischten Modell von Typ-2-Diabetes und Alzheimer-Krankheit bei: mögliche Mechanismen von IDE in T2D und AD. *Biosci Rep.* 2018; 38:BSR20170862. 10.1042/BSR20170862 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Lu XY, Huang S, Chen QB, Zhang D, Li W, Ao R, Leung FC, Zhang Z, Huang J, Tang Y, Zhang SJ. Metformin verbessert eine β Pathologie durch insulinabbauendes Enzym in einem transgenen Mausmodell der Alzheimer-Krankheit. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020:2315106. 10.1155/2020/2315106 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Shinohara M, Sato N, Kurinami H, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M, Yamashita T, Uchiyama Y, Rakugi H, Morishita R. Reduktion von Beta-Amyloid (A β) im Gehirn durch Fluvastatin, einen Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase-Inhibitor, durch Erhöhung des Abbaus von Amyloid-Vorläuferprotein-C-terminalen Fragmenten (APP-CTFs) und A β -Clearance. *J Biol Chem.* 2010; 285:22091–102. 10.1074/jbc.M110.102277 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Daria A, Colombo A, Llovera G, Hampel H, Willem M, Liesz A, Haass C, Tahirovic S. Young microglia restore amyloid plaque clearance of aged microglia. *EMBO J.* 2017; 36:583–603. 10.15252/embj.201694591 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Martorell AJ, Paulson AL, Suk HJ, Abdurrob F, Drummond GT, Guan W, Young JZ, Kim DN, Kritskiy O, Barker SJ, Mangena V, Prince SM, Brown EN, et al. Multisensorische Gammastimulation verbessert Alzheimer-assoziierte Pathologie und verbessert die Kognition. *Zelle.* 2019; 177:256–71.e22. 10.1016/j.cell.2019.02.014 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton SD Jr, Gandy S, Hof PR. Rolle von vaskulären Risikofaktoren und vaskulärer Dysfunktion bei der Alzheimer-Krankheit. *Berg Sinai J Med.* 2010; 77:82–102. 10.1002/msj.20155 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Beach TG, Wilson JR, Sue LI, Newell A, Poston M, Cisneros R, Pandya Y, Esh C, Connor DJ, Sabbagh M, Walker DG, Roher AE. Kreis der Willis-Atherosklerose: Assoziation mit Alzheimer-Krankheit, neuritischen Plaques und neurofibrillären Verwicklungen. *Acta Neuropathol.* 2007; 113:13-21 10.1007/s00401-006-0136-y [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Bannai T, Mano T, Chen X, Ohtomo G, Ohtomo R, Tsuchida T, Koshi-Mano K, Hashimoto T, Okazawa H, Iwatsubo T, Tsuji S, Toda T, Iwata A. Chronische zerebrale Hypoperfusion verschiebt das Gleichgewicht von Amyloid- β Oligomeren zu aggregationsanfälligen Spezies mit höherem Molekulargewicht. *Sci Rep.* 2019; 9:2827. 10.1038/s41598-019-39494-7

