



Die Wirkung der hyperbaren Sauerstofftherapie auf die Pathophysiologie der Hautalterung: eine prospektive klinische Studie

[Yafit Hachmo](#),^{1,*} [Amir Hadanny](#),^{2,3,4,*} [Sonia Mendelovic](#),⁵ [Pnina Hillman](#),⁵ [Eyal Shapira](#),⁶ [Geva Landau](#),⁶ [Hadar Gattegno](#),¹ [Avi Zrachya](#),¹ [Malka Daniel-Kotovsky](#),² [Merav Catalogna](#),² [Gregory Fishlev](#),² [Erez Lang](#),² [Nir Polak](#),² [Keren Doenyas](#),² [Mony Friedman](#),² [Yonatan Zemel](#),² [Yair Bechor](#),² und [Shai Efrati](#)^{1,2,3,7}

Abstrakt

Einleitung: Hautbiopsien können verwendet werden, um physiologische Auswirkungen von altersgezielten Eingriffen auf Gewebe- / Zellebene zu bewerten. Jüngste klinische Studien haben gezeigt, dass die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) auf Alterungsmerkmale abzielen kann, einschließlich Telomerverkürzung, Clearance seneszenten Zellen und Angiogenese. Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen von HBOT auf die Haut einer normalen, nicht-pathologischen, alternden Bevölkerung zu bewerten.

Methode: Die Studie wurde als prospektive klinische Studie durchgeführt. Nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und der Baseline-Bewertung wurden die Probanden einer dreimonatigen Kontrollphase zugewiesen, gefolgt von drei Monaten täglicher HBOT-Sitzungen. Die Hautbiopsien wurden zu Studienbeginn durchgeführt, nach drei Monaten ohne Intervention (Kontrolle) und 1-2 Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung. Trichrom-, Orcin-, Lipofuszin- und CD31-Färbung wurden verwendet, um Kollagenfasern, elastische Fasern, alternde Zellen und Blutgefäße zu bewerten.

Ergebnisse: Aus der Kohorte von 70 Teilnehmern der Studie zur Normalalterung gaben dreizehn männliche Patienten (Alter $68,07 \pm 2,5$ Jahre) ihre Zustimmung zu wiederholten Hautbiopsien. Nach HBOT kam es zu einem signifikanten Anstieg der Kollagendichte ($p < 0,001$, Effektgröße(n)=1,10), der elastischen Faserlänge ($p < 0,0001$, $es=2,71$) und der Anzahl der Blutgefäße ($p=0,02$, $es=1,00$). Es gab eine signifikante Abnahme der Faserfragmentierung ($p = 0,012$) und der seneszenten Zellen des Gewebes ($p = 0,03$, $es = 0,84$) nach HBOT. Es wurden keine Veränderungen in der elastischen Faserdichte oder -dicke festgestellt.

Schlussfolgerungen: Die Studie zeigt zum ersten Mal beim Menschen, dass HBOT die Pathophysiologie der Hautalterung in einer gesunden alternden Bevölkerung signifikant modulieren kann. Die demonstrierten Mechanismen umfassen Angiogenese und seneszente Zellclearance.

Schlüsselwörter: Alterung, Haut, hyperbarer Sauerstoff, Seneszenz, Angiogenese

Das Altern kann durch den fortschreitenden Verlust der physiologischen Integrität gekennzeichnet sein, der in Funktionsstörungen und Anfälligkeit für Krankheiten und Tod gipfelt. Als voluminösestes Organ des Körpers ist die Haut keine Ausnahme. Es gibt zwei Arten der Hautalterung, intrinsische und extrinsische Alterung. Intrinsische Alterung, auch als chronologische Alterung bezeichnet, umfasst die pathophysiologischen Prozesse, die den meisten Organen in unserem Körper gemeinsam sind, während extrinsisches Altern oder Lichtalterung einzigartig für die Haut ist und mit den Auswirkungen von ultravioletter (UV) Strahlung (hauptsächlich von der Sonne) und anderen Umwelteinflüssen zusammenhängt, denen die Haut ausgesetzt ist.

Intrinsisches Altern steht im Zusammenhang mit bekannten Zellalterungsmerkmalen wie Zellseneszenz, Telomerverkürzung, genomischer Instabilität, Entzündung und mitochondrialer Dysfunktion [1-3]. Ein weiterer relevanter Faktor ist die Schwächung extrazellulärer Matrixmoleküle wie Kollagen und Elastin. Die bemerkenswertesten histologischen Veränderungen treten innerhalb der Basalzellschicht auf: Die Proliferation von Keratinozyten, Fibroblasten und Melanozytenzellen in der Basalschicht reduziert die Epidermis, die dünner wird, was zu einer Verringerung der Kontaktfläche zwischen Dermis und Epidermisschicht führt [4]. Darüber hinaus nimmt die Breite der papillären Dermis mit reduzierten Kollagenfasern, elastischen Fasern, Mastzellen und Fibroblasten zu [5, 6]. Schließlich gibt es eine signifikante Abnahme der Hautblutversorgung aufgrund einer reduzierten Anzahl von dermalen Blutgefäßen [7]. Dies wird durch endotheliale Dysfunktion einschließlich reduzierter angiogener Kapazität, aberranter Expression von Adhäsionsmolekülen und beeinträchtigter gefäßerweiternder Funktion verursacht [8]. Zu den klinischen Symptomen gehören Hautatrophie und Elastizitätsverlust [9].

Extrinsische Alterung hängt mit den langfristigen Auswirkungen von ultravioletter (UV) Strahlung (Sonne) und anderen Umwelteinflüssen zusammen [10]. Im Gegensatz zur dünneren Epidermis bei intrinsisch gealterter Haut verdickt sich die UV-bestrahlte Epidermis aufgrund eines fehlgeschlagenen Korneozytendesmosomenabbaus und eines gestörten Epiderma-Keratinozyten-Differenzierungsprozesses [11]. Photogealterte Haut zeigt eine verminderte Expression von Typ-VII-Kollagen in Keratinozyten sowie eine Ansammlung von abnormalem elastischem Gewebe tief in der Dermis, einem pathologischen Phänotyp namens Solarelatose [12]. Klinische Symptome sind Pigmentveränderungen, Teleangiektasien, Hornhautgrößenzunahme, tiefe Falten, aktinische Keratose sowie präkanzeröse und krebsartige Hautläsionen.

