



[Altern \(Albany NY\)](#). 2020. November 30; 12(22): 22445–22456.
Online veröffentlicht 2020 Nov 18. doi: [10.18632/aging.202188](https://doi.org/10.18632/aging.202188)

PMCID: PMC7746357
PMID: [33206062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33206062/)

Hyperbare Sauerstofftherapie erhöht die Telomerlänge und verringert die Immunseneszenz in isolierten Blutzellen: eine prospektive Studie

[Yafit Hachmo](#),^{1,*} [Amir Hadanny](#),^{2,3,4,*} [Ramzia Abu Hamed](#),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](#)^{1,2,3,5}

Abstrakt

Einleitung: Das Altern ist durch den fortschreitenden Verlust der physiologischen Kapazität gekennzeichnet. Auf zellulärer Ebene sind zwei Schlüsselkennzeichen des Alterungsprozesses die Verkürzung der Telomerlänge (TL) und die zelluläre Seneszenz. Wiederholte intermittierende hyperoxische Expositionen unter Verwendung bestimmter HBOT-Protokolle (Hyperbare Sauerstofftherapie) können regenerative Effekte hervorrufen, die normalerweise während der Hypoxie auftreten. Ziel der aktuellen Studie war es zu evaluieren, ob HBOT TL und senescente Zellkonzentrationen in einer normalen, nicht-pathologischen, alternden erwachsenen Bevölkerung beeinflusst.

Methoden: Fünfunddreißig gesunde, unabhängig lebende Erwachsene im Alter von 64 Jahren und älter wurden aufgenommen, um 60 tägliche HBOT-Expositionen zu erhalten. Vollblutproben wurden zu Studienbeginn, am 30.^{heit} und 60.^{heit} und 1-2 Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung. Die Länge und Seneszenz der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) wurden bewertet.

Ergebnisse: Die Telomerenlänge von T-Helfern, T-zytotoxischen, natürlichen Killer- und B-Zellen stieg nach HBOT signifikant um über 20% an. Die signifikanteste Veränderung wurde in B-Zellen beobachtet, die bei den 30.^{heit} Sitzung, 60.^{heit} Session und Post HBOT um 25,68% ±40,42 (p=0,007), 29,39%±23,39 (p=0,0001) bzw. 37,63%±52,73 (p=0,007).

Die Zahl der alternden T-Helfer ging signifikant um -37,30%±33,04 nach HBOT zurück (P<0,0001). Die prozentualen T-zytotoxischen seneszenten Zellen sanken signifikant um -10,96%±12,59 (p=0,0004) nach HBOT.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass HBOT signifikante senolytische Effekte induzieren kann, einschließlich einer signifikanten Erhöhung der Telomerlänge und der Clearance alternder Zellen in den alternden Populationen.

Schlüsselwörter: Telomere, Seneszenz, Alterung, hyperbarer Sauerstoff, Länge





Das Altern kann durch den fortschreitenden Verlust der physiologischen Integrität gekennzeichnet sein, was zu Funktionsstörungen und Anfälligkeit für Krankheiten und Tod führt. Diese biologische Verschlechterung gilt als Hauptrisikofaktor für Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Alzheimer. Auf zellulärer Ebene gibt es zwei wesentliche Kennzeichen des Alterungsprozesses: die Verkürzung der Telomerlänge und die zelluläre Seneszenz [1].

Telomere sind Tandemnukleotidwiederholungen am Ende der Chromosomen, die die genomische Stabilität aufrechterhalten. Telomere verkürzen sich während der Replikation (Mitose) aufgrund der inhärenten Unfähigkeit, den Endteil des zurückgebliebenen DNA-Strangs vollständig zu replizieren [2]. Die Telomerlänge (TL), die zwischen 4 und 15 Kilobasen misst, verkürzt sich allmählich um ~20-40 Basen pro Jahr und ist mit verschiedenen Krankheiten, geringer körperlicher Leistungsfähigkeit und kortikaler Ausdünnung des Gehirns verbunden [3-5]. Wenn TL eine kritische Länge erreicht, können sich Zellen nicht replizieren und gehen zur Seneszenz oder zum programmierten Zelltod über [6]. Goglin et al. zeigten, dass Erwachsene mit kürzeren TLs erhöhte Sterblichkeitsraten aufweisen [7]. Verkürzte TLs können ein direkt vererbtes Merkmal sein, aber mehrere Umweltfaktoren wurden auch mit der Verkürzung von TL in Verbindung gebracht, darunter Stress, mangelnde körperliche Ausdaueraktivität, übermäßiger Body-Mass-Index, Rauchen, chronische Entzündungen, Vitaminmangel und oxidativer Stress [2, 8, 9].

Zelluläre Seneszenz ist ein Stillstand des Zellzyklus, der durch Telomerverkürzung [10] sowie andere alterungsassoziierte Reize unabhängig von TL wie nicht-telomerische DNA-Schäden verursacht werden kann [1]. Der Hauptzweck der Seneszenz besteht darin, die Vermehrung geschädigter Zellen zu verhindern, indem ihre Ausscheidung über das Immunsystem ausgelöst wird. Die Ansammlung von alternden Zellen mit dem Altern spiegelt entweder eine Zunahme der Bildung dieser Zellen und/oder eine Abnahme ihrer Clearance wider, was wiederum den Schaden verschlimmert und zum Altern beiträgt [1].

Eine wachsende Zahl von Forschungen hat mehrere pharmakologische Wirkstoffe gefunden, die die Telomerverkürzungsraten reduzieren können [11, 12]. Mehrere Lebensstil-Interventionen, einschließlich Ausdauertraining, Diäten und Nahrungsergänzungsmittel, die auf den Zellstoffwechsel und oxidativen Stress abzielen, haben relativ geringe Auswirkungen (2-5%) auf TL berichtet.³ [2, 8, 9].

