

CH = CHF 12

A = € 8

D = € 8

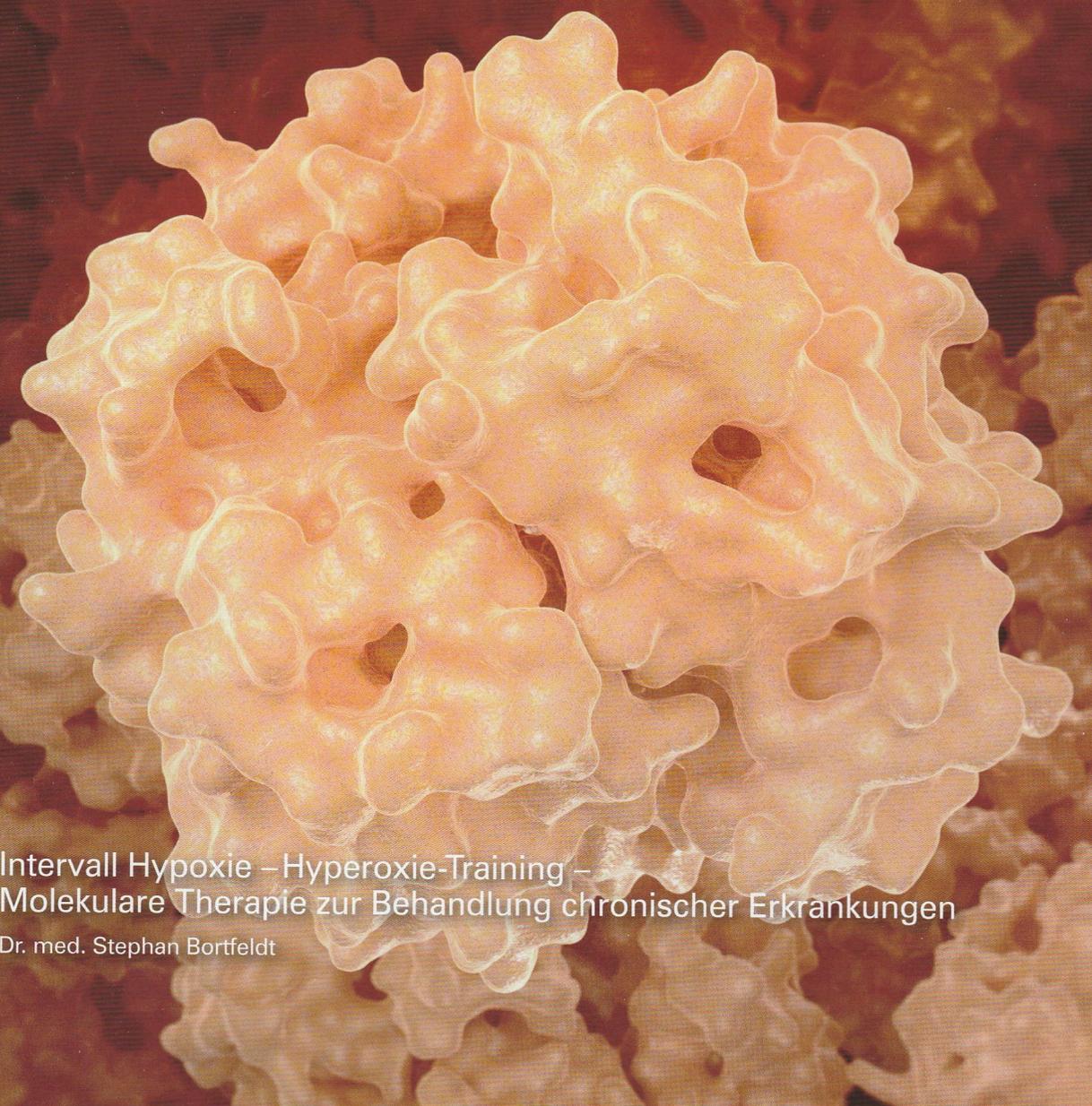
Sonderdruck

2016 | Nr. 154

# OM&Ernährung

Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin

Fachorgan für den Arzt, Therapeuten, Apotheker und Patienten



Intervall Hypoxie – Hyperoxie-Training –  
Molekulare Therapie zur Behandlung chronischer Erkrankungen

