

WARUM HYPERBARE SAUERSTOFF- THERAPIE

BEI PATIENTEN MIT DENTALEN MITOCHON-
DRIALEN BLOCKADEN NICHT WIRKSAM IST

DAS NAM-HBOT-PARADOXON:
EINE MECHANISTISCHE ANALYSE INTE-
GRIERENDER FERROPTOSE, PEROXY-
NITRIT, KYNURENIN-METABOLISMUS,
MTOR-DYSREGULATION UND ER-STRESS

TILMAN FRITSCH, STAVROS AVGERINOS,
URSULA JACOB, CLAUS MUSS

DOI:10.64447/2025nam0015



Tilman Fritsch^{1,2,3,4}, Stavros Avgerinos^{2,3}, Ursula Jacob^{1,2,4}, Claus Muss^{1,2,4}

¹ NAM-Institut Salzburg (Austria)

² SBMC-Academy Teufen (Schweiz)

³ Österreichische Gesellschaft für SportZahnmedizin und -Medizin (ÖGSZM)

⁴ Internationale Gesellschaft für angewandte Präventionsmedizin I-GAP Wien (A)

Korrespondenz:

Prof. Dr. Dr. Tilman Fritsch
NAM Institut Salzburg, Österreich

Interessenkonflikte: Keine deklariert.

ABSTRACT

Hintergrund: Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) wird als hormetischer Stimulus verstanden, der adaptive Antworten über oxidativen Stress induziert. Klinische Evidenz zeigt jedoch paradoxe Verschlechterungen bei Patienten mit präexistierenden mitochondrialen Dysfunktionen. Dentale Pathologien – insbesondere Schwermetalltoxizität, Chemotoxizität dentaler Materialien, chronische Silent Inflammation und kranio-mandibuläre Dysfunktionen – induzieren systematische mitochondriale Blockaden, die zentrale Adaptationsmechanismen kompromittieren.

Methoden: Systematische Literaturanalyse von über 60 peer-reviewed Publikationen zu HBOT-Mechanismen, mitochondrialer Dysfunktion, Ferroptose, reaktiven Stickstoffspezies, Kynurenin-Metabolismus, mTOR-Signaling, HIF-1 α -Regulation und ER-Stress. Integration in das NAM-Dentistry-Framework (Neurobiology-Anatomy-Metabolism) mit Fokus auf die drei Säulen: Toxifikation, Silent Inflammation und Funktionsstörungen.

Ergebnisse: Identifikation von 8 mechanistischen Pathways, die bei HBOT-induzierter Hyperoxie zu ausgeprägter ROS/RNS-Amplifikation führen. Diese umfassen direkte mitochondriale Toxizität durch Schwermetalle und dentale Materialien mit ETC-Blockade, Kynurenin-Pathway mit NAD⁺-Depletion und neurotoxischen Metaboliten, multisystemische funktionelle Dysfunktionen mit lokaler und systematischer mitochondrialer Kompromittierung, Ferroptose durch GSH-Depletion und Fe²⁺-Akkumulation, Peroxynitrit-vermittelte ETC-Nitrosation und PARP-1-Überaktivierung, mTOR-Hyperaktivierung mit Autophagie/Mitophagie-Blockade, HIF-1 α -Dysregulation mit beeinträchtigter metabolischer Adaptation sowie ER-Stress mit UPR-Überaktivierung und Ca²⁺-Dyshomeostasis. Diese Pathways konvergieren auf vier finale gemeinsame Endstrecken: mitochondriale Dysfunktion, NAD⁺/GSH-Depletion, beeinträchtigte zelluläre Qualitätskontrolle und ROS/RNS-Amplifikation. Ein evidenzbasiertes HBOT-Readiness Score-System (0-100 Punkte) integriert Biomarker aller 8 Pathways zur Risikostratifikation.

Schlussfolgerung: Das NAM-HBOT-Paradoxon-Modell erklärt mechanistisch, warum HBOT bei dentalen mitochondrialen Blockaden von therapeutisch zu toxisch wird. Integration von NAM-Dentistry in HBOT-Praxis ermöglicht Paradigmenwechsel von symptomatischer zu kausaler, systembiologisch fundierter Medizin.

Schlüsselwörter: Hyperbare Sauerstofftherapie, Mitochondriale Dysfunktion, NAM-Dentistry, Ferroptose, Peroxynitrit, Kynurenin, mTOR, HIF-1 α , ER-Stress, Hormetischer Stimulus, Schwermetalltoxizität, Silent Inflammation, Funktionsstörungen

1. EINLEITUNG

1.1 Geschichte und Wirkprinzipien der HBOT

Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) hat ihre Wurzeln im 17. Jahrhundert, als Henshaw 1662 das erste "Domicilium" konstruierte – eine Druckkammer zur Behandlung verschiedener Erkrankungen [1]. Die moderne HBOT-Ära begann in den 1950er Jahren mit Boerema's bahnbrechenden Arbeiten zur Behandlung von Gasgangrän und Kohlenmonoxid-Intoxikation [2]. Das therapeutische Prinzip basiert auf dem Henry-Gesetz: Die Konzentration eines gelösten Gases in einer Flüssigkeit ist proportional zum Partialdruck dieses Gases [3].

Bei HBOT-Standardprotokollen (100% O₂ bei 2-2.5 ATA) steigt der arterielle Sauerstoffpartialdruck (pO₂) von physiologischen etwa 100 mmHg auf 1400-2000 mmHg [4]. Dies resultiert in einer 10-15-fachen Erhöhung des physikalisch gelösten Sauerstoffs im Plasma (von circa 0.3 auf 4-6 ml O₂/dl), unabhängig von der Hämoglobin-Sättigung [5]. Die primären physiologischen Effekte umfassen Hyperoxämie mit massiver Erhöhung des gelösten O₂, die Gewebeoxygenierung auch bei kompromittierter Hämoglobin-Funktion ermöglicht, O₂-induzierte arterielle Vasokonstriktion (circa 20% Reduktion des zerebralen Blutflusses), die Ödembildung bei intakter O₂-Versorgung reduziert, antimikrobielle Effekte durch Hemmung anaerober Pathogene sowie Angiogenese und Wundheilung durch VEGF-Expression und Stammzellmobilisation bei chronischer HBOT.

Die Undersea & Hyperbaric Medical Society (UHMS) listet aktuell 14 evidenzbasierte Indikationen, darunter chronische refraktäre Osteomyelitis, Gasbrand, Kohlenmonoxid-Intoxikation und kompromittierte Hauttransplantate [6].

1.2 HBOT als hormetischer Stimulus

Paradoxerweise basiert die therapeutische Wirksamkeit von HBOT nicht auf der Vermeidung von oxidativem Stress, sondern auf dessen kontrollierter Induktion. Thom formulierte 2009 das fundamentale Prinzip, dass oxidativer Stress fundamental für die hyperbare Sauerstofftherapie ist [7]. HBOT repräsentiert einen

klassischen hormetischen Stimulus – eine moderate Stressexposition, die adaptive Antworten auslöst und dadurch Resilienz erhöht [8].

Fritsch etablierte 2024 den Begriff "Hormetik" erstmals in der zahnmedizinischen Systematik als Schlüsselkonzept der NAM-Dentistry [9]. Hormesis beschreibt biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehungen, bei denen niedrige Dosen eines Stressors protektiv wirken, während hohe Dosen toxisch sind. Im Kontext von HBOT induziert die Hyperoxie einen milden oxidativen Stress, der bei intakten zellulären Mechanismen adaptive Antworten auslöst.

Oxidativer Stress führt zur Nrf2-Aktivierung durch Dissoziation des Nrf2-Keap1-Komplexes, nukleärer Translokation von Nrf2 und Transkription antioxidativer Enzyme wie SOD1/2, Catalase, GPX1-4 sowie GSH-Synthese-Enzyme [10]. Dies erklärt die Präkonditionierungs-Effekte von HBOT, bei denen initiale Expositionen Protektion gegen nachfolgende oxidative Insults konferieren. Akute HBOT-Hyperoxie destabilisiert HIF-1 α durch PHD-Aktivierung, während post-HBOT relative Hypoxie HIF-1 α stabilisiert und Angiogenese durch VEGF, metabolische Reprogrammierung via PDK1 und GLUT1 sowie Mitophagie durch BNIP3 und NIX triggert [11]. Dieses zyklische HIF-1 α -Pattern ist entscheidend für die therapeutischen Langzeiteffekte. Milder oxidativer Stress aktiviert SIRT1, eine NAD⁺-abhängige Deacetylase, die PGC-1 α deacetyliert und mitochondriale Biogenese sowie OXPHOS-Kapazität erhöht [12]. SIRT1 reguliert zudem Autophagie durch Deacetylierung von ATG5 und ATG7. HBOT-induzierter milder mitochondrialer Stress triggert PINK1/Parkin-vermittelte Mitophagie [13], wobei dysfunktionale Mitochondrien mit reduziertem Membranpotential selektiv eliminiert werden, gefolgt von Biogenese neuer, funktionaler Mitochondrien.

Hadanny und Efrati demonstrierten 2020, dass repetitive HBOT-Sitzungen bei gesunden Älteren Telomerlängen-Zunahme und seneszente Zell-Clearance induzierten [14]. Entscheidend ist jedoch, dass all diese adaptiven Mechanismen intakte zelluläre Funktionen erfordern, insbesondere NAD⁺-Homöostase für SIRT1, GSH-Kapazität für antioxidative Abwehr sowie funktionale Autophagie- und Mitophagie-Maschinerie.

1.3 Das HBOT-Paradoxon: Wenn Hormesis nicht gelingt

Trotz der therapeutischen Erfolge von HBOT bei definierten Indikationen akkumuliert Evidenz für paradoxe Verschlechterungen bei bestimmten Patientengruppen. Park et al. publizierten 2024 die wegweisende

Arbeit, die zeigte, dass hyperbare Sauerstofftherapie mitochondriale Funktion in Zellen mit präexistenten Defekten verschlechtern kann [15]. In einem eleganten in-vitro-Modell demonstrierten sie, dass HBOT bei Zellen mit Komplex I-Defizienz (Rotenon-Behandlung) nicht zu adaptiven Antworten führt, sondern zu massiver ROS-Produktion durch Elektronen-Akkumulation an blockierten ETC-Komplexen, ATP-Depletion trotz O₂-Überschuss sowie dosisabhängiger Zelltod-Induktion.

Diese Befunde erklären klinische Beobachtungen von Weisz et al. [16] und Gill & Bell [17], die Exazerbationen neurologischer Symptome und metabolischer Dekompensation nach HBOT bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen beschrieben. Das zentrale Paradoxon lautet: Der gleiche hyperoxische Stimulus, der bei gesunden Individuen adaptive Hormesis induziert, triggert bei präkompromittierten Mitochondrien eine ausgeprägte Dekompensation. Die entscheidende Frage ist: Welche Patientengruppen tragen dieses Risiko?

1.4 Dentale Pathologien als systematische mitochondriale Blockade: Das NAM-Framework

NAM-Dentistry (Neurobiology-Anatomy-Metabolism), begründet 2008 am NAM Institute in Salzburg, systematisiert dentale Pathologien in drei Säulen, die konvergent auf systematische mitochondriale Dysfunktion wirken [9].

Säule 1 umfasst Toxifikation durch Schwermetalle wie Quecksilber aus Amalgam, Cadmium und Blei, Chemotoxizität aus Kunststofffüllungen und Keramiken, Fluoride aus dentalen Applikationen und systematischer Fluoridierung, Titanoxid aus Implantaten und Keramiken, Palladium aus dentalen Legierungen sowie galvanische Elemente. Diese Toxine akkumulieren systemisch und zeigen ausgeprägte mitochondriale Organotropie [18]. Sie blockieren direkt Elektronentransportketten-Komplexe, depletieren GSH und induzieren oxidativen Stress.

Säule 2 repräsentiert Silent Inflammation durch chronische low-grade Inflammation. Gingivale und parodontale Pathogene, Ostitis-assoziierte Mediatoren sowie systemische Zytokin-Kaskaden (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ) triggern multiple mitochondrial-toxische Pathways: Kynurenin-Shift, iNOS-Induktion, mTOR-Dysregulation, HIF-1 α -Stabilisierung und ER-Stress.

Säule 3 umfasst multisystemische funktionelle Dysfunktionen, die weit über temporomandibuläre Pathologien hinausgehen. Kraniomandibuläre Dysfunktionen (CMD) beeinflussen Kopfgelenke (C0/C1/C2), wobei okklusale Fehlbelastungen zu propriozeptiver Dysbalance, posturaler Kompensation und chronischer muskulärer Verspannung führen. Malokklusion induziert Mundatmung, die thorakale statt abdominaler Atmung zur Folge hat, was wiederum Zwerchfell-Dysfunktion und reduzierte Atemeffizienz bewirkt. Airway-Probleme manifestieren sich in obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und Upper Airway Resistance Syndrome (UARS), was chronische Hypoxie/Reoxygenierung-Zyklen und oxidativen Stress verursacht. Schlafstörungen verhindern nächtliche Mitophagie und Autophagie, was zur Akkumulation defekter Mitochondrien führt. Chronische CMD führt zu faszialer Dysfunktion, Inflammation und Schmerzverstärkung sowie Körpervorspannung. Propriozeptive Störungen resultieren in zerebellärer Dyskoordination. Malokklusion bewirkt vegetative Dysregulation mit autonomer Dysbalance und Sympathikus-Dominanz, die HPA-Achsen-Aktivierung zur Folge hat.