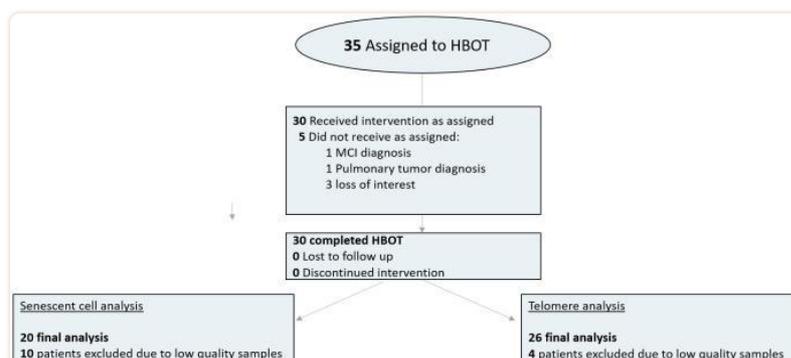
Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) verwendet 100% Sauerstoff in einem Umgebungsdruck, der höher ist als eine absolute Atmosphäre (ATA), um die Menge an Sauerstoff zu erhöhen, die im Körpergewebe gelöst ist. Wiederholte intermittierende hyperoxische Expositionen unter Verwendung bestimmter HBOT-Protokolle können physiologische Effekte hervorrufen, die normalerweise während der Hypoxie in einer hyperoxischen Umgebung auftreten, das sogenannte hyperoxisch-hypoxische Paradoxon [13-16]. Darüber hinaus wurde kürzlich gezeigt, dass HBOT kognitive Verbesserungen bei gesunden alternden Erwachsenen über Mechanismen mit regionalen Veränderungen im zerebralen Blutfluss induzieren kann [17]. Auf zellulärer Ebene wurde gezeigt, dass HBOT die Expression von Hypoxie-induziertem Faktor (HIF), vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) und

Sirtuin (SIRT), Stammzellproliferation, mitochondrialer Biogenese, Angiogenese und Neurogenese induzieren kann [18]. Bisher hat jedoch keine Studie die Auswirkungen von HBOT auf TL und seneszente Zellakkumulation untersucht.

Ziel der aktuellen Studie war es zu evaluieren, ob HBOT die TL- und seneszenzähnliche T-Zell-Population bei alternden Erwachsenen beeinflusst.

BEFUND

Fünfunddreißig Personen wurden HBOT zugewiesen. Fünf Patienten schlossen die Ausgangsuntersuchungen nicht ab und wurden ausgeschlossen. Alle 30 Patienten, die die Baseline-Bewertungen abgeschlossen hatten, schlossen die Interventionen ab. Aufgrund der geringen Qualität der Blutproben (geringe Zellzahl oder Technikerfehler) wurden vier Patienten von der Telomeranalyse und 10 Patienten von der seneszenten Zellanalyse ([Abbildung 1](#)). Die Baseline-Merkmale und der Vergleich der Kohorten nach Ausschluss der Patienten sind in [Tabelle 1](#). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen ([Tabelle 1](#)).



[Abbildung 1](#)

Patientenflussdiagramm.

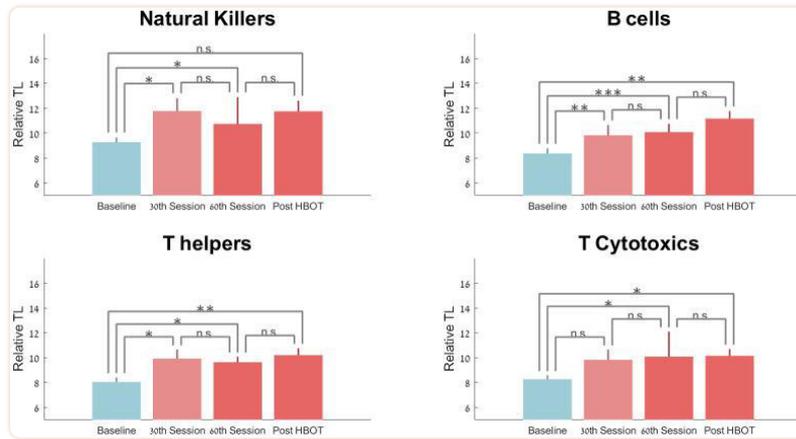
Tabelle 1

Baseline-Merkmale.

	HBOT	Telomeranalyse	Seneszenzanalyse	p-Wert
N	30	25 (83.3%)	20 (66.6%)	
Alter (Jahre)	68.41±13.2	67.56±14.35	66.70±16.00	0.917
BMI	26.77±3.20	26.89±3.34	27.14±3.81	0.946
Männer	16 (53.3%)	13 (52.0%)	10 (50.0%)	0.987
Frauen	14 (47.7%)	12 (48.0%)	10 (50.0%)	0.987
Komplettes Blutbild				
Hämoglobin	6.33±1.25	6.57±1.15	6.58±1.29	0.707
Weiße Blutkörperchen	14.02±1.40	13.92±1.35	13.97±1.49	0.969
%PBMC	39.96±6.75	39.25±6.64	38.59±6.63	0.774
Blutplättchen	239.87±1.39	244.08±43.0	254.05±41.4	0.559
Chronische Erkrankungen				
Vorhofflimmern	4 (13.3%)	4 (16.0%)	2 (10.0%)	0.841
Hypothyreose	4 (13.3%)	4 (16.0%)	3 (15.8%)	0.956
Obstruktive Schlafapnoe	4 (13.3%)	4 (16.0%)	3 (15.0%)	0.961
Asthma	1 (3.3%)	1 (4.0%)	0	0.680
BPH	7 (23.3%)	5 (20.0%)	6 (30.0%)	0.733
GERD	3 (10%)	2 (8.0%)	2 (10.0%)	0.961
Osteoporose	5 (16.7%)	5 (20.0%)	4 (20.0%)	0.936
Rheumatische Arthritis	1 (3.3%)	0	1 (5.0%)	0.561
Arthrose	7 (23.3%)	4 (16.0%)	5 (25.0%)	0.755
Zuckerkrankheit	3 (10%)	3 (12.0%)	2 (10.0%)	0.966
Hypertonie	7 (23.3%)	5 (20.0%)	5 (25.0%)	0.918
Dyslipidämie	16 (53.3%)	14 (56.0%)	12 (60.0%)	0.897
Ischämische Herzkrankheit	2 (6.7%)	1 (4.0%)	2 (10.0%)	0.725
Geschichte des Rauchens	10 (33.3%)	8 (32.0%)	7 (35.0%)	0.978
Chronische Medikamente				
Anti-Aggregation	8 (26.7%)	6 (24.0%)	5 (25.0%)	0.974
ACE-Hemmer/ARB-	6 (20.0%)	6 (24.0%)	6 (30.0%)	0.720

Telomerlänge

Im Vergleich zur Baseline waren die T-Helfer-Telomerlängen bei den 30^{heit} Session und Post-HBOT um 21,70±40,05 (p=0,042), 23,69%±39,54 (p=0,012) bzw. 29,30±38,51 (p=0,005) ([Abbildung 2](#)). Die Analyse wiederholter Maßnahmen zeigt jedoch einen nicht signifikanten Trend (F=4,663, p=0,06, [Tabelle 2](#) und [Abbildung 2](#)).



