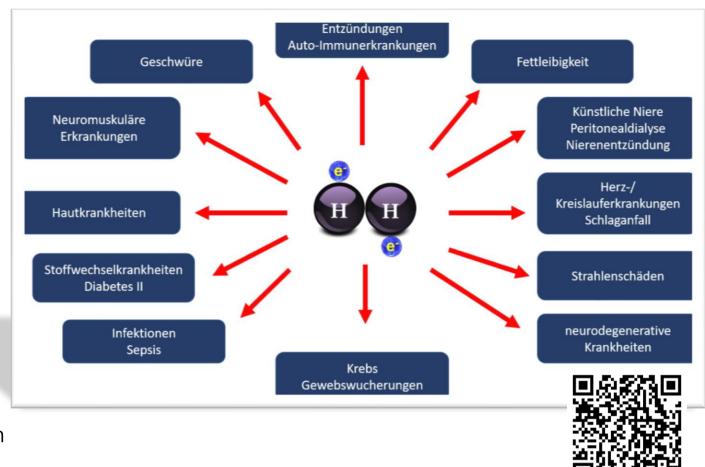
Wasserstoffmedizin seit 2007

Der AquaVolta® Hydrogen Infuser und H₂ Inhalator ist in erster Linie ein Gerät für therapeutische Fachleute. Falls Sie ein medizinischer Laie sind, beachten Sie bitte, dass wir hier keine medizinischen Ansprüche geltend machen, indem wir Ihnen von der existierenden Forschung berichten. Die Fakten in diesem Teil des Handbuchs zeigen die wichtigsten Forschungsergebnisse zum Thema Wasserstoffgas in Bezug auf die Gesundheit und verweisen auf wissenschaftliche Studien für therapeutische Fachkreise, die meist in englischer Sprache vorliegen, da dies heutzutage die Sprache der internationalen Medizin ist. Eine Zusammenfassung der wissenschaftlichen Forschungsgebiete zu diesem Thema sehen Sie in einer umfassenden Übersichtsarbeit des Nobelpreis-Kandidaten Garth R. Nicolson in der Grafik rechts. Über den QR-Code darunter können sie die ganze Arbeit lesen.

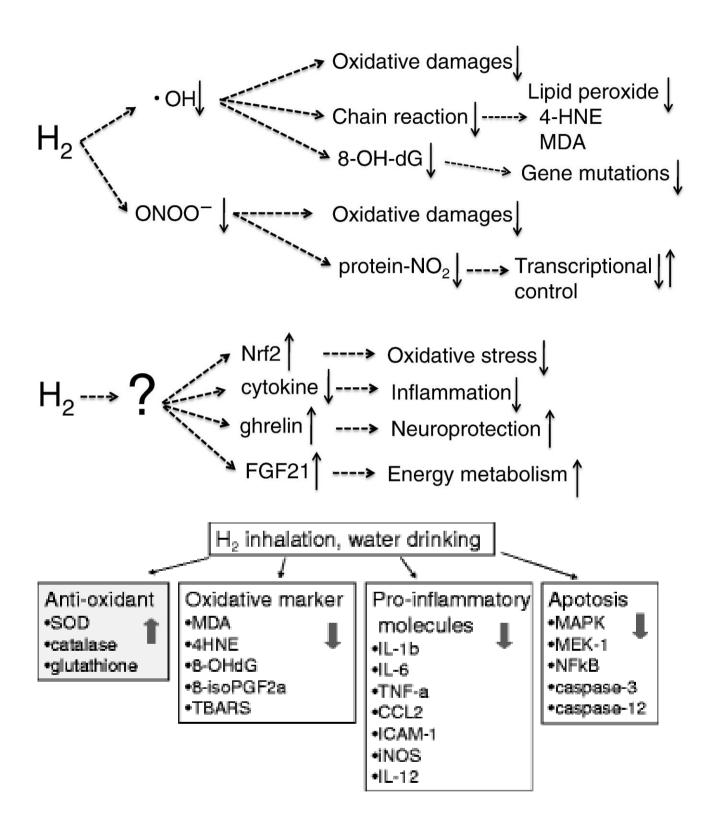
Seit eine <u>bedeutende medizinische Publikation im Jahr 2007</u> <u>molekularen Wasserstoff als selektives Antioxidans</u> nachgewiesen hat, das die gravierenden Schäden durch das Hydroxylradikal verhindern kann, haben sich mehr als 2000 Wissenschaftler mit dessen medizinischer Erforschung befasst.

Es geht dabei um über 150 Krankheitsbilder, von denen man ausgeht, dass H₂ als neues therapeutisches Gas diese positiv beeinflussen könnte. Antioxidantien in Wasserstoffwasser haben bisher über 150 Krankheiten positiv beeinflusst, verbessert oder sogar rückgängig gemacht.

Die gerade entstehende Wasserstoffmedizin arbeitet mit 3 Verfahren, wie man das therapeutische Wasserstoffgas in den Körper einschleusen kann.:



- 1. Wasserstoff oral: Durch das Trinken von Wasser, das erheblich mit Wasserstoffgas angereichert ist. Normales Trinkwasser enthält praktisch keinen Wasserstoff. Seltene Heilquellen enthalten weniger als 0,1 mg/l Wasserstoff. Wasserstoffwasser für therapeutische Zwecke enthält mindestens 0,5 mg/l gelöstes Wasserstoffgas.
- 2. Wasserstoff-Infusion: Dabei wird isotonische wasserstoffreiche Kochsalzlösung in die Venen infundiert.
- 3. Wasserstoff-Inhalation: Dabei wird H₂ Gas in einem nicht entflammbaren oder explosiven Prozentsatz der Atemluft beigemischt, um viel größere Mengen als beim Trinken in den Kreislauf einzuschleusen.
- 4. Bäder in wasserstoffreichem Wasser.



Grafik: Shigeo Ohta, Molekularer Wasserstoff als präventives und therapeutisches medizinisches Gas: Initiierung, Entwicklung und Potenzial der Wasserstoffmedizin, 2014. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.04.006

- 1. Antioxidative Mechanismen gegen
 Hydroxylradikale und Peroxynitrit Anionen.
 Dadurch verringern sich oxidative Schäden,
 Lipidperoxide und Genmutationen. Schäden
 durch Stickstoffdioxid werden verringert.
- 2. Noch unklarer Mechanismus für Hochregulation von Nrf2, Ghrelin und FGF21 sowie Verringerung von oxidativem Stress. Entzündungszytokinen sowie die Anregung von GHRELIN und FGF21.

Grafik unten: Nakayama M, Kabayama S, Ito S, Das Wasserstoffmolekül als antioxidative Therapie: klinische Anwendung in der Hämodialyse und Perspektiven, Renal Replacement Therapy 2016

Wasserstoffmedizin: Stand der Grundlagenforschung 2019

Modellvorstellung der Wasserstoffwirkung (2017)

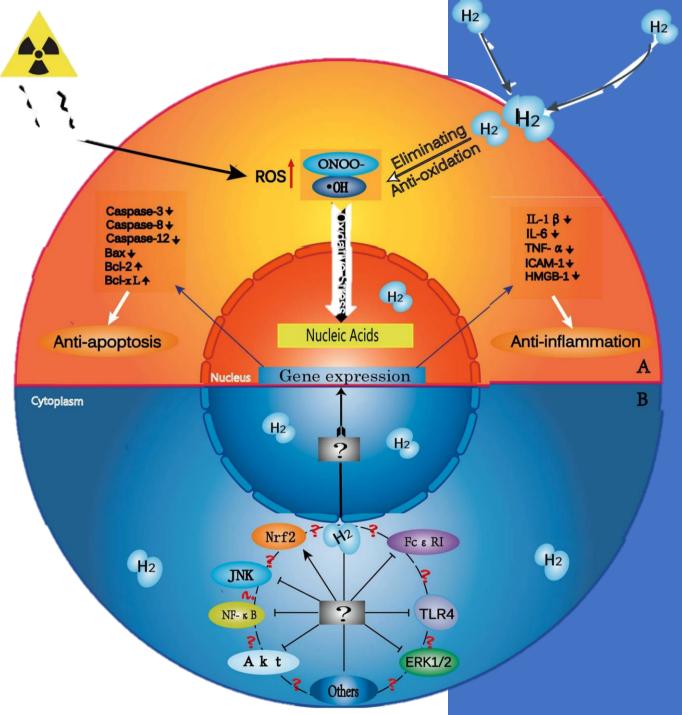
Molekularer Wasserstoff: ein vorbeugendes und therapeutisches medizinisches Gas für verschiedene Krankheiten

Ge L, Yang M, Yang NN, Yin XX, Song WG. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas

for various diseases. *Oncotarget*. 2017;8(60):102653-102673.