Verschiedene therapeutische Interventionen wurden für die Hautalterung vorgeschlagen, einschließlich Hormonersatztherapie, Diäten, entzündungshemmende Medikamente, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) Aasfresser und andere [3]. Die meisten haben jedoch begrenzte Erfolge mit wenig Evidenz gezeigt [13].

Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) nutzt 100% Sauerstoff in einem Umgebungsdruck, der höher ist als eine absolute Atmosphäre (ATA), um die Menge an Sauerstoff zu erhöhen, die im Körpergewebe gelöst ist. Es wurde gezeigt, dass wiederholte intermittierende hyperoxische Expositionen physiologische Effekte induzieren, die normalerweise während der Hypoxie in einer hyperoxischen Umgebung durch die relative Hypoxie-Exposition auftreten, das sogenan-

nte "hyperoxisch-hypoxische Paradoxon" [14–17]. Dazu gehören unter anderem die Wiederherstellung der mitochondrialen Funktion und Biogenese, die Simulation der Stammzellproliferation, Migration, Differenzierung und Angiogenese [18]. Neuere klinische Studien haben gezeigt, dass HBOT auf zellulärer Ebene auf Alterungsmerkmale abzielen kann, einschließlich Telomerverkürzung und seneszenten Zellentfernung [19]. Bisher hat keine Studie die Auswirkungen von HBOT auf die Hautalterung untersucht.

Ziel der aktuellen Studie war es, die Auswirkungen von HBOT auf die Haut einer normalen, nicht pathologischen, alternden Bevölkerung zu bewerten.

MATERIALIEN UND METHODEN

Lehrfächer

Erwachsene, die unabhängig lebten, in einem guten funktionellen und kognitiven Zustand ohne pathologischen kognitiven Verfall, im Alter von 64 Jahren und älter, wurden aufgenommen. Die Studie wurde zwischen 2016 und 2020 im Shamir (Assaf-Harofeh) Medical Center, Israel, durchgeführt. Die eingeschlossenen Patienten hatten im letzten Jahr vor der Aufnahme keine kardiale oder zerebrovaskuläre Ischämiegeschichte. Zu den Ausschlusskriterien gehörten: vorherige Behandlung mit HBOT aus irgendeinem Grund während der letzten drei Monate, 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 (einschließlich BMI>35), aktives Rauchen oder Lungenerkrankungen.

Studiendesign

Das Studienprotokoll wurde vom Institutional Review Board des Shamir Medical Center, Israel, genehmigt. Die Studie wurde als prospektive klinische Studie durchgeführt. Nach Unterzeichnung einer Einverständniserklärung und einer Baseline-Bewertung wurden die Probanden einer dreimonatigen Kontrollphase zugewiesen, gefolgt von drei Monaten täglicher HBOT-Sitzungen. Die Messpunkte wurden zu Studienbeginn ausgewertet, nach drei Monaten ohne Intervention (Kontrolle) und 1-2 Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung.

Diese Studienkohorte, die Teil einer größeren Kohorte normal alternder Bevölkerung ist, die am Shamir Medical Center, Israel (NCT02790541) untersucht wurde, umfasste nur Patienten, die Hautbiopsien zustimmten. Das ursprüngliche Design und die Stichprobengröße zielten darauf ab, den primären Endpunkt im Zusammenhang mit der kognitiven Funktion zu bewerten. Hautbiopsien waren ein sekundärer Endpunkt und aufgrund der Invasivität der Biopsie optional.

Interventionen

Das HBOT-Protokoll wurde in einer Multiplace Starmed-2700-Kammer (HAUX, Deutschland) verwaltet. Das Protokoll umfasste 60 tägliche Sitzungen, fünf 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 fünfminütigen Luftpausen alle 20 Minuten. Die

Kompressions-/Dekompressionsraten betragen 1 Meter/Minute. Sowohl während der Kontroll- als auch der HBOT-Periode waren Lebensstil- und Ernährungsumstellungen sowie Medikamentenanpassungen nicht erlaubt.

Hautbiopsien

Hautproben von 5X5 mm wurden aus den postaurikulären Regionen durch eine 4mm Stanzbiopsietechnik nach Vorbereitung, Drapierung und örtlicher Betäubung entnommen. Die Biopsien wurden von einem ausgebildeten plastischen Chirurgen durchgeführt. Es wurde angenommen, dass der gewählte Bereich vor Sonneneinstrahlung geschützt ist, so dass die schädlichen Auswirkungen von Lichtalterung oder extrinsischer Hautalterung ausgeschlossen werden können und sich auf die intrinsischen Hautveränderungen konzentrieren. Die Teilnehmer wurden zu Studienbeginn, nach der dreimonatigen Kontrollperiode und 1-2 Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung einer Hautbiopsie unterzogen.

Verarbeitung und Färbung

Die Proben wurden in einer 4%igen Formaldehydlösung fixiert und paraffinisiert. Histologische Schnitte von 5 Mikrometer Breite wurden mit einem Mikrotom durchgeführt. Vor der Färbung wurden Paraffin-eingebettete Abschnitte deparaffinisiert und rehydriert. Die Verarbeitung und Färbung wurde von einem blind ausgebildeten Pathologietechniker durchgeführt. Alle Objektträger wurden mit einem Lionheart™ FX-Mikroskop aufgenommen. Die Schnitte wurden in zufälliger Reihenfolge unter verblindeten Bedingungen mit Licht- oder Fluoreszenzmikroskopie untersucht und bewertet. Proben mit minderwertiger spezifischer Färbung wurden nicht quantifiziert. Wichtig ist, dass Folien verblindet ausgewertet wurden und fehlende Parameter als Lücken anstelle von Zahlen ausgefüllt wurden.

Kollagenfasern färben

Die Trichromfärbung wurde mit dem Kit von Abcams (ab150686, ABCAM) durchgeführt. Kurz gesagt, die Abschnitte wurden eine Stunde lang in Bouins-Flüssigkeiten bei 56-64° C inkubiert und dann mit Wasser gewaschen. Als nächstes wurden die Abschnitte für fünf Minuten in Weigerts Eisenlösung überführt, gefolgt von einer Spülung mit Wasser und dann für 15 Minuten in saure Fuchsinlösung. Dann wurden Abschnitte mit destilliertem Wasser gespült und für 15 min in Phosphomolybdsäurelösung inkubiert, gefolgt von Anilinblau für 10 Minuten und 1% Essigsäure für 5 Minuten. Nach Fertigstellung wurden die Abschnitte dehydriert, in Xylol gereinigt und mit Entellan montiert.