[Abbildung 2](#)

Telomerlänge ändert sich mit HBOT. Mittelwert+SEM *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Tabelle 2

Telomerlänge und seneszente Zellveränderungen nach HBOT.

PBMC	Grundlinie	Absolute Änderungen			Relative Veränderung	
		30 ^{heit} Sitzung	60 ^{heit} Sitzung	Nach HBOT	30 ^{heit} Sitzung	60 ^{heit} Sitzung
PBMC (N=25)	2.55±0.53			-0,15±0,40		
PBMC (N=20)	2.50±0.53			-0,13±0,31		
Relative Telomerlänge (N=25)						
Natürlicher Killer	9.27±1.91	11,77±5,14 (0,045)	10,73±2,73 (0,013)	11,75±4,22 (0,06)	25.02±51.42	20.56±33.33
B-Zellen	8.36±2.02	10,22±3,04 (0,007)	11,23±3,58 (0,0001)	11,17±2,98 (0,007)	25.68±40.42	29.39±23.39
T-Helfer	8.04±1.82	9,92±3,68 (0,042)	9,63±2,17 (0,012)	10,20±2,77 (0,005)	21.70±40.05	23.69±39.5
T zytotoxisch	8.26±1.54	9,83±4,08 (0,11)	10,08±3,33 (0,019)	10,15±2,74 (0,023)	18.29±45.62	24.13±40.8
Seneszente Zellen (% der T-Zellen) (N=20)						
T-Helfer	10.29±5.42	7,84±7,09 (0,09)	8,51±7,45 (0,20)	6,22±4,88 (<0,0001)	-19,66±80,03	-11,67±94,3
T zytotoxisch	52.19±21.07	45,53±19,91 (<0,0001)	45,45±18,81 (0,002)	46,59±21,91 (0,0004)	-12,21±8,74	-9,81±9,50

P-Werte in () im Vergleich zum Ausgangswert.

p-Werte fett <0,05.

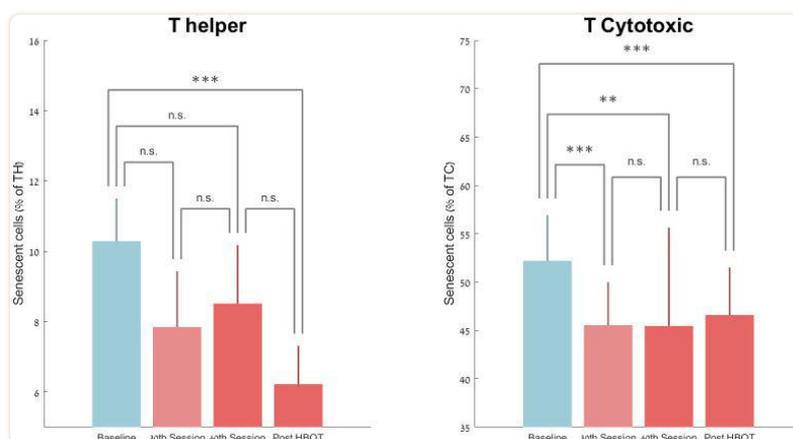
Im Vergleich zum Ausgangswert nahmen die Telomerlängen der B-Zellen bei den 30^{heit} Sitzung, 60^{heit} Session und Post-HBOT um 25,68%±40,42 (p=0,007), 29,39%±23,39 (p=0,0001) bzw. 37,63%±52,73 (p=0,007) ([Abbildung 2](#)). Die Analyse wiederholter Messungen zeigt einen signifikanten Effekt innerhalb der Gruppe (F=0,390, p=0,017, [Tabelle 2](#) und [Abbildung 2](#)).

Im Vergleich zum Ausgangswert nahmen die Telomerlängen der natürlichen Killerzellen bei den 30^{heit} Sitzung (p=0,045) und bei der 60^{heit} -Sitzung um 20,56% ±33,35 (p=0,013). Nach HBOT stiegen die Telomerlängen um 22,16%±44,81 nach HBOT (p=0,06, [Tabelle 2](#) und [Abbildung 2](#)). Die Analyse wiederholter Maßnahmen zeigt, dass es nach den 30 Jahren keinen zusätzlichen signifikanten Effekt gab. ^{heit} Sitzung (F=0,812, p=0,391).

Im Vergleich zum Ausgangswert hatten zytotoxische T-Zellen einen nicht signifikanten Anstieg bei den 30^{heit} Sitzung um 18,29%±45,62 (p=0,11), gefolgt von einem signifikanten Anstieg von 24,13%±40,88 am 60^{heit}-Sitzung (p=0,0019) und 19,59%±33,98 nach HBOT (p=0,023). Die Analyse wiederholter Maßnahmen zeigt, dass es nach den 30 Jahren keinen zusätzlichen signifikanten Effekt gab.^{heit} Sitzung (F=1,159, p=0,310, [Tabelle 2](#) und [Abbildung 2](#)).

Seneszenz Zellen

Die Zahl der alternden T-Helfer nahm bei den 30^{heit} Sitzung und 60^{heit} -19,66%±80,03 (p=0,09) bzw. -11,67%±94,30 (p=0,20). Allerdings gab es einen signifikanten Rückgang der Zahl der seneszenten T-Helfer um -37,30%±33,04 nach HBOT (P<0,0001, [Abbildung 3](#)). Die Analyse wiederholter Maßnahmen zeigte einen signifikanten kontinuierlichen Effekt auch nach den 30^{heit} Sitzung mit gruppeninternem Effekt (F=8,547, p=0,01, [Tabelle 2](#) und [Abbildung 3](#)).



[Abbildung 3](#)

Seneszenz Zellveränderungen mit HBOT. Mittelwert+SEM *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Die prozentualen T-zytotoxischen seneszenten Zellen sanken signifikant um -12,21%±8,74 (P<0,0001) am 30.^{heit} HBOT-Sitzung, -9,81%±9,50 bei der 60^{heit} HBOT-Sitzung (0,002) und -10,96%±12,59 (p=0,0004) nach HBOT ([Tabelle 2](#) und [Abbildung 3](#)). Wiederholte Messanalysen zeigen einen signifikanten kontinuierlichen Effekt auch nach den 30^{heit} Sitzung mit gruppeninternem Effekt (F=6,916, p=0,018, [Tabelle 2](#)).