Published 2017 Sep 21. doi:10.18632/oncotarget.21130

"H₂ hat selektive antioxidative, entzündungshemmende und apoptotische Eigenschaften. Exogene Schäden aufgrund von Faktoren wie Bestrahlung induzieren eine übermäßige zelluläre ROS-Produktion. H 2dringt in Biomembranen ein und erreicht effektiv Zellkerne. H 2 fängt selektiv · OH und ONOO ab und verhindert somit DNA Schäden. H₂ reguliert auch die Expression proinflammatorischer und inflammatorischer Cytokine wie IL-1 β , IL-6, TNF- α , ICAM-1 und HMGB-1 und proapoptotischer Faktoren wie Caspase-3 herunter. Caspase-12, Caspase-8 und Bax. H₂ reguliert die Expression von anti-apoptotischen Faktoren wie Bcl-2 und Bcl-xL. (B) H₂moduliert die Signaltransduktion innerhalb und zwischen vielen Pfaden. Die genauen Ziele und molekularen Mechanismen von H₂ sind unbekannt: Tritt bei verschiedenen Signalwegen ein Übersprechen auf? Wenn ja, wie wird es ausgelöst? Weitere Studien sollten andere Signalwege untersuchen "



Nakayama M, Kabayama S, Ito S, Das Wasserstoffmolekül als antioxidative Therapie: klinische Anwendung in der Hämodialyse und Perspektiven, Renal Replacement Therapy 2016

"Durch Quantifizierung der im Tierversuch verabreichten Menge an H $_2$ ist es möglich, über die für biologische Wirkungen in vivo erforderliche H $_2$ -Dosis zu spekulieren . Aus Studien unter Verwendung von H $_2$ -angereicherten Trinkwasser (0,3 bis 0,6 mM H $_2$), eine wirksame H $_2$ Dosis kann grob als das Produkt von H berechnet wird $_2$ Konzentration und Menge der täglichen Wasserzufuhr. Bei einem Modell mit 200-g-Tieren und 20 ml angereicherter Wasserzufuhr pro Tag wäre die aufgenommene H $_2$ 3–6 × 10 $^-$ mmol / g / Tag, was 1,8 bis 3,6 mmol / Tag bei einem Durchschnittsgewicht (60 kg) des Menschen entspricht; daher kann dies die Dosis sein, die erforderlich ist, um biologische Wirkungen im klinischen Umfeld zu erzielen. In Übereinstimmung mit diesen Spekulationen wurde berichtet, dass das Trinken von 1,5 l H $_2$ -angereichertem Wasser (ungefähr 0,6 mM) täglich für 8 Wochen (d. H. 0,9 mmol H $_2$ pro Tag) das oxidative Produkt im Urin (Malondialdehyd) reduzierte und das Antioxidationsmittel erhöhte (Superoxiddismutase) bei Probanden mit metabolischem Syndrom..... Dementsprechend wird angenommen, dass zumindest diese Dosierung erforderlich sein kann, um eine klinische Wirkung beim Menschen hervorzurufen."

• 0.8 mM = 1.6 mg/l

Die Frage der Wasserstoff-Dosis

 $0.8 \, \text{mM} = 1.6 \, \text{mg/l}$

Fach-Videos

• Interview mit Tyler Le Baron (2017):

https://www.aquacentrum.de/hydrogen-water-tyler-le-baronmunich-karl-heinz-asenbaum/

• Interview mit Shigeo Ohta (2017):

https://www.youtube.com/watch?v=hOqxANI-pRM&index=1&list=PLS2_rQEROX8MycX4VrgY59rdINGSQFIXg

• Gesamte Video Playlist Karl Heinz Asenbaum:

https://www.youtube.com/playlist?list=PLS2_rQEROX8MycX4Vrg Y59rdINGSQFIXq





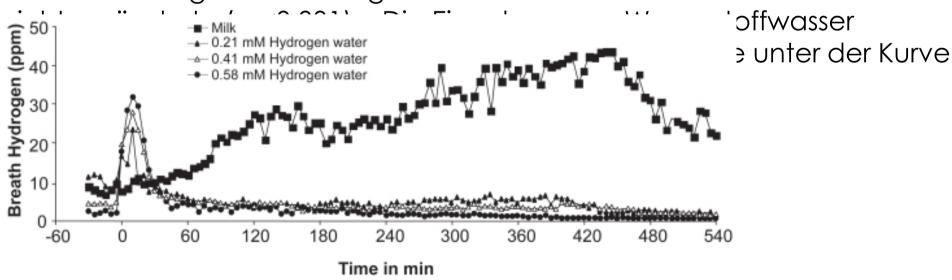


2009 H₂-Wasser und Milch

<u>Atemwasserstoff, der durch Einnahme von handelsüblichem</u> Wasserstoffwasser und Milch erzeugt wird

Shimouchi A, Nase K, Yamaguchi M, Ishiguro H, Kondo T. Atemwasserstoff, der durch Einnahme von handelsüblichem Wasserstoffwasser und Milch erzeugt wird. Biomark Insights . 2009; 4: 27-32. Veröffentlicht 2009 9. Februar

- Untersucht wurden 5 japanische Probanden mit Laktosemangel. "Etwa 70% der Weltbevölkerung hat hypolactasia ²³ und etwa 90% der japanischen Erwachsenen sind Laktase-Mangel. ¹⁸
- "Es ist allgemein anerkannt, dass Atemwasserstoff die Kohlenhydratgärung im Dickdarm reflektiert. 1-4Wenn nicht absorbierte Kohlenhydrate in den Dickdarm eintreten, werden sie schnell durch anaerobe Dickdarmbakterien fermentiert zu kurzkettigen Fettsäuren, unter Freisetzung von Kohlendioxid, Wasserstoff und bei manchen Menschen, Methan."
- "Die Einnahme von Wasserstoffwasser erhöhte den Atemwasserstoff rasch auf den maximalen Wert von etwa 40 ppm 10–15 Minuten nach der Einnahme und fiel danach rasch auf den Ausgangswert ab, während die Einnahme der gleichen Menge destillierten Wassers den Atemwasserstoff





2011 Lebertumor-Bestrahlung und H₂-Wasser

Auswirkungen des Trinkens von wasserstoffreichem Wasser auf die Lebensqualität von Patienten, die mit Radiotherapie bei Lebertumoren behandelt werden.

Kang KM, Kang YN, Choi IB, Gu Y, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A. Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. Med Gas Res. 2011;1:11. doi: 10.1186/2045-9912-1-11

- "Während die Radiotherapie bösartige Zellen zerstört, beeinträchtigt dies die umgebenden normalen Zellen [2]. Akute strahlungsassoziierte Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, trockener Mund, Appetitlosigkeit, Haarausfall, schmerzende Haut und Depressionen. Strahlung erhöht das Langzeitrisiko für Krebs, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Katarakte. … Es wird angenommen, dass die meisten strahlungsinduzierten Symptome mit erhöhtem oxidativem Stress und Entzündungen aufgrund der Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) während der Strahlentherapie verbunden sind und die Lebensqualität des Patienten (QOL) signifikant beeinflussen können [2]"
- "Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie wurde durchgeführt, um die Auswirkungen des Trinkens von wasserstoffreichem Wasser bei 49 Patienten zu bewerten, die eine Strahlentherapie bei malignen Lebertumoren erhalten."
- "Der Konsum von wasserstoffreichem Wasser für 6 Wochen reduzierte die reaktiven Sauerstoffmetaboliten im Blut und hielt das Blutoxidationspotential aufrecht. Die QOL-Werte während der Strahlentherapie waren bei Patienten, die mit wasserstoffreichem Wasser behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Placebo-Wasser erhielten, signifikant verbessert. Es gab keinen Unterschied in der Tumorreaktion auf die Strahlentherapie zwischen den beiden Gruppen."
- "Zusammenfassend zeigte unsere Studie, dass das Trinken von wasserstoffreichem Wasser die Lebensqualität verbessert und die oxidativen Marker bei Patienten reduziert, die eine Strahlentherapie bei Lebertumoren erhalten. Dieser neuartige Ansatz der oralen Einnahme von wasserstoffreichem Wasser kann auf eine Vielzahl strahlungsbedingter nachteiliger Symptome angewendet werden."



Forschungsüberblick 2011

<u>Jüngste Fortschritte auf dem Weg zur Wasserstoffmedizin: Potenzial molekularen Wasserstoffs für präventive und therapeutische Anwendungen</u>

• Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. Curr Pharm Des. 2011;17(22):2241-52.

Der Grundlagenforscher Shigeo Ohta diskutiert die Wirkung seiner Pionierarbeit von 2007.

- 1. "H2 hat als potentielles Antioxidans eine Reihe von Vorteilen: H 2diffundiert schnell in Gewebe und Zellen, und es ist mild genug, weder metabolische Redoxreaktionen zu stören noch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zu beeinflussen, die bei der Zellsignalisierung wirken. Dadurch sollte der Verbrauch von H 2 wenig nachteilige Auswirkungen haben ."
- 2. "Seit der Veröffentlichung des ersten H 2 -Papiers in Nature Medicine im Jahr 2007 wurden die biologischen Wirkungen von H2 wurden durch die Veröffentlichung von mehr als 38 Krankheiten, physiologischen Zuständen und klinischen Tests in führenden biologischen / medizinischen Zeitschriften bestätigt, und mehrere Gruppen haben mit klinischen Untersuchungen begonnen. Darüber hinaus zeigt H 2 nicht nur Wirkungen gegen oxidativen Stress, sondern auch verschiedene entzündungshemmende und antiallergische Wirkungen. H 2 reguliert verschiedene Genexpressionen und Proteinphosphorylierungen, obwohl die molekularen Mechanismen, die den ausgeprägten Effekten sehr geringer Mengen an H 2 zugrunde liegen , schwer zu fassen sind."
- 3. "H2 bindet OH, aber nicht O2-, H2O2 und NO in kultivierten Zellen."
- 4. Übermäßiger oxidativer Schaden ist ein Hauptfaktor, da die mitochondriale Atmungskette eine bedeutende Quelle für schädigende reaktive Sauerstoffspezies ist. Trotz der klinischen Bedeutung von mitochondrialer oxidativer Schädigung waren Antioxidantien jedoch von begrenztem therapeutischem Erfolg. Dies kann daran liegen, dass Antioxidantien von Mitochondrien nicht selektiv aufgenommen werden [55 57]. Da H2 effektiv den Zellkern und die Mitochondrien erreicht, deutet der Schutz von Kern-DNA und Mitochondrien auf präventive Wirkungen auf Lebensstil-Erkrankungen, Krebs und den Alterungsprozess hin.



