

4200 ALT [m]

2500 ALT [m]

FORSCHUNGSSTAND DER INTERVALL-HYPOXIE UND INTERVALL- HYPOXIE-HYPEROXIE THERAPIE

Intervall-Hypoxie (IHT) und Intervall-Hypoxie-Hyperoxie Therapie (IHHT) als effiziente, risikoarme physikalische Methoden in der Prävention, Behandlung und Rehabilitation chronischer Erkrankungen.



INTERHYPOX

Internationale Hypoxie-Hyperoxie
Gesellschaft e.V.

WISSENSCHAFTLICHER EXPERTE UND AUTOR DR. MED. EGOR EGOROV



Dr. med. Egor Egorov ist Privatarzt in Berlin.

1985 hat er das Medizinstudium in Vlodivostok (Fernost Russlands) absolviert und spezialisierte sich zunächst in der Inneren Medizin.

Nach seiner Promotion im Jahre 1989 verließ er die Sowjet Union und lebte kurz in der Schweiz. Er zog dann im September 1990 an die Nordsee, nach Wilhelmshaven.

Schon damals, in Russland, war ihm klar, dass eine moderne Kassenmedizin keinen Spaß machen würde, da er früh genug verstanden hatte: mit Pillen oder mit Spritzen können wir keine chronischen Krankheiten heilen. Somit hatte er das Fach gewechselt und wurde in Deutschland Facharzt für Anästhesie.

Sein Interesse nach Ganzheitlichkeit wurde durch die Ausübung seiner Tätigkeit als Facharzt für Anästhesie nicht gestillt, somit hat er angefangen, sich in der biologischen, ganzheitlichen Medizin weiterzubilden.

Im Jahre 2000 verließ er seine angekündigte Stelle im Krankenhaus auf eigenen Wunsch und begann seine berufliche Selbstständigkeit.

Zuerst führte er Anästhesien bei ambulanten Operationen durch. 2003 hat er eine der ersten privaten Sprechstunden für Männermedizin in Norddeutschland eröffnet.

2005 folgte der Umzug nach Berlin, Eröffnung einer Privatpraxis für ganzheitliche, biologische Medizin „Institut IPAM“. Diese Praxis eröffnete er zu-

sammen mit Herrn Dr. med. Dipl. Biol. Bernd-M. Löffler. Ihr hauptsächliches Interesse galt damals einer fundierten biologischen Medizin, der Anwendung orthomolekularer Präparate und später – der mitochondrialen Medizin.

Im Laufe der Zeit haben sich Herr Dr. B.-M. Löffler und er zum Teil unterschiedlich spezialisiert. Dr. Egorov begeisterte sich für ganzheitliche Ästhetik. Die Basis ihrer medizinischen Tätigkeit blieb gleich – die Ganzheitlichkeit. Seit 2015 betreiben sie beide eigene Praxen in Berlin.

2009 ist er über eine physikalische Methode „gestolpert“, die ihren Ursprung zwar in der UdSSR hatte, ihm bisher aber nicht bekannt war. Das war IHT – Intervall-Hypoxie-Training. Es sollte in den Jahren danach zum Schwerpunkt seiner medizinischen und geschäftlichen Tätigkeit werden.

2010 wurde die Cellgym Technologies GmbH gegründet. Das Ziel war – Mediziner in Europa in dieser effizienten, natürlichen Methode der mitochondrialen Wiederherstellung auszubilden, Studien in diesem Bereich zu unterstützen und neue Geräte dafür zu entwickeln und zu bauen.

2014 hat er die Geschäftsführung der Cellgym übernommen und aufgrund hoher Intensität der Aufgaben seine ärztliche Praxis 2016-2019 auf „Sparflamme“ betrieben.

Neue Ausrichtung und seine neuen Projekte führten zu „Wiedereröffnung“ der ärztlichen Privatpraxis in Ber-

lin-Grunewald. Der Praxis angeschlossen ist eine Cellgym „Atemlounge“, wo es möglich ist, diese Anwendung, das individualisierte Höhentherapie, IHT, zur Wiederherstellung der Gesundheit in einer entspannten Atmosphäre zu nutzen.

Außerdem beschäftigt er sich nach wie vor mit der Unterstützung der Studien in diesem Bereich und ist als Ausbilder auf diesem Gebiet weltweit tätig. Regelmäßig nimmt er als Referent an den Seminaren, Kongressen und Symposien zu diesem Thema teil und bietet eine Reihe an live Webinaren.

Sein erklärtes Ziel ist es, dass jeder Mediziner über trainierende Wirkung der Hypoxie informiert ist und diese effiziente Methode in seiner Praxis, unabhängig vom Fach, integrieren kann. In seiner Praxis ist es jetzt schon der Alltag.

MITGLIEDSCHAFTEN

- Forum Orthomolekulare Medizin
- Deutsche Gesellschaft für präventive Medizin
- German Society for AntiAging Medizin
- American Association for AntiAging Medizin
- Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin Boppard-Hamm
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin



INTERHYPOX
Internationale Hypoxie-Hyperoxie
Gesellschaft e.V.

Als Erstes wird die historische Entwicklung der Methode erläutert und deren technische Durchführung beschrieben. Es folgen die Ausführungen über die physiologischen und molekulargenetischen Mechanismen der intermittierenden Hypoxie und die klinischen Indikationen zu ihrer Anwendung.

Eine Literaturübersicht im Anhang, die die wissenschaftliche Basis für diesen Artikel darstellt, wird Ihnen helfen, falls Sie Ihr Wissen über die Methode vertiefen wollen.