HIF-1alpha

Die HIF-1alpha-Werte wurden von 10,54±3,39 auf 19,71±3,39 am 60.^{heit}-Sitzung (p=0,006), bei der sich 2 Wochen nach HBOT-Werten von 16,81±7,65 nicht signifikant vom Ausgangswert unterschieden (p = 0,16).

DISKUSSION

In dieser Studie wurde zum ersten Mal beim Menschen festgestellt, dass wiederholte tägliche HBOT-Sitzungen die PBMC-Telomerlänge in einer alternden Bevölkerung um mehr als 20% erhöhen können, wobei B-Zellen die auffälligste Veränderung aufweisen. Darüber hinaus verringerte HBOT die Anzahl der alternden Zellen um 10-37%, wobei T-Helferzellen am stärksten betroffen waren.

Eine beträchtliche Anzahl von Zusammenhängen zwischen Telomerlänge und Änderungen des Lebensstils wurde beobachtet. Dies hat zu mehreren interventionellen Studien geführt, die Ernährung, Nahrungsergänzungsmittel (wie Omega-3 und Walnüsse unter anderem), körperliche Aktivität, Stressbewältigung und soziale Unterstützung umfassten. Eine zweijährige Studie, die an kognitiv gesunden älteren Erwachsenen mit einer walnussreichen Ernährung durchgeführt wurde, zeigte einen nicht signifikanten Trend, die Telomerlänge im Vergleich zu einer Kontrolldiät zu erhalten [19]. In einer weiteren Studie, die die Wirkung eines zwölfwöchigen niederfrequenten Sprengstoff-Widerstandstrainings bei älteren Menschen untersuchte, war die Telomerlänge in der Interventionsgruppe ohne signifikanten Anstieg besser erhalten [20]. Eine aktuelle Studie ergab, dass aerobes Ausdauertraining oder hochintensives Intervalltraining für sechs Monate die Telomerlänge um bis zu 5% erhöhte [21]. Zusätzliche Techniken zur Gewichtsabnahme, Yoga und Stressbewältigung zeigten keine signifikanten Veränderungen der Telomerlänge [22-25]. Die meisten dieser Studien haben jedoch signifikante Korrelationen zwischen antioxidativer Aktivität und Telomeraseaktivität gezeigt [22-25].

Während viele genetische und Umweltfaktoren mit der Telomerverkürzung assoziiert sind, ist oxidativer Stress der häufigste Mechanismus. Oxidativer Stress kann durch Ungleichgewichte zwischen der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und zellulären Aasfressern entstehen. Telomere reagieren sehr empfindlich auf oxidative DNA-Schäden, die zu Telomerverkürzung und Funktionsstörungen führen können [26]. Der Zusammenhang zwischen Sauerstoff und/oder oxidativem Stress und Telomerlänge wird seit einigen Jahrzehnten diskutiert. Humane Zellkulturstudien zeigen übereinstimmend, dass milder oxidativer Stress die Telomerverkürzung beschleunigt, während Antioxidantien und Radikalfänger die Verkürzungsraten verringern und die zelluläre proliferative Lebensdauer erhöhen [27]. Mehrere klinische Studien zu pathologischen Zuständen (wie Diabetes, entzündliche Erkrankungen, Parkinson-Krankheit) haben Korrelationen zwischen oxidativen Stressmarkern, reaktiven Sauerstoffspeziesfängern und Telomerlänge gezeigt [28]. Gesunde Personen zeigten jedoch keine ähnlichen Ergebnisse [29].

Es wurde bereits vermutet, dass die Exposition von Zellkulturen gegenüber einer hyperbaren Umgebung signifikanten oxidativen Stress und vorzeitige Zellseneszenz induziert [30]. Dies basierte jedoch auf isolierten Zellen, die in einem hyperbaren Inkubator gezüchtet wurden, und nicht auf dem komplexen biologischen System des Menschen, wie in dieser Studie. Ähnlich wie die aktuelle Studie zeigte eine frühere prospektive einjährige Beobachtungsstudie an Tauchern, die intensivem hyperbarem Sauerstoff ausgesetzt waren, eine signifikante Telomerverlängerung in Leukozyten [31]. Wie in der aktuellen Studie verwendet, nutzt das HBOT-Protokoll die Effekte, die durch wiederholte intermittierende hyperoxische Expositionen, das sogenannte hyperoxische hypoxische Paradoxon, induziert werden [13, 18]. Diese intermittierenden hyperoxischen Expositionen induzieren eine adaptive Reaktion, die eine erhöhte Hochregulierung der Antioxidantien-Gene [32] und die Produktion von Antioxidantien/Aasfressern umfasst, die sich an die erhöhte ROS-Erzeugung anpassen, wodurch das ROS/Scavenger-Verhältnis allmählich dem Verhältnis unter normaler

Sauerstoffumgebung ähnelt. Da jedoch die Eliminierungshalbwertszeit des Aasfressers ($T_{1/2}$) ist deutlich länger als das $T_{1/2}$ von ROS, nach der Rückkehr zur Normoxie, nach wiederholten hyperoxischen Expositionen, gibt es signifikant höhere Konzentrationen von Aasfressern und erhöhte antioxidative Aktivität [13, 18]. Ähnlich wie bei körperlicher Bewegung und Kalorienrestriktion kann ein täglich wiederholtes HBOT-Protokoll das Hormesis-Phänomen induzieren. Einzelexpositionen erhöhen die ROS-Erzeugung akut, lösen die antioxidative Reaktion aus, und bei wiederholter Exposition wird die Reaktion schützend [13, 18].

Darüber hinaus induzieren intermittierende hyperoxische Expositionen viele der physiologischen Reaktionen, die während der Hypoxie auftreten [13]. HBOT induziert die Freisetzung von Transkriptionsfaktoren, die als hypoxisch induzierte Faktoren (HIF) bezeichnet werden, und erhöht deren Stabilität und Aktivität [14]. HIF wiederum induziert eine zelluläre Kaskade mit vaskulärem endotheliale Wachstumfaktor und Angiogenese-Induktion, Mitochondrienbiogenese, Stammzellenmobilisierung und SIRT1-erhöhter Aktivität [18]. Unsere Studie bestätigt, dass eine erhöhte HIF-Expression durch wiederholte HBOT-Expositionen induziert wird, die allmählich in Richtung Normalisierung der HIF-Spiegel in nichtmonischer Umgebung abnimmt.