Grundlagen 2011: Fettleibigkeit und Diabetes

Molekularer Wasserstoff verbessert Fettleibigkeit und Diabetes, indem er hepatisches FGF21 induziert und den Energiestoffwechsel in db / db-Mäusen stimuliert.

Kamimura, N., Nishimaki, K., Ohsawa, I. and Ohta, S. (2011), Molecular Hydrogen Improves Obesity and Diabetes by Inducing Hepatic FGF21 and Stimulating Energy Metabolism in *db/db* Mice. Obesity, 19: 1396-1403. doi:10.1038/oby.2011.6

- Die Forscher testeten die Vorteile des wasserstoffreichen Trinkwassers gegen Typ-2-Diabetes. Sie fanden heraus, "H(2) Wasser zu trinken reduzierte den hepatischen oxidativen Stress und verringerte signifikant die Fettleber in db / db-Mäusen sowie die durch Fettnahrung induzierte Fettleber in Wildtyp-Mäusen. Langfristiges Trinken von H(2) -wasser kontrollierte Fett- und Körpergewicht signifikant, obwohl kein Anstieg von Diät- und Wasserverbrauch erfolgte, und durch das Trinken von H(2) -Wasser wurden die Glukose-, Insulin- und Triglyceridwerte im Plasma gesenkt, deren Wirkung bei Hyperglykämie der Ernährung ähnelte Beschränkung. "
- "Zuerst zeigen wir, dass Glykogen in der Leber nach Verabreichung von H₂-Wasser Wasserstoff ansammelt, was erklärt, dass schon der Konsum einer kleinen Menge H₂ in kurzer Zeit die verschiedensten Krankheitsmodelle günstig beeinflusst."
- "Das Trinken von Wasserstoffwasser reduzierte bei db/db Mäusen significant den hepatischen Stress und die durch Fett hervorgerufene Fettleber."
- Um zu untersuchen, wie das Trinken von H₂-Wasser die Fettleibigkeit und die metabolischen Parameter auf molekularer Ebene verbessert, untersuchten wir Gen-Expressionsprofile und fanden eine verstärkte Expression des Leberhormons Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21 (FGF21), der zur Steigerung von Fettsäure und Glukose dient. Tatsächlich stimulierte H₂ den Energiemetabolismus, gemessen am Sauerstoffverbrauch. Die vorliegenden Ergebnisse legen den potenziellen Nutzen von H₂ für die Verbesserung von Fettleibigkeit, Diabetes und metabolischem Syndrom nahe."



2011: H₂ Aerosol bei Strahlenpneumonitis

<u>Eine mögliche Präventionsstrategie gegen Strahlenpneumonitis: Kombinieren Sie die Strahlentherapie mit der Aerosol-Inhalation einer wasserstoffreichen Lösung.</u>

Yunhai Chuai, Luqian Zhao, Jin Ni, Ding Sun, Jianguo Cui, Bailong Li, Liren Qian, Fu Gao, Jianming Cai, A possible prevention strategy of radiation pneumonitis: Combined radiotherapy with aerosol inhalation of hydrogen-rich solution. Med Sci Monit 2011; 17(4): HY1-4. DOI: 10.12659/MSM.881698

- "Die Strahlentherapie ist eine wichtige Methode der Krebsbehandlung. Die Strahlenpneumonitis ist ein wesentliches Hindernis für die Erhöhung der Strahlendosis bei der Strahlentherapie, und es ist wichtig, diese strahlungsinduzierte Komplikation zu verhindern. Neuere Studien zeigen, dass Wasserstoff als wirksames und sicheres Strahlenschutzmittel durch selektive Reduktion von Hydroxyl- und Peroxynitrit-Radikalen ein Potenzial hat. Da der Großteil der durch ionisierende Strahlung verursachten Zellschädigung durch Hydroxylradikale verursacht wird, können wir annehmen, dass eine Kombination aus Strahlentherapie mit Inhalation mit Aerosol einer wasserstoffreichen Lösung eine wirksame und neuartige Präventionsstrategie für Strahlenpneumonitis darstellen kann."
- "Unsere Hypothese ist, dass eine Behandlung, die eine Strahlentherapie mit einer Inhalation von wasserstoffreichen Lösungen mit Aerosol kombiniert, eine sichere, wirksame und neuartige Präventionsstrategie für Strahlenpneumonitis sein kann. Während der Bestrahlung der Brust kann die Inhalation einer wasserstoffreichen Lösung durch Aerosol schnell die durch Bestrahlung in der normalen Lunge erzeugten Radikale abfangen."
- "Die Wasserradiolyse erfolgt auf einer Zeitskala von 10 ⁻¹⁸ 10 ⁻¹² Sekunden, und die meisten Radikalreaktionen sind innerhalb von 1 Sekunde abgeschlossen [<u>34</u>]. Die durch Wasserradiolyse entwickelten freien Radikale müssen schnell und kontinuierlich eliminiert werden. Die 2 Behandlungen (Bestrahlung der Brust und Inhalation einer wasserstoffreichen Lösung mit Aerosol) sollten gleichzeitig verabreicht werden."



2012: Muskelermüdung beim Fußball

<u>Pilotstudie: Auswirkungen des Trinkens von wasserstoffreichem Wasser auf die durch akute</u> <u>Bewegung hervorgerufene Muskelermüdung bei Spitzensportlern</u>

Aoki K, Nakao A, Adachi T, Matsui Y, Miyakawa S. Pilot study: Effects of drinking hydrogen-rich water on muscle fatigue caused by acute exercise in elite athletes. *Med Gas Res.* 2012;2:12. Published 2012 Jul 12. doi:10.1186/2045-9912-2-12

- "Zehn männliche Fußballspieler im Alter von 20,9 ± 1,3 Jahren wurden Belastungstests und Blutproben unterzogen. ""Die endgültigen Wasserstoffkonzentrationen des Placebo-Wassers (PW) und des wasserstoffreichen Wassers (HW) betrugen 0 bzw. 0,92 bis 1,02 mM
 [9,11]. Jedes Subjekt wurde zweimal im Crossover-Doppelblindmodus untersucht, wobei entweder HW oder PW für einwöchige Intervalle gegeben wurde."
- "Obwohl eine akute Bewegung zu einem Anstieg der Blutlaktatspiegel bei den Probanden führte, denen PW verabreicht wurde, verhinderte die orale Aufnahme von HW eine Erhöhung der Blutlaktatkonzentration bei starker Belastung. Das maximale Drehmoment von PW nahm während der maximalen isokinetischen Knieextension signifikant ab, was auf Muskelermüdung schließen lässt, aber das maximale Drehmoment von HW nahm in der frühen Phase nicht ab. Es gab keine signifikante Veränderung der Blut-Oxidationsverletzungsmarker (D-ROMs und BAP) oder der Kreatin-Kinease nach dem Training."
- Zusammenfassend zeigten unsere vorläufigen Daten, dass der Verbrauch von HW den Blutlaktatspiegel senkte und die Muskelermüdung nach akutem Training verbesserte. Obwohl weitere Studien unbedingt erforderlich sind, wäre das Trinken von HW eine neuartige und effektive Strategie zur Flüssigkeitshydratation für Sportler.



2019: Sport, Mikrobiom und H₂-Wasser

<u>Auswirkungen des langfristigen Verbrauchs von wasserstoffreichem Wasser auf die</u> <u>antioxidative Aktivität und die Darmflora von weiblichen Fussballspielerinnen aus Suzhou,</u> China

Sha JB, Zhang SS, Lu YM, et al. Effects of the long-term consumption of hydrogen-rich water on the antioxidant activity and the gut flora in female juvenile soccer players from Suzhou, China. *Med Gas Res.* 2019;8(4):135-143. Published 2019 Jan 9. doi:10.4103/2045-9912.248263

- Die Studie untersuchte die Auswirkungen des zweimonatigen Verbrauchs von wasserstoffreichem Wasser auf die Darmflora von jugendlichen Fußballerinnen.
- "Die Ergebnisse menschlicher Experimente mit Sportlern haben gezeigt, dass eine höhere Belastungsintensität zu erhöhtem oxidativem Stress im Körper und somit zu einer erhöhten Inzidenz von gastrointestinalen Stresssymptomen führt. Daher sollten Athleten während des Trainingsprozesses eine ausreichende Menge an selektivem, wasserstoffreichem Antioxidationsmittel trinken, um die Darmflora zu regulieren. Dies kann einen schützenden Effekt auf den Magen-Darm-Trakt haben und Stressreaktionen reduzieren."
- Nach 8-wöchiger Behandlung mit wasserstoffreichem Wasser waren bei Athleten mit kürzerer Trainingsdauer der Reichtum und die Vielfalt der Darmflora immer noch höher als bei Kontrollpersonen mit längerem Training. Außerdem nahmen die Serumspiegel von MDA, IL-1, IL-6 und TNF-α ab, und die Spiegel von HGB-SOD und T-AOC stiegen in der Gruppe mit wasserstoffreichem Wasser in unterschiedlichem Maße an. Der Trend günstiger Änderungen der motorischen Funktionsindizes, des oxidativen Reaktionsindex und der Entzündungsfaktorindizes stimmte nahezu mit den Änderungen des Reichtums und der Diversität der Darmflora überein.
- Die obigen Ergebnisse zeigten, dass der langfristige Verbrauch von wasserstoffreichem Wasser nicht nur bestimmte antioxidative und entzündungshemmende Wirkungen ausübt, sondern auch die Vielfalt und die Abundanz der Darmflora der Probanden erhöht.



