

Kurzbericht

Ansprache der autonomen und kognitiven Funktionen auf die Exposition gegenüber normobarer Hyperoxie bei gesunden Studienteilnehmern. Vorstudie

Sławomir Kujawski ^{1,*}, Joanna Słomko ¹, Karl J. Morten ², Modra Murovska ³,
Katarzyna Buszko ⁴, Julia L. Newton ⁵ und Paweł Zalewski ¹

¹ Fakultät für Hygiene, Epidemiologie, Ergonomie und Aufbaustudium, Abteilung für Ergonomie und Sportphysiologie, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus Universität in Torun, 85-094 Bydgoszcz, Polen

² Nuffield Department of Women's and Reproductive Health, Universität Oxford, Oxford OX3 9DU, UK

³ Institut für Mikrobiologie und Virologie, Riga Stradiņš Universität, LV-1067 Riga, Lettland; modra.murovska@rsu.lv

⁴ Fakultät für biomedizinische Grundlagenforschung und medizinische Informatik, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus Universität, 85-067 Bydgoszcz, Polen

⁵ Institute of Cellular Medicine, The Medical School, Newcastle University, Framlington Place, Newcastle-upon-Tyne NE2 4HH, UK; julia.newton@newcastle.ac.uk

* Korrespondenz: skujawski@cm.umk.pl

Empfangen: 4. Februar 2020; Akzeptiert: 8. April 2020; Veröffentlicht: 10. April 2020

Zusammenfassung: *Hintergrund und Zielsetzung:* Dies ist die erste Studie zur Untersuchung der Auswirkung der Sauerstofftherapie mit hohem Volumenstrom unter Verwendung einer normobaren Druckkammer auf kognitive, biochemische (oxidative Stressparameter und Neurotrophinspiegel), kardiovaskuläre und autonome Funktionen. *Materialien und Methoden:* 17 gesunde freiwillige Studienteilnehmer, acht Männer und neun Frauen, mit einem mittleren Alter von 37,5 Jahren wurden untersucht. Die experimentelle Studie beinhaltete zehn zweistündige Expositionen in einer normobaren Druckkammer bei einem Gesamtdruck von 1500 hPa in Luft, eingestellt auf 37 % Sauerstoff, 1,079 % Kohlenstoffdioxid und 0,44 % Wasserstoff. Die kognitive Funktion wurde anhand des Trail Making Tests, Teile A und B und der Differenz zwischen den Ergebnissen dieser Tests (TMT A, TMT B und TMT B-A); California Verbal Learning Test (CVLT); Digit Symbol Substitution Test (DSST) und Digit Span (DS) beurteilt. Die Ermüdung (Fatigue Severity Scale (FSS)), die kardiovaskuläre, autonome und Druckrezeptoren-Funktion (Task Force Monitor) sowie die biochemischen Parameter wurden vor und nach der Intervention gemessen. *Ergebnisse:* Nach 10 Sitzungen in der normobarischen Druckkammer wurde ein erheblicher Rückgang des Gewichts, hauptsächlich aufgrund der Reduzierung des Körperfettanteils (24,86 % im Vergleich zu 23,93 %) $p = 0,04$ beobachtet. Die Ergebnisse der Teile A und B des TMT verbesserten sich ($p = 0,0007$ bzw. $p = 0,001$). Im Gegensatz hierzu bestand kein statistisch signifikanter Einfluss auf TMT B-A. Vielmehr reduzierte sich die Anzahl der verbleibenden Symbole nach einem einminütigen DSST-Test ($p = 0,0001$). Die mittlere Anzahl der korrekt gemerkten Wörter im CVLT Long Delay Free Recall Test verbesserte sich ($p = 0,002$) und es wurde eine Reduzierung der Ermüdung festgestellt ($p = 0,001$). Die biochemischen Tests ergaben eine Reduzierung der Malondialdehydwerte ($p < 0,001$) bei erhöhten Werten der Cu-Zn-Superoxiddismutase ($p < 0,001$), von Neurotrophin 4 ($p = 0,0001$) und des hirnbasierten neurotrophen Faktors ($p = 0,001$). Darüber hinaus wurde ein signifikanter Anstieg der Stickoxidsynthese 2 ($Z = 2,29$, $p = 0,02$) und des Keulenzellen-Sekretionsproteins ($p = 0,015$) festgestellt.

Die Druckrezeptoren-Funktion war nach den normobaren Expositionen erheblich verbessert ($p = 0,003$). Im CVLT Long Delay Free Recall wurde eine signifikante Auswirkung der normobarischen Expositionen und BDNF im CVLT Long Delay Free Recall festgestellt. *Schlussfolgerungen*: Diese Studie zeigt, dass 10 Expositionen in einer normobarischen Druckkammer eine positive Auswirkung auf die Geschwindigkeit der Verarbeitung visueller Informationen und Einstellungswechsel haben und das auditiv-verbale Kurzzeitgedächtnis, den Neurotrophinspiegel und die Funktion der Druckrezeptoren erhöhen. Darüber hinaus wurde eine Reaktion der Atemwege auf oxidativen Stress bemerkt. Eine rigorose Untersuchung der Sicherheit der normobarischen Therapie ist erforderlich. Weitere Studien sollten mit einer Untersuchung durch einen Arzt vor und nach der Behandlung durchgeführt werden.

Stichwörter: Sauerstofftherapie, physikalische Medizin, oxidativer Stress, kognitive Funktion

1. Einleitung

Sauerstoff ist lebenswichtig und an der Produktion von Energie durch mitochondriale Atmung beteiligt. Die Erhöhung des O_2 -Teildrucks in eingeatmeter Luft ist potenziell eine wirksame therapeutische Option bei Erkrankungen (z. B. neurologische Erkrankungen) und zur Leistungssteigerung im Sport. Die Sauerstofftherapie wird seit nahezu einem Jahrhundert zur Behandlung verschiedener Erkrankungen und in der Notfallmedizin bei Patienten auf Intensivstationen (ICU) eingesetzt. Studien konzentrierten sich bisher hauptsächlich auf die hyperbare Hyperoxie. Ihre Anwendung ist jedoch in Anbetracht des begrenzten Zugangs zu hyperbarischen Druckkammern schwierig. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass die normobare Hyperoxie bei Anwendung zur Behandlung von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall (Hirnfarkt) Gewebeabsterben durch Ischämie verhindern, zerebrale ischämische Verletzungen reduzieren und das funktionale Ergebnis verbessern kann [1]. Studien zeigen, dass normobare Hyperoxie den zerebralen Blutfluss und die Sauerstoffanreicherung verbessert [2]. Nebenwirkungen der Behandlungen sind seltene geringfügige Störungen in Verbindung mit pulmonarer Sekretion oberflächenaktiver Stoffe bei einigen Patienten [3].

Kürzlich hat sich gezeigt, dass eine Sauerstoff-Supplementierung die Leistung von Spitzensportlern verbessert [4]. Es wird vermutet, dass die Vorteile der Hyperoxie im Sport drei Mechanismen zu verdanken sind: (1) direkte Anwendung der Hyperoxie während sportlicher Aktivitäten zur Steigerung der Sauerstoffanreicherung im Gewebe; (2) Anwendung der Hyperoxie nach sportlichen Aktivitäten zur Verbesserung der Hirnfunktion und schnellerer Erholung und (3) Hyperoxie kann die Wirkung des Trainings erhöhen und aufrechterhalten.

Die optimale Sauerstoffkonzentration für den größtmöglichen Nutzen in einer bestimmten experimentellen Umgebung ist derzeit noch unklar. Eingeatmete Sauerstoffkonzentrationen von 30 % bis 100 % wurden ohne direkten Vergleich der Auswirkung verschiedener Sauerstoffkonzentrationen auf die physiologische Ansprache untersucht [4]. Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) erfordert grundsätzlich die Anwendung eines absoluten Drucks von drei Atmosphären (3 ATA). Das Einatmen von Sauerstoff mit 3 ATA erhöht den Sauerstoffteildruck im Blut auf >200 kPa und die Sauerstoffkonzentration im Arterienblut von 6,6 auf 6,8 ml ($O_2/100$ ml) [5]. Die Nebenwirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBOT) umfassen jedoch in seltenen Fällen Sauerstofftoxizität, Lungenödeme und -toxizität und häufiger hyperoxische Myopie [6]. Darüber hinaus empfinden viele Patienten Klaustrophobie in der Kammer, und es wurde empfohlen, eine reduzierte Kammer zu verwenden, um Nebenwirkungen einzudämmen [6].

Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, die die Hyperoxietherapie an gesunden Studienteilnehmern mit 37 % Sauerstoff unter normobaren Bedingungen (1500 hPa) in einer Umgebung beurteilt, die weniger geeignet ist, Klaustrophobie auszulösen. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung eines Programms aus 10 Sitzungen einer hochvolumigen Sauerstofftherapie auf die kognitiven, biochemischen (oxidative Stressparameter und Neurotrophinspiegel), kardiovaskulären und autonomen Funktionen in einer normobaren Kammer zu untersuchen.

2. Materialien und Methoden

1. Studienumgebung

Diese Studie fand zwischen September 2018 und Dezember 2018 statt und wurde von dem Ethik-Ausschuss, Ludwik Rydygier Memorial Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus Universität, Torun (KB 700/2018) genehmigt und mit der schriftlichen Einwilligung aller Teilnehmer durchgeführt.

2. Studiengruppe

Dreiundzwanzig Teilnehmer wurden ursprünglich in die Studie aufgenommen. Drei verweigerten die Teilnahme und drei weitere Studienteilnehmer wurden ausgeschlossen. Zwei litten unter einer unangenehmen/schmerzhaften Ohrverstopfung während der Exposition und ein weiterer Studienteilnehmer litt an einer zugrunde liegenden Erkrankung, die zuvor nicht bekannt war. Die Ergebnisse 17 gesunder freiwilliger Studienteilnehmer, acht Männer und neun Frauen, mit einem mittleren Alter von 37,5 Jahren, standen zur Verfügung. Alle potenziellen Studienteilnehmer wurden bezüglich ihres Gesundheitszustands, ihrer Schlafqualität und ihrer Lebensgewohnheiten befragt. Alle Teilnehmer wiesen ein hohes Bildungsniveau auf, hatten eine kürzliche ärztliche Untersuchung erfolgreich abgeschlossen und litten unter keinen bekannten Erkrankungen. Einige Patientinnen nahmen Verhütungsmittel ein. Ein erster kardio-pulmonaler Belastungstest (CPET) und die Spirometrie ergaben keine Anzeichen für Unregelmäßigkeiten.