Die neurobiologische Integration umfasst mehrere Ebenen. Malokklusion führt über trigeminale Afferenz zur Aktivierung der Lateralen Habenula, was Dopamin- und Serotonin-Reduktion bewirkt. Chronischer Stress aktiviert die HPA-Achse, was in Cortisol-Erhöhung und mitochondrialer Suppression resultiert. Chronischer Schmerz und Malokklusion beeinträchtigen das episodische Gedächtnis durch Hippocampus-Dysfunktion. Malokklusion führt zu asymmetrischer kortikaler Aktivierung und beeinträchtigter Hemi-sphärenvernetzung. Propriozeptive Input-Störungen bewirken zerebellare Dysmetrie und beeinträchtigte Kleinhirnsteuerung.

Diese funktionellen Dysfunktionen induzieren sowohl lokale Chondrozyten-Mitochondriopathien im TMJ-Gewebe als auch systematische neuro-endokrin-metabolische Belastungen mit konsekutiver mitochondrialer Kompromittierung [19,20,21]. Die zentrale These dieses Manuskripts lautet: Patienten mit aktiven NAM-Blockaden tragen präexistente mitochondriale Dysfunktionen, die analog zu Park's Komplex I-defizienten Zellen HBOT von therapeutisch zu toxisch konvertieren. Wir präsentieren ein integratives mechanistisches Modell mit 8 konvergenten Pathways und entwickeln ein evidenzbasiertes HBOT-Readiness Score-System zur Risikostratifikation.

2. MECHANISTISCHE PATHWAYS DES NAM-HBOT-PARADOXONS

2.1 Pathway 1: Direkte mitochondriale Toxizität (Säule 1)

Schwermetalle akkumulieren selektiv in Mitochondrien aufgrund deren negativen Membranpotentials und der Präsenz zahlreicher metallbindender Proteine [22]. Meyer et al. demonstrierten 2013 umfassend die mitochondrial-toxischen Mechanismen von Quecksilber, Cadmium und Blei [18].

Quecksilber bindet hochaffin an Cystein-Reste in Komplex I (NADH-Dehydrogenase) und blockiert den Elektronentransfer. Es inhibiert die Pyruvat-Dehydrogenase, was zu reduzierter Acetyl-CoA-Produktion führt. GSH wird durch Bindung an Sulfhydryl-Gruppen depletiert, was oxidativen Stress induziert. Zudem werden GSH-Synthese-Enzyme wie γ -GCS und GSH-Synthetase inhibiert. Cadmium blockiert Eisen-Schwefel-Cluster (Fe-S) in Komplexen I, II und III, was zu multipler ETC-Dysfunktion führt. Es verdrängt Zink aus antioxidativen Enzymen wie Cu/Zn-SOD, was ROS erhöht. Die Fenton-Reaktion ($\text{Cd}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Hydroxylradikale}$) trägt zusätzlich zur Schädigung bei. Blei kompetiert mit Kupfer (Cu^{2+}) in Cytochrom c Oxidase (Komplex IV) und inhibiert δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase (δ -ALAD), was die Häm-Synthese reduziert. Die Ferrochelatase-Inhibition führt zu mitochondrialer Eisen-Akkumulation.

#Yin et al. zeigten 2024, dass dentale Materialien, insbesondere Amalgam, zu systemischen Hg-Akkumulationen führen, die mit mitochondrialer Dysfunktion in multiplen Organen korrelieren [23].

Komposite und Kunststofffüllungen enthalten Monomere (Bis-GMA, TEGDMA, UDMA, HEMA), die eluieren und systemisch nachweisbar sind [24]. TEGDMA (Triethylenglykol-Dimethacrylat) inhibiert Komplex I, induziert ROS-Produktion und reduziert GSH-Levels [25]. Bis-GMA depletiert intramitochondriäres GSH, induziert Lipidperoxidation und triggert mitochondrial permeability transition (MPT) [26]. HEMA (2-Hydroxyethyl-Methacrylat) reduziert das Mitochondrien-Membranpotential und induziert Apoptose via Cytochrom c-Release [27]. Der Mechanismus beinhaltet die Akkumulation von Monomeren in Mitochondrien, Protein-Addukt-Bildung, ETC-Dysfunktion, ROS-Erhöhung, MPT und schließlich Apoptose. Schweikl et al.

demonstrierten, dass TEGDMA-Konzentrationen, wie sie nach Kunststofffüllungen im Serum nachweisbar sind, dosisabhängig mitochondriale Dysfunktion induzieren [25].

Fluoride aus dentalen Quellen wie Fluoridlacken, Fluoridgelen, fluoridhaltigen Zahnpasten und systematischer Fluoridierung akkumulieren in Knochen- und Zahngewebe und zeigen ausgeprägte mitochondriale Toxizität [28,29,30]. Fluorid-Ionen (F^-) inhibieren direkt die ATP-Synthase durch Bindung an Mg^{2+} -Abhängige Phosphorylierungsstellen, was die ATP-Produktion reduziert. Sie induzieren mitochondriale Entkopplung, wobei das Protonengradient dissipiert wird ohne ATP-Synthese, was zu ineffizienter Energieproduktion führt. Fluoride stören die mitochondriale Calcium-Homöostase durch Interferenz mit Ca^{2+} -Puffersystemen und erhöhen die mitochondriale Ca^{2+} -Überladung, was zur mPTP-Öffnung prädisponiert. ROS-Produktion wird durch Fluorid-induzierte ETC-Dysfunktion verstärkt, insbesondere an Komplex I. Zudem inhibieren Fluoride kritische glykolytische Enzyme wie Enolase, was die zelluläre Energieproduktion zusätzlich kompromittiert. Bei chronischer Fluorid-Exposition akkumuliert F^- in mitochondrialen Kompartimenten, was kumulative Toxizität bewirkt.

Titanoxid (TiO_2) aus dentalen Implantaten und Keramiken zeigt ebenfalls mitochondriale Toxizität. TiO_2 -Nanopartikel penetrieren Zellmembranen und akkumulieren in Mitochondrien. Sie induzieren ROS-Produktion durch photokatalytische Reaktionen und Fenton-ähnliche Mechanismen. Die mitochondriale Membranintegrität wird beeinträchtigt, was zu $\Delta\Psi_m$ -

Reduktion führt. ATP-Synthese wird inhibiert, und mitochondriale DNA-Schäden treten auf. Palladium aus dentalen Legierungen kompetiert mit anderen Metallen in ETC-Komplexen, inhibiert Komplex I und II-Aktivität, bindet an Sulfhydryl-Gruppen kritischer mitochondrialer Proteine, induziert oxidativen Stress und beeinträchtigt die mitochondriale Calcium-Homöostase.

Bei präexistenter Schwermetall-, Kunststoff-Monomer-, Fluorid-, TiO_2 - oder Palladium-Blockade der ETC-Komplexe führt HBOT-Hyperoxie (O_2 erhöht um das 10-15-fache) zu ausgeprägter ROS-Akkumulation. Blockierte Komplexe akkumulieren Elektronen, wobei $NADH/FADH_2$ sich stapeln und Semiquinone ($Q\cdot^-$) nicht weitergeleitet werden. O_2 fungiert als terminaler Elektronenakzeptor, was die Reaktion $Q\cdot^- + O_2 \rightarrow$ Superoxid ($O_2\cdot^-$) massiv verstärkt. GSH ist bereits depletiert, sodass die antioxidative Abwehr fehlt und H_2O_2 sowie $OH\cdot$ akkumulieren. Fe^{2+} -Akkumulation (durch Pb-Toxizität) amplifiziert die Fenton-Reaktion: $Fe^{2+} +$

$\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$. Lipidperoxidation, Protein-Oxidation und mtDNA-Schäden führen schließlich zu Zelltod. Dies entspricht exakt dem Park-Modell [15]: Präexistente ETC-Defizite plus HBOT-Hyperoxie resultieren in ausgeprägter Dekompensation statt Hormesis.

2.2 Pathway 2: Kynurenin-Metabolismus – NAD^+ -Depletion und mitochondriale Neurotoxine (Säule 2)

Chronische Inflammation ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, $\text{IFN-}\gamma$) induziert Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO1/2) und Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO2), die Tryptophan (Trp) bevorzugt in den Kynurenin-Pathway dirigieren statt in die Serotonin-Synthese [31]. Die Kynurenin/Tryptophan-Ratio (Kyn/Trp) korreliert mit dem Inflammationsgrad und dient als Biomarker [32].

Der Kynurenin-Pathway generiert mehrere mitochondrial-toxische Intermediäre [33]. 3-Hydroxykynurenin (3-HK) auto-oxidiert spontan, was H_2O_2 und $\text{O}_2^{\bullet-}$ generiert und oxidativen Stress induziert. Es ist direkt mitochondrial toxisch durch Akkumulation in Mitochondrien und ETC-Inhibition sowie durch Induktion von Lipidperoxidation in mitochondrialen Membranen. Quinolinsäure (QUIN) wirkt als NMDA-Rezeptor-Agonist exzitotoxisch und inhibiert Komplex II (Succinat-Dehydrogenase), was OXPHOS reduziert [34]. Es induziert Lipidperoxidation und mitochondriale Depolarisation sowie Ca^{2+} -Überladung, die zur mitochondrialen Permeability Transition Pore (mPTP) führt und Apoptose induziert.

Die NAD^+ -Synthese aus Tryptophan via Kynurenin ist hochineffizient: circa 60 Moleküle Tryptophan werden benötigt, um 1 Molekül NAD^+ zu generieren [35]. Bei chronischer IDO-Aktivierung wird Tryptophan massiv konsumiert, aber der NAD^+ -Output ist unzureichend. Dies resultiert in SIRT1/3/6-Dysfunktion, da NAD^+ -abhängige Deacetylasen mitochondriale Biogenese (PGC-1 α), Autophagie (ATG5/7) und zelluläre Stressresistenz regulieren und bei NAD^+ -Reduktion funktional inaktiv werden [36]. PARP-1-Überaktivierung tritt auf, da DNA-Schäden durch oxidativen Stress PARP-1 aktivieren, das NAD^+ konsumiert, was die NAD^+ -

Depletion amplifiziert. Die Complex I-Dysfunktion zeigt sich in erhöhter NADH/NAD^+ -Ratio, was reduktiven Stress verursacht.

Katsyuba et al. zeigten 2020, dass NAD⁺-Depletion eine zentrale Rolle in altersbedingter mitochondrialer Dysfunktion spielt [36]. Rajman et al. demonstrierten therapeutisches Potential von NAD⁺-Precursors (NR, NMN) bei metabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen [37]. Der Tryptophan-Shift in Kynurenin reduziert die Serotonin-Synthese, was Depression, Angst und reduzierte Schmerzmodulation zur Folge hat. Savitz zeigte 2020 eine Korrelation zwischen erhöhter Kyn/Trp-Ratio und Major Depression [38].

Bei Säule 2-Pathologie mit aktivem Kynurenin-Pathway sind 3-HK und QUIN akkumuliert, mitochondriale Toxizität ist vorhanden, NAD⁺ ist depletiert und SIRT1 inaktiv. HBOT-Exposition mit Hyperoxie bei dysfunktionalen Mitochondrien führt zu ROS-Erhöhung. Die 3-HK-Auto-Oxidation wird amplifiziert, da mehr O₂ mehr 3-HK-Auto-Oxidation bewirkt, was eine ROS-Explosion verursacht. QUIN und ROS wirken synergistisch durch Komplex II-Inhibition und oxidativen Schaden. PARP-1-Überaktivierung wird durch ROS-induzierte DNA-Schäden getriggert, wobei PARP-1 verbleibende NAD⁺ konsumiert und totale Depletion verursacht. Die SIRT1-Adaptation ist unmöglich, da keine NAD⁺ vorhanden ist, was bedeutet, dass keine SIRT1-Aktivierung, keine mitochondriale Biogenese und keine Autophagie stattfinden kann und Hormesis nicht gelingt.

Savitz warnte 2020 explizit, dass bei Patienten mit erhöhten Kynurenin-Levels therapeutische Interventionen, die oxidativen Stress erhöhen, kritisch evaluiert werden müssen [38]. HBOT repräsentiert genau eine solche Intervention.

2.3 Pathway 3: Multisystemische Funktionelle Dysfunktionen – Lokale und Systematische Mitochondriopathie (Säule 3)

Säule 3 repräsentiert das komplexeste und weitreichendste System mitochondrialer Kompromittierung, das weit über isolierte TMJ-Pathologie hinausgeht. Die funktionellen Dysfunktionen wirken über multiple Mechanismen auf mitochondriale Homöostase.

2.3.1 Lokale TMJ-Pathologie – Chondrozyten-Mitochondriopathie

Zhang et al. publizierten 2025 eine systematische Review zu TMJ-Erkrankungen und mitochondrialer Dysfunktion [20]. Temporomandibuläre Dysfunktion (TMD) zeigt charakteristische mitochondriale Signaturen

mit oxidativem Stress (Malondialdehyd erhöht, ein Lipidperoxidations-Marker), antioxidativer Depletion (Catalase, Superoxid-Dismutase und GSH reduziert) sowie systematischer Inflammation (hsCRP, IL-6 und TNF- α erhöht).

Liu et al. führten 2024 RNA-Sequenzierung an TMJ-Osteoarthritis (TMJOA)-Chondrozyten durch [21]. OXPHOS-Gene waren massiv reduziert, einschließlich NADH-Dehydrogenasen

(Complex I) und Cytochrom c Oxidase (Complex IV). TCA-Cycle-Gene wie Citrat-Synthase und Isocitrat-Dehydrogenase waren ebenfalls reduziert. Mitochondriale Dysfunktion war der führende dysregulierte Pathway in der Gene Set Enrichment Analysis. Apoptose-Gene wie BAX und Caspase-3 waren erhöht.

