


Download PDF

Artikel | [Freier Zugang](#) | [Veröffentlicht: 12. Juli 2022](#)

## Hyperbare Sauerstofftherapie verbessert neurokognitive Funktionen und Symptome der Post-COVID-Erkrankung: randomisierte kontrollierte Studie

[Shani Zilberman-Itskovich](#), [Merav Catalogna](#), [Efrat Sasson](#), [Karin Elman-Shina](#), [Amir Hadanny](#), [Erez Lang](#), [Shachar Finci](#), [Nir Polak](#), [Gregory Fishlev](#), [Calanit Korin](#), [Ran Shorer](#), [Yoav Parag](#), [Marina Sova](#) & [Shai Efrati](#) 

[Wissenschaftliche Berichte](#) **12**, Artikelnummer: 11252 (2022)

**70k** Zugriffe | **9** Zitate | **1031** Altmetrisch | [Metrik](#)

### Abstrakt

Post-COVID-19-Zustand bezieht sich auf eine Reihe von persistierenden körperlichen, neurokognitiven und neuropsychologischen Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Infektion. Der Mechanismus kann mit der Pathologie des Hirngewebes zusammenhängen, die durch Virusinvasion oder indirekt durch Neuroinflammation und Hyperkoagulabilität verursacht wird. Diese randomisierte, scheinkontrollierte, doppelblinde Studie untersuchte die Wirkung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBOT- oder HBO<sub>2</sub>-Therapie) auf Post-COVID-19-Patienten mit anhaltenden Symptomen für mindestens 3 Monate nach bestätigter Infektion. Dreiundsiebzig Patienten wurden randomisiert, um täglich 40 Sitzungen HBOT (n = 37) oder Scheinsitzungen (n = 36) zu erhalten. Follow-up-Bewertungen wurden zu Studienbeginn und 1-3 Wochen nach der letzten Behandlungssitzung durchgeführt. Nach HBOT gab es eine signifikante Interaktion von Gruppe zu Zeit in der globalen kognitiven Funktion, Aufmerksamkeit und exekutiven Funktion (d = 0,495, p = 0,038; d

= 0,477,  $p = 0,04$  und  $d = 0,463$ ,  $p = 0,05$ ). Eine signifikante Verbesserung zeigte sich auch im Energiebereich ( $d = 0,522$ ,  $p = 0,029$ ), Schlaf ( $d = -0,48$ ,  $p = 0,042$ ), psychiatrischen Symptomen ( $d = 0,636$ ,  $p = 0,008$ ) und Schmerzstörungen ( $d = 0,737$ ,  $p = 0,001$ ). Die klinischen Ergebnisse waren mit einer signifikanten Verbesserung der MRT-Perfusion des Gehirns und mikrostrukturellen Veränderungen des supramarginalen Gyrus, des linken ergänzenden motorischen Bereichs, der rechten Insula, des linken frontalen präzentralen Gyrus, des rechten mittleren frontalen Gyrus und der oberen Koronastrahlung verbunden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass HBOT Neuroplastizität induzieren und kognitive, psychiatrische, Müdigkeits-, Schlaf- und Schmerzsymptome von Patienten mit Post-COVID-19-Erkrankung verbessern kann. Die positive Wirkung von HBOT kann auf eine erhöhte Hirndurchblutung und Neuroplastizität in Regionen zurückgeführt werden, die mit kognitiven und emotionalen Rollen verbunden sind.

## Einleitung

---

Bis Januar 2022 hat die Pandemie des schweren akuten respiratorischen Syndroms Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) zu mehr als 300 Millionen infizierten Fällen geführt. Obwohl sich die meisten infizierten Patienten erholen, bleiben 10-30% mit anhaltenden Symptomen, die verheerende Auswirkungen auf ihre Lebensqualität haben.<sup>1,2</sup> Die Weltgesundheitsorganisation hat diesen klinischen Zustand erkannt und als Post-COVID-19-Zustand definiert. Dieser Zustand wird drei Monate nach Ausbruch von COVID-19 mit körperlichen, neurokognitiven und psychiatrischen Symptomen bestätigt, die länger als zwei Monate anhalten und nicht durch eine alternative Diagnose erklärt werden können.<sup>1</sup> Neurokognitive und psychiatrische Symptome umfassen verminderte exekutive Funktionen, Angstzustände, Depressionen und posttraumatische Stresssymptome<sup>3,4</sup>. Zu den häufigsten körperlichen Symptomen gehören Müdigkeit, Dyspnoe, Ageusie, Anosmie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und systemische weit verbreitete Schmerzen<sup>5</sup>.

Die Pathogenese der Post-COVID-19-Erkrankung ist noch nicht bestimmt. Vorgeschlagene Mechanismen umfassen direkte Hirninvasion des Virus, dysregulierte

immunologische Reaktionen, thrombotische Erkrankungen, mitochondriale Dysfunktion und vaskuläre Verletzungen mit sekundärer Gewebhypoxie<sup>6,7</sup>. Derzeit untersuchte Behandlungsmöglichkeiten für Post-COVID-19-Erkrankungen sind gezielte entzündungshemmende Moleküle, spezifische Diäten und kognitive Verhaltenstherapie. Es wurde jedoch keine als wirksam eingestuft.<sup>8,9,10</sup>

In den letzten Jahren wurden Beweise für die Neuroplastizitätseffekte der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBOT) gesammelt.<sup>11,12,13,14,15,16,17,18,19</sup>. Es ist jetzt bekannt, dass die kombinierte Wirkung von Hyperoxie und hyperbarem Druck zu einer signifikanten Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Gewebes führt, während sowohl Sauerstoff als auch druckempfindliche Gene anvisiert werden.<sup>11</sup>. Präklinische und klinische Studien haben mehrere neuroplastische Effekte gezeigt, darunter entzündungshemmende, mitochondriale Funktionswiederherstellung, erhöhte Perfusion durch Angiogenese und Induktion von Proliferation und Migration von Stammzellen<sup>11,12,13,20,21</sup>. Robbins et al. schlugen einen möglichen Nutzen mit HBOT in einer aktuellen Fallserie von zehn Post-COVID-19-Patienten vor<sup>22</sup>.

Ziel der aktuellen Studie war es, die Auswirkungen von HBOT auf Patienten mit Post-COVID-19-Erkrankung mit anhaltenden Symptomen für mindestens 3 Monate nach bestätigter Infektion in einer randomisierten, scheinkontrollierten, doppelblinden klinischen Studie zu bewerten.

## **Befund**

---

### Patientenmerkmale und Randomisierung

Einundneunzig Patienten waren berechtigt, an der Studie teilzunehmen. Zwölf Patienten schlossen die Baseline-Bewertung nicht ab. Neunundsiebzig wurden einem der beiden Arme randomisiert. Zwei Patienten aus der Kontrollgruppe zogen ihre Einwilligung während der Behandlung zurück, und ein Patient wurde aufgrund schlechter Compliance ausgeschlossen und schloss die Bewertungen nicht ab. Zwei Patienten aus der HBOT-Gruppe wurden ausgeschlossen, einer aufgrund einer interkurrenten Erkrankung und einer aufgrund eines persönlichen Ereignisses, das die

Fertigstellung des Protokolls verhinderte. Ein weiterer Patient aus der HBOT-Gruppe widerrief während der Behandlung seine Einwilligung. Dementsprechend füllten 37 Patienten aus der HBOT-Gruppe und 36 Patienten aus der Kontrollgruppe das Protokoll aus und wurden in die Analyse eingeschlossen. Das Patientenflussdiagramm und die Studienzeitleiste sind in der ergänzenden Abb. [1](#) dargestellt. Die Baseline-Merkmale der Patienten sind in Tabelle [1](#) aufgeführt. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den Baseline-Merkmalen beobachtet. Daten zu selbstberichteten Symptomen nach COVID-19 sind in den Zusatztabelle [1–2](#) enthalten. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Ausgangssymptomen zwischen den beiden Gruppen beobachtet.