Dr. med. Stephan Bortfeldt

Internationales Journal für orthomolekulare und verwandte Medizin  
International Journal of orthomolecular and related medicine  
Journal International de la médecine orthomoléculaire et analogue

Unabhängig • Independent • Indépendant

# Intervall Hypoxie – Hyperoxie-Training – Molekulare Therapie zur Behandlung chronischer Erkrankungen



Dr. med. Stephan Bortfeldt

## Einleitung

Chronische Erkrankungen sind multisystemische und multikausale Störungen im Organismus, deren biochemische, physiologische und molekulare Ursachen einer ebenso differenzierten Betrachtung bedürfen.

Hinzu kommt, dass hochentwickelte biologische Systeme einer irregulären, komplexen Dynamik unterliegen, die notwendig ist, um den Organismus zu adaptiver und adäquater Reaktion auf physiologische Stresssituationen zu befähigen. Dauerhafte Störungen der komplexen Regulationsprozesse führen zu funktionellen Störungen und letztendlich zu chronischen Krankheiten [1].

Die eindimensionale, reduktionistische Herangehensweise der Schulmedizin, und der Versuch chronische Krankheiten mit Tabletten zu „heilen“, ist bei der zu Grunde liegenden molekularen Komplexität sicherlich zum Scheitern verurteilt.

Ebenso wenig wird das gegenwärtige Risikofaktormodell der biologischen Gegebenheit hochentwickelter Organismen gerecht, so dass die Vorhersagbarkeit unerwünschter Ereignisse begrenzt bleibt und Patienten millionenfach Medikamente einnehmen, die ihnen nichts nützen, vielfach jedoch schaden.

Ursächlich für die Entstehung chronischer Krankheiten sind die Belastungen durch die Umwelt, der Lebensstil und die Ernährung.

Auf zellulärer Ebene sind chronische (silent) Inflammation, oxidativer Stress, Störung der zellulären Kommunikation, mitochondriale Schädigungen und dauerhafte Dysbalancen des vegetativen Nervensystems verantwortlich für das Versagen der Organfunktionen.

Anders ausgedrückt, es handelt sich bei chronischen Erkrankungen um manifeste und zum Teil irreversible Funktionsstörungen als Folge fortgesetzter Störungen der Regulationsprozesse.

Es ist die autonome, adaptative Reaktion auf externe und interne Reize und Signale, die unseren Organismus befähigen, eine situationsabhängige Regulation zu erzeugen, die für das Überleben wichtig ist [2].

Das Prinzip der Wiederherstellung gestörter Regulation ist das Grundprinzip jeder funktionell-

integrativen Behandlung und für alle genannten Funktionsstörungen und Erkrankungen sind in der Komplementärmedizin seit Jahrzehnten erfolgreiche therapeutische Verfahren etabliert.

Im folgenden Artikel möchten wir Sie mit einer Therapie vertraut machen, die bereits seit über 30 Jahren bei über 2 Millionen Patienten mit großem Erfolg angewandt wurde, jedoch vor allem in den westlichen Industrieländern kaum bekannt ist: die Intervall-Hypoxie-Hyperoxie-Therapie®, kurz IHHT. Hypoxie induziert evolutionär erworbene, genetisch determinierte Schutzmechanismen des Organismus, die man therapeutisch nutzt um gestörte Regulationsprozesse wieder herzustellen.

## Historie und Anwendung

Verschiedene Formen von Sauerstofftherapie, sei es inhalativ, intravenös, aufbereitet oder als Ozonmolekül, sind seit langem fester Bestandteil komplementärer Heilverfahren. Obwohl es zweifelsohne viele Therapieerfolge gibt, vor allem bei der intravenösen Anwendung, sind diese Methoden wissenschaftlich nicht unumstritten, und die wissenschaftliche Grundlage in Form aussagekräftiger Studien und experimenteller Arbeiten ist begrenzt.