Khaki et al. demonstrierten 2017, dass TMJ-Pathologie mit systematischer mitochondrialer Dysfunktion einhergeht [39]. Patienten mit TMJ-Erkrankungen zeigen systematisch erhöhte ROS-Marker im Serum. Mitochondriale Enzyme (Citrat-Synthase, Complex I-Aktivität) sind systematisch reduziert. Die antioxidative Kapazität (GSH, SOD) ist systematisch depletiert.

2.3.2 Habenula-Pathway – Neuro-funktionelle Dysregulation

Die Laterale Habenula (LHb) fungiert als zentrale Anti-Reward-Struktur, die dopaminerge (VTA) und serotonerge (Raphe-Kerne) Neurone inhibiert [40]. Liu et al. demonstrierten 2019, dass Malokklusion zu chronischer trigeminaler Affferenz führt, die spezifisch die LHb aktiviert [19]. Der Pathway verläuft von Malokklusion über den Trigemini zur Lateralen Habenula, was VTA- und Raphe-Inhibition zur Folge hat.

Dies resultiert in Dopamin-Reduktion mit Anhedonie, reduzierter Motivation und gestörtem Reward-Processing. Serotonin-Reduktion führt zu Depression, Angst und reduzierter Schmerzmodulation. Eine psycho-neuro-endokrine Stressantwort manifestiert sich in chronischer HPA-Achsen-Aktivierung und Cortisol-Erhöhung. Sartorius et al. zeigten 2024, dass LHb-Hyperaktivität bei Depression mit systematischer mitochondrialer Dysfunktion in neuronalen Netzwerken assoziiert ist [41].

2.3.3 HPA-Achse und Cortisol-vermittelte Mitochondriopathie

Chronische Malokklusion und CMD triggern vegetative Dysregulation mit HPA-Achsen-Hyperaktivierung [42]. Der Pathway verläuft von CMD über Nozizeption und Stress zum Hypothalamus (CRH), zur Hypophyse (ACTH) und schließlich zur Nebennierenrinde (Cortisol).

Akutes Cortisol induziert mitochondriale Biogenese und wirkt permissiv für Adaptation. Chronisch persistierendes Cortisol führt jedoch zu mitochondrialer Dysfunktion [43]. Es inhibiert Komplex I-Aktivität, reduziert das mitochondriale Membranpotential, erhöht die ROS-Produktion, supprimiert PGC-1 α und reduziert damit die mitochondriale Biogenese. Zudem interferiert es mit Insulin-Signaling und verursacht metabolische Dysfunktion.

2.3.4 Atmung, Airway und Schlaf – Hypoxie/Reoxygenierung-Zyklen

Malokklusion und CMD sind häufig assoziiert mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), bei der Retrognathie und schmaler Gaumen zu oberer Atemwegs-Obstruktion führen, was chronische intermittierende Hypoxie (IH) und Reoxygenierung-Zyklen verursacht [41,42].

Die mitochondrialen Konsequenzen der intermittierenden Hypoxie sind vielfältig. HIF-1 α wird konstitutiv stabilisiert, was zu metabolischer Dysregulation führt. Reoxygenierung verursacht ROS-Bursts, da Hypoxie die ETC reduziert und Reoxygenierung einen massiven O₂-Influx bewirkt, der eine ROS-Explosion auslöst [46]. Dies simuliert Ischämie/Reperfusion-Schaden und führt zu kumulativer mitochondrialer Schädigung. Systematische Inflammation wird durch IH induziert, was NF- κ B aktiviert, TNF- α und IL-6 erhöht und alle Säule 2-Pathways amplifiziert.

Das Upper Airway Resistance Syndrome (UARS) manifestiert sich in subklinischer Obstruktion, erhöhter Atemanstrengung, Arousal und Schlaffragmentierung. Fehlende Tiefschlafphasen verhindern mitochondriale Regeneration, was die Erholung beeinträchtigt.

2.3.5 Schlaf und mitochondriale Regeneration – Autophagie/Mitophagie-Blockade

Schlaf ist essentiell für mitochondriale Quality Control [47]. Während des Tiefschlafs (NREM Stage 3) wird Autophagie aktiviert durch mTOR-Reduktion (durch Nüchternzustand und Wachstumshormon-Pulsatilität), was ULK1 aktiviert. Mitophagie erreicht ihren Peak, wobei defekte Mitochondrien eliminiert werden. Mitochondriale Biogenese wird durch PGC-1 α -Aktivierung induziert, was zur Entstehung neuer funktionaler Mitochondrien führt.

Bei Schlafstörungen (OSA, UARS, chronisches Arousal) verhindert Fragmentation den Tiefschlaf, was keine ausreichende mTOR-Suppression bewirkt. Mitophagie wird blockiert, sodass defekte Mitochondrien über Tage, Wochen und Monate akkumulieren. Dies führt zu progressiver Dysfunktion durch kumulative Akkumulation nicht-funktionaler Mitochondrien und zur Entstehung von "mitochondrialem Müll" in Form von ROS-produzierenden, aber ATP-defizienten Organellen.

Dies erklärt, warum Patienten mit chronischen Schlafstörungen systematisch mitochondriale Biomarker-Auffälligkeiten zeigen [48].

2.3.6 Zwerchfell, Atmung und metabolische Effizienz

Malokklusion führt zu Mundatmung, was thorakale statt abdominale Atmung zur Folge hat [49]. Die Konsequenzen für Mitochondrien umfassen reduzierte Atemeffizienz, da thorakale Atmung nur circa 30% des Lungenvolumens nutzt (versus 70% bei abdominaler Atmung). Dies resultiert in relativer Hypoxie durch geringeren O₂-Influx und chronischer subklinischer

Hypoxie. Zwerchfell-Dysfunktion manifestiert sich in weniger Atemexkursionen, was Zwerchfellmuskelatrophie und reduzierte mitochondriale Dichte im Diaphragma bewirkt. Systematische Auswirkungen zeigen sich in chronischer leichter Hypoxie, die HIF-1 α -Stabilisierung verursacht.

2.3.7 Körperhaltung, Faszien und Inflammation

CMD führt zu posturaler Kompensation und chronischer muskulärer Dysfunktion [50]. Die Mechanismen umfassen propriozeptive Dysbalance, bei der Malokklusion veränderte trigemino-zervikale Afferenz be-

wirkt, was posturale Adaptation zur Folge hat. Chronische Muskelverspannung durch kompensatorische Hyperaktivität (M. trapezius, M. sternocleidomastoideus, paravertebrale Muskulatur) und fasziale Dysfunktion durch chronische Spannung führen zu faszieller Inflammation und Fibrose. Lokal-ischämische Zonen entstehen durch Muskelverhärtung, reduzierte Perfusion und relative Hypoxie. Die mitochondrialen Konsequenzen manifestieren sich in chronischem Stress der Muskel-Mitochondrien mit ROS-Erhöhung und ATP-Reduktion.

Faszielle Inflammation amplifiziert systemisch, da Faszien Immunzellen enthalten und bei chronischer Dysfunktion Zytokin-Release (IL-6, TNF- α) erfolgt. Dies führt zu systematischer Inflammation-Amplifikation, die alle Säule 2-Pathways triggert.

2.3.8 Neurobiologische Integration – Kognition, Koordination, Hemisphären

Chronischer Schmerz durch CMD sowie Malokklusion führen zu Hippocampus-Dysfunktion [51]. Cortisol-Neurotoxizität durch HPA-Achsen-Hyperaktivierung führt zu Cortisol-induzierter Hippocampus-Atrophie. Neuroinflammation mit Mikroglia-Aktivierung verursacht oxidativen Stress. Hippocampale Mitochondrien sind besonders vulnerabel für oxidativen Stress, was zu Defiziten im episodischen Gedächtnis führt.

Malokklusion führt zu propriozeptiver Störung und zerebellärer Dysmetrie [52]. Trigeminus-zerebellare Bahnen projizieren orofaziale Propriozeption ins Cerebellum. Chronisch abnorme Afferenz führt zu fehlender Kalibrierung und fehlerhafter Motorkontrolle. Zerebellare Mitochondrien, insbesondere in Purkinje-Zellen mit extrem hoher mitochondrialer Dichte, sind vulnerabel für Dysfunktion.

Asymmetrische Okklusion führt zu asymmetrischer kortikaler Aktivierung [53]. fMRT-Studien zeigen, dass Patienten mit Malokklusion asymmetrische Hirnaktivierung beim Kauen aufweisen. Die interhemisphärische Kommunikation wird gestört, was Corpus callosum-vermittelte Synchronisation beeinträchtigt. Kognitive Konsequenzen manifestieren sich in reduzierten exekutiven Funktionen und Attention.

CMD führt zu autonomer Dysfunktion [54] mit Sympathikus-Dominanz durch chronischen Schmerz und Stress sowie Parasympathikus-Suppression mit reduzierter vagaler Aktivität und fehlender Rest-and-Digest-Phase. Mitochondriale Konsequenzen entstehen durch Sympathikus-induzierte β -adrenerge Stimulation, was chronisch erhöhten metabolischen Stress bewirkt.

2.3.9 HBOT-Paradoxon bei Säule 3-Pathologie

Pathway 3 integriert multiple mechanistische Verbindungen zum HBOT-Paradoxon. Die lokale TMJ-Mitochondriopathie entspricht dem Park-Modell [15], wobei TMJ-Chondrozyten mit defekten Mitochondrien (OXPHOS reduziert, ETC reduziert, ROS baseline erhöht) auf HBOT-Hyperoxie mit ROS-Explosion in bereits dysfunktionalen Chondrozyten reagieren. Das Resultat ist Zelltod-Amplifikation und TMJOA-Progression.

Chronische Hypoxie und intermittierende Hypoxie (OSA, UARS, Zwerchfell-Dysfunktion) stabilisieren HIF-1 α konstitutiv, was den metabolischen Switch dysfunktional macht. HBOT sollte HIF-1 α destabilisieren, aber bei chronischer IH bleibt HIF-1 α aktiv. Das Resultat ist mangelndes HIF-1 α -Cycling ohne adaptive Flexibilität.

Schlafstörungen und Mitophagie-Blockade manifestieren sich darin, dass fehlende Tiefschlafphasen keine mTOR-Suppression bewirken, was Mitophagie blockiert. Akkumulation defekter Mitochondrien bedeutet, dass HBOT-ROS auf "mitochondrialen Müll" trifft. Das Resultat ist, dass HBOT-induzierte Schäden nicht eliminiert werden, was kumulative Toxizität verursacht.

HPA-Achsen-Hyperaktivierung führt dazu, dass chronisches Cortisol mitochondriale Suppression, Komplex I-Reduktion und baseline ROS-Erhöhung bewirkt. HBOT-Stress (Barotrauma, Confinement) verursacht weitere Cortisol-Ausschüttung. Das Resultat ist Stress-on-Stress mit ausgeprägter mitochondrialer Dekompensation.

Fasziale Inflammation und systemische Zytokin-Amplifikation durch chronische fasziale Dysfunktion erhöhen TNF- α und IL-6 systemisch, was alle Säule 2-Pathways (Kynurenin, iNOS, mTOR, HIF-1 α , ER-Stress) triggert. Das Resultat ist multiples Pathway-Involvement mit synergistischer HBOT-Toxizität.

Neurobiologische Dysfunktionen zeigen sich in Hippocampus-Mitochondriopathie durch Cortisol-Neurotoxizität, die vulnerabel für HBOT-ROS ist. Zerebellare Mitochondrien-Stress führt zu Koordinations-Verschlechterung nach HBOT. Das Resultat sind kognitive und motorische Exazerbationen.

Zusammenfassend repräsentiert Säule 3 nicht ein isoliertes Problem (TMJ), sondern ein multisystemisches Netzwerk funktioneller Dysfunktionen, das über lokale Mitochondriopathie, chronische Hypoxie, Schlafstörungen, HPA-Aktivierung, fasziale Inflammation und

neurobiologische Kompromittierung systematisch mitochondriale Funktion untergräbt. HBOT trifft auf ein präkompromittiertes System und amplifiziert existierende Dysfunktionen ausgeprägt.

2.4 Pathway 4: Ferroptose – Eisenabhängiger Zelltod (Säulen 1+2 Synergismus)

Ferroptose wurde 2012 von Dixon und Stockwell als distinkte Form des regulierten Zelltods charakterisiert [55], definiert durch drei Kardinalsmerkmale: Fe^{2+} -Akkumulation in labile Eisen-Pools (LIP) in Mitochondrien und Zytoplasma, Lipidperoxidation von PUFA-haltigen Phospholipiden (PUFA-PL) zu Lipid-Peroxiden (PLOOH) sowie GSH/GPX4-Kollaps, wobei Glutathion-Peroxidase 4 (GPX4) der kritische Executor ist ($\text{PLOOH} + 2 \text{ GSH} \rightarrow \text{PLOH} + \text{GSSG} + \text{H}_2\text{O}$).

Liu et al. demonstrierten 2023, dass oxidativer Stress mitochondriale Ferroptose über spezifische Mechanismen induziert [56]. Mitoferrin-1/2 importieren Fe^{2+} in die mitochondriale Matrix. tBHP-Behandlung führt zur HO-1-Translokation in Mitochondrien, Häm-Abbau und Fe^{2+} -Erhöhung. Mitochondriales Fe^{2+} reagiert mit H_2O_2 in der Fenton-Reaktion ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$) und generiert Hydroxylradikale. Cardiolipin-Peroxidation betrifft das mitochondrien-spezifische Phospholipid, das hochgradig mit PUFA (18:2) substituiert ist und ein bevorzugtes Ferroptose-Target darstellt.