Epidermis Schichtdicke

Die Dicke der Epidermis wurde digital (X200) mit der Gene5-Software, Bildanalyzesystem (BioTek), als Mikrometer (μm) berechnet. Die Epidermisdicke wurde fünfmal vom freien Hautrand bis zu den dermalen Papillen und dem epidermalen Rete-Kamm gemessen.

Papilläre Schichtdicke

Wie von Marcos-Garces et al. [6] beschrieben, wurden 5 repräsentative Messungen der papillären Dermisdicke mit der X100-Vergrößerung ausgewählt. Dies war möglich durch den Kontrast zwischen den dicken Kollagenbündeln, die die retikuläre Dermis integrieren, und den dünnen Kollagenbündeln, die die papilläre Dermis bilden.

Papillarschicht Kollagenfasern Dicke

Wie von Marcos-Garces et al. [6] beschrieben, wurde die Dicke von 15 Kollagenbündeln mit den X400-Vergrößerungsfotos gemessen, wobei das Bild vergrößert wurde, so dass die Grenzen der Bündel richtig erkannt werden konnten.

Bereich, der von Kollagen in der retikulären Schicht besetzt ist

Um die Dichte der Kollagenbündel innerhalb der retikulären Dermis zu bestimmen, wählten wir den von Kollagen eingenommenen Bereich in der X400-Vergrößerung der retikulären Dermis mit einem halbautomatischen Verfahren aus. In den Bildern wurde der Bereich, der der retikulären Dermis entspricht, manuell ausgewählt und die Dichte mit dem Confluence-Tool der Gene5-Software berechnet.

Dicke der Kollagenfasern der Retikularschicht

Die Dicke von 15 Kollagenbündeln wurde mit den X200-Vergrößerungsmikroskopen gemessen. Das Bild wurde manuell vergrößert, bis eine deutliche Visualisierung der Grenzen zwischen den Bündeln zu sehen war, wie von Marcos-Garces et al. beschrieben [6].

Elastische Fasern färben

Die Orcein-Färbung für elastische Fasern wurde mit dem dafür vorgesehenen Kit (1.07100.0025, SIGMA) durchgeführt. Kurz gesagt, die Abschnitte wurden 30 Minuten lang in Orceinlösung inkubiert, gefolgt von einer Hämatoxylinlösung für 30 Sekunden. Die Abschnitte wurden dann dehydriert, mit Xylol gereinigt und mit Entellan montiert.

Dicke und Länge elastischer Fasern der Schicht

Die Dicke und Länge von 15 elastischen Bündeln wurde mit X400-Vergrößerungsmikroskopen gemessen. Das Bild wurde manuell vergrößert, bis eine deutliche Visualisierung der Grenzen zwischen den Bündeln zu sehen war.

Bereich besetzt von Elastin in der retikulären Dermis

Die semiquantitative Schätzung der histochemischen Färbung wurde unabhängig voneinander von zwei blinden Forschern durchgeführt. Jeder Forscher analysierte fünf Bereiche pro Probe unter Lichtmikroskopie mit X400-Vergrößerung.

Die Elastinfaserdichte (%) innerhalb der retikulären Schicht wurde in jedem der fünf Bereiche ausgewertet und der Mittelwert berechnet. Die Elastin-Fragmentierung wurde von 1-3 bewertet, wobei 3 eine hohe Fragmentierung und 1 keine Fragmentierung darstellt.

Anzahl der seneszenten Zellen des Gewebes

Die Seneszenzbewertung wurde mittels Sudan Black B Färbung (SBB) durchgeführt, wie zuvor von Georgakopoulou et al. beschrieben [20]. Kurz wurde die frisch zubereitete SBB auf eine saubere Rutsche fallen gelassen. Das dehydrierte Gewebe wurde mit der Vorderseite nach unten auf den Tropfen SBB auf den Objektträger gelegt und 5 Minuten lang inkubiert. Der Schieber wurde vorsichtig angehoben und der SBB manuell von hinten und entlang des Objektträgers mit einem saugfähigen weichen Papier abgewischt. Die Gewebe wurden dann in 50% Ethanol eingebettet und in destilliertem Wasser gewaschen. Als nächstes wurden sie mit 0,1% Nuclear Fast Red (NFR) (SIGMA) für 10 min gegengefärbt und mit 40% Glycerin / Tris Buffered Saline (TBS) Montagemedium montiert.

Die Schnitte wurden in zufälliger Reihenfolge unter verblindeten Bedingungen mit Lichtmikroskopie untersucht und bewertet. Die Beurteilung der Seneszenz erfolgte durch Lipofuszin-Expression mit einer Punktzahl von 1-5, wobei 1 eine negative Färbung für Lipofuszin und 5 eine hohe positive Färbung war.

Anzahl der Blutgefäße im Gewebe

Die Beurteilung der Blutgefäße wurde wie folgt durchgeführt: Das Gewebe wurde einer Antigengewinnung mit 1 mM EDTA unterzogen, ergänzt mit 0,05% Tween 20, pH 8,0 für 40 min bei 95-100 ° C. Nach dem Blockieren mit 5% normalem Pferdeserum für 1 Stunde bei RT wurden die Abschnitte über Nacht bei 31° C mit primärem Anti-CD1-Antikörper (R&D Systems 40:4) inkubiert, gefolgt von einem sekundären Antikörper gegen Ziegen gegen Esel (ABCAM 1:200) für eine Stunde bei RT. Die Abschnitte wurden dann mit Fluorosheild-Montagemedium mit DAPI (ab104139, ABCAM) montiert. Die Kontrollproben wurden nur dem sekundären Antikörper ausgesetzt, um eine unspezifische Färbung auszuschließen.