Unabhängig vom Behandlungserfolg darf auch nicht übersehen werden, dass zu viel Sauerstoff für den Organismus negative Folgen haben kann. Sauerstoff ist in hohen Dosen toxisch. Dies liegt vor allem an der vermehrten Produktion freier Sauerstoffradikale, sogenannten Reactive Oxygen Species (ROS), die dafür bekannt sind, dass Sie mitochondriale Dysfunktionen und andere Störungen verursachen können [3]. Die therapeutische Anwendung von Hypoxie gehört unter dem Begriff Höhentherapie in der Sportmedizin seit Jahrzehnten zur Routine. Der positive Einfluss von Höhenklima war, bereits im Altertum bekannt, und seit dem frühen Mittelalter beschäftigen sich Wissenschaftler mit dieser Thematik. Moderne Forschung wurde vor allem in Russland bzw. der früheren Sowjetunion seit Anfang des 20. Jahrhunderts intensiv betrieben, währenddessen in der westlichen Welt die intermittierende Hypoxie als Therapiemethode erst seit gut 20 Jahren im Fokus der Wissenschaft steht [4], jedoch inzwischen eine Dynamik entwickelt hat, die sich in mehreren hundert themenbezogene Publikationen pro Jahr ausdrückt. Während in den

vergangenen Jahrzehnten das Intervalltraining mit Hypoxie im Wechsel mit Normoxie durchgeführt wurde, wird seit etwa zehn Jahren ein neues Modell des adaptiven Trainings mit einer Kombination aus Hypoxie und Hyperoxie ( $O_2$ -Konzentrationen zwischen 30 und 36%) sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Anwendung am Patienten praktiziert [5].

Intermittierende Hypoxie wird im Allgemeinen, vor allem in der Pneumologie und Schlafmedizin, als Hochrisiko-Stimulus wahrgenommen, weil man davon ausgeht, dass es zu negativen, pathologischen Ereignissen in kardiovaskulären, respiratorischen neurologischen und metabolischen Strukturen des Körpers kommt [6].

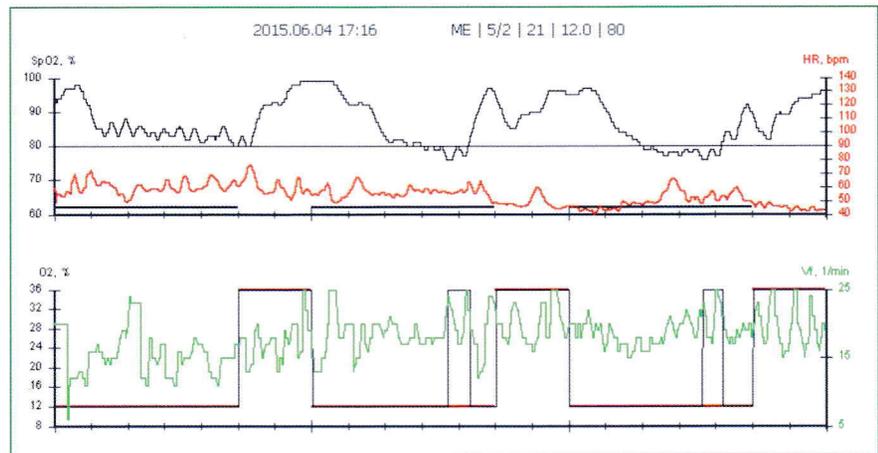
Und in der Tat: Unkontrollierte Hypoxie, z. B. bei der obstruktiven Schlafapnoe (OSA), führt über eine chemo-sensorisch vermittelte Aktivierung des Sympathikus zu Hypertension und erhöhtem kardiovaskulären Risiko [7]. Ischämisch bedingte Inflammation und Gewebnekrosen sind andere gefürchtete Komplikationen.

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 Hypoxietrainings im wesentlichen von der verabreichten Dosis abhängt [6]. 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 [8].

Als Konsequenz aus diesen Ergebnissen sind eine Vielzahl von verschiedenen Protokollen des Hypoxietrainings 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 den Organismus gefährdende pathologische Reaktionen hervorruft.