### **Tabelle 1 Baseline-Merkmale.**

Die Verblindung der Teilnehmer erwies sich als zuverlässig, wobei die korrekte Gruppenzuordnungswahrnehmungsrates 54,1% bzw. 66,7% ( $p = 0,271$ ) in der HBOT- bzw. Kontrollgruppe betrug (ergänzende Abb. [2](#)).

#### Primärer Endpunkt

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in allen kognitiven Basisbereichen. Es gab eine signifikante Interaktion nach der Zeit im globalen kognitiven Score nach HBOT im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer mittleren Nettoeffektstärke ( $d = 0,495$ ,  $p = 0,038$ ). Sowohl Aufmerksamkeits- als auch Exekutivfunktionsbereiche wiesen signifikante Interaktionen nach Gruppen auf ( $d = 0,477$ ,  $p = 0,04$  bzw.  $d = 0,463$ ,  $p = 0,05$ ) (Tabelle [2](#) und Zusatztabelle [3](#)).

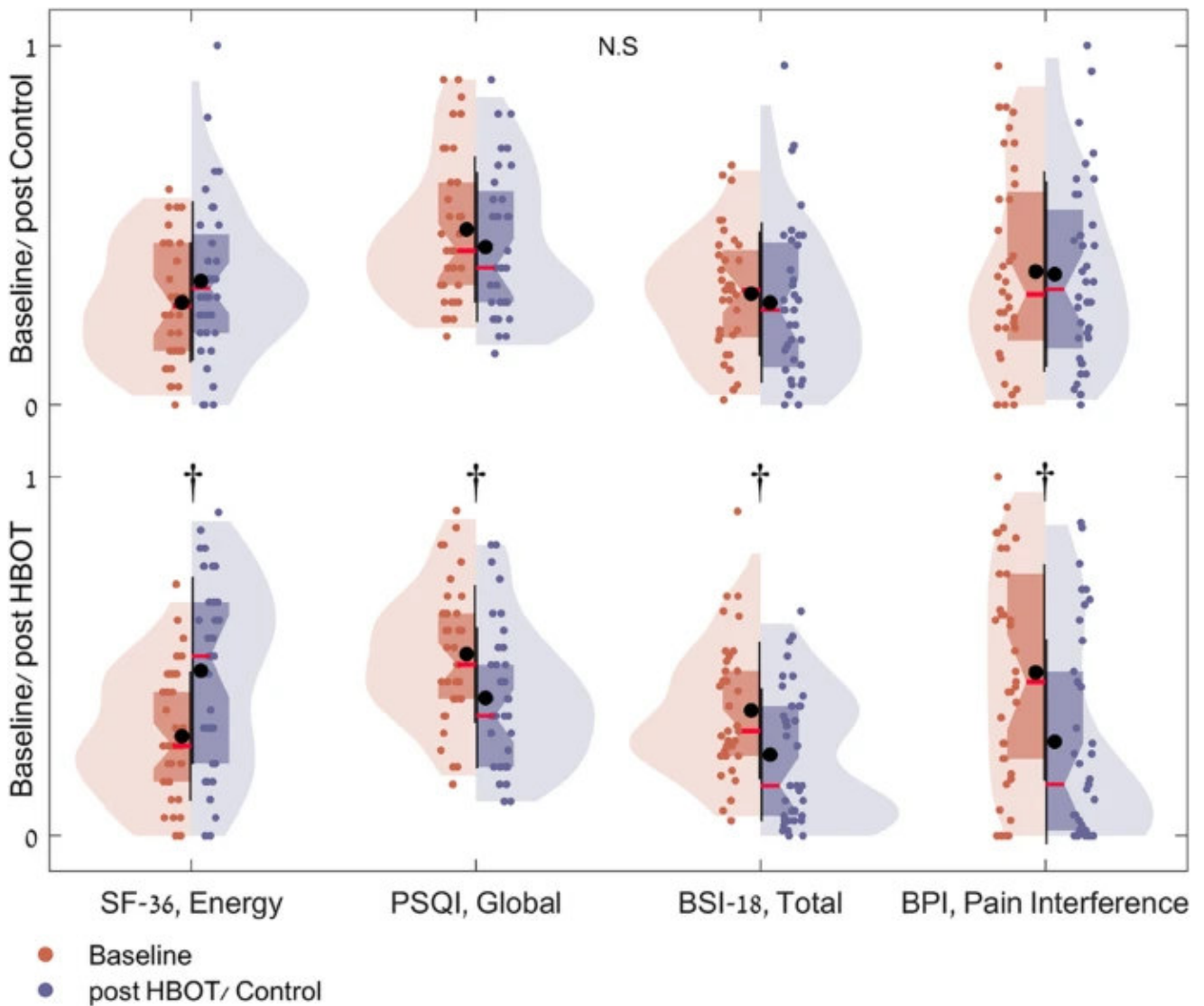
### **Tabelle 2 Neurokognitive Leistungsänderungen.**

#### Sekundäre Endpunkte

Die Fragebogenanalyse ist in Abb. [1](#), Tabelle [3](#) und Zusatztabelle [4](#) zusammengefasst. Zu Studienbeginn gab es keine signifikanten Unterschiede in allen Domänen zwischen

den Gruppen. Im SF-36 *verbesserte* sich die HBOT-Gruppe sowohl in der physikalischen Begrenzung als auch in der Energie mit gruppenweise signifikanten Wechselwirkungen von ( $d = 0,544$ ,  $p = 0,023$ ) und ( $d = 0,522$ ,  $p = 0,029$ ). Im PSQI verbesserte sich die HBOT-Gruppe im globalen Schlaf-Score mit einer signifikanten Gruppen-nach-Zeit-Interaktion ( $d = -0,48$ ,  $p = 0,042$ ). Verbesserungen der psychologischen Symptome wurden auch nach HBOT mit signifikanter Gruppeninteraktion und großer Effektstärke im gesamten BSI-18-Score ( $d = 0,636$ ,  $p = 0,008$ ) gezeigt. Sowohl die Somatisierung ( $d = 0,588$ ,  $p = 0,014$ ) als auch die Depression ( $d = 0,491$ ,  $p = 0,04$ ) zeigten signifikante Interaktionen zwischen den einzelnen Gruppen. Der Angstwert verbesserte sich signifikant im HBOT und änderte sich in der Kontrollgruppe nicht. Die Gruppen-nach-Zeit-Interaktion erreichte jedoch kein Signifikanzniveau ( $p = 0,079$ ). Eine Post-HBOT-Verbesserung wurde auch im BPI-Schmerzschnittstellen-Score mit einer signifikanten Interaktion zwischen Gruppen und einer großen Effektstärke ( $d = 0,737$ ,  $p = 0,001$ ) gefunden.

## **Abbildung 1**



Analyse der Fragebogenergebnisse in Geigendiagrammen der tatsächlichen Verteilung und in Boxplots. Die Werte werden normalisiert, um den Skalenbereich zu beantworten: SF-36, Energie [0..100], PSQI, Global [0..21], BSI-18, Total [0..72] und BPI, Schmerzinterferenz [0..10]. Die rote Markierung zeigt den Median an, und der untere und obere Rand des Felds zeigen das 25. bzw. 75. Perzentil an. Schwarze Markierungen zeigen Mittelwert und Standardabweichung an.  $\dagger p < 0,0001$ , N.S. nicht signifikant (siehe auch Tabelle 3).