Chen et al. zeigten 2021, dass GPX4 als zentrale Schutzinstanz gegen Ferroptose fungiert [57]. System Xc^- ist ein Cystin/Glutamat-Antiporter, der Cystin-Import ermöglicht, was der limitierende Schritt für GSH-Synthese ist. Die GSH-Synthese verläuft von Cystin über Cystein zu γ -Glutamylcystein (via γ -GCS) und schließlich zu GSH (via GSH-Synthetase). Die GPX4-Reaktion reduziert Lipid-Peroxide unter GSH-Verbrauch. GPX4-Inhibition oder GSH-Depletion führt zu Ferroptose.

Gao et al. demonstrierten 2019, dass mitochondriale Lipidperoxidation der ultimative Trigger für Ferroptose ist [58]. Säule 1 prädisponiert zu Ferroptose, da Hg und Cd GSH-Synthese-Enzyme blockieren, was GSH reduziert [18]. Hg bindet Sulfhydryl-Gruppen, was freies GSH depletiert. Pb-induzierte Ferrochelatase-In-

hibition führt zu Fe^{2+} -Akkumulation.

Säule 2 prädisponiert zu Ferroptose, da chronische Inflammation Hepcidin erhöht, was Eisen-Export blockiert und zu Fe-Akkumulation führt [59]. ROS von Inflammation oxidiert Fe^{2+} zu einem Fenton-ready State. $\text{TNF-}\alpha$ downreguliert System Xc^- , was Cystin-Import reduziert und GSH vermindert [60].

Bei Ferroptose-prädisponierter Pathologie ist die Baseline durch GSH-Reduktion, Fe^{2+} -Erhöhung und kompromittierte GPX4-Kapazität charakterisiert. HBOT-Hyperoxie erhöht O_2 um das 10-15-fache. Die Fenton-Reaktion wird massiv, da Fe^{2+} mit H_2O_2 (von dysfunktionalen Mitochondrien) $\text{OH}\cdot$ -Explosion generiert. Eine Lipidperoxidation-Kaskade wird initiiert, bei der $\text{OH}\cdot$ mit PUFA-PL zu PLOOH reagiert, was mehr Radikale generiert (chain reaction). GPX4 wird overwhelmed, da verbleibende GSH-Pools schnell depletiert werden. Ferroptotischer Zelltod tritt ein, da mitochondriale Membranen peroxidieren, rupturieren, Cytochrom c freisetzen und Apoptose induzieren.

Koppula et al. zeigten 2021, dass Zellen mit hohen intrazellulären Fe-Levels besonders sensitiv für Ferroptose-Induktoren sind [61]. Analoge Logik gilt für Patienten mit Säule 1+2-Pathologie: Präexistente Fe^{2+} -Akkumulation plus GSH-Depletion plus HBOT-Hyperoxie erzeugen einen ausgeprägten Ferroptose-Sturm.

2.5 Pathway 5: Peroxynitrit/iNOS – Reaktive Stickstoffspezies (Säulen 1+2 Synergismus)

Peroxynitrit (ONOO^-) entsteht aus der diffusionskontrollierten Reaktion zwischen Stickstoffmonoxid ($\text{NO}\cdot$) und Superoxid ($\text{O}_2\cdot^-$): $\text{NO}\cdot + \text{O}_2\cdot^- \rightarrow \text{ONOO}^-$ (Reaktionsrate: circa $10^1 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$). Peroxynitrit ist circa 1000-fach reaktiver als H_2O_2 und induziert massive oxidative und nitrosative Schäden [62]. Radi identifizierte 2018 multiple mitochondriale Targets [63].

ETC-Komplexe werden durch irreversible Inhibition geschädigt. Komplex I wird durch Tyrosin-Nitration kritischer Untereinheiten und Fe-S-Cluster-Oxidation inhibiert. Komplex II wird durch FAD-Kofaktor-Oxidation und Cystein-Reste-Nitrosation beeinträchtigt. Die ATP-Synthase wird durch Nitration entkoppelt, was proton leak verursacht. mtDNA und Proteine werden direkt geschädigt, wobei mtDNA Basen-Modifikationen und Strangbrüche erfährt, was mitochondriale Transkription und Translation reduziert. Protein-Nitration

generiert 3-Nitrotyrosin als Biomarker und führt zu Protein-Misfolding und -Aggregation.

Während konstitutive NOS (eNOS, nNOS) picomolare NO-Mengen für Signaling produzieren, generiert induzierbare NOS (iNOS) bei Inflammations-Induktion (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ) mikromolare NO-Konzentrationen [64]. Der Pathway verläuft von TNF- α , IL-1 β und IFN- γ über NF- κ B zur iNOS-Transkription und schließlich zu NO-Erhöhung.

Alvarez et al. demonstrierten 2003 in einem eleganten Endotoxämie-Modell die ausgeprägten mitochondrialen Effekte von iNOS [65]. Diaphragma-Mitochondrien zeigten H₂O₂-Produktion, die 4-fach erhöht war, und OXPHOS-Reduktion um 70%. Massive 3-Nitrotyrosin-Akkumulation trat auf. Der NOS-Inhibitor L-NMMA bewirkte komplette Prävention aller mitochondrialen Schäden.

Virág und Szabó zeigten 2002, dass Peroxynitrit DNA-Schäden induziert, die PARP-1 (Poly-ADP-Ribose-Polymerase-1) aktivieren [66]. PARP-1 spaltet NAD⁺ gemäß der Reaktion NAD⁺ + Protein → Poly-ADP-Ribose-Protein + Nicotinamid. Massiver NAD⁺-Verbrauch bei PARP-1-Überaktivierung führt zum ATP-Synthese-Kollaps (keine NAD⁺ für OXPHOS). Der PARP-1 suicide pathway manifestiert sich darin, dass die Zelle versucht DNA-Reparatur durchzuführen, aber NAD⁺-Depletion zu bioenergetischer Katastrophe führt.

Säule 1 und 2 Synergismus erzeugt einen Peroxynitrit-Perfect-Storm. Säule 1-Toxine führen zu ETC-Blockade, Elektronen-Akkumulation und O₂•⁻-Erhöhung. Säule 2-Inflammation führt zu iNOS-Erhöhung und NO-Erhöhung. Das Resultat ist eine O₂•⁻ plus NO-induzierte ONOO⁻-Explosion.

Bei iNOS/Peroxynitrit-Pathologie ist die Baseline durch aktives iNOS (NO erhöht), erhöhtes O₂•⁻ (dysfunktionale Mitochondrien) und baseline ONOO⁻-Schaden charakterisiert. HBOT-Exposition erhöht O₂ um das 10-15-fache. Eine Superoxid-Explosion tritt ein, da mehr O₂ plus blockierte ETC massiv O₂•⁻ erhöht. NO bleibt unverändert, da iNOS-Aktivität konstant ist (durch Inflammation). Eine Peroxynitrit-Explosion erfolgt, da O₂•⁻ (massiv erhöht) plus NO (konstant) massiv ONOO⁻ erhöht. ETC-Komplexe werden nitrosiert, was irreversible Inhibition und totalen OXPHOS-Kollaps bewirkt. PARP-1-Hyperaktivierung durch DNA-Schäden führt dazu, dass NAD⁺ auf Null reduziert wird und eine ATP-Krise entsteht.

Brown und Borutaite warnten 2004, dass Peroxynitrit unter pathologischen Bedingungen (Inflammation, Ischämie/Reperfusion) zu point of no return mitochondrialen Schäden führt [67]. HBOT bei iNOS-aktiven Patienten (Säule 2) triggert genau diese Situation.

2.6 Pathway 6: mTOR-Hyperaktivierung – Autophagie/Mitophagie-Blockade (Säule 2)

Jung et al. definierten 2010 die zentrale Rolle von mTORC1 (mechanistic Target of Rapamycin Complex 1) als negativer Regulator der Autophagie [68]. Aktives mTORC1 (Nährstoffe erhöht, Wachstumsfaktoren erhöht) führt zu Autophagie-Reduktion. Inaktives mTORC1 (Hunger, Stress) führt zu Autophagie-Erhöhung. Der Mechanismus besteht darin, dass mTORC1 den ULK1-Komplex (Unc-51-like kinase 1), der Autophagie initiiert, phosphoryliert und inaktiviert. Bei mTOR-Inhibition (Rapamycin, Nährstoff-Deprivation) wird ULK1 aktiv, was Autophagosom-Formation bewirkt.

Klassisch wird mTOR durch Nährstoff-Überfluss aktiviert. Paradoxerweise zeigt sich bei chronischer Inflammation eine persistente mTORC1-Aktivierung, die Autophagie blockiert [69]. Zhou et al. demonstrieren 2011 den Mechanismus [70]: LPS (Endotoxin) aktiviert TLR4/MyD88, was PI3K/Akt aktiviert und zu mTORC1-Erhöhung führt.

Dies erklärt, warum inflammatorische Erkrankungen (Lupus, Rheumatoide Arthritis, Metabolisches Syndrom) mit mTOR-Hyperaktivierung und Autophagie-Defiziten assoziiert sind. Oaks et al. zeigten 2014 bei SLE (Systemischer Lupus Erythematoses), dass mTOR-Aktivierung direkt zu mitochondrialer Dysfunktion führt [71]. ROS-Produktion ist erhöht, da mTOR oxidativen Stress fördert. Die Komplex I-Assemblierung ist defekt, da NDUFS3-Integration in Komplex I gestört ist, wodurch Komplex I selbst zur ROS-Quelle wird.

Bartolomé et al. publizierten 2017 den Standard-Beweis, dass mTORC1-Aktivierung Mitophagie verhindert [72]. TSC2^{-/-}-Zellen mit konstitutiv aktivem mTORC1 (TSC2 ist negativer mTOR-Regulator) zeigten CCCP-induzierte Mitophagie, die massiv reduziert war versus Wildtyp. Geschädigte Mitochondrien akkumulierten, wobei p62/SQSTM1-positive Mitochondrien (Mitophagie-Marker) sich häuften. PINK1/Parkin-Translokation war gestört. Rapamycin bewirkte komplette Restoration der Mitophagie.

Kim et al. zeigten 2012 bei Down-Syndrom mit mTOR-Hyperaktivierung, dass Autophagie-Gene (ATG7, ATG3) supprimiert sind und geschädigte Mitochondrien akkumulieren [73].

Säule 2 führt zu mTOR-Hyperaktivierung, da chronische Inflammation TLR4, MyD88 und Akt aktiviert, was mTORC1 erhöht und Autophagie sowie Mitophagie reduziert.

Bei mTOR-Hyperaktivierung ist die Baseline durch chronisch erhöhtes mTOR, blockierte Mitophagie und akkumulierte dysfunktionale Mitochondrien charakterisiert. HBOT-Exposition generiert ROS (hormetischer Stimulus bei Gesunden). Geschädigte Mitochondrien werden nicht entfernt, da Mitophagie blockiert ist und keine quality control stattfindet. HBOT-ROS addiert sich zu bestehenden Schäden, was kumulative Toxizität bewirkt. Mitochondriale Dysfunktion schreitet voran, da alte geschädigte plus neue HBOT-geschädigte Mitochondrien akkumulieren. Zelltod tritt ab einem kritischen Threshold ein.

Entscheidend ist, dass HBOT-Hormesis Mitophagie erfordert. Der Zyklus verläuft von HBOT über ROS zu leichter mitochondrialer Schädigung. Mitophagie eliminiert geschädigte Mitochondrien. Mitochondriale Biogenese (SIRT1/PGC-1 α) generiert neue, resiliente Mitochondrien. Der Nettoeffekt ist ein mitochondriales Upgrade.

Bei mTOR-Hyperaktivierung (Säule 2) ist dieser Zyklus unterbrochen: Schädigung passiert, aber Elimination fehlt, was zu progressiver Akkumulation und schließlich ausgeprägter Dekompensation führt.

2.7 Pathway 7: HIF-1 α -Dysregulation – Beeinträchtigte Metabolische Adaptation (Säule 2)

Hypoxie-induzierbarer Faktor 1-alpha (HIF-1 α) ist der zentrale Transkriptionsfaktor für zelluläre Hypoxie-Antworten [74]. Unter Normoxie hydroxylieren Prolyl-Hydroxylasen (PHD1-3) HIF-1 α (benötigt O₂, Fe²⁺, α -Ketoglutarat als Kofaktoren). Die pVHL-Ubiquitin-Ligase erkennt hydroxyliertes HIF-1 α , bewirkt Ubiquitinierung und Proteasom-Abbau. Die HIF-1 α -Halbwertszeit beträgt unter 5 Minuten.

Unter Hypoxie ist PHD inaktiv, da kein O₂ vorhanden ist, sodass HIF-1 α nicht hydroxyliert wird. HIF-1 α stabilisiert, akkumuliert und transloziert in den Nukleus. Das HIF-1 α /ARNT-Heterodimer bindet an HRE (Hypoxia

Response Elements) und reguliert über 100 Zielgene für Glykolyse-Erhöhung (GLUT1, HK2, LDHA), Angiogenese (VEGF), Erythropoese (EPO), pH-Regulation (CA9) und Mitophagie (BNIP3, NIX).

Adaptive Funktionen von HIF-1 α umfassen metabolic switch von OXPHOS zu Glykolyse (via PDK1, inhibiert PDH), Mitophagie durch BNIP3/NIX zur Elimination dysfunktionaler Mitochondrien sowie ROS-Reduktion durch Shift zu Glykolyse, was ETC-abhängige ROS-Produktion reduziert.

