



Das hyperoxisch-hypoxische Paradoxon

[Amir Hadanny](#)^{1,2,3,*} und [Shai Efrati](#)^{1,2,4}

Abstrakt

Der effektive Stoffwechsel hängt in hohem Maße von einem engen therapeutischen Sauerstoffbereich ab. Dementsprechend sind niedrige Sauerstoffwerte oder Hypoxie einer der stärksten Induktoren von Genexpression, metabolischen Veränderungen und regenerativen Prozessen, einschließlich Angiogenese und Stimulation der Stammzellproliferation, Migration und Differenzierung. Die Wahrnehmung eines verminderten Sauerstoffgehalts (Hypoxie) oder eines erhöhten Sauerstoffgehalts (Hyperoxie) erfolgt durch spezialisierte Chemorezeptorzellen und metabolische Veränderungen auf zellulärer Ebene, die die Reaktion regulieren. Interessanterweise können Schwankungen der freien Sauerstoffkonzentration und nicht des absoluten Sauerstoffgehalts auf zellulärer Ebene als Sauerstoffmangel interpretiert werden. Daher kann wiederholte intermittierende Hyperoxie viele der Mediatoren und zellulären Mechanismen induzieren, die normalerweise während der Hypoxie induziert werden. Dies wird als hyperoxisch-hypoxisches Paradoxon (HHP) bezeichnet. Dieser Artikel befasst sich mit der Sauerstoffphysiologie, den wichtigsten zellulären Prozessen, die durch Hypoxie ausgelöst werden, und der Kaskade von Ereignissen, die durch das HHP ausgelöst werden.

Schlüsselwörter: Hyperoxie, Hypoxie, hyperbarer Sauerstoff, Biogenese, hyperoxisch-hypoxisches Paradoxon, Hypoxie-induzierbarer Faktor (HIF)

1. Einleitung

Sauerstoff ist nach Wasserstoff und Helium das dritthäufigste Element im Universum und der dominanteste Effektor der meisten Lebewesen auf der Erde. Vor etwa 300 Millionen Jahren, während des Karbons, erreichte der Luftsauerstoffgehalt maximal 35%, was zu der Größe von Tieren und Insekten zu dieser Zeit beigetragen haben könnte [1,2]. Heute macht Sauerstoff 20,8% der Erdatmosphäre aus, und jede geringfügige Veränderung seiner Konzentration wird dramatische Auswirkungen auf alle Ebenen der Säugetierphysiologie haben. Die Fähigkeit, die Sauerstoffhomöostase aufrechtzuerhalten, ist überlebenswichtig, und alle physiologischen Systeme von Säugetieren haben sich entwickelt, um die optimale Sauerstoffversorgung aller Zellen in jedem Organismus sicherzustellen. Dies geschah durch die Entwicklung einer komplexen physiologischen Infrastruktur für die Sauerstoffzufuhr (die Lunge),

Sauerstofftransportträger (Erythrozyten und Plasma), Sauerstofftransportwege (Gefäßsystem) und die Pumpe (Herz). Sowohl die Entwicklung als auch die Regulation dieser Systeme in Organismen bilden die Grundlage für die Sauerstoffhomöostase.

Der effektive Stoffwechsel hängt in hohem Maße von einem engen therapeutischen Sauerstoffbereich ab. Dementsprechend sind niedrige Sauerstoffwerte oder Hypoxie einer der stärksten Induktoren von Genexpression, metabolischen Veränderungen und regenerativen Prozessen, einschließlich Angiogenese und Stimulation der Stammzellproliferation, Migration und Differenzierung. Die Wahrnehmung von verminderten Sauerstoffwerten (Hypoxie) oder erhöhten (Hyperoxie) Sauerstoffspiegeln erfolgt durch spezialisierte Chemorezeptorzellen und metabolische Veränderungen auf zellulärer Ebene, die die Reaktion regulieren.

Interessanterweise können im zellulären Milieu eher Schwankungen der freien Sauerstoffkonzentrationen als der absolute Sauerstoffgehalt als Sauerstoffmangel interpretiert werden. Daher können intermittierende Erhöhungen der Sauerstoffkonzentration viele der Mediatoren und zellulären Mechanismen induzieren, die normalerweise während der Hypoxie induziert werden. Dies ist das sogenannte hyperoxisch-hypoxische Paradoxon (HHP).

In diesem Artikel untersuchen wir die Sauerstoffphysiologie, die wichtigsten zellulären Prozesse, die durch Hypoxie ausgelöst werden, und die Kaskade von Ereignissen, die durch das HHP ausgelöst werden.

2. Sauerstoffhomöostase

Alle Gewebe unseres Körpers sind auf eine kontinuierliche Sauerstoffversorgung angewiesen, die den sich ändernden metabolischen Anforderungen entspricht. Die Sauerstoffabgabekette beginnt an der Lunge, wobei das Ziel die Mitochondrien sind ([Abbildung 1](#)). Sauerstoff wird durch Konvektion in den Atemwegen und Blutgefäßen abgegeben. Es diffundiert dann über die Alveolar-Kapillarmembran und durch die Kapillarwand zum Interstitium und zu seinem Ziel, den Mitochondrien. Im Blut wird Sauerstoff in zwei Formen transportiert - eine Fraktion, die an Hämoglobin gebunden ist, und eine freie Fraktion, die im Plasma gelöst ist. Die Menge an gelöstem Sauerstoff ist proportional zum Sauerstoffpartialdruck bei einer bestimmten Temperatur nach dem Henryschen Gesetz [[3](#)]. Unter physiologischen normoxischen Bedingungen, d.h. bei normalem Gehalt an inspiriertem Sauerstoff (20,8%), wird der größte Teil (bis zu 99%) des Sauerstoffs durch Hämoglobin transportiert, und die gelöste Menge an Sauerstoff ist gering [[4](#)]. Daher beeinflusst die Menge an roten Blutkörperchen dominant die Gesamtkapazität der Sauerstoffabgabe. Bei einem erhöhten Sauerstoffpartialdruck (z. B. beim Einatmen von reinem Sauerstoff und während einer hyperbaren Exposition) kann die gelöste Menge jedoch signifikant werden. In allen Fällen sind die Diffusionsgradienten die treibende Kraft des Sauerstoffs vom Plasma zu den Mitochondrien. Somit hat die frei gelöste Fraktion eine dominante Wirkung auf die Mitochondrien. Man geht davon aus, dass Sauerstoff frei über Zellmembranen diffundiert. Neuere Daten deuten jedoch darauf hin, dass Wasserkanäle wie Aquaporin-1 (AQP-1) auch als Sauerstofftransporter fungieren [[5](#)].

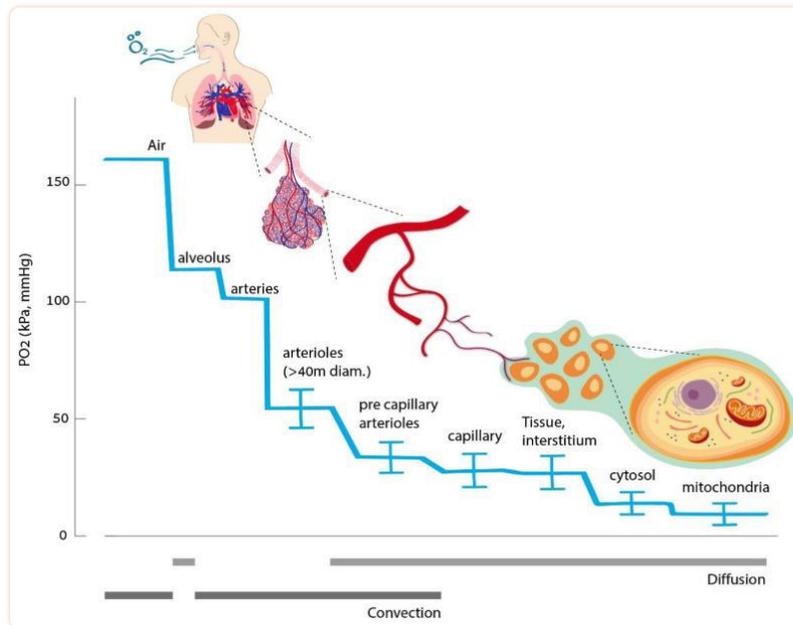


Abbildung 1

Sauerstoff-Lieferkette.

Im normalen stationären Zustand ist die Sauerstoffhomöostase ein dynamisch regulierter Prozess. Der physiologische zelluläre Sauerstoffbedarf kann je nach Gewebebedarf zu einem bestimmten Zeitpunkt variieren. Zum Beispiel hat ein trainierender Muskel einen deutlich höheren Sauerstoffbedarf als ein entspannter Muskel. Folglich wird die Sauerstoffabgaberate an das Gewebe kontinuierlich angepasst.

Mehrere Mechanismen ermöglichen es dem menschlichen Körper, eine ausreichende Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten [6]. Die systemische Erfassung und Reaktion auf Hypoxie umfasst (a) Karotis-Glomus, einen Chemosensor im arteriellen Kreislauf, der die Beatmungsrates erhöhen kann, (b) und die Neuroepithelkörper (NEBs), bei denen es sich um Zellcluster handelt, die an verzweigten Punkten dem Atemwegslumen ausgesetzt sind, die vom Vagusnerv innerviert werden, die die Lungenarterien erweitern, um den Beatmungs-Perfusionsaustausch zu optimieren. Das adrenerge System wird während der Hypoxie aktiviert, erhöht das Herzzeitvolumen und die selektive Durchblutung der wichtigeren Organe. Auf Organebene erweitern sich die Arterien als Reaktion auf Hypoxie, um die Sauerstoffzufuhr zu erhöhen. Die Sauerstoffversorgung wird auch von den Nieren wahrgenommen, die die Erythropoetinproduktion regulieren, um die Anzahl der roten Blutkörperchen (RBC) und die Sauerstofftransportkapazität einzustellen. Zusätzlich zu den dynamischen Atmungs- und Stoffwechselsystemen, die eine erhöhte Sauerstoffzufuhr ermöglichen, wie oben beschrieben, sind Regulierungsmechanismen auf zellulärer Ebene erforderlich. Diese sind überlebenswichtig bei extremen Umweltbedingungen und pathologischen / Krankheitszuständen, in denen die systemische Regulation unzureichend ist.

Auf zellulärer Ebene werden 80% des verfügbaren Sauerstoffs von den Mitochondrien verwendet, während nur 20% von anderen Organellen verwendet werden. Als Hauptsauerstoffverbraucher und Metabolisierer ist der Partialdruck in den Mitochondrien

sehr niedrig, nur 1–3 mmHg ([Abbildung 1](#)). Mitochondrien sind daher der wichtigste Sauerstoffsensor sowie wichtige Signalorganellen [[7](#)]. Die meisten bisherigen Beweise deuten auf die folgende Theorie hin: Mitochondrien signalisieren den Beginn einer Hypoxie, indem sie Signale von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) durch die Elektronentransportkette erzeugen. Wenn ROS in den Intermembranraum freigesetzt werden, interagieren sie mit der Aktivierung von Enzymen, Transkriptionsfaktoren und Posttranslationsreaktionen [[8](#)].

Darüber hinaus können sich mehrere Zellen durch einzigartige Mechanismen an reduzierte Sauerstoffwerte anpassen [[6](#)]. Zum Beispiel kann das Hämoglobin in roten Blutkörperchen seine Form und Affinität unter hypoxischen Bedingungen verändern [[4](#)]. Cytochrom P-450 Monooxygenasen (CYP) enthalten eine Vielzahl von homologen sauerstoffempfindlichen Proteinen, die eine Vielzahl von Verbindungen oxidieren. Zahlreiche Berichte deuten darauf hin, dass CYP-Metaboliten zur Hypoxiereaktion in der systemischen Mikrovaskulatur und im Endothel beitragen und zur hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion beitragen können [[6,9,10](#)].