Alle Studienteilnehmer wurden angewiesen, in dem Zeitraum vor der Studie (3 Tage vorher) und während der normobaren Therapie ihre Essgewohnheiten und das Maß an körperlicher Aktivität nicht zu ändern. Darüber hinaus wurde ihnen empfohlen, ein gleiches Schlaf- und Aktivitätenmuster beizubehalten sowie extreme körperliche Anstrengung und emotional belastende Situationen zu meiden. Die Hauptausschlusskriterien für die Studienteilnehmer umfassten: Schichtarbeit, Teilnahme an Sport auf Wettbewerbsebene, Alkoholkonsum innerhalb der letzten 12 Stunden vor dem Test, die Einnahme von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln während der Studie und potenzielle Erkrankungen des Herz-Kreislauf- und Atemwegssystems, die während des ersten Tests festgestellt wurden.

3. Intervention — Zehn normobare Expositionen

Die experimentelle Studie wurde in einer normobarischen Kammer (Typ V120K1, Ekonstal, Polen, Abbildung 1) durchgeführt, die aus zwei durch eine Tür verbundenen Kammern bestand: der Vorkammer und der Hauptkammer. Ekonstal ist der einzige Hersteller vollausgestatteter und CE-zertifizierter normobarischer Kammern in Polen. Ein Druck von 1500 hPa wurde mit 37 % Sauerstoff, 1,079 % Kohlenstoffdioxid und 0,44 % Wasserstoff in Luft in der normobarischen Kammer aufrechterhalten. Die Teilnehmer wurden insgesamt 10 zweistündigen Expositionen in der normobarischen Kammer über einen Zeitraum von 10 Tagen (montags bis freitags, jeweils täglich zur gleichen Zeit und eine Sitzung pro Tag) unterzogen.



Abbildung 1. Normobarische Kammer (Typ V120K1, Ekonstal).

4. Analyse der Körperzusammensetzung

Zur Messung der Körperzusammensetzung wurde ein bioelektrisches Mehrfrequenz-Impedanzanalysegerät (Tanita MC-180MA Body Composition Analyzer, Tanita UK Ltd., Middlesex, GB) eingesetzt. Die Haut der Patienten wurde mit einem Desinfektionsmittel gereinigt und alle

Gliedmaßen, die mit jeder der 4 Elektroden verbunden waren, wurden mit einem sterilen Verband versehen. Die Teilnehmer wurden angewiesen, Griffe mit Elektroden in Höhe der Hüften mit geraden und seitwärts und leicht vom Rumpf abgespreizten Armen festzuhalten. Alle Messungen wurden zu derselben Tageszeit unter konsistenten Bedingungen vorgenommen.

5. *Messungen der kognitiven Funktion und der Ermüdung*

Der California Verbal Learning Test (CVLT) misst episodisches verbales Lernen und das Gedächtnis [7]. Der Studienleiter liest laut die Liste A vor, die aus 16 Hauptwörtern in einer festen Reihenfolge besteht, mit einer einsekündigen Pause zwischen jedem Wort. Dieselbe Liste wird fünfmal vorgelesen. Nach jedem Vorlesen der Liste wird der Studienteilnehmer gebeten, sich an möglichst viele Wörter zu erinnern. Nach fünf Wiederholungen der Liste A wird den Teilnehmern eine Interferenzliste (Liste B) vorgelegt und sie werden aufgefordert, sich diese zu merken. Anschließend wurden die übrigen kognitiven Tests durchgeführt, die 20 Minuten dauerten. Nach 20 Minuten wurden die Teilnehmer gebeten, sich wieder an Liste A zu erinnern. Die Ergebnisse des freien Abrufs und des Abrufs auf Hinweisreiz der Liste A wurden unverzüglich (Short Delay Free Recall) und nochmals nach 20 Minuten (Long Delay Free Recall) getestet und analysiert.

Der Trail Making Test (TMT) liefert Informationen über die visuelle Suche, das Scannen, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, die mentale Flexibilität und exekutive Funktionen. Der TMT besteht aus zwei Teilen. Teil A des Trail Making Tests (TMT A) ist ein Test der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit und erfordert, dass die Testperson zwei Linien nacheinander zeichnet und hierbei 25 eingekreiste, auf einem Blatt Papier verteilte Zahlen verbindet. Teil B des Trail Making Tests (TMT B) verläuft ähnlich, jedoch muss die Person zwischen Zahlen und Buchstaben wechseln (z. B. 1, A, 2, B, 3, C etc.). Insgesamt ist das Ergebnis des TMT B ein Indikator für die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutive Funktion/Einstellungswechselleistung. Der erzielte Punktwert in jedem Teil ist mit der Dauer bis zur Erfüllung der Aufgabe verknüpft [8]. Die Differenz zwischen den Punktwerten in Teil B und A ist ein Indikator für die exekutive Funktion/Einstellungswechselleistung und wird als TMT B-A angegeben.

Der Digit Symbol Substitution Test (DSST) beinhaltet die Transkription eines aus Zahlen und Symbolen bestehenden Codes unter Verwendung eines Schlüssels über einen vorgegebenen Zeitraum. Die Anzahl der korrekten Entschlüsselungen weist auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit hin [9]. Das Testergebnis wird als die Anzahl der nach 60 Sekunden Testdauer verbleibenden nicht entschlüsselten Symbole angegeben.

Der Digit Span Test (DST) beinhaltet das Hören und Wiederholen einer Abfolge von Zahlen. Bei dem Digit Span Forward Test (DSF) werden die Teilnehmer aufgefordert, die Abfolge in aufsteigender Reihenfolge und bei dem Digit Span Backward Test (DSB) in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen. Wenn zwei Abfolgen derselben Länge korrekt wiederholt werden, fährt der Studienleiter mit der nächsten längeren Zahlenreihe fort. Die Ergebnisse des DSF- und des DSB-Tests sowie die Summe dieser beiden Ergebnisse werden in die statistische Analyse aufgenommen [9]. Der DSB erfordert die Speicherung von Daten für einen kurzen Zeitraum, während die Zahlenkette gedreht wird. Der DSB-Test erfordert eine effiziente Funktion des Arbeitsgedächtnisses, während das DSF-Ergebnis eng mit der Effektivität der auditorischen Aufmerksamkeit verbunden ist [9].

Ermüdungssymptome wurden mithilfe der Fatigue Severity Scale gemessen [10].

6. *Kardiovaskuläre Messungen*

Hämodynamische (Puls (HR), systolischer Blutdruck (sBP), diastolischer Blutdruck (dBP), mittlerer Blutdruck (mBP), Schlaganfallindex (SI), Kardiindex (CI) und der gesamte periphere Widerstandsindex (TPRI)) sowie autonome Parameter (Niederfrequenz (LF), Hochfrequenz (HF), LF/HF und gesamter Steigungsmittelwert) wurden automatisch im Ruhezustand und während des aktiven Stehtests (AS) mit einem Task Force Monitor®, TFM (CNS Systems, Gratz, Österreich) gemessen. Der Task Force Monitor® wurde für nichtinvasive Messungen hämodynamischer Parameter entwickelt und besteht aus Elektrokardiografie (EKG), Impedanz-Kardiografie (ICG) und oszillometrischen (oscBP) und kontinuierlichen (contBP) Blutdruckmessungen [11].

Der mit der Herzfunktion verbundene gesamte Steigungsmittelwert wurde mit der Software des Task Force Monitors unter Verwendung eines Sequenzverfahrens berechnet, das auf der Auswahl von

Sequenzen von vier oder mehr aufeinander folgenden Herzzyklen basiert, die entweder mit einer progressiven Erhöhung des systolischen Blutdrucks und einem R-R-Intervall einhergehen oder mit einer progressiven

Reduzierung des systolischen Blutdrucks und einem R-R-Intervall einhergehen. Die Veränderungen des gesamten Steigungsmittelwerts der Regressionslinie zwischen dem systolischen Blutdruck und dem R-R-Intervall (Erhöhung und Reduzierung) wurden berechnet und dienten als Index für die Empfindlichkeit der arteriellen Druckreflexmodulation des Herzschlags [12,13].

7. Biochemische Parameter

Aus der Antikubitalvene entnommenes Blut wurde für die biochemischen ELISA-Analysen (HBSS, Immuniq, Zory, Polen) verwendet: Stickoxidsynthase 2 (NOS-2), Stickoxidsynthase 3 (NOS-3), Malondialdehyd (MDA), Neurotrophin-4 (NT 4), Neurotrophin-3 (NT 3), hirnbasierter neurotroper Faktor (BDNF), Kupfer-Zink-Superoxiddismutase – CuZn-SOD (SOD1) und Keulenzellen-Sekretionsprotein (CC16).

Messungen der obigen Parameter wurden an 2 Punkten während der Studie vorgenommen: bei Baseline vor den 10 Expositionen und nach 10 Expositionen in der normobarischen Kammer (nach den Sitzungen).

8. Kardio-pulmonaler Belastungstest und Spirometrie

Der kardio-pulmonale Belastungstest (CPET) wurde in Anwesenheit eines Arztes unter Verwendung des Bruce-Protokolls (Cardiovit CS-200 Ergo-Spiro, Schiller AG, Baar, Schweiz) [14] durchgeführt. Vor jedem Test erfolgte eine kurze Einweisung in das Gehen auf dem Laufband. Ein ausgebildeter Techniker informierte jeden Teilnehmer, dass der Test beendet wird, sobald der anaerobe Schwellenwert erreicht ist. Jeder Test wurde in demselben klimatisierten Raum bei einer konstanten Temperatur zwischen 20 und 22 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50-60 % durchgeführt. Der anaerobe Schwellenwert (AT) wurde unter Annahme eines respiratorischen Quotienten (RER) = 1 berechnet.