Gefärbte Objektträger wurden mit dem Lionheart™ FX Automated Fluorescent Microscope für Fluoreszenz abgebildet. Für jeden Abschnitt wurden drei zufällige Felder bei X20-Vergrößerung erfasst. Die Blutgefäße wurden gezählt und die mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) gemessen. Darüber hinaus wurde die Gesamtoberfläche aller Blutgefäße berechnet, indem die beiden Durchmesser jedes Gefäßes gemittelt und mit der Gesamtzahl der Blutgefäße im gleichen ROI multipliziert wurden.

Statistische Analyse

Sofern nicht anders angegeben, wurden kontinuierliche Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) ausgedrückt. Die Normalverteilung für alle Variablen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test getestet. Eine Einweg-ANOVA wurde durchgeführt, um Variablen zwischen und innerhalb der drei Gruppen zu Studienbeginn zu vergleichen.

Kategoriale Daten werden in Zahlen und Prozentsätzen ausgedrückt und durch Chi-Quadrat-Tests verglichen. Univariate Analysen wurden mit Chi-Quadrat/Fishers exaktem Test durchgeführt, um signifikante Variablen zu identifizieren ($P < 0,05$).

Um die Auswirkungen von HBOT zu bewerten, wurde ein ANOVA-Modell mit wiederholten Messungen verwendet, um den Haupteffekt innerhalb des Probanden zu testen. Post-hoc-Tests an den Mittelwerten wurden durchgeführt, um Zeitunterschiede unter Verwendung von gepaarten t-Tests mit einer Bonferroni-Korrektur zu testen.

Die Nettoeffektgröße wurde durch Subtraktion der Cohen-D-Effektgröße der Kontrollperiode (Kontrollbasislinie) von der HBOT-Periode (HBOT-Kontrolle) der Cohen-D-Effektgröße berechnet.

BEFUND

Von der Kohorte von 70 Teilnehmern der Studie zur normal alternden Bevölkerung gaben dreizehn Patienten ihre Zustimmung zu Hautbiopsien. Alle dreizehn Patienten absolvierten drei Biopsien (Baseline, dreimonatige Kontrollperiode und Post-HBOT). Nur Männer gaben ihre Zustimmung und ihr Durchschnittsalter betrug $68,07 \pm 2,5$ Jahre. Die Baseline-Merkmale der Patienten sind zusammengefasst in [Tabelle 1](#).

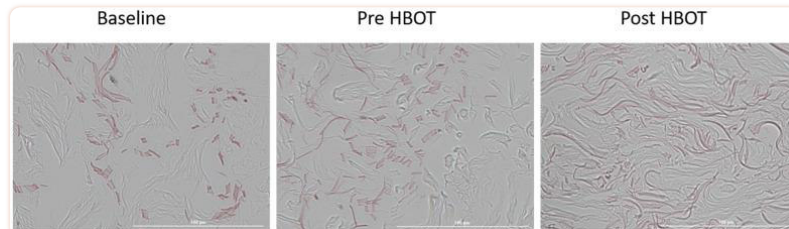
Tabelle 1

Baseline-Merkmale.

	HBOT
N	13
Alter (Jahre)	68,07±2,5
Männer	13 (100%)
Chronische Erkrankungen	
Basalzellkarzinom der Haut	3 (23.0%)
Vorhofflimmern	0
Hypothyreose	0
Obstruktive Schlafapnoe	0
Asthma	1 (7.6%)
BPH	2 (15.3%)
GERD	1 (7.6%)
Osteoporose	0
Rheumatische Arthritis	0
Arthrose	1 (7.6%)
Zuckerkrankheit	2 (15.3%)
Hypertonie	4 (30.7%)
Dyslipidämie	8 (61.5%)
Ischämische Herzkrankheit	4 (30.7%)
Geschichte des Rauchens	6 (46.1%)
Chronische Medikamente	
Anti-Aggregation	5 (38.4%)
ACE-Hemmer/ARB-Blocker	5 (38.4%)
Betablocker	4 (30.7%)
Kalziumblocker	3 (23.0%)
Alpha-Blocker	3 (23.0%)
Diuretika	0
Statine	8 (61.5%)
Orale hypoglykämische	2 (15.3%)
Bisphosphonate	0
Protonenpumpenhemmer	2 (15.3%)
Hormone	0
Benzodiazepine	2 (15.3%)
----	----



Elastische Fasern wurden mittels Orcin-Färbung bewertet. Es gab keine signifikanten Veränderungen in der Länge der elastischen Fasern nach der Kontrollperiode ($6,94 \pm 1,45$ vs. $5,83 \pm 1,59$, $p=0,091$). Nach HBOT gab es eine signifikante Zunahme der Faserlänge auf $14,25 \pm 4,31$ ($p < 0,0001$, Effektgröße=2,71, [Tabelle 1](#) und [Abbildung 1](#)). Darüber hinaus gab es eine signifikante Abnahme der Fragmentierung der Fasern nach HBOT (90% vs. 10% hohe Fragmentierung, $p=0,012$, [Tabelle 1](#)). Es wurden keine Veränderungen in der Dichte oder Dicke der elastischen Fasern festgestellt ([Tabelle 2](#)).



[Abbildung 1](#)

Elastische Faserveränderungen. Nach HBOT gab es einen signifikanten Anstieg der elastischen Faserzahlen und eine signifikante Abnahme ihrer Fragmentierung.

Tabelle 2

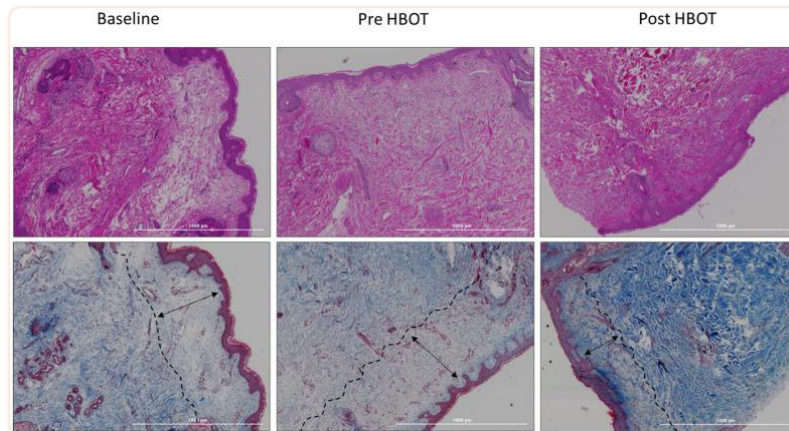
Elastische und Kollagenfasern verändern sich.