3. Hypoxie-induzierte zelluläre Kaskade

Wie oben beschrieben, hängt der effektive Stoffwechsel stark von einem engen therapeutischen Sauerstofffenster ab. Während der arterielle Sauerstoffpartialdruck bei erwachsenen Säugetieren jedoch ≈ 100 mmHg beträgt, liegt er beim Säugetierfötus bei etwa 40 mmHg. Daher ist Hypoxie ein relativer Begriff und wird am nützlichsten als ein Zustand definiert, in dem das Versagen der Abgabe oder Nutzung von Sauerstoff die normale Funktion einschränkt.

3.1. Hypoxischer induzierbarer Faktor

Ein niedriger Sauerstoffgehalt wird von allen lebenden Zellen signalisiert, was mit einer Klasse von Enzymen beginnt, die als Prolylhydroxylase-Domänenproteine (PHD) bezeichnet werden [[11,12](#)] ([Abbildung 2](#)). Unter normalen Sauerstoffkonzentrationen umfassen diese PHD-Enzyme sauerstoffempfindliche Hydroxylasen, die spezifisches Prolin und Asparaginreste auf der α -Untereinheit des Transkriptionsfaktors Hypoxie-induzierbaren Faktor (HIF) hydroxylieren. Nach der Hydroxylierung wird die HIF-1 α -Untereinheit von der E3-Ubiquitin-Ligase angegriffen, die auch als von-Hippel-Lindau-Protein (VHLp) bekannt ist und die HIF-1 α -Ubiquitinierung und den Abbau induziert. Factor inhibiting HIF (FIH) ist eine zusätzliche Hydroxylase, die einen Asparaginrest auf der α -Untereinheit von HIF hydroxyliert und den HIF-Transkriptionsfaktor deaktiviert. HIF ist ein Heterodimer, das aus HIF-1 α -, HIF-2 α - oder HIF-3 α -Untereinheiten besteht, die mit HIF-1 β -, HIF-2 β - und HIF-3 β -Untereinheiten dimerisieren und respektvoll HIF-1-, HIF-2- und HIF-3-Faktoren bilden. HIF-1 α wird in allen Zelltypen produziert, während die HIF-2 α -Untereinheit in spezifischen Zellen gefunden wird, einschließlich myeloischer Zellen, Leberparenchym, vaskulärer Endothelie, Typ-II-Pneumozyten und Niereninterstitium. Während HIF-1 und HIF-2 als Leitregulatoren der transkriptionellen Reaktion auf Hypoxie fungieren, ist die HIF-3-Funktion noch nicht bekannt. Obwohl das *HIF1A-Gen* unter normoxischen Bedingungen konstitutiv in niedrigen Konzentrationen exprimiert wird, ist es als Reaktion auf Hypoxie signifikant hochreguliert [[13](#)].

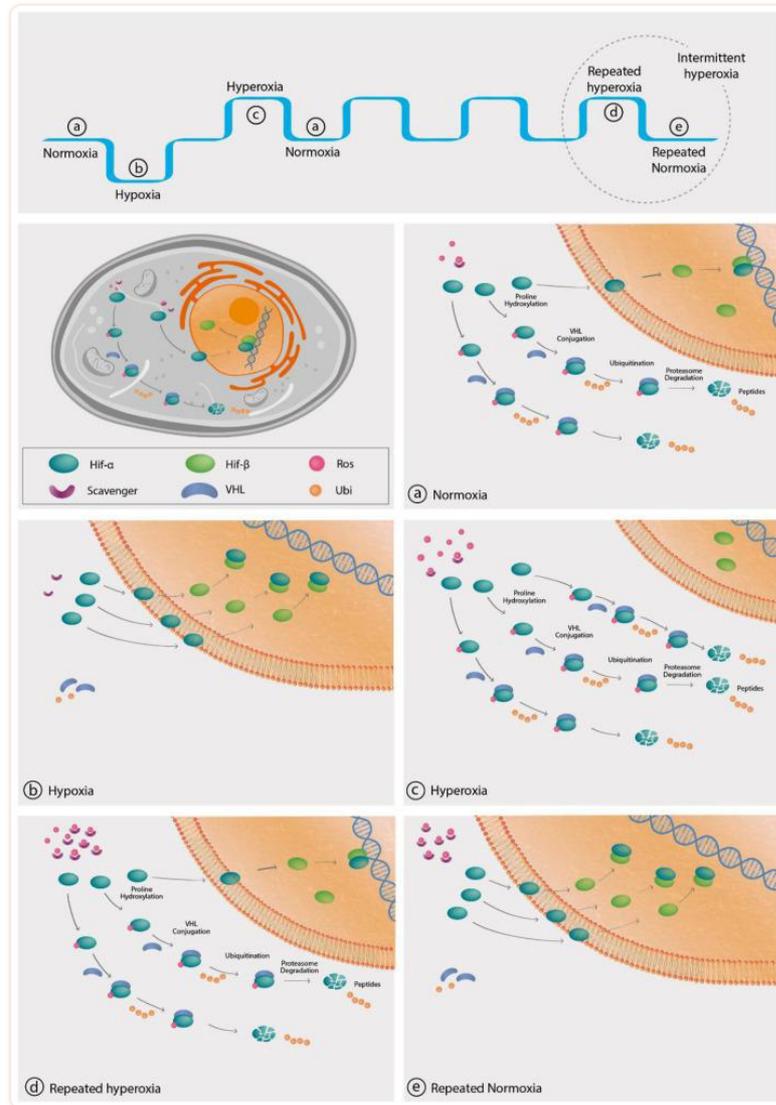


Abbildung 2

Die intrazelluläre Kaskade von HIF-1 alpha. Legende: HIF-1 ist ein Heterodimer, das aus zytoplasmatischem HIF-1α und den Kerneinheiten HIF-1β besteht. (a) Unter normalen Sauerstoffumgebungen ist das Verhältnis von ROS / Scavenger hoch und die freien ROS-Moleküle initiieren die HIF-1α-Hydroxylierung, HIF-1α-Untereinheiten werden zu einem Ziel für VHLp-Protein (von Hippel-Lindau-Protein), das die Ubiquitinierung und den Abbau von HIF-1α-Untereinheiten erleichtert. (b) Unter hypoxischen Bedingungen stehen weniger Sauerstoff- und ROS-Moleküle zur Verfügung, HIF-1α-Untereinheiten werden nicht hydrolysiert, und mehr HIF-1α-Untereinheiten dringen in den Kern ein, um mit HIF-1β-Untereinheiten zu konjugieren und den aktiven HIF-Transkriptionsfaktor zu erzeugen. (c) In der hyperoxischen Umgebung stehen mehr ROS und Sauerstoff zur Verfügung; dadurch werden mehr HIF-1α-Untereinheiten hydrolysiert und abgebaut. (d) Die adaptive Reaktion auf wiederholte Hyperoxie umfasst eine Zunahme der Produktion von Aasfressern, die sich an die erhöhte ROS-Erzeugung anpassen. So wird das ROS/Scavenger-Verhältnis allmählich dem Verhältnis unter normaler Sauerstoffumgebung ähnlich, bevor wiederholte hyperoxische Expositionen eingeleitet werden. (e) Bei Rückkehr zur Normoxie nach wiederholten hyperoxischen Expositionen ist das Verhältnis von ROS/Aasfressern niedrig, da die Eliminationshalbwertszeit der Aasfresser ($T_{1/2}$) ist deutlich länger als das $T_{1/2}$ von ROS. Dementsprechend werden weniger HIF-1α-Untereinheiten hydroxyliert, und mehr von ihnen dringen in den Kern ein, konjugieren mit HIF-1β, um das aktive HIF zu erzeugen, ähnlich dem hypoxischen Zustand.

HIF-1, wenn es durch hypoxische Bedingungen stabilisiert wird (ohne Hydroxylasenrepression) ([Abbildung 2](#)), dient als Transkriptionsfaktor, der über 100 Gene reguliert, die für das Überleben unter sauerstoffarmen Bedingungen unerlässlich sind [[14](#)]. Dazu gehören Glykolyse-Enzyme, die eine sauerstoffunabhängige Synthese von Adenosintriphosphat (ATP) ermöglichen, Enzyme, die die Basalatmungsrate senken, und die Hochregulierung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), um eine Angiogenese zu induzieren, die die Gewebepfusion verbessert. Im Gegensatz zu HIF-1 reguliert HIF-2 iNOS (induzierbare NO-Synthase) und andere Faktoren, die eine Erhöhung der Sauerstoffversorgung des Gewebes bei Erwachsenen unterstützen, wie z.B. die Erythropoetinproduktion [[15](#)]. Zusätzlich zur Modulation des zellulären Stoffwechselbedarfs für das Überleben in einer hypoxischen Umgebung kann HIF-1 wichtige Regenerationsprozesse von Säugetieren entweder ein- oder ausschalten [[16,17,18](#)]. In kontrollierten Säugetiermodellen konnte gezeigt werden, dass eine kontinuierliche Herunterregulierung von HIF-1 zu einer Narbenreaktion und einem Gewebeverlust führt [[16](#)]. HIF-1 spielt auch eine wichtige Rolle bei der Regeneration und Aufrechterhaltung essentieller Organfunktionen, die stark sauerstoffabhängig sind, wie Gehirn und Herz. Forschung an Mäusen zeigte, dass eine erhöhte HIF-Expression neuroprotektiv ist und regenerative Effekte verstärkt, die das Hippocampus-Gedächtnis verbessern und eine bessere Neuroregeneration bei Post-Schlaganfall- und Rückenmarksverletzungen induzieren können [[17,19,20](#)]. In Bezug auf das Herz initiiert eine erhöhte HIF-Expression die Stoffwechselprozesse, die zur Regeneration des geschädigten Myokards und zur Verbesserung der Herzfunktionen nach verschiedenen Arten von Verletzungen erforderlich sind [[18,21](#)].

3.2. Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)

Die VEGF-Familie umfasst fünf Mitglieder: VEGF-A, Plazenta-Wachstumsfaktor (PGF), VEGF-B, VEGF-C und VEGF-D. VEGF-A ist der bekannteste Faktor aus der VEGF-Familie. Alle VEGF-Faktoren induzieren unterschiedliche zelluläre Reaktionen, indem sie an ihre jeweiligen Tyrosinkinase-Rezeptoren auf der Zelloberfläche binden und die Dimerisierung, Phosphorylierung und Aktivierung der Rezeptoren induzieren [[22](#)]. Die VEGF-A-Produktion wird durch HIF-1 induziert, das wiederum vaskuläre Zellen aktiviert, um die Angiogenese (das Knospen neuer Kapillaren aus bestehenden Gefäßen) und die Arteriogenese (den Umbau von kollateralen Blutgefäßen zur Bewältigung des erhöhten Flusses unter Umgehung stenotischer Regionen der ursprünglichen Kanalarterien) zu initiieren [[11,23](#)]. Darüber hinaus induziert der VEGF-A-Faktor die Vasodilatationsaktivität sowie die Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität, die für eine sofortige Verbesserung der Gewebeischämie erforderlich ist [[11](#)]. VEGF-A stimuliert auch die Mobilisierung von angiogenen Zellen (BMDACs) aus dem Knochenmark, die wiederum in ischämisches Gewebe wandern und an der Angiogenese und Arteriogenese teilnehmen [[11](#)].