Betrachtet man die physiologische Sauerstoffbindungskurve und ihren S-förmigen Verlauf, 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 Hypoxie mit Versagen der mitochondrialen ATP-Produktion und den damit verbundenen negativen Konsequenzen für den Körper.



**Abb. 1** Aufzeichnung von  $O_2$ -Sättigung, Herzfrequenz und Atemvolumen während der IHHT-Session

Der Verlauf der Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom  $O_2$ -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 [8].

### Molekulare Mechanismen

Die Fähigkeit zur Perzeption und Reaktion auf Veränderungen des Sauerstoffangebots sind eine fundamentale Eigenschaft aller Metazoen. Die Entdeckung des Transkriptionsfaktors HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia-Inducible Faktor-1- $\alpha$ ) brachte die Erkenntnis, dass dies der Mechanismus ist, durch den die Veränderungen des Sauerstoffangebots zu einer Veränderung der genetischen Expression vieler Proteine führt [9].

Unter hypoxischen Bedingungen wird der  $O_2$  verbrauchende Abbau der Untereinheit des HIF-1 $\alpha$  durch Prolyl-Hydroxylase gehemmt, es kommt zur Anreicherung dieses Proteins, der Bildung aktiver HIF-Dimere und zur Aktivierung von Zielgenen. HIF-1 $\alpha$  kumuliert instantan unter Hypoxie und wird genauso schnell unter Einfluss von Sauerstoff abgebaut. Die kürzere Halbwertszeit im posthypoxischen Gewebe beträgt >5 min, inklusive der Zeit, die der Sauerstoff zum diffundieren ins Gewebe benötigt [10, 11]. Im isolierten Gewebsmodell beträgt die Halbwertszeit nach Reoxygenierung <1 min. Bisher wurde kein Protein gefunden, das eine kurze Halbwertszeit hat [12].

HIF-1 $\alpha$  wurde in allen Metazoenspezies gefunden, vom *Caenorhabditis elegans* bis zum *Homo sapiens*, ein Hinweis dafür, dass das Vorhandensein dieses Proteins ein essentieller Adaptationsmechanismus in der Evolution der Metazoen war. Inzwischen sind über 70 Gene bekannt, die durch HIF-1 $\alpha$  aktiviert werden können [9].

Kontrollierte Hypoxie führt zu einer Veränderung der Aktivität der Atmungskette in den Mitochondrien, jedoch ohne das zu einer nennenswerten Reduktion der ATP-Produktion kommt, allerdings steigt die Menge der freien Superoxidanionen und damit der oxidative Stress [13]. Ein durchaus gewünschter Effekt, der die antioxidativen Schutzsysteme des Körpers stärkt. Dieser Effekt ist bei einem Protokoll mit Hypoxie/Hyperoxie noch ausgeprägter.

Zu den wichtigsten Genen, die durch HIF-1 $\alpha$  codiert werden, gehören Substanzen wie das Erythropoetin und die Wachstumsfaktoren der Angiogenese (VEGF), wodurch es zu einer deutlichen Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gewebe kommt [6].

Diese und andere Effekte führen zu einer verbesserten myocardialen Ischämietoleranz und Schutz vor ischämieinduzierten Reperfusionsschäden [14].

Ebenso beinhaltet die Adaptation an Hypoxie die Regulation der Stickoxid(NO)-Synthese mit Korrektur der NO-Speicher und Hemmung einer Überproduktion die eine Bildung toxischer RNS (Nitrosativer Stress) zur Folge hat [15].

Die vermehrte Bildung von Laktat aus Glukose unter Hypoxie ist unter dem Begriff Pasteur-Effekt lange bekannt. Darüber hinaus führt die Aktivierung der Pyruvatdehydrogenasekinase 1 (PDK1) über eine Hemmung der Pyruvatdehydrogenase zu einer verminderten Acetyl-CoA-Bildung und damit weniger Substrat für den Citratzyclus. Die daraus resultierende Abschwächung der oxidativen Phosphorylierung reduziert die Bildung der durch die Hypoxie vermehrten ROS-Bildung [16].