	Grundlinie	Steuerung	Nach HBOT	Wiederholte Messungen Sig.	Baseline - Steuerung Sig.	Steuerung - HBOT Sig.
Elastische Fasern						
Länge (µm) (N=11)	6,94±1,45	5,83±1,59	14,25±4,31	<0,0001	0.091	<0,0001
Dicke (µm) (N=11)	2,51±0,99	2,44±0,66	2,20±0,24	0.48	0.812	0.286
Dichte (%) (N=11)	80,5±11,89	75,5±19,21	78,5±11,31	--	0,863 (W)	0,952 (W)
Fragmentierung (N=11)				0.012		
Niedrig	0	0	3 (30%)			
Mittel	1 (10%)	4 (40%)	5 (50%)			
Hoch	9 (90%)	6 (60%)	2 (10%)			
Kollagenfasern						
Dichte (%) (N=12)	67,8±10,9	67,9±8,6	76,6±23,15	0.001	0.984	<0,001
Faserdicke in Papillarschicht (µm) (N=11)	2,81±0,83	2,63±0,42	3,02±0,79	0.421	0.570	0.156
Faserdicke in der retikulären Schicht (µm) (N=11)	5,21±1,19	4,98±1,40	5,95±1,52	0.261	0.730	0.100
Papilläre Schichtdicke (µm) (N=11)	133,22±22,42	125,64±35,18	106,60±31,01	0.007	0.395	0.009
Epidermisdicke (µm) (N=11)	55,88±9,19	58,21±12,32	57,56±14,20	0.838	0.645	0.871

Kollagenfasern

Die Kollagenfasern wurden mittels Trichrom-Färbung bewertet. Es gab keine Veränderungen in der Kollagenfaserdichte nach der Kontrolle (67,84±10,98 vs. 67,90±8,62, p=0,984) mit einem signifikanten Anstieg nach HBOT (76,61±9,52, p<0,0001, Effektstärke=1,10). Darüber hinaus gab es keine Veränderungen der papillären Schichtdicke nach der Kontrollperiode (133,22±22,42 vs. 125,64±35,18, p=0,395), während eine signifikante Abnahme nach HBOT

($106,60 \pm 31,01$, $p=0,009$, Effektgröße=0,61) ([Tabelle 2](#) und [Abbildung 2](#)). Es wurden keine signifikanten Veränderungen der Kollagenfaserdicke sowohl in papillären als auch in retikulären Schichten gezeigt ([Tabelle 2](#)). Auch die Schichtdicke der Epidermis änderte sich nicht so gut ([Tabelle 2](#)).



[Abbildung 2](#)

Papilläre Schichtdicke ändert sich. Nach HBOT kam es zu einer signifikanten Abnahme der papillären Schichtdicke.

Blutgefäße

Endothelzellen wurden mittels CD31-Färbung ausgewertet. Weder bei der CD31-Intensitätsfärbung ($393,63 \pm 167,83$ vs. $339,45 \pm 301,63$, $p=0,521$) noch bei der Gefäßanzahl ($24,00 \pm 15,72$ vs. $23,70 \pm 10,28$, $p=0,943$) nach dem Kontrollzeitraum ([Tabelle 3](#)). Es gab einen signifikanten Anstieg der CD31-Intensität ($625,81 \pm 394,29$, $p=0,04$, Effektgröße=1,00) und der Anzahl der Gefäße ($33,40 \pm 12,28$, $p=0,02$, Effektgröße=0,84) nach HBOT ([Tabelle 3](#) und [Abbildung 3](#)).

Tabelle 3

Blutgefäße und Seneszenzzellen verändern sich.

	Grundlinie	Steuerung	Nach HBOT	Wiederholte Messungen Sig.	Baseline - Steuerung Sig.	Steuerung - HBOT Sig.
Blutgefäße (N=10)						
CD31 Intensität	393,63±167,83	339,45±301,63	625,81±394,29	0.044	0.521	0.040
Zählen	24,00±15,72	23,70±10,28	33,40±12,28	0.039	0.943	0.020
Seneszenz (N=11)	3,14±1,06	3,13±1,10	2,48±1,23	0.016	0.956	0.033

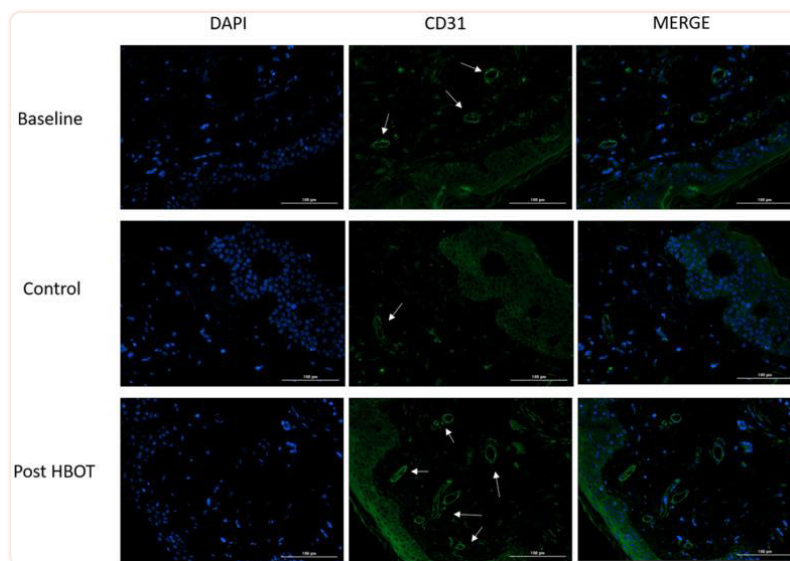
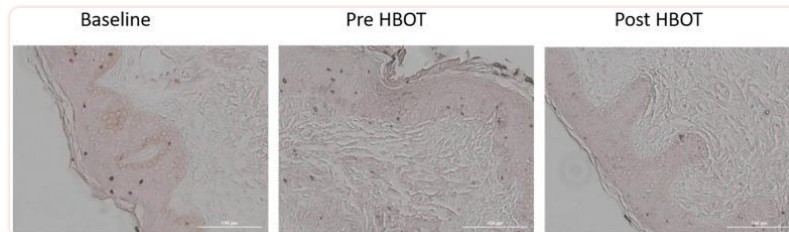


Figure 3

Blood vessels changes. Following HBOT, there was a significant increase in tissue blood vessels. Left column: DAPI staining for intact cells evaluation; middle column: CD31 staining of endothelial cells; right column: merging of DAPI and CD31.