Die Spirometrie wurde für jeden CPET mit demselben Gerät durchgeführt.

9. Statistische Analyse

Die Normalität der Daten wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests beurteilt. Wo die Werte keine normale Verteilung zeigten, wurden die Variablen anhand des Wilcoxon Signed-Rank Tests analysiert, um die Daten vor und nach der Intervention zu vergleichen. Andernfalls wurde ein *t*-Test verwendet. Der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) wurden angegeben und das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Für die Datenanalyse wurde das Statistikpaket STATISTICA 13.1 (StatSoft, Inc.) verwendet. Gemischte Modelle mit zufälligen Effekten auf der Grundlage eines Zwei-Wege-ANOVA wurden verwendet, um die Auswirkung einer Intervention (Zeiteffekt angegeben als vor (vor der Intervention) und nach (nach der Intervention)) auf die kognitive Funktion und die biochemischen Parameter zu testen. Gemischte Modelle mit zufälligen Effekten (basierend auf der Methode der größten Wahrscheinlichkeit für die Schätzung von Varianzparametern) wurden angewendet, um die Zeitabhängigkeit von Parametern zu bestimmen. Analysen wurden mit R Version 3.5.0 (R: library lme) und Matlab 2017b [15] durchgeführt. Violin-Plots wurden mit einer ggstatsplot-Bibliothek erstellt, um die Dynamik der Werteveränderungen einzelner Patienten als Reaktion auf die normobare Therapie darzustellen [16].

3. Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt den Mittelwert der anthropometrischen Parameter und der Körperzusammensetzung. Nach 10 Sitzungen in der normobarischen Kammer wurde ein signifikanter Rückgang des Gewichts und des Körperfettanteils beobachtet.

Tabelle 1. Werte der anthropometrischen Parameter und der Körperzusammensetzung vor und nach 10 Expositionen in der normobarischen Kammer. BMR = Grundumsatz; FatP = Körperfettanteil; FFM = Fettfreie Masse; VFatL = Viszeraler Fettwert.

Parameter	Vor	Nach	p-Wert
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Gewicht (kg)	81,44±23,5	81,01±23,3	0,03
BMR (kcal)	7498,97±1944,2	7543,56±1970,4	0,35

Beide Teile der TMT-Beurteilung ergaben eine signifikante Verbesserung nach den normobaren Expositionen. Die Abbildungen 2 und 3 zeigen Veränderungen nach 10 Sitzungen in der normobarischen Kammer in Teil A ($23,5 \pm 10$ s vor im Vergleich zu $16,3 \pm 4,5$ nach, $Z = 3,41$ $p = 0,0007$) und Teil B ($54,59 \pm 18,4$ s vor im Vergleich zu $41 \pm 14,3$ nach, $T = 4$, $p = 0,001$). Es bestanden keine statistisch signifikanten Veränderungen in TMT B-A, was auf eine mangelnde Verbesserung der exekutiven Funktion hindeutet.

Die normobarischen Expositionen verbesserten die Leistungen in dem DSST-Beurteilungstest. Es wurde eine signifikante Reduzierung der mittleren Anzahl der nach 60 Sekunden Test verbleibenden Symbole mit einem Mittelwert von $53,9 \pm 8,7$ verbleibender Symbole vor den normobaren Expositionen beobachtet im Vergleich zu $48,1 \pm 7,2$ nach der Behandlung, $T = 5$ ($p = 0,0001$). Veränderungen im DSST $12,53 \pm 12,8$ verbleibender Symbole nach 120 Sekunden vor im Vergleich zu $6,88 \pm 9,6$ nach der Intervention waren nicht signifikant ($p = 0,22$).

Im CVLT Long Delay Free Recall Test wurde eine signifikante Verbesserung der mittleren Anzahl der korrekt gemerkten Wörter nach normobaren Expositionen mit $13,18 \pm 2,8$ gemerkten Wörtern vor und $14,88 \pm 1,7$ nach, $Z = 3,06$ ($p = 0,002$) (Abbildung 4) beobachtet. Veränderungen im CVLT Short Delay Free Recall waren mit zusätzlichen 1,5 gemerkten Wörtern nach normobaren Expositionen, $Z = 1,95$, $p = 0,054$ nicht signifikant. Die Ermüdung war nach 10 normobarischen Expositionen mit einem Rückgang von 21,8 Punkten vor auf 14,2 nach der Behandlung, $Z = 3,29$ ($p = 0,001$) signifikant reduziert. Es wurde jedoch keine signifikante Verbesserung der drei analysierten Ergebnisse des DS-Tests festgestellt.

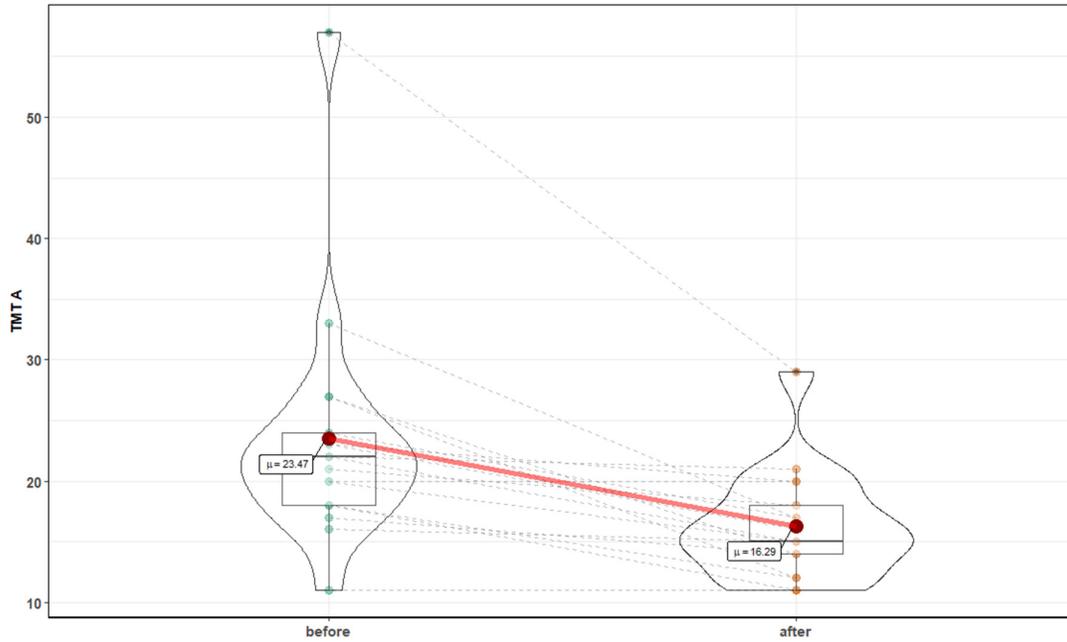


Abbildung 2. Auswirkungen der normobaren Therapie auf den Trial Making Test, Teil A. Die durch eine rote Linie verbundenen roten Punkte geben den Mittelwert und die horizontale schwarze Linie innerhalb des Kastens den Medianwert an. Grüne Punkte vor und orangefarbene Punkte nach, verbunden durch gestrichelte Linien, zeigen die Ergebnisse der einzelnen Patienten. Die Form des Violin-Plots zeigt die Verteilung der Ergebnisse.

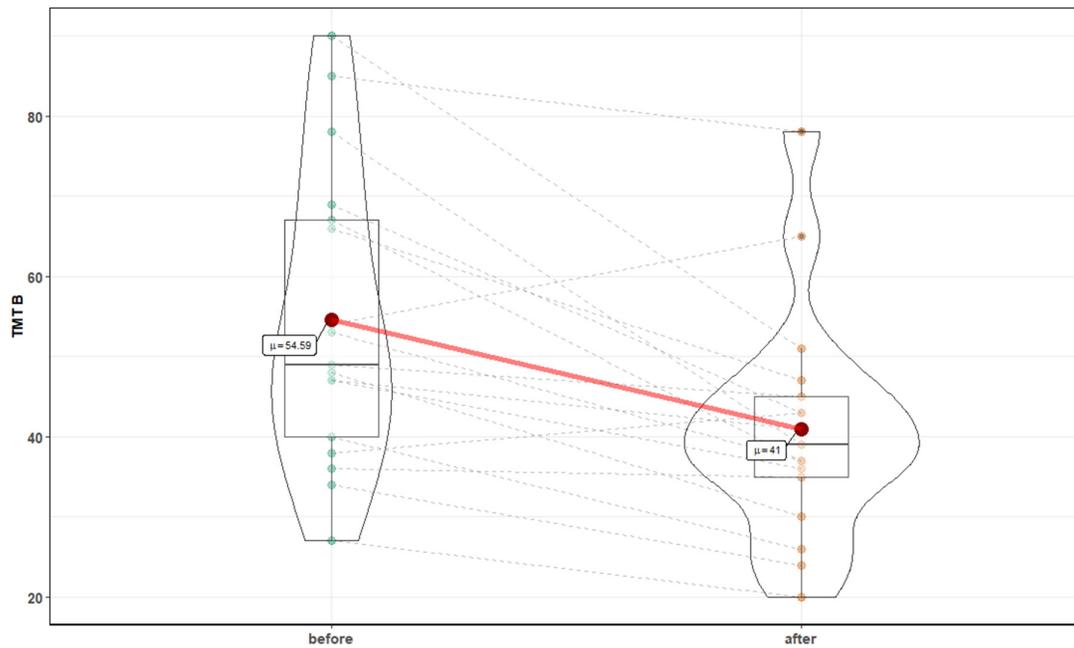


Abbildung 3. Auswirkungen der normobaren Therapie auf den Trial Making Test, Teil B.

