

Prof. Dr. med. Martin Burtscher

Institut für Sportwissenschaften der Universität Innsbruck, Innsbruck

# Intermittierende Hypoxie: Höhenvorbereitung, Training, Therapie

## Zusammenfassung

Unter intermittierender Hypoxie (IH) wird die wiederholte Sauerstoffmangelaussetzung, unterbrochen von normoxischen Phasen, verstanden. Der Sauerstoffmangel kann durch natürlichen Höhengenaufenthalt, durch Aufenthalt in hypobaren oder hypoxischen normobaren Kammern oder durch Atmung eines Sauerstoffmangelgemisches über eine Maske erzeugt werden.

Es wurde mehrfach berichtet, dass IH erfolgreich zur Leistungssteigerung, zur Höhengenaufbereitung sowie zur Prävention und Therapie verschiedener Erkrankungen eingesetzt wurde. IH ist charakterisiert durch eine Zunahme der Ventilation in Hypoxie, durch Adaptation des hämatopoietischen und Herzkreislauf-Systems, durch verbesserte Sauerstoffversorgung der Gewebe, eine Optimierung der Sauerstoffausnutzung und eine Funktionsverbesserung des Immunsystems. Basierend auf den berichteten IH-Effekten können zumindest 5 IH-Protokolle unterschieden werden:

1. Kurze Zyklen mit 30–90 s Hypoxie für 7–8 Stunden pro Tag über Wochen bis Jahre
2. IH in Ruhe mit einer Zyklusdauer von 2–10 min für 1–2 Stunden pro Tag über 2–4 Wochen
3. 1–2 Stunden Hypoxie in Ruhe pro Tag für 5 Tage
4. IH in Ruhe für mehr als 90 min (bis Stunden) pro Tag über 2–6 Wochen
5. IH mit Belastung für 30 min bis 2 Stunden pro Tag über 2–6 Wochen

Die unterschiedenen Protokolle scheinen auch in Abhängigkeit des Gesundheits- und Trainingszustandes unterschiedliche Effekte hervorzurufen.

### Schlüsselwörter:

intermittierende Hypoxie, Adaptation, Leistungsfähigkeit, Training, Therapie

## Abstract

Intermittent hypoxia (IH) is defined as repeated episodes of hypoxia interspersed with normoxic periods. Hypoxic episodes are created by exposure to natural high altitude, sojourns in hypobaric chambers or by breathing hypoxic gas mixtures in normobaric conditions.

IH has been suggested to improve exercise performance, to acclimatize before going to high altitude or for prevention and treatment of various illnesses. IH is characterised by a progressive increase in ventilation, adaptations of the haematopoietic and cardio-circulatory systems, to enhance oxygen delivery to the tissues, and alterations on the tissue level to optimise the utilisation of oxygen, and to improve immune system functions. Based on the reported IH-effects at least 5 IH protocols can be distinguished:

1. Short cycles of 30–90 s hypoxia for 7–8 hours per day over weeks to years
2. IH at rest with a cycle length of 2–10 min for 1–2 hours per day over 2–4 weeks
3. 1–2 hours hypoxia at rest per day for 5 days
4. IH at rest for more than 90 min (to hours) per day over 2–6 weeks
5. IH with exercise for 30 min to 2 hours per day over 2–6 weeks

The various types of IH protocols seem to evoke different adaptation effects also depending on the health and training state.

### Key words:

intermittent hypoxia, adaptations, exercise performance, training, therapy

Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie» 53 (2), 61–67, 2005

## Definition

Unter intermittierender Hypoxie (IH) wird die wiederholte Sauerstoffmangelaussetzung, unterbrochen von normoxischen Phasen, verstanden. Der Sauerstoffmangel kann durch natürlichen Höhengenaufenthalt, durch Aufenthalt in hypobaren oder hypoxischen normobaren Kammern oder durch Atmung eines Sauerstoffmangelgemisches über eine Maske erzeugt werden. Dauer, Intensität und Wiederholungszahl der Sauerstoffmangelperioden und Dauer der dazwischen liegenden normoxischen Phasen können beliebig variiert werden [1]. Auch wenn feststeht, dass jede Hypoxieexposition adaptive Effekte hervorruft, so ist vielfach noch unklar, welches Protokoll welche Effekte bei welchen Personen bewirkt [1, 2]. Es wird daher in den nachfolgenden Ausführungen versucht, eine repräsentative Auswahl mehrfach untersuchter IH-Protokolle und der durch diese hervorgerufenen physiologischen und pathophysiologischen Adaptationseffekte darzustellen.

## Protokollabhängige Effekte

Basierend auf spezifischen Hypoxiereaktionen werden (vereinfacht) 5 IH-Protokolle unterschieden:

1. Sinusoidale Zyklen mit 30–90 Sekunden dauernden hypoxischen Phasen über 7–8 Stunden pro Tag über mehrere Wochen (Monate, Jahre)
2. IH in Ruhe mit einer Zyklusdauer von 2–10 Minuten für 1–2 Stunden pro Tag über 2–4 Wochen
3. 1- bis 2-stündige Hypoxie in Ruhe pro Tag über 5 Tage
4. IH in Ruhe für mehr als 90 min (bis Stunden) pro Tag oder jeden 2. Tag über 2–6 Wochen
5. IH mit Belastung für 30 min bis 2 Stunden pro Tag oder jeden 2. Tag über 2–6 Wochen

### 1. Sinusoidale Zyklen mit 30–90 Sekunden dauernden hypoxischen Phasen über 7–8 Stunden pro Tag über mehrere Wochen (Monate, Jahre)

Diese Form der IH tritt bei Personen mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) auf, charakterisiert durch wiederholte Obstruktion der oberen Luftwege während des Schlafes. Im Unterschied zu den anderen IH-Protokollen treten dabei Hypoxie und Hyperkapnie gleichzeitig auf [3]. Wie auch bei den anderen Formen der IH entwickelt sich bei den Patienten mit OSA, zumindest im Anfangsstadium der Atemstörung, eine gesteigerte Atemantwort auf Hypoxie [2]. Dies kann als Adaptation verstanden werden, um der Hypoxie entgegenzuwirken. Allerdings treten mit zunehmender Dauer des Bestehens dieser Atemstörung negative Auswirkungen auf, unter denen besonders Bluthochdruck zu erwähnen ist, der eng mit einer Erhöhung des Sympathikotonus in Zusammenhang steht [4]. Als möglicher Ort der Adaptation kommt die sympatho-exzitatorische Region der rostralen ventrolateralen Medulla in Frage, deren Neurone sensitiv auf Hypoxie reagieren [5]. Dieses Beispiel zeigt, dass bei chronischer IH negative Effekte auftreten können, die bei den zeitlich begrenzten IH-Formen nicht beobachtet werden. Von zukünftiger Forschung wird daher besonders erwartet, dass jene Grenzen aufgezeigt werden, wo IH mit reversiblen oder gar irreversiblen negativen Folgen verbunden ist.