Forschungsüberblick 2012

Molekularer Wasserstoff als aufstrebendes therapeutisches medizinisches Gas für neurodegenerative und andere Krankheiten

• Ohno K, Ito M, Ichihara M, Ito M. Molecular hydrogen as an emerging therapeutic medical gas for neurodegenerative and other diseases. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:353152.

"Die Auswirkungen von Wasserstoff auf verschiedene Krankheiten wurden vier molekularen Hauptmechanismen zugeschrieben: einer spezifischen Abfangaktivität von Hydroxylradikalen, einer Abfangaktivität von Peroxynitrit, Veränderungen der Genexpression und signalmodulierenden Aktivitäten."

Die Forscher sprechen erstmals von einem "Rätseln der Wasserstoffwirkungen":

- 1. "Die Wasserstoffmenge, die durch 2% Wasserstoffgas gegeben wird, sollte mindestens 104 Mal höher sein als diejenige, die durch das Trinken von Wasserstoffwasser erreicht wird... Dennoch ist Wasserstoffwasser genauso wirksam wie Wasserstoffgas oder manchmal sogar wirksamer. Darüber hinaus kann oral aufgenommener Wasserstoff leicht in Magen, Darm, Leber, Herz und Lunge verteilt werden, geht jedoch meistens beim Ausatmen verloren."
- 2. Obwohl keine Säugetierzellen endogen Wasserstoff erzeugen können, wird Wasserstoff von Darmbakterien produziert, die sowohl bei Nagetieren als auch beim Menschen Hydrogenase tragen. Wir Menschen können in unserem Darm maximal 12 Liter Wasserstoff erzeugen.... Die Menge an Wasserstoff, die von Wasser oder Gas aufgenommen wird, ist viel geringer als die von Darmbakterien, aber der exogen verabreichte Wasserstoff zeigt eine herausragende Wirkung."
- 3. Auswirkungen von Wasserstoff wurden in 63 Krankheitsmodellen und menschlichen Erkrankungen berichtet (<u>Tabelle 1</u>). Nur zwei Erkrankungen des Hirninfarkts und des metabolischen Syndroms wurden sowohl bei Nagetieren als auch beim Menschen untersucht. Das Fehlen nachteiliger Wirkungen von Wasserstoff ermöglichte klinische Studien auch ohne Tierversuche.



LDL - Cholesterin (2013)

<u>Wasserstoffhaltiges Wasser senkt den LDL-Cholesterinspiegel im Serum und verbessert HDL-Funktion bei Patienten mit potenziellem metabolischem Syndrom</u>

- Song G, Li M, Sang H, et al. Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome. J Lipid Res. 2013;54(7):1884-93.
- In dieser Studie von 2013 mussten die Probanden eine oder mehrere der folgenden Bedingungen haben: Prehypertonie (diastolischer Blutdruck von 80–89 mmHg und systolischer Blutdruck von 139 mmHg oder niedriger); Prädiabetes (Nüchternserumglukose von 5,2 bis 6,9 mmol / I); TC> 5,18 mmol / I und / oder LDL-C> 2,59 mmol / I; Body-Mass-Index (BMI) zwischen 25,0 und 34,9 kg / m 2 ; oder Taillenumfang ≥ 100 cm für Männer und ≥ 88 cm für Frauen.
- Herstellung des Wasserstoffwassers durch metallisches Magnesium. "Die H 2 -Konzentration wurde zwischen 0,2 und 0,25 mM und der pH zwischen 7,8 und 8,2 gehalten, gemessen 15 Minuten nach dem Öffnen des versiegelten Flaschenverschlusses durch einen H 2 -Sensor (Unisense, Dänemark)."
- "Wasserstoffgas ist an die Spitze der therapeutischen medizinischen Gasforschung gerückt. Akkumulierte Beweise in einer Vielzahl von biomedizinischen Gebieten, die klinische und experimentelle Modelle für viele Krankheiten verwenden, beweisen, dass H2, das entweder durch Gasinhalation oder durch den Konsum einer wässrigen H2-haltigen Lösung verabreicht wird, als mögliche therapeutische Strategie in verschiedenen Krankheitsmodellen wirken kann."
- "Tatsächlich liefern unsere Daten einen Hinweis darauf, dass H 2 das Potenzial hat, als neuartiges Lipid-regulierendes Mittel verwendet zu werden, mit dem Vorteil, dass es im Vergleich zu anderen üblicherweise verwendeten Lipid-regulierenden Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf Leber und Niere haben, keine Toxizität aufweist".



2013: Frühbehandlung Rheumatoide Arthritis (RA)

Molekularer Wasserstoff: Neue antioxidative und entzündungshemmende Therapie bei rheumatoider Arthritis und verwandten Erkrankungen.

Ishibashi T. Molecular hydrogen: new antioxidant and anti-inflammatory therapy for rheumatoid arthritis and related diseases. Curr Pharm Des. 2013;19(35):6375-81.

Diese Arbeit von 2013 zeigt, dass das Trinken von hochgesättigtem Wasserstoffwasser (5 mg/Liter) oxidativen Stress bei Patienten mit rheumatoider Arthritis reduziert.

"Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die etwa 1% der Bevölkerung betrifft. Es ist durch eine irreversible Gelenkstörung gekennzeichnet, die mit einer Zerstörung von Knochen und Knorpel einhergeht, was zu schwerwiegender Morbidität führt. Darüber hinaus kann die chronische Entzündung, die mit RA einhergeht, das Atheroskleroserisiko erhöhen, das eine wesentliche Todesursache bei Herz-Kreislaufversagen darstellt"

"H 2 ist ein in dem menschlichen Körper vorhandenes inertes Gas und wird nicht als Arzneimittel eingestuft, aber es wurde gezeigt, dass es ein therapeutisches und diagnostisches Potenzial für RA hat"

"Wir gehen davon aus, dass die H 2 -Therapie in einem sehr frühen Stadium den Beginn der RA verhindern kann, wenn sie Loop 3 zu Beginn der Autoimmunreaktion stören kann, indem sie das ROS-bedingte Neo-Epitop reduziert. Alternativ kann die mögliche Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen, die die Autoimmunreaktion auslösen können, durch den täglichen H 2 Konsum verhindert werden."



2013: Wasserstoffwasser und Hepatitis B

<u>Einfluss von wasserstoffreichem Wasser auf oxidativen Stress, Leberfunktion und Viruslast bei Patienten mit chronischer Hepatitis B</u>

Xia C, Liu W, Zeng D, Zhu L, Sun X, Sun X. Effect of hydrogen-rich water on oxidative stress, liver function, and viral load in patients with chronic hepatitis B. Clin Transl Sci. 2013;6:372–375.

- 30/30 Patienten mit moderater stationärer chronischer Hepatitis B (CHB). Randomisiert, kontrolliert, einfachblind 6 Wochen lang mit Wasserstoffwasser (1,2 – 1,8 l/Tag) bzw.
 Standardbehandlung und unbehandeltes Trinkwasser. Wasserstoffendkonzentration: 0,55-0,65 mM)
- "Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von wasserstoffreichem Wasser auf oxidativen Stress (Superoxiddismutase [SOD]; Glutathion S transferase [GST]; Xanthinoxidase [XOD]; Malondialdehyd [MDA]), Leberfunktion (Alaninaminotransferase [ALT]) zu untersuchen. Gesamt-Gallensäure [TbiL], Cholinesterase [ChE]) und HBV-Belastung bei Patienten mit CHB."
- "Die Leberfunktion wurde signifikant verbessert und die HBV-DNA wurde nach entsprechenden Behandlungen deutlich reduziert. Obwohl ein signifikanter Unterschied beim oxidativen Stress zwischen zwei Gruppen nach der Behandlung festgestellt wurde, waren die Leberfunktion und der HBV-DNA-Spiegel nach der Behandlung vergleichbar und beide hatten eine verbesserte Tendenz."
- "Zusammengenommen kann wasserstoffreiches Wasser den oxidativen Stress abschwächen und möglicherweise die Leberfunktion verbessern und den HBV-DNA-Spiegel bei CHB-Patienten reduzieren."