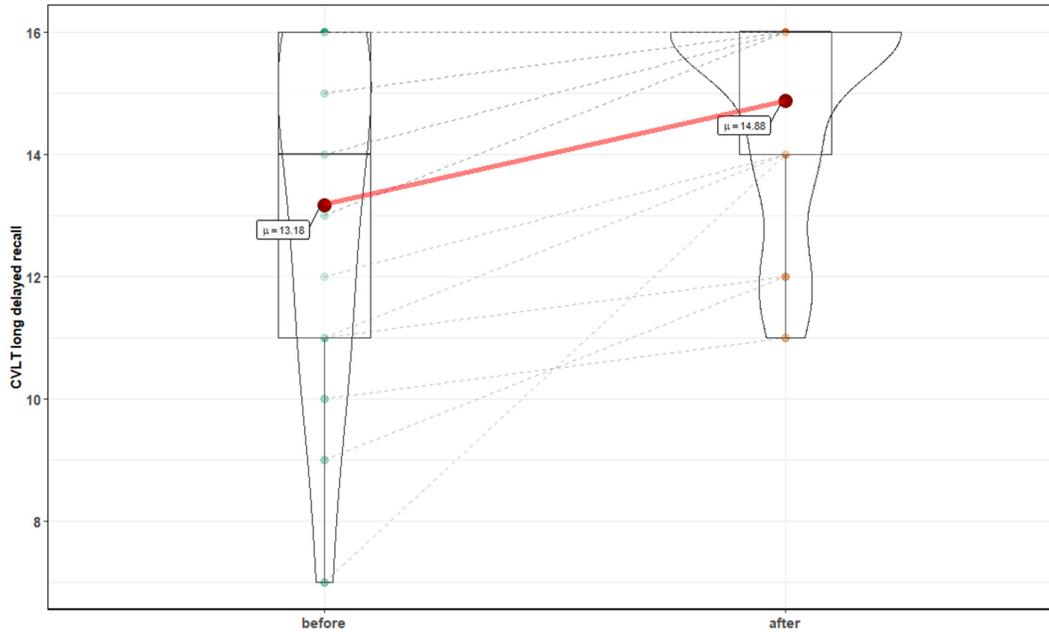


Abbildung 4. Auswirkungen der normobaren Therapie auf den CVLT Long Delayed Recall.

Darüber hinaus wurde eine signifikante Reduzierung des FSS beobachtet ($21,82 \pm 10$ vor im Vergleich zu $14,24 \pm 6,8$ nach, $Z = 3,29$, $p = 0,001$) (Abbildung 5).

Abbildung 5. Fatigue Severity Scale vor und nach 10 normobaren Expositionen.

Nach 10 Sitzungen in der normobarischen Kammer wurden signifikante Veränderungen der oxidativen Stressmarker festgestellt: eine Reduzierung des MDA-Werts, $4599,1 \pm 1166,4$ ng/ml vor, im Vergleich zu $3332,99 \pm 880,4$ nach ($T = 4,43$, $p < 0,001$), und ein Anstieg des Werts der Cu-Zn-SOD $66,84 \pm 19,8$ ng/ml vor im Vergleich zu $88,16 \pm 22,4$ nach ($T = 4,78$, $p < 0,001$) (Abbildungen 6 und 7). Darüber hinaus wurde ein signifikanter Anstieg des Neurotrophinspiegels beobachtet: NT 4 und BDNF

wurden beobachtet. NT 4 wies einen Anstieg auf $9,98 \pm 1,4$ pg/ml vor im Vergleich zu $13,86 \pm 6,6$ nach

($Z = 3,82$, $p = 0,0001$) und BDNF $721,52 \pm 574,8$ pg/ml vor auf $1493,37 \pm 943,1$ nach ($Z = 3,26$, $p = 0,001$) (Abbildungen 8 und 9) auf. Die Veränderungen von NT 3 und NOS-3 waren statistisch nicht signifikant. Es wurde eine statistisch signifikante Erhöhung des NOS-2-Werts festgestellt, $214,52 \pm 48$ pg/ml vor im Vergleich zu $272,6 \pm 131,2$ nach ($Z = 2,29$, $p = 0,02$). CC16 war signifikant erhöht, $5,25 \pm 2,2$ ng/ml vor im Vergleich zu $6,89 \pm 2,2$ nach ($Z = 2,71$, $p = 0,015$).

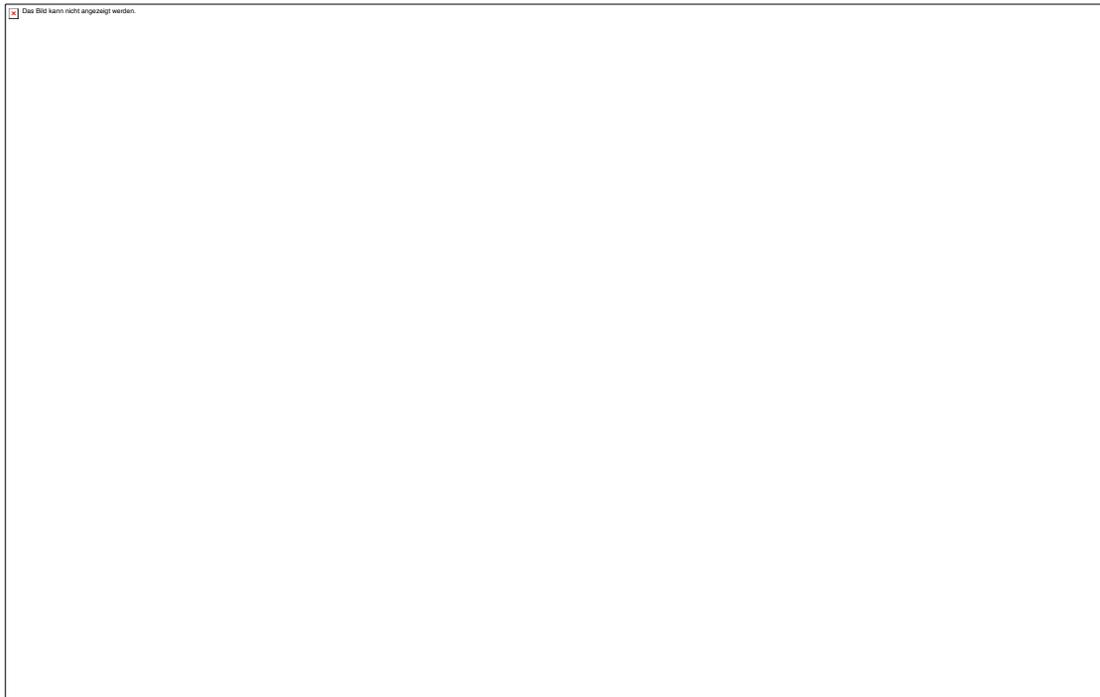


Abbildung 6. MDA vor und nach 10 normobaren Expositionen.

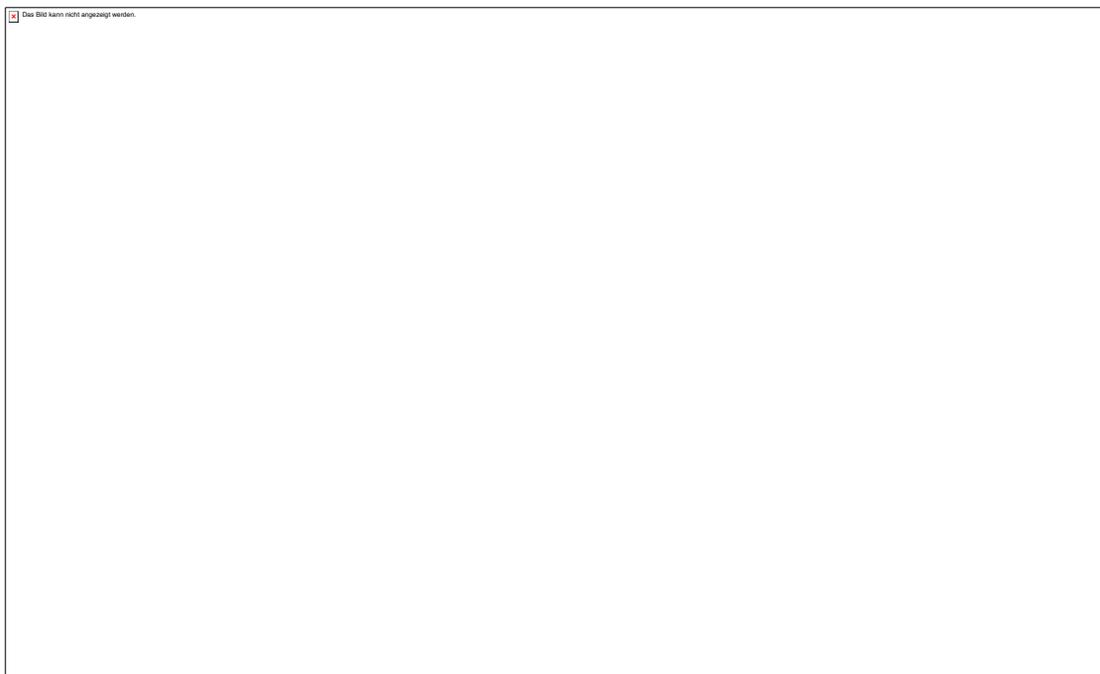


Abbildung 7. SOD vor und nach 10 normobaren Expositionen.