GESCHICHTLICHE AUSFÜHRUNGEN

Lange bevor der Sauerstoff entdeckt wurde und ein streng wissenschaftlicher Ansatz zur Untersuchung hypoxischer Zustände des menschlichen Körpers und der Tiere eingeführt wurde, gab es bereits Berichte von Reisenden, Militärs und Philosophen über das außergewöhnliche menschliche Verhalten und die Verschlechterung der Gesundheit in den Bergen. Es wurde ein besonderer Zustand des menschlichen Körpers während der Gebirgsübergänge beschrieben, der später als „Seekrankheit am Land“, „Damgari“ in Zentralasien, „Bischkakava“ („giftige Luft“), „Ladag“ („durch die Hölle gehen“) im Himalaya, „Puna“ in Mexiko, „Bergkrankheit“ im englischsprachigen und „maleur de montagne“ im französischsprachigen Raum bekannt wurde.

Die therapeutische Wirkung hypoxischer Luft ist seit dem frühen Mittelalter bekannt. Es gibt überlieferte Berichte osteuropäischer Bergvölker, die ihre asthmakranken Kinder zur Behandlung in höher gelegene Bergregionen gebracht haben und damit einen Therapieerfolg erzielen konnten. Weitere Berichte über therapeutische Wirkungen sind auch aus ukrainischen Klöstern des späten Mittelalters überliefert.

Die Wissenschaft von der Hypoxie ist vielfältig. Sie umfasst vergleichende, altersbedingte, alpi-



Abb. 1: Schon seit dem Mittelalter nutzten osteuropäische Bergvölker die hypoxische Luft in den höheren Bergregionen zur Therapie von asthmakranken Kindern. Das wurde durch überlieferte Berichte bekannt.

ne, spezielle und klinische Physiologie hypoxischer Zustände. Obwohl Sauerstoff erst vor 240 Jahren entdeckt wurde, waren die Voraussetzungen für die Entwicklung der Wissenschaft des Sauerstoffmangels die Ergebnisse jahrhundertalter Forschungen von Wissenschaftlern, die noch keinen Sauerstoff kannten.

Interessanterweise konzentrierte sich die Forschung über die Hypoxie nach dem Ende des 1. Weltkrieges auf das Gebiet der damaligen Sowjetunion. Die ersten überlieferten Publikationen aus den USA stammen von 1945. Während sich die Forschung in der damaligen UDSSR mit den positiven (konstruktiven) Wirkungen von intermittierender Hypoxie beschäftigte, beschäftigte sich die Forschung in den westlichen Ländern hauptsächlich auf die negativen (destruktiven) Folgen von Hypoxie auf den Organismus. Lediglich in der Sportmedizin wurden die positiven Ergebnisse von Höhentraining schon seit den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts auch in den westlichen Ländern erforscht.

In der Sportmedizin wurden die positiven Effekte des Höhentrainings bereits in den 60er Jahren in Ost und West genutzt.



Erst mit Ende des kalten Krieges änderte sich die Situation und es kam zu intensivem Austausch und Kooperation von Wissenschaftlern aus Ost und West. Seit dieser Zeit publizieren die russischen und ukrainischen Kollegen auch in englischer Sprache, leider bleiben uns weiterhin ausgezeichnete wissenschaftliche Berichte aus der Zeit davor zum Teil verborgen, da sie in russischer Sprache verfasst sind. Jedoch hat die IHT/IHHT Forschung in den vergangenen drei Jahrzehnten eine derartige Dynamik entwickelt, die sich in mehreren hundert themenbezogenen Publikationen pro Jahr ausdrückt, so dass auch

Eine wichtige Begrifflichkeit gilt es noch zu klären, da in den verschiedenen Studien von Intermittierender Hypoxie gesprochen wird; dabei gilt es zu unterscheiden zwischen der krankmachenden periodischen Hypoxie, wie bei einem Obstruktiven Schlaf Apnoe Syndrom (OSA) und einer trainierenden, heilenden Intervall Hypoxie im Sinne eines adaptiven Trainings.

für zukünftige experimentelle und klinische Forschung genügend Datenmaterial zur Verfügung steht. Im Übrigen sind die wichtigsten Lehrbücher und Monografien zur Hypoxie als medizinische Therapie entweder auf Russisch oder im Englischen als ukrainisch-amerikanische Koproduktionen zu erhalten.

Wie sie im Folgenden sehen werden ist es aber vor allem die rasante Entwicklung der Molekularbiologie und Genetik in den vergangenen drei Jahrzehnten, die zu einem tiefen und fundamentalen Verständnis von der Anpassung des menschlichen Organismus an Hypoxie und der damit verbundenen physiologischen und biochemischen Prozesse geführt hat.

Außerdem wird in den letzten 15-20 Jahren eine erweiterte Möglichkeit der normobaren (unter normalen Luftdruck Bedingungen) Intervall-Hypoxie angewendet: Intervall-Hypoxie-Hyperoxie Variante. Es bedeutet, dass in der Reoxygenierungsphase anstatt der Atemluft mit 20,9% Sauerstoff eine Sauerstoffangereicherte Luft eingeatmet wird. Der wesentliche molekulare Anpassungs- und Therapieeffekt beruht auf der Hypoxie und die meisten Studien sind mit Hypoxie im Wechsel mit Normoxie, also Raumluft, durchgeführt worden.

Es hat sich aber gezeigt, dass die Kombination aus Hypoxie und Hyperoxie zu einem schnelleren Abbau des HIF-1- α (siehe Seite 8), einer verbesserten Antioxidantien Synthese, und damit zu einer Vermeidung unerwünschter Hypoxie Effekte kommt. Außerdem verkürzt sich die Therapiezeit und die Regeneration erfolgt schneller.