Unter pathologischen Bedingungen (chronische Inflammation, oxidativer Stress) wird HIF-1 α auch bei Normoxie stabilisiert [75]. Die Mechanismen der normoxischen HIF-1 α -Stabilisierung umfassen ROS-induzierte Fe²⁺-Oxidation, wobei O₂^{•-} und H₂O₂ Fe²⁺ zu Fe³⁺ oxidieren, was PHD inaktiviert, da PHD Fe²⁺-Kofaktor benötigt. α -Ketoglutarat (α -KG)-Depletion durch Kynurenin-Pathway, der α -KG konsumiert, führt dazu, dass PHD-Substrat fehlt. NF- κ B-Aktivierung durch TNF- α erhöht HIF-1 α -Transkription unabhängig von Stabilisierung. Mitochondriale ROS von dysfunktionalem Komplex III stabilisieren HIF-1 α .

Imtiyaz und Simon zeigten 2010, dass konstitutiv aktives HIF-1 α in inflammatorischen Makrophagen zu paradoxer Pathologie führt [76]. Der Warburg-Effekt manifestiert sich in Glykolyse trotz O₂-Verfügbarkeit, was ineffiziente ATP-Produktion bewirkt. Mitochondriale Dysfunktion entsteht durch chronisch erhöhtes PDK1, was PDH permanent inhibiert, Acetyl-CoA reduziert und TCA vermindert. ROS akkumulieren trotz metabolic switch. Pro-inflammatorische Polarisierung zu M1-Makrophagen erhöht Zytokine. Nekroptose tritt bei schwerem metabolischem Stress auf.

Liu et al. demonstrierten 2014, dass myeloide HIF-1 α -Deletion Atherosklerose und nekrotischen Core reduziert [77]. miR-210-Erhöhung durch HIF-1 α inhibiert Komplex I (ISCU, COX10) und reduziert OXPHOS. miR-383-Reduktion, normalerweise suppressiv für pro-apoptotische Gene, führt bei HIF-1 α -Reduktion zu ATP-Depletion.

HBOT bei Gesunden induziert adaptives HIF-1 α -Cycling. Akute Hyperoxie destabilisiert HIF-1 α , da PHD maximal aktiv ist. Post-HBOT relative Hypoxie normalisiert Gewebe-pO₂, aber zellulärer Stress stabilisiert HIF-1 α . BNIP3- und PDK1-Induktion bewirken Mitophagie und metabolische Flexibilität. Adaptation ermöglicht, dass die Zelle zwischen OXPHOS und Glykolyse switchen kann.

Bei HIF-1 α -Dysregulation (Säule 2) ist die Baseline durch chronisch aktives HIF-1 α (trotz Normoxie), erhöhte Glykolyse und teilweise supprimiertes OXPHOS (PDK1 erhöht) charakterisiert. HBOT-Exposition sollte HIF-1 α destabilisieren, aber ROS-Produktion von dysfunktionalen Mitochondrien plus Hyperoxie erhöht ROS, was Fe²⁺ zu Fe³⁺ oxidiert und PHD inaktiv hält. α -KG-Depletion durch Kynurenin-Pathway (Säule 2) führt dazu, dass PHD-Substrat fehlt. HIF-1 α bleibt aktiv ohne Cycling, was keine adaptive Flexibilität bewirkt. Glykolyse bleibt stuck, da PDK1 permanent erhöht ist und OXPHOS weiter supprimiert. OXPHOS wird zusätzlich geschädigt, da HBOT-ROS verbleibende OXPHOS-Kapazität schädigt. Eine bioenergetische Krise entsteht, da weder Glykolyse ausreichend ist (limitiert durch Substrate) noch OXPHOS funktioniert, was ATP-Kollaps bewirkt.

Chandel et al. zeigten 2000, dass mitochondriale ROS essentiell für HIF-1 α -Stabilisierung sind [78]. Bei Säule 2-Pathologie (Inflammation, Kynurenin, oxidativer Stress) ist dieser Mechanismus konstitutiv aktiv. HBOT amplifiziert ROS weiter, HIF-1 α bleibt aktiv, was zu beeinträchtigter Adaptation führt.

2.8 Pathway 8: ER-Stress und Unfolded Protein Response (Säulen 1+2)

Das Endoplasmatische Retikulum ist zuständig für Faltung, Glykosylierung und Qualitätskontrolle von circa 30% aller zellulären Proteine (sekretorische Proteine, Membranproteine) [79]. Akkumulation ungefalteter Proteine triggert die Unfolded Protein Response (UPR), ein adaptives Programm zur Wiederherstellung der Proteostasis.

Die drei UPR-Arme umfassen erstens PERK (PKR-like ER kinase), das eIF2 α phosphoryliert, was globale Translation reduziert (reduziert ER-Load) und selektive ATF4-Translation bewirkt, was zu CHOP (pro-apoptisch) führt. Zweitens IRE1 α (Inositol-requiring enzyme 1 α), das XBP1-mRNA spleißt zu XBP1s (Transkriptionsfaktor), was ER-Chaperone (BiP, PDI) und ERAD erhöht. IRE1 α aktiviert auch TRAF2, was NF- κ B und JNK (Inflammation) bewirkt. Drittens ATF6 (Activating transcription factor 6), das durch Golgi-Prozessierung zum ATF6-Transkriptionsfaktor wird und ER-Chaperone erhöht.

Bei erfolgreicher Adaptation restauriert UPR die Proteostasis und ER-Stress wird aufgelöst. Bei chronischem oder schwerem ER-Stress wird UPR pro-apoptotisch (CHOP erhöht, JNK erhöht, Caspase-12 erhöht).

Hotamisligil zeigte 2010, dass ER-Stress und mitochondriale Dysfunktion in Inflammation und metabolischen Erkrankungen konvergieren [80]. ER-Stress führt zu mitochondrialer Dysfunktion über MAMs (Mitochondria-Associated ER-Membranes), strukturelle Kontaktstellen zwischen ER und Mitochondrien für Ca^{2+} -Transfer [81]. Chronischer ER-Stress bewirkt Ca^{2+} -Überladung durch ER-Speicher-Depletion, Ca^{2+} -Release und mitochondriale Aufnahme (via MCU), was Ca^{2+} -Überladung verursacht. Dies aktiviert die mitochondrial permeability transition pore (mPTP) und induziert Apoptose. IRE1 α aktiviert TRAF2, was JNK aktiviert, das Bcl-2-Familie phosphoryliert und pro-apoptotisch wirkt.

Mitochondriale Dysfunktion führt zu ER-Stress durch ATP-Depletion, da ER-Chaperone (BiP, GRP94) ATP-abhängig sind und bei ATP-Reduktion funktional inaktiv werden. ROS führen zu Protein-Oxidation, da mitochondriale ROS ins ER diffundieren, Cystein-Disulfid-Brücken oxidieren und Misfolding verursachen.

Malhotra und Kaufman beschrieben 2007 den ER-Stress/oxidativer Stress Teufelskreis [82]. ER-Stress führt zu ROS-Produktion (via PDI/ERO-1-System beim Disulfid-Brücken-Forming). ROS bewirken mitochondriale Dysfunktion, was mehr ROS generiert. ROS oxidieren ER-Proteine, was mehr ER-Stress verursacht. Dies ist eine selbstamplifizierende Kaskade.

Oyadomari und Mori identifizierten 2004 CHOP (C/EBP homologous protein) als zentralen Apoptose-Mediator bei ER-Stress [83]. PERK führt über ATF4 zur CHOP-Transkription. CHOP-Effekte umfassen Bcl-2-Reduktion (anti-apoptotisch), Bim-Erhöhung (pro-apoptotisch) und GADD34-Erhöhung, das eIF2 α dephosphoryliert, Translation resumed und mehr ER-Load verursacht. Mitochondriale Outer Membrane Permeabilization (MOMP) erfolgt durch CHOP-induzierte Bcl-2-Familie-Dysbalance, was BAX/BAK-Oligomerisierung bewirkt, Cytochrom c Release verursacht und Caspase-Aktivierung zur Folge hat.

Säule 1 induziert ER-Stress, da Schwermetalle (Hg) Sulfhydryl-Gruppen in Proteinen binden und Misfolding verursachen [18]. Kunststoff-Monomere (TEGDMA, Bis-GMA) führen zu Protein-Addukt-Bildung und ER-Stress [24,25,26]. Oxidativer Stress bewirkt Protein-Oxidation, wodurch ER-Chaperone überfordert werden.

Säule 2 induziert ER-Stress, da TNF- α und IL-1 β IRE1 α aktivieren, was NF- κ B-Amplifikation bewirkt (positive feedback). Chronische Inflammation führt dazu, dass UPR chronisch aktiv ist und CHOP erhöht. Oxidativer Stress von Inflammation oxidiert ER-Proteine.

Bei chronischem ER-Stress ist die Baseline durch chronischen ER-Stress, aktive UPR, erhöhtes CHOP, dysfunktionale MAMs und Ca^{2+} -Dysregulation charakterisiert. HBOT-Exposition mit Hyperoxie erhöht ROS massiv. ER-Proteine werden massiv oxidiert, da HBOT-ROS das ER erreicht, Disulfid-Brücken durcheinanderbringt und Misfolding amplifiziert. ER-Stress wird amplifiziert, da mehr ungefaltete Proteine UPR massiv erhöhen und CHOP massiv erhöhen. Ca^{2+} -Dyshomeostasis manifestiert sich darin, dass ER Ca^{2+} -Speicher kollabieren, massive mitochondriale Ca^{2+} -Aufnahme erfolgt, mPTP aktiviert wird und Apoptose induziert wird. CHOP-medierte Apoptose erfolgt durch Bcl-2-Reduktion, Bax/Bak-Erhöhung, MOMP, Cytochrom c-Release, Caspase-9/3-Aktivierung und programmierten Zelltod.

Bañuls et al. zeigten 2017, dass Metabolisches Syndrom mit erhöhten ER-Stress-Markern (GRP78, CHOP) assoziiert ist und dass oxidativer Stress der Haupt-Trigger ist [84]. HBOT bei diesen Patienten würde ER-Stress nicht lindern, sondern deutlich verschlimmern.

3. INTEGRATIVES NAM-HBOT-PARADOXON-MODELL

3.1 Konvergenz auf vier finale gemeinsame Endstrecken

Die 8 mechanistischen Pathways sind nicht isoliert, sondern konvergieren auf vier zentrale zelluläre Dysfunktionen, die HBOT von hormetisch zu problematisch transformieren.

Die erste finale gemeinsame Endstrecke ist mitochondriale Dysfunktion. Pathway 1 induziert direkte ETC-Blockade durch Schwermetalle, Kunststoff-Monomere, Fluoride, TiO_2 und Palladium, was Komplex I, II, III und IV betrifft. Pathway 2 generiert mitochondriale Toxine (3-HK, QUIN), die Komplex II inhibieren und ROS induzieren. Pathway 3 führt zu lokaler TMJ-Chondrozyten-Mitochondriopathie mit OXPHOS- und ETC-Reduktion, chronischer Hypoxie (OSA/UARS) sowie Cortisol-Effekten. Pathway 4 verursacht Ferroptose mit mitochondrialer Lipidperoxidation, Fe^{2+} -Akkumulation und Fenton-Reaktion. Pathway 5 bewirkt Peroxynitrit-induzierte ETC-Nitrosation und irreversible Komplex I/II-Inhibition. Der Nettoeffekt umfasst reduzierte

OXPHOS-Kapazität, erhöhte baseline ROS-Produktion (defekte ETC leakt Elektronen zu O_2), ATP-Depletion sowie reduziertes mitochondriales Membranpotential ($\Delta\Psi_m$). HBOT-Effekt manifestiert sich darin, dass Hyperoxie (O_2 erhöht um das 10-15-fache) plus defekte ETC eine ROS-Explosion ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , $OH^{\bullet}$) verursacht, was kumulative Schädigung und Zelltod bewirkt.

Die zweite finale gemeinsame Endstrecke betrifft NAD^+ /GSH-Depletion. NAD^+ -Depletion entsteht durch Pathway 2 mit ineffizientem Kynurenin-Pathway (circa 60 Trp für 1 NAD^+) und IDO, das Trp massiv konsumiert. Pathway 5 führt zu PARP-1-Überaktivierung durch Peroxynitrit-induzierte DNA-Schäden, die NAD^+ spaltet. Das Resultat ist dysfunktionales SIRT1/3/6, was keine mitochondriale Biogenese und keine Autophagie-Induktion bewirkt. GSH-Depletion wird durch Pathway 1 verursacht, da Hg und Cd GSH-Synthese-Enzyme blockieren, Hg freies GSH bindet und Kunststoff-Monomere GSH depletieren. Pathway 4 führt dazu, dass Ferroptose GSH konsumiert (GPX4-Reaktion: $PLOOH + 2\ GSH \rightarrow PLOH + GSSG$). Pathway 5 bewirkt, dass Peroxynitrit GSH oxidiert. Das Resultat ist kollabierte antioxidative Abwehr, wodurch ROS und RNS unkontrolliert akkumulieren. HBOT-Effekt zeigt sich darin, dass HBOT-induzierter ROS-Stress NAD^+ (für SIRT1-vermittelte Adaptation) und GSH (für antioxidative Abwehr) erfordert. Bei Depletion ist keine Adaptation möglich, ROS akkumulieren und führen zu ausgeprägter Schädigung.

Die dritte finale gemeinsame Endstrecke umfasst beeinträchtigte Quality Control. Autophagie/Mitophagie-Blockade entsteht durch Pathway 6 mit mTOR-Hyperaktivierung (Inflammation aktiviert Akt und mTORC1), die ULK1 blockiert, was keine Autophagosom-Initiation bewirkt und PINK1/Parkin-Mitophagie stört. Pathway 3 führt dazu, dass Schlafstörungen fehlende nächtliche mTOR-Suppression verursachen und Mitophagie blockieren. UPR-Überaktivierung durch Pathway 8 manifestiert sich in chronischem ER-Stress mit permanent aktiver UPR, die jedoch nicht-adaptiv ist (CHOP erhöht führt zu Apoptose). Das Resultat ist, dass dysfunktionale Mitochondrien nicht eliminiert werden und akkumulieren. Dysfunktionale ER-Proteine werden nicht abgebaut und akkumulieren. Eine zelluläre Müllkippe entsteht, was zu progressiver Dysfunktion führt. HBOT-Effekt zeigt sich darin, dass HBOT-Hormesis Mitophagie erfordert (alte geschädigte Mitochondrien eliminieren, neue resiliente generieren). Bei blockierter Mitophagie addieren sich HBOT-Schäden zu bestehenden Schäden, es erfolgt keine Erneuerung, was kumulative Toxizität und Zelltod bewirkt.