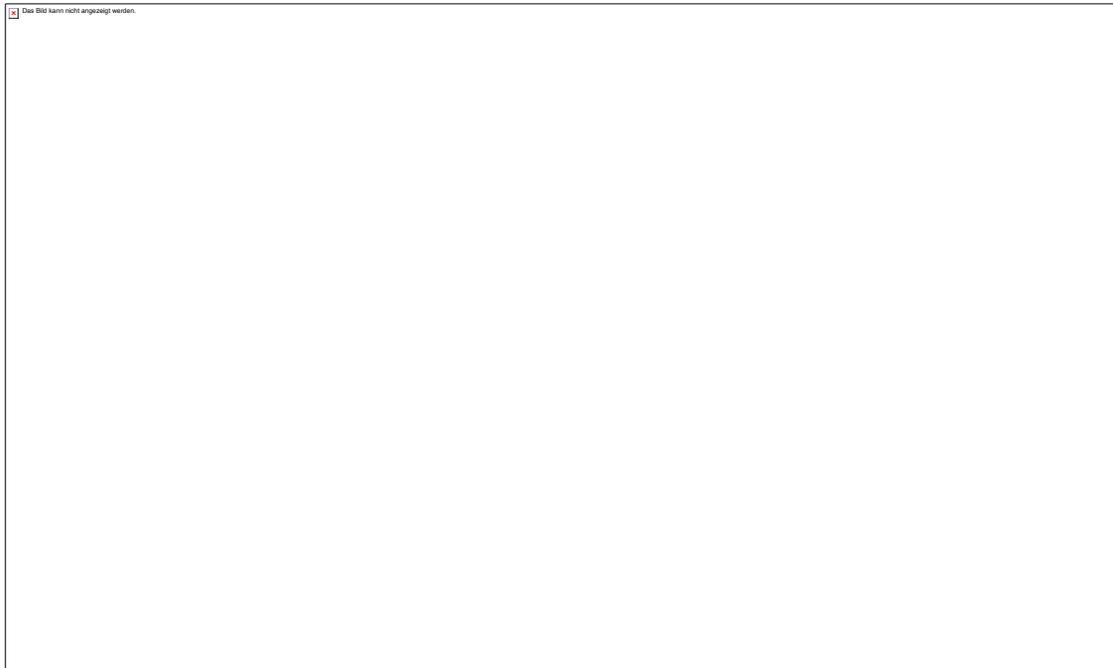


Abbildung 8. NT 4 vor und nach 10 normobaren Expositionen.

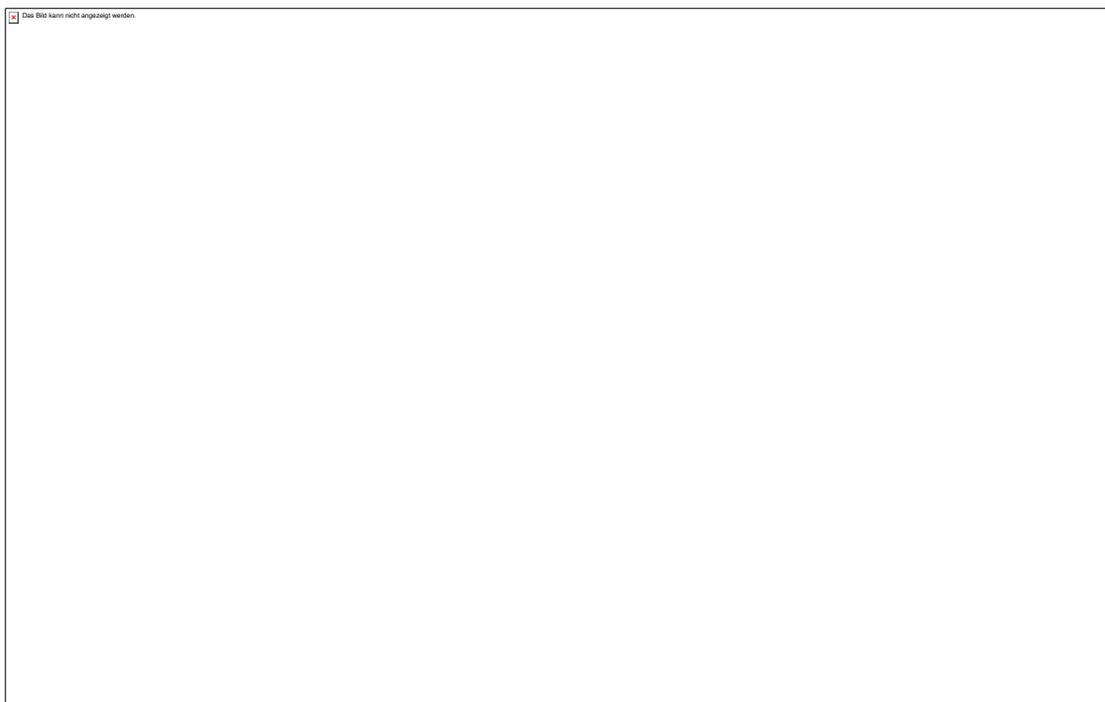


Abbildung 9. Auswirkungen der normobaren Therapie auf den BDNF.

Die gemessenen Ergebnisse des CVLT Short Delay Free Recall des episodischen verbalen Lernens und Gedächtnisses werden in Tabelle 2 präsentiert. Im linearen gemischten Modell mit zufälligen Auswirkungen für nach größter Wahrscheinlichkeit hatten die normobaren Expositionen keine Auswirkung auf den CVLT Short Delayed Free Recall ($p = 0,34$), aber der BDNF beeinflusste dieses Testergebnis signifikant ($p = 0,0062$).

Tabelle 2. Ergebnisse des linearen gemischten Modells mit zufälligen Auswirkungen für den CVLT Short Delay Free Recall. Die Zeit (normobare Expositionen) und der BDNF sind unabhängige Variablen. SE = Standardfehler

	Wert	SE	p-Wert
Schnittpunkt	11,81	0,64	<0,01
vor:nach	0,61	0,63	0,34
BDNF	0,0015	0,0005	0,006

Tabelle 3 gibt die Ergebnisse des linearen gemischten Modells mit zufälligen Auswirkungen für den CVLT Long Delay Free Recall als abhängige Variable an. Die Ergebnisse deuten auf eine signifikante Auswirkung der normobaren Expositionen ($p = 0,017$) und des BDNF ($p = 0,021$) hin.

Tabelle 3. Ergebnisse des linearen gemischten Modells angepasst nach der größten Wahrscheinlichkeit für den CVLT Long Delay Free Recall. Die Zeit und der BDNF sind unabhängige Variablen. SE = Standardfehler

	Wert	SE	p-Wert
Schnittpunkt	12,45	0,56	<0,0001
vor: nach	1,22	0,46	0,017
BDNF	0,0009	0,0004	0,021

Darüber hinaus führten wir die linearen gemischten Modelle für verbesserte kognitive Funktionstests durch, um die Auswirkungen der normobaren Expositionen, des MDA, der LF/HF oder des BDNF als unabhängige Variablen zu beurteilen. Hier hatten die normobaren Expositionen eine signifikante Auswirkung auf den kognitiven Test ($p < 0,05$), wohingegen die anderen vorgenannten Variablen keine signifikanten Auswirkungen zeigten.

Es bestanden keine statistischen Differenzen zwischen den hämodynamischen Parametern. Der gesamte Steigungsmittelwert (Druckrezeptorenfunktion) nach den normobaren Expositionen war mit $17,91 \pm 9,1$ vor im Vergleich zu $22,13 \pm 9,2$ nach der Behandlung ($T = 3,47$, $p = 0,003$) (Tabelle 4) signifikant höher. Es wurden keine signifikanten Veränderungen der Ansprache auf den aktiven Stehtest festgestellt (Tabelle 5).

Tabelle 4. Mittelwerte der kardiovaskulären und autonomen Parameter (im Ruhezustand) vor und nach 10 Expositionen in der normobarischen Kammer. HR = Puls; sBP = systolischer Blutdruck; dBP = diastolischer Blutdruck, mBP = mittlerer Blutdruck; SI = Schlaganfallindex; CI = Kardiindex, TPRI = gesamter peripherer Widerstandsindex; HF = Hochbandfrequenzspektrum; LF = Niederbandfrequenzspektrum.

Parameter	Vor Mittelwert ± SD	Nach Mittelwert ± SD	p-Wert
HR (1/min)	69,77 ± 11,2	68,46 ± 10	>0,05
sBP (mmHg)	114,26 ± 16,4	113,38 ± 14,4	>0,05
dBP (mmHg)	74,25 ± 9,0	74,61 ± 8,5	>0,05
mBP (mmHg)	90,58 ± 10,8	90,50 ± 9,3	>0,05
SI (ml/m ²)	51,71 ± 12	50,39 ± 13,3	>0,05
CI (l/min/m ²)	3,51 ± 0,6	3,36 ± 0,7	>0,05
TPRI (dyn*s*m ² /cm ⁵)	2110,44 ± 664,4	2200 ± 582,1	>0,05
LF-RRI (ms ²)	506,62 ± 475,1	708,18 ± 734,3	>0,05
HF-RRI (ms ²)	410,35 ± 339,1	581,4 ± 580,6	>0,05
LF/HF	1,64 ± 1,2	1,76 ± 1,3	>0,05
LF-dBP (mmHg ²)	5,54 ± 5,1	6,29 ± 5,8	>0,05
HF-dBP (mmHg ²)	0,94 ± 0,9	1,41 ± 1,1	>0,05
LF-sBP (mmHg ²)	8,25 ± 7,7	6,45 ± 4,7	>0,05
HF-sBP (mmHg ²)	2,91 ± 3,6	2,49 ± 1,6	>0,05
Gesamter Steigungs-mittelwert (ms/mmHg)	17,91 ± 9,1	22,13 ± 9,2	0,003

Tabelle 5. Größenordnung der durch den aktiven Stehtest induzierten Veränderungen (Delta) vor und nach 10 Expositionen in der normobarischen Kammer.

Parameter	Vor Mittelwert \pm SA	Nach Mittelwert \pm SA	p-Wert
Δ HR (1/min)	-14,50 \pm 5,7	-13,64 \pm 5,3	>0,05
Δ sBP (mmHg)	-17,63 \pm 8,9	-16,51 \pm 7,5	>0,05
Δ dBP (mmHg)	-19,95 \pm 5,7	-18,96 \pm 7,9	>0,05
Δ mBP (mmHg)	-18,82 \pm 6,7	-17,46 \pm 7,6	>0,05

Es wurden keine signifikanten Veränderung der CPET- und Spirometrie-Ergebnisse festgestellt ($p > 0,05$).