METHODIK UND ANWENDUNG

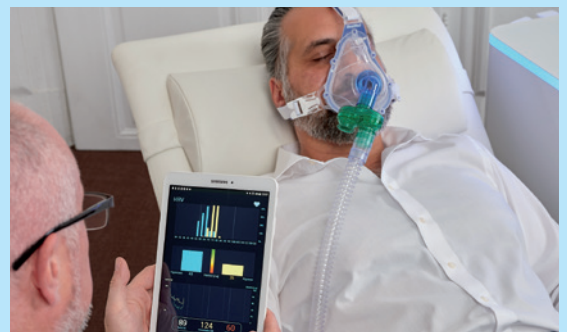


Abb. 2: Die Therapie erfolgt bequem im Sitzen bzw. in halbliegender Position und der Patient atmet über eine Maske die normobare hypoxische Luft im Wechsel mit normoxischer (Sauerstoff Konzentration von 20,9%) oder hyperoxischer (Sauerstoff Konzentration von 25 bis 40%) Luft ein.

Das Therapie- bzw. Trainingsgerät benötigt keine Sauerstoffflasche. Mittels in der Sauerstofftechnik etabliertes Verfahren wird der Raumluft der Sauerstoff entzogen bzw. die Luft wird mit Sauerstoff angereichert.

Es handelt sich also um eine nicht-pharmakologische, physikalische Methode, die über eine Adaptation an die Hypoxie zur Verbesserung funktioneller Ressourcen gesunder Personen und zur Beschleunigung der Rehabilitation und zellulären Regeneration bei Patienten mit verschiedenen chronisch degenerativen Erkrankungen.



Zum Erreichen des therapeutischen Effekts atmen die Patienten im Intervall Luft mit einem Sauerstoffgehalt von 9% bis 18% in der hypoxischen Phase und 25-36% in der hyperoxischen. Falls die IHT-Variante angewendet wird, atmet der Patient in der Reoxygenierungsphase Normoxische Luft mit Sauerstoff Konzentration von 20,9%.

Die automatische Umschaltung zwischen den hypoxischen und hyperoxischen (bzw. normoxischen) Luftgemischen wird von der Software gesteuert. Außerdem werden die Vitalparameter des Patienten kontinuierlich während der Sitzung überwacht: SpO₂, Puls, RMSSD, Atemminutenvolumen (optional).

Eine Sitzung umfasst 4-5 Hypoxie/Hyperoxie- bzw. Hypoxie-Normoxie Zyklen von in der Regel jeweils 3-6 Minuten Länge.

Die Intensität der Hypoxie richtet sich nach dem gesundheitlichen Zustand des Patienten und nach der individuellen Hypoxie Toleranz, die vorher in einem Hypoxie Test ermittelt wird. Hierbei wird der O₂ Gehalt der eingeatmeten Luft schrittweise alle 2-3 Minuten um ein halbes Prozent abgesenkt, bis anhand der Sauerstoffsättigung der therapeutische Bereich (individuelle initiale Sauerstoffkonzentration in der Atemluft für das Training) identifiziert werden konnte. Die kontinuierliche Aufzeichnung der peripheren Sauerstoffsättigung ist zugleich eine Sicherheitskontrolle.

Eine weitere Sicherheit bei der Intervall-Hypoxie-Training ist das Festlegen einer sogenannten Safety Cut-Off Grenze (Sicherheitsgrenze). Sollte die periphere Sättigung aus medizinischen oder technischen Gründen unterhalb dieses Wertes fallen, schaltet das Gerät automatisch in den Hyperoxie- Modus. Im Laufe der 4-6-wöchigen Behandlung kommt es zu einer systemischen und längerfristigen Anpassung an die Hypoxie (hypoxische Präkonditionierung) und damit zu den gewünschten therapeutischen Effekten.

Während der Therapie sind die Patienten in der Regel sehr entspannt und erreichen teilweise meditative Zustände. Es hat sich hier der Begriff „induzierte Meditation“ eingeprägt.

In der Zeit, in der sich der Patient in seiner Position bequem ausruht, durchlaufen dessen Zellen und Mitochondrien mehrere Oszillationen von PO₂-Veränderungen, welche ähnlich, jedoch intensiver jenen sind, die man in einem Körper während starker physischer Belastung findet.

Im Gegensatz zu verschiedenen physischen Trainingseinheiten ist IHT/ IHHT körperlich nicht anstrengend und stellt keine Gefahr für den Patienten dar. Gleichzeitig sind deren vorteilhafte zelluläre und systemische Effekte ausgeprägter.

ZELLULÄRE UND MOLEKULAR-GENETISCHE MECHANISMEN:

Die Sauerstoffhomöostase bei Säugetieren ist stark reglementiert, weil es notwendig ist, die Sauerstoffkonzentration für den Ablauf von Sauerstoffabhängigen molekular-biologischen Prozesse auf einem physiologischen Niveau zu halten und gleichzeitig die Bildung der aktiven Formen von Sauerstoff (ROS) zu minimieren, um die oxidativen Schaden der biologischen Makromoleküle vorzubeugen.

In einem Hypoxie Zustand, in dem der Sauerstoffbedarf signifikant das Sauerstoffangebot im Körper übersteigt, beginnt eine komplexe physiologische Antwortreaktion, dabei erhöht sich die Sauerstoff Bluttransportkapazität, es treten Veränderungen im Zellstoffwechsel, die ATP-Synthese in Glykolyse-Reaktionen werden intensiviert usw. Zelluläre Adaptationsmechanismen an die Hypoxie sind sehr elementar und tiefgreifend in unserem genetischen Code verankert. Hypoxie-induzierbarer Faktor 1 (HIF-1) ist Schlüsselregulator bei der Entwicklung der Transkription-Reaktion auf hypoxische Effekte. Darüber hinaus ist dieser Faktor an der Pathophysiologie vieler menschlicher Krankheiten beteiligt, einschließlich Krebs, Myokardinfarkt, Ischämie und Präeklampsie.