### 2. IH in Ruhe mit einer Zyklusdauer von 2–10 Minuten für 1–2 Stunden pro Tag über 2–4 Wochen

Russische Ärzte setzen diese Form der IH seit vielen Jahren besonders zu therapeutischen Zwecken ein [6, 7, 8]. Erfolge werden u.a. bei der Behandlung von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) [9] und Asthma [10], bei Bluthochdruck [11], Herz-Rhythmusstörungen [12], Diabetes mellitus [13], Morbus Parkinson [14], atopischer Dermatitis [15] und psychischen Erkrankungen [16, 17] berichtet.

Wir konnten nach einer 3-wöchigen Anwendung dieses IH-Protokolls (3–5 Perioden 3–5/3 min Hypoxie/Normoxie 5-mal pro Woche;  $\text{FiO}_2$ : 14–10%) eine gesteigerte Belastungstoleranz am Fahrradergometer bei älteren, untrainierten Menschen mit und ohne vorangegangenen Herzinfarkt beobachten [18]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (–3%) war bei den Personen nach IH-Training die maximale Sauerstoffaufnahme um 6,2% gesteigert ( $p < 0,001$ ). Diese Steigerung war mit einer (geringfügig) erhöhten Hämoglobinkonzentration und einer verminderten Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung bei Belastung verbunden. Bei submaximaler Belastung (1 Watt/kg) waren Herzfrequenz, Blutdruck, Laktatkonzentration und subjektives Belastungsempfinden signifikant vermindert (Abb. 1). Personen mit und ohne vorangegangenen Herzinfarkt zeigten ähnliche IH-Effekte.

Ob diese kurzzeitigen IH-Expositionen jedoch zur Leistungssteigerung bei Athleten führen können, ist noch relativ wenig untersucht und wird kontrovers diskutiert [19, 20, 21].

Kolchinskaya berichtete schon 1993 über positive Effekte eines IH-Trainings auf die Ausdauerleistung bei gut trainierten Sportlern. 111 Athleten verschiedener Sportarten absolvierten ein 14-tägiges IH-Training. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (108 Athleten) bewirkte das IH-Training eine Verbesserung der maximalen Ausdauerleistung als auch der Arbeitsökonomie [19].

Zur gleichen Zeit stellten auch Savchenko und Yugai Verbesserungen der Ausdauerleistungsfähigkeit nach einem 14-tägigen IH-Training fest [20]. 11 trainierte Volleyball-Spieler steigerten ihre Gesamtarbeit am Fahrradergometer um 36%. Bei vergleichbaren submaximalen Belastungen wiesen sie eine um 10% verbesserte Arbeitsökonomie auf. Bei dieser Belastungsintensität waren das Atemminutenvolumen um 9% und die Herzfrequenz um 6% nach dem IH-Training reduziert. Die Kontrollgruppe zeigte keine Veränderungen.

Im Gegensatz dazu fanden Julian et al. keine Beeinflussung der Leistungsfähigkeit (maximale Sauerstoffaufnahme, 3000-m-Lauf, Bewegungsökonomie) oder der Erythropoese nach einem

ähnlichen IH-Protokoll über 4 Wochen. Jeweils 7 hochtrainierte Läufer absolvierten ein IH-Training (5/5 min Hypoxie/Normoxie über 70 min pro Tag, 5 mal pro Woche; 12%  $\text{FiO}_2$  in der 1. Woche, 11%  $\text{FiO}_2$  in der 2. Woche, 10%  $\text{FiO}_2$  in der 3. und 4. Woche) oder führten dasselbe Atemprogramm bei Normoxie durch [21].

Diesen Untersuchungsergebnissen zufolge könnte vermutet werden, dass bei untrainierten Personen und Athleten mit noch nicht hochentwickelter Ausdauerleistungsfähigkeit eher positive IH-Effekte zu erwarten sind als bei hochtrainierten Ausdauersportlern.

Unter möglichen Mechanismen, über die IH zur verbesserten Hypoxietoleranz, zu verminderter Krankheitsanfälligkeit, beziehungsweise besserer Krankheitsbewältigung und Leistungssteigerung beitragen kann, werden folgende diskutiert:

- 2.1 Steigerung der Atemantwort auf Hypoxie
- 2.2 Erhöhte Lungenperfusion und -diffusion
- 2.3 Gesteigerte NO-Produktion
- 2.4 Gesteigerte Abwehr von Sauerstoffradikalen
- 2.5 Effizientere mitochondriale ATP-Produktion
- 2.6 Steigerung des parasympathischen Tonus
- 2.7 Stimulation der Erythropoese

#### 2.1 Steigerung der Atemantwort auf Hypoxie (Hypoxic Ventilatory Response, HVR)

Es besteht kein Zweifel, dass IH von etwas längerer Dauer (Minuten, Stunden, Tage) zu einer Steigerung der HVR führt, die auch nach Absetzen der Hypoxieexposition über mehrere Tage (Wochen) erhalten bleibt [22, 23]. Während sehr kurze IH-Zyklen (vgl. OSA), zumindest im Tierversuch, zu erhöhter Empfindlichkeit der Karotiskörperchen auf nachfolgende Hypoxieexposition führten [24], zeigten etwas längere Expositionen, wie bei kurzfristigen Höhengaufhalten, diese Empfindlichkeitssteigerung nicht [2]. Es wird in diesem Fall daher auf eine veränderte Verarbeitung der Karotiskörperchen-Impulse im ZNS geschlossen [2]. Dieses Beispiel macht deutlich, dass Unterschiede in der IH-Zyklusgestaltung für unterschiedliche Adaptationen verantwortlich sind.

#### 2.2 Erhöhte Lungenperfusion und -diffusion

Einige Autoren berichten über Hinweise, dass IH zur Steigerung des alveolären Blutflusses, des Ventilations-Perfusions-Matchings und der Lungendiffusionskapazität bei körperlicher Belastung führt [25, 26]. Besonders beim Höhenbergsteigen oder anderen Ausdauerleistungen in der Höhe oder bei Bestehen bestimmter Erkrankungen könnten diese Adaptationen zur Aufrechterhaltung der Leistungsfähigkeit wesentlich beitragen.