Ein weiterer positiver Einfluss auf den Glukosestoffwechsel ist die vermehrte Expression von insulinabhängigen Glut4-Glucosetransportern, die für die intrazelluläre Einschleusung von Glucose benötigt werden [17].

In einer Studie mit einem Intervall Hypoxie-Hyperoxie Regime bei Patienten mit metabolischen Syndrom konnte nicht nur eine signifikante Gewichtsreduktion, sondern auch eine Reduktion der Körperfettmasse, des Gesamtcholesterins inklusive des LDL, und der Nüchternglukose erzielt werden. Gleichzeitig sank der Blutdruck und die Ausdauerleistungsfähigkeit und die cognativen Funktionen konnten verbessert werden [18].

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 stimuliert [19].

Hierdurch entsteht ein Trainingseffekt. Die hypoxieinduzierte ROS-Bildung setzt einen oxidativen Stressreiz, die Erhöhung der SOD- und Glutathionperoxidasespiegel kann langfristig die Zellen vor oxidativer Schädigung schützen.

Mitochondriopathien mit reduzierter ATP-Produktion sind die wesentliche Ursache für zahlreiche chronische Erkrankungen vor allem im Nervensystem, 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 [20], während gesunde Mitochondrien repliziert werden und die Zellen mit Energie versorgen. Der Zellstoffwechsel wird also reprogrammiert.

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 Mitochondriopathien, wie z. B. dem Chronic fatigue Syndrom (CFS) oder kardiovaskulären Erkrankungen.

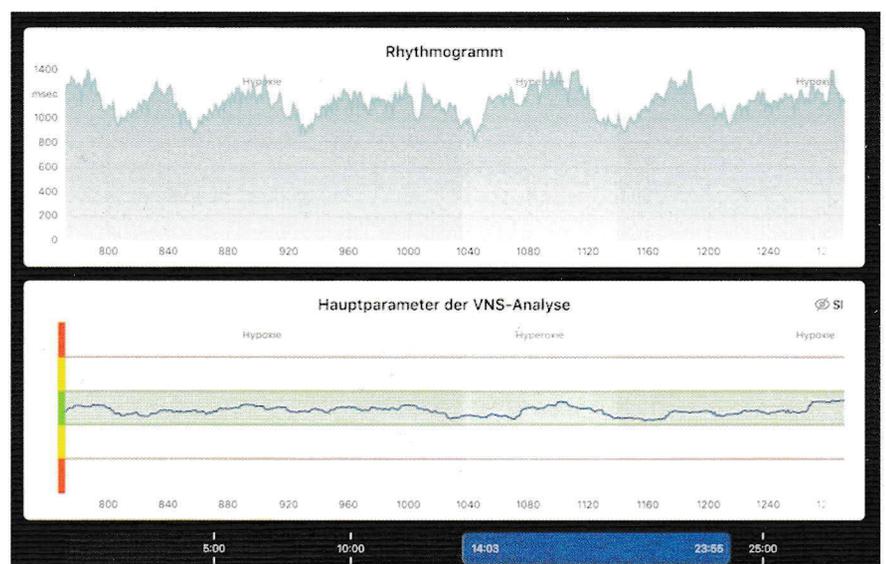


Abb. 2 HRV-Realtime Messung mit Rhythmogramm und RMSSD (Parasympathikus)

Die Kombination aus Hypoxie und Hyperoxie führt zu einem schnelleren Abbau des HIF-1 $\alpha$ , einer verbesserten Antioxidantiensynthese, und damit zu einer Vermeidung unerwünschter Hypoxieeffekte [21].

Es ist also die Aufgabe, die Balance zwischen toxischer und therapeutischer Dosis zu finden. Durch die intensive Forschung der vergangenen Jahrzehnte 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 O<sub>2</sub>-Konzentrationen verursachte oxidative Stress womöglich doch deletär 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, neurodegenerative Störungen (inkl. Borreliose), Augenleiden, psychovegetative Krankheiten, Leistungssteigerung und Trainingssteuerung, insgesamt alle mitochondrialen Dysfunktionen.