Hier ist es wichtig anzumerken, dass in über fünfzig Jahren klinischer Anwendung der IHT/IHHT keine Tumorentstehung im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Methode beschrieben worden ist.

Im Gegenteil, eine chronische, unregelmäßige Hypoxie, wie bei Schlaf Apnoe Syndrom, kann negative Folgen für den Organismus haben.

Bei der geregelten, individuell dosierten, trainierenden Intervall-Hypoxie- und insbesondere bei der Intervall-Hypoxie-Hyperoxie-Therapie dagegen wird in der hyperoxischen Phase das HIF 1- α Protein sehr schnell degradiert, so dass negative Folgen für den Organismus ausbleiben.

Intermittierende Hypoxie wird im Allgemeinen, vor allem in der Lungen- und Schlafmedizin, als Hochrisiko-Ereignis wahrgenommen, weil man davon ausgeht, dass es zu negativen, pathologischen Ereignissen in kardiovaskulären, respiratorischen, neurologischen und metabolischen Strukturen des Körpers kommt.

Und in der Tat: Unkontrollierte Hypoxie, z.B. bei der obstruktiven Schlafapnoe (OSA), führt über eine chemosensorisch vermittelte Aktivierung des Sympathikus zu arterieller Hypertension und erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Ischämisch bedingte Inflammation und Gewebsektrosen sind andere gefürchtete Komplikationen. Im Gegensatz dazu wurde den positiven therapeutischen Erfolgen der intermittierenden Hypoxie nicht genug Aufmerksamkeit geschenkt, hauptsächlich wohl deswegen, weil nicht klar genug verstanden wurde, dass das Ergebnis des Hypoxie Trainings im Wesentlichen von der verabreichten Dosis abhängt. Wie es schon Paracelsus postulierte: „Nichts ist Heilmittel und nichts ist Gift. Nur die Dosis macht es“. Somit fußt das Intervall-Hypoxie-Training auf dem Phänomen der Hormesis: kleinere Dosen eines potenziellen Gifts machen unser Organismus gegenüber diesem Gift resistent.

Das bedeutet, dass die biologische Antwort des Organismus auf intermittierende Hypoxie sei es adaptiv oder maladaptiv, von der Intensität und Frequenz der Hypoxie, der Dauer der Exposition, vor allem aber vom Timing und Muster der Sauerstoffsättigungs- und Aufsättigungszyklen des Hämoglobins abhängt.

Als Konsequenz aus diesen Ergebnissen ist eine Vielzahl von verschiedenen Protokollen des Hypoxie Trainings ausprobiert und entwickelt und auf ihre physiologische Reaktion untersucht worden. Eine zu niedrige Intensität etwa liefert keinen ausreichenden Stimulus zur Mobilisierung adaptiver Mechanismen, währenddessen starke und langanhaltende Exposition von Hypoxie im Organismus gefährdende pathologische Reaktionen hervorruft.

Die destruktive, schädigende Wirkung von Hypoxie wird nicht direkt durch einen niedrigen PO_2 -Level verursacht, sondern durch die Folgen seiner Abnahme auf die Werte unter der kritischen Grenze: die Akkumulation von unteroxidierten Produkten und die Abnahme der ATP-Synthese, der Hauptquelle biologischer Energie; das Verschieben des Säure-Basen-Gleichgewichts Richtung Säuren (metabolische Azidose); Anreicherung von Adenosin-di-(ADP), Adenosin-mono-(AMP)-phosphaten, cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP); Störungen des Ionengleichgewichts; Störungen des Membranpotentials und der Membranpermeabilität; Funktionsstörung von $Na^+ - K^+ -$ und $Ca^{++} - Mg^{++} -$ Pumpen; strukturelle Veränderungen in Mitochondrien, Zellmembranen, in anderen Zellorganellen und in den Mikrozirkulationsgefäßen im Gewebe (perivaskuläres und perizelluläres Ödem). Die Abbauprodukte der Adenosindiphosphorsäure beschleunigen die anaerobe Glykolyse unter Bildung von Milchsäure - es entsteht eine Azidose. Bei Störungen der reibungslosen Funktion der Atmungskette schädigen die angesammelten H^+ -Ionen die Mem-

Es ist wissenschaftlich belegt, dass weit über 100 genetische Prozesse direkt oder indirekt durch HIF kontrolliert und reguliert werden, wobei einige davon eine entscheidende Rolle in der Regulation von Tumorzellen spielen.



branen der Mitochondrien. Der Übergang von H⁺-Ionen durch die Tubuli der aktiven Köpfe der Atmungskomplexe stoppt, Wasserstoff verbindet sich nicht mit Sauerstoff, die für die ATP-Synthese erforderliche Energiemenge nimmt ab, der Prozess der oxidativen Phosphorylierung wird gestört, ADP, AMP und cAMP reichern sich an. Letzteres stimuliert auch die anaerobe Glykolyse.