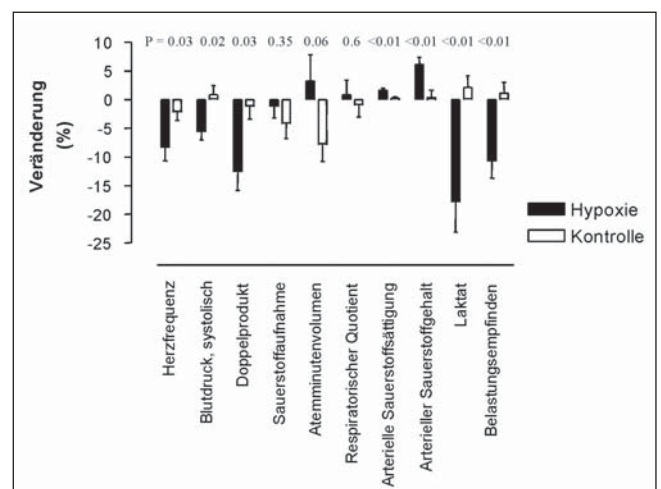


Abbildung 1: Veränderung von kardio-respiratorischen Reaktionen (Mittelwerte, SEM) bei submaximaler Belastung (1 Watt/kg) nach einem 3-wöchigen Atemprogramm (Hypoxie; N = 8, Kontrolle; N = 8) bei älteren Männern mit und ohne koronare Herzkrankheit [18].

### 2.3 Gesteigerte NO-Produktion

Zu den Adaptationen durch IH dürften auch Veränderungen im NO(Stickoxid)-Stoffwechsel zählen. Die Vermeidung von NO-Überproduktion und NO-Mangel nach IH wird als Erklärung für positive Auswirkungen auf die Blutdruckregulation angesehen [27]. Andererseits scheint auch die mitochondriale Funktion durch NO-abhängige Reaktionen beeinflusst zu werden [6].

### 2.4 Gesteigerte Abwehr von Sauerstoffradikalen und Adaptation des Immunsystems

Während der Reoxygenierung in den normoxischen Phasen nach Hypoxieexposition können Sauerstoffradikale gebildet werden. Es wird vermutet, dass nach mehrfacher Reoxygenierung, wenn das anschließende normoxische Intervall lang genug ist, der Organismus sein Abwehrsystem gegenüber diesen Radikalen stärkt [28, 29]. Die mit der IH verbundene Steigerung von antioxidativen Enzymen und Stressproteinen bedeutet Schutz auch in anderen Stresssituationen, wie z.B. Erkrankung. Dieser Mechanismus wird als ein wesentlicher Pfeiler für die Wirksamkeit der IH bei der Vorbeugung und Behandlung verschiedener Erkrankungen angesehen [28, 29].

Bailey et al. zeigten, dass IH eine günstige Adaptation des Immunsystems mit reduzierter Infektanfälligkeit hervorrufen kann, während kontinuierlicher Höhengaufenthalt mit einer nur inadäquaten Adaptation verbunden zu sein scheint [30].

### 2.5 Effizientere mitochondriale ATP-Produktion

Russische Forscher fanden, dass unter hypoxischen Bedingungen der mitochondriale Enzymkomplex I besonders sensibel reagiert und reversibel inhibiert wird (Übersicht in [6]). Es wird vermutet, dass individuelle Unterschiede in der Hypoxietoleranz besonders in der unterschiedlichen Empfindlichkeit des mitochondrialen Enzymkomplexes I begründet sind. IH scheint Veränderungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels mit den Folgen größerer Hypoxietoleranz und ökonomischerer Sauerstoffverwertung zu bewirken. Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass die Phosphorylierungsrate (ATP pro O<sub>2</sub>) durch IH gesteigert wurde [6, 31]. Diese Beobachtung könnte durchaus die Verbesserungen der aeroben Leistungsfähigkeit nach IH miterklären.

### 2.6 Steigerung des parasympathischen Tonus

Akute Hypoxieexposition führt zu einer Steigerung des sympathischen Tonus, der durch einen Anstieg der Ruheherzfrequenz gekennzeichnet ist [32]. Mit zunehmender Dauer des Höhengaufenthaltes oder nach IH ist dieser Anstieg nicht mehr oder nur noch gering ausgeprägt. Mehrere Untersuchungen deuten darauf hin, dass durch IH besonders der parasympathische Tonus erhöht wird [33]. Dies würde auch die nach IH gezeigten niedrigeren Herzfrequenz- und Blutdruckwerte und die damit verbundene Steigerung der aeroben Leistungsfähigkeit und Belastungstoleranz miterklären [18, 34].

### 2.7 Stimulation der Erythropoese

Die Stimulation der Erythropoese führt zur Erhöhung der Hämoglobinmasse und der Sauerstofftransportkapazität und damit zur Steigerung der aeroben Leistungsfähigkeit [35]. Es ist bekannt, dass aber eine Mindestdauer von etwa 90 min Hypoxie notwendig ist, um eine wirksame Erythropoetin(EPO)-Konzentrationserhöhung zu bewirken [36]. Knaupp et al. demonstrierten, dass die tägliche Gesamthypoxiedauer entscheidend ist und dass es keinen Unterschied macht, ob die Hypoxieexposition kontinuierlich oder intermittierend geschieht [37]. Dennoch ist es schwer vorstellbar, über dieses IH-Protokoll die Erythropoese tatsächlich wirksam zu stimulieren. Allerdings berichteten Gulyaeva and Tkatchouk, dass, im Gegensatz zu den ersten 3 IH-Sitzungen, nach der vierten Sitzung ein signifikanter EPO-Anstieg zu beobachten war

[38]. Derzeit bleibt aber noch unklar, wie weit die Sensitivität der EPO-Produktion und der Erythropoese durch vorangehende IH-Sitzungen verändert wird.

### 3. 1- bis 2-stündige Hypoxie in Ruhe pro Tag über 5 Tage

Dieses Protokoll basiert vor allem auf den Untersuchungsergebnissen von Garcia et al., die die Atemantwort auf Hypoxie nach IH und kontinuierlicher Höhenexposition verglichen [39, 40]. Sie zeigten, dass eine intermittierende Exposition (13% O<sub>2</sub> über 2 Stunden pro Tag) über 12 Tage einen Anstieg der HVR bis zum 5. Tag bewirkte, welcher an den nachfolgenden Tagen wieder abnahm. Im Vergleich dazu erforderte es einen 2-wöchigen kontinuierlichen Höhengaufenthalt, um eine ähnliche HVR wie nach 5 Tagen IH hervorzurufen. Die nach 5 Tagen erhöhte HVR bleibt zumindest für 1 Woche bis zu 1 Monat erhalten [22, 23]. Daher eignet sich dieses Protokoll besonders zur Vorbereitung für einen Höhengaufenthalt (Trekking, Expedition). Wir hatten in den letzten Jahren vielfach die Möglichkeit, Höhenbergsteiger mit und ohne Neigung höhenkrank zu werden, durch 5-mal 1–2 Stunden Aufenthalt in einer normobaren Hypoxiekammer vorzubereiten. Es konnte während der simulierten Höhenexposition eine zunehmend gesteigerte Atemantwort als auch eine auffallend gute Verträglichkeit des nachfolgenden natürlichen Höhengaufenthaltes beobachtet werden. Beidleman et al. demonstrierten die Effektivität einer Vorakklimatisation anhand einer 3-wöchigen simulierten Höhenexposition (4300 m, 4 h/d, 5-mal pro Woche) [41].