Senescence cells

Tissue senescent cells were evaluated using the lipofuscin staining method. No changes were noted in senescent cells following the control period (3.14 ± 1.06 vs. 3.13 ± 1.10 , $p=0.956$) (Table 3). There was a significant decrease in tissue senescent cells (2.48 ± 1.23 , $p=0.033$) (Table 3 and Figure 4) post-HBOT.



[Figure 4](#)

Senescence cells changes. Following HBOT, there was a significant decrease in number of tissue senescent cells.

Safety

Out of the 13 participants, two side effects were reported. One patient had a local infection at the biopsy site which was treated with a three-day oral antibiotics course. Another patient suffered from moderate barotrauma to the ear which was treated conservatively with complete resolution.

DISCUSSION

The current study demonstrates, for the first time, that 60 daily HBOT sessions decreased papillary dermis thickness, increased elastic fiber length and stability and collagen fibers density with a large effect size in a healthy elderly cohort. Moreover, HBOT beneficially impacted on both the number of blood vessels and senescent cells. This is the first human study that demonstrates that a therapeutic intervention can reduce the number of senescent cells at the tissue level.

Die Hautalterung beginnt von Geburt an und wird sowohl durch intrinsische als auch durch extrinsische Faktoren induziert. Wir konzentrierten uns auf die intrinsische Alterung, indem wir Hautbiopsien aus einem lichtgeschützten Bereich erhielten. Die intrinsische physiologische Alterung umfasst den sogenannten klassischen Alterungsprozess, der erhöhte seneszente Zellen (Fibroblasten, Melanozyten) und Verlust/Abbau der Mikrozirkulation umfasst, zusätzlich zu Epidermisverdünnung, Dermisverdünnung mit erhöhter Papillarschichtdicke, verminderter Kollagenablagerung, elastischer Faserverkürzung und -abbau [3]. Diese zugängliche Hautbiopsiemethode ermöglichte es uns, die Wirkung von HBOT auf Gewebeebene besser zu verstehen. Wie in dieser Studie gezeigt, hatte HBOT signifikante Alterungsmodulationseffekte, indem es seneszente Zellen verringerte, Angiogenese induzierte und die elastische Faserlänge und -stabilität sowie die Kollagendichte erhöhte.

Verschiedene Modelle wurden vorgeschlagen, um die molekularen Grundlagen für die Hautalterung basierend auf den Kennzeichen des Alterns zu erklären, einschließlich zellulärer Seneszenz, Verlust von Telomeren, DNA-Mutationen, mitochondrialer Dysfunktion, oxidativem Stress, chronischen Entzündungen und anderen [21]. In den letzten zehn Jahren haben sowohl präklinische als auch klinische Studien gezeigt, dass HBOT auf viele dieser Alterskennzeichen abzielen kann. HBOT kann die mitochondriale Funktion und den Zellstoffwechsel verbessern,

Entzündungsreaktionen reduzieren, Apoptose reduzieren, oxidativen Stress lindern und bei der Einleitung oder Erleichterung der Angiogenese helfen [22]. Obwohl erwartet werden kann, dass HBOT signifikanten oxidativen Stress induziert, wurde gezeigt, dass nur eine einzige hyperoxische Exposition die ROS-Erzeugung akut erhöht, während wiederholte Expositionen eine Antioxidans/Scavenger-Reaktion auslösen und mit normalisierten ROS-Spiegeln schützend werden [18].

In der aktuellen Studie haben wir uns auf zwei der Mechanismen von HBOT konzentriert: Angiogenese und reduzierte Zellseneszenz. Eine verminderte Gewebedurchblutung oder blutige Versorgung wurde mit Hautalterung in Verbindung gebracht [7]. In unserer Studie induzierte HBOT die Angiogenese mit erhöhten dermalen Blutgefäßen. Die Ergebnisse korrelieren mit unseren früheren Studien, die zeigen, dass HBOT die Angiogenese in ischämischen nicht heilenden Wunden und im alternden Gehirn induzieren kann [23–25]. Unser HBOT-Protokoll nutzt die Effekte, die durch wiederholte intermittierende hyperoxische Expositionen, das sogenannte hyperoxische hypoxische Paradoxon, induziert werden [14–17]. Diese intermittierenden hyperoxischen Expositionen induzieren physiologische Reaktionen, die während der Hypoxie auftreten. Somit induziert HBOT die Freisetzung der Transkriptionsfaktoren, die als hypoxisch induzierte Faktoren (HIFs) bezeichnet werden, und erhöht deren Stabilität und Aktivität. HIF-1 α und HIF-2 α modulieren wiederum die Freisetzung des angiogenen Faktors Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). VEGF gilt als Hauptregulator der Angiogenese und induziert die Migration von Vorläuferendothelzellen aus dem Knochenmark in das Kreislaufsystem, die Rekrutierung von Endothelzellen aus bestehenden Blutgefäßen und deren Differenzierung in neu gebildete Blutgefäße [14–17]. Die HBOT-induzierte Angiogenese kann einen signifikanten Einfluss auf die Lichtalterung und die extrinsische Hautalterung haben, wenn Blutgefäße aufgrund von UV- und toxischen Expositionen stärker beeinträchtigt sind. Die aktuelle Studie bewertete jedoch keine lichtexponierte Haut.

Zweitens ist die intrinsische Hautalterung mit der Zellseneszenz verbunden, bei der der Zellzyklus von Fibroblasten, Melanozyten und anderen Zellen gestoppt wird. Zu den Haupttreibern der Seneszenz zählen die Telomerverkürzung [26] sowie andere nicht-telomere DNA-Schäden [27]. Die Ansammlung von alternden Zellen mit zunehmendem Alter spiegelt entweder eine Zunahme der Bildung dieser Zellen und/oder eine Abnahme ihrer Clearance wider, was wiederum den Schaden verschlimmert und zur Alterung beiträgt [27]. In der aktuellen Studie induzierte HBOT eine signifikante Abnahme / Clearance der Zellseneszenz im Vergleich zu den stabilen Niveaus der Zellseneszenz zu Studienbeginn und nach einer Kontrollperiode. In unserer früheren Arbeit haben wir gezeigt, dass HBOT eine periphere Blutzellclearance zusammen mit einer Telomerverlängerung induziert [19]. Beide unterstützen ähnliche Effekte auf senescente Gewebezellen wie die Haut.