3.3. Sirtuin

Sirtuine sind eine Familie von Signalproteinen, die an der Stoffwechselregulation beteiligt sind. Zu den Aktivitäten von Sirtuinen gehören Mono-Adenosindiphosphat (ADP)-Ribosyltransferase oder Deacylase [[24,25](#)]. Bei Säugetieren wurden sieben Sirtuine (SIRT 1–7) in verschiedenen subzellulären Kompartimenten entdeckt: SIRT1, SIRT6 und SIRT7 im Zellkern, SIRT2 im Zytoplasma und SIRT3, SIRT4 und SIRT5 in den Mitochondrien [[24,25](#)]. SIRT1 ist an verschiedenen Mechanismen beteiligt, die Apoptose, Entzündung und Seneszenz regulieren,

die mit altersbedingten Erkrankungen assoziiert sind [14,26,27,28,29]. Eine Verringerung des Kernenergiezustands und der Nicotinamidadenindinukleotidspiegel (NAD) verringern die SIRT1-Aktivität, was zu verminderten pVHL-Spiegeln und der Stabilisierung von HIF-1 α führt. Umgekehrt fördert die Überexpression von SIRT1 die mitochondriale Biogenese durch Deacetylierung, was zur Aktivierung von HIF-1 α führt [30]. Der verringerte SIRT1-Spiegel sowohl in transkriptionellen als auch in posttranskriptionellen Stadien während des Alterns wird als ein wichtiger Stoffwechselweg angesehen, der die mitochondriale Biogenese abschwächt und altersbedingte Erkrankungen verursacht [14]. In Mäusemodellen führt die Überexpression von SIRT1 zu verzögerten Alterungsphänotypen und Lebensdauerverlängerung, während die Hemmung von SIRT1 die Verlängerung der Lebensdauer annulliert [31]. Die Überexpression von SIRT1 oder SIRT6 ist in vielen Modellen für murine Erkrankungen schützend, einschließlich Krebs, Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen [26,28,32,33,34,35].⁺

Das Übersprechen zwischen Sauerstoff- und Redox-responsiven Signalwandlern erfolgt durch die SIRT1-HIF-Wechselwirkung [36,37]. Während der Hypoxie führt der reduzierte NADH-Verbrauch in den Mitochondrien und die erhöhte NADH-Produktion aus der Glykolyse zu einer Verringerung des NAD⁺/NADH-Verhältnisses, wodurch die SIRT1-Transkription herunterreguliert wird. Reduziertes SIRT1 ermöglicht die Acetylierung von HIF-1 α und seine Aktivierung und bietet eine positive Rückkopplungsschleife, die eine hohe HIF-1-Aktivität während der Hypoxie aufrechterhält. Aufgrund der metabolischen Krise bei Hypoxie blockiert HIF-1 den mitochondrialen Energiestoffwechsel, indem es (1) PDK-1 induziert, das die Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-CoA hemmt, indem es (2) die mitochondriale Biogenese durch c-Myc-Repression hemmt und (3) den mitochondrialen Transkriptionsfaktor A (TFAM) reduziert, der für die Replikation, Transkription und Aufrechterhaltung der mitochondrialen Biogenese erforderlich ist [38,39].

3.4. Biogenese der Mitochondrien

Die Aufrechterhaltung einer angemessenen mitochondrialen Population während des gesamten Lebens ist von entscheidender Bedeutung. Die mitochondriale Qualitätskontrolle erfolgt über den Prozess der Mitophagie, den Abbau geschädigter Mitochondrien und die Erzeugung neu funktionierender Mitochondrien durch mitochondriale Biogenese, ein Prozess, bei dem neue Mitochondrien durch Wachstum und Teilung bereits vorhandener Mitochondrien gebildet werden. Die mitochondriale Biogenese ist entscheidend für die Erhaltung der Integrität der meisten menschlichen Zellen, und in den letzten Jahren gibt es immer mehr Beweise für ihre wichtige Rolle bei der Erhaltung der Gehirnfunktionalität und bei neurodegenerativen Erkrankungen [40].

Mitochondriale Biogenese ist ein komplexer Prozess, der eine koordinierte bigenomische (zelluläre und mitochondriale DNA) Regulation erfordert, um mehrere verschiedene Prozesse auszuführen, einschließlich (1) innerer und äußerer mitochondrialer Membransynthese, (2) Synthese von mitochondrial kodierten Proteinen, (3) Synthese und Import von nuklear-kodierten mitochondrialen Proteinen und (4) Replikation von mitochondrialer DNA (mtDNA). Mehrere Zellsignalwege regulieren die mitochondriale Biogenese streng. Die AMP-aktivierte Kinase (AMPK)-PGC-1 α -Achse und Sirtuin 1 (SIRT1)-PGC-1 α sind zwei Hauptwege, die die mitochondriale Biogenese regulieren. AMPK kann durch physiologische Reize wie Bewegung, Hunger und *vorübergehende Hypoxie* aktiviert werden [41,42,43,44].

Es gibt erhebliche Überschneidungen zwischen den AMPK- und HIF-Signalwegen, da beide an energetischen Belastungen beteiligt sind, obwohl die Beziehung komplex ist, mit sowohl gegensätzlichen als auch kooperativen Ergebnissen je nach Kontext [45]. Wie bereits erwähnt, ist AMPK ein starker Stimulator der mitochondrialen Biogenese, der unter normoxischen Bedingungen die ATP-Homöostase wiederherstellt. Wie oben beschrieben, würde die AMPK-Aktivierung jedoch unter hypoxischen Bedingungen, d. H. Energieischer Stress, zusätzliche mitochondriale Biogenese und Sauerstoffverbrauch die Sauerstoffverfügbarkeit weiter verringern und den Stress verschlimmern. Daher verringert die HIF-Signalisierung unter längerer Hypoxie im Allgemeinen die mitochondriale Biogenese und Masse [45].

3.5. Stammzellen

Stammzellen (SC) sind undifferenzierte oder teilweise differenzierte Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen differenzieren und sich unbegrenzt teilen können, um mehr von derselben Stammzelle zu produzieren. Bei Säugetieren gehören zu den Hauptgruppen der Stammzellen hämatopoetische Stammzellen (HSC), die Blut- und Immunzellen auffüllen, Basalzellen, die das Hautepithel erhalten, und mesenchymale Stammzellen (MSC), die Knochen-, Knorpel-, Muskel- und Fettzellen erhalten. Es gibt auch gezieltere Untergruppen von SCs, zu denen neuronale Stammzellen (NSC) gehören, die in begrenzten Regionen im erwachsenen Gehirn persistieren und während des gesamten Lebens der Person weiterhin Neuronen produzieren. NSCs können Nervenzellen und deren Stützzellen, Oligodendrozyten und Astrozyten erzeugen [46]. Zusätzlich zu ihrer Differenzierungsfähigkeit haben SCs multipotente Eigenschaften, die entzündungshemmende Wirkungen beinhalten, die sie zu potenziellen therapeutischen Kandidaten für eine Vielzahl von Erkrankungen machen [47].

Unter normalen Bedingungen befinden sich SCs in einem reversiblen Ruhezustand, d.h. bei einem vorübergehenden Zellzyklus-Arrest [48]. Während sie ruhig sind, zeigen sie eine verbesserte Stressresistenz und eine verbesserte Überlebensfähigkeit. Sauerstoff spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Stammzellproliferation und -differenzierung [48,49,50]. Kurzfristige Hypoxie kann subkutane Proliferation, Migration und Differenzierungsfähigkeit induzieren [48,50]. Darüber hinaus moduliert Hypoxie auch die parakrine Aktivität von MSCs, was zu einer Hochregulierung verschiedener sezernierter Faktoren wie VEGF und Exosomen führt, die ebenfalls wichtige angiogene und entzündungshemmende Wirkungen haben [50,51,52]. Die Mechanismen, durch die Hypoxie ihre Wirkung auf Zellen ausübt, werden hauptsächlich durch HIF-1 und die damit verbundene Down-Cascade-Proteinexpression reguliert [48,50].

4. Das hyperoxische hypoxische Paradoxon

Wie oben beschrieben, ist Hypoxie der natürliche Auslöser für metabolische Veränderungen der Mitochondrien durch erhöhte Spiegel von HIF, VEGF, Sirtuin, metabolischen Veränderungen der Mitochondrien und subkutane Proliferation und Migration. Das Verständnis, dass auf zellulärer Ebene Sauerstoffgehaltsschwankungen eine Zellkaskade auslösen können, die normalerweise durch Hypoxie ausgelöst wird, ermöglicht jedoch die Verwendung von intermittierender Hyperoxie, um die Geweberegeneration ohne die gefährlichen Auswirkungen der Hypoxie zu stimulieren. Dies wird als "hyperoxisch-hypoxisches Paradoxon" bezeichnet ([Abbildung 3](#)).

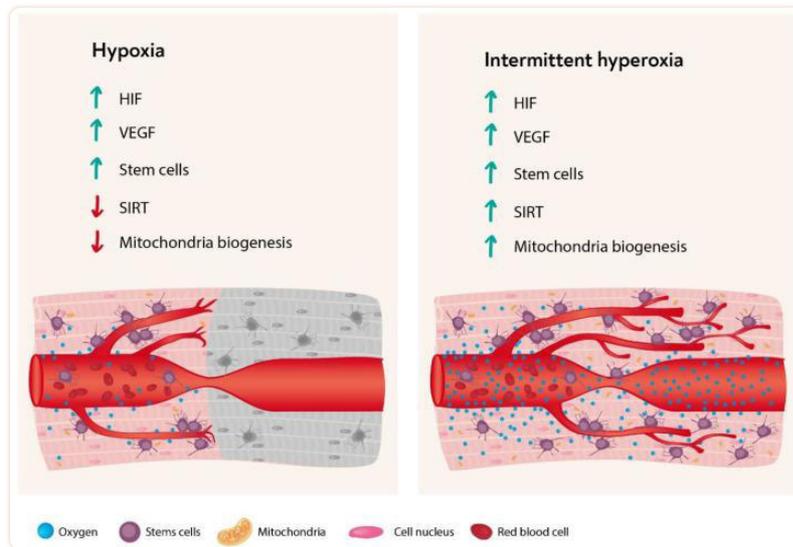


Abbildung 3

Die Hauptkaskade der zellulären Antwort, die durch Hypoxie und intermittierende Hyperoxie ausgelöst wird. Legenden: HIF: Hypoxischer Induktionsfaktor; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; SIRT: Sirtuin.

In der klinischen Praxis kann intermittierende Hyperoxie mittels hyperbarer Sauerstofftherapie (HBOT) erzeugt werden. HBOT umfasst das Einatmen von 100% Sauerstoff bei Drücken über 1 absolute Atmosphäre (ATA), um die Menge an im Körpergewebe gelöstem Sauerstoff zu erhöhen. Während HBOT, die arterielle O₂ Die Spannung übersteigt typischerweise 1500 mmHg, und in Geweben treten Werte von 200-400 mmHg auf. Bei einem normalen Individuum ist das Hämoglobin in einer normalen Umgebung (20,8% Sauerstoff bei 1ATA) fast vollständig gesättigt (94-99%). Dementsprechend liegt die Wirkung in einer hyperbaren Umgebung nur im gelösten Sauerstoff. Wie oben erwähnt, ist der gelöste Sauerstoff die Fraktion, die für den Diffusionsgradienten von den Kapillaren zu den Mitochondrien verantwortlich ist. Im folgenden Teil des Artikels werden wir die zelluläre Kaskade untersuchen, die nach wiederholter vorübergehender Hyperoxie induziert wird.

4.1. Hypoxie-induzierbarer Faktor

Es wurde vorgeschlagen, dass die relativen Veränderungen der Sauerstoffverfügbarkeit anstelle von konstanter Hypoxie oder Hyperoxie einen dominanteren Einfluss auf die HIF-Expression haben [53,54,55]. Nach dieser Hypothese interpretieren die Zellen den Wechsel von Normoxie zu Hypoxie oder den Wechsel zurück zur Normoxie nach einer hyperoxischen Exposition als Sauerstoffmangel und induzieren eine HIF-1-regulierte Gensynthese [53,54,55]. Obwohl es ein wachsendes Verständnis der zellulären Kaskade gibt, die für die HIF-Expression verantwortlich ist (wie unten beschrieben), sind der genaue Gehalt an inspiriertem Sauerstoff und der genaue Zeitrahmen für seine iterativen Verabreichungen noch nicht vollständig bekannt.