4. Diskussion

Die Haupteckennis dieser Studie besteht darin, dass 10 Expositionen in einer normobarischen Kammer mit einem Gesamtdruck von 1500 hPa in Kombination mit erhöhten Sauerstoffwerten (37 %), Kohlenstoffdioxidwerten (1,079 %) und Wasserstoffwerten (0,44 %) in Luft eine positive Auswirkung auf die Geschwindigkeit der Verarbeitung visueller Informationen oder von Einstellungswechseln und das auditorisch-verbale Kurzzeitgedächtnis haben, die Neurotrophin-Expression erhöhen und die Funktion der Druckrezeptoren verbessern. Eine Reduzierung der MDA-Werte und eine Erhöhung der SOD-Werte könnten als positive Einflüsse auf die Fähigkeit einer Person, mit oxidativem Stress umzugehen, angesehen werden. Ein Anstieg der CC16-Werte könnte hingegen auf erhöhten oxidativen Stress und Entzündungen der Atemwege hindeuten. Unter bestimmten Umständen deuten erhöhte SOD2-Werte auf oxidativen Stress hin, auch wenn die Werte mit der Signalgebung verbunden sein könnten [17]. Es wurden keine signifikanten Veränderungen der kardio-pulmonaren Belastung und Spirometrie-Ergebnisse festgestellt.

Neurotrophine (NT4 und BDNF) spielen eine wesentliche Rolle für die Neuroplastizität, die Neurogenese und den Neuroschutz des zentralen Nervensystems [18]. NT4 und BDNF wiesen einen Anstieg der Plasmawerte nach den normobaren Expositionen auf und dies kann mit den verbesserten CVLT-Ergebnissen zusammenhängen, die eine signifikante Verbesserung des Short und Long Delayed Free Recall aufwiesen. Im Fall des CVLT wurde jedoch keine alternative Version verwendet, da keine alternative Version in polnischer Sprache verfügbar war, sodass ein geringfügiger Übungseffekt eingetreten sein könnte, der die beobachteten Ergebnisse erklärt [19].

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen sind die BDNF-Serumwerte ebenfalls mit guten Punktwerten in der Kurzform des Boston Naming Tests bei gesunden älteren Erwachsenen korreliert [20]. Ein aerobes Sportprogramm führte ebenfalls zu einem erhöhten BDNF-Plasmawert [21]. Weitere Studien, um zu verstehen, wie die durch die normobare Therapie verursachten biologischen Veränderungen mit der Verbesserung der kognitiven Funktion zusammenhängen, wären besonders nützlich. Eine signifikante Verbesserung wurde in beiden Tests der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A und DSST) festgestellt. Die Leistung im DSST könnte durch assoziatives Lernen beeinflusst sein. Dies würde die beobachteten Ähnlichkeiten im Muster der kognitiven Verbesserung erklären [22]. Im Gegensatz hierzu wurden im Digit Span Test keine signifikanten Veränderungen festgestellt. In früheren Studien wurden jedoch hohe Korrelationswerte ($r = 0,55$) zwischen dem DSB-Ergebnis und der fluiden Intelligenz beobachtet [23]. Es kann nicht angenommen werden, dass normobare Sitzungen alle Aspekte der kognitiven Funktion beeinflussen werden. Die fluide Intelligenz scheint nicht durch die normobaren Expositionen beeinflusst zu werden.

Die Funktion der Druckrezeptoren wurde durch die normobare Exposition beeinflusst. Veränderungen wurden ebenfalls in der Regelung des sympathisch-parasympathischen Ausgleichs und der Blutdruckregelung in Reaktion auf einen

aktiven Stehtest beobachtet, was auf eine Verbesserung der Kontrolle orthostatischer Reaktionen mit potenziellen Vorteilen für die Herzgesundheit hindeutet. Aus diesem Grund könnte die normobare Therapie als adjuvante Therapie bei orthostatischer Intoleranz in Betracht gezogen werden. Weitere klinische Studien würden eine Studie der Veränderungen in der Signalkomplexitätsanalyse aufgrund der normobaren Therapie beinhalten [24, 25].

Die Expositionen in der normobarischen Kammer führten außerdem zu einer Modulation des oxidativen Stresses, wie die signifikanten Veränderungen der biochemischen Parameter MDA und SOD zeigen. Die Ergebnisse könnten auf einen verbesserten lokalen Gewebefluss und eine reduzierte Intensität des oxidativen Stresses in Verbindung mit reduzierten Mengen freier Radikaler hindeuten. Jedoch wurde darüber hinaus ein erhöhter CC16-Wert nach der normobaren Therapie gemessen, der auf oxidativen Stress und Entzündungen der Atemwege hindeutet [26]. Hyperoxie verschlechtert bekanntermaßen die Arterienfunktion aufgrund erhöhter freier Radikaler und der Auslösung einer transienten endothelialen Funktionsstörung [27]. Der in der obigen Studie beobachtete SOD-Anstieg könnte die Reaktion auf erhöhten oxidativen Stress in Verbindung mit sauerstoffinduzierter ROS sein. Die CC16-Werte waren bei Patienten mit Lungenverletzungen im Vergleich zu gesunden Patienten reduziert [28]. Kurowski et al. wiesen nach, dass ein hochintensives körperliches Belastungsprogramm mit einer Reduzierung von Serum-CC16-Werten verbunden ist, was wiederum die Anfälligkeit der

Atemwege für Infektionen und eine damit verbundene beeinträchtigte Lungenfunktion erhöht [29]. Bei Sarkoidose wurde CC16 als Marker für die Integrität der Luft-Blut-Barriere vorgeschlagen [30]. Andere Studien zur Untersuchung der Verbindung zwischen normobarer Hyperoxie und oxidativem Stress sind kontrovers, da die Wahl des Versuchsmodells, der Krankheitsstatus und die Dauer der Hyperoxie die Ergebnisse beeinflussen. In Studien der Zellen und des Gewebes aus dem Gehirn, den Lungen und den Nieren ist oxidativer Stress eng mit normobarer Hyperoxie verbunden [31–33]. Im Rahmen anderer Studien wurde die Auswirkung der Hyperoxie und von oxidativem Stress bei akuten ischämischen Schlaganfällen, Hirntraumata und multipler Sklerose untersucht. Diese Studien zeigen, dass eine kurze oder kontinuierliche normobare Hyperoxie über einen Zeitraum von sieben Tagen Nachweise für oxidative Schäden lieferte. Einige Autoren vermuten im Hinblick auf diese Erkrankungen, dass die Vorteile der Hyperoxie-Sitzungen bei der Verbesserung der Zell- und Gewebefunktion das Risiko der potenziell erhöhten Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies überwiegen können [34–36].

Die beobachteten Veränderungen der Druckrezeptor-Parameter im Rahmen dieser Studie können auf eine Verbesserung der Mechanismen zur Regulierung orthostatischer Reaktionen und von Kardioschutzaktivitäten in einer Umgebung mit erhöhtem oxidativem Stress hindeuten. Diese Beobachtung stimmt mit der Wiederherstellung der reduzierten Druckreflex-Empfindlichkeit nach kurzzeitiger Sauerstoff-Exposition bei Patienten mit Typ-1-Diabetes überein [37]. Unsere andere interessante Erkenntnis, dass normobare Sitzungen anscheinend das Körpergewicht durch die Reduzierung der Körperfettmasse modulieren, ist faszinierend und muss in einer größeren Studie weiter untersucht werden.

Akute Reaktionen auf hyperoxische Atmung im euphorischen Zustand bei einigen Teilnehmern und eine Verbesserung der absoluten Leistung in anschließenden Belastungstests wurden festgestellt [38]. Andere Autoren zeigen, dass die atembare Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffs von 31,35 % Veränderungen der wahrgenommenen Anstrengung während körperlicher Aktivitäten durch die Verzögerung der Reduzierung der zerebralen Sauerstoffanreicherung bei maximaler Belastung induziert [39]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Hyperoxie-Expositionen mit 37 % Sauerstoff unter normobaren Bedingungen (1500 hPa) keinen Einfluss auf die Funktion des kardiovaskulären Systems haben. Die beobachteten Veränderungen des sympathisch-vagalen Haushalts während des aktiven Stehtests nach der Exposition in der normobarischen Kammer unterstützen vorherige Studien, die darauf hindeuten, dass 100 % Sauerstoff mit 2,5 ATA das parasympathische System verbessert [40]. Autonome Veränderungen werden potenziell durch den reduzierten Eintrag aus peripheren Chemorezeptoren in die Medulla oblongata vermittelt. Darüber hinaus können signifikante Veränderungen der Druckrezeptorparameter und ein Trend zu Veränderungen der Oxidsynthase (NOS-2) nach Sitzungen in der normobarischen Kammer als Nachweis der Verbesserung der Mechanismen zur Regulierung der Orthostase und von Kardioschutzwirkungen dienen. Stickoxid liefert unter physiologischen Bedingungen einen konstanten Vasodilator-Tonus gegen sympathische Vasokonstriktion. Unter Hyperoxie-Bedingungen kann eine NO-Synthase angeregt werden, um einen Mechanismus für die Regulierung des vaskulären Tonus zu liefern. Andere Autoren geben an, dass eine Vasokonstriktion im Unterarm während der hyperbaren Hyperoxie, aber nicht bei Normoxie mit 1 ATA beobachtet wird [41]. Andere Studien haben übereinstimmend mit unseren Ergebnissen festgestellt, dass die hyperoxische Atmung Müdigkeit reduziert, die subjektive Wahrnehmung des Energiepegels verstärkt und die Aufmerksamkeit steigert [42]. Die normobare Hyperoxie hat sich als wirksam bei der Modulation der Mikrozirkulation bei gesunden Studienteilnehmern erwiesen [43]. Einige Ergebnisse deuten darauf hin, dass funktionale Veränderungen der Hirntätigkeit durch Veränderungen des zerebralen Blutflusses aufgrund von Hyperoxie verursacht werden [44, 45]. Bei der Erforschung der Auswirkung von Hyperoxie auf das fMRI-Signal wurde ein Alternieren im Ruhezustand der Netzwerkaktivität beobachtet [46].

Eine praktische Implikation aus dieser Studie ist das Erfordernis einer ärztlichen Untersuchung vor der normobaren Therapie, um Patienten während der Behandlung zu überwachen und nach der Therapie zu untersuchen. Da einige Patienten unsere Studie aufgrund von Nebenwirkungen verlassen haben, ist in zukünftigen Studien der normobaren Exposition eine ärztliche Überwachung erforderlich, um die Sicherheit zu gewährleisten.