Derzeit wurden viele Interventionen, die genetisch oder pharmakologisch (senolytische Medikamente) alternde Zellen entfernen, in Tiermodellen entwickelt und warten auf Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertungen beim Menschen [33]. Die aktuelle Studie legt nahe, dass eine nicht-pharmakologische Methode, die klinisch verfügbar ist und ein gut etabliertes Sicherheitsprofil aufweist, damit die Populationen alternder Zellen abnehmen. Unser Protokoll umfasste 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. Interessanterweise erreichten sowohl die TL als auch die seneszente Zellreduktion ihren Höhepunkt bei 30^{heit} Sitzung. 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 regenerativen Wirkungen sind jedoch noch nicht vollständig verstanden, und weitere Studien sind erforderlich, um die optimalen HBOT-Protokolle zu finden.

Die hyperbare Sauerstofftherapie ist eine etablierte Behandlungsmethode für nicht heilende Wunden, Strahlenverletzungen sowie verschiedene hypoxische oder ischämische Ereignisse (wie Kohlenmonoxidtoxizität, Infektionen usw.). In den letzten Jahren belegt eine wachsende Evidenz aus präklinischen und klinischen Studien die Wirksamkeit von HBOT für neurologische Indikationen wie idiopathischen sensorineuralen plötzlichen sensorineuralen Hörverlust [34], Postschlaganfall und posttraumatische Hirnverletzung [35–41], zentrales Sensibilisierungssyndrom wie Fibromyalgie-Syndrom [42, 43] und altersbedingter kognitiver Verfall [17] und Tiermodelle der Alzheimer-Krankheit [44]. Die aktuelle Studie zielte erstmals darauf ab, die physiologische Wirkung auf zellulärer Ebene bei alternden Menschen ohne funktionell einschränkende Erkrankung zu bewerten.

Einschränkungen des Studiums

Die aktuelle Studie hat mehrere Einschränkungen und Stärken zu berücksichtigen. Zunächst muss der begrenzte Stichprobenumfang berücksichtigt werden. Zweitens, die fehlende Kontrollgruppe. Die Studie legt jedoch beeindruckende Ergebnisse zur TL- und seneszenten

Zellclearance nahe, die bei anderen Interventionen nicht beobachtet wurden. Darüber hinaus stimmen die Baseline-Telomerlängenwerte unserer Kohorte mit den erwarteten Werten für die alternde Bevölkerung überein [45–47]. Drittens muss die Dauer der Wirkung in Langzeit-Follow-ups noch bestimmt werden. Viertens wurde die Telomeraseaktivität aufgrund der für die Blutkonservierung und -bewertung gewählten Methode nicht bewertet. Dennoch sollten mehrere Stärken hervorgehoben werden. In dieser Studie wurde CD28 als Biomarker für alternde Zellen verwendet, während CD57 nicht als Bestätigungsmarker für T-Zell-Seneszenz verfügbar war. Biomarker wurden an spezifischen Leukozytenpopulationen bewertet, anstatt die gesamten PBMCs als eine Gruppe zu verwenden. Der isolierte HBOT-Effekt wurde gemessen und die Teilnehmer wurden überwacht, um keine Änderungen des Lebensstils (wie Ernährung und Bewegung), Medikamente oder andere Interventionen vorzunehmen, die möglicherweise als mögliche Störfaktoren gewirkt haben.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass HBOT signifikante senolytische Effekte induzieren kann, einschließlich einer signifikant erhöhten Telomerlänge und Clearance von seneszenten Zellen in alternden Populationen.

MATERIALIEN UND METHODEN

Lehrfächer

Fünfunddreißig Erwachsene ohne pathologischen kognitiven Verfall im Alter von 64 Jahren und älter, die unabhängig in einem guten funktionellen und kognitiven Zustand lebten, 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), 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 dem HBOT zugewiesen. Die Messpunkte wurden zu Studienbeginn, halber Punkt des Behandlungsprotokolls (30^{heit} Sitzung), am Tag der letzten HBOT-Sitzung und 1-2 Wochen nach dem HBOT.

Die Studienkohorte umfasste nur Patienten, die mit HBOT behandelt wurden, das Teil einer größeren Kohorte normal alternder Bevölkerung ist, die am Shamir Medical Center, Israel, untersucht wurde ([NCT02790541](#) [17]).

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 5-minütigen Luftpausen alle 20 Minuten. Die Kompressions-/Dekompressionsraten betragen 1 Meter/Minute. Während der Studie waren weder Änderungen des Lebensstils und der Ernährung noch Anpassungen der Medikamente erlaubt.

Blutproben

Vollblutproben wurden in EDTA-Röhrchen unter Verwendung einer Standardtechnik zu Studienbeginn, zum halben Punkt des HBOT-Protokolls (30^{heit} Sitzung), dem Tag der letzten HBOT-Sitzung (60^{heit} Sitzung) und 1-2 Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung.

Isolierung peripherer mononukleärer Blutzellen (PBMCs)

Vollblut wurde mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) verdünnt. Die Dichtegradiententrennung wurde mit Leukosep-Röhrchen durchgeführt, die mit Lymphoprep gefüllt waren. Die Röhrchen wurden dann bei 1000×g für 10 min bei 25° C zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurden die Zellschichten (Buffy Coat) sofort per Pipette gesammelt und in 50 mL konische Zentrifugenröhrchen überführt, mit ausreichend 1X PBS auf ein Volumen von 50 mL resuspendiert und bei 300×g für 10 min bei 25° C Grad zentrifugiert. Nach Entfernung des Überstands wurde jede Probe beschriftet.