Forschungsüberblick 2013

<u>Die Evolution des molekularen Wasserstoffs: eine bemerkenswerte mögliche Therapie mit klinischer Bedeutung</u>

- Dixon BJ, Tang J, Zhang JH. The evolution of molecular hydrogen: a noteworthy potential therapy with clinical significance. Med Gas Res. 2013;3(1):10. Published 2013 May 16. doi:10.1186/2045-9912-3-10
- 1. "Die erste dokumentierte Entdeckung des Wasserstoffs fand 1520 von Philippus Aureolus Paracelsus statt. Paracelsus entdeckte unwissentlich ein brennbares Gas, indem er etwas Metall mit einer Säure verbrannte und die Produkte sammelte (Royal Chemistry Society). Nachdem Paracelsus dieses mysteriöse brennbare Gas entdeckt hatte, wiederholten andere den Prozess und begannen, mit dem Gas zu arbeiten. Wasserstoffgas hatte jedoch nie einen offiziellen oder gebräuchlichen Namen. Erst 1783 benutzte Lavoisier, der oft als moderner Vater der Chemie bezeichnet wird, das französische Wort "Wasserstoff", um das Gas zu beschreiben (Royal Chemistry Society).."
- 2. Die fehlenden Erklärungen, wie Wasserstoff das Hydroxylradikal abfängt, und wie Wasserstoff an der Signalisierung und Aktivierung von Zellen beteiligt ist, die Unterdrückung von Signalwegen, wie Wasserstoff mit anderen Antioxidantien interagiert, um die Zytoprotektion zu fördern, und wie Wasserstoff Entzündungen reduzieren kann, ist wichtig. Auch die Wirksamkeit spezifischer Konzentrationen in verschiedenen Krankheitsmodellen sowie die optimalen Verabreichungsformen müssen bestimmt werden.
- 3. Obwohl die Wirksamkeitsergebnisse von molekularem Wasserstoff positiv sind, gibt es einige Einschränkungen. Matchett et al. berichteten, dass Wasserstoffgas unwirksam ist, wenn in einem hypoxischen Rattenmodell für Neugeborene mäßige bis schwere Schäden auftraten. Die Ergebnisse zeigen, dass es möglich ist, dass schwere Ischämieschäden die Auswirkungen der Wasserstoffbehandlung überfordert haben. Dies deutet darauf hin, dass eine längere Exposition gegenüber Wasserstoff oder unterschiedliche Konzentrationen eine günstigere Wirkung haben können oder dass Wasserstoff nur bei leichten Hirnverletzungen wirksam sein kann [46].



Grundlagen 2014: Reanimation nach Herzstillstand

• <u>Die Inhalation von Wasserstoff während der normoxischen Wiederbelebung verbessert das</u> neurologische Ergebnis in einem Rattenmodell für Herzstillstand, unabhängig von einem gezielten Temperaturmanagement

Kei Hayashida, Motoaki Sano, Naomi Kamimura, Takashi Yokota, Masaru Suzuki, Shigeo Ohta, Keiichi Fukuda, and Shingo Hori, Hydrogen Inhalation During Normoxic Resuscitation Improves Neurological Outcome in a Rat Model of Cardiac Arrest Independently of Targeted Temperature Management Originally published 3 Nov 2014 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011848 Circulation. 2014;130:2173–2180

- Die Forscher zeigen, wie vorteilhaft die H2-Inhalation ist (mit oder ohne Beginn einer anderen Behandlung), nachdem ein Patient eine Herz-Lungen-Wiederbelebung (HLW) erhalten hat. Sie sagen, "es verbessert Gehirn und Herzfunktion in einem Rattenmodell des Herzstillstands (CA) signifikant "
- Zur Inhalation wurde ein Mischgas 1,3% H_2 and 26% O_2 verwendet.
- "Unsere Ergebnisse zeigen ein mögliches neues Therapiemodell nach einem Herzstillstand, das leicht anwendbar ist. Diese Studie dürfte den Weg der Wasserstoff-Inhalationstherapie in den klinischen Alltag fördern."

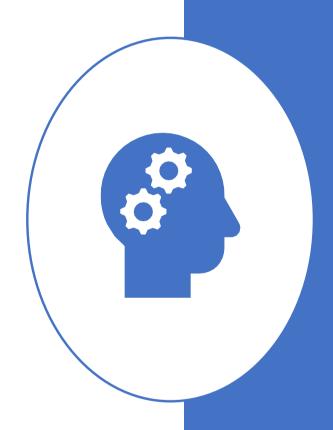


2014: Diabetes Typ 1 im Tiermodell

Wasserstoff verbessert die glykämische Kontrolle im Typ1-Diabetikertiermodell durch Förderung der Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel

Amitani H, Asakawa A, Cheng K, et al. Hydrogen improves glycemic control in type1 diabetic animal model by promoting glucose uptake into skeletal muscle. *PLoS One*. 2013;8(1):e53913.

- "H ₂ ist ein starker Abfänger reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Sowohl die vermehrte Erzeugung von ROS als auch die Beeinträchtigung der Abwehr von Antioxidantien verursachen oxidativen Stress, den Prozess der Zellschädigung. Die mitochondriale Elektronentransportkette ist in den meisten Zellen die Hauptquelle für ROS [25] . Die Abgabe eines Elektrons an molekularen Sauerstoff führt zur Bildung von Superoxid (O ₂) [26] . Bei der physiologischen Homöostase wird O ₂ durch das Enzym Superoxiddismutase (SOD) in Wasserstoffperoxid (H ₂ O ₂) umgewandelt, und H ₂ O ₂ wird durch die Enzyme Catalase oder Glutathionperoxidase in Wasser umgewandelt [27] . In Gegenwart von reduzierten Übergangsmetallen (z. B. Eisenoder Kupfer (I) -ionen) kann H ₂ O ₂ in das am stärksten reaktive Hydroxylradikal (· OH) umgewandelt werden [28] ."
- "Unsere Studie zeigt zum ersten Mal, dass H₂ die glykämische Kontrolle in einem STZinduzierten Typ-1-Diabetikertiermodell verbessert, ohne Hypoglykämie zu erzeugen. Dies
 wurde nicht nur durch intraperitoneale Verabreichung von H₂ erreicht, sondern auch durch
 orale Verabreichung trotz der instabilen Natur von H₂ im Wasser. "
- "Die Zugabe von Salzen wie Natriumchlorid könnte helfen, die H₂-Konzentrationen im Wasser aufrechtzuerhalten"
- "Weder grobe Verhaltensauffälligkeiten noch offensichtliche biochemische Veränderungen wie Leber- und Nierenfunktionen wurden während der Versuchsperiode von 1 bis 4 Monaten beobachtet. Diese Ergebnisse zeigen, dass die H₂-Therapie mehrere Nachteile der Insulintherapie überwinden könnte."
- "Daher legen die vorliegenden Ergebnisse der verbesserten glykämischen Kontrolle durch orale Verabreichung von H $_2$ stark nahe, dass H $_2$ ein neuartiges therapeutisches Molekül ist, das die Behandlung von Typ-1-Diabetes unterstützen kann."



Studie 2014: Trinken gegen Hirnschäden

Molekularer Wasserstoff in Trinkwasser schützt vor neurodegenerativen Veränderungen, die durch traumatische Gehirnverletzung hervorgerufen werden

Dohi K, Kraemer BC, Erickson MA, et al. Molecular hydrogen in drinking water protects against neurodegenerative changes induced by traumatic brain injury. *PLoS One*. 2014;9(9):e108034. Published 2014 Sep 24. doi:10.1371/journal.pone.0108034

- "Traumatische Hirnverletzungen (TBI) in ihren verschiedenen Formen haben sich zu einem Hauptproblem der modernen Gesellschaft entwickelt. Akute TBI kann sich in einen chronischen Zustand verwandeln und ein Risikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer- und Parkinson-Erkrankungen sein, wahrscheinlich durch Induktion von oxidativem Stress und Neuroinflammation. Hier untersuchten wir die Fähigkeit des in Trinkwasser enthaltenen Antioxidans molekularen Wasserstoffs (molekulares Wasserstoffwasser; mHW), die akuten Veränderungen zu beeinflussen, die durch kontrollierte kortikale Wirkung (CCI) induziert werden, ein häufig verwendetes experimentelles Modell für TBI."
- "Schließlich haben wir festgestellt, dass mHW die ATP-Spiegel aufrechterhalten oder erhöht hat, und schlagen einen neuen Mechanismus für mHW vor, den der ATP-Produktion durch die Jagendorf-Reaktion. Diese Ergebnisse zeigen, dass molekularer Wasserstoff, der in Trinkwasser verabreicht wird, viele der Folgen von CCI rückgängig macht, und legt nahe, dass es sich um eine einfach zu verabreichende, hochwirksame Behandlung von TBI handeln könnte."
- "Wir schlagen vor, dass molekularer Wasserstoff auch einen Wasserstoffgradienten erzeugt, wodurch die mitochondriale ATP-Produktion unabhängig von der Elektronentransportkettenaktivität gefördert wird. Daher kann molekularer Wasserstoff zum Teil dadurch arbeiten, dass er das ATP-Defizit, das TBI-Zellen durchläuft, mit einem Mitochondrienschaden [34]überwindet.
- Insgesamt belegen diese Studien das Prinzip, dass mHW viele der Auswirkungen von CCI wirksam umkehren, blockieren oder abschwächen kann. Dazu gehören Auswirkungen auf die Ödembildung, Tau-Pathologie, Regulatoren der Flüssigkeits- und BBB-Funktionen, Neuroinflammation und Genexpression."



Foschungsüberblick 2014

Molekularer Wasserstoff als präventives und therapeutisches medizinisches Gas: Initiierung, Entwicklung und Potenzial der Wasserstoffmedizin.