Wie eingangs erwähnt, spielen Störungen des vegetativen Nervensystems (VNS) ebenso eine Schlüsselrolle in der Genese chronischer Erkrankungen. Es gibt keine relevante Erkrankung, die nicht mit einer Störung in der VNS-Regulation einhergeht.

Dysbalancen des vegetativen Nervensystems (VNS) sind typischerweise gekennzeichnet durch ein hyperaktives, energieverbrauchendes sympathisches System und ein hypoaktives parasympathisches System. Im Laufe der Zeit führt dieser exzessive Energieverbrauch zu vorzeitiger Alterung und Krankheit [22]. Auch körperlicher Verfall und Gebrechlichkeit sind das Ergebnis irreversibler Veränderungen in diesem dynamischen und hochkomplexen System [1].

Aus diesem Grund stellt die Messung der Aktivität des VNS die Grundlage für die IHHT-Therapie dar. Die beschriebenen Hypoxie-Trainingsintervalle sind sicher, gleichzeitig reagieren die Patienten sehr individuell auf die Therapie, so gibt es z.B. eine individuelle Hypoxieschwelle, d. h. dass einige Menschen eher mit einer Ent sättigung des Hämoglobins reagieren als andere. Da das Vegetativum unmittelbar und variabel auf die Hypoxie reagiert, wird die Intensität der Therapie, sowie die Dauer der hypoxischen und hyperoxischen Intervalle an die VNS-Regulation angepasst, um eine zu hohe Sympathikusaktivität zu vermeiden, denn auch der Erfolg jeder Regulationstherapie hängt von der Verbesserung der parasympathischen Aktivität des VNS ab [23]. Vor allem bei stressinduzierten Störungen kommt es in der Hypoxie durch die erzwungene Entspannung zu einer deutlichen Verbesserung der vagalen Aktivität. Ein weiterer positiver Nebeneffekt, den man sich in der Behandlung von Stresserkrankungen zu Nutze machen kann.

Der einfachste Weg der Messung des VNS ist die Herzfrequenzvariabilität, eine mathematische Analyse der Schlag-zu-Schlag-Variabilität normaler Herzschläge bzw. der R-R-Abstände im EKG. Diese Fluktuationen der Herzfrequenz zeigen die Wechsel in der autonomen kardialen Regulation, weil der Sinusknoten im Vorhof des Herzens permanent durch sympathische und parasympathische Impulse moduliert wird. Dieses Verfahren ist seit Jahrzehnten in der Wissenschaft etabliert und hat einen hohen prognostischen Wert in der Prävention und Risikostratifizierung [24]. Über eine kontinuierliche EKG-Ableitung wird die VNS-Aktivität permanent in Echtzeit (Realtime-HRV) registriert und kann für die Steuerung der IHHT-Session verwendet

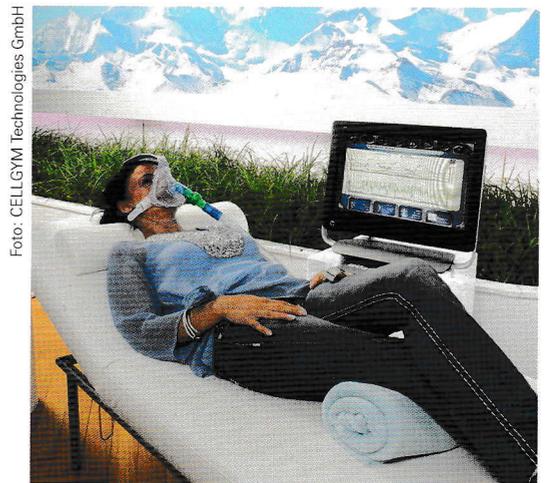


Foto: CELLGYM Technologies GmbH

**Abb. 3** Patient während der IHHT-Session

werden. Gleichzeitig zeigt die Verbesserung der autonomen Regulation im Verlauf der Behandlung den Therapieerfolg der IHHT.

Für die substantielle und kausale Therapie vieler chronischer Krankheiten ist die IHHT-Therapie aufgrund des breiten Indikationspektrums und der vielfältigen biochemischen Regulationsvorgänge eine herausragende therapeutische Möglichkeit mit hoher Patientenakzeptanz und ausgezeichnetem Erfolg.