Die vorgeschlagenen Mechanismen für eine erhöhte HIF-Verfügbarkeit bei Normoxia nach hyperoxischer Exposition beziehen sich auf die ROS-Verfügbarkeit und Aasfresser, wie die Glutathionsynthase und die Superoxiddismutase (SOD) -Enzyme [53,54,55]. Wie oben beschrieben ([Abbildung 2](#)), unter normoxischen Bedingungen, wenn Sauerstoff und seine ROS-Derivate im Vergleich zu ihren Fängern in höheren Verhältnissen verfügbar sind, werden die meisten HIF-1 α -Untereinheiten durch PHD hydroxyliert. Dies führt zu ihrer Ubiquitinierung durch VHLp und folglich zum Abbau von HIF-1 α im Proteasom. Bei der Hypoxie sind Sauerstoff und seine ROS-Derivate weniger verfügbar, das HIF-1 α wird nicht durch VHLp hydroxyliert und ubiquitiniert, und mehr HIF-1 α steht zur Verfügung, um in den Kern einzudringen und wird mit HIF-1 β dimerisiert, um den aktiven HIF-Promotor zu bilden. Während der Hyperoxie wird eine erhöhte Sauerstoffverfügbarkeit die Produktion von ROS und die Produktion von ROS-Fängern, einschließlich Glutathionperoxidase, SOD sowie anderen ROS-Fängern verbessern [56,57,58,59,60]. Basierend auf den oben genannten kumulativen Daten gehen wir davon aus, dass dieser Anstieg des Aasfresserspiegels nach einer einzigen hyperoxischen Exposition begrenzt und allmählich ist und wiederholte Expositionen erforderlich sind, um eine signifikante Spülaktivität zu erzielen ([Abbildung 2](#)). Nach der Rückkehr zur Normoxie von einer einzigen hyperoxischen Exposition wird das ROS/Scavenging-Kapazitätsverhältnis hoch sein, was zur Ubiquitinierung aller HIF-Moleküle führt. Bei Rückkehr zur Normoxie nach wiederholter hyperoxischer Exposition ist das Niveau der Aasfresser zusammen mit ihrer inhärenten Eliminationshalbwertszeit erhöht ($T_{1/2}$), das deutlich länger ist als ROS $T_{1/2}$. Daher wird das Verhältnis von ROS / (Spülkapazität) niedrig sein, ähnlich dem hypoxischen Zustand. Mit verbesserter Abfangkapazität steht weniger ROS zur Verfügung, um PHD zu binden, weniger Abbau von HIF- α -Untereinheiten, die wiederum in den Zellkern gelangen, um an HIF-1 β zu binden und den aktiven HIF-Gen-Promotor zu erzeugen. Das heißt, intermittierende Hyperoxie erzeugt einen Hypoxie-imitierenden Zustand ohne Hypoxie, indem das Verhältnis von ROS / Spülkapazität verringert wird.

Die Wirkung einer wiederholten intermittierenden Hyperoxie durch HBOT auf die HIF-Expression wurde in verschiedenen Arten von Organen und Zellen nachgewiesen [57,58,61,62]. Zum Beispiel kann HBOT die HIF-Expression und die damit verbundene regenerative Kaskade im verletzten Gehirn [58,63], im Magen-Darm-Trakt [57] und in der Leber [61,62] induzieren. Darüber hinaus induziert HBOT die Expression verschiedener Arten von HIF und in verschiedenen Arten von Stammzellen [59,64]. Die Dosis-Wirkungs-Kurve in Bezug auf den angelegten Druck, die Zeit und die Anzahl der HBOT-Expositionen und ihre Beziehung zur HIF-Expression ist noch nicht vollständig verstanden, und weitere Studien sind erforderlich, um die optimalen HBOT-Protokolle zu finden. Es sollte beachtet werden, dass, wenn HBOT an ein ischämisches Gewebe verabreicht wird, das HIF überexprimiert, die Gewebehypoxie umgekehrt und korrigiert wird, dementsprechend wird das überexprimierte HIF in Richtung der normalisierten Ausgangslinie reduziert [65,66,67,68,69,70]. Wenn HBOT als Präkonditionierungstherapie für Hypoxie (durch HIF-Induktion) verwendet wird, toleriert das Gewebe die ischämische Beleidigung besser, weniger ischämische Verletzungen induziert und die HIF-Expression nach der Beleidigung ist niedriger als erwartet für dieselbe Beleidigung [71,72].

4.2. VEGF und Angiogenese

Die VEGF-Produktion wird durch HIF-1 induziert und stimuliert dann die zellulären Prozesse, die sowohl für die Angiogenese als auch für die Arteriogenese benötigt werden (wie oben beschrieben). VEGF ist nach intermittierender hyperoxischer Exposition unter Verwendung des HHP signifikant erhöht. Sowohl aus präklinischen als auch aus klinischen Studien gibt es zunehmend Belege dafür, dass wiederholte HBOT-Sitzungen die entscheidenden Elemente für Angiogenese, VEGF-Expression und endotheliale Vorläuferzellen (EPCs) induzieren [61,73,74,75]. Im Gegensatz zu VEGF, das unter ischämischen Bedingungen induziert wird, kann die VEGF-Induktion unter hyperoxischen Reizen die Angiogenese in hypoxischen/ischämischen Geweben erleichtern, während normale Luft eingeatmet wird. Klinische Studien haben bestätigt, dass wiederholte tägliche HBOT-Sitzungen die zirkulierenden Spiegel von VEGF, EPCs erhöhen und den Blutfluss in ischämischen Bereichen von Patienten mit chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankungen mit oder ohne nicht heilende Wunden verbessern [73,74,75,76].

Die Verwendung hyperoxischer Reize zur Induktion der Angiogenese ist entscheidend für Organe, die sauerstoffarm sind, selbst unter normalen Bedingungen wie dem menschlichen Gehirn [77,78]. Um die Angiogenese des Gehirns und regenerative Prozesse zu ermöglichen, ist es daher wichtig, zusätzlich zur VEGF-Induktion, die durch zyklische hyperoxische Exposition erreicht wird, die Sauerstoffzufuhr zu erhöhen. HBOT kann die zellulären und vaskulären Reparaturmechanismen initiieren, um die Angiogenese des Gehirns zu induzieren und den zerebralen Blutfluss in geschädigten Hirnregionen zu verbessern [79,80,81].

4.3. Sirtuin

SIRT1 fungiert als metabolischer Sensor durch seine Fähigkeit, den mitochondrialen Biogenesefaktor PGC-1 α zu deacetylieren. Während der Hyperoxie wird das NAD⁺/NADH-Verhältnis durch den Krebs-Zyklus und den mitochondrialen Stoffwechsel erhöht, was SIRT1 auslöst [82,83]. Es ist bekannt, dass SIRT1 FOXO3a deacetyliert, das durch Modulation von SOD2 und CAT antioxidative Reaktionen induziert. Es wurde außerdem gezeigt, dass FOXO3a die mitochondriale Genexpression reguliert, was zu modulierten ROS-Spiegeln führt [82]. SIRT1 reguliert die Acetylierung von PGC-1 α , einem Hauptregulator der mitochondrialen Biogenese [83]. SIRT1 scheint zusammen mit anderen Sirtulinen ein integraler Bestandteil eines wichtigen zellulären Abwehrmechanismus gegen oxidativen Stress und ROS-Bildung zu sein.

Intermittierende hyperoxische Expositionen können ROS-Moleküle erzeugen, die die Aktivität von SIRT-1 in Zellen durch die Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) erhöhen [84]. Die Wirkung einer intermittierenden hyperoxischen Exposition wurde in mehreren Tiermodellen untersucht. Yan et al. untersuchten die Wirkung von HBOT auf SIRT1 in einem Modell der fokalen zerebralen Ischämie, die durch einen Verschluss der mittleren Hirnarterien induziert wurde, sowie auf primär kultivierte kortikale Neuronen, die einer Sauerstoff-Glukose-Deprivationsverletzung ausgesetzt waren [84,85]. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass die neuroprotektive Wirkung von HBOT durch eine erhöhte SIRT1-mRNA- und Proteinexpression vermittelt wird. Die Neuroprotektion von HBOT wurde durch einen SIRT1-Inhibitor und auch bei SIRT1-Knockdown-Ratten abgeschwächt [84]. In einer anderen Studie, die an hyperglykämischen Ratten nach einem mittleren Hirnarterienverschluss durchgeführt wurde, induzierte HBOT die Aktivierung von ATP / NAD und SIRT1- und SIRT2-Signalwegen, was zu einer Abschwächung der hämorrhagischen Transformation, des Hirninfarkts sowie der

neurologischen Funktionsverbesserung führte [86]. Ähnliche Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass die neuroprotektiven Wirkungen von HBOT durch SIRT1 vermittelt werden, wurden bei Mäusen mittleren Alters mit postoperativer kognitiver Dysfunktion gezeigt [87].

4.4. Mitochondrien

Jede Änderung des freien gelösten Sauerstoffs erzeugt einen Diffusionsgradienten, der sich direkt auf den von den Mitochondrien durch die Produktion von ROS-Signalmolekülen gelieferten und wahrgenommenen Sauerstoff auswirkt. Daher kann ein intermittierender Anstieg des gelösten Sauerstoffs, der durch HBOT erzeugt wird, mit einem "intensiven Intervalltraining" mit einem erwarteten kumulativen Effekt zusammen mit wiederholten Expositionen verglichen werden. In einer gut konzipierten Mäusemodellstudie wurde gezeigt, dass die Zugabe einer intermittierenden hyperbaren Exposition zum Trainingstraining die Ausdauerleistung weiter verbessert, indem oxidative und glykolytische Kapazitäten erleichtert und die Expression von Proteinen erhöht wird, die an der mitochondrialen Biogenese in quergestreiften Muskeln beteiligt sind [88]. Beim Menschen induziert die Kombination von HBOT mit einem Trainingsprogramm eine bessere kardiorespiratorische Fitness im Vergleich zu Trainingstraining allein [89].

In Bezug auf das Gehirn wird angenommen, dass ROS signifikante metabolische Effekte haben, und die Hauptquelle von ROS im Gehirn sind die Mitochondrien [90]. Normalerweise werden 1-2% des von den Mitochondrien verbrauchten Sauerstoffs in O_2 umgewandelt⁻¹ und verwandte ROS-Metaboliten wie Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Peroxynitrit (ONOO-) [91]. O_2 ⁻¹ und verwandte ROS-Formationen nehmen proportional zum Sauerstoffpartialdruck und bei hohem Druck multipliziert mit der Expositionsdauer zu. Die Exposition kann zu einer hohen neurologischen Aktivität in Form von epileptischen Anfällen führen [90]. In einer Studie von Gutsaeva et al. wurde gezeigt, dass präkonvulsive Dosierungen von HBOT eine signifikante mitochondriale Biogenese im Hippocampus induzieren [91]. Die zelluläre Antwort im Hippocampus wurde durch erhöhte *NRF-2-Genexpression*, *TFAM-Genexpression* und mitochondriale Gentranskription vermittelt [91].