Ohta, S., Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine, Pharmacology & Therapeutics Volume 144, Issue 1, October 2014, Pages 1-11, https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.04.006

- "H ₂ hat eine Reihe von Vorteilen, die weitreichende Wirkungen zeigen: H ₂diffundiert schnell in Gewebe und Zellen, und es ist mild genug, weder metabolische Redoxreaktionen zu stören noch die Signalisierung reaktiver Sauerstoffspezies zu beeinflussen."
- "Die zahlreichen Veröffentlichungen zum biologischen und medizinischen Nutzen haben gezeigt, dass H 2 den oxidativen Stress nicht nur durch direkte Reaktionen mit starken Oxidationsmitteln, sondern auch indirekt durch die Regulierung verschiedener Genexpressionen reduziert. Darüber hinaus wird durch Regulierung der Genexpression H 2 wirkt entzündungshemmend und apoptotisch und regt den Energiestoffwechsel an."
- "H2 scheint sich von herkömmlichen Arzneimitteln zu unterscheiden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit und des Fehlens unerwünschter Wirkungen hat H2 ein vielversprechendes Potenzial für die klinische Anwendung gegen viele Krankheiten."
- "Da die meisten Medikamente spezifisch auf ihre Ziele wirken, scheint sich H₂ von herkömmlichen Arzneimitteln zu unterscheiden. H₂ bietet aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und des Fehlens nachteiliger Wirkungen ein vielversprechendes Potenzial für die klinische Anwendung gegen viele Krankheiten."
- "In Bezug auf die Sicherheit von H₂ für den medizinischen Gebrauch sollte hier folgender Punkt hervorgehoben werden: H₂ -Gas ist nur bei Temperaturen über 527 °C entflammbar und explodiert durch eine schnelle Kettenreaktion mit O₂ nur im Explosionsbereich bei H₂ Konzentration (4-75%, vol / vol). Somit kann H₂ für medizinische Anwendungen ohne zusätzliche Sorgen durch mehrere Aufnahmeverfahren verwendet werden, da die Inhalation von 1–4% H₂ -Gas eine hohe Wirksamkeit zeigt (Ohsawa et al., 2007, Hayashida et al., 2008)."



Forschungsüberblick 2016

Molekularer Wasserstoff: ein therapeutisches Antioxidans und mehr

Molecular hydrogen: a therapeutic antioxidant and beyond Lei Huang, M.D. Published online 2016 Dec 30. doi: 10.4103/2045-9912.196904

Dies ist ein **allgemeiner Überblick über die molekularen Wasserstoff-Forschung aus dem Jahr 2016** in den Bereichen: postkardiales Syndrom, Parkinson, metabolisches Syndrom, rheumatoide Arthritis, zerebrale Ischämie und Hämodylisis. Die Arbeit zeigt die biologischen Vorteile von H₂ Therapien sowie klinische Anwendungen auf: Fazit:

• "Insgesamt ist der Einfluss von molekularem Wasserstoff in der Medizin außergewöhnlich. Die ungiftigen und schnellen intrazellulären Diffusionsmerkmale dieses biologischen Gases gewährleisten die Durchführbarkeit und Eignung für eine klinische Anwendung.".



Humanstudie 2016 zur Inhalation

<u>Machbarkeit und Sicherheit der Wasserstoffgasinhalation bei Post-Herzstillstand-Syndrom -</u> Erste Pilotstudie am Menschen

Tamura T, et al. Feasibility and safety of hydrogen gas inhalation for post-cardiac arrest syndrome - first-in-human pilot study. Circ J. 2016;80:1870–1873. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0127

- "Zwischen Januar 2014 und Januar 2015 erreichten 21 von 107 Patienten mit Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses eine spontane Rückkehr des Kreislaufs. Nach Ausschluss von 16 Patienten mit bestimmten Kriterien wurden 5 Patienten mit Zieltemperaturmanagement (TTM) einer Wasserstoffinhalations-Behandlung unterzogen. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet, die auf HI zurückzuführen sind, und 4 Patienten überlebten 90 Tage mit einem günstigen neurologischen Ergebnis."
- "Nach unserem besten Wissen war dies eine erste Studie am Menschen, in der die Durchführbarkeit und Sicherheit von HI während der Behandlung mit PCAS bewertet wurde. HI hat die PCAS-Pflege, einschließlich TTM, nicht beeinträchtigt."
- "Wir kamen zu dem Schluss, dass HI für Patienten mit PCAS ein sicheres und praktikables Verfahren ist und daher als neuartiger Therapieansatz für PCAS-Patienten betrachtet werden kann."



Studien 2016: H₂ + O₂ Kombibehandlung

<u>Die Kombinationstherapie von molekularem Wasserstoff und Hyperoxie verbessert die Überlebensrate und Organschäden in einem Zymosan-induzierten generalisierten Entzündungsmodell</u>

Hong, Y., Sun, L., Sun, R., Chen, H., Yu, Y., & Xie, K. (2016). Combination therapy of molecular hydrogen and hyperoxia improves survival rate and organ damage in a zymosan-induced generalized inflammation model. Experimental and Therapeutic Medicine, 11, 2590-2596. https://doi.org/10.3892/etm.2016.3231

- "Das Multiple Organ Dysfunction Syndrom (MODS) ist eine der häufigsten Todesursachen bei kritisch kranken Patienten. Eine Behandlung mit Hyperoxie kann für kritisch kranke Patienten von Vorteil sein. Die klinische Anwendung von Hyperoxie wird jedoch behindert, da sie die Organverletzung durch Erhöhung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) verschlimmern kann. Wasserstoffgas (H2) übt eine therapeutische antioxidative Wirkung aus, indem ROS selektiv reduziert wird."
- "Die Mischgase wurden auf den folgenden Konzentrationen gehalten: 2% H $_2$, 21% O $_2$ und 77% N $_2$; 0% H $_2$, 98% O $_2$ und 2% N $_2$; und **2% H _2 , 98% O _2 und 0% N _2**."
- "Die Ergebnisse zeigten, dass allein die Inhalation von H2 (2%) oder Hyperoxie (98%) die 14-tägige Überlebensrate von Mäusen mit ZY-Exposition von 20 auf 70 bzw. 60% verbesserte. Eine Kombinationstherapie mit H2 und Hyperoxie könnte jedoch die 14-tägige Überlebensrate von ZYinfizierten Mäusen auf 100% erhöhen."
- "Zusammenfassend bietet die Kombinationstherapie mit H2 und Hyperoxie eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit gegen multiple Organschäden in einem ZY-induzierten generalisierten Entzündungsmodell, was die mögliche Anwendbarkeit von H2 und Hyperoxie bei der Therapie von mit entzündungsbedingten MODS verbundenen Zuständen nahelegt."



Forschungsüberblick 2017

Molekularer Wasserstoff als Neuroprotektivum.

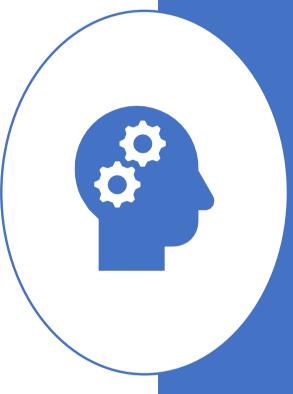
- Iketani M, Ohsawa I. Molecular Hydrogen as a Neuroprotective Agent. Curr Neuropharmacol. 2017;15(2):324-331.
- 1. "Obwohl die meisten neurologischen Störungen derzeit nicht heilbar sind, deuten diese Studien auf das klinische Potenzial der H 2 -Verabreichung für ihre Prävention, Behandlung und Milderung hin. Einige der potenziellen Effektoren von H 2 werden ebenfalls diskutiert, darunter Zellsignalmoleküle und Hormone, die für die Verhinderung von oxidativem Stress und Entzündungen verantwortlich sind."
- 2. "Oxidativer Stress leitet sich von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) ab, wie Superoxidanionradikal (O 2), Wasserstoffperoxid (H 2 O 2), Stickoxid und Hydroxylradikal (OH ·). Kürzlich wurde berichtet, dass molekularer Wasserstoff (H 2) selektiv das hochtoxische ROS OH · und Peroxynitrit reduziert, nicht aber O 2 ·, H 2 O 2 oder Stickstoffoxid. Inhalation von H 2Gas unterdrückt die Ischämie-Reperfusionsverletzung (IRI) des Gehirns durch die Pufferung von oxidativem Stress deutlich [2]. Nachfolgende Studien berichteten ferner über die schützende Wirkung von H 2 auf die Herz- und Leber-IRI [3,4]. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass H 2 das Potenzial hat, eine wirksamere antioxidative Therapie zu sein als herkömmliche Entscheidungen. Da H 2 schnell durch Zellmembranen diffundiert, kann es zytotoxische ROS erreichen und mit diesen reagieren.."
- 3. "Das OH· wird durch die Fenton-Reaktion erzeugt [15] und wird zu einer Hauptursache für die Oxidation und Zerstörung von Molekülen durch direkte Reaktionen oder durch Auslösen der Kettenreaktion freier Radikale [16]. Daher ist eine Antioxidantientherapie nur für OH-abhängige Verletzungen erforderlich, um die durch oxidativen Stress hervorgerufenen Krankheiten zu heilen, was darauf hinweist, dass H 2 ein ideales Reduktionsmittel für diesen Zweck ist."
- Das Gehirn ist anfälliger für oxidativen Stress als andere Organe. Antioxidantien sind im Gehirn trotz des hohen Sauerstoffverbrauchs (20% der Gesamtmenge im Ruhezustand) relativ niedrig [17 , 18]. "