Telomerlänge

Telomere wurden nach dem Dako PNA/FITC-Kit-Protokoll (Code K5327) gekennzeichnet. Auf einer Einzelzellsuspension, bestehend aus einer Mischung aus PBMCs (Probenzellen) und TCL 1301-Zelllinie (Kontrollzellen), wurde die DNA für 10 Minuten bei 82°C in einem Mikrozentrifugenröhrchen entweder in Gegenwart einer Hybridisierungslösung ohne Sonde oder in Hybridisierungslösung, die die fluoresceinkonjugierte PNA-Telomersonde enthielt, denaturiert. Die Hybridisierung fand im Dunkeln bei Raumtemperatur (RT) über Nacht statt. Der Hybridisierung folgten zwei 10-minütige Nachhybridisierungswäschen mit einer Waschlösung bei 40° C. Die Probe wurde dann mit CD4+, CD8+, CD3+, CD19+ und CD56+ konjugierten Antikörpern in einem geeigneten Puffer für die weitere durchflusszytometrische Analyse markiert [48, 49]. Jedes Beispiel wurde in doppelter Ausführung ausgeführt. Nach der durchflusszytometrischen Analyse wurde die relative Telomerlänge (RTL) für CD3+/CD4+ (T-Helfer), CD3+/CD8+ (T-zytotoxisch), CD3+/CD56+ (natürlicher Killer) und CD19+ (B-Zellen) berechnet. Der RTL-Wert wurde als Verhältnis zwischen dem Telomersignal jeder Probe und der Kontrollzelle (TCL 1301-Zelllinie) mit Korrektur für den DNA-Index von G0/1-Zellen berechnet. Probenzellen und Kontrollzellen wurden separat auf DNA-Ploidie analysiert, wobei Propidiumiodid-Färbung verwendet wurde, um die Anzahl der Telomerenden pro Zelle und damit die Telomerlänge pro Chromosom zu standardisieren. Siehe [Abbildung 4](#) für ein Beispiel für eine FACS-Analyse.

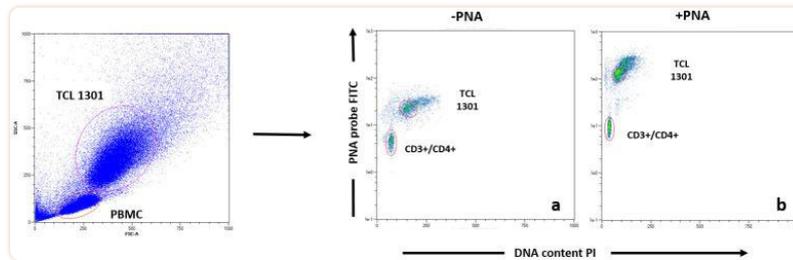


Abbildung 4

Beispiel für eine Flow Fish-Datenanalyse der T-Helfer-Subpopulation. Jede Blutprobe wurde entweder mit PNA-Sonde (**b**) oder ohne (**a**) gefärbt, gefolgt von Antikörperfärbung (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) vor der Datenerfassung.

Immunphänotypisierung

Prozentsätze von CD3+CD4+CD28-null T-Zellen (seneszente T-Helfer) und CD3+CD8+CD28-null-T-Zellen (seneszente T-Zytostatika) wurden durch durchflusszytometrische Analyse bestimmt. PBMC wurden mit VioBlue konjugierten Anti-CD3, Viogreen konjugierten Anti-CD8, PE-VIO 770A konjugierten Anti-CD4 und APC-VIO 770A Anti-CD28 Antikörpern gefärbt (Miltenyi Biotec). Die Zellen wurden mit einem MACSQuant Durchflusszytometer (Miltenyi Biotec) analysiert. Anschließend wurde der Prozentsatz der CD28null-T-Zellen innerhalb der CD4+- oder CD8+-T-Zellpopulation berechnet.

Hypoxie-induzierter Faktor (HIF-1alpha)

Die intrazelluläre HIF1a-Färbung wurde mit APC-konjugierten Anti-HIF1a-Antikörpern oder entsprechenden Isotype Control (F&E-Systemen) nach Fixierung und Permeabilisierung (*Life Technologies*) durchgeführt. Die Zellen wurden mit einem MACSQuant-Durchflusszytometer (Miltenyi Biotec) analysiert und der Prozentsatz der HIF1a-exprimierenden PBMCs wurde bestimmt.

Statistische Analyse

Sofern nicht anders angegeben, wurden kontinuierliche Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung 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 dem exakten Chi-Quadrat/Fisher-Test durchgeführt, um signifikante Variablen ($P < 0,05$) zu identifizieren.

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 t-Tests

mit einer Bonferroni-Korrektur zu testen.

BESTÄTIGUNGEN

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

Fußnoten

Beigetragen von

AUTORENBEITRÄGE: Alle Autoren trugen wesentlich zur Vorbereitung dieses Manuskripts bei. HY, HA, ES waren für das Protokoll-Design verantwortlich. HA, ZY, BY, ES, DKM waren für die Rekrutierung der Patienten verantwortlich. YH, AHR, SM, YY, SM, ZR, ESW, HA, DKM, SG, BGR, DG, HY, AHR, FG, LE, PN, DK, FM, ZY, BY waren für die Datenerfassung verantwortlich. HY, HA, und ES waren für die Datenanalyse verantwortlich. Alle Autoren interpretierten die Daten. HY, HA, CM und ES schrieben das Manuskript. Alle Autoren überarbeiteten und finalisierten das Manuskript.

INTERESSENKONFLIKTE: AH, BY, ZY arbeitet 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. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Die Kennzeichen des Alterns. *Zelle*. 2013; 153:1194–217.a 10.1016/j.cell.2013.05.039 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, Alegakis AK, Sarandi E, Vakonaki E, Salataj E, Kouvidi E, Nikitovic D, Kovatsi L, Spandidos DA, Tsatsakis A, Calina D. Assoziation von nutrazeutischen Nahrungsergänzungsmitteln mit längerer Telomerlänge. *Int J Mol Med*. 2019; 44:218–26. 10.3892/ijmm.2019.4191 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Starkweather AR, Alhaeri AA, Montpetit A, Brumelle J, Filler K, Montpetit M, Mohanraj L, Lyon DE, Jackson-Cook CK. Eine integrative Überprüfung von Faktoren, die mit Telomerlänge und Implikationen für die Bioverhaltensforschung verbunden sind. *Krankenschwestern Res*. 2014; 63:36-50. 10.1097/NNR.0000000000000009 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Puhlmann LM, Valk SL, Engert V, Bernhardt BC, Lin J, Epel ES, Vrticka P, Singer T. Association of short-term change in leukocyte telomere length with cortical thickness and outcomes of mental training among healthy adults: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2019; 2:e199687. 10.1001/jamanetworkopen.2019.9687 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Åström MJ, von Bonsdorff MB, Perälä MM, Salonen MK, Rantanen T, Kajantie E, Simonen M, Pohjolainen P, Haapanen MJ, Guzzardi MA, Iozzo P, Kautiainen H, Eriksson JG. Telomerlänge und körperliche Leistungsfähigkeit bei älteren Menschen - die Helsinki-Geburtskohortenstudie. *Mech Ageing Dev*. 2019; 183:111145. 10.1016/j.mad.2019.111145 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Xie Z, Jay KA, Smith DL, Zhang Y, Liu Z, Zheng J, Tian R, Li H, Blackburn EH. Die frühe Telomerase-Inaktivierung beschleunigt das Altern unabhängig von der Telomerlänge. *Zelle*. 2015; 160:928–39. 10.1016/j.cell.2015.02.002 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