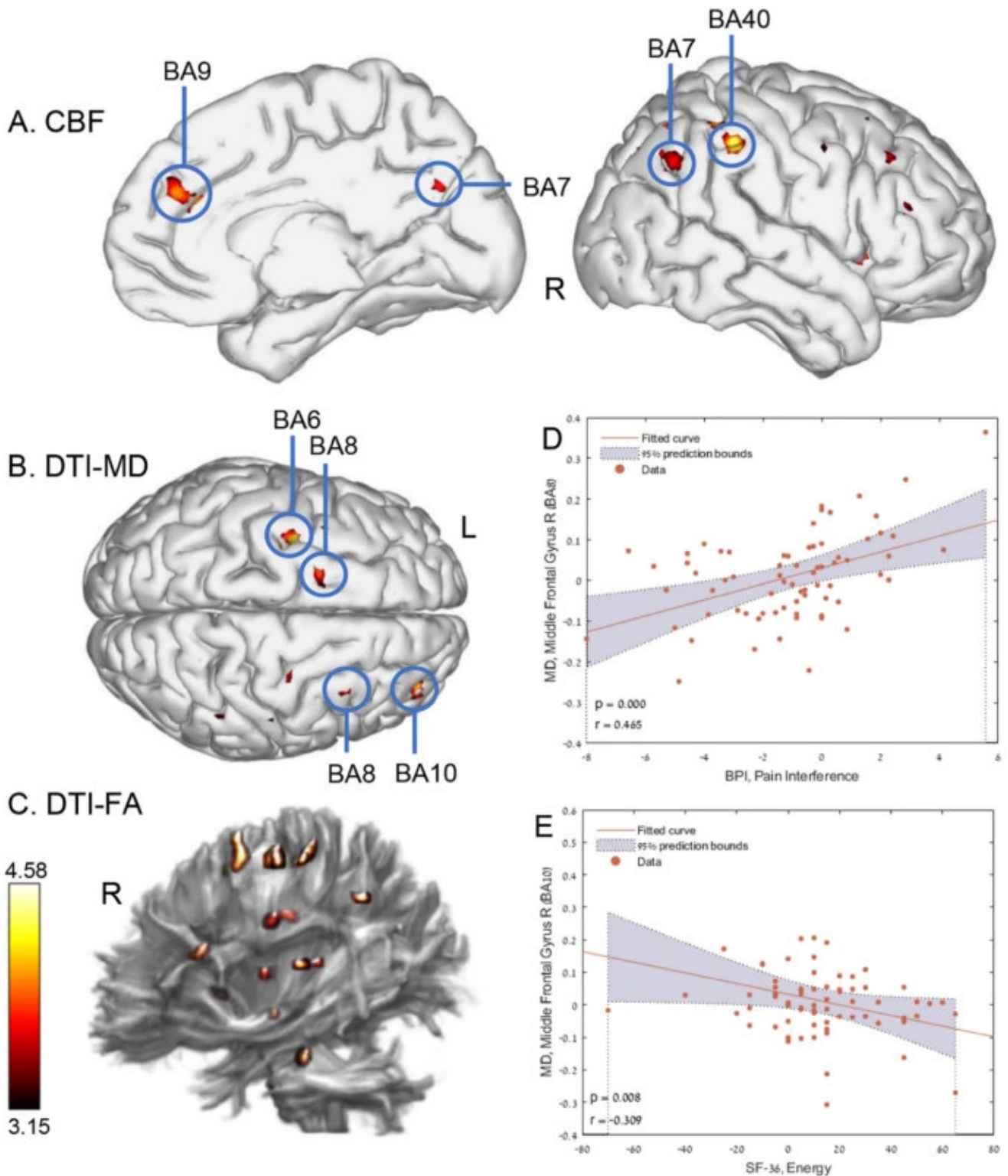
### Tabelle 3 Analyse der Fragebogenergebnisse.

## Hirndurchblutung

Ein Patient wurde wegen übermäßiger Kopfbewegung ausgeschlossen. Dazu wurden insgesamt 36 Patienten aus jeder Gruppe analysiert. Voxel-basierte Analysen zeigten signifikante CBF-Erhöhungen der grauen Substanz in der HBOT-Gruppe im Vergleich

zu den Kontrollen, wie in Abb. 2A und Zusatztabelle 5 gezeigt. Signifikante Interaktionen nach Zeit wurden im linken und rechten supramarginalen Gyrus (BA40), im linken Gyrus cingulus anterior (BA10/BA32), im rechten Parietallappen (BA7), im linken ergänzenden motorischen Bereich (BA6), im linken Gyrus parahippocampalis und im rechten Insulus (BA13) nachgewiesen.

**Abbildung 2**



Gehirnregionen mit signifikanten Veränderungen der posthyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur Kontrolle. Group-by-Time-Interaktions-ANOVA-Modell in: **(A)** zerebraler Blutfluss (CBF) in GM,  $p < 0,0005$ , unkorrigiert, **(B)** mittlere Diffusivität DTI-MD in GM,  $p < 0,002$ , unkorrigiert, **(C)** fraktionierte Anisotropie DTI-FA in WM,  $p < 0,002$ , unkorrigiert. **(D)** signifikante Korrelation zwischen dem Schmerzinterferenz-Score und dem rechten mittleren formalen Gyrus MD (BA8). **(E)** signifikante Korrelation zwischen dem Energiescore und dem rechten mittleren frontalen Gyrus MD (BA10).  $r$  ist der Korrelationskoeffizient von Pearson. Das 95%-Vorhersageintervall wird im schattierten Bereich dargestellt. *CBF* zerebraler Blutfluss, *MD* mittlere Diffusivität, *FA* fraktionierte Anisotropie, *GM* graue Substanz, *WM* weiße Substanz, *R* rechts, *L* links, *BA* Brodmann Bereich. **(A)** und **(B)** Gehirnbilder wurden mit der BrainNet Viewer Software erstellt (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>)<sup>43</sup>. **(C)** Das Gehirnbild wurde mit der ExploreDTI-Software erstellt (<https://www.exploredti.com/>)<sup>44</sup>.

## Mikrostruktur des Gehirns

Die Voxel-basierte DTI-Analyse von MD-Karten (Mean Diffusivity) der grauen Substanz (MD) des Gehirns ist in Abb. [2B](#) und Zusatztabelle [6](#) dargestellt. Signifikante Wechselwirkungen zwischen Gruppen wurden im linken frontalen präzentralen Gyrus (BA6) und im rechten mittleren frontalen Gyrus (BA10, BA8) nachgewiesen.

Die Voxel-basierte DTI-Analyse der fraktionierten Anisotropie (FA) des Gehirns ist in Abb. [2C](#) und in der Zusatztabelle [7](#) dargestellt. Signifikante Wechselwirkungen zwischen Gruppen und Zeit wurden sowohl in der rechten als auch in der linken oberen Corona-Radiata nachgewiesen.

Es gab signifikante Korrelationen zwischen Schmerzinterferenz und Energiewerten und MD-Veränderungen im rechten mittleren frontalen Gyrus ( $r = 0,465$ ,  $p < 0,0001$ ,  $r = -0,309$ ,  $p = 0,008$ ). Der globale NeturTrax-Score korrelierte mit einer erhöhten Perfusion im linken supramarginalen Gyrus ( $r = 0,285$ ,  $p = 0,0152$ ) (Abb. [2D,E](#)).