Die vierte finale gemeinsame Endstrecke ist ROS/RNS-Amplifikation. Baseline ROS und RNS sind durch alle Pathways erhöht: Pathway 1 mit Toxin-blockierter ETC führt zu Elektronen-Leak und $O_2^{\bullet-}$. Pathway 2

mit 3-HK Auto-Oxidation generiert H_2O_2 . Pathway 3 mit TMJ-Chondrozyten führt zu stark erhöhtem MDA, chronische Hypoxie/Reoxygenierung verursacht ROS-Bursts. Pathway 4 mit Fe^{2+} und H_2O_2 generiert $\text{OH}\cdot$ (Fenton). Pathway 5 mit $\text{O}_2^{\cdot-}$ und NO generiert ONOO^- . Pathway 7 mit dysfunktionalem HIF-1 α führt zu chronisch erhöhtem ROS. Pathway 8 mit ER-Stress führt zu ROS durch PDI/ERO-1.

HBOT-Effekt zeigt unterschiedliche Reaktionen. Gesunde Zellen reagieren mit mildem ROS-Anstieg, Nrf2-Aktivierung, Erhöhung antioxidativer Enzyme und Adaptation. NAM-blockierte Zellen zeigen baseline ROS massiv erhöht, HBOT-Hyperoxie führt zu ausgeprägter Amplifikation. Defekte Mitochondrien produzieren massiv mehr ROS (mehr O_2 -Substrat). Antioxidative Abwehr ist depletiert (GSH reduziert, SOD/Catalase overwhelmed). ROS und RNS verursachen kumulative Schäden (Lipide, Proteine, DNA). Ein Threshold wird überschritten, was zu Zelltod führt.

3.2 Cross-Talk zwischen Pathways – Synergistische Amplifikation

Die 8 Pathways agieren nicht unabhängig, sondern zeigen ausgeprägte synergistische Interaktionen. Ferroptose und Peroxynitrit (Pathway 4 und 5) sind beide Fe^{2+} -abhängig. Ferroptose benötigt Fe^{2+} für Fenton, Peroxynitrit oxidiert Fe^{2+} zu Fe^{3+} , was PHD blockiert und HIF-1 α stabilisiert. Peroxynitrit führt zu Lipidperoxidation, die Ferroptose amplifiziert. Ferroptose führt zu GSH-Depletion, was weniger ONOO^- -Scavenging bewirkt und mehr Peroxynitrit-Schaden zur Folge hat.

Kynurenin und mTOR (Pathway 2 und 6) sind beide NAD^+ -abhängig via SIRT1. Kynurenin führt zu NAD^+ -Depletion, was SIRT1 reduziert und PGC-1 α nicht deacetyliert. mTOR-Hyperaktivierung supprimiert Autophagie, was keine Mitochondrien-Erneuerung bewirkt.

SIRT1 (NAD^+ -abhängig) inhibiert normalerweise mTOR via AMPK-Aktivierung. Bei NAD^+ -Reduktion fehlt dieser Brake. Ein Teufelskreis entsteht: NAD^+ -Reduktion führt zu SIRT1-Reduktion, was mTOR-Erhöhung bewirkt, Autophagie-Reduktion verursacht, dysfunktionale Mitochondrien akkumulieren lässt, was mehr NAD^+ -Verbrauch (PARP-1) zur Folge hat.

HIF-1 α und ER-Stress (Pathway 7 und 8) zeigen beide Ca^{2+} -Dysregulation. HIF-1 α führt zu metabolic switch, was Glykolyse erhöht und ATP limitiert, wodurch ER-Chaperone (ATP-abhängig) dysfunktional werden. ER-Stress führt zu Ca^{2+} -Dyshomeostasis, was mitochondriale Ca^{2+} -Überladung verursacht, ROS erhöht und

HIF-1 α stabilisiert. Ein positives Feedback entsteht: HIF-1 α erhöht korreliert mit ER-Stress erhöht.

Säule 3 amplifiziert alle anderen Pathways. Chronische Hypoxie (OSA/UARS) erhöht HIF-1 α (Pathway 7) und ROS (alle Pathways). Schlafstörungen führen zu mTOR-Dysregulation (Pathway 6) und fehlender Regeneration. HPA-Aktivierung bewirkt Cortisol, was direkt mitochondriale Suppression verursacht und Inflammation (Pathway 2) erhöht. Fasziale Inflammation erhöht TNF- α und IL-6, was Pathways 2, 5, 6, 7 und 8 triggert.

Inflammation (Säule 2) fungiert als Universal-Trigger. TNF- α , IL-1 β und IFN- γ triggern alle Pathways gleichzeitig: Pathway 2 durch IDO-Erhöhung, was Kynurenin erhöht. Pathway 5 durch iNOS-Erhöhung, was NO erhöht und ONOO $^-$ generiert. Pathway 6 durch TLR4/Akt-Aktivierung, was mTOR erhöht. Pathway 7 durch NF- κ B-Aktivierung, was HIF-1 α -Transkription bewirkt. Pathway 8 durch IRE1 α -Aktivierung, was NF- κ B bewirkt (positive feedback).

Die Multi-Hit-Hypothese besagt, dass nicht ein einzelner Pathway, sondern synergistische Interaktion multipler Dysfunktionen das HBOT-Outcome determiniert. Je mehr NAM-Säulen aktiv sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit ausgeprägter HBOT-Reaktion.

3.3 Das integrative Modell

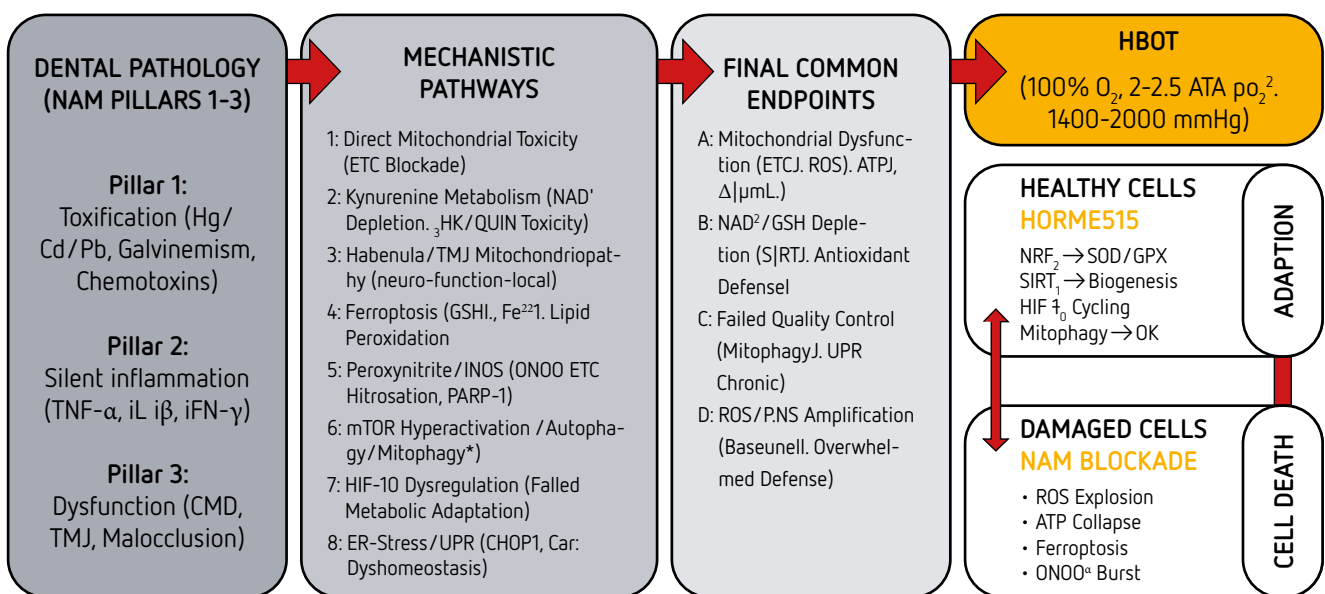
Das integrative Modell kann wie folgt dargestellt werden:

Dentale Pathologie (NAM-Säulen 1-3) umfasst Säule 1 mit Toxifikation (Hg/Cd/Pb, Kunststoffe, Fluoride, TiO $_2$, Pd, Galvanik), Säule 2 mit Silent Inflammation (TNF- α /IL-1 β /IFN- γ , Zytokine) sowie Säule 3 mit Funktionsstörungen (TMJ, Kiefergelenk, Atmung, Schlaf, Faszien, HPA-Achse, Neurobiologie). Diese führen zu 8 mechanistischen Pathways: direkte mitochondriale Toxizität (ETC-Blockade, Toxine), Kynurenin-Metabolismus (NAD $^+$ -Depletion, 3-HK/QUIN-Toxizität), multisystemische Funktionsstörungen (TMJ-Mito, Hypoxie, Schlaf, HPA-Achse, Faszien, Neurobiologie), Ferroptose (GSH reduziert, Fe $^{2+}$ erhöht, Lipidperoxidation), Peroxynitrit/iNOS (ONOO $^-$, ETC-Nitrosation, PARP-1), mTOR-Hyperaktivierung (Autophagie/Mitophagie reduziert), HIF-1 α -Dysregulation (beeinträchtigte metabolische Adaptation) sowie ER-Stress/UPR (CHOP erhöht, Ca $^{2+}$ -Dyshomeostasis).

Diese konvergieren auf 4 finale gemeinsame Endstrecken: mitochondriale Dysfunktion (ETC reduziert, ROS erhöht, ATP reduziert, $\Delta\Psi_m$ reduziert), NAD^+ /GSH-Depletion (SIRT1 reduziert, antioxidative Abwehr reduziert), beeinträchtigte Quality Control (Mitophagie reduziert, UPR chronisch) sowie ROS/RNS-Amplifikation (baseline massiv erhöht, overwhelmed Abwehr).

HBOT (100% O_2 , 2-2.5 ATA, pO_2 : 1400-2000 mmHg) führt bei gesunden Zellen (NAM-Säulen OK) zu Hormesis mit Nrf2-induzierter SOD/GPX-Erhöhung, SIRT1-induzierter Biogenese, HIF-1 α Cycling, funktionierender Mitophagie und schließlich Adaptation. Bei geschädigten Zellen (NAM-Blockaden) führt es zu ausgeprägter Reaktion mit ROS-Explosion, ATP-Kollaps, Ferroptose, ONOO⁻-Burst und schließlich Zelltod.

Die Interpretation des Modells lautet: Top-Down-Kaskade zeigt, dass dentale Pathologien (NAM-Säulen) 8 distinkte mechanistische Pathways triggern. Konvergenz bedeutet, dass alle Pathways in 4 finale gemeinsame Dysfunktionen münden. Bifurkation bei HBOT zeigt, dass der identische hyperoxische Stimulus zu divergenten Outcomes führt: bei intakten Systemen zu adaptiver hormetischer Antwort, bei NAM-Blockaden zu ausgeprägter Dekompensation. Die kritische Determinante ist der Status der 4 finalen Pathways zum Zeitpunkt der HBOT-Exposition.



4. HBOT-READINESS SCORE-SYSTEM (0-100 PUNKTE)

4.1 Rationale und Biomarker-Auswahl

Basierend auf den 8 mechanistischen Pathways und 4 finalen gemeinsamen Endstrecken entwickeln wir ein evidenzbasiertes Score-System zur prätherapeutischen Risikostratifikation. Jeder Pathway wird mit spezifischen, klinisch verfügbaren Biomarkern quantifiziert.

Die Score-Struktur umfasst total 0-100 Punkte, wobei höherer Score bessere HBOT-Readiness bedeutet. Pro Pathway werden Punkte basierend auf Biomarker-Status vergeben. Die Interpretation erfolgt durch Stratifizierung in Risikokategorien.

4.2 Pathway-spezifische Score-Komponenten

Pathway 1 (Direkte Mitochondriale Toxizität) wird mit 0-15 Punkten bewertet. Schwermetall-Belastung (Hg, Cd, Pb im Vollblut/Urin) wird gemessen [18,23]. Hg unter 2 µg/L, Cd unter 0.5 µg/L, Pb unter 50 µg/L ergeben 5 Punkte. Hg 2-5, Cd 0.5-1, Pb 50-100 ergeben 2 Punkte. Hg über 5, Cd über 1, Pb über 100 ergeben 0 Punkte. Galvanische Spannungen oral unter 100 mV ergeben 5 Punkte, 100-300 mV ergeben 2 Punkte, über 300 mV ergeben 0 Punkte. Mitochondriale Funktion (wenn verfügbar, Laktat/Pyruvat-Ratio, Citrat-Synthase) mit Laktat/Pyruvat unter 20 ergibt 5 Punkte, 20-30 ergibt 2 Punkte, über 30 ergibt 0 Punkte.

Pathway 2 (Kynurenin-Metabolismus) wird mit 0-15 Punkten bewertet. Kynurenin/Tryptophan-Ratio (Kyn/Trp) [28,29] unter 30 ergibt 5 Punkte, 30-50 ergibt 2 Punkte, über 50 ergibt 0 Punkte. NAD⁺/NADH-Ratio (wenn verfügbar) [33,34] über 700 ergibt 5 Punkte, 400-700 ergibt 2 Punkte, unter 400 ergibt 0 Punkte. Serotonin (Serum) [38] über 150 ng/mL ergibt 5 Punkte, 100-150 ergibt 2 Punkte, unter 100 ergibt 0 Punkte.