In den letzten Jahren gibt es immer mehr Hinweise auf die Möglichkeit und Bedeutung des mitochondrialen Transfers zwischen Astrozyten und Neuronen für die ordnungsgemäße Aufrechterhaltung der neuronalen Funktion und als Zell-Zell-Signalübertragung [92,93]. Neuronen können beschädigte Mitochondrien freisetzen und zur Entsorgung und zum Recycling in Astrozyten übertragen [92], und Astrozyten können funktionelle Mitochondrien freisetzen, die in Neuronen eintreten [93]. In einer Studie von Borlongan und Lippert wurde gezeigt, dass HBOT den Transfer von elastischen Mitochondrien von Astrozyten auf neuronale Zellen erleichtern kann, die anfälliger für Entzündungen sind [94]. Der mitochondriale Transfer von Astrozyten zu Neuronen macht die Neuronen widerstandsfähiger gegen entzündliche Beleidigungen. Diese Ergebnisse deuten auf einen neuen mitochondrialen Mechanismus des neuroglialen Übersprechens hin, der zu endogenen neuroprotektiven und neuro-Erholungsmechanismen beitragen kann, die durch HBOT induziert werden.

4.5. Stammzellen

Sowohl Hypoxie als auch intermittierende Hyperoxie erhöhen HIF und seine nachgeschaltete Genexpression, einschließlich Stammzellfaktoren (SCFs) [95]. Wachsende Daten aus präklinischen und klinischen Studien zeigen die kumulative Wirkung einer wiederholten intermittierenden Hyperoxie durch HBOT auf die Proliferation und Mobilisierung von Stammzellen [59,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112]. Klinische Studien an Patienten mit diabetischen Wunden und posttraumatischen Hirnverletzungen haben gezeigt, dass wiederholte HBOT-Sitzungen zirkulierende (Mobilisierungs-) Stammzellen in Korrelation mit den klinischen Verbesserungen erhöhen [96,97,98].

In Bezug auf Subtypen von Stammzellen wurde gezeigt, dass HBOT die neuronale Stammzellproliferation fördert [99,100,101,102,103,104,105], vaskulogenes Stammzellwachstum und -differenzierung stimuliert [59,106], Kolonstammzellen stimuliert und Schleimhautheilung induziert [107], die osteogenen Eigenschaften mesenchymaler Stammzellen verbessert [108,109] und erhöht die Myoblastenwachstumsrate und verbessert die Muskelregeneration [110,111,112].

Der Hauptvorteil der Stimulierung von Stammzellen durch intermittierende Hyperoxie anstelle von Hypoxie besteht darin, dass die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen, ähnlich wie bei jedem anderen regenerativen Prozess, energieabhängig ist und in einer hypoxischen Umgebung nicht erreicht werden kann. Die Tatsache, dass Sauerstoff für Stammzellen im Zusammenhang mit regenerativen Effekten entscheidend ist, wurde in verschiedenen Studien bestätigt, in denen die Ergebnisse von Stammzellinjektionen mit oder ohne HBOT verglichen wurden. Der potenzielle Mehrwert der Verwendung von HBOT zusätzlich zu Stammzellinjektionen wurde in einer Vielzahl von Geweben beobachtet, darunter Gehirn [113,114], Rückenmark und periphere Nerven [115,116], Myokard [117,118] und diabetische Wunden [119]. In all diesen Studien hatte die Zugabe von HBOT zu Stammzellinjektionen synergistische positive Effekte.

4.6. Sauerstofftoxizität

Obwohl die Sauerstofftherapie wie andere Wirkstoffe oder Medikamente in hoher Dosierung als sicher gilt, kann sie schädlich sein und zu Sauerstofftoxizität führen. Eine längere Exposition gegenüber hohem Sauerstoffdruck mit einem anhaltenden Ungleichgewicht zwischen ROS und Aasfressern kann zu Membranlipidperoxidation und Enzymhemmung und -modulationen führen, die am häufigsten im zentralen Nervensystem (ZNS) auftreten und zu Veränderungen des neuronalen Stoffwechsels und der damit verbundenen elektrischen Aktivität führen [120]. Wie erstmals 1878 vorgeschlagen, kann das Einatmen von hyperbarem Sauerstoff in Grand-Mal-Anfällen gipfeln [121]. Ein weiteres Organ, das relativ empfindlich auf Sauerstofftoxizität reagiert, ist die Lunge. Lungensauerstofftoxizität kann sich durch Engegefühl in der Brust, Husten und einen reversiblen Rückgang der Lungenfunktion äußern [122].

Sowohl das ZNS als auch die pulmonale Toxizität hängen vom Sauerstoffpartialdruck und der Expositionsdauer ab [123]. Dementsprechend umfasst das neue HBOT-Protokoll, das heute verwendet wird, wiederholte tägliche Sitzungen, die auf 60-90 Minuten mit einem Sauerstoffpartialdruck von nicht mehr als 2,4 ATA begrenzt sind, sowie Luftbremsen alle 20-30 Minuten. Mit diesen neuen Protokollen gilt HBOT als sicher, während sowohl Lungen- als auch Sauerstofftoxizität sehr selten sind [124,125,126]. In einer aktuellen Analyse von 62.614 hy-

perbaren Sitzungen betrug die Gesamtinzidenz von Anfällen während hyperbarer Sitzungen 0,011% (1:8, 945 Sitzungen) [124.125]. Darüber hinaus verursachen die derzeit verwendeten HBOT-Protokolle bei Patienten ohne chronische Lungenerkrankungen nach 60 wiederholten Expositionen keine pulmonale Toxizität oder Veränderungen der Lungenfunktionen [126].

5. Zusammenfassung

Wie in Albert Einsteins "Relativitätstheorie", die die grundlegenden physikalischen Aspekte unseres Kosmos erklärt, findet sich relativ auch im Mikrokosmos, also der Mikroumweltinterpretation auf zellulärer Ebene. Wie zusammengefasst in [Abbildung 3](#) können die meisten Zellkaskaden, die durch Hypoxie ausgelöst werden, durch intermittierende Hyperoxie, das sogenannte "hyperoxisch-hypoxische Paradoxon", induziert werden. HIF, VEGF, SIRT, mitochondriale Biogenese und Stammzellproliferation und -migration könnten alle durch "biologische Täuschung" der Zellen mit bestimmten Protokollen wiederholter intermittierender Hyperoxie induziert werden. Obwohl die genaue Dosis-Wirkungs-Kurve in der klinischen Praxis noch nicht entdeckt wurde, haben bestimmte HBOT-Protokolle bereits die Induktion einer geschädigten Geweberegeneration gezeigt.

Bestätigungen

Wir danken Mechael Kanovsky für die Bearbeitung dieses Manuskripts.

Finanzierung

Die Studie wurde durch ein Forschungsstipendium aus dem Forschungsfonds des Shamir Medical Center finanziert.

Interessenkonflikte

AH arbeitet für AVIV Scientific LTD. ES ist Aktionär von AVIV Scientific LTD. Aviv Scientific LTD spielte keine Rolle bei der Konzeption, Durchführung, Interpretation oder Erstellung der Studie.

Referenzen

1. Berner R.A. Luftsauerstoff über Phanerozoikum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96:10955–10957. doi: 10.1073/pnas.96.20.10955. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Butterfield N.J. Sauerstoff, Tiere und ozeanische Belüftung: Eine alternative Sichtweise. *Geobiologie*. 2009; 7:1-7 doi: 10.1111/j.1472-4669.2009.00188.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Trayhurn P. Sauerstoff - Ein kritischer, aber übersehener Nährstoff. *Vorder- Nutr*. 2019; 6:10. doi: 10.3389/fnut.2019.00010. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Collins J.A., Rudenski A., Gibson J., Howard L., O'Driscoll R. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: The haemoglobin-oxygen dissociation curve. *Breathe (Sheff)* 2015; 11:194–201. doi: 10.1183/20734735.001415. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Echevarria M., Munoz-Cabello A.M., Sanchez-Silva R., Toledo-Aral J.J., Lopez-Barneo J. Die Entwicklung einer zytosolischen Hypoxie und der Stabilisierung des hypoxie-induzierbaren Faktors wird durch Aquaporin-1-Expression erleichtert. *J. Biol. Chem.* 2007; 282:30207–30215. doi: 10.1074/jbc. M702639200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Station J.P. Sauerstoffsensoren im Kontext. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1777:1–14. doi: 10.1016/j.bbabi.2007.10.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Palmeira C.M., Teodoro J.S., Amorim J.A., Steegborn C., Sinclair D.A., Rolo A.P. Mitohormesis and metabolic health: The interplay between ROS, cAMP and sirtuins. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 141:483–491. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.017. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Waypa G.B., Smith K.A., Schumacker P.T. O₂-Sensorik, Mitochondrien und ROS-Signalisierung: Der Nebel lichtet sich. *Mol. Asp. Med.* 2016; 47–48:76–89. doi: 10.1016/j.mam.2016.01.002. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Roman R.J. P-450 Metaboliten von Arachidonsäure bei der Kontrolle der kardiovaskulären Funktion. *Physiol. Rev.* 2002; 82:131–185. doi: 10.1152/physrev.00021.2001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Michaelis U.R., Fisslthaler B., Barbosa-Sicard E., Falck J.R., Fleming I., Busse R. Die Cytochrom-P450-Epoxygenasen 2C8 und 2C9 sind an der Hypoxie-induzierten Endothelzellmigration und Angiogenese beteiligt. *J. Cell Sci.* 2005; 118:5489–5498. doi: 10.1242/jcs.02674. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Semenza G.L. Sauerstoffsensorik, Homöostase und Krankheit. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365:537–547. doi: 10.1056/NEJMr1011165. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Choudhury R. Hypoxie und hyperbare Sauerstofftherapie: Eine Überprüfung. *J. Gen. Med.* 2018; 11:431–442. doi: 10.2147/IJGM. S172460. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Minet E., Ernest I., Michel G., Roland I., Remacle J., Raes M., Michiels C. Die HIF1A-Gentranskription ist abhängig von einer Kernpromotorsequenz, die aktivierende und hemmende Sequenzen umfasst, die sich stromaufwärts von der Transkriptionsinitiierungsstelle befinden, und cis-Elemente, die sich innerhalb der 5'UTR befinden. *BioChem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 261:534–540. doi: 10.1006/bbrc.1999.0995. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Yeo E.J. Hypoxie und Alterung. *Exp. Mol. Med.* 2019; 51:1-15 doi: 10.1038/s12276-019-0233-3. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Haase V.H. Hypoxische Regulation der Erythropoese und des Eisenstoffwechsels. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2010; 299:F1–F13. doi: 10.1152/ajprenal.00174.2010. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Zhang Y., Strehin I., Bedelbaeva K., Gourevitch D., Clark L., Leferovich J., Messersmith P.B., Heber-Katz E. Drug-induced regeneration in adult mouse. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7:290ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.3010228. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Adamcio B., Sperling S., Hagemeyer N., Walkinshaw G., Ehrenreich H. Die Stabilisierung des induzierbaren Hypoxiefaktors führt bei gesunden Mäusen zu einer dauerhaften Verbesserung des Hippocampus-Gedächtnisses. *Behav. Gehirn Res.* 2010; 208:80–84. doi: 10.1016/j.bbr.2009.11.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Schreiber T., Salhofer L., Quinting T., Fandrey J. Things get broken: Der hypoxie-induzierbare Faktor Prolylhydroxylasen bei ischämischen Herzkrankheiten. *Basic Res. Cardiol.* 2019; 114:16. doi: 10.1007/s00395-019-0725-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Xing J., Lu J. HIF-1alpha-Aktivierung dämpft IL-6- und TNF-alpha-Signalwege im Hippocampus von Ratten nach vorübergehender globaler Ischämie. *Zelle. Physiol. BioChem.* 2016; 39:511–520. doi: 10.1159/000445643. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Chen H., Li J., Liang S., Lin B., Peng Q., Zhao P., Cui J., Rao Y. Wirkung des Hypoxie-induzierbaren Faktor-1/vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Signalwegs auf Rückenmarksverletzungen bei Ratten. *Exp. Ther. Med.* 2017; 13:861–866. doi: 10.3892/etm.2017.4049. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Kido M., Du L., Sullivan C.C., Li X., Deutsch R., Jamieson S.W., Thistlethwaite P.A. Hypoxie-induzierbarer Faktor 1-alpha reduziert den Infarkt und schwächt das Fortschreiten der Herzfunktionsstörung nach einem Myokardinfarkt in der Maus ab. *J. Am. Coll.* 2005; 46:2116–2124. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.045. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Karkkainen M.J., Petrova T.V. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene.* 2000; 19:5598–5605. doi: 10.1038/sj.onc.1203855. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. van Weel V., van Tongeren R.B., van Hinsbergh V.W., van Bockel J.H., Quax P.H. Vascular growth in ischemic limbs: A review of mechanisms and possible therapeutic stimulation. *Ann. Vasc. Surg.* 2008; 22:582–597. doi: 10.1016/j.avsg.2008.02.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Dai H., Sinclair D.A., Ellis J.L., Steegborn C. Sirtuin Aktivatoren und Inhibitoren: Versprechen, Erfolge und Herausforderungen. *Pharmacol. Ther.* 2018; 188:140–154. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.03.004. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Ye X., Li M., Hou T., Gao T., Zhu W.G., Yang Y. Sirtuins im Glukose- und Fettstoffwechsel. *Oncotarget.* 2017; 8:1845–1859. doi: 10.18632/oncotarget.12157. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Poulouse N., Raju R. Sirtuin Regulation in Alterung und Verletzung. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1852:2442–2455. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.017. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Bai X., Yao L., Ma X., Xu X. Kleine Moleküle als SIRT-Modulatoren. *Mini Rev. Med. Chem.* 2018; 18:1151–1157. doi: 10.2174/1389557516666160620095103. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Matsushima S., Sadoshima J. Die Rolle von Sirtuinen bei Herzerkrankungen. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309:H1375–H1389. doi: 10.1152/ajpheart.00053.2015. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Zhang H.N., Dai Y., Zhang C.H., Omondi A.M., Ghosh A., Khanra I., Chakraborty M., Yu X.B., Liang J. Sirtuins Familie als Ziel bei Endothelzell dysfunktion: Implikationen für vaskuläre Alterung. *Biogerontologie.* 2020 doi: 10.1007/s10522-020-09873-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Gomes A.P., Price N.L., Ling A.J., Moslehi J.J., Montgomery M.K., Rajman L., White J.P., Teodoro J.S., Wrann C.D., Hubbard B.P., et al. Abnehmendes NAD (+) induziert einen pseudohypoxischen Zustand, der die nuklear-mitochondriale Kommunikation während des Alterns stört. *Zelle.* 2013; 155:1624–1638. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.037. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Satoh A., Brace C.S., Rensing N., Cliften P., Wozniak D.F., Herzog E.D., Yamada K.A., Imai S. Sirt1 verlängert die Lebensdauer und verzögert das Altern bei Mäusen durch die Regulierung der Nk2-Homöobox 1 im DMH und LH. *Zelle Metab.* 2013; 18:416–430. doi: 10.1016/j.cmet.2013.07.013. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Banks A.S., Kon N., Knight C., Matsumoto M., Gutierrez-Juarez R., Rossetti L., Gu W., Accili D. SirT1 Funktionsgewinn erhöht die Energieeffizienz und beugt Diabetes bei Mäusen vor. *Zelle Metab.* 2008; 8:333–341. doi: 10.1016/j.cmet.2008.08.014. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Firestein R., Blander G., Michan S., Oberdoerffer P., Ogino S., Campbell J., Bhimavarapu A., Luikenhuis S., de Cabo R., Fuchs C., et al. Die SIRT1-Deacetylase unterdrückt die Darmtumorgenese und das Darmkrebswachstum. *PLoS ONE.* 2008; 3:E2020. doi: 10.1371/journal.pone.0002020. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