Grundlagenforschung 2017: Mitohormese

Molekularer Wasserstoff schützt vor dem durch oxidativen Stress induzierten SH-SY5Y-Neuroblastom-Zelltod durch den Prozess der Mitohormese

- Murakami Y, Ito M, Ohsawa I (2017) Molecular hydrogen protects against oxidative stress-induced SH-SY5Y neuroblastoma cell death through the process of mitohormesis. PLOS ONE 12(5): e0176992. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176992
- Die Forscher fanden heraus, dass "Inhalation von molekularem Wasserstoffgas (H 2) das durch oxidativen Stress hervorgerufene akute Verletzungen im Gehirn verbessert." Sie untersuchten die vorteilhaften Wirkungen der Inhalation von molekularem Wasserstoff durch die Untersuchung von Neuroblastomzellen (einer bestimmten Art von Krebs) infizierter Ratten nach dem Tod.
- "Die Inhalation von molekularem Wasserstoffgas (H₂) verbessert die durch oxidativen Stress hervorgerufenen akuten Verletzungen im Gehirn. Der Verbrauch von Wasser, das nahezu mit H₂ gesättigt ist, verhindert auch chronische neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson in Tierversuchen und klinischen Studien."
- "In der aktuellen Studie untersuchten wir die Wirkung von H $_2$ auf Mitochondrien in kultivierten Neuroblastom-SH-SY5Y-Zellen und stellten fest, dass H $_2$ das Mitochondrienmembranpotential ($\Delta\Psi_{\rm m}$) und den zellulären ATP-Spiegel erhöhte , wobei gleichzeitig das reduzierte Glutathion (GSH) abnahm) "
- "Zusammenfassend kann man sagen, dass die Vorbehandlung mit H₂ den durch H₂ O₂ induzierten Zelltod verhindert, die Aktivitäten der Mitochondrien verstärkt, den oxidativen Stress erhöht und die Expression von antioxidativen Enzymen induziert. Basierend auf H₂-induzierten adaptiven Antworten in vitro und in vivo betrachten wir nun, dass H₂ als sogenannter mito-hormetischer Effektor gegen oxidativen Stress fungiert."



Humanstudie 2017 zur Inhalation

<u>Wasserstoffgas-Inhalationsbehandlung bei akutem Hirninfarkt: Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zu Sicherheit und Neuroprotektion</u>

Ono H, Nishijima Y, Ohta S, et al. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: a randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26:2587–2594

- Randomisierten kontrollierte klinische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit der H₂ Inhalationsbehandlung bei Patienten mit Hirninfarkt in einem akuten Stadium mit leichtem bis
 mittlerem Schweregrad (NIHSS = 2-6) bewertet. . 50 Patienten (jeweils 25 in der H₂ -Gruppe
 und der Kontrollgruppe) mit einem therapeutischen Zeitfenster von 6 bis 24 Stunden. Die H₂ Gruppe inhalierte 3% H₂ -Gas (1 Stunde 2 x tägl). die Kontrollgruppe erhielt konventionelle
 intravenöse Medikamente für die ersten 7 Tage. Die Behandlung war sicher und effektiv.
- "Die Behandlung mit H₂-Gasinhalation zeigte keine beobachtbaren nachteiligen Wirkungen und keine Komplikationen und verbesserte den Sauerstoffsättigungsgrad."
- "die Auswirkungen der Inhalation von H 2 waren vorteilhafter als die Verabreichung von Edaravon."
- $^{\bullet}$ "Bei der Bewertung der Wirkung durch H $_2$ -Inhalation war der NIHSS-Score in der H $_2$ Gruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe"
- "Der BI-Score in der H $_2$ -Gruppe zeigte eine signifikantere Verbesserung als in der Kontrollgruppe, wohingegen die besseren Verbesserungen in den BRS-, mRS- und FIM-Indizes nur Trends in der H $_2$ -Gruppe zeigten."
- "Da inhaliertes H₂-Gas schnell wirkt, könnte es durch einen schnellen Anstieg des H₂-Gehalts zur Abwehr von akutem oxidativem Stress im Notfall geeignet sein. ¹Darüber hinaus ist in vielen akuten klinischen Situationen ein Flüssigkeitsüberschuss verboten und die orale Verabreichung ist tatsächlich unmöglich. Daher kann die Inhalation der sicherste Weg für die H₂-Behandlung sein."



2017: Bewertung von H₂ Inhalation und H₂ Trinken

Molekularer Wasserstoff: ein vorbeugendes und therapeutisches medizinisches Gas für verschiedene Krankheiten

Ge L, Yang M, Yang NN, Yin XX, Song WG. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget*. 2017;8(60):102653-102673. Published 2017 Sep 21. doi:10.18632/oncotarget.21130

- "Inhaliertes H $_2$ wirkt schnell und kann zur Behandlung von akutem oxidativem Stress eingesetzt werden," "Die Inhalation von H $_2$ verursachte keine beobachtbaren Nebenwirkungen und hatte keine Auswirkungen auf den Blutdruck [$_1$] oder andere Blutparameter wie Temperatur, pH-Wert und pO $_2$ [$_2$]. Bei Patienten mit akutem Hirninfarkt war die Inhalation von H $_2$ sicher und wirksam [$_2$]. Neuere Erkenntnisse legen nahe, dass H $_2$ Die Behandlung ist bei Patienten mit zerebralen I / R-Verletzungen neuroprotektiv [$_2$]. H $_2$ mildert außerdem die durch chirurgische Eingriffe hervorgerufene kognitive Beeinträchtigung [$_2$], verringert die Lungentransplantatverletzung [$_2$] und die strahlungsinduzierte Hautverletzung bei Ratten [$_2$] und die durch Lipopolysaccharid induzierte akute Lungenverletzung bei Mäusen [$_2$]."
- Orale Einnahme von wasserstoffreichem Wasser (HW): "Im Gegensatz zu gasförmigem H 2 ist solubilisiertes H 2 [H 2 gelöstes Wasser oder wasserstoffreiches Wasser (HW)] tragbar, sicher und leicht zu verabreichen [58]. H 2 kann in Wasser bis zu 0,8 mM (1,6 mg / I) unter Atmosphärendruck bei Raumtemperatur gelöst werden, ohne den pH-Wert zu verändern, und 0,8 mM HW verbesserten wirksam die Fettleibigkeit im Mäusemodell [59].... In-vitro-Experimente zeigten, dass Kohlenhydratpolymere, einschließlich Glykogen und Stärke, eine Affinität für H 2 aufweisen [60], und einige Studien haben gezeigt, dass das Trinken von HW positive Auswirkungen auf Krankheitsmodelle wie Parkinson-Krankheit [61] und orale Gaumenwunde hat [62], strahlungsinduzierte oxidative Verletzungen [63], periodontale Gewebealterung [64] und depressives Verhalten [65]."

2018 Humanstudie zum Trinken und Sport

<u>Auswirkungen von Wasserstoff reichen Wasser (HRW) auf längere intermittierende Bewegung.</u>

Da Ponte A, Giovanelli N, Nigris D, Lazzer, S. Effects of hydrogen rich water on prolonged intermittent exercise. <u>J Sports Med Phys Fitness.</u> 2018 May;58(5):612-621. doi: 10.23736/S0022-4707.17.06883-9. Epub 2017 Apr 26.

- "Wir untersuchten eine 2-wöchige HRW-Aufnahme bei wiederholter Sprintleistung und den Säure-Base-Status während längerer intermittierender Radsportübungen."
- "In einem Cross-over-Single-Blind-Protokoll waren 8 ausgebildete männliche Radfahrer (Alter [Mittelwert ± SD] 41 ± 7 Jahre, Körpermasse 72,3 ± 4,4 kg, Höhe 1,77 ± 0,04 m), maximale Sauerstoffaufnahme [VO2max] 52,6 ± 4,4 ml·kg-1·min-1) wurden täglich mit 2 Litern placebo normalen bereitgestellt Wasser (PLA, pH 7,6, Oxidations- / Reduktionspotential [ORP] +230 mV, freier Wasserstoffgehalt 0 ppb) oder HRW (pH 9,8, ORP -180 mV, freier Wasserstoff450 ppb.)"
- "In der Placebo Gruppe nahm der Wert der Spitzenleistungsabgabe (PPO) in den absoluten Werten beim 8. und 9. von 10 Sprints signifikant ab und in den relativen Werten nahm ΔPPO im 6., 8. und 9. von 10 Sprints signifikant ab (im Mittel: -12 ± 5%, P <0,006), während es in der HRW-Gruppe unverändert blieb. Durchschnittsleistung, Ermüdungsindex, Zeit bis zur Höchstleistung und Gesamtarbeit zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen. In beiden Zuständen stieg der Laktatspiegel an, während der pH-Wert und der HCO3-Wert in Abhängigkeit von der Anzahl der Sprints progressiv abnahmen."</p>
- "Eine zweiwöchige HRW-Aufnahme kann dazu beitragen, den PPO-Wert in sich wiederholenden Sprints über 30 Minuten bis zur Erschöpfung zu halten."