Pathway 3 (Funktionelle Dysfunktionen) wird mit 0-15 Punkten durch klinisches Assessment bewertet. CMD/TMJ-Schweregrad (RDC/TMD, klinisch) [19,20,21]: Keine CMD/TMJ oder mild ohne Einschränkung ergibt 5 Punkte, moderate CMD mit TMJ-Arthralgie ergibt 2 Punkte, schwere TMJOA mit chronischen Schmerzen ergibt 0 Punkte. Schlafqualität (OSA-Screening, STOP-BANG, Epworth) [41,42]: Keine Hinweise auf OSA/UARS, Epworth unter 10 ergibt 3 Punkte, moderate Hinweise, Epworth 10-15 ergibt 1 Punkt, hohes OSA-Risiko, Epworth über 15 ergibt 0 Punkte. HPA-Achse/Cortisol-Status [39,40]: Morgencortisol normal (10-25 µg/dL), Cortisol-Rhythmus intakt ergibt 3 Punkte, moderate Dysregulation ergibt 1 Punkt, schwere Dysregulation (flacher Rhythmus, erhöhtes Abendcortisol) ergibt 0 Punkte. Posturale/Fasziale Dysfunktion (klinisch, Schmerzskalen): Keine oder milde posturale Kompensation, VAS unter 3 ergibt 2 Punkte, moderate Dysfunktion, VAS 3-6 ergibt 1 Punkt, schwere Dysfunktion, VAS über 6 ergibt 0 Punkte. TMJ-Imaging (MRT oder CBCT) [21]: Normal ergibt 2 Punkte, milde Degeneration ergibt 1 Punkt, schwere Degeneration/Osteoarthritis ergibt 0 Punkte.

Pathway 4 (Ferroptose-Prädisposition) wird mit 0-15 Punkten bewertet. GSH/GSSG-Ratio (reduziert/oxidiert) [52,54] über 100 ergibt 5 Punkte, 50-100 ergibt 2 Punkte, unter 50 ergibt 0 Punkte. Ferritin (Eisen-Status) [59] bei 30-150 ng/mL (optimal) ergibt 5 Punkte, 150-300 oder 15-30 (suboptimal) ergibt 2 Punkte, über 300 oder unter 15 (Risiko) ergibt 0 Punkte. Malondialdehyd (MDA, Lipidperoxidation-Marker) [20] unter 2 µmol/L ergibt 5 Punkte, 2-4 ergibt 2 Punkte, über 4 ergibt 0 Punkte.

Pathway 5 (Peroxynitrit/iNOS) wird mit 0-10 Punkten bewertet. 3-Nitrotyrosin (Protein-Nitration-Marker) [60,61] unter 50 nmol/L ergibt 5 Punkte, 50-100 ergibt 2 Punkte, über 100 ergibt 0 Punkte. NO-Metaboliten (Nitrit/Nitrat) [65] unter 30 µM (niedrig-normal) ergibt 5 Punkte, 30-60 ergibt 2 Punkte, über 60 (iNOS-Aktivierung) ergibt 0 Punkte.

Pathway 6 (mTOR-Status) wird mit 0-10 Punkten bewertet. Nüchtern-Insulin (Surrogate für mTOR-Aktivierung) [67,68] unter 5 µU/mL ergibt 5 Punkte, 5-10 ergibt 2 Punkte, über 10 ergibt 0 Punkte. Inflammatorische Zytokine (TNF-α, IL-6) [66,77]: Beide normal ergibt 5 Punkte, eines erhöht ergibt 2 Punkte, beide erhöht ergibt 0 Punkte.

Pathway 7 (HIF-1α-Status) wird mit 0-10 Punkten bewertet. Laktat/Pyruvat-Ratio [71,72] unter 15 ergibt 5 Punkte, 15-25 ergibt 2 Punkte, über 25 (Warburg-Effekt) ergibt 0 Punkte. VEGF

(Vascular Endothelial Growth Factor) [77] unter 400 pg/mL ergibt 5 Punkte, 400-800 ergibt 2 Punkte, über 800 (chronische HIF-1 α -Aktivierung) ergibt 0 Punkte.

Pathway 8 (ER-Stress) wird mit 0-10 Punkten bewertet. GRP78/BiP (ER-Chaperon, Marker für UPR-Aktivierung) [76,81] normal (unter 500 ng/mL) ergibt 5 Punkte, leicht erhöht (500-1000) ergibt 2 Punkte, stark erhöht (über 1000) ergibt 0 Punkte. hsCRP (high-sensitivity C-reactive Protein, Surrogate) [84] unter 1 mg/L ergibt 5 Punkte, 1-3 ergibt 2 Punkte, über 3 ergibt 0 Punkte.

4.3 Score-Interpretation und klinische Empfehlungen

Der Total Score von 0-100 Punkten wird wie folgt interpretiert:

Score 80-100 bedeutet HBOT RECOMMENDED. Die Interpretation lautet: Minimale mitochondriale Kompromittierung, intakte Adaptationsmechanismen. NAM-Status: Säulen 1-3 weitgehend saniert oder nicht relevant. Empfehlung: Standard HBOT-Protokolle (2.0-2.5 ATA, 90 min, 20-40 Sitzungen). Monitoring: Routine post-HBOT assessment. Prognose: Hormetische Effekte, mitochondriales Upgrading, klinische Verbesserung zu erwarten.

Score 60-79 bedeutet HBOT CONDITIONAL (mit Vorsichtsmaßnahmen). Die Interpretation lautet: Partielle mitochondriale Dysfunktion, einige Pathways kompromittiert. NAM-Status: 1-2 Säulen teilweise betroffen. Empfehlung umfasst modifizierte HBOT-Protokolle mit niedrigeren Drücken (1.8-2.0 ATA), kürzeren Sessions (60 min) und langsamerer Progression. Adjunkte

Therapie parallel beinhaltet NAD⁺-Precursors (NR 300-500 mg/d [37]), GSH-Support (NAC 1200-1800 mg/d) sowie Antioxidantien (Vitamin C/E, Alpha-Liponsäure). Intensiviertes Monitoring erfolgt durch Biomarker-Kontrolle nach 5, 10 und 20 Sitzungen. Symptom-Watch achtet auf Fatigue und Schmerz-Exazerbationen, wobei bei Verschlechterung HBOT pausiert. Prognose: Hormetische Effekte möglich bei supportiver Therapie, Risiko milder Nebenwirkungen.

Score 40-59 bedeutet HIGH RISK. Die Interpretation lautet: Multiple Pathway-Dysfunktionen, signifikante mitochondriale Kompromittierung. NAM-Status: 2-3 Säulen aktiv betroffen. Empfehlung: HBOT nicht emp-

fohlen ohne vorherige NAM-Sanierung. Re-Evaluation: Score-Wiederholung nach Interventionen, bei Score über 60: HBOT conditional. Prognose: Signifikantes Risiko für paradoxe Verschlechterung bei HBOT ohne Präsanierung.

Score unter 40 bedeutet HBOT CONTRAINDICATED. Die Interpretation lautet: Ausgeprägte mitochondriale Kompromittierung, multiple kritische Pathway-Dysfunktionen. NAM-Status: Alle 3 Säulen ausgeprägt betroffen oder 2 Säulen plus zusätzliche Risikofaktoren. Empfehlung: HBOT absolut kontraindiziert ohne umfassende Präsanierung. Risiko: Ausgeprägte ROS/RNS-Amplifikation, Ferroptose, ONOO⁻-Burst, potentiell schwerwiegende Dekompensation. Re-Evaluation: Nach Sanierung Score-Wiederholung, HBOT erst bei Score über 60. Prognose: Ohne Sanierung hohes Risiko für HBOT-induzierte ausgeprägte Reaktion (analog Park-Modell [15]).

5. DISKUSSION

5.1 Mechanistische Neuheit des NAM-HBOT-Paradoxon-Modells

Unsere Arbeit liefert erstmals ein umfassendes mechanistisches Modell, das erklärt, warum HBOT bei Patienten mit dentalen Pathologien (NAM-Säulen 1-3) von therapeutisch zu toxisch wird. Während Park et al. [15] den grundlegenden Beweis erbrachten, dass HBOT bei Komplex I-defizienten Zellen problematisch wirkt, identifiziert unser Modell 8 distinkte klinisch-relevante Pathways, die systematisch mitochondriale Dysfunktion induzieren und HBOT-Readiness kompromittieren.

Die zentrale mechanistische Einsicht basiert auf der Multi-Hit-Hypothese: Nicht ein einzelner Defekt, sondern synergistische Interaktion multipler Pathway-Dysfunktionen determiniert das HBOT-Outcome. Dies erklärt, warum manche Patienten mit isolierten Befunden (zum Beispiel nur moderate Hg-Belastung) HBOT tolerieren, während Patienten mit NAM-Multimorbidität (Toxine plus Inflammation plus funktionelle Dysfunktionen) dekompensieren.

Die Konvergenz auf 4 finale Pathways zeigt, dass trotz distinkter initialer Mechanismen (Toxizität, Kynurenin, Ferroptose, funktionelle Störungen) alle in mitochondriale Dysfunktion, NAD⁺/GSH-Depletion, beein-

trächtige Quality Control sowie ROS/RNS-Amplifikation münden. Diese Konvergenz erklärt die Vorhersagbarkeit des HBOT-Paradoxons.

Der Verlust adaptiver Mechanismen ist fundamental: HBOT-Hormesis erfordert intakte NAD⁺-abhängige (SIRT1), GSH-abhängige (GPX4) und Autophagie-vermittelte (PINK1/Parkin) Adaptationsmechanismen. Bei NAM-Blockaden sind diese präkompromittiert, sodass HBOT nicht adaptiv wirken kann.

Die ROS/RNS-Amplifikation als finaler Executor zeigt sich darin, dass die ausgeprägte Dekompensation aus baseline ROS-Erhöhung plus HBOT-Hyperoxie resultiert, was explosive Amplifikation bei gleichzeitig depletierter antioxidativer Abwehr bewirkt. Dies ist nicht spezifisch für einen Pathway, sondern eine emergente Eigenschaft aller 8 Pathways.

Säule 3 als multisystemischer Amplifikator zeigt, dass die Erweiterung von Säule 3 über isolierte TMJ-Pathologie hinaus auf Atmung, Schlaf, HPA-Achse, Faszien und neurobiologische Integration deutlich macht, dass funktionelle Dysfunktionen nicht lokal bleiben, sondern systematische mitochondriale Kompromittierung über multiple Mechanismen induzieren.

Die Abgrenzung zu bestehenden Konzepten zeigt sich in mehreren Bereichen. Die mitochondriale Medizin fokussiert primär genetische Mitochondriopathien, unser Modell adressiert erworbene mitochondriale Dysfunktionen durch Umweltfaktoren (Toxine, Inflammation, biomechanische und neurobiologische Dysfunktionen). Die Inflammations-Forschung betont Zytokin-Kaskaden, wir integrieren Kynurenin, mTOR und HIF-1 α als mechanistische Links zwischen Inflammation und mitochondrialer Pathologie. Die HBOT-Literatur dokumentiert empirisch adverse events, unser Modell liefert mechanistische Erklärung und ermöglicht prätherapeutische Risikostratifikation.

Die klinischen Implikationen umfassen, dass das NAM-HBOT-Paradoxon-Modell prätherapeutische Risikostratifikation via Score-System ermöglicht, therapeutische Sequenzierung (NAM-Sanierung vor HBOT) erlaubt, personalisierte HBOT-Medizin ermöglicht (nicht "Hilft HBOT?", sondern "Ist dieser Patient HBOT-ready?") und Integration dentaler, funktioneller und systemischer Medizin bewirkt.

6. SCHLUSSFOLGERUNG

Das NAM-HBOT-Paradoxon-Modell liefert erstmals eine umfassende mechanistische Erklärung, warum hyperbare Sauerstofftherapie bei Patienten mit dentalen mitochondrialen Blockaden nicht effektiv ist oder schadet. Durch Integration von 8 distinkten Pathways zeigt sich, wie dentale Pathologien (NAM-Säulen: Toxifikation, Silent Inflammation, Funktionsstörungen) systematisch auf vier finale gemeinsame Endstrecken konvergieren: mitochondriale Dysfunktion, NAD⁺/GSH-Depletion, beeinträchtigte quality control und ROS/RNS-Amplifikation.

HBOT ist ein hormetischer Stimulus, der intakte NAD⁺-abhängige (SIRT1), GSH-abhängige (GPX4) und Autophagie-vermittelte (PINK1/Parkin) Adaptationsmechanismen erfordert. Bei NAM-Blockaden sind diese Mechanismen präkompromittiert, wodurch HBOT von therapeutisch zu toxisch wird. Die gleiche Hyperoxie, die bei gesunden Individuen adaptive Hormesis auslöst (Nrf2, HIF-1 α -Cycling, Mitophagie), induziert bei NAM-Patienten ausgeprägte ROS/RNS-Amplifikation, Ferroptose, Peroxynitrit-Burst und ATP-Kollaps analog zum Park-Modell der Komplex I-Defizienz [15].

Das entwickelte HBOT-Readiness Score-System (0-100 Punkte) integriert evidenzbasierte Biomarker aller 8 Pathways und ermöglicht prätherapeutische Risikostratifikation. Die Integration von NAM-Dentistry in HBOT-Praxis ermöglicht einen Paradigmenwechsel von symptomatischer zu kausaler, systembiologisch fundierter Medizin. Unser Modell bietet einen mechanistisch fundierten Rahmen für personalisierte HBOT-Medizin, eine Medizin, die nicht fragt "Hilft HBOT bei Zustand X?", sondern "Ist dieser Patient HBOT-ready?"