Die Ergebnisse der Geruchs- und Geschmacksbewertungen sind in der Zusatztabelle [8](#) und den ergänzenden Abb. [3–4](#) zusammengefasst. Eine Beeinträchtigung der Geruchserkennung zu Studienbeginn wurde bei 27 (73 %) der HBOT-Patienten und bei 25 (69 %) der Kontrolle festgestellt. Die Geruchserkennung beider Gruppen



verbesserte sich signifikant und es gab keine signifikante Interaktion von Gruppe zu Zeit.

Ein abnormales Geschmacksempfinden zu Studienbeginn wurde bei 18 (49 %) Patienten aus der HBOT-Gruppe und bei 12 (33 %) aus der Kontrolle gefunden. Im Vergleich zum Ausgangswert gab es signifikante Verbesserungen in der HBOT-Gruppe im Gesamtgeschmackswert und in den Geschmacksbereichen süß und bitter ( $p = 0,003$ ,  $0,007$  und  $0,014$  respektvoll). In der Kontrollgruppe gab es eine signifikante Verbesserung nur im süßen Bereich ( $p = 0,034$ ). Es gab jedoch keine signifikanten Interaktionen zwischen Gruppen und Zeiträumen.

Baseline-Bluttests und Lungenfunktionstests lagen im normalen Bereich. Nach der Behandlung wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet (Zusatztabellen [9–10](#)).

### Sicherheit

Die berichteten Nebenwirkungen sind in der Zusatztabelle [11](#) aufgeführt. Es gab keinen signifikanten Unterschied in einer der berichteten Nebenwirkungen zwischen den Gruppen (35,1% und 38,9%,  $p = 0,739$  in der HBOT- bzw. Kontrollgruppe). Keiner der Patienten musste die Behandlung wegen Nebenwirkungen abbrechen.

## Diskussion

---

Dies ist die erste prospektive, randomisierte, scheinkontrollierte Studie, die eine signifikante Verbesserung über den erwarteten klinischen Erholungsverlauf der Post-COVID-19-Erkrankung hinaus zeigt. Wir fanden heraus, dass HBOT dysexekutive Funktionen, psychiatrische Symptome (Depression, Angst und Somatisierung), Schmerzstörungen und Müdigkeit verbessert. Diese Veränderungen waren mit einer erhöhten CBF und mikrostrukturellen Veränderungen des Gehirns in frontalen, parietalen und limbischen Regionen verbunden, die mit kognitiven und psychiatrischen Rollen assoziiert waren.

Becker et al. zeigen, dass die wichtigsten kognitiven Beeinträchtigungen bei Post-COVID-19-Erkrankungen dysexekutiv oder Gehirnebel sind, mit erheblichen Auswirkungen auf berufliche, psychologische und funktionelle Ergebnisse.<sup>23</sup> In dieser Studie gab es in beiden Gruppen Verbesserungen im Gedächtnisbereich, die auf den natürlichen Krankheitsverlauf zurückzuführen sind. Die exekutive Funktion und Aufmerksamkeit verbesserte sich jedoch erst nach HBOT. Eine frühere Studie hat eine Abnahme der CBF in frontalen und temporalen Kortices von Post-COVID-19-Patienten gezeigt<sup>24</sup>. Daher kann die Verbesserung nach HBOT auf den Anstieg von CBF und MD zurückgeführt werden, der in den Bereichen BA10, BA8 und BA6 nachgewiesen wurde, die mit exekutiver Funktion und Aufmerksamkeit verbunden sind.<sup>25,26,27</sup>

Post-COVID-19-Erkrankung ist mit langfristigen psychiatrischen Symptomen wie Depressionen, Angstzuständen und Somatisierung verbunden<sup>3,4</sup>. HBOT verbesserte sowohl Depressionen als auch Somatisierungssymptome. Benedetti et al. entdeckten robuste Zusammenhänge zwischen Angst und Depression bei Post-COVID-19-Patienten und DTI-Messungen der GM- und WM-Mikrostruktur in den oberen und posterioren Corona radiata, dem superior longitudinalen Fasciculus und dem Cingulum<sup>28</sup>. In dieser Studie war die psychiatrische Verbesserung auch mit Mikrostrukturveränderungen im oberen Corona radiata-Bereich verbunden. Darüber hinaus untersuchten wir zuvor durch Missbrauch in der Kindheit induzierte Fibromyalgie-Patienten, bei denen HBOT signifikante metabolische Verbesserungen in den gleichen Gehirnbereichen zusätzlich zu einer ähnlichen klinischen Verbesserung der Somatisierung und Depression induzierte.<sup>14</sup> Der Zusammenhang zwischen Verbesserungen der psychiatrischen Symptome und den MRT-Veränderungen gibt der biologischen Natur dieser Krankheit und der HBOT-Wirkung weitere Stärke.

HBOT verbesserte auch Schmerzstörungen. Interessanterweise war der Schmerzinterferenzwert zu Studienbeginn in beiden Gruppen hoch, während der Schweregrad nicht hoch war. Diffuse Muskel- und Gelenkschmerzen ohne lokale Entzündung oder Fehlbildung sind eines der häufigsten Symptome von Post-COVID-19 und ähneln anderen zentralen Sensibilisierungssyndromen wie Fibromyalgie. Eine wachsende Anzahl klinischer Studien hat die Wirksamkeit von HBOT bei der Verbesserung von Schmerzen und Lebensqualität von Fibromyalgie-Patienten

gezeigt<sup>14,15,29,30,31,32</sup>. Frühere Studien haben gezeigt, dass Fibromyalgie mit einer verminderten Hirndurchblutung im Insel-, Hippocampus-, Putamen-, präfrontalen und cingulären Kortex assoziiert ist.<sup>33,34,35</sup> In der aktuellen Studie zeigten diese Regionen eine erhöhte Perfusion nach HBOT.

Im Post-COVID-19-Zustand ist Müdigkeit ein häufiges Symptom, und dieses Symptom wurde bei 77% der Patienten der Studie berichtet. HBOT verbesserte sowohl die physikalischen Einschränkungen als auch die Energiebereiche. In Übereinstimmung berichteten Robbins et al. über eine signifikante Verbesserung der Müdigkeit nach HBOT-Sitzungen bei Post-COVID-19-Patienten<sup>22</sup>. Die HBOT-induzierten MD-Veränderungen im Frontallappen (BA 6,8,10) können mit den klinischen Ergebnissen assoziiert werden, da der Hypometabolismus im Frontallappen mit Müdigkeit bei COVID-19-Patienten in Verbindung gebracht wurde<sup>36</sup>. Post-COVID-19-Müdigkeit hat viele Überschneidungen mit dem chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS). Zu den Symptomen, die bei CFS und Post-COVID-19-Erkrankungen häufig auftreten, gehören Müdigkeit, Schmerzen, neurokognitive / psychiatrische Symptome, reduzierte tägliche Aktivität und Unwohlsein nach Anstrengungen.<sup>36</sup> Frühere Studien haben die Wirksamkeit von HBOT bei CFS bei der Verringerung der Schwere der Symptome und der Erhöhung der Lebensqualität gezeigt.<sup>37,38</sup>