34. Yamamoto T, Sadoshima J. Schutz des Herzens vor Ischämie/Reperfusion durch stillen Informationsregulator 1. *Trends Cardiovasc. Med.* 2011; 21:27-32 doi: 10.1016/j.tcm.2012.01.005. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Pfluger P.T., Herranz D., Velasco-Miguel S., Serrano M., Tschop M.H. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105:9793–9798. doi: 10.1073/pnas.0802917105. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Lim J.H., Lee Y.M., Chun Y.S., Chen J., Kim J.E., Park J.W. Sirtuin 1 moduliert zelluläre Reaktionen auf Hypoxie durch Deacetylierung des Hypoxie-induzierbaren Faktors 1alpha. *Mol. Zelle.* 2010; 38:864–878. doi: 10.1016/j.molcel.2010.05.023. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Chen R., Dioum E.M., Hogg R.T., Gerard R.D., Garcia J.A. Hypoxie erhöht die Sirtuin-1-Expression in einer hypoxie-induzierbaren faktorabhängigen Weise. *J. Biol. Chem.* 2011; 286:13869–13878. doi: 10.1074/jbc.M110.175414. [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Kim J.W., Tchernyshyov I., Semenza G.L., Dang C.V. HIF-1-vermittelte Expression der Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase: Ein metabolischer Schalter, der für die zelluläre Anpassung an Hypoxie erforderlich ist. *Zelle Metab.* 2006; 3:177–185. doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Zhang H., Gao P., Fukuda R., Kumar G., Krishnamachary B., Zeller K.I., Dang C.V., Semenza G.L. HIF-1 hemmt die mitochondriale Biogenese und Zellatmung beim VHL-defizienten Nierenzellkarzinom durch Unterdrückung der C-MYC-Aktivität. *Krebszelle.* 2007; 11:407–420. doi: 10.1016/j.ccr.2007.04.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Uittenbogaard M., Chiaramello A. Mitochondrial biogenesis: A therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20:5574–5593. doi: 10.2174/1381612820666140305224906. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Zhang H., Liu B., Li T., Zhu Y., Luo G., Jiang Y., Tang F., Jian Z., Xiao Y. Die AMPK-Aktivierung spielt eine entscheidende Rolle bei der Qualitätskontrolle der Mitochondrien durch Modulation der Mitophagie im Herzen unter chronischer Hypoxie. *J. Mol. Med.* 2018; 41:69-76 doi: 10.3892/ijmm.2017.3213. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Li P.A., Hou X., Hao S. Mitochondriale Biogenese bei Neurodegeneration. *J. Neurosci. Res.* 2017; 95:2025–2029. doi: 10.1002/jnr.24042. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Yin W., Signore A.P., Iwai M., Cao G., Gao Y., Chen J. Schnell erhöhte neuronale mitochondriale Biogenese nach hypoxisch-ischämischer Hirnverletzung. *Takt.* 2008; 39:3057–3063. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.520114. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Marsin A.S., Bertrand L., Rider M.H., Deprez J., Beauloye C., Vincent M.F., Van den Berghe G., Carling D., Hue L. Phosphorylierung und Aktivierung des Herzens PFK-2 durch AMPK spielt eine Rolle bei der Stimulation der Glykolyse während der Ischämie. *Curr. Biol.* 2000; 10:1247–1255. doi: 10.1016/S0960-9822(00)00742-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Thomas L.W., Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019; 76:1759–1777. doi: 10.1007/s00018-019-03039-y. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. De Gioia R., Biella F., Citterio G., Rizzo F., Abati E., Nizzardo M., Bresolin N., Comi G.P., Corti S. Neurale Stammzelltransplantation für neurodegenerative Erkrankungen. *J. Mol. Sci.* 2020; 21:3103. doi: 10.3390/IJMS21093103. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Pittenger M.F., Discher D.E., Peault B.M., Phinney D.G., Hare J.M., Caplan A.I. Mesenchymal stem cell perspective: Cell biology to clinical progress. *NPJ Regen. Med.* 2019; 4:22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Mohammad K., Dakik P., Medkour Y., Mitrofanova D., Titorenko V.I. Quiescence Entry, Maintenance, and Exit in adulten Stammzellen. *J. Mol. Sci.* 2019; 20:2158. doi: 10.3390/IJMS20092158. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Alijani N., Johari B., Moradi M., Kadivar M. Eine Übersicht über transkriptionelle Regulationsreaktionen auf Hypoxie in mesenchymalen Stammzellen. *Cell Biol.* 2019; 44:14-26 doi: 10.1002/cbin.11211. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Das R., Jahr H., van Osch G.J., Farrell E. Die Rolle der Hypoxie in aus dem Knochenmark gewonnenen mesenchymalen Stammzellen: Überlegungen zu Ansätzen der regenerativen Medizin. *Tissue Eng. Teil B Rev.* 2010; 16:159–168. doi: 10.1089/ten.teb.2009.0296. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Han Y., Ren J., Bai Y., Pei X., Han Y. Exosomen aus hypoxiebehandelten humanen adipösen mesenchymalen Stammzellen verbessern die Angiogenese durch VEGF / VEGF-R. *J. Biochem. Zellbiol.* 2019; 109:59–68. doi: 10.1016/j.biocel.2019.01.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Cui G.H., Wu J., Mou F.F., Xie W.H., Wang F.B., Wang Q.L., Fang J., Xu Y.W., Dong Y.R., Liu J.R., et al. Exosomen aus hypoxiepräkonditionierten mesenchymalen Stromazellen verbessern den kognitiven Verfall, indem sie synaptische Dysfunktion retten und Entzündungsreaktionen bei APP / PS1-Mäusen regulieren. *FASEB J.* 2018; 32:654–668. doi: 10.1096/fj.201700600R. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Rocco M., D'Itri L., De Bels D., Corazza F., Balestra C. Das "normobare Sauerstoffparadoxon": Ein neues Werkzeug für den Anästhesisten? *Minerva Anesthesiol.* 2014; 80:366–372. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Cimino F., Balestra C., Germonpre P., De Bels D., Tillmans F., Saija A., Speciale A., Virgili F. Gepulster hoher Sauerstoff induziert eine hypoxische ähnliche Reaktion in menschlichen Nabelschnurendothelzellen und beim Menschen. *J. Appl. Physiol.* 2012; 113:1684–1689. doi: 10.1152/jappphysiol.00922.2012. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Balestra C., Germonpre P. Hypoxia, a facafeted phenomenon: The example of the "normobaric oxygen paradox" Eur. *J. Appl. Physiol.* 2012; 112:4173–4175. doi: 10.1007/s00421-012-2392-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Haddad J.J. Antioxidative und prooxidative Mechanismen bei der Regulation von Redox(y)-sensitiven Transkriptionsfaktoren. *Zelle. Signal.* 2002; 14:879–897. doi: 10.1016/S0898-6568(02)00053-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Novak S., Drenjancevic I., Vukovic R., Kellermayer Z., Cosic A., Tolusic Levak M., Balogh P., Culo F., Mihalj M. Zu den entzündungshemmenden Wirkungen der hyperbaren Oxygenierung während der DSS-induzierten Colitis bei BALB/c-Mäusen gehören Veränderungen in der Genexpression von HIF-1alpha, proinflammatorischen Zytokinen und antioxidativen Enzymen. *Mediat. Entzündung.* 2016; 2016:7141430. doi: 10.1155/2016/7141430. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Hu Q., Liang X., Chen D., Chen Y., Doycheva D., Tang J., Tang J., Zhang J.H. Verzögerte hyperbare Sauerstofftherapie fördert die Neurogenese durch reaktive Sauerstoffspezies / Hypoxie-induzierbaren Faktor-1alpha / Beta-Catenin-Signalweg bei Ratten mit mittlerem Hirnarterienverschluss. *Takt.* 2014; 45:1807–1814. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005116. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Milovanova T.N., Bhopale V.M., Sorokina E.M., Moore J.S., Hunt T.K., Hauer-Jensen M., Velazquez O.C., Thom S.R. Hyperbarer Sauerstoff stimuliert das Wachstum und die Differenzierung vaskulogener Stammzellen in vivo. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106:711–728. doi: 10.1152/jappphysiol.91054.2008. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Yu Q.H., Zhang P.X., Liu Y., Liu W., Yin N. Hyperbare Sauerstoffvorkonditionierung schützt die Lunge vor akuter Pankreatitis-induzierter Verletzung, indem sie Entzündungen und oxidativen Stress in einer stickoxidabhängigen Weise abschwächt. *BioChem. Biophys. Res. Commun.* 2016; 478:93–100. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.087. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Ren P., Kang Z., Gu G., Liu Y., Xu W., Tao H., Zhang J.H., Sun X., Ji H. Hyperbare Sauerstoffvorkonditionierung fördert die Angiogenese in der Rattenleber nach partieller Hepatektomie. *Life Sci.* 2008; 83:236–241. doi: 10.1016/j.lfs.2008.06.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Salhanick S.D., Belikoff B., Orlow D., Holt D., Reenstra W., Buras J.A. Hyperbarer Sauerstoff reduziert die Paracetamol-Toxizität und erhöht die HIF-1alpha-Expression. *Acad. Emerg. Med.* 2006; 13:707–714. doi: 10.1197/j.aem.2006.01.029. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Peng Z., Ren P., Kang Z., Du J., Lian Q., Liu Y., Zhang J.H., Sun X. Hochreguliertes HIF-1alpha ist an der hypoxischen Toleranz beteiligt, die durch hyperbare Sauerstoffvorkonditionierung induziert wird. *Gehirn Res.* 2008; 1212:71-78. doi: 10.1016/j.brainres.2008.03.027. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Milosevic J., Adler I., Manaenko A., Schwarz S.C., Walkinshaw G., Arend M., Flippin L.A., Storch A., Schwarz J. Non-hypoxic stabilization of hypoxia-inducible factor alpha (HIF-alpha): Relevance in neural progenitor/stem cells. *Neurotox. Res.* 2009; 15:367–380. doi: 10.1007/s12640-009-9043-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Calvert J.W., Cahill J., Yamaguchi-Okada M., Zhang J.H. Sauerstoffbehandlung nach experimenteller Hypoxie-Ischämie bei neonatalen Ratten verändert die Expression von HIF-1alpha und seinen nachgeschalteten Zielgenen. *J. Appl. Physiol.* 2006; 101:853–865. doi: 10.1152/jappphysiol.00268.2006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Bai X., Sun B., Pan S., Jiang H., Wang F., Krissansen G.W., Sun X. Die Herunterregulierung des hypoxie-induzierbaren Faktor-1alpha durch hyperbaren Sauerstoff schwächt den Schweregrad der akuten Pankreatitis bei Ratten ab. *Bauchspeicheldrüse.* 2009; 38:515–522. doi: 10.1097/MPA.0b013e31819cac24. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Li Z., Li M., Li X., Zhang M., Zhao Y., Ren W., Cheng J., Wang X. Hyperbarer Sauerstoff hemmt venöse neoinale Hyperplasie nach arteriovenöser Fistelisation. *J. Mol. Med.* 2017; 39:1299–1306. doi: 10.3892/ijmm.2017.2948. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Zhang Q., Chang Q., Cox R.A., Gong X., Gould L.J. Hyperbarer Sauerstoff schwächt die Apoptose ab und verringert die Entzündung in einem ischämischen Wundmodell. *J. Investig. Dermatol.* 2008; 128:2102–2112. doi: 10.1038/jid.2008.53. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Sun L., Marti H.H., Veltkamp R. Hyperbarer Sauerstoff reduziert Gewebehypoxie und hypoxie-induzierbare Faktor-1-alpha-Expression bei fokaler zerebraler Ischämie. *Takt.* 2008; 39:1000–1006. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490599. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Li Y., Zhou C., Calvert J.W., Colohan A.R., Zhang J.H. Multiple effects of hyperbaric oxygen on the expression of HIF-1 alpha and apoptotic genes in a global ischemia-hypotension rat model. *Exp. Neurol.* 2005; 191:198–210. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.08.036. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Duan S., Shao G., Yu L., Ren C. Die Angiogenese trägt zur Neuroprotektion bei, die durch hyperbare Sauerstoffvorkonditionierung gegen fokale zerebrale Ischämie bei Ratten induziert wird. *J. Neurosci.* 2015; 125:625–634. doi: 10.3109/00207454.2014.956101. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Gu G.J., Li Y.P., Peng Z.Y., Xu J.J., Kang Z.M., Xu W.G., Tao H.Y., Ostrowski R.P., Zhang J.H., Sun X.J. Der Mechanismus der ischämischen Toleranz, der durch hyperbare Sauerstoffvorkonditionierung induziert wird, beinhaltet die Hochregulierung von Hypoxie-induzierbarem Faktor-1alpha und Erythropoietin bei Ratten. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104:1185–1191. doi: 10.1152/jappphysiol.00323.2007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