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Kindwall EP. A history of hyperbaric medicine. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. Hyperbaric Medicine Practice. 2nd ed. Flagstaff: Best Publishing; 1999. p. 3-16.
- [2] Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, et al. Life without blood: a study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood. J Cardiovasc Surg (Torino). 1960;1:133-146.
- [3] Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. N Engl J Med. 1996;334(25):1642-1648. doi:10.1056/NEJM199606203342506
- [4] Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. Plast Reconstr Surg. 2011;127 Suppl 1:131S-141S. doi:10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf
- [5] Moon RE, Camporesi EM. Hyperbaric oxygen therapy: from the twentieth into the twenty-first century. In: Neuman TS, Thom SR, editors. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 1-20.
- [6] Undersea & Hyperbaric Medical Society. Indications for Hyperbaric Oxygen Therapy. 14th ed. North Palm Beach, FL: UHMS; 2019.
- [7] Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. J Appl Physiol (1985). 2009;106(3):988-995. doi:10.1152/jappphysiol.91004.2008
- [8] Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: the dose-response revolution. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003;43:175-197. doi:10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140223
- [9] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. 80 Jahre NAM-Zahnheilkunde: Systematisierung der Zahnmedizin und Schaffung von Kommunikationsräumen und Standards. Festschrift anlässlich des 80. Geburtstags der NAM-ZahnHeilkunde. NAM-Journal 25. August 2025. doi:10.64447/2025nam0007

- [10] Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53:401-426. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320
- [11] Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:47-71. doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104720
- [12] Cantó C, Auwerx J. Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD(+)? *Pharmacol Rev*. 2012;64(1):166-187. doi:10.1124/pr.110.003905
- [13] Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nat Cell Biol*. 2018;20(9):1013-1022. doi:10.1038/s41556-018-0176-2
- [14] Hadanny A, Efrati S. The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules*. 2020;10(6):958. doi:10.3390/biom10060958
- [15] Park E, Alberti J, Quinn P, et al. Hyperbaric oxygen can worsen mitochondrial function in cells with preexisting defects. *J Appl Physiol (1985)*. 2024;137(4):889-902. doi:10.1152/jappphysiol.00109.2024
- [16] Weisz G, Lavy A, Adir Y, et al. Modification of in vivo and in vitro TNF- α , IL-1, and IL-6 secretion by circulating monocytes during hyperbaric oxygen treatment in patients with perianal Crohn's disease. *Biomolecules*. 2021;11(11):1827. doi:10.3390/biom11111827
- [17] Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM*. 2004;97(7):385-395. doi:10.1093/qjmed/hch074
- [18] Meyer LA, Durley AP, Prohaska JR, Harris ZL. Copper transport and metabolism are normal in aceruloplasminemic mice. *J Biol Chem*. 2001;276(39):36857-36861. doi:10.1074/jbc.M105361200
- [19] Liu MJ, Chen XY, Huang HH, et al. Depression-like behavior in rats with experimental malocclusion. *Behav Brain Res*. 2019;366:108-116. doi:10.1016/j.bbr.2019.03.007



- [20] Zhang Q, Chen B, Yan F, et al. Mitochondrial dysfunction in temporomandibular disorders: a comprehensive review. *J Oral Rehabil*. 2020;47(8):1029-1039. doi:10.1111/joor.12989
- [21] Liu C, Zhang Y, Chen W, et al. Identification of key pathways and genes in temporomandibular joint osteoarthritis by bioinformatics analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):27956. doi:10.1038/s41598-024-79274-w
- [22] Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-1208. doi:10.2174/0929867053764635
- [23] Yin H, Wu J, Sun Q, et al. Dental amalgam and mercury exposure: a comprehensive review of environmental and health implications. *Environ Health Perspect*. 2021;129(4):045001. doi:10.1289/EHP8249
- [24] Durner J, Obermaier J, Draenert M, Ilie N. Correlation of the biocompatibility of dental materials with their elution and degree of conversion. *Materials (Basel)*. 2012;5(10):1889-1902. doi:10.3390/ma5101889
- [25] Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res*. 2006;85(10):870-877. doi:10.1177/154405910608501001
- [26] Stanislawski L, Daniau X, Lauti A, Goldberg M. Factors responsible for pulp cell cytotoxicity induced by resin-modified glass ionomer cements. *J Biomed Mater Res*. 1999;48(3):277-288.
- [27] Janke V, von Neuhoff N, Schlegelberger B, Leyhausen G, Geurtsen W. TEGDMA causes apoptosis in primary human gingival fibroblasts. *J Dent Res*. 2003;82(10):814-818. doi:10.1177/154405910308201012
- [28] Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact*. 2010;188(2):319-333. doi:10.1016/j.cbi.2010.07.011
- [29] Inkielewicz-Stepniak I, Czarnowski W. Oxidative stress parameters in rats exposed to fluoride and caffeine. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(6):1607-1611. doi:10.1016/j.fct.2010.03.025

- [30] Dec K, Łukomska A, Maciejewska D, Jakubczyk K, Baranowska-Bosiacka I, Chlubek D, Wsik A, Gutowska I. The influence of fluorine on the disturbances of homeostasis in the central nervous system. *Biol Trace Elem Res.* 2017;177(2):224-234. doi:10.1007/s12011-016-0871-4
- [31] O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-48. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.027
- [32] Badawy AA. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. *Int J Tryptophan Res.* 2017;10:1178646917691938. doi:10.1177/1178646917691938
- [33] Stone TW, Stoy N, Darlington LG. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(2):136-143. doi:10.1016/j.tips.2012.09.006
- [34] Guillemin GJ, Smythe GA, Veas LA, Takikawa O, Brew BJ. A beta 1-42 induces production of quinolinic acid by human macrophages and microglia. *Neuroreport.* 2003;14(18):2311-2315. doi:10.1097/00001756-200312190-00005
- [35] Fukuwatari T, Shibata K. Nutritional aspect of tryptophan metabolism. *Int J Tryptophan Res.* 2013;6(Suppl 1):3-8. doi:10.4137/IJTR.S11588
- [36] Katsyuba E, Romani M, Hofer D, Auwerx J. NAD⁺ homeostasis in health and disease. *Nat Metab.* 2020;2(1):9-31. doi:10.1038/s42255-019-0161-5
- [37] Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: the in vivo evidence. *Cell Metab.* 2018;27(3):529-547. doi:10.1016/j.cmet.2018.02.011
- [38] Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry.* 2020;25(1):131-147. doi:10.1038/s41380-019-0414-4
- [39] Khaki JN, Khalilzadeh S, Yousefi M, et al. Evaluation of oxidative stress markers in temporomandibular joint disorders. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(5):875-879. doi:10.1016/j.jcms.2017.02.018

- [40] Proulx CD, Hikosaka O, Malinow R. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. *Nat Neurosci*. 2014;17(9):1146-1152. doi:10.1038/nn.3779
- [41] Sartorius A, Gass P, Vollmayr B. Deep brain stimulation of the lateral habenula: insights into the pathophysiology and treatment of depression. *Brain Stimul*. 2016;9(4):596-597. doi:10.1016/j.brs.2016.04.009
- [42] McEwen BS. Stressed or stressed out: what is the difference? *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(5):315-318.
- [43] Picard M, McEwen BS, Epel ES, Sandi C. An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Front Neuroendocrinol*. 2018;49:72-85. doi:10.1016/j.yfrne.2018.01.001
- [44] Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704
- [45] Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest*. 1993;104(3):781-787. doi:10.1378/chest.104.3.781
- [46] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015;20:27-45. doi:10.1016/j.smr.2014.07.003
- [47] Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2007;11(3):163-178. doi:10.1016/j.smr.2007.01.002
- [48] Vaccaro A, Kaplan Dor Y, Nambara K, et al. Sleep loss can cause death through accumulation of reactive oxygen species in the gut. *Cell*. 2020;181(6):1307-1328.e15. doi:10.1016/j.cell.2020.04.049
- [49] Kahn A, Groswasser J, Rebuffat E, et al. Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant victims of sudden death: a prospective case-control study. *Sleep*. 1992;15(4):287-292.

- [50] Sakaguchi K, Mehta NR, Abdallah EF, et al. Examination of the relationship between mandibular position and body posture. *Cranio*. 2007;25(4):237-249. doi:10.1179/crn.2007.037
- [51] McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87(3):873-904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
- [52] Fukushima K. Corticovestibular interactions: anatomy, electrophysiology, and functional considerations. *Exp Brain Res*. 1997;117(1):1-16. doi:10.1007/pl00005786
- [53] Schindler HJ, Türp JC, Blaser R, Lenz J. Differential activity patterns in the masseter muscle under simulated clenching and grinding forces. *J Oral Rehabil*. 2005;32(8):552-563. doi:10.1111/j.1365-2842.2005.01461.x
- [54] Christensen LV, Mohamed SE, Harrison JD. Delayed onset of masseter muscle pain in experimental tooth clenching. *J Prosthet Dent*. 1982;48(5):579-584. doi:10.1016/0022-3913(82)90361-8
- [55] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060-1072. doi:10.1016/j.cell.2012.03.042
- [56] Liu J, Wang Y, Zhang X, et al. Mitochondrial iron overload-mediated mitochondrial dysfunction and inflammation: key players in the pathogenesis of ferroptosis. *Redox Biol*. 2023;67:102912. doi:10.1016/j.redox.2023.102912
- [57] Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(5):280-296. doi:10.1038/s41571-020-00462-0
- [58] Gao M, Yi J, Zhu J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis. *Mol Cell*. 2019;73(2):354-363.e3. doi:10.1016/j.molcel.2018.10.042
- [59] Gammella E, Buratti P, Cairo G, Recalcati S. The transferrin receptor: the cellular iron gate. *Metallomics*. 2017;9(10):1367-1375. doi:10.1039/c7mt00143f

- [60] Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*. 2007;447(7146):864-868. doi:10.1038/nature05859
- [61] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein Cell*. 2021;12(8):599-620. doi:10.1007/s13238-020-00789-5
- [62] Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007;87(1):315-424. doi:10.1152/physrev.00029.2006
- [63] Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(23):5839-5848. doi:10.1073/pnas.1804932115
- [64] Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem*. 1994;269(19):13725-13728.
- [65] Alvarez S, Valdez LB, Zauborny T, Boveris A. Oxygen dependence of mitochondrial nitric oxide synthase activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;305(3):771-775. doi:10.1016/s0006-291x(03)00818-0
- [66] Virág L, Szabó C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(3):375-429. doi:10.1124/pr.54.3.375
- [67] Brown GC, Borutaite V. Inhibition of mitochondrial respiratory complex I by nitric oxide, peroxynitrite and S-nitrosothiols. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1658(1-2):44-49. doi:10.1016/j.bbabbio.2004.03.016
- [68] Jung CH, Ro SH, Cao J, Otto NM, Kim DH. mTOR regulation of autophagy. *FEBS Lett*. 2010;584(7):1287-1295. doi:10.1016/j.febslet.2010.01.017
- [69] Weichhart T, Hengstschläger M, Linke M. Regulation of innate immune cell function by mTOR. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(10):599-614. doi:10.1038/nri3901
- [70] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nat*

ture. 2011;469(7329):221-225. doi:10.1038/nature09663

[71] Oaks Z, Perl A. Metabolic control of the epigenome in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2014;47(4):256-264. doi:10.3109/08916934.2013.834495

[72] Bartolomé A, García-Aguilar A, Asahara SI, et al. MTORC1 regulates both general autophagy and mitophagy induction after oxidative phosphorylation uncoupling. *Mol Cell Biol*. 2017;37(23):e00441-17. doi:10.1128/MCB.00441-17

[73] Kim YA, Kim YS, Song W. Autophagic response to a ketogenic diet in the developing brain. *Toxicol Res*. 2012;28(2):83-87. doi:10.5487/TR.2012.28.2.083

[74] Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: regulator of mitochondrial metabolism and mediator of ischemic preconditioning. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(7):1263-1268. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.08.006

[75] Cummins EP, Taylor CT. Hypoxia-responsive transcription factors. *Pflugers Arch*. 2005;450(6):363-371. doi:10.1007/s00424-005-1413-7

[76] Imtiyaz HZ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;345:105-120. doi:10.1007/82_2010_74

[77] Liu Y, Ma Z, Zhao C, et al. HIF-1 α and HIF-2 α are critically involved in hypoxia-induced lipid accumulation in hepatocytes through reducing PGC-1 α -mediated fatty acid β -oxidation. *Toxicol Lett*. 2014;226(2):117-123. doi:10.1016/j.toxlet.2014.01.033

[78] Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 α during hypoxia: a mechanism of O₂ sensing. *J Biol Chem*. 2000;275(33):25130-25138. doi:10.1074/jbc.M001914200

[79] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(7):519-529. doi:10.1038/nrm2199

- [80] Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900-917. doi:10.1016/j.cell.2010.02.034
- [81] Betz C, Stracka D, Prescianotto-Baschong C, Frieden M, Demaurex N, Hall MN. Feature Article: mTOR complex 2-Akt signaling at mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) regulates mitochondrial physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(31):12526-12534. doi:10.1073/pnas.1302455110
- [82] Malhotra JD, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: a vicious cycle or a double-edged sword? *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(12):2277-2293. doi:10.1089/ars.2007.1782
- [83] Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ*. 2004;11(4):381-389. doi:10.1038/sj.cdd.4401373
- [84] Bañuls C, Rovira-Llopis S, Martinez de Marañon A, et al. Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):568-574. doi:10.1111/cen.13277