Gleichzeitig lässt sich die IHHT-Methode mit allen regulativen und komplementären Therapiemöglichkeiten ideal kombinieren bzw. ergänzen. Betrachtet man ganzheitlich Inflammation, Dysbiosen, Azidosen, Mitochondropathien und autonome Regulationsstörungen als systemische Grundlage dieser Erkrankungen, so wirkt sich die IHHT-Therapie aufgrund der evolutionsbiologisch gegebenen Anpassungsreaktion des Organismus auf Hypoxie positiv auf alle diese Störungen aus.

Durch die Reprogrammierung des mitochondrialen Zellstoffwechsels können vor allem Erschöpfungs Zustände ohne tiefgreifende molekulare Veränderungen präventiv behandelt und Verschlechterungen vermieden werden.

Ebenso lässt sich die IHHT zur Leistungssteigerung bei Sportlern und Athleten einsetzen, da auch im Sport eine möglichst ideale Funktionsfähigkeit der Mitochondrien von großer Bedeutung ist. Wie beim Sport reagiert der Körper in der Hypoxiephase mit Blutdruck- und Frequenzanstieg, Reduktion der O<sub>2</sub>-Sättigung und Stimulation der Synthese von Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase als natürliche Antioxidantien, in der Hyperoxie mit Sauerstoffradikalbildung als Stimulus für die Abwehrsysteme, das heißt der Organismus simuliert die gesundheitsfördernden Eigenschaften von körperlichen Training während der Patient ruht. Eine Situation, die für viele Patienten größtmögliche Entspannung bei gleichzeitig exzellenter Zelltrainingsmodulation bietet.

Dr. med. Stephan Bortfeldt  
 Hildesheimer Straße 356  
 30880 Laatzen | Deutschland  
 T +49 (0)5102.909911  
 F +49 (0)5102.932910  
 bortfeldt@icloud.com

Literatur

[1] Lipsitz, L., (2002). Dynamics of stability: The physiologic basis of functional health and frailty. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 2002, Vol.57A, No.3, B115- B125

[2] Schmidt R., Lang F.,(2007) *Physiologie des Menschen* 30.Auflage,Heidelberg: Springer Medizin Verlag. Kapitel 21;2007:440

[3] Morris,G., Berk, M.,(2015). The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. *BMC Med*,(2015) 13:68 published online 2015 April 1.,doi:10.1186/s12916-015-0310-y

[4] Serebrovskaya,T,Xi,L. (2013). Historical verview of intermittent hypoxia research. In: *Intermittent Hypoxia: From molecular mechanism to clinical applications*, Serebrovskaya,T,Xi,L.(Hrsg.) 1. Aufl., New York: Nova Science Publishers,Inc., S.XV-XXXI

[5] Arkhipenko YV, Sazonova TG, Zuhova AG.(2005) Adaptation to periodic hypoxia and hyperoxia improves resistance of membrane structures in heart, liver and brain. *Bull Exp Biol Med*. 2005 Sep;140(3):278-81

[6] Mateika J, et al.(2015). Intermittent hypoxia: a low-risk tool with therapeutic value in humans.*Journal of Applied Physiology*(2015) Vol.118 No.5:520-532

[7] Serebrovskaya,T,et al., 2008. Intermittent Hypoxia: Cause of or therapy for systemic hypertension. *Exp Biol Med* (Maywood) June 2008 233: 627-650

[8] Navarrete-Opazo A, Mitchell G.,(2014).Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose.*Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014 Nov 15; 307(10): R1181-R1197

[9] Semenza G.,(2004).Hydroxylation of HIF-1α: Oxygen Sensing at the Molecular Level. *Journal of Applied Physiology*(2004) Vol 19 No.4: 176-182

[10] Jiang BH, Semenza GL, Bauer C, and Marti HH. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O2 tension. *Am J Physiol Cell Physiol* 271: C1172-C1180, 1996

[11] Wang GL, Jiang BH, Rue EA, and Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 5510-5514, 1995