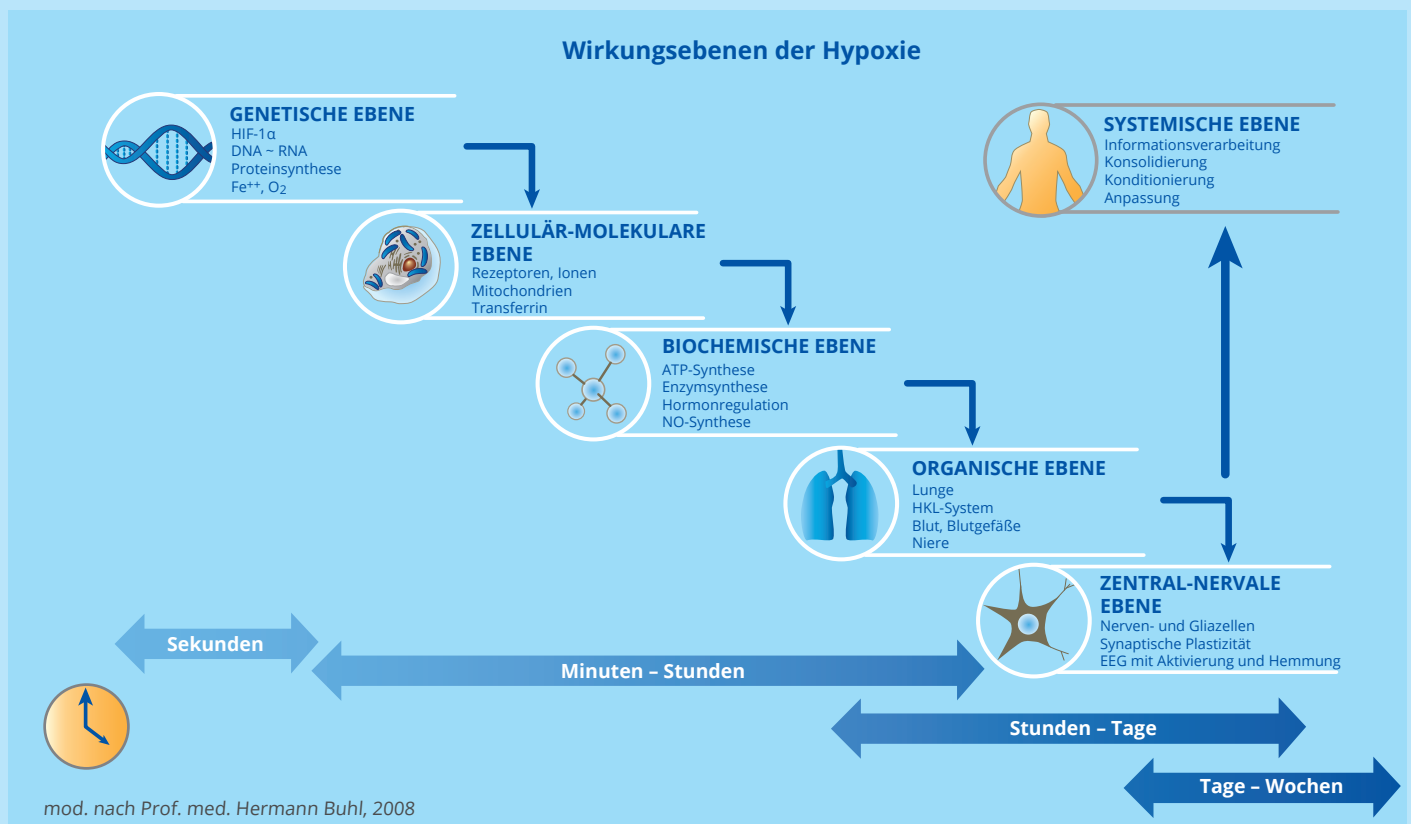
Betrachtet man die physiologische Sauerstoffbindungskurve, so stellt man fest, dass es bis zu einem Sauerstoffpartialdruck von ca. 50 mm Hg zu keinem nennenswerten Abfall der Sauerstoffsättigung kommt. Erst unterhalb dieser Grenze, die einem Luftsauerstoffgehalt von ca. 9–10% entspricht, kommt es dann sehr schnell zu einer Entsättigung des Hämoglobins und einer klinisch relevanten, dekompensierten Hypoxie mit Versagen der mitochondrialen ATP-Produktion

und den damit verbundenen negativen Konsequenzen für den Körper.

Der Verlauf der Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom O₂-Partialdruck deckt sich mit neueren Ergebnissen der Grundlagenforschung, so dass man schlussfolgern kann, dass Therapieschemata mit kurzzeitiger Hypoxie bis maximal 9–10 % Sauerstoffgehalt, begrenzten Intervallen und moderater Therapiehäufigkeit einen positiven Effekt erzielen und therapeutisch sicher angewandt werden können.

Unter hypoxischen Bedingungen wird das O₂-verbrauchende Abbau der Untereinheit des HIF-1 α durch Prolyl-Hydroxylase gehemmt, es kommt zur Anreicherung dieses Proteins, der Bildung aktiver HIF-Dimere und zur Aktivierung von Zielgenen. HIF 1- α kumuliert umgehend unter Hypoxie und wird genauso schnell unter Einfluss von Sauerstoff

Abb.3: Übersicht der Wirkungsebenen der Hypoxie.



abgebaut. Die Halbwertszeit im posthypoxischen Gewebe beträgt ca. 5 min, inklusive der Zeit, die der Sauerstoff zum diffundieren ins Gewebe benötigt. Im isolierten Gewebsmodell beträgt die Halbwertszeit nach Reoxygenierung <1 min. Bisher wurde kein Protein gefunden, das eine kürzere Halbwertszeit hat.

Somit wird deutlich, dass die Therapie mit Hypoxie/Hyperoxie in Bezug auf das Deaktivieren vom HIF-1- α sicherer sein soll als die reine Hypoxie.

HIF-1- α wurde in allen Metazoen Spezies gefunden, vom *Caenorhabditis elegans* bis zum *Homo sapiens*, und zwar in allen Zellen des Körpers. Dies ist ein Hinweis dafür, dass das Vorhandensein dieses Proteins ein essenzieller Adaptationsmechanismus in der Evolution der Metazoen war.