### 4. IH in Ruhe für mehr als 90 min (bis Stunden) pro Tag oder jeden 2. Tag über 2–6 Wochen

Besonders dann, wenn neben anderen IH-Effekten auch jene einer gesteigerten Erythropoese und der damit verbundenen Zunahme von Hämoglobinmasse und Sauerstofftransportkapazität als Basis für eine Steigerung der aeroben Leistungsfähigkeit erwünscht sind, sind prolongierte Höhengaufenthalte notwendig [37]. Vermutlich alle Körperzellen besitzen einen Sauerstoffsensoren in Form der hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  prolyl-hydroxylase (HIF-PH) [42]. Neben anderen O<sub>2</sub>-abhängigen Faktoren führt O<sub>2</sub>-Mangel in der Niere zur Bildung von EPO, welches nachfolgend die Neubildung von Erythrozyten im Knochenmark hervorruft. Der HIF1-Komplex bindet dabei an das Hypoxia-Antwort-Element und führt dadurch zur EPO-Bildung. Der HIF1-Komplex wird aus HIF-1 $\alpha$  und HIF-1 $\beta$  gebildet. HIF-1 $\alpha$  wird unter hypoxischen Bedingungen stabilisiert. Unter normoxischen Bedingungen wird HIF-1 $\alpha$  sofort degradiert, wodurch die Genaktivierung zur EPO-Bildung wieder eingestellt wird [36]. Die EPO-Bildung beginnt ab einer arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) von etwa 95% und steigt mit abfallender Sättigung an. Dies macht einen Höhengaufenthalt in mindestens 2000 m notwendig, um eine Hämoglobinzunahme zu bewirken. Bewohner von Höhenlagen in 2600 m weisen eine um 10–20% erhöhte Menge an Erythrozyten auf [36, 43]. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die HIF-1 $\alpha$ -Zunahme in unterschiedlichen Geweben bei unterschiedlichen Hypoxiegraden erfolgt. So führt beispielsweise im Gehirn eine geringfügige FiO<sub>2</sub>-Abnahme von 21 auf 18% schon zur HIF-1 $\alpha$ -Akkumulation [36].

Die minimale Höhengaufenthaltsdauer um die EPO-Produktion zu stimulieren liegt zwischen 84 und 120 Minuten [37]. Deshalb werden für Athleten Mindestaufenthaltszeiten von 90 min empfohlen, die aber täglich oder zumindest jeden zweiten Tag für mindestens 2–4 Wochen wiederholt werden müssen.

Rodriguez et al. untersuchten Effekte 90-minütiger passiver Höhenexposition (bis 5500 m) 3-mal pro Woche über 3 Wochen [44]. Am Ende der simulierten Höhenexposition oder während der nachfolgenden 14 Tage waren die Hämatokritwerte von 42,5 auf 45,1%, die Erythrozytenzahlen von 4,55 x 10<sup>6</sup> auf 4,86 x 10<sup>6</sup>/ $\mu$ l und die Hämoglobinkonzentrationen von 14,3 auf 16,2 g/dl angestiegen (P < 0,01). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass schon relativ kurze, aber intensive (bis 5500 m) Höhenexpositionen

die Erythropoese wirksam stimulieren können, zumindest aber Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit ansteigen lassen.

Levine und Stray-Gundersen sind als Pioniere dieser Form des IH-Trainings anzusehen, die allerdings niedrigere Höhen mit längeren Aufenthalten wählten [45]. Sie untersuchten 39 hochtrainierte Läufer, die zufällig in 3 Gruppen unterteilt wurden: «high-low» (N = 13), Aufenthalt in 2500 m und Training in 1250 m; «high-high» (N = 13), Aufenthalt und Training in 2500 m; und «low-low» (N = 13), Aufenthalt und Training in 150 m. Beide Höhengruppen verbesserten ihre  $VO_2\max$  (5%) in direktem Verhältnis zur Zunahme des Erythrozyten-Gesamtvolumens (9%;  $r = 0,37$ ,  $P < 0,05$ ). Keine Veränderungen wurden in der Kontrollgruppe beobachtet. Die 5-km-Zeit war nur in der «high-low»-Gruppe verbessert (13,4 +/- 10 s), in direktem Verhältnis zur  $VO_2\max$ -Steigerung ( $r = 0,65$ ,  $P < 0,01$ ).

Ashenden et al. führten ein ähnliches Experiment in simulierter Höhe von 3000 m über 23 Tage durch [46]. Die Athleten verbrachten 8–10 Stunden in einem «Stickstoffhaus» und trainierten in Tallage («high-low»-Gruppe) oder schliefen und trainierten in Tallage (Kontrollgruppe). Eine Veränderung der Hämoglobinmasse konnte in keiner der Gruppen festgestellt werden.

Rodriguez et al. untersuchten die Effekte hypobarer Hypoxie mit und ohne gleichzeitige (geringe) körperliche Aktivität bei 17 Mitgliedern von 3 Expeditionen in grosse Höhen [47]. Die Probanden hielten sich an insgesamt 9 Tagen für 3–5 Stunden pro Tag in einer hypobaren Kammer auf, wobei die simulierte Höhe allmählich von 4000 auf 5500 m gesteigert wurde. Eine Gruppe (N = 7; HE-Gruppe) führte in der simulierten Höhe moderate körperliche Aktivität (ca. 100 Watt am Fahrradergometer) aus. Die zweite Gruppe (N = 10; H-Gruppe) hielt sich ruhend in der Höhe auf. Zwischen den Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden, was darauf hindeutet, dass lediglich der Höhengrunderhalt entscheidend für beobachtete Anpassungen war. Nach der Akklimatisationsperiode waren die Belastungszeit (+3,9%;  $P < 0,01$ ) und die maximale Ventilation (+5,5%;  $P < 0,05$ ) bei der Ausbelastungsergometrie in Tallage signifikant gesteigert und die individuellen Laktat-Leistungskurven nach rechts verschoben ( $P < 0,05$ ). Gleichzeitig waren Hämatokritwerte (42,1 vs. 45,1%;  $P < 0,0001$ ), Erythrozytenzahl ( $5,16$  vs.  $5,79 \times 10^6/\mu\text{l}$ ;  $P < 0,0001$ ), die Retikulozytenzahl ( $P < 0,001$ ) und die Hämoglobinkonzentration (14,2 vs. 16,7 g/dl;  $P < 0,002$ ) erhöht. Diese Ergebnisse bekräftigen wiederum, dass schon relativ kurzzeitige IH-Expositionen (grosse Höhen!) die Erythropoese stimulieren könnten, zumindest aber mit einer Verbesserung der aeroben Leistungsfähigkeit einhergehen. Ob der Höhengrunderhalt passiv oder aktiv gestaltet wird, scheint allerdings keine bedeutende Rolle zu spielen.