HBOT wird seit Jahrzehnten als therapeutische Modalität für nicht heilende Wunden, kompromittierte Hauttransplantate und -lappen, schwere Hautinfektionen, nekrotisierende Weichteilinfektionen, Verbrennungen, Quetschsyndrom und andere akute Ischämieverletzungen eingesetzt [28]. In jüngster Zeit wurde es als Vorkonditionierung vor ästhetischen Operationen vorgeschlagen [29]. Nach unserem besten Wissen ist dies jedoch die erste Studie, die ihre Auswirkungen auf die typische alternde Haut untersucht.

Derzeit werden viele Interventionen untersucht, die genetisch oder pharmakologisch (senolytische Medikamente) auf Hautalterungsmerkmale abzielen. Dazu gehören Antioxidantien, Stammzelltherapie, Retinoide, Hormone, Diäten, entzündungshemmende Mittel,

Anti-Progerie-Strategien, Telomermodifikationen und andere [3]. Die meisten dieser Interventionen haben kaum Beweise, die ihre Behauptungen mit begrenzter Wirkung stützen [3]. Darüber hinaus stammen die meisten Beweise aus Tiermodellen und warten auf Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertungen beim Menschen. Insbesondere topische Retinoide haben eine erhöhte Epidermisdicke gezeigt [3]. Die aktuelle Studie schlägt eine nicht-pharmakologische Methode zur Entfernung alternder Zellen vor. Zum ersten Mal beim Menschen zeigte eine therapeutische Intervention eine tatsächliche Reduktion der Anzahl alternder Zellen auf Gewebeebene.

Einschränkungen der Studie: Die aktuelle Studie hat mehrere Einschränkungen und Stärken zu berücksichtigen. Zunächst sollte der begrenzte Stichprobenumfang berücksichtigt werden. Zweitens fehlte eine separate Placebogruppe. Die Patienten führten jedoch nach einer Kontrollperiode zum Vergleich eine zweite Biopsie durch und die Biopsieanalyse wurde verblindet durchgeführt. Drittens wurde die Haut nicht klinisch bewertet und bewertet. Viertens wurden HBOT-Effekte auf die Lichtalterung nicht bewertet. Fünftens bewerteten wir zwei HBOT-bezogene Mechanismen, Angiogenese und seneszente Zellclearance, jedoch können andere Mechanismen zur Umkehrung der Hautalterung im Spiel sein und wurden nicht bewertet. Schließlich umfasste unser Protokoll 60 Sitzungen mit 100% Sauerstoff bei 2 ATA, einschließlich drei Luftpausen während jeder Sitzung, um das hyperoxische hypoxische Paradoxon zu nutzen und das Risiko einer Sauerstofftoxizität zu minimieren. Wir schlagen vor, dass sowohl innerhalb der Sitzung als auch zwischen den Sitzungen hyperoxisch-hypoxische / relative hypoxische Expositionen die diskutierte Kaskade beeinflussen; Das derzeitige Versuchsdesign kann jedoch nicht jede Komponente einzeln bewerten. Darüber hinaus ist die Dosis-Wirkungs-Kurve in Bezug auf den angelegten Druck, die Zeit und die Anzahl der HBOT-Expositionen und ihre Beziehung zur HIF-Expression und den damit verbundenen reversen Alterungseffekten immer noch nicht vollständig verstanden, und weitere Studien sind erforderlich, um die optimalen HBOT-Protokolle zu finden.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie zum ersten Mal beim Menschen, dass HBOT pathophysiologische Alterungseffekte auf der Haut gesund alternder Erwachsener signifikant modulieren kann. Zu den demonstrierten Mechanismen gehören die Angiogenese und die Clearance alternder Zellen.

BESTÄTIGUNGEN

Wir danken Dr. Mechael Kanovsky für die Bearbeitung dieses Manuskripts.

Fußnoten

Beigetragen von

AUTORENBEITRÄGE: Alle Autoren trugen wesentlich zur Vorbereitung dieses Manuskripts bei. HA, ES waren für das Protokolldesign verantwortlich. HA, ZY, BY, ES, DKM waren für die Rekrutierung der Patienten verantwortlich. HA, DKM, ZY, BY, SE, LG, FG, LE, PN, DK, FM waren für die Datenerfassung verantwortlich. HY, MS, HP, GH, AZ waren für die Laborarbeit verantwortlich. HA, HY, CM und ES waren für die Datenanalyse verantwortlich. Alle Autoren interpretierten die Daten. HA, HY, CM und ES schrieben das Manuskript. Alle Autoren überarbeiteten und finalisierten das Manuskript.

INTERESSENKONFLIKTE: AH, ES, BY, ZY arbeiten für AVIV Scientific LTD. ES ist Aktionär von AVIV Scientific LTD.

FINANZIERUNG: Die Studie wurde durch ein Forschungsstipendium des Sagol-Netzwerks für Neurowissenschaften finanziert, das von Herrn Sami Sahol gegründet wurde.