Kontrollierte Hypoxie führt zu einer Veränderung der Aktivität der Atmungskette in den Mitochondrien, jedoch ohne, dass es zu einer nennenswerten Reduktion der ATP-Produktion kommt, allerdings steigt die Menge der freien Superoxidanionen und damit der oxidative Stress. Ein durchaus gewünschter Effekt, der die antioxidativen Schutzsysteme des Körpers stärkt. Dieser Effekt scheint bei einem Protokoll mit Hypoxie/Hyperoxie noch ausgeprägter zu sein.

Ein entscheidender Pathomechanismus in der Genese der Mitochondrien Schädigung ist der unkontrollierte Calcium-Einstrom und die Veränderung der mitochondrial permeability transition pores (MPTP) an der inneren Mitochondrienmembran. Hier wirkt die IHT/IHHT protektiv und stabilisiert die Membran.

Zu den wichtigsten Genen, die durch HIF-1 α codiert werden, gehören Substanzen wie das Erythropoetin und die Wachstumsfaktoren der Angiogenese (VEGF), wodurch es zu einer deutlichen Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gewebe kommt.

Diese und andere Effekte führen zu einer verbesserten myokardialen Ischämie Toleranz und Schutz vor Ischämie induzierten Reperfusionsschäden.

Ebenso beinhaltet die Adaptation an Hypoxie die Regulation des Stickoxids (NO)-Synthese mit Korrektur der NO-Speicher und Hemmung einer Überproduktion von NO, die eine Bildung toxischer RNS (Nitrosativer Stress) zur Folge hat. Unter den möglichen NO-abhängigen Mechanismen der Anpassung an Hypoxie können die Einschränkung der Stressantwort, die Vasokonstriktion der Gehirn- und der Lungengefäße sowie die Aktivierung lokaler antioxidativer Abwehrsysteme eine Rolle spielen.

Stickstoffmonoxid begrenzt die Freisetzung von Stresshormonen und verbessert die Durchblutung von Organen, die eine adaptive Reaktion ausführen. Er ist an der Aktivierung von Genen des zellulären Abwehrsystems beteiligt: Hitzeschockproteine, antioxidative Enzyme, Prostaglandinsyntheseenzyme, HIF-1-Transkriptionsaktivierungsfaktoren.

Die Regulation der NO-Produktion ist nach I.Yu. Malyshev und E.B. Manukhina ein wichtiges Glied in dem Mechanismus, der die Reaktion des Körpers auf Hypoxie bestimmt: entweder die Entwicklung von Schäden oder die Bildung von Anpassung und Überleben. Im Stadium des Übergangs von der kurzfristigen zur langfristigen Adaptation treten, wenn eine selektive Anreicherung von Proteinen und die Bildung einer erhöhten Widerstandskraft des Körpers gegen Hypoxie möglich werden, Kreuz-Beziehungen zwischen NO und den zellulären Abwehrsystemen auf. Einerseits kann NO die Leistungsfähigkeit von Schutzsystemen erhöhen und so Zellen vor Schäden schützen, die durch Überladung mit Ca⁺⁺-Ionen, radikalische Prozesse, Proteindenaturierung und die Entwicklung von Apoptose verursacht werden. Andererseits können diese Systeme eine Überproduktion von NO verhin-

Kontrollierte Hypoxie kann die Apoptose geschädigter Zellen beschleunigen. Gleichzeitig ist eine gesteigerte mitochondriale Biogenese nachgewiesen worden.



dern und somit die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen Hypoxie weiter erhöhen.

Die vermehrte Bildung von Laktat aus Glukose unter Hypoxie ist unter dem Begriff Pasteur-Effekt lange bekannt. Hypoxie stimuliert die Funktion der Glykolyse Enzyme und die Laktatdehydrogenase. Die Folgen sind eine erhöhte anaerobe ATP-Synthese und schnellerer Laktatabbau zur Vermeidung von Azidosen.

Darüber hinaus führt die Aktivierung der Pyruvatdehydrogenasekinase 1 (PDK1) über eine Hemmung der Pyruvatdehydrogenase zu einer verminderten Acetyl-CoA-Bildung und damit zur Reduktion von Substrat für den Citratzyklus. Dieser Mechanismus beeinträchtigt primär nicht die oxidative Phosphorylierung in der Atmungskette, sondern es reduziert die Bildung der durch die Hypoxie vermehrt entstehenden freien Sauerstoffradikalen.

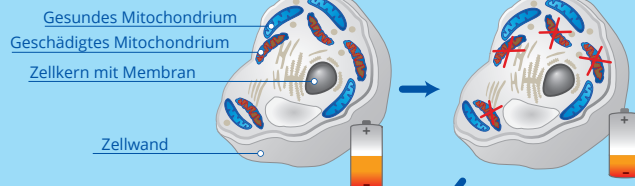
Ein weiterer positiver Einfluss auf den Glukosestoffwechsel ist die vermehrte Genexpression von insulinabhängigen Glut4-Glucosetransportern, die für die intrazelluläre Einschleusung von Glucose benötigt werden.

In einer Studie mit einem Intervall Hypoxie-Hyperoxie Regime bei Patienten mit metabolischem Syndrom konnte nicht nur eine signifikante Gewichtsreduktion, sondern auch eine Reduktion der Körperfettmasse, des Gesamtcholesterins inklusive des LDL und der Nüchternglukose erzielt werden. Gleichzeitig sanken der Blutdruck und die Ausdauerleistungsfähigkeit und die kognitiven Funktionen konnten verbessert werden.¹⁷⁾

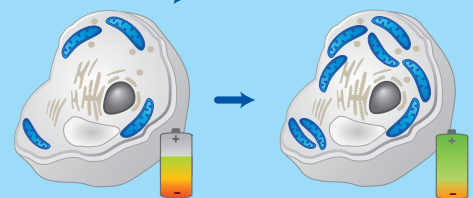
Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase sind die wichtigsten Antioxidantien, die der Organismus zum Schutz vor ROS und anderen oxidativen Prozessen benötigt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass kontrollierte Hypoxie die Synthese dieser Antioxidantien stimuliert. Hierdurch entsteht ein Trainingseffekt. Die Hypoxie induzierte ROS-Bildung setzt einen oxidativen

Verhalten der Mitochondrien unter IHHT

1. STUFE



2. STUFE



mod. nach Skulachev, 2001

Stressreiz, die Erhöhung der SOD- und Glutathionperoxidase Spiegel kann langfristig die Zellen vor oxidativer Schädigung schützen.