Gore et al. fanden, dass nach 23 Tagen «live high-train low» (3000 m, 600 m) die Bewegungsökonomie von Ausdauerathleten am Fahrradergometer um 0,8% ( $P < 0,05$ ) verbessert war [48]. Gleichzeitig stellten sie eine erhöhte muskuläre Pufferkapazität nach dem Höhengrunderhalt fest.

Katayama et al. studierten IH-Effekte bei trainierten Läufern [49]. 15 Probanden wurden zufällig der Hypoxiegruppe (N = 8) oder der Kontrollgruppe (N = 7) zugeteilt. Die Hypoxiegruppe hielt sich passiv für 3 Stunden pro Tag an 14 Tagen in normobarer Hypoxie (12,3% Sauerstoff) auf.  $VO_2$  bei gleicher submaximaler Belastung war in der Hypoxiegruppe in Tallage signifikant vermindert ( $P < 0,05$ ) und die 3000-m-Zeit war tendenziell verbessert ( $P = 0,06$ ). Keine Veränderungen wurden in der Kontrollgruppe beobachtet. In beiden Gruppen blieben  $VO_2\max$  und hämatologische Parameter unverändert. Die Autoren vermuten, dass die IH-Exposition zur verbesserten Laufökonomie und damit verbundenen Leistungssteigerung führte. Bemerkenswert ist, dass die oben gezeigten hämatologischen Veränderungen in diesem Experiment nicht beobachtet werden konnten.

Auch Saunders et al. untersuchten Höheneffekte (20 Tage) auf die Laufökonomie (RE) in 22 Spitzenläufern [50]. Die Probanden wurden in 3 Gruppen zugeteilt: «live high» (simulierte Höhe von 2000–3100 m) – «train low» (LHTL; natürliche Höhe von 600 m), «live moderate-train moderate» (LMTM; natürliche Höhe von 1500–2000 m), oder «live low-train low» (LLTL; 600 m).

Die RE wurde bei 3 submaximalen Laufgeschwindigkeiten (14, 16, und 18 km/h) vor und nach der entsprechenden Intervention bestimmt. Im Vergleich zu LMTM und LLTL war  $VO_2$  in LHTL bei diesen Geschwindigkeiten um durchschnittlich 3,3% niedriger ( $P = 0,005$ ). Der Respiratorische Quotient, die Herzfrequenz, die Hämoglobin- und Laktatkonzentrationen wurden durch keine der Interventionen verändert. Warum Katayama et al. und Saunders et al. [49, 50] nicht jene hämatologischen Veränderungen beobachten konnten, wie sie von Rodriguez et al. und Levine et al. [44, 45, 47] beschrieben wurden, bleibt unklar. Möglicherweise spielen neben unterschiedlichen individuellen Hypoxiereaktionen auch der individuelle Trainingszustand und besonders die Gestaltung der IH eine Rolle. Wie weit die hämatologischen Veränderungen bei den kurzzeitigen Hypoxieexpositionen tatsächliche Erythropoese bedeuten, ist unsicher. Es ist bekannt, dass akuter Höhengrunderhalt zu gesteigerten Hämoglobin- und Hämatokritwerten durch Hämokonzentration führt und dabei auch die Retikulozytenzahl durch Freisetzung unreifer Erythrozyten aus dem Knochenmark ansteigen kann [51]. Klinische Beobachtungen belegen, dass mindestens 2 Wochen regelmässige EPO-Injektionen nötig sind, bis die Erythrozytenmasse messbar ansteigt [52].

Dennoch lassen die vorgestellten Ergebnisse und allgemeine Adaptationsgesetzmässigkeiten vermuten, dass besonders die progressive Gestaltung der passiven, intermittierenden Höhenexposition (allmähliche Zunahme von Dauer und Intensität) deutliche hämatologische Reaktionen und aerobe Leistungsverbesserungen hervorrufen. Gleichbleibende Hypoxiereize scheinen vorrangig die Bewegungsökonomie positiv zu beeinflussen.

### 5. IH mit Belastung für 30 min bis 2 Stunden pro Tag oder jeden 2. Tag über 2–6 Wochen

Komplexe Interaktionen zwischen IH- und Belastungsadaptations-effekten erschweren den gezielten Einsatz beider Massnahmen. Je nach Ziel des Einsatzes kann IH in Ruhe oder bei gleichzeitiger Belastung geeignet sein. Katayama beispielsweise zeigte, dass eine Steigerung der HVR bei gleichzeitiger Belastung in Hypoxie verhindert wird [53]. Auch das von Levine et al. propagierte «living high, training low» favorisiert den Ruhehöhengrunderhalt, um besonders die Stimulation der Erythropoese und der damit verbundenen Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität zu nutzen [45]. Da die aerobe Leistungsfähigkeit mit zunehmender Höhe abnimmt (1% pro 100 m ab 1500 m) [54], muss die Trainingsintensität in der Höhe (bei Belastungen grosser Muskelgruppen wie beim Laufen, Skilanglaufen, Radfahren, Schwimmen etc.) reduziert werden. Da weder die Arbeitsmuskulatur noch das Herzkreislaufsystem ähnlich intensiv wie in Tallage belastet werden, sind auch verminderte Trainingseffekte zu erwarten. Allerdings können strukturelle Veränderungen der Arbeitsmuskulatur, Trainingseffekte des Atemsystems, eine Abnahme der Dyspnoeschwelle und eine Steigerung der Laktattoleranz beobachtet werden. Vogt et al. und Hoppeler und Vogt haben gezeigt, dass IH mit körperlicher Belastung zu spezifischen molekularen Reaktionen im Muskelgewebe führt [55, 56]. Besonders hohe Belastungsintensität in Hypoxie bewirkte eine Zunahme der Myoglobinkonzentration und der Kapillarendichte der Arbeitsmuskulatur.

Während das Training beim kontinuierlichen Höhengrunderhalt eher zu einer Abnahme von Muskelgewebe führt, adaptiert die Muskulatur bei intermittierendem Höhengrunderhalt normal oder sogar gesteigert, trotz der deutlich geringeren absoluten Belastung [57].

Emonson et al. liessen jeweils 9 untrainierte Personen 45 min 3-mal pro Woche über 5 Wochen in simulierter Höhe von etwa 2500 m beziehungsweise Tallage trainieren [58]. Beide Gruppen verbesserten ihre  $VO_2\max$  um 10–15%. Das Höhengrunderhalt erwies sich allerdings als nicht signifikant (aber tendenziell) effektiver als das Taltraining.