REFERENZEN

1. Passos JF, von Zglinicki T. Mitochondrien, Telomere und Zellseneszenz. *Exp Gerontol.* 2005; 40:466–72. 10.1016/j.exger.2005.04.006 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Callaghan TM, Wilhelm KP. Ein Überblick über das Altern und eine Untersuchung klinischer Methoden zur Beurteilung alternder Haut. Teil I: Zelluläre und molekulare Perspektiven der Hautalterung. *Int J Cosmet Sci.* 2008; 30:313–22. 10.1111/j.1468-2494.2008.00454.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Zhang S, Duan E. Kampf gegen die Hautalterung: Der Weg von der Bank zum Krankenbett. *Zelltransplantation.* 2018; 27:729–38. 10.1177/0963689717725755 [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Makrantonaki E, Zouboulis CC, William J, Cunliffe Scientific Awards. Eigenschaften und Pathomechanismen endogen gealterter Haut. *Dermatologie.* 2007; 214:352–60. 10.1159/000100890 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Hautalterung. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:873–84. 10.1111/j.1468-3083.2010.03963.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Marcos-Garcés V, Molina Aguilar P, Bea Serrano C, García Bustos V, Benavent Seguí J, Ferrández Izquierdo A, Ruiz-Saurí A. Altersbedingte dermale Kollagenveränderungen während der Entwicklung, Reifung und Alterung - eine morphometrische und vergleichende Studie. *J Anat.* 2014; 225:98–108. 10.1111/joa.12186 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Gunin AG, Petrov VV, Vasil'eva OV, Golubtsova NN. [Blutgefäße in der menschlichen Dermis während des Alterns]. *Adv Gerontol.* 2014; 27:54-61 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Scioli MG, Bielli A, Arcuri G, Ferlosio A, Orlandi A. Alterung und Mikrovaskulatur. *Vasc-Zelle.* 2014; 6:19. 10.1186/2045-824X-6-19 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Klinische Auswirkungen der Hautalterung: Hauterkrankungen bei älteren Menschen. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10:73-86 10.2165/00128071-200910020-00001 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Chung JH, Hanft VN, Kang S. Alterung und Lichtalterung. *J Clin Acad Dermatol.* 2003; 49:690–97. 10.1067/s0190-9622(03)02127-3 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Kligman LH. Photoaging. Manifestationen, Prävention und Behandlung. *Clin Geriatr Med.* 1989; 5:235–51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Bonta M, Daina L, Muțiu G. Der Alterungsprozess spiegelt sich in histologischen Veränderungen der Haut wider. *Rom J Morphol Embryol.* 2013; 54:797–804. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Vandiver AR, Hogan SR. Alternde Haut und nicht-chirurgische Verfahren: ein grundlegender wissenschaftlicher Überblick. *Plastische und ästhetische Forschung.* 2020; 7:63. 10.20517/2347-9264.2020.159 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Cimino F, Balestra C, Germonpré P, De Bels D, Tillmans F, Saija A, Speciale A, Virgili F. Gepulster hoher Sauerstoff induziert eine hypoxische Reaktion in menschlichen Nabelschnurendothelzellen und beim Menschen. *J Appl Physiol (1985).* 2012; 113:1684–89. 10.1152/jappphysiol.00922.2012 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

15. Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, Kashif A, Liu ZJ, Ylä-Herttuala S, Brismar K, Velazquez O, Catrina SB. Die hyperbare Sauerstofftherapie aktiviert den hypoxie-induzierbaren Faktor 1 (HIF-1), der zu einer verbesserten Wundheilung bei diabetischen Mäusen beiträgt. *Wundreparatur Regen*. 2015; 23:98-103 10.1111/wrr.12253 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, Moore JS, Hunt TK, Hauer-Jensen M, Velazquez OC, Thom SR. Hyperbarer Sauerstoff stimuliert das Wachstum und die Differenzierung vaskulogener Stammzellen *in vivo*. *J Appl Physiol (1985)*. 2009; 106:711–28. 10.1152/jappphysiol.91054.2008 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Yang Y, Wei H, Zhou X, Zhang F, Wang C. Hyperbarer Sauerstoff fördert die Proliferation neuraler Stammzellen durch Aktivierung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors / extrazellulärer signalregulierter Kinase-Signalisierung nach traumatischer Hirnverletzung. *Neuroreport*. 2017; 28:1232-38 10.1097/WNR.0000000000000901 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Hadanny A, Efrati S. Das hyperoxisch-hypoxische Paradoxon. *Biomoleküle*. 2020; 10:958. 10.3390/biom10060958 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R, Daniel-Kotovsky M, Catalogna M, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenyas K, Friedman M, Zemel Y, Bechor Y, Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie erhöht die Telomerlänge und verringert die Immunseneszenz in isolierten Blutzellen: eine prospektive Studie. *Altern (Albany NY)*. 2020; 12:22445–56. 10.18632/aging.202188 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Georgakopoulou EA, Tsimaratou K, Evangelou K, Fernandez Marcos PJ, Zoumpourlis V, Trougakos IP, Kletsas D, Bartek J, Serrano M, Gorgoulis VG. Spezifische Lipofuszin-Färbung als neuartiger Biomarker zum Nachweis replikativer und stressinduzierter Seneszenz. Eine Methode, die in kryokonservierten und archivierten Geweben anwendbar ist. *Altern (Albany NY)*. 2013; 5:37-50 10.18632/aging.100527 [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ. Molekulare Aspekte der Hautalterung. *Maturitas*. 2011; 69:249–56. 10.1016/j.maturitas.2011.04.011 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Hadanny A, Efrati S. Sauerstoff - ein limitierender Faktor für die Erholung des Gehirns. *Crit Care*. 2015; 19:307. 10.1186/s13054-015-1034-2 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Hadanny A, Daniel-Kotovsky 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](#)]
24. 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](#)]
25. Tal S, Hadanny A, Berkovitz N, Sasson E, Ben-Jacob E, Efrati S. Hyperbarer Sauerstoff kann die Angiogenese bei Patienten mit längerem Post-Gehirnerschütterungssyndrom aufgrund einer traumatischen Hirnverletzung induzieren. *Restor Neurol Neurosci*. 2015; 33:943–51. 10.3233/RNN-150585 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE. Verlängerung der Lebensdauer durch Einführung von Telomerase in normale menschliche Zellen. *Wissenschaft*. 1998; 279:349–52. 10.1126/science.279.5349.349 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Die Kennzeichen des Alterns. *Zelle*. 2013; 153:1194–217. 10.1016/j.cell.2013.05.039 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Fife CE, Eckert KA, Carter MJ. Ein Update zur angemessenen Rolle von hyperbarem Sauerstoff: Indikationen und Evidenz. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 138:107S–16S. 10.1097/PRS.0000000000002714 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

29. Friedman T, Menashe S, Landau G, Sherf M, Wisner I, Seligman Y, Friedman M, Hadanny A, Efrati S, Heller L. Hyperbare Sauerstoffvorkonditionierung kann postabdominoplastische Komplikationen reduzieren: Eine retrospektive Kohortenstudie. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019; 7:E2417. 10.1097/GOX.0000000000002417 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]