2018: -Mundhygiene: H₂ Wasser gegen Biofilm

Die Hemmung von Streptokokken - Biofilm im Mund durch Wasserstoffwasser

Kim J, Lee HJ, Hong SH; Inhibition of streptococcal biofilm by hydrogen water. <u>J Dent.</u> 2017 Mar; 58: 34-39. doi: 10.1016/j.jdent.2017.01.004. Epub 2017 Jan 10

- "Zusätzlich zu seinem allgemeinen gesundheitlichen Nutzen hat H- Wasser eine antibakterielle Wirkung für krankheitsassoziierte Mundbakterien."
- "Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von H- Wasser auf die Bildung von Streptokokken-Biofilm zu bestätigen ."
- "In vitro-Streptokokken-Biofilm wurde unter Verwendung von Kristallviolettfärbung nach Kultur auf einer Polystyrolplatte quantifiziert."
- "Unsere Daten zeigten, dass Wasserstoffwasser die In-vitro-Bildung von Streptokokken-Biofilmen signifikant verringert. Das Expressionsniveau der mRNA von Glucosyltransferasen (gtfB, GtfC und gtfl) und Glucan-bindenden Proteinen (GBPC, dblB) wurde deutlich verringert"
- "Mundspülung mit Wasserstoffwasser führte innerhalb 1 Woche zu deutlich weniger Speiche-I Streptokokken als hätte man mit Leitungswasser gespült."
- "Unsere Daten deuten darauf hin, dass eine orale Spülung mit Wasserstoffwasser hilfreich ist, um zahnbiofilmabhängige Erkrankungen einfach und effizient zu behandeln."



2018: Darmbakterien + Parkinson

Quantifizierung der Wasserstoffproduktion durch Darmbakterien, die spezifisch bei Parkinson-Krankheit dysreguliert sind

Suzuki A, Ito M, Hamaguchi T, et al. Quantification of hydrogen production by intestinal bacteria that are specifically dysregulated in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208313. Published 2018 Dec 26. doi:10.1371/journal.pone.0208313

- "Die verringerte Wasserstoffproduktion durch Darmmikrobiota kann mit der Entwicklung und dem Fortschreiten der Parkinsonkrankheit (PD) zusammenhängen. Wir haben die Menge der Wasserstoffproduktion durch Gaschromatographie mit sieben Bakterienstämmen gemessen…und fanden heraus, dass PD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen eine 2,2-fach geringere Menge an Darmwasserstoff produzieren. ."
- "Bei oraler Einnahme von Lactulose entsteht als Nebenprodukt Wasserstoff [43]. Die Wasserstoffkonzentrationen stiegen sowohl bei Kontrollen als auch bei PD-Patienten allmählich an. Allerdings waren die Wasserstoffkonzentrationen bei 180 Minuten bei Kontrollen 1,5-fach höher als bei PD, was mit unserer Simulation übereinstimmte, dass die von Darmmikrobiota bei Kontrollen erzeugte Wasserstoffmenge 1,69-mal höher war als bei PD (3). Diese Beobachtungen stützen die Vorstellung, dass wasserstoffproduzierende Bakterien im Vergleich zu Kontrollen weniger häufig bei PD vorhanden sind."



2018 Basisches H₂ Wasser Fettleber (Tiermodell)

<u>Auswirkungen von alkalisch-elektrolysiertem und wasserstoffreichem Wasser in einem</u> Mausmodell mit nichtalkoholischer Fettleber mit fettreicher Diät

Jackson K, Dressler N, Ben-Shushan RS, Meerson A, LeBaron TW, Tamir S. Effects of alkaline-electrolyzed and hydrogen-rich water, in a high-fat-diet nonalcoholic fatty liver disease mouse model. World J Gastroenterol. 2018;24(45):5095-5108.

- Mäuse, bei denen eine Fettleber erzeugt wurde wurde, dienten zur Analyse der Auswirkungen von Basischem Elektrolytwasser EAW, Wasserstoffwasser mit geringem H2 Gehalt L-HRW und wasserstoffreicherem Wasser H-HRW)
- EAW wurde mit einem Wasser-Ionisator-Batch-System (BTM-3000) hergestellt (pH 11 \pm 0,48, Redoxpotential von -495 \pm 27 mV, H $_2$ \geq 0,2 mg / L)."
- HRW und H-HRW wurden unter Verwendung von metallischem Magnesium hergestellt. (H-HRW 0,8 mg / l) und (HRW 0,3 mg / l) H₂ Konzentration. pH 8.
- Mäuse in der H-HRW-Gruppe zeigten einen geringeren Anstieg des Fettgewebes im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (p = 0,002). Am Ende zeigten Mäuse in der H-HRW-Gruppe 46% Fettmasse und 42% Magermasse, verglichen mit 61% Fettmasse und 28% Magermasse der Kontrollgruppe.
- "Die Unterdrückung der Fettzunahme durch H-HRW kann auf die Fähigkeit von Wasserstoff zurückzuführen sein, das Leberhormon Fibroblasten-Wachstums-faktor-21 (FGF21) zu induzieren, was zu einem erhöhten Energieaufwand führt"
- Diese Studie zeigte, dass das in Wasser gelöstes H $_2$ das therapeutische Mittel in funktionellen Wässern ist, da elektrolysiertes Wasser mit einem hohen pH-Wert und einem negativen ORP keinen Einfluss auf die Verhinderung der Entwicklung von NAFLD zeigte.
- Weder EAW noch L-HRW hatten Schutzwirkungen. ... Es ist nicht bekannt, warum Mäuse in der H-HRW-Gruppe fast dreimal mehr Wasser zu sich nahmen.



Forschungsüberblick 2018

Neue Mechanismen und neuartige Anwendungen der Wasserstoffgastherapie

• Matei N, Camara R, Zhang JH. Emerging mechanisms and novel applications of hydrogen gas therapy. *Med Gas Res.* 2018;8(3):98-102. Published 2018 Sep 25. doi:10.4103/2045-9912.239959blished 2018 Sep 25. doi:10.4103/2045-9912.239959

Diese Übersichtsarbeit von spiegelt den Stand von 2018 wieder.

- Molekularer Wasserstoff wird üblicherweise durch Inhalieren von Wasserstoff enthaltender Luft (HCA) oder durch orale Einnahme von Wasserstoffwasser (HW) verabreicht. 19 Inhaliertes Wasserstoffgas eignet sich aufgrund seines schnellen Wirkmechanismus am besten für die Abwehr akuten oxidativen Stress in Notsituationen. 16 Im Vergleich dazu zeigten überlegene HCA Verteilung von Wasserstoff sowohl atriale und arteriellem Blut, während der Wasserstoffkonzentration durch HW 10x im atrialen Blut im Vergleich zu dem des arteriellen Blut erhöht."
- "Klassisch war die herkömmliche Antioxidantientherapie begrenzt, da sie sowohl die schädlichen als auch die schützenden Wirkungen von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) neutralisierte: stark oxidierende ROS, z. B. OH, die Gewebe und vorteilhafte Spezies schädigen, Superoxid und Wasserstoffperoxid, die den endogenen Schutz verstärken Signalübertragungswege. 3 Als schwaches Reduktionsmittel vermeidet Wasserstoffgas dieses Paradoxon, indem es mit starken Oxidationsmitteln, z. B. OH, reagiert, während andere nützliche Oxidationsmittel reaktiv bleiben. 3"
- "Die einzigartigen reduzierenden Eigenschaften von Wasserstoff wurden genutzt, um eine Vielzahl oxidativer Stresspathologien zu behandeln. Akuter oxidativer Stress entwickelt sich aus heftigen körperlichen Anstrengungen, Entzündungen, Ischämie und Reperfusionsverletzungen (I / R), chirurgischen Blutungen und Gewebetransplantationen."



2019 Grundlagenforschung: Zellalterung

<u>Wasserstoff unterdrückt indirekt die Zunahme von Wasserstoffperoxid in durch</u>

<u>Cytoplasma-Hydroxyl-Radikale induzierten Zellen und unterdrückt die zelluläre</u>

<u>Seneszenz</u>

Sakai T, Kurokawa R, Hirano SI, Imai J. Hydrogen Indirectly Suppresses Increases in Hydrogen Peroxide in Cytoplasmic Hydroxyl Radical-Induced Cells and Suppresses Cellular Senescence. Int J Mol Sci. 2019;20(2):456. Published 2019 Jan 21. doi:10.3390/ijms20020456

- "In dieser Studie haben wir herausgefunden, dass das Abfangen von Cyto OH durch H₂ indirekt den Anstieg von H₂ O₂ und die zelluläre Seneszenz in einem durch Cyto OH induzierten zellulären Seneszenzmodell unterdrückt. Es ist bekannt, dass H₂ die zelluläre Seneszenz sowie die Expression von p16 und p21 in anderen ROS-induzierten zellulären Seneszenzmodellen unterdrückt, was die Ergebnisse unserer Studie unterstützt [13 , 14 , 15 , 16]. H₂ reduzierte die Spiegel anderer intrazellulärer ROS, obwohl es ein OH-spezifischer Fänger ist."
- "Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass H₂ist ein vielversprechendes Molekül zur Unterdrückung zellulärer Alterskrankheiten und kann Auswirkungen auf die Bekämpfung geriatrischer Erkrankungen haben. Daher kann die Erhöhung der H₂ -Produktion durch Darmbakterien unter Verwendung von MAC mit hoher Wahrscheinlichkeit die durch Cyto OH induzierte zelluläre Seneszenz unterdrücken und die individuelle Alterung hemmen."