Bei normal trainierten Personen konnte eine Beeinflussung der Leistungsfähigkeit in Tallage nach relativ kurzzeitigen «Höhengrunderhalten» beobachtet werden. Bailey et al. liessen 34 gesunde

Personen für 20–30 min pro Tag (3-mal pro Woche über 4 Wochen) in normobarer Hypoxie (16% FiO<sub>2</sub>) oder Normoxie trainieren [34]. Während günstige metabolische Veränderungen in beiden Gruppen auftraten, war in der Hypoxiegruppe die maximale Sauerstoffaufnahme verbessert (+470 ml/min) und der maximale systolische Blutdruck (-10 mmHg) und das maximale Doppelprodukt (-1400) reduziert.

Meeuwssen et al. untersuchten, in welchem Ausmass ein Training unter hypoxischen Bedingungen die Talleistungsfähigkeit beeinflussen kann [59]. 16 Spitzen-Triathleten trainierten 10 Tage lang täglich 2 Stunden auf einem Fahrradergometer in einer hypobaren Kammer auf einer simulierten Höhe von 2500 m (N = 8) oder in Tallage (N = 8). 9 Tage nach dem Hypoxietraining wurden eine 7-prozentige Verbesserung der relativen VO<sub>2</sub>max und ein 7,4-prozentiger Anstieg der maximalen Leistung beobachtet. Besonders die anaerobe Leistungsfähigkeit (Wingate-Test) war zu diesem Zeitpunkt signifikant verbessert (mean power und peak power +5%). Keine Veränderungen konnten in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Autoren führten diese Ergebnisse vor allem auf muskuläre Adaptation zurück.

Ventura et al. [60] haben die Auswirkungen eines in das normale Training integrierten Höhentrainings (3200 m) bei hochtrainierten Radfahrern untersucht. 3 Trainingseinheiten pro Woche wurden 6 Wochen lang absolviert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnten keine Leistungsverbesserungen, weder unter hypoxischen noch unter normoxischen Bedingungen, festgestellt werden.

Aus der noch sehr uneinheitlichen Datenlage können derzeit folgende Vermutungen extrahiert werden (vgl. auch Tab. 1):

Eine progressive Gestaltung des simulierten Höhenaufenthaltes (4000–5500 m) in Ruhe über 90 Minuten bis mehrere Stunden pro Tag für beispielsweise 10–15 Tage in 2–3 Wochen dürfte günstige hämatologische Veränderungen mit gesteigerter aerober Leistungsfähigkeit bewirken. Die IH-Gestaltung bei gleichbleibender Höhe scheint zumindest bei hochtrainierten Athleten die Leistungsfähigkeit über eine verbesserte Bewegungsökonomie anzuheben. Körperliche Belastungen während des Höhenaufenthaltes dürften eher zu spezifischen muskulären Adaptationen mit Verbesserung der aeroben und der anaeroben Leistungsfähigkeit führen, wenn nur moderate Höhen gewählt werden.

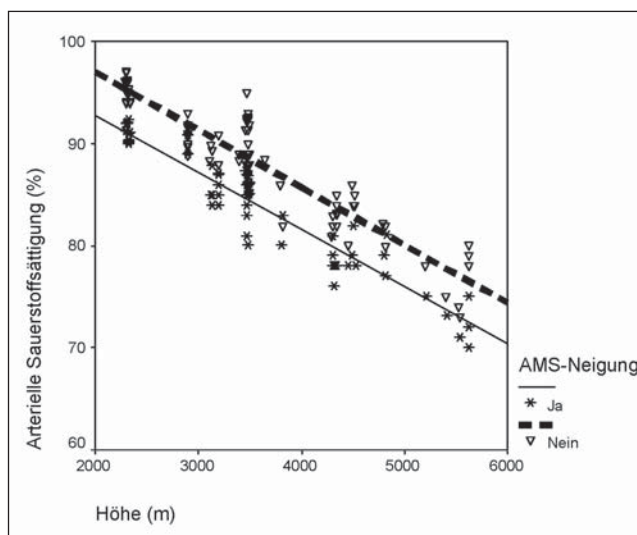


Abbildung 2: Höhenabhängige arterielle Sauerstoffsättigungs-Werte (20–30 min Exposition) bei Personen mit und ohne Neigung zu akuter Bergkrankheit (AMS-Neigung) [61].

### Passive Hypoxieexposition zur Abschätzung der AMS-Empfindlichkeit

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass eine einmalige Höhenexposition für 20–30 Minuten Hinweise über die Neigung höhenkrank zu werden liefern kann [61]. Wir testeten 150 Personen, von denen bekannt war, ob sie diese Neigung besitzen oder nicht. In 86% der Fälle konnten wir anhand der arteriellen Sauerstoffsättigung nach 20–30 Minuten in Hypoxie richtig beurteilen, ob eine Neigung höhenkrank zu werden besteht oder nicht. Voraussetzung ist allerdings, dass zumindest 1 Monat vor dem Test keine Höhenexposition > 2500 m stattgefunden hat. Die unterschiedlichen Atemantworten der Personen mit und ohne Neigung zu Bergkrankheit sind in *Abbildung 2* dargestellt.

IH-Protokoll	Vermutete Haupteffekte	Haupteinsatzbereiche	Geeignete Personen
2-10 min für 1-2 Stunden pro Tag über 2-4 Wochen Ruhe, 3000 – 5500 m gleichbleibend/progressiv	Steigerung der allgemeinen Stress- und Belastungstoleranz Steigerung der Bewegungsökonomie Steigerung der Atemantwort auf Hypoxie	Therapie Prävention Training	Patienten, untrainierte und gut trainierte Personen
1-2 Stunden pro Tag über 5 Tage Ruhe, 3000 – 5500 m gleichbleibend/progressiv	Steigerung der Atemantwort auf Hypoxie	Höhenvorbereitung	untrainierte, gut und sehr gut trainierte Personen
90 min bis Stunden pro Tag über 2-6 Wochen Ruhe, 3000 – 5500 m gleichbleibend	Steigerung der Bewegungsökonomie Steigerung der Atemantwort auf Hypoxie	Training Höhenvorbereitung	gut und sehr gut trainierte Personen
90 min bis Stunden pro Tag über 2-6 Wochen Ruhe, 4000 – 5500 m progressiv	Aerobe Leistungssteigerung Anstieg von Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit Steigerung der Atemantwort auf Hypoxie	Training Höhenvorbereitung	gut trainierte Personen
30 min bis 2 Stunden pro Tag über 2-6 Wochen Belastung, 2000 – 2500 m gleichbleibend	Aerobe und anaerobe Leistungssteigerung muskuläre Adaptation	Training	gut und sehr gut trainierte Personen

Tabelle 1: Vermutete Haupteffekte und Haupteinsatzbereiche für verschiedene IH-Protokolle für bestimmte Personengruppen. Die Auflistung basiert auf den im Text vorgestellten Untersuchungen.