Die relativ kleine Anzahl der Studienteilnehmer ist eine weitere Einschränkung dieser Studie. Die meisten verfügbaren Studien zu Hyperoxie und ihrem Einfluss auf das autonome Nervensystem wurden an kleinen Gruppen durchgeführt und untersuchten nur den Einfluss von einer der zwei Variablen (d. h. O₂ oder Druck). Zukünftige Studien in der normobarischen Kammer sollten eine Reihe

von Gasvariablen (z. B. Schwankungen der Sauerstoff-, Kohlenstoffdioxid- und Wasserstoffwerte) und ihre Auswirkung auf verschiedene Krankheitszustände untersuchen. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Therapie in der normobarischen

Kammer sollte ebenfalls bewertet werden. Darüber hinaus war eine Kontrollgruppe, die derselben Intervention ohne Hyperoxie unterzogen wurde, nicht in dieser Studie enthalten. Wir empfehlen das Verblinden der Teilnehmer in zukünftigen Studien, um Placebo-Effekte auszuschließen. Bei einer korrekten vorgetäuschten Intervention in der Kontrollgruppe auf der Grundlage einer Exposition gegenüber 1,2 ATA würde jedoch der Plasma-Sauerstoffgehalt um ca. 30 % im Vergleich zum Normaldruck erhöht [47]. Es könnte angenommen werden, dass selbst eine geringe ATA-Erhöhung zu einer Veränderung der Hirnfunktion führen könnte [48]. Ergebnisse randomisierter kontrollierter klinischer Studien haben eine signifikante Verbesserung der Funktion des Nervensystems aufgrund der Raumluft bei 1,3/1,2 ATA nachgewiesen [48,49]. Darüber hinaus scheint 1,3 ATA die kleinste von Menschen wahrgenommene Druckänderung zu sein [50]. Aus diesem Grund wäre ein geringerer ATA-Wert kein ausreichender Reiz in der vorgetäuschten Interventionsgruppe, da Patienten erkennen könnten, dass sie der vorgetäuschten Gruppe angehören.

Da die Patienten nach der normobarischen Exposition nicht weiter nachuntersucht wurden, ist nicht bekannt, ob die Vorteile langfristig aufrechterhalten blieben. Darüber hinaus ermöglichte es uns der Mangel an alternativen kognitiven Tests nach der Intervention nicht, den möglichen Einfluss des Lern-/Übungseffekts auf die Ergebnisse zu kontrollieren. Aus diesem Grund würden wir vorschlagen, unsere Vorstudie zu erweitern, um die Gruppe zu vergrößern und eine entsprechende vorgetäuschte Interventionsgruppe und Nachuntersuchungen hinzuzufügen. Darüber hinaus sollten zukünftige Studien durchgeführt werden, um die Auswirkung der normobaren Therapie auf klinische Gruppen, bei denen Ermüdung, kognitive Beeinträchtigung und Dysautonomie signifikante Probleme sind, zu beurteilen.

5. Schlussfolgerungen

Die Hauptidee der vorliegenden Studie ist, dass 10 Expositionen in einer normobarischen Kammer eine positive Auswirkung auf die Geschwindigkeit der Verarbeitung visueller Informationen und von Einstellungswechseln, die Funktion von Druckrezeptoren und oxidativen Stress haben. Darüber hinaus wurden eine erhöhte Neurotrophin-Expression und Verbesserungen einiger Aspekte der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit, Einstellungswechsel, des Erinnerungsvermögens nach langer Verzögerung (Long Delayed Free Recall) auditorischer verbaler Reize und die Reduzierung der Ermüdung beobachtet. Des Weiteren wurde ein Anstieg der Neurotrophin-Werte (NT4 und BDNF) festgestellt. Die Expositionen in der normobarischen Kammer führten außerdem zu einer Reduzierung des oxidativen Stresses, wie die signifikanten Veränderungen der biochemischen Parameter MDA und SOD zeigen. Wir beobachteten einen Anstieg des SOD-Werts und eine Reduzierung des MDA-Werts, was auf einen verbesserten lokalen Gewebefluss hindeuten könnte, sowie eine reduzierte Stärke des oxidativen Stresses und somit möglicherweise eine Senkung der Reaktion freier Radikale und Stärkung der Verteidigung durch Antioxidantien. Vor allem könnte der in der obigen Studie beobachtete Anstieg des SOD-Werts die Reaktion auf erhöhten oxidativen Stress sein, der potenziell durch sauerstoffinduzierte ROS oder erhöhte Signaltätigkeit verursacht werden könnte. Darüber hinaus kann ein erhöhter CC16-Wert ein Zeichen für die Anpassung des pulmonalen Endotheliums an oxidativen Stress sein. Andere Studien, die den Zusammenhang zwischen normobarer Hyperoxie und oxidativem Stress

untersuchen, erzielen widersprüchliche Ergebnisse infolge von Inkonsistenzen in Versuchsmodellen sowie unterschiedlichen Krankheitszuständen und der Dauer der Hyperoxie-Expositionen. Darüber hinaus können Veränderungen der Druckrezeptor-Parameter auf Verbesserungen der Mechanismen zur Regulierung orthostatischer Reaktionen und der Kardioschutzaktivität hindeuten.

Zusammengefasst scheinen Expositionen in einer normobarischen Kammer geeignet zu sein, einige Bereiche der kognitiven Funktionen, der neurotrophen Faktoren, des oxidativen Stresses und der autonomen Regulierung bei gesunden Studienteilnehmern zu verbessern. Es werden jedoch dringend ärztliche Untersuchungen vor der normobaren Therapie und eine Überwachung des Fortschritts empfohlen.

Autorenbeiträge: Alle Autoren haben zu der Planung und der abschließenden Prüfung des Manuskripts beigetragen; Datenpflege, S.K.; formale Analyse, K.B. und J.S.; Projektadministration, P.Z. und J.L.N.; Beaufsichtigung, P.Z. und J.S.; Verfassung—Originalentwurf, J.S. und S.K.; Verfassung—Revision und

Bearbeitung, K.J.M., M.M. und J.L.N. Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und ihr zugestimmt.

Finanzierung: Ekonstal Sp. z o.o. übernahm die Reisekosten und die Kosten der Tests der pulmonalen und autonomen Funktionen.

Interessenkonflikte: Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literaturhinweise

1. Taccone, F.S.; Crippa, I.A.; Vincent, J.L. Normobaric hyperoxia after stroke: A word of caution. *Expert Rev. Neurother.* **2018**, *18*, 91–93. doi:10.1080/14737175.2018.1414600.
2. Shin, H.K.; Dunn, A.K.; Jones, P.B.; Boas, D.A.; Lo, E.H.; Moskowitz, M.A.; Ayata, C. Normobaric hyperoxia improves cerebral blood flow and oxygenation, and inhibits peri-infarct depolarizations in experimental focal ischaemia. *Brain* **2007**, *130 Pt 6*, 1631–1642. doi:10.1093/brain/awm071.
3. Brueckl, C.; Kaestle, S.; Kerem, A.; Habazettl, H.; Krombach, F.; Kuppe, H.; Kuebler, W.M. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells in situ. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2006**, *34*, 453–463. doi:10.1165/rcmb.2005-0223oc.
4. Sperlich, B.; Calbet, J.; Boushel, R.; Holmberg, H.C. Is the use of hyperoxia in sports effective, safe and ethical? *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2016**, *26*, 1268–1272. doi:10.1111/sms.12746.
5. Klugar, M.; Nytra, I.; Bocková, S.; Klugarová, J.; Kelnarová, Z.; Marecková, J. The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy on mortality in adults with craniotrauma: A systematic review protocol. *JBI Database Syst. Rev. Implement. Rep.* **2014**, *12*, 54–66. doi:10.11124/jbisrir-2014-1598.
6. Heyboer, M., III; Sharma, D.; Santiago, W.; McCulloch, N. Hyperbaric oxygen therapy: Side effects defined and quantified. *Adv. Wound Care* **2017**, *6*, 210–224. doi:10.1089/wound.2016.0718.
7. Delis, D.C.; Kramer, J.H.; Kaplan, E.; Thompkins, B.A.O. CVLT: California verbal learning test-adult version: Manual. *Psychol. Corp.* **1987**. doi:10.1037/1040-3590.17.2.212.
8. Llinas-Regla, J.; Vilalta-Franch, J.; Lopez-Pousa, S.; Calvo-Perxas, L.; Torrents Rodas, D.; Garre-Olmo, J. The Trail Making Test. *Assessment* **2017**, *24*, 183–196. doi:10.1177/1073191115602552.
9. Lezak, M.D.; Howieson, D.B.; Loring, D.W.; Fischer, J.S. *Neuropsychological Assessment*; Oxford University Press: Cary, NC, USA, 2004; SBN 978-0-19-511121-7.
10. Johansson, S.; Kottorp, A.; Lee, K.A.; Gay, C.L.; Lerdal, A. Can the Fatigue Severity Scale 7-item version be used across different patient populations as a generic fatigue measure—a comparative study using a Rasch model approach. *Health Qual. Life Outcomes* **2014**, *12*, 24. doi:10.1186/1477-7525-12-24.
11. Fortin, J.; Marte, W.; Grullenberger, R. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Comput. Biol. Med.* **2006**, *36*, 941–957. doi:10.1016/j.combiomed.2005.04.003.
12. Parati, G.; Omboni, S.; Frattola, A.; Di Rienzo, M.; Zanchetti, A.; Mancia, G. Dynamic evaluation of the baroreflex in ambulant subjects. *Blood Press. Heart Rate Var.* **1992**, *4*, 123–137.
13. Parati, G.; Di Rienzo, M.; Mancia, G. How to measure baroreflex sensitivity: From the cardiovascular laboratory to daily life. *J. Hypertens.* **2000**, *18*, 7–19. doi:10.1097/00004872-200018010-00003.
14. Bruce, R.; Kusumi, F.; Hosmer, D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am. Heart J.* **1973**, *85*, 546–562. doi:10.1016/0002-8703(73)90502-4.
15. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Wien, Österreich, 2013 Verfügbar online: <http://www.R-project.org/> (Zugriff am 04.02.2020).