7. Goglin SE, Farzaneh-Far R, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Whooley MA. Die Veränderung der Leukozyten-Telomerlänge prognostiziert die Mortalität bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit aus der Herz- und Seelenstudie. *PLoS Eins*. 2016; 11:E0160748. 10.1371/journal.pone.0160748 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Armanios M. Telomere und altersbedingte Krankheiten: wie die Telomerbiologie klinische Paradigmen informiert. *J Clin Invest*. 2013; 123:996–1002. 10.1172/JCI66370 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, Lu X, Surdulescu GL, Swaminathan R, Spector TD, Aviv A. Höhere Serum-Vitamin-D-Konzentrationen sind bei Frauen mit einer längeren Leukozyten-Telomerlänge verbunden. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86:1420–25. 10.1093/ajcn/86.5.1420 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. 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](#)]
11. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, Hardy N, Mihalek AD, Lingala S, Kim YJ, Yao J, Jones E, Gochuico BR, et al. Danazol Behandlung von Telomererkrankungen. *N Engl J Med*. 2016; 374:1922–31. 10.1056/NEJMoa1515319 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Coutts F, Pamos AB, Duarte RR, de Jong S, Lewis CM, Dima D, Powell TR. Die polygene Natur der Telomerlänge und die Anti-Aging-Eigenschaften von Lithium. *Neuropsychopharmakologie*. 2019; 44:757–65. 10.1038/s41386-018-0289-0 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Cimino F, Balestra C, Germonpré 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 (1985)*. 2012; 113:1684–89. 10.1152/jappphysiol.00922.2012 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. 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](#)]
15. 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](#)]
16. 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](#)]
17. Hadanny A, Daniel-Kotovskiy M, Suzin G, Boussi-Gross R, Catalogna M, Dagan K, Hachmo Y, Abu Hamed R, Sasson E, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenyas K, et al. Kognitive Verbesserung gesunder älterer Erwachsener mit hyperbarem Sauerstoff: eine randomisierte kontrollierte Studie. *Altern (Albany NY)*. 2020; 12:13740–61. 10.18632/aging.103571 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Hadanny A, Efrati S. Das hyperoxisch-hypoxische Paradoxon. *Biomoleküle*. 2020; 10:958. 10.3390/biom10060958 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Freitas-Simoes TM, Cofán M, Blasco MA, Soberón N, Foronda M, Serra-Mir M, Roth I, Valls-Pedret C, Doménech M, Ponferrada-Ariza E, Calvo C, Rajaram S, Sabaté J, et al. Walnusskonsum für zwei Jahre und Leukozyten-Telomerabrieb bei älteren Menschen im Mittelmeerraum: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie. *Nährstoffe*. 2018; 10:1907. 10.3390/nu10121907 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Dimauro I, Scalabrin M, Fantini C, Grazioli E, Beltran Valls MR, Mercatelli N, Parisi A, Sabatini S, Di Luigi L, Caporossi D. Widerstandstraining und Redoxhomöostase: Korrelation mit altersassoziierten genomischen Veränderungen. *Redox Biol.* 2016; 10:34-44 10.1016/j.redox.2016.09.008 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, Zundler J, Wegmann M, Kratzsch J, Thiery J, Hohl M, Bittenbring JT, Neumann F, Böhm M, Meyer T, Laufs U. Differentielle Effekte von Ausdauer-, Intervall- und Widerstandstraining auf die Telomeraseaktivität und Telomerlänge in einer randomisierten, kontrollierten Studie. *Eur Herz J.* 2019; 40:34-46 10.1093/eurheartj/ehy585 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Sanft T, Usiskin I, Harrigan M, Cartmel B, Lu L, Li FY, Zhou Y, Chagpar A, Ferrucci LM, Pusztai L, Irwin ML. Randomisierte kontrollierte Studie zur Gewichtsabnahme im Vergleich zur üblichen Pflege der Telomerlänge bei Frauen mit Brustkrebs: die LEAN-Studie (Lifestyle, Exercise and Nutrition). *Brustkrebs Res behandeln.* 2018; 172:105–12. 10.1007/s10549-018-4895-7 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Mason C, Risques RA, Xiao L, Duggan CR, Imayama I, Campbell KL, Kong A, Foster-Schubert KE, Wang CY, Alfano CM, Blackburn GL, Rabinovitch PS, McTiernan A. Unabhängige und kombinierte Auswirkungen von diätetischer Gewichtsabnahme und Bewegung auf die Leukozyten-Telomerlänge bei postmenopausalen Frauen. *Fettleibigkeit (Silver Spring).* 2013; 21:E549–54. 10.1002/oby.20509 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Krishna BH, Keerthi GS, Kumar CK, Reddy NM. Assoziation der Leukozyten-Telomerlänge mit oxidativem Stress bei Yoga-Praktizierenden. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9:CC01–03. 10.7860/JCDR/2015/13076.5729 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Tehfe M, Dowden S, Kennecke H, El-Maraghi R, Lesperance B, Couture F, Letourneau R, Liu H, Romano A. Erratum zu: nab-Paclitaxel plus Gemcitabin versus Gemcitabin bei Patienten mit metastasiertem Pankreas-Adenokarzinom: kanadische Subgruppenanalyse der Phase-3-MPACT-Studie. *Adv Ther.* 2017; 34:277–79. 10.1007/s12325-016-0442-2 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. Die Auswirkungen von oxidativen DNA-Schäden und Stress auf die Telomerhomöostase. *Mech Ageing Dev.* 2019; 177:37,45 10.1016/j.mad.2018.03.013 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. von Zglinicki T. Oxidativer Stress verkürzt Telomere. *Trends Biochem Sci.* 2002; 27:339–44. 10.1016/s0968-0004(02)02110-2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. Monozyten-Telomerverkürzung und oxidative DNA-Schäden bei Typ-2-Diabetes. *Diabetes-Versorgung.* 2006; 29:283–89. 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1715 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Reichert S, Stier A. Verkürzt oxidativer Stress die Telomere in vivo? Eine Rezension. *Biol Lett.* 2017; 13:20170463. 10.1098/rsbl.2017.0463 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Oh S, Lee E, Lee J, Lim Y, Kim J, Woo S. Vergleich der Wirkungen von 40% Sauerstoff und zwei atmosphärischen absoluten Luftdruckbedingungen auf stressinduzierte vorzeitige Seneszenz normaler humaner diploider Fibroblasten. *Zellstress-Chaperone.* 2008; 13:447–58. 10.1007/s12192-008-0041-5 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Shlush LI, Skorecki KL, Itzkovitz S, Yehezkel S, Segev Y, Shachar H, Berkovitz R, Adir Y, Vulto I, Lansdorp PM, Selig S. Telomerverlängerung gefolgt von Telomerlängenreduktion bei Leukozyten von Tauchern, die intensivem oxidativem Stress ausgesetzt waren - Auswirkungen auf die Alterung von Gewebe und Organismus. *Mech Ageing Dev.* 2011; 132:123–30. 10.1016/j.mad.2011.01.005 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