Die Pathogenese der Post-COVID-19-Erkrankung im zentralen Nervensystem umfasst direkte neuronale Verletzungen in den Frontallappen, chronische Verletzungen, die durch Gliazellen vermittelt werden, ischämische Ereignisse, die durch thrombotische Ereignisse vermittelt werden, mitochondriale Dysfunktion und chronische Entzündungen.<sup>11,12,13,14,15,16,17,18,19</sup> Immer mehr Beweise zeigen, dass neue HBOT-Protokolle Neuroplastizität induzieren und die Gehirnfunktion auch Monate bis Jahre nach der akuten Verletzung verbessern können.<sup>12,14,15,16,17,18</sup> Diese Protokolle, einschließlich des in der aktuellen Studie verwendeten Protokolls, nutzen das sogenannte "hyperoxisch-hypoxische Paradoxon", bei dem wiederholte Schwankungen sowohl der Druck- als auch der Sauerstoffkonzentration Genexpression und Stoffwechselwege induzieren, die für die Regeneration ohne die gefährliche Hypoxie unerlässlich sind.<sup>11</sup> Diese Signalwege können das Immunsystem modulieren, die Angiogenese fördern, die mitochondriale Funktion wiederherstellen

und Neurogenese in verletztem Hirngewebe induzieren.<sup>11,12,13,14,15,16,17,18,19</sup>. Einige oder alle dieser Effekte können die positiven Auswirkungen erklären, die in der aktuellen Studie gefunden wurden.

Die Hauptstärke dieser Studie ist das Scheinprotokoll, das sich bei der Verblindung der Teilnehmer für die Behandlung als wirksam erwiesen hat. Obwohl diese Studie fortschrittliche bildgebende Verfahren und den Ansatz der gesamten Gehirnstudie vorstellt, die mit klinischen Ergebnissen korreliert wurden, hat die Studie mehrere Einschränkungen. Der Stichprobenumfang ist relativ klein. Größere Kohortenstudien können Patienten identifizieren, die am meisten von der Behandlung profitieren können. Das HBOT-Protokoll umfasste 40 Sitzungen. Eine optimale Anzahl von Sitzungen für eine maximale therapeutische Wirkung muss jedoch noch festgelegt werden. Schließlich wurden die Ergebnisse 1-3 Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung gesammelt, und die Langzeitergebnisse müssen noch gesammelt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass HBOT dysexekutive Funktionen, psychiatrische Symptome (Depressionen, Angstzustände und Somatisierung), Schmerzstörungen und Müdigkeit von Patienten mit Post-COVID-19-Erkrankung verbessern kann. Die positive Wirkung kann auf eine erhöhte Hirndurchblutung und Neuroplastizität in Regionen zurückgeführt werden, die mit kognitiven und emotionalen Rollen verbunden sind. Weitere Studien sind erforderlich, um die Patientenauswahl zu optimieren und langfristige Ergebnisse zu bewerten.

## **Methodik**

---

### Patienten

Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt und berichteten über kognitive Symptome nach COVID-19, die ihre Lebensqualität beeinträchtigten und nach einem RT-PCR-Test, der eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion bestätigte, länger als drei Monate anhielten. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie eine Vorgeschichte von pathologischem kognitivem Verfall, traumatischer Hirnverletzung oder einer anderen

bekannten Nicht-COVID-19-Hirnpathologie hatten. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind [unter Ergänzende Informationen](#) aufgeführt.

## Versuchsplanung

Eine prospektive randomisierte, doppelblinde, scheinkontrollierte explorative Phase-II-Studie wurde vom 14. Dezember 2020 bis zum 27. Dezember 2021 am Shamir Medical Center (SMC), Israel, durchgeführt. Nach Unterzeichnung einer Einverständniserklärung wurden die Patienten entweder in HBOT- oder Scheinkontrollgruppen im Verhältnis 1: 1 nach einer computergestützten Randomisierungstabelle randomisiert, die von einem verblindeten Forscher überwacht wurde. Um die Maskierung der Teilnehmer zu bewerten, wurden die Patienten nach der ersten Sitzung zu ihrer Wahrnehmung hinsichtlich der erhaltenen Behandlung befragt. Das Bewertungsverfahren wurde zu Studienbeginn und 1–3 Wochen nach der letzten HBOT/Kontrollsession durchgeführt. Alle Evaluatoren wurden für die Gruppenzuordnung der Patienten verblindet. Die Studie wurde vom Institutional Review Board (IRB) des SMC genehmigt (Nr. 332-20-ASF) und alle Teilnehmer unterzeichneten vor ihrer Aufnahme eine Einverständniserklärung. Alle Untersuchungen wurden gemäß den einschlägigen Richtlinien und Vorschriften durchgeführt. Diese Studie wurde am 04647656.01.12 mit ClinicalTrials.gov, Nummer NCT2020 registriert.

## Eingriff

Sowohl HBOT- als auch Scheinprotokolle wurden in einer mehrplatzigen Starmed-2700-Kammer (HAUX, Deutschland) verwaltet. Das Protokoll umfasste 40 tägliche Sitzungen, fünf Sitzungen pro Woche innerhalb eines Zeitraums von zwei Monaten. Das HBOT-Protokoll beinhaltete das Einatmen von 100% Sauerstoff durch Maske bei 2ATA für 90 Minuten mit fünfminütigen Luftpausen alle 20 Minuten. Die Kompressions-/Dekompressionsraten betragen 1,0 m/min. Das Scheinprotokoll beinhaltete das Einatmen von 21% Sauerstoff durch Maske bei 1,03 ATA für 90 Minuten. Um die Kontrollen zu maskieren, wurde der Kammerdruck während der ersten fünf Minuten der Sitzung auf 1,2 ATA erhöht, zusammen mit dem Umluftgeräusch, gefolgt von einer Dekompression (0,4 m/min) auf 1,03 ATA in den nächsten fünf Minuten.

## Primäre und sekundäre Endpunkte

Das primäre Ergebnis der Studie war die kognitive Bewertung, die von der computergestützten kognitiven Testbatterie von Mindstreams (NeuroTrax Corporation, Bellaire, TX) ausgewertet wurde. Diese Bewertung bewertet verschiedene kognitive Domänen, darunter: Gedächtnis, exekutive Funktion, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Fähigkeiten. Die kognitiven Werte wurden für Alter, Geschlecht und Bildungsniveau normalisiert. Die Prüfmethode sind in den [Zusatzinformationen](#) beschrieben.

Die sekundären Endpunkte umfassen die folgenden Messungen:

Die MRT-Scans des Gehirns wurden auf einem MAGNETOM VIDA 3 T-Scanner durchgeführt, der mit 64-Kanal-Empfängerkopfspulen konfiguriert war (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Das MRT-Protokoll umfasste T2-gewichtete, 3D-flüssigkeitsabgeschwächte Inversionswiederherstellung (FLAIR), suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI), hochauflösende MPRAGE 3D T1-gewichtete, dynamische Suszeptibilität con [Supplementary Information](#) Trast (DSC) zur Berechnung quantitativer Perfusionskarten des gesamten Gehirns und Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) für Mikrostrukturänderungen bei der Bestimmung der grauen und weißen Substanz. Eine detaillierte Beschreibung finden Sie in . Kurz gesagt, die Vorverarbeitung von DSC- und DTI-Bildern wurde mit der SPM-Software (Version 12, UCL, London, UK) durchgeführt und umfasste Bewegungskorrektur, Co-Registrierung mit MPRAGE T1-Bildern, räumliche Normalisierung und räumliche Glättung mit einer Kerngröße von 6 mm Full Wide Half Maximum (FWHM). Die quantitative Perfusionsanalyse des gesamten Gehirns wurde wie in früheren Studien beschrieben durchgeführt<sup>39,40</sup>. Die MR-Signalintensität wurde in Gd-Konzentrationen umgerechnet, AIF wurde automatisch bestimmt, an die Gamma-Variatenfunktion angepasst und auf Voxel-für-Voxel-Basis dekonvolviert, um Hirnperfusionskarten zu berechnen.