Zusammenfassend wird festgehalten, dass aufgrund der vielfältigen Gestaltungsmöglichkeiten eines IH-Trainings und individuell unterschiedlicher Reaktionen bei unterschiedlichem Trainingszustand und unterschiedlichen Begleittrainingsmassnahmen derzeit protokollabhängige IH-Effekte nur vermutet werden können. Allerdings scheinen sich für verschiedene IH-Protokolle bei verschiedenen Personengruppen zumindest Trends der Möglichkeit einer gezielten Leistungsbeeinflussung abzuzeichnen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martin Burtscher, Institut für Sportwissenschaften der Universität Innsbruck, Fürstenweg 185, A-6020 Innsbruck, E-Mail: martin.burtscher@uibk.ac.at

## Literaturverzeichnis

- 1 *Neubauer JA*: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 90: 1593–1599, 2001.
- 2 *Prabhakar NR, Kline DD*: Ventilatory changes during intermittent hypoxia: importance of pattern and duration. *High Alt Med Biol* 3: 195–204, 2002.
- 3 *Cistulli PA, Sullivan CE*: Pathophysiology of sleep apnea. In: *Sleep and breathing*, Saunders NA, Sullivan CE, eds. Marcel Dekker, New York, pp 405–448.
- 4 *Boa G, Metreveli N, Li R, Taylor A, Fletcher EC*: Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 83: 95–101, 1997.
- 5 *Mazza E, Edilman NH, Neubauer JA*: Hypoxic excitation in neurons cultured from the rostral ventrolateral medulla of the neonatal rat. *J Appl Physiol* 88: 2319–2329, 2000.
- 6 *Serebrovskaya TV*: Intermittent hypoxia research in the former Soviet Union and the Commonwealth of Independent States: history and review of the concept and selected applications. *High Alt Med Biol* 3: 205–221, 2002.
- 7 *Meerson FZ*: Adaptation to intermittent hypoxia: mechanisms of protective effects. *Hyp Med J* 1: 2–8, 1993.
- 8 *Kolchinskaya AZ*: Mechanisms of interval hypoxic training effect. *Hyp Med J* 1: 5–7, 1993.
- 9 *Ehrenbourg I, Kondrykinskaya I*: The efficiency of interval hypoxic training in therapy of chronic obstructive pulmonary diseases. *Hyp Med J* 1: 7–18, 1993.
- 10 *Anokhin II, Geppe NA, Dairova RA, Zhupikova NI, Melnikova EV, Selezneva IN, Urbakh VA*: Effects of hypoxic stimulation observed in the experiment on animals and children with bronchial asthma. *Fiziol Zh* 38: 33–39, 1992.
- 11 *Potievskaya VI, Chizhov A*: Complex studies of patients with hypertensive disease during the adaptation to intermittent normobaric hypoxia. *Fiziol Zh* 38: 53–57, 1992.
- 12 *Meerson FZ, Ustinova EE, Orlova EH*: Prevention and elimination of heart arrhythmias by adaptation to intermittent high altitude hypoxia. *Clin Cardiol* 10: 783–789, 1987.
- 13 *Kiskina IL, Komlagina TG, Krivoschekov SG*: Effects of interval hypoxic training on vessel state in healthy people and in diabetes mellitus patients. *Hyp Med J* 7: 41–44, 1999.
- 14 *Serebrovskaya T, Karaban I, Mankovskaya I, Bernardi L, Passino C, Appenzeller O*: Hypoxic ventilatory responses and gas exchange in patients with Parkinson's disease. *Respiration* 65: 28–32, 1998a.
- 15 *Bannikov VK*: The treatment of patients with chronic dermatitis using adaptation to intermittent hypobaric hypoxia. *Hyp Med J* 6: 134–137, 1998.
- 16 *Gurevich MO, Sumskaya AM, Khachatryan AA*: Treatment of depression by hypoxemia. *Nevropatol Psikhiatr* 10: 3–9, 1941.
- 17 *Alkopov GP, Petrova EP, Orlova MA, Glazachev OS, Tkatchouk EN*: The effect of interval hypoxic training on the psycho-physiological status of healthy subjects. *Hyp Med J* 5: 20–22, 1997.
- 18 *Burtscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Mitterbauer G, Faulhaber M, Pühringer R, Tkatchouk E*: Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol* 96: 247–254, 2004.
- 19 *Kolchinskaya AZ*: Combined interval hypoxic and sports training effectiveness. *Hyp Med J* 1: 28–32, 1993.
- 20 *Savchenko ZP, Yugai NV*: Interval hypoxic training in volley-ball players. *Hyp Med J* 1: 32–34, 1993.
- 21 *Julian CG, Gore CJ, Wilber RL, Daniels JT, Fredericson M, Stray-Gundersen J, Hahn AG, Parisotto R, Levine BD*: Intermittent normobaric hypoxia does not alter performance or erythropoietic markers in highly trained distance runners. *J Appl Physiol* 96: 1800–1807, 2004.
- 22 *Katayama K, Sato Y, Morotome Y, Shima N, Ishida K, Mori S, Miyamura M*: Intermittent hypoxia increases ventilation and SaO<sub>2</sub> during hypoxic exercise and hypoxic chemosensitivity. *J Appl Physiol* 90: 1431–1440, 2001.
- 23 *Katayama K, Fujita H, Sato K, Ishida K, Iwasaki K, Miyamura M*: Effect of a repeated series of intermittent hypoxic exposures on ventilatory response in humans. *High Alt Med Biol* 6: 50–59, 2005.
- 24 *Peng Y, Kline DD, Dick TE, Prabhakar NR*: Chronic intermittent hypoxia enhances carotid body chemoreceptor response to low oxygen. *Adv Exp Med Biol* 499: 33–38, 2001.
- 25 *Kolchinskaya AZ*: Mechanisms of interval hypoxic training effects. *Hyp Med J* 1: 5–7, 1993.
- 26 *Maluta V, Levashov M*: The usage of intermittent hypobaric hypoxia for rehabilitation of highly trained soccer athletes. *Fiziol Zh* 2: 66–71, 2001.
- 27 *Manukhina EB, Malyshev IY, Arkhipenko IV*: Nitric oxide in the cardiovascular system: its role of adaptative protection. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 4: 16–21, 2000a.
- 28 *Meerson F, Pozharov V, Mynailenko T*: Superresistance against hypoxia after preliminary adaptation to repeated stress. *J Appl Physiol* 76: 1856–1861, 1994.
- 29 *Meerson FZ, Malyshev IY, Zamotrinsky AV*: Differences in adaptive stabilisation of structures in response to stress and hypoxia relate with the accumulation of hsp70 isoforms. *Mol Cell Biochem* 111: 87–95, 1992.
- 30 *Bailey DM, Castell LM, Newsholme EA, Davies B*: Continuous and intermittent exposure to the hypoxia of altitude: implications for glutamine metabolism and exercise performance. *Br J Sports Med* 34: 210–212, 2000.
- 31 *Serebrovskaya TV, Kurhalyuk NM, Nosar VI, Kolesnikova EE*: Combination of intermittent hypoxic training with exogenous nitric oxide treatment improves rat liver mitochondrial oxidation and phosphorylation under acute hypoxia. *Fiziol Zh* 47: 85–92, 2001.
- 32 *Mazzeo RS, Wolfel EE, Butterfield GE, Reeves JT*: Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines. *Metabolism* 43: 1226–1232, 1994.
- 33 *Bernardi L, Passino C, Serebrovskaya Z, Serebrovskaya T, Appenzeller O*: Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia. Effect of interval hypoxic training. *Eur Heart J* 22: 879–887, 2000.
- 34 *Bailey DM, Davies B, Baker J*: Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Med Sci Sports Exerc* 32: 1058–1066, 2000.
- 35 *Levine BD*: Intermittent hypoxic training: fact and fancy. *High Alt Med Biol* 3: 177–193, 2002.
- 36 *Schmidt W*: Effects of intermittent exposure to high altitude on blood volume and erythropoietic activity. *High Alt Med Biol* 3: 167–176, 2002.
- 37 *Knaupp W, Khilnani S, Sherwood J, Scharf S, Steinberg H*: Erythropoietin response to acute normobaric hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 73: 837–840, 1992.
- 38 *Gulyaeva NV, Tkatchouk EN*: Effects of normobaric hypoxic training on immunoreactive erythropoietin and transferrin levels in blood serum of healthy volunteers. *Hyp Med J* 6: 13–17, 1998.
- 39 *Garcia N, Hopkins SR, Powell FL*: Effects of intermittent hypoxia on the isocapnic hypoxic ventilatory response and erythropoiesis in humans. *Respir Physiol* 123: 39–49, 2000a.
- 40 *Garcia N, Hopkins SR, Powell FL*: Intermittent vs continuous hypoxia: effects on ventilation and erythropoiesis in humans. *Wild Environ Med* 11: 172–179, 2000b.
- 41 *Beidleman BA, Muza SR, Fulco CS, Cymerman A, Ditzler D, Stulz D, Staab JE, Skrinar GS, Lewis SF, Sawka MN*: Intermittent altitude exposures reduce acute mountain sickness at 4300 m. *Clin Sci (Lond)* 106: 321–328, 2004.
- 42 *Jaakkola P, Mole D, Tian YM, et al.*: Targeting of HIF-1 $\alpha$  to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O<sub>2</sub>-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 292: 468–472, 2001.