Mitochondriale Dysfunktionen mit reduzierter ATP-Produktion werden zunehmend als die wesentliche Ursache für zahlreiche chronische Erkrankungen vor allem im Nervensystem betrachtet, aber auch kardiovaskuläre, metabolische und Tumorerkrankungen sind durch ein Versagen der mitochondrialen ATP-Produktion gekennzeichnet.

Die kontrollierte Hypoxie induziert die Apoptose vor allem geschädigter Mitochondrien (Mitoptose nach Skulachev), während gesunde Mitochondrien repliziert werden und die Zellen mit Energie versorgen können. Dieses Verfahren ist einzigartig und neben den vielen genannten molekularen Mechanismen der wesentliche Grund für den Erfolg der Therapie, besonders in der Behandlung von ausgeprägten mitochondrialen Dysfunktionen, wie z.B. dem Chronic Fatigue Syndrom (CFS) oder kardiovaskulären Erkrankungen.

Abb. 4: Durch den temporären Sauerstoffentzug werden die beschädigten Mitochondrien in den Zellen eliminiert, die gesunden teilen sich jetzt besser und sorgen so für neue Energiezufuhr.

Durch intensive Forschungsarbeit ist es gelungen, die Balance zwischen toxischer und therapeutischer Dosis zu finden. Hierdurch sind wir mittlerweile in der Lage Therapieregime zu generieren, bei denen negative Folgen ausgeschlossen werden können.

Im Gegensatz dazu führt reine Sauerstoffgabe nicht zwangsläufig zu einer Verbesserung der mitochondrialen Funktion, da defekte Mitochondrien das Überangebot an Sauerstoff gar nicht nutzen können und der durch zu hohe O₂-Konzentrationen verursachte oxidative Stress womöglich doch eher destruktiv wirkt.

ANWENDUNG IN DER PRAXIS

Aus den oben genannten molekularen und genetischen Prozessen ergeben sich viele Indikationen für die Anwendung in der Praxis: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom, neurodegenerative Krankheiten, Asthma und COPD, psychovegetative und stressinduzierte Erkrankungen,

aber auch für Leistungssteigerung und Trainingssteuerung.

Kontraindikationen sind alle akuten Infektionen, akute Kopfschmerzen, Herzinfarkt oder Lungenembolie in den letzten 6 Monaten, instabile Stenokardie, Hypertone Krise, akutes Organversagen, Status asthmaticus, Schwangerschaft im ersten Trimester.

Zu relativen Kontraindikationen zählen alle chronischen Erkrankungen in fortgeschrittenen Stadien (z.B. Herzinsuffizienz NYHA III-IV, COPD Stadium III-IV usw.), Polyzytämie, Sichelzellanämie.

Tumorerkrankungen sind prinzipiell keine Kontraindikation, aufgrund fehlender klinischer Studien kann die Behandlung maligner Erkrankungen zurzeit nicht empfohlen werden.

Bei sachgemäßer Anwendung gibt es bis auf vereinzelt auftretende Kopfschmerzen und ein vorübergehendes Schwächegefühl (ähnlich wie nach intensiver körperlicher Belastung) keine Nebenwirkungen.

AUF EINEN BLICK

INDIKATIONEN:

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Diabetes mellitus Typ 2
- metabolisches Syndrom
- neurodegenerative Krankheiten
- Asthma und COPD
- psychovegetative Erkrankungen
- stressinduzierte Erkrankungen

KONTRAINDIKATIONEN:

- akute Infektionen
- akute Kopfschmerzen
- Herzinfarkt oder Lungenembolie
- instabile Stenokardie
- Hypertone Krise
- akutes Organversagen
- Status asthmaticus