Die Diffusions-Hirnvolumen-Rauschunterdrückung wurde mit einem Joint Anisotropic LMMSE Filter zur stationären Rauschunterdrückung durchgeführt.<sup>41</sup> und die Berechnung von DTI-FA (fraktionierte Anisotropie) und MD (mittlere Diffusivität)

Karten wurden mit einer hauseigenen Software durchgeführt, die in Matlab R2021b (Mathworks, Natick, MA) geschrieben wurde.

Eingeschlossene selbstberichtete Fragebögen waren die Kurzform-36 (SF-36) zur Beurteilung der Lebensqualität, der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) zur Beurteilung der Schlafqualität, das Brief Symptom Inventory (BSI-18) zur Bewertung der psychischen Belastung basierend auf drei Subskalen: Depression, Angst und Somatisierung und das Brief Pain Inventory (BPI) zur Messung der Schmerzintensität und -wirkung.

Der Geruchssinn wurde durch den Sniffin' Sticks Test (Burghardt, Wedel, Deutschland) bewertet. Das Kit ist für Alter und Geschlecht standardisiert. Der Geschmack wurde durch einen Geschmacksstreifentest (Burghardt, Wedel, Deutschland) bewertet, der vier Geschmacksrichtungen umfasste: bitter, sauer, salzig und süß.

Lungenfunktionsmessungen wurden mit einem KoKo Sx1000 Spirometer (Nspire health, USA) durchgeführt. Blutproben wurden für ein komplettes Blutbild, Chemie und Entzündungsmarker gesammelt. Die Teilnehmer wurden auf unerwünschte Ereignisse wie Barotrauma (entweder Ohr oder Nebenhöhlen) und Sauerstofftoxizität (Lungen- und Zentralnervensystem) überwacht. Dieser Artikel diskutiert kognitive und verhaltensbezogene Aspekte der Post-COVID-19-Erkrankung. Weitere sekundäre Endpunkte wie neurophysikalische Bewertung, kardiopulmonaler Belastungstest, Echokardiographie und funktionelle Bildgebung des Gehirns werden in zukünftigen Manuskripten vorgestellt.

### Statistische Analyse

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen (SD) ausgedrückt. Zweiseitige unabhängige t-Tests mit wurden durchgeführt, um Variablen zwischen Gruppen zu vergleichen, wenn eine Normalitätsannahme nach einem Kolmogorov-Smirnov-Test gehalten wurde. Die Nettoeffektgrößen wurden unter Verwendung der Cohen-d-Methode bewertet, definiert als die Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, nachdem die Scheinintervention von der Verbesserung nach HBOT subtrahiert wurde, dividiert durch die gepoolte

Standardabweichung des zusammengesetzten Scores. Kategoriale Daten wurden in Zahlen und Prozentsätzen ausgedrückt, verglichen mit Chi-Quadrat / Fishers exakten Tests. Um die Wirkung von HBOT zu bewerten, wurde ein Mixed-Model-ANOVA-Modell mit wiederholten Messungen verwendet, um Nachbehandlungs- und Vorbehandlungsdaten zu vergleichen. Das Modell umfasste Zeit, Gruppe und die Gruppen-für-Zeit-Interaktion. Für die Mehrfachvergleiche wurde eine Bonferroni-Korrektur verwendet. Ein Wert von  $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen. Pearsons Korrelationen wurden zwischen Perfusions- und Diffusionsänderungen und der Veränderung der Fragebogenwerte vor und nach HBOT und Scheineffekten durchgeführt. Die Analyse der Bilddaten wurde auf den normalisierten CBF-, FA- und MD-Karten durchgeführt, wobei die voxelbasierte Methode verwendet wurde, um statistische parametrische Karten zu generieren. Eine Maske der grauen Substanz wurde auf die CBF- und MD-Karten und eine Maske der weißen Substanz auf die FA-Karten angewendet (mit einem Schwellenwert von 0,2). Ein ANOVA-Modell mit wiederholten Messungen innerhalb der Probanden wurde verwendet, um den Hauptinteraktionseffekt zwischen Zeit und Gruppe zu testen, der in SPM-Software implementiert wurde (Version 12, UCL, London, UK). Eine sequentielle Hochberg-Korrektur wurde verwendet, um mehrere Vergleiche zu korrigieren ( $P < 0,05$ )<sup>42</sup>. Die Datenanalyse wurde mit der Matlab R2021b (Mathworks, Natick, MA) Statistics Toolbox durchgeführt.

Die geschätzte Stichprobengröße wurde auf der Grundlage unserer aktuellen Studie an gesunden Erwachsenen berechnet.<sup>19</sup> Eine Verbesserung des globalen kognitiven Scores von Mindstreams-NeuroTrax um 5,2 und 0,8 Punkte mit einer Standardabweichung von 6,7 Punkten wurde in der HBOT- bzw. Kontrollgruppe gefunden. Unter der Annahme einer Stärke von 80% und 5% beidseitiger Signifikanzstufe wären insgesamt 74 Teilnehmer erforderlich, 37 Teilnehmer in jedem Arm. Bei einer Abbruchquote von 15% beträgt die erforderliche Gesamtstichprobengröße 85.

## **Datenverfügbarkeit**

---



Die während der aktuellen Studie analysierten Datensätze sind auf angemessene Anfrage beim korrespondierenden Autor erhältlich.

## Referenzen

---

1. WER. *Post-COVID-19-Zustand (Long COVID)*.  
<https://www.who.int/srilanka/news/detail/16-10-2021-post-covid-19-condition>  
(2021).

---

  2. Yong, S. J. & Liu, S. Vorgeschlagene Subtypen des Post-COVID-19-Syndroms (oder Long-COVID) und ihre jeweiligen potenziellen Therapien. *Pfarrer Med. Virol.* **1**, E2315 (2021).

---

  3. Stefano, G. B. Historischer Einblick in Infektionen und Störungen im Zusammenhang mit neurologischen und psychiatrischen Folgeerkrankungen ähnlich wie Long COVID. *Med. Sci. Monit.* **27**, E931447.  
<https://doi.org/10.12659/MSM.931447> (2021).

---

  4. Vanderlind, W. M. *et al.* A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: Implications for treatment. *Curr. Opin. Psychiatrie* **34**, 420–433. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000713> (2021).

---

  5. Iqbal, F. M. *et al.* Merkmale und Prädiktoren des akuten und chronischen Post-COVID-Syndroms: Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse. *EClinicalMedicine* **36**, 100899. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100899> (2021).

---

  6. Silva Andrade, B. *et al.* Long-COVID- und Post-COVID-Gesundheitskomplikationen: Eine aktuelle Überprüfung der klinischen Bedingungen und ihrer möglichen molekularen Mechanismen. *Viren* **13**, 700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>  
(2021).
-

7. Yong, S. J. Long COVID oder Post-COVID-19-Syndrom: Mutmaßliche Pathophysiologie, Risikofaktoren und Behandlungen. *Infizieren. Dis.* **53**, 737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397> (2021).