73. Lin P.Y., Sung P.H., Chung S.Y., Hsu S.L., Chung W.J., Sheu J.J., Hsueh S.K., Chen K.H., Wu R.W., Yip H.K. Hyperbare Sauerstofftherapie Erhöhte zirkulierende Spiegel von endothelialen Vorläuferzellen und Angiogenese-Biomarkern, Blutfluss, in ischämischen Bereichen bei Patienten mit peripherer arterieller okklusiver Verschlusskrankheit. *J. Clin Med.* 2018; 7:548. doi: 10.3390/jcm7120548. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Anguiano-Hernandez Y.M., Contreras-Mendez L., de Los Angeles Hernandez-Cueto M., Muand Oz-Medina J.E., Santillan-Verde M.A., Barbosa-Cabrera R.E., Delgado-Quintana C.A., Trejo-Rosas S., Santacruz-Tinoco C.E., Gonzalez-Ibarra J., et al. Modifikation von HIF-1alpha, NF-akappaB, IGFBP-3, VEGF und Adiponektin bei diabetischen Fußgeschwüren, die mit hyperbarem Sauerstoff behandelt wurden. *Unterwasser Hyperb. Med.* 2019; 46:35-44 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Hsu S.L., Yin T.C., Shao P.L., Chen K.H., Wu R.W., Chen C.C., Lin P.Y., Chung S.Y., Sheu J.J., Sung P.H., et al. Hyperbarer Sauerstoff erleichtert die Wirkung der endothelialen Vorläuferzelltherapie auf die Verbesserung des Ergebnisses der kritischen Extremitätenischämie der Ratte. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11:1948–1964. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Sureda A., Batle J.M., Martorell M., Capo X., Tejada S., Tur J.A., Pons A. Antioxidative Reaktion chronischer Wunden auf hyperbare Sauerstofftherapie. *PLoS ONE.* 2016; 11:E0163371. doi: 10.1371/journal.pone.0163371. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Hadanny A., Efrati S. Sauerstoff - Ein limitierender Faktor für die Erholung des Gehirns. *Crit. Pflege.* 2015; 19:307. doi: 10.1186/s13054-015-1034-2. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Vadas D., Kalichman L., Hadanny A., Efrati S. Hyperbare Sauerstoffumgebung kann die Gehirnaktivität und die Multitasking-Leistung verbessern. *Vorder- Integr. Neurosci.* 2017; 11:25 Uhr doi: 10.3389/fnint.2017.00025. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Efrati S., Ben-Jacob E. Reflections on the neurotherapeutic effects of hyperbaric oxygen. *Experte Rev. Neurother.* 2014; 14:233–236. doi: 10.1586/14737175.2014.884928. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Tal S., Hadanny A., Berkovitz N., Sasson E., Ben-Jacob E., Efrati S. Hyperbarer Sauerstoff kann die Angiogenese bei Patienten induzieren, die an einem verlängerten Post-Gehirnerschütterungssyndrom aufgrund einer traumatischen Hirnverletzung leiden. *Wiederherstellung. Neurol. Neurosci.* 2015; 33:943–951. doi: 10.3233/RNN-150585. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Tal S., Hadanny A., Sasson E., Suzin G., Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie kann Angiogenese und Regeneration von Nervenfasern bei Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen induzieren. *Vorderseite. Hum. Neurosci.* 2017; 11:508. doi: 10.3389/fnhum.2017.00508. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Yao H., Chung S., Hwang J.W., Rajendrasozhan S., Sundar I.K., Dean D.A., McBurney M.W., Guarente L., Gu W., Ronty M., et al. SIRT1 schützt vor Emphysem durch FOXO3-vermittelte Reduktion der vorzeitigen Seneszenz bei Mäusen. *J. Clin. Untersuch.* 2012; 122:2032–2045. doi: 10.1172/JCI60132. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Nemoto S., Fergusson M.M., Finkel T. SIRT1 interagiert funktionell mit dem metabolischen Regulator und transkriptionellen Koaktivator PGC-1{alpha} *J. Biol.* 2005; 280:16456–16460. doi: 10.1074/jbc. M501485200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Yan W., Fang Z., Yang Q., Dong H., Lu Y., Lei C., Xiong L. SirT1 vermittelt hyperbare Sauerstoffpräkonditionierungsinduzierte ischämische Toleranz im Rattengehirn. *J. Cereb. Blutfluss Metab.* 2013; 33:396–406. doi: 10.1038/jcbfm.2012.179. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Xue F., Huang J.W., Ding P.Y., Zang H.G., Kou Z.J., Li T., Fan J., Peng Z.W., Yan W.J. Nrf2/antioxidativer Abwehrweg ist an den neuroprotektiven Wirkungen von Sirt1 gegen fokale zerebrale Ischämie bei Ratten nach hyperbarer Sauerstoffvorkonditionierung beteiligt. *Behav. Gehirn Res.* 2016; 309:1–8. doi: 10.1016/j.bbr.2016.04.045. [[PubMed](#)]

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

86. Hu Q., Manaenko A., Bian H., Guo Z., Huang J.L., Guo Z.N., Yang P., Tang J., Zhang J.H. Hyperbarer Sauerstoff reduziert das Infarktvolumen und die hämorrhagische Transformation durch ATP / NAD (+) / sirt1-Signalweg bei hyperglykämischen Ratten mit mittlerer Zerebralarterie. *Takt.* 2017; 48:1655–1664. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015753. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
87. Hong-Qiang H., Mang-Qiao S., Fen X., Shan-Shan L., Hui-Juan C., Wu-Gang H., Wen-Jun Y., Zheng-Wu P. Sirt1 vermittelt eine Verbesserung der Isofluran-induzierten Gedächtnisstörung nach hyperbarer Sauerstoffvorkonditionierung bei Mäusen mittleren Alters. *Physiol. Verhalten.* 2018; 195:1-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.07.017. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
88. Suzuki J. Die Ausdauerleistung wird durch intermittierende hyperbare Exposition durch Hochregulierung von Proteinen verbessert, die an der mitochondrialen Biogenese bei Mäusen beteiligt sind. *Physiol. Rep.* 2017; 5:e13349. doi: 10.14814/phy2.13349. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
89. DeCato T.W., Bradley S.M., Wilson E.L., Harlan N.P., Villela M.A., Weaver L.K., Hegewald M.J. Auswirkungen von sprInt. *Unterwasser Hyperb. Med.* 2019; 46:117–124. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
90. Chavko M., Harabin A.L. Regionale Lipidperoxidation und Proteinoxidation im Rattengehirn nach hyperbarer Sauerstoffexposition. *Free Radic. Biol. Med.* 1996; 20:973–978. doi: 10.1016/0891-5849(95)02181-7. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
91. Gutsaeva D.R., Suliman H.B., Carraway M.S., Demchenko I.T., Piantadosi C.A. Oxygen-induced mitochondrial biogenesis in the rat hippocampus. *Neurowissenschaften.* 2006; 137:493–504. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.07.061. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
92. Davis C.H., Kim K.Y., Bushong E.A., Mills E.A., Boassa D., Shih T., Kinebuchi M., Phan S., Zhou Y., Bihlmeyer N.A., et al. Transzellulärer Abbau von axonalen Mitochondrien. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111:9633–9638. doi: 10.1073/pnas.1404651111. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
93. Hayakawa K., Esposito E., Wang X., Terasaki Y., Liu Y., Xing C., Ji X., Lo E.H. Transfer von Mitochondrien von Astrozyten zu Neuronen nach Schlaganfall. *Natur.* 2016; 535:551–555. doi: 10.1038/nature18928. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
94. Lippert T., Borlongan C.V. Prophylaktische Behandlung von hyperbarem Sauerstoff Behandlung mildert Entzündungsreaktion durch Mitochondrientransfer. *ZNS Neurosci. Ther.* 2019; 25:815–823. doi: 10.1111/cns.13124. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
95. Han Z.B., Ren H., Zhao H., Chi Y., Chen K., Zhou B., Liu Y.J., Zhang L., Xu B., Liu B., et al. Hypoxie-induzierbarer Faktor (HIF)-1 alpha erhöht direkt die transkriptionelle Aktivität des Stammzellfaktors (SCF) als Reaktion auf Hypoxie und epidermale Wachstumsfaktor (EGF) *Karzinogenese.* 2008; 29:1853–1861. doi: 10.1093/carcin/bgn066. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
96. Shandley S., Wolf E.G., Schubert-Kappan C.M., Baugh L.M., Richards M.F., Prye J., Arizpe H.M., Kalns J. Erhöhte zirkulierende Stammzellen und bessere kognitive Leistung bei Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen nach hyperbarer Sauerstofftherapie. *Unterwasser Hyperb. Med.* 2017; 44:257–269. doi: 10.22462/5.6.2017.6. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
97. Heyboer M., 3., Milovanova T.N., Wojcik S., Grant W., Chin M., Hardy K.R., Lambert D.S., Logue C., Thom S.R. CD34+/CD45-dim Stammzellmobilisierung durch hyperbaren Sauerstoff – Veränderungen mit der Sauerstoffdosierung. *Stammzell-Res.* 2014; 12:638–645. doi: 10.1016/j.scr.2014.02.005. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