[\[PMC freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

84. Bazan NG, Lukiw WJ. Die Cyclooxygenase-2- und Presenilin-1-Genexpression, die durch Interleukin-1beta und Amyloid-Beta-42-Peptid induziert wird, wird durch Hypoxie in primären menschlichen Nervenzellen potenziert. *J Biol Chem.* 2002; 277:30359–67. 10.1074/jbc.M203201200 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
85. Li L, Zhang X, Yang D, Luo G, Chen S, Le W. Hypoxie erhöht die Aβ-Generation durch Veränderung der Beta- und Gamma-Spaltung von APP. *Neurobiol Alterung.* 2009; 30:1091–98. 10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.011 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
86. Liu H, Qiu H, Yang J, Ni J, Le W. Chronische Hypoxie erleichtert die Alzheimer-Krankheit durch Demethylierung der γ-Sekretase durch Herunterregulierung der DNA-Methyltransferase 3b. *Alzheimer-Dement.* 2016; 12:130–43. 10.1016/j.jalz.2015.05.019 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
87. Zhang X, Zhou K, Wang R, Cui J, Lipton SA, Liao FF, Xu H, Zhang YW. Hypoxie-induzierbare Faktor 1alpha (HIF-1alpha)-vermittelte Hypoxie erhöht die BACE1-Expression und die Beta-Amyloid-Bildung. *J Biol Chem.* 2007; 282:10873–80. 10.1074/jbc.M608856200 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
88. Nalivaeva NN, Belyaev ND, Lewis DI, Pickles AR, Makova NZ, Bagrova DI, Dubrovskaya NM, Plesneva SA, Zhuravin IA, Turner AJ. [Wirkung der Verabreichung von Natriumvalproat auf die Neprilysinexpression und das Gedächtnis im Gehirn bei Ratten]. *J Mol Neurosci.* 2012; 46:569–77. 10.1007/s12031-011-9644-x [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
89. Fisk L, Nalivaeva NN, Boyle JP, Peers CS, Turner AJ. [Wirkungen von Hypoxie und oxidativem Stress auf die Expression von Neprilysin in menschlichen Neuroblastomzellen und kortikalen Neuronen und Astrozyten der Ratte]. *Neurochem Res.* 2007; 32:1741–48. 10.1007/s11064-007-9349-2 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
90. Wang Z, Zhang XJ, Li T, Li J, Tang Y, Le W. Valproinsäure reduziert die neuritische Plaquebildung und verbessert Lerndefizite bei APP (Swe) / PS1 (A246E) transgenen Mäusen, indem sie die pränatale Hypoxie-induzierte Herunterregulierung von Neprilysin verhindert. *ZNS Neurosci Ther.* 2014; 20:209–17. 10.1111/cns.12186 [\[PMC freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
91. de Dios C, Bartolessis I, Roca-Agüetas V, Barbero-Camps E, Mari M, Morales A, Colell A. Oxidative Inaktivierung von Amyloid-beta-abbauenden Proteasen durch cholesterinverstärkten mitochondrialen Stress. *Redox Biol.* 2019; 26:101283. 10.1016/j.redox.2019.101283 [\[PMC freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
92. Thomas T, Miners S, Love S. Post-mortem assessment of hypoperfusion of cerebral cortex in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Gehirn.* 2015; 138:1059–69. 10.1093/brain/awv025 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
93. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, Monsell SE, Kukull WA, Trojanowski JQ. Der Beitrag von zerebrovaskulären Erkrankungen bei der Autopsie bestätigte neurodegenerative Erkrankungen im Nationalen Alzheimer-Koordinierungszentrum. *Gehirn.* 2013; 136:2697–706. 10.1093/brain/awt188 [\[PMC freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
94. Mazza M, Marano G, Traversi G, Bria P, Mazza S. Primärer zerebraler Durchblutungsmangel und Alzheimer-Krankheit: Schatten und Lichter. *J Alzheimers Dis.* 2011; 23:375–89. 10.3233/JAD-2010-090700 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
95. Rius-Pérez S, Tormos AM, Pérez S, Taléns-Visconti R. Vasculäre Pathologie: Ursache oder Wirkung bei Alzheimer? *Neurologia (engl ed).* 2018; 33:112–20. 10.1016/j.nrl.2015.07.010 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
96. Moore MD, Cushman J, Chandra D, Homanics GE, Olsen RW, Fanselow MS. Die Spuren- und kontextuelle Angstkonditionierung ist bei Mäusen verstärkt, denen die alpha4-Untereinheit des GABA(A)-Rezeptors fehlt. *Neurobiol lernen Mem.* 2010; 93:383–87. 10.1016/j.nlm.2009.12.004 [\[PMC freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

97. Gdalyahu A, Tring E, Polack PO, Gruver R, Golshani P, Fanselow MS, Silva AJ, Trachtenberg JT. Assoziatives Angstlernen verbessert die spärliche Netzwerkcodierung im primären sensorischen Kortex. *Neuron*. 2012; 75:121–32. 10.1016/j.neuron.2012.04.035 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Nguyen QT, Dolnick EM, Driscoll J, Kleinfeld D. MPScope 2.0: A computer system for two-photon laser scanning microscopy with concurrent plasma-mediated ablation and electrophysiology. In: *Frostig RD, Hrsg. In vivo optische Bildgebung der Gehirnfunktion. 2. Aufl. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis*. 2009; 117–42. [[Google Scholar](#)]
99. Klunk WE, Bacskai BJ, Mathis CA, Kajdasz ST, McLellan ME, Frosch MP, Debnath ML, Holt DP, Wang Y, Hyman BT. Bildgebung von Abeta-Plaques in lebenden transgenen Mäusen mit Multiphotonenmikroskopie und Methoxy-X04, einem systemisch verabreichten Kongo-Rotderivat. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61:797–805. 10.1093/jnen/61.9.797 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Driscoll JD, Shih AY, Drew PJ, Cauwenberghs G, Kleinfeld D. Zwei-Photonen-Bildgebung des Blutflusses im Rattenkortex. *Cold Spring Harb Protoc*. 2013; 2013: 759-67. 10.1101/pdb.prot076513 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Shih AY, Friedman B, Drew PJ, Tsai PS, Lyden PD, Kleinfeld D. Die aktive Dilatation der penetrierenden Arteriolen stellt den Fluss der roten Blutkörperchen im Halbschattenneokortex nach fokalem Schlaganfall wieder her. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29:738–51. 10.1038/jcbfm.2008.166 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. Hochauflösende Messung des zerebralen Blutflusses unter Verwendung intravaskulärer Tracer-Boluspassagen. Teil I: Mathematischer Ansatz und statistische Analyse. *Magn Reson Med*. 1996; 36:715–25. 10.1002/mrm.1910360510 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR. Hochauflösende Messung des zerebralen Blutflusses unter Verwendung intravaskulärer Tracer-Boluspassagen. Teil II: Experimenteller Vergleich und vorläufige Ergebnisse. *Magn Reson Med*. 1996; 36:726–36. 10.1002/mrm.1910360511 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]