---

8. Rossato, M. S., Brilli, E., Ferri, N., Giordano, G. & Tarantino, G. Beobachtungsstudie über den Nutzen eines Nahrungsergänzungsmittels, das die Immunfunktion und den Energiestoffwechsel unterstützt, über chronische Müdigkeit im Zusammenhang mit dem SARS-CoV-2-Fortschritt nach der Infektion. *Clin. Nutr. ESPEN* **46**, 510–518. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.08.031> (2021).

---

9. Vink, M. & Vink-Niese, A. Könnte kognitive Verhaltenstherapie eine wirksame Behandlung für Long COVID und Post-COVID-19 Fatigue Syndrom sein? Lehren aus der Qure-Studie für Q-Fieber-Müdigkeitssyndrom. *Gesundheitswesen* **8**, 552. <https://doi.org/10.3390/healthcare8040552> (2020).

---

10. Oronsky, B. *et al.* Ein Überblick über das persistierende Post-COVID-Syndrom (PPCS). *Clin. Rev. Allergie Immunol.* <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3> (2021).

---

11. Hadanny, A. & Efrati, S. Das hyperoxisch-hypoxische Paradoxon. *Biomoleküle* **10**, 985. <https://doi.org/10.3390/biom10060958> (2020).

---

12. Efrati, S. & Ben-Jacob, E. Reflexionen über die neurotherapeutischen Wirkungen von hyperbarem Sauerstoff. *Experte Rev. Neurother.* **14**, 233–236. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.884928> (2014).

---

13. Gottfried, I., Schottlender, N. & Ashery, U. Hyperbare Sauerstoffbehandlung - von Mechanismen zur kognitiven Verbesserung. *Biomoleküle* **11**, 1520. <https://doi.org/10.3390/biom11101520> (2021).

---

14. Hadanny, A. *et al.* Hyperbare Sauerstofftherapie kann Neuroplastizität und signifikante klinische Verbesserung bei Patienten mit Fibromyalgie mit einer Geschichte von sexuellem Missbrauch in der Kindheit induzieren randomisierte kontrollierte Studie. *Vorderseite. Psychol.* **9**, 2495. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02495> (2018).

---

15. Efrati, S. *et al.* Hyperbare Sauerstofftherapie kann das Fibromyalgie-Syndrom verringern - prospektive klinische Studie. *PLoS ONE* **10**, e0127012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127012> (2015).

---

16. Tal, S., Hadanny, A., Sasson, E., Suzin, G. & Efrati, S. Hyperbare Sauerstofftherapie kann Angiogenese und Regeneration von Nervenfasern bei Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen induzieren. *Vorderseite. Hum. Neurosci.* **11**, 508. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00508> (2017).

---

17. Efrati, S. *et al.* Hyperbarer Sauerstoff induziert späte Neuroplastizität bei Patienten nach Schlaganfall: Randomisierte, prospektive Studie. *PLoS ONE* **8**, e53716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053716> (2013).

---

18. Boussi-Gross, R. *et al.* Hyperbare Sauerstofftherapie kann das Post-Gehirnerschütterungssyndrom Jahre nach einer leichten traumatischen Hirnverletzung verbessern: Randomisierte prospektive Studie. *PLoS ONE* **8**, e79995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079995> (2013).

---

19. Hadanny, A. *et al.* Kognitive Verbesserung gesunder älterer Erwachsener mit hyperbarem Sauerstoff: Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Alter* **12**, 13740–13761. <https://doi.org/10.18632/aging.103571> (2020).

---

20. Rockswold, S. B. *et al.* Eine prospektive, randomisierte klinische Studie zum Vergleich der Wirkung von hyperbarer und normobarer Hyperoxie auf den

zerebralen Stoffwechsel, den intrakraniellen Druck und die Sauerstofftoxizität bei schweren traumatischen Hirnverletzungen. *J. Neurosurg.* **112**, 1080–1094 (2010).

---

21. Brkic, P. *et al.* Die hyperbare Oxygenierung verbessert die Bewegungsfähigkeit durch Verstärkung der neuroplastischen Reaktionen nach kortikaler Ablation bei Ratten. *Brain Inj.* **26**, 1273–1284 (2012).
- 
22. Robbins, T. *et al.* Hyperbare Sauerstofftherapie zur Behandlung von Long COVID: Frühzeitige Evaluation einer vielversprechenden Intervention. *Clin. Med.* **21**, E629–E632. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0462> (2021).
- 
23. Becker, J. H. *et al.* Beurteilung der kognitiven Funktion bei Patienten nach COVID-19-Infektion. *JAMA Netw. Öffnen Sie* **4**, e2130645. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645> (2021).
- 
24. Qin, Y. *et al.* Langfristige Veränderungen der Mikrostruktur und des zerebralen Blutflusses bei Patienten, die sich von COVID-19 ohne neurologische Manifestationen erholt haben. *J. Clin. Untersuch.* **131**, 8 (2021).
- 
25. du Boisgueheneuc, F. *et al.* Funktionen des Gyrus frontalis left superior beim Menschen: Eine Läsionsstudie. *Gehirn* **129**, 3315–3328. <https://doi.org/10.1093/brain/awl244> (2006).
- 
26. Gilbert, S. J. *et al.* Funktionelle Spezialisierung innerhalb des rostralen präfrontalen Kortex (Bereich 10): Eine Metaanalyse. *J. Cogn. Neurosci.* **18**, 932–948. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.6.932> (2006).
- 
27. Tanaka, S., Honda, M. & Sadato, N. Modalitätsspezifische kognitive Funktion des medialen und lateralen menschlichen Brodmann-Bereichs 6. *J. Neurosci.* **25**, 496–501. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4324-04.2005> (2005).
-

28. Benedetti, F. *et al.* Gehirnkorrelate von Depressionen, posttraumatischem Stress und entzündlichen Biomarkern bei COVID-19-Überlebenden: Eine multimodale Magnetresonanztomographie-Studie. *Gehirnverhalten. Immunität-Gesundheit* **18**, 100387 (2021).
- 
29. Efrati, S. *et al.* Wiederherstellung verdrängter Erinnerungen bei Fibromyalgie-Patienten, die mit hyperbarem Sauerstoff behandelt wurden: Präsentation der Fallserie und vorgeschlagener bio-psycho-sozialer Mechanismus. *Vorderseite. Psychol.* **9**, 848. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00848> (2018).
- 
30. Ablin, J. N., Efrati, S. & Buskila, D. Aufbau des Drucks auf chronische Schmerzen. *Klin. Exp. Rheumatol.* **34**, S3-5 (2016).
- 
31. Curtis, K. *et al.* Bewertung einer hyperbaren Sauerstofftherapie bei Personen mit Fibromyalgie. *Schmerz Med.* **22**, 1324–1332. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa416> (2021).
- 
32. Atzeni, F. *et al.* Hyperbare Sauerstoffbehandlung von Fibromyalgie: Eine prospektive klinische Beobachtungsstudie. *Klin. Exp. Rheumatol.* **37**(Suppl 116), 63–69 (2019).
- 
33. De Paepe, B., Smet, J., Baeken, C., Van Oosterwijck, J. & Meeus, M. Eine wichtige Rolle für die Insula des Gehirns bei den verschiedenen Fibromyalgie-assoziierten Symptomen. *Med. Hypothesen* **143**, 110077. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110077> (2020).
- 
34. Murga, I., Guillen, V. & Lafuente, J. V. Zerebrale Magnetresonanzveränderungen im Zusammenhang mit dem Fibromyalgie-Syndrom. *Med. Clin.* **148**, 511–516. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.01.034> (2017).
-