[12] Yu AY, Frid MG, Shimoda LA, Wiener CM, Stenmark K, and Semenza GL.(1998). Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor-1 in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 275: L818-L826, 1998

[13] Semenza G., (2009). Regulation of oxygen homeostasis by Hypoxia-inducible factor 1.*Journal of Applied Physiology*(2009) Vol.24, No.2:97-106

[14] Date, T., et al.(2005). Expression of constitutively stable hybrid hypoxia-inducible factor-1alpha protects cultured rat cardiomyocytes against simulated ischemia- reperfusion injury. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005 Feb;288(2):C314-20

[15] Manukhina,E,Downey,F,Mallet,R.,(2006). Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to Intermittent Hypoxia. *Exp Biol Med* (Maywood) April 2006 231: S.343-365

[16] Kim,J., et al.(2006). HIF-α-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metabolism*, Volume 3, Issue 3, March 2006: S.150-151

[17] Chou,S., et al. (2004). Effect of systemic hypoxia on GLUT4 protein expression in exercised rat heart. *Jpn J Physiol*. 2004 Aug;54(4): S.357-63

[18] Glazachev OS, et al.(2010) Interval hypoxic-hyperoxic training in the treatment of the metabolic syndrome. *Eksp Klein Gastroenterol*. (2010);(7):51-56

[19] Mankowska,J., et al.(2013). Effects of Intermittent Hypoxia on oxygen-dependent processes in skeletal muscle under endurance training. In: *Intermittent Hypoxia: From molecular mechanism to clinical applications*, Serebrovskaya,T,Xi,L.(Hrsg.) 1.Aufl., New York: Nova Science Publishers,Inc., S.519-533

[20] Wang Y, et al.(2016).Hypoxia -inducible factor-1α gene expression and apoptosis in ischemia-reperion injury: a rat model of early-stage pressure ulcer. *Nurs Res*. 2016 Jan-Feb;65(1):35-46

[21] Lukyanova,L., et al.(2013).Mitochondrial signaling in formation of body resistance to hypoxia. In: *Intermittent Hypoxia: From molecular mechanism to clinical applications*, Serebrovskaya,T,Xi,L.(Hrsg.) 1. Aufl., New York: Nova Science Publishers,Inc., S.391-417

[22] Thayer, J., Yamamoto, S., Brosschot, J., (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology* 141(2010) S.122-131

[23] Bortfeldt S., (2014). Die Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität und des vegetativen Nervensystems in der Regulationsmedizin. *Naturheilkunde* (2014) 91.Jg., 4/2014: S. 39-42

[24] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology *Circulation*, (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93(1996) S.1043-1065



IHHT - Intervall-Hypoxie-Hyperoxie-Therapie® ist das gegenwärtig einzige ganzheitliche Verfahren, bei dem unter Anwendung intermittierender Sauerstoffschwankungen der mitochondriale Stoffwechsel gezielt therapiert werden kann. Schlüsselparameter sind die verbesserte Q<sub>10</sub>-Konzentration, Steigerung der mitochondrialen Aktivität und daraus resultierend eine Verbesserung der Herzratenvariabilitätsparameter.

Parameter	Vorher M ± SD	Nachher M ± SD	p
1) Q10 (mg/l)	0,96 ± 0,31	1,37 ± 0,35	< 0,0001
Mitochondriale Aktivität (%)	84,7 ± 6,6	94,6 ± 4,3	0,004
2) E/I Quotient	1,23 ± 0,13	1,36 ± 0,11	< 0,001
E-I Diff (1/min.)	14,36 ± 8,07	18,13 ± 7,16	0,02
RMSSD (ms)	59,27 ± 38,71	94,16 ± 25,92	0,02

M= Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Wahrscheinlichkeit (Paardifferenzentest)  
 \* Mitochondriale Aktivität = mitochondriales Membranpotential (Labor BioViv)  
 1) Bicochemische Parameter, 2) Herzratenvariabilitätsparameter  
 10 Einheiten IHHT®, 35', 5' Hypoxie, 2' Hyperoxie, SpO<sub>2</sub> Target 80%, innerhalb von 3 Wochen.