- 43 Böning D, Rojas J, Serrato M, et al.: Hemoglobin mass and peak oxygen uptake in untrained and trained residents of moderate altitude. *Int J Sports Med* 22: 572–578, 2001.
- 44 Rodriguez FA, Ventura JL, Casas M, Casas H, Pages T, Rama R, Ricart A, Palacios L, Viscor G: Erythropoietin acute reaction and haematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 82: 170–177, 2000.
- 45 Levine BD, Stray-Gundersen J: «Living high-training low»: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* 83: 102–112, 1997.
- 46 Ashenden MJ, Gore CJ, Dobson GP, Hahn AG: «Live high, train low» does not change the total haemoglobin mass of male endurance athletes sleeping at a simulated altitude of 3000 m for 23 nights. *Eur J Appl Physiol* 479–484, 1999.
- 47 Rodriguez FA, Casas H, Casas M, et al.: Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity. *Med Sci Sports Exerc* 31: 264–268, 1999.
- 48 Gore CJ, Hahn AG, Aughey RJ, Martin DT, Ashenden MJ, Clark SA, Garnham AP, Roberts AD, Slater GJ, McKenna MJ: Live high:train low increases muscle buffer capacity and submaximal cycling efficiency. *Acta Physiol Scand* 173: 275–286, 2001.
- 49 Katayama K, Sato K, Matsuo H, Ishida K, Iwasaki K, Miyamura M: Effect of intermittent hypoxia on oxygen uptake during submaximal exercise in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 92: 75–83, 2004.
- 50 Saunders PU, Telford RD, Pyne DB, Cunningham RB, Gore CJ, Hahn AG, Hawley JA: Improved running economy in elite runners after 20 days of simulated moderate-altitude exposure. *J Appl Physiol* 96: 931–937, 2004.
- 51 Gunga HC, Rucker L, Behn C, Hildebrandt W, Koralewski E, Rich I, Schobersberger W, Kirsch K: Shift working in the Chilean Andes (> 3,600 m) and its influence on erythropoietin and the low-pressure system. *J Appl Physiol* 81: 846–852, 1996.
- 52 Ashenden MJ, Hahn AG, Martin DT, Logan P, Parisotto R, Gore CJ: A comparison of the physiological response to simulated altitude exposure and r-HuEpo administration. *J Sports Sci* 19: 831–837, 2001.
- 53 Katayama K, Sato Y, Ishida K, Mori S, Miyamura M: The effects of intermittent exposure to hypoxia during endurance exercise training on the ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *Eur J Appl Physiol* 78: 189–194, 1998.
- 54 Buskirk ER, Kollias J, Reategui EP, Akers R, Prokop E, Baker P: Physiology and performance of track runners at various altitudes in the United States and Peru. In: *International Symposium on the Effects of Altitude on Physical Performance*, edited by Goddard R. Athletic Institute, Chicago, 1967b.
- 55 Vogt M, Puntschart A, Geiser J, Zuleger C, Billeter R, Hoppeler H: Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. *J Appl Physiol* 91: 173–182, 2001.
- 56 Hoppeler H, Vogt M: Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol* 204: 3133–3139, 2001.
- 57 Desplanches D, Hoppeler H, Linossier MT, Denis C, Claassen H, Dormois D, Lacour JR, Geyssant A: Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on human muscle ultrastructure. *Pflügers Arch* 425: 263–267, 1993.
- 58 Emonson DL, Aminuddin AH, Wight RL, Scroop GC, Gore CJ: Training-induced increases in sea level VO<sub>2</sub>max and endurance are not enhanced by acute hypobaric exposure. *Eur J Appl Physiol* 76: 8–12, 1997.
- 59 Meeuwssen T, Hendriksen IJ, Holewijn M: Training-induced increases in sea-level performance are enhanced by acute intermittent hypobaric hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 84: 283–290, 2001.
- 60 Ventura N, Hoppeler H, Seiler R, Binggeli A, Mullis P, Vogt M: The response of trained athletes to six weeks of endurance training in hypoxia or normoxia. *Int J Sports Med* 24: 166–172, 2003.
- 61 Burtcher M, Flatz M, Faulhaber M: Prediction of susceptibility to acute mountain sickness by SaO<sub>2</sub> values during short-term exposure to hypoxia. *High Alt Med Biol* 5: 335–340, 2004.