32. Godman CA, Joshi R, Giardina C, Perdrizet G, Hightower LE. Die hyperbare Sauerstoffbehandlung induziert eine antioxidative Genexpression. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1197:178–83. 10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Pignolo RJ, Passos JF, Khosla S, Tchkonja T, Kirkland JL. Verringerung der seneszenten Zellbelastung bei Alterung und Krankheit. *Trends Mol Med.* 2020; 26:630–38. 10.1016/j.molmed.2020.03.005 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. LE W. Hyperbare Sauerstofftherapie Indikationen. *UHMS.* 2008; 12. Auflage:215–218. [[Google Scholar](#)]
35. Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Friedman M, Hoofien D, Shlamkovitch N, Ben-Jacob E, Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie kann das Post-Gehirnerschütterungssyndrom Jahre nach einer leichten traumatischen Hirnverletzung verbessern - randomisierte prospektive Studie. *PLoS Eins.* 2013; 8:E79995. 10.1371/journal.pone.0079995 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K, Kamiager I, Gal N, Friedman M, Ben-Jacob E, Golan H. Hyperbarer Sauerstoff induziert späte Neuroplastizität bei Patienten nach Schlaganfall - randomisierte, prospektive Studie. *PLoS Eins.* 2013; 8:E53716. 10.1371/journal.pone.0053716 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Mukherjee A, Raison M, Sahni T, Arya A, Lambert J, Marois P, James PB, Parent A, Ballaz L. Intensive Rehabilitation kombiniert mit HBO2-Therapie bei Kindern mit Zerebralparese: eine kontrollierte Längsschnittstudie. *Unterwasser Hyperb Med.* 2014; 41:77-85 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Hadanny A, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Suzin G, Ben-Jacob E, Efrati S. Hyperbarer Sauerstoff kann Neuroplastizität induzieren und die kognitiven Funktionen von Patienten mit anoxischen Hirnschäden verbessern. *Restor Neurol Neurosci.* 2015; 33:471–86. 10.3233/RNN-150517 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. 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](#)]
40. Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, May-Raz I, Suzin G, Boussi-Gross R, Zemel Y, Bechor Y, Catalogna M, Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie verbessert neurokognitive Funktionen von Patienten nach Schlaganfall - eine retrospektive Analyse. *Restor Neurol Neurosci.* 2020; 38:93-107 10.3233/RNN-190959 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. 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](#)]
42. Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, Sekler G, Fishlev G, Ablin JN, Bergan J, Volkov O, Friedman M, Ben-Jacob E, Buskila D. Hyperbare Sauerstofftherapie kann das Fibromyalgie-Syndrom verringern - prospektive klinische Studie. *PLoS Eins.* 2015; 10:E0127012. 10.1371/journal.pone.0127012 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Hadanny A, Bechor Y, Catalogna M, Daphna-Tekoah S, Sigal T, Cohenpour M, Lev-Wiesel R, Efrati S. Hyperbare Sauerstofftherapie kann Neuroplastizität und signifikante klinische Verbesserung bei Patienten mit Fibromyalgie mit einer Geschichte von sexuellem Missbrauch im Kindesalter induzieren randomisierte kontrollierte Studie. *Front Psychol.* 2018; 9:2495. 10.3389/fpsyg.2018.02495 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Shapira R, Efrati S, Ashery U. Hyperbare Sauerstofftherapie als neuer Behandlungsansatz für die Alzheimer-Krankheit. *Neural Regen Res.* 2018; 13:817–18. 10.4103/1673-5374.232475 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Steenstrup T, Kark JD, Verhulst S, Thinggaard M, Hjelmberg JV, Dalgård C, Kyvik KO, Christiansen L, Mangino M, Spector TD, Petersen I, Kimura M, Benetos A, et al. Telomere und die natürliche Lebensdauergrenze beim Menschen. *Altern (Albany NY)*. 2017; 9:1130–42. 10.18632/aging.101216 [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Shamas MA. Telomere, Lebensstil, Krebs und Alterung. *Curr Opin Clin Nutr Metab Pflege*. 2011; 14:28-34 10.1097/MCO.0b013e32834121b1 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Teubel I, Elchinova E, Roura S, Fernández MA, Gálvez-Montón C, Moliner P, de Antonio M, Lupón J, Bayés-Genís A. Telomere attrition in heart failure: a flow-FISH longitudinal analysis of circulating monocytes. *J Transl Med*. 2018; 16:35 Uhr 10.1186/s12967-018-1412-z [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Baerlocher GM, Lansdorp PM. Telomerlängenmessungen in Leukozyten-Untergruppen durch automatisierte mehrfarbige Fluss-FISH. *Zytometrie A*. 2003; 55:1-6 10.1002/cyto.a.10064 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Baerlocher GM, Lansdorp PM. Telomerlängenmessungen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung und Durchflusszytometrie. *Methoden Cell Biol*. 2004; 75:719–50. 10.1016/s0091-679x(04)75031-1 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]