35. Foerster, B. R. *et al.* Zerebrale Durchblutungsstörungen in schmerzverarbeitenden Regionen von Patienten mit Fibromyalgie mittels Perfusions-MR-Bildgebung. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **32**, 1873–1878. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2614> (2011).
- 
36. Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M. & Edison, P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* **374**, n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648> (2021).
- 
37. Akarsu, S. *et al.* Die Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstofftherapie bei der Behandlung des chronischen Müdigkeitssyndroms. *Unterwasser Hyperb. Med.* **40**, 197–200 (2013).
- 
38. Mairal, E., Barberon, B., Laine, N., Coulange, M. & Guedj, E. Reversible weit verbreitetes Gehirn (18)F-FDG PET Hypometabolismus bei chronischem Müdigkeitssyndrom behandelt durch hyperbare Sauerstofftherapie. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **48**, 1680–1681. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05122-0> (2021).
- 
39. Østergaard, L. *et al.* Hochauflösende Messung des zerebralen Blutflusses unter Verwendung intravaskulärer Tracer-Boluspassagen. Teil II: Experimenteller Vergleich und vorläufige Ergebnisse. *Magn. Resonanz. Medizinisch.* **36**, 726–736 (1996).
- 
40. Ostergaard, L., Weisskoff, R. M., Chesler, D. A., Gyldensted, C. & Rosen, B. R. Hochauflösende Messung des zerebralen Blutflusses unter Verwendung intravaskulärer Tracer-Boluspassagen. Teil I: Mathematischer Ansatz und statistische Analyse. *Magn. Resonanz. Medizinisch.* **36**, 715–725. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910360510> (1996).
- 
41. Tristán-Vega, A. & Aja-Fernández, S. DWI-Filterung unter Verwendung

gemeinsamer Informationen für DTI und HARDI. *Med. Bild Anal.* **14**, 205–218 (2010).

---

42. Hochberg, Y. Ein schärferes Bonferroni-Verfahren für mehrere Signifikanztests. *Biometrika* **75**, 800–802 (1988).

---

43. Xia, M., Wang, J. & He, Y. BrainNet Viewer: Ein Netzwerkvisualisierungstool für die Verbindung des menschlichen Gehirns. *PLoS ONE* **8**, e68910 (2013).

---

44. Leemans, A., Jeurissen, B., Sijbers, J. & Jones, D. K. ExploreDTI: A graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data. *Proc. Intl. Soc. Magn. Resonanz. Medizinisch.* **1**, 3537 (2009).

---

## Bestätigungen

---

Wir danken Oshra Meir Genuth, Hila Goldner Yerushalmi, Roy Sagi, Eli Matalon, Natalya Tarasula, Moran Adler, Ron-El Goldman, Eldad Yaakobi, Fanny Atar, Rotem Barti, Yonatan Zemel und Yair Bechor für ihre engagierte Arbeit. Wir danken auch Dr. Mechael Kanovsky für die Bearbeitung dieses Manuskripts.

## Finanzierung

---

Die Studie wurde vom Forschungsfonds des Shamir Medical Center, Israel, finanziert.

## Informationen zum Autor

---

Diese Autoren trugen zu gleichen Teilen bei: Shani Zilberman-Itskovich und Merav Catalogna.

## Autoren und Mitgliedschaften

Sagol Center for Hyperbaric Medicine and Research, Shamir (Assaf Harofeh) Medical Center, Zerifin, Israel

Shani Zilberman-Itskovich, Merav Catalogna, Efrat Sasson, Karin Elman-Shina, Amir Hadanny, Erez Lang, Shachar Finci, Nir Polak, Gregory Fishlev, Calanit Korin, Ran Shorer, Yoav Parag, Marina Sova & Shai Efrati

Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Shani Zilberman-Itskovich, Karin Elman-Shina, Amir Hadanny, Erez Lang, Shachar Finci, Nir Polak, Gregory Fishlev, Calanit Korin & Shai Efrati

Sagol School of Neuroscience, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Shai Efrati

## Beiträge

S.Z.I., M.C., K.E.S., A.H., S.E. konzipierte und gestaltete die Studie. S.Z.I., K.E.S., E.L., S.F., N.P., G.F., C.K., S.E. trugen zur Patientenrekrutierung und Datenerfassung bei. M.C., A.H., E.S., Y.P., S.E. führte die Datenanalyse durch. M.C., E.S. und A.H. führten die statistische Analyse durch, M.C., S.Z.I., A.H., S.E. schrieb den ersten Entwurf des Manuskripts. Alle Autoren überarbeiteten und finalisierten das Manuskript.

Korrespondierender Autor

Briefwechsel mit [Shai Efrati](#).

## Ethikerklärungen

---

Interessenkonflikte

Amir Hadanny und Efrat Sasson arbeiten für AVIV Scientific LTD. Shai Efrati ist Gesellschafter der AVIV Scientific LTD. SZI, MC, KES, EL, SF, NP, GF, CK, RS, YP, MS haben keine Interessenkonflikte.

## Zusatzinformation

---

Anmerkung des Herausgebers

Springer Nature bleibt neutral in Bezug auf Zuständigkeitsansprüche in veröffentlichten Karten und institutionellen Zugehörigkeiten.

## Ergänzende Informationen

---

[Ergänzende Informationen.](#)



## Rechte und Berechtigungen

---

**Freier Zugang** Dieser Artikel ist unter einer Creative Commons Attribution 4.0 International License lizenziert, die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie den ursprünglichen Autor und die Quelle angemessen nennen, einen Link zur Creative Commons-Lizenz angeben und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder oder anderes Material Dritter in diesem Artikel sind in der Creative Commons-Lizenz des Artikels enthalten, sofern in einer Quellenangabe des Materials nicht anders angegeben. Wenn Material nicht in der Creative Commons-Lizenz des Artikels enthalten ist und Ihre beabsichtigte Verwendung nicht gesetzlich zulässig ist oder über die zulässige Nutzung hinausgeht, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen. Eine Kopie dieser Lizenz finden Sie unter <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

### [Nachdrucke und Berechtigungen](#)

## Über diesen Artikel

---

Diesen Artikel zitieren

Zilberman-Itskovich, S., Catalogna, M., Sasson, E. *et al.* Hyperbare Sauerstofftherapie verbessert neurokognitive Funktionen und Symptome einer Post-COVID-Erkrankung: randomisierte kontrollierte Studie. *Sci Rep* 12, 11252 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15565-0>

### **Eingegangen**

01. Februar 2022

### **Angenommen**

27. Juni 2022

### **Veröffentlicht**

12. Juli 2022

### **DOI**

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-15565-0>

Diesen Artikel teilen

Jeder, mit dem Sie den folgenden Link teilen, kann diesen Inhalt lesen:

[Holen Sie sich einen teilbaren Link](#)

Lehrfächer [Infektionskrankheiten](#) • [Neurologische Erkrankungen](#)

## Dieser Artikel wird zitiert von

---

### [Hyperbare Sauerstofftherapie bei Long COVID \(HOT-LoCO\), ein vorläufiger Sicherheitsbericht aus einer randomisierten kontrollierten Studie](#)

Anders Kjellberg, Adrian Hassler ... Peter Lindholm

*BMC Infektionskrankheiten* (2023)

---

### [Stationäre naturheilkundliche Komplexbehandlung beim Long-COVID-Syndrom](#)

André-Michael Bier

*Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* (2022)

---

### [Hyperbare Sauerstofftherapie zur Umkehrung der kognitiven Beeinträchtigung nach COVID](#)

Chia Siang Kow, Dinesh Sangarran Ramachandram & Syed Shahzad Hasan

*Neurologische Wissenschaften* (2022)

---