LITERATURNACHWEIS

- 1) **Moderate intermittent hypoxia/hyperoxia: implication for correction of mitochondrial dysfunction.** Olga A. Gonchar*, Irina N. Mankovska (Department of Hypoxic States, Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, 01024 Kiev, Ukraine) Cent. Eur. J. Biol. • 7(5) • 2012 • 801-809 DOI: 10.2478/s 11535-012-0072-x
- 2) **Intermittent hypoxia: A low risk research tool with therapeutic value in humans.** Jason H. Mateika, Mohamad El-Chami, David Shaheen, Blake Ivers. JAppl Physiol (December 30, 2014).
- 3) **Role of protein kinases in cronic intermittent hypoxia-induced cardioprotection.** Frantisek Kolar, Frantisek Novak, Jan Neckar, Olga Novakova, Marketa Hlavackova, Bohuslav Ostada, Rene J. P. Musters Centre for Cardiovascular Research, Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic Faculty of Science, Charles University in Prague, Czech Republic Institute for Cardiovascular Research Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands
- 4) **β -adrenergic signaling and ROS: pivotal roles in intermittent, normobaric hypoxia-induced cardioprotection.** Robert T. Mallet, Myoung-Gwi Ryou, 1 Eugenia B. Manukhina, 2 H. Fred Downey Department of Integrative Physiology, University of North Texas Health Science Center Fort Worth, Texas 76107-2699, U.S.A. Institute of Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation
- 5) **ROS - sensing and ATP production under intermittent hypoxic - normoxic and hypoxic -hyperoxic training.** Serebrovskaya Z., Egorov. E, Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine, 2016
- 6) **Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease.** Eugenia B. Manukhina, H. Fred Downey, Xi-anrong Shi and Robert T. Mallet University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, TX 76107-2699, USA; Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow 125315, Russian Federation Corresponding author: Robert T Mallet.
- 7) **Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients.** Urike Bayer, Rudolf Likar, Georg Pinter, Haro Stettner, Susanne Demschar, Brigitte Trummer, Stefan Neuwersch, Oleg Glazachev, Martin Burtscher Department of Geriatrics, Klinikum Klagenfurt, Klagenfurt, Austria Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Klinikum Klagenfurt, Klagenfurt, Austria, Department of Statistics, Alpen-Adria University Klagenfurt, Klagenfurt, Austria, Research Centre, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, Department of Sport Science, Medical Section, University of Innsbruck, Innsbruck, Austria
- 8) **Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease.** Martin Burtscher, Otmar Pachinger, Igor Ehrenbourg, Gunther Mitterbauer, Martin Faulhaber, Reinhard Puhrling, Elena Tkatchouk. Department of Sport Science, Medical Section, University of Innsbruck, Forstenweg 185, 6020 Innsbruck, Austria Division of Cardiology, Internal Medicine, University of Innsbruck, Anichstrasse 35, 6020 Innsbruck, Austria Clinical Research Laboratory, Hypoxia Medical Academy, 3, Ivankovskoye shosse, 123367 Moscow, Russia Received 24 February 2003; received in revised form 22 July 2003; accepted 25 July 2003
- 9) **Hypoxia and Hyperoxia Affect Serum Angiogenic Regulators in T2DM Men during Cycling.** Brinkmann C1, Metten A1, Scriba P1, Tagarakis CV1, Wahl P2, Latsch J3, Brixius K1, Bloch W1. Int. Sports Med. 2017 Feb;38(2):92-98. doi: 10.1055/s-0042-116823. Epub 2017 Jan 9.
- 10) **Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression.** Tetiana V. Serebrovskaya, Alla G Portnychenko, Tetiana I Drevytska, Vladimir I Portnychenko, Lei Xi, Egor Egorov, Anna V Gavalko, Svitlana Naskalova, Valentina Chizhova and Valeriy B Shatylo.
- 11) **Serebrovskaya TV. Intermittent Hypoxia Research in the Former Soviet Union and the Commonwealth of Independent States (CIS): History and Review of the Concept and Selected Applications.** High Altitude Medicine & Biology, 2002, 3(2): 205-221.
- 12) **Intermittent Hypoxia and Health: From Evolutionary Aspects to Mitochondria Rejuvenation.** In: INTERMITTENT HYPOXIA AND HUMAN DISEASES. Prokopov, A. Casa editrice: Lei Xi, Serebrovskaya T. V. Springer. 2012. Parte 4, pag. 253-269
- 13) **Probable impact of age and hypoxia on proliferation and microRNA expression profile of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells.** Mohd Ali et al. (2016), Peer J 4:e1536; DOI 10.7717/peerj.1536
- 14) **Use of Intermittent Normobaric Hypoxia Trainings in Elderly People.** Oleg V. Korkushko et al. In: Lei Xi & Tatiana V. Serebrovskaya (Eds). Intermittent Hypoxia and Human Diseases / Springer, UK, 2012, Chapter 28, p. 565-576.
- 15) **Hypoxia-hyperoxia adaptation and increased exercise capacity in patients with coronary heart disease. Cardiovascular therapy and prophylactics.** Glazachev O. S. et al. 2014; 13,1 (Articolo in lingua russa).
- 16) **Therapeutic use of exercising in hypoxia: promises and limitations.** Millet, G.P., Debevec, T., Brocherie, F., Malatesta, D., and Girard, O. (2016). Front. Physiol. 7:224. doi:10.3389/fphys.2016.00224.
- 17) **Optimization of Clinical Application of Interval Hypoxic Training. Biomedical Engineering (2013) Vol. 47, No. 3, September, pp. 134- 137.** Glazachev OS. (translated from Meditsinskaya Tekhnika, Vol. 47, No. 3, May-Jun. 2013, pp. 21-24). 2. Glazachev O, Kopylov P., Susta D., Dudnik E. and Zagaynaya E. (2017) Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. Clin Cardiol. 40:370-376. <https://doi.org/10.1002/clc.22670>



ZUSAMMENFASSUNG

Die Intervall-Hypoxie- und Intervall-Hypoxie-Hyperoxie Therapie ist ein extrem nebenwirkungsarmes, effektives, in zahlreichen wissenschaftlichen Studien bestätigtes, etabliertes, inzwischen weltweit über vier Millionen Mal angewendetes physikalisches Therapieverfahren zur Regeneration zellulärer Strukturen, insbesondere der Mitochondrien.

Die vielfältige, genetisch verankerte positive Beeinflussung elementarer Stoffwechselprozesse sowie die protektiven und adaptiven Mechanismen eröffnen neue Möglichkeiten in der Prävention und Therapie der relevantesten chronischen Erkrankungen.

Sie ist ohne Einschränkung mit allen anderen bekannten pharmakologischen, interventionellen, physikalischen und nicht-medikamentösen Therapien kombinierbar und ist somit eine deutliche Bereicherung für die Bewältigung der großen gesundheitlichen Herausforderungen unserer Zeit.

POWERED BY

CELLGYM[®]
BE ON AIR



INTERHYPOX

Internationale Hypoxie-Hyperoxie
Gesellschaft e.V.

Meitnerstrasse 4
D-48432 Rheine
Tel. +49 (0)5971 – 80 82 823
info@interhypox.org
www.interhypox.org

5300 ALT [m]

3050 ALT [m]

2500 ALT [m]