16. Patil, I.; Powell, C. Ggstatsplot: 'ggplot2' Based Plots with Statistical Details. 2018. doi:10.5281/zenodo.2074621. Verfügbar online: <https://CRAN.R-project.org/package=ggstatsplot> (Zugriff am 04.02.2020).
17. Morten, K.J.; Potter, M.; Badder, L.; Sivathondan, P.; Dragovic, R.; Neumann, A.; Gavin, J.; Shrestha, R.; Reilly, S.; Phadwal, K.; et al. Insights into pancreatic β cell energy metabolism using rodent β cell models. *Wellcome Open Res.* **2017**, *2*. doi:10.12688/wellcomeopenres.10535.3.
18. Greenwood, P.M.; Parasuraman, R. Neuronal and cognitive plasticity: A neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Front. Aging Neurosci.* **2010**, *2*, 150. doi:10.3389/fnagi.2010.00150.
19. Benedict, R.H.; Zgaljardic, D.J. Practice effects during repeated administrations of memory tests with and without alternate forms. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **1998**, *20*, 339–352. doi:10.1076/jcen.20.3.339.822.
20. Gunstad, J.; Benitez, A.; Smith, J.; Glickman, E.; Spitznagel, M.B.; Alexander, T.; Murray, L. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **2008**, *21*, 166–170. doi:10.1177/0891988708316860.
21. Dinoff, A.; Herrmann, N.; Swardfager, W.; Liu, C.S.; Sherman, C.; Chan, S.; Lanctôt, K.L. The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0163037. doi:10.1016/j.biopsych.2017.02.723.
22. Jaeger, J. Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity over Specificity in Neuropsychological Testing. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2018**, *38*, 513. doi:10.1097/jcp.0000000000000941.
23. Gignac, G.E.; Weiss, L.G. Digit Span is (mostly) related linearly to general intelligence: Every extra bit of span counts. *Psychol. Assess.* **2015**, *27*, 1312. doi:10.1037/pas0000105.
24. Buszko, K.; Piątkowska, A.; Koźluk, E.; Opolski, G. Entropy in investigation of vasovagal syndrome in passive head up tilt test. *Entropy* **2017**, *19*, 236. doi:10.3390/e19050236.
25. Buszko, K.; Piątkowska, A.; Koźluk, E.; Fabiszak, T.; Opolski, G. The complexity of hemodynamic response to the tilt test with and without nitroglycerine provocation in patients with vasovagal syncope. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 14554. doi:10.1038/s41598-018-32718-2.
26. Broeckaert, F.; Bernard, A. Clara cell secretory protein (CC16): Characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin. Exp. Allergy* **2000**, *30*, 469–475.
27. Bernardi, L.; Gordin, D.; Bordino, M.; Rosengård-Bärlund, M.; Sandelin, A.; Forsblom, C.; Groop, P.H. Oxygen-induced impairment in arterial function is corrected by slow breathing in patients with type 1 diabetes. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 6001. doi:10.1038/s41598-017-04947-4.
28. Kropski, J.A.; Fremont, R.D.; Calfee, C.S.; Ware, L.B. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. *Chest* **2009**, *135*, 1440–1447.
29. Kurowski, M.; Jurczyk, J.; Jarzębska, M.; Moskwa, S.; Makowska, J.S.; Kryztofiak, H.; Kowalski, M.L. Association of serum Clara cell protein CC16 with respiratory infections and immune response to respiratory pathogens in elite athletes. *Respir. Res.* **2014**, *15*, 45.
30. Hermans, C.; Petrek, M.; Kolek, V.; Weynand, B.; Pieters, T.; Lambert, M.; Bernard, A. Serum Clara cell protein (CC16), a marker of the integrity of the air-blood barrier in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **2001**, *18*, 507–514.29.
31. Tatarikova, Z.; Engler, I.; Calkovska, A.; Mokra, D.; Drgova, A.; Hodas, P.; Lehotsky, J.; Dobrota, D.; Kaplan, P. Effect of long-term normobaric hyperoxia on oxidative stress in mitochondria of the guinea pig brain. *Neurochem. Res.* **2017**, *36*, 1475–1481. doi:10.1007/s11064-011-0473-7.
32. Ahotupa, M.; Mantyla, E.; Peltola, V.; Puntala, A.; Toivonen, H. Pro-oxidant effects of normobaric hyperoxia in rat tissues. *Acta Physiol. Scand.* **1992**, *145*, 151–157. doi:10.1007/978-1-4615-3736-6_60.
33. Crapo, J.D.; Barry, B.E.; Foscue, H.A.; Shelburne, J. Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposures to lethal and adaptive doses of oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1980**, *122*, 123–143. doi:10.1164/arrd.1980.122.1.123.
34. Weaver, J.; Liu, K.J. Does normobaric hyperoxia increase oxidative stress in acute ischemic stroke? A critical review of the literature. *Med. Gas Res.* **2015**, *5*, 11. doi:10.1186/s13618-015-0032-4.
35. Kumaria, A.; Tolia, C.M. Normobaric hyperoxia therapy for traumatic brain injury and stroke: A review. *Br. J. Neurosurg.* **2009**, *23*, 576–584. doi:10.1080/02688690903050352.
36. Fujiwara, N.; Mandeville, E.T.; Geng, X.; Luo, Y.; Arai, K.; Wang, X.; Ji, X.; Singhal, A.B.; Lo, E.H. Effect of normobaric oxygen therapy in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Stroke* **2011**, *42*, 1469–1472. doi:10.1161/strokeaha.110.593350.
37. Bernardi, L.; Rosengård-Bärlund, M.; Sandelin, A.; Mäkinen, V.P.; Forsblom, C.; Groop, P.H.; FinnDiane Study Group. Short-term oxygen administration restores blunted baroreflex sensitivity in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* **2011**, *54*, 2164–2173. doi:10.1007/s00125-011-2195-4.
38. Kay, B.; Stannard, S.R.; Morton, R.H.; North, N. Hyperoxia during recovery improves peak power during repeated wingate cycle performance. *Braz. J. Biomotricity* **2008**, *2*, 92–100.
39. Oussaidene, K.; Prieur, F.; Bougault, V.; Borel, B.; Matran, R.; Mucci, P. Cerebral oxygenation during hyperoxia-induced increase in exercise tolerance for untrained men. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2013**, *113*, 2047–2056. doi:10.1007/s00421-013-2637-4.
40. Lund, V.; Kentala, E.; Scheinin, H.; Klossner, J.; Sariola-Heinonen, K.; Jalonen, J. Hyperbaric oxygen increases parasympathetic activity in professional divers. *Acta Physiol. Scand.* **2000**, *170*, 39–44.
41. Casey, D.P.; Joyner, M.J.; Claus, P.L.; Curry, T.B. Vasoconstrictor responsiveness during hyperbaric hyperoxia in contracting human muscle. *J. Appl. Physiol.* **2013**, *114*, 217–224. doi:10.1152/jappphysiol.01197.2012.

42. Vuong, W.; Kizuk, S.A.; MacLean, J.; Dickson, C.T.; Mathewson, K. Electrophysiological Correlates of hyperoxia during Resting-state EEG in Awake Human Subjects. Vorabdruck. Verfügbar online: <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2019/01/14/355941.full.pdf> (Zugriff am 22. Februar 2019).
43. Cortés, D.O.; Puflea, F.; Donadello, K.; Taccone, F.S.; Gottin, L.; Creteur, J.; Vincent, J.-L.; De Backer, D. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc. Res.* **2014**, *98*, 23–28. doi:10.1016/j.mvr.2014.11.006.
44. Bergo, G.W.; Tyssebotn, I. Effect of exposure to oxygen at 101 and 150 kPa on the cerebral circulation and oxygen supply in conscious rats. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* **1995**, *71*, 475–484. doi:10.1007/bf00238548.
45. Floyd, T.F.; Clark, J.M.; Gelfand, R.; Detre, J.A.; Ratcliffe, S.; Guvakov, D.; Lambertsen, C.J.; Eckenhoff, R.G. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J. Appl. Physiol.* **2003**, *95*, 2453–2461. doi:10.1152/jappphysiol.00303.2003.
46. Wu, Y.W.; Tang, C.Y.; Ng, J.; Wong, E.; Carpenter, D.; Tao, X. Effects of hyperoxia on resting state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* **2014**. doi:10.1097/WNR.0000000000000239.
47. Hu, Q.; Manaenko, A.; Guo, Z.; Huang, L.; Tang, J.; Zhang, J.H. Hyperbaric oxygen therapy for post concussion symptoms: Issues may affect the results. *Med. Gas Res.* **2015**, *5*, 10. doi:10.1186/s13618-015-0033-3.
48. Collet, J.P.; Vanasse, M.; Marois, P.; Amar, M.; Goldberg, J.; Lambert, J.; Lassonde, M.; Hardy, P.; Fortin, J.; Tremblay, S.D. Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: A randomised multicentre trial. *Lancet* **2001**, *357*, 582–586. doi:10.1016/s0140-6736(00)04054-x.
49. Wolf, G.; Cifu, D.; Baugh, L.; Carne, W.; Profenna, L. The effect of hyperbaric oxygen on symptoms after mild traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* **2012**, *29*, 2606–2612. doi:10.1089/neu.2012.2549.
50. Van Hoesen, K.B.; Camporesi, E.M.; Moon, R.E.; Hage, M.L.; Piantadosi, C.A. Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and literature review. *JAMA* **1989**, *261*, 1039–1043. doi:10.1001/jama.1989.03420070089037.



© 2020 durch die Autoren Lizenznehmer MDPI, Basel, Schweiz. Dieser Artikel ist ein offen zugänglicher Artikel, der entsprechend den Bestimmungen der Creative Commons Attribution (CC BY) Lizenz(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) verbreitet wird.