98. Thom S.R., Bhopale V.M., Velazquez O.C., Goldstein L.J., Thom L.H., Buerk D.G. Stammzellmobilisierung durch hyperbaren Sauerstoff. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290:H1378–H1386. doi: 10.1152/ajpheart.00888.2005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Wang X.L., Yang Y.J., Xie M., Yu X.H., Liu C.T., Wang X. Die Proliferation neuraler Stammzellen korreliert mit dem Wnt-3-Protein bei hypoxisch-ischämischen Neugeborenenratten nach hyperbarer Sauerstofftherapie. *Neuroreport.* 2007; 18:1753–1756. doi: 10.1097/WNR.0b013e3282f0ec09. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Feng Z., Liu J., Ju R. Die hyperbare Sauerstoffbehandlung fördert die Proliferation neuraler Stammzellen in der subventrikulären Zone neonataler Ratten mit hypoxisch-ischämischen Hirnschäden. *Neural Regen. Res.* 2013; 8:1220–1227. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Yang Y., Wei H., Zhou X., Zhang F., Wang C. Hyperbarer Sauerstoff fördert die Proliferation neuraler Stammzellen durch Aktivierung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors / der extrazellulären signalregulierten Kinase-Signalisierung nach traumatischer Hirnverletzung. *Neuroreport.* 2017; 28:1232–1238. doi: 10.1097/WNR.0000000000000901. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Zhang T., Yang Q.W., Wang S.N., Wang J.Z., Wang Q., Wang Y., Luo Y.J. Hyperbare Sauerstofftherapie verbessert die Neurogenese und die Blutversorgung des Gehirns im piriformen Kortex bei Ratten mit vaskulärer Demenz. *Brain Inj.* 2010; 24:1350–1357. doi: 10.3109/02699052.2010.504525. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Yang Y.J., Wang X.L., Yu X.H., Wang X., Xie M., Liu C.T. Hyperbarer Sauerstoff induziert endogene neurale Stammzellen zur Proliferation und Differenzierung bei hypoxisch-ischämischen Hirnschäden bei neonatalen Ratten. *Unterwasser Hyperb. Med.* 2008; 35:113–129. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Lee Y.S., Chio C.C., Chang C.P., Wang L.C., Chiang P.M., Niu K.C., Tsai K.J. Hyperbarer Sauerstoff stimuliert die Neurogenese und schwächt die Entzündung nach einem ischämischen Schlaganfall ab. *Mediat. Entzündung.* 2013; 2013:512978. doi: 10.1155/2013/512978. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Wei L., Wang J., Cao Y., Ren Q., Zhao L., Li X., Wang J. Hyperbare Oxygenierung fördert die Proliferation neuraler Stammzellen und schützt die Lern- und Gedächtnisfähigkeit bei neonatalen hypoxisch-ischämischen Hirnschäden. *J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8:1752–1759. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Thom S.R., Milovanova T.N., Yang M., Bhopale V.M., Sorokina E.M., Uzun G., Malay D.S., Troiano M.A., Hardy K.R., Lambert D.S., et al. Vaskulogene Stammzellmobilisierung und Wundrekrutierung bei Diabetikern: Erhöhte Zellzahl und intrazellulärer regulatorischer Proteingehalt im Zusammenhang mit hyperbarer Sauerstofftherapie. *Wundreparatur Regen.* 2011; 19:149–161. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00660.x. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Bekheit M., Baddour N., Katri K., Taher Y., El Tobgy K., Mousa E. Hyperbare Sauerstofftherapie stimuliert Darmstammzellen und induziert Schleimhautheilung bei Patienten mit refraktärer Colitis ulcerosa: Eine prospektive Fallserie. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016; 3:E000082. doi: 10.1136/bmjgast-2016-000082. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Gardin C., Bosco G., Ferroni L., Quartesan S., Rizzato A., Tatullo M., Zavan B. Hyperbare Sauerstofftherapie verbessert die osteogenen und vaskulogenen Eigenschaften von mesenchymalen Stammzellen bei Entzündungen in vitro. *J. Mol. Sci.* 2020; 21:1452. doi: 10.3390/IJMS21041452. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Lin S.S., Ueng S.W., Niu C.C., Yuan L.J., Yang C.Y., Chen W.J., Lee M.S., Chen J.K. Effects of hyperbaric oxygen on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *BMC Muskel-Skelett. Disord.* 2014; 15:56. doi: 10.1186/1471-2474-15-56. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

110. Chiu C.H., Chang S.S., Chang G.J., Chen A.C., Cheng C.Y., Chen S.C., Chan Y.S. Die Wirkung der hyperbaren Sauerstoffbehandlung auf Myoblasten und Muskeln nach einer Prellungsverletzung. *J. Orthop. Res.* 2020; 38:329–335. doi: 10.1002/jor.24478. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Chaillou T., Lanner J.T. Regulation of myogenesis and skeletal muscle regeneration: Effects of oxygen levels on satellite cell activity. *FASEB J.* 2016; 30:3929–3941. doi: 10.1096/fj.201600757R. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Horie M., Enomoto M., Shimoda M., Okawa A., Miyakawa S., Yagishita K. Enhancement of satellite cell differentiation and functional recovery in injured skeletal muscle by hyperbaric oxygen treatment. *J. Appl. Physiol.* 2014; 116:149–155. doi: 10.1152/jappphysiol.00235.2013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Zadori A., Agoston V.A., Demeter K., Hadinger N., Varady L., Kohidi T., Gobl A., Nagy Z., Madarasz E. Survival and differentiation of neuroectodermal cells with stem cell properties at different oxygen levels. *Exp. Neurol.* 2011; 227:136–148. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.10.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Zhou H.X., Liu Z.G., Liu X.J., Chen Q.X. Nabelschnur-abgeleitete mesenchymale Stammzelltransplantation kombiniert mit hyperbarer Sauerstoffbehandlung zur Reparatur von traumatischen Hirnverletzungen. *Neural Regen. Res.* 2016; 11:107–113. doi: 10.4103/1673-5374.175054. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Geng C.K., Cao H.H., Ying X., Yu H.L. Wirkung der Transplantation mesenchymaler Stammzellen in Kombination mit hyperbarer Sauerstofftherapie auf die Rehabilitation von Rückenmarksverletzungen an Ratten. *Asiatischer Pazifik. J. Trop. Med.* 2015; 8:468–473. doi: 10.1016/j.apjtm.2015.05.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Pan H.C., Chin C.S., Yang D.Y., Ho S.P., Chen C.J., Hwang S.M., Chang M.H., Cheng F.C. Menschliche Fruchtwasser-mesenchymale Stammzellen in Kombination mit hyperbarem Sauerstoff erhöhen die periphere Nervenregeneration. *Neurochem. Res.* 2009; 34:1304–1316. doi: 10.1007/s11064-008-9910-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Khan M., Meduru S., Pandian R.P., Rivera B.K., Kuppusamy P. Wirkung der Sauerstoffversorgung auf die Stammzelltherapie bei Myokardinfarkt. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011; 701:175–181. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Khan M., Meduru S., Mohan I.K., Kuppusamy M.L., Wisel S., Kulkarni A., Rivera B.K., Hamlin R.L., Kuppusamy P. Hyperbare Sauerstoffversorgung verbessert transplantierte Zelltransplantate und funktionelle Erholung im Infarkt Herzen. *J. Mol. Zelle. Cardiol.* 2009; 47:275–287. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.04.005. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Pena-Villalobos I., Casanova-Maldonado I., Lois P., Prieto C., Pizarro C., Lattus J., Osorio G., Palma V. Hyperbaric Oxygen Increases Stem Cell Proliferation, Angiogenesis and Wound-Healing Ability of WJ-MSCs in Diabetic Mice. *Vorne. Physiol.* 2018; 9:995. doi: 10.3389/fphys.2018.00995. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Torbati D., Church D.F., Keller J.M., Pryor W.A. Die Erzeugung freier Radikale im Gehirn geht hyperbaren sauerstoffinduzierten Krämpfen voraus. *Free Radic. Biol. Med.* 1992; 13:101–106. doi: 10.1016/0891-5849(92)90070-W. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Kellogg R.H. "La Pression barometrique": Paul Berts Hypoxiethorie und ihre Kritiker. *Atmung. Physiol.* 1978; 34:1-28 doi: 10.1016/0034-5687(78)90046-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Leach R.M., Rees P.J., Wilmschurst P. Hyperbare Sauerstofftherapie. *BMJ.* 1998; 317:1140–1143. doi: 10.1136/bmj.317.7166.1140. [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Jain K.K., Torbati D., Tao H.Y., Ni G.T. *Lehrbuch der Überdruckmedizin*. 4. Auflage, Bester Verlag; North Palm Beach, FL, USA: 1999. Sauerstofftoxizität; S. 47–59. [[Google Scholar](#)]
124. Hadanny A., Meir O., Bechor Y., Fishlev G., Bergan J., Efrati S. Die Sicherheit der hyperbaren Sauerstoffbehandlung - retrospektive Analyse bei 2334 Patienten. *Unterwasser Hyperb. Med.* 2016; 43:113–122. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

125. Hadanny A., Meir O., Bechor Y., Fishlev G., Bergan J., Efrati S. Krampfanfälle während der hyperbaren Sauerstofftherapie: Retrospektive Analyse von 62.614 Behandlungssitzungen. *Unterwasser Hyperb. Med.* 2016; 43:21,28 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
126. Hadanny A., Zubari T., Tamir-Adler L., Bechor Y., Fishlev G., Lang E., Polak N., Bergan J., Friedman M., Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie Auswirkungen auf Lungenfunktionen: Eine prospektive Kohortenstudie. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19:148. doi: 10.1186/s12890-019-0893-8. [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)