

Aus dem Franz Volhard Centrum für Klinische Forschung
am Experimental and Clinical Research Center
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Thema:

Einfluss von Hypoxie und Wasserimmersion auf
Stoffwechsel und Herz-Kreislaufparameter
während körperlicher Aktivität

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sven Haufe

aus Halle/Saale

Gutachter: 1.: Prof. Dr. med. J. Jordan
2.: Prof. Dr. med. J. Spranger
3.: Prof. Dr. med. U. Tegtbur

Datum der Promotion: 19.11.2010

1. INHALTSVERZEICHNIS

1.	Inhaltsverzeichnis	3
2.	Zusammenfassung der Publikationspromotion	
2.1	Abstract	4
2.2	Einleitung	5
2.3	Methodik	6
2.4	Ergebnisse	8
2.5	Diskussion	10
2.6	Referenzen	13
3.	Anteilerklärung	14
4.	Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung	16
4.1	<i>Influences of Normobaric Hypoxia Training on Metabolic Risk Markers in Human Subjects</i>	16
4.2	<i>Influences of Normobaric Hypoxia Training on Physical Fitness and Metabolic Risk Markers in Overweight to Obese Subjects</i>	23
4.3	<i>Neurohumoral and Metabolic Response to Exercise in Water</i>	29
5.	Tabellarischer Lebenslauf	36
6.	Publikationsliste	37
7.	Selbstständigkeitserklärung	42
8.	Danksagung	43

Einfluss von Hypoxie und Wasserimmersion auf Stoffwechsel und Herz-Kreislaufparameter während körperlicher Aktivität

2.1 Abstract

Hypoxie und Wasserimmersion lösen neurohumorale und zelluläre Adaptationsprozesse aus, die akute und chronische Wirkung von körperlicher Aktivität modulieren könnten. Hypoxie reguliert oxidative Stoffwechselwege während Wasserimmersion eine Freisetzung des lipolytischen atrialen natriuretischen Peptids (ANP) bewirkt. Basierend auf diesen Befunden wurden folgende Hypothesen untersucht: a) Training bei Hypoxie verbessert metabolische Risikofaktoren stärker als Training bei Normoxie; b) akute körperliche Belastung im Wasser verstärkt über die immersionsbedingte Freisetzung von ANP die Lipidmobilisation.

20 gesunde, normalgewichtige (BMI: $24.6 \pm 1.4 \text{ kg/m}^2$) sowie 45 übergewichtige Probanden (BMI: $30.2 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$) wurden zum Training unter Hypoxie (Sauerstoffkonzentration: 15%) oder Normoxie (20,9%) randomisiert. Alle Probanden trainierten 4 Wochen (3 Tage/Woche, 1 Stunde/Tag) bei gleicher relativer Intensität auf einem Laufbandergometer. Bei weiteren 17 Männern (BMI: $24 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$) wurden spiroergometrische Stufentests im Wasser und an Land durchgeführt. Bei allen Probanden wurden Herzfrequenz, Blutdruck und Gasaustausch gemessen sowie venöse und kapillare Blutproben entnommen.

4 Wochen Training unter Hypoxie führte bei über- und normalgewichtigen Probanden bei geringerer mechanischer Belastung ($-0,3 \pm 0.1 \text{ Watt/kg}$, $p < 0.05$) zur größeren Reduktion der Körperfettmasse ($-2.8 \pm 0.9\%$, $p < 0.05$), bei gleichen Änderungen der Leistungsparameter. Die Glukosetoleranz (HOMA-Index) verbesserte sich bei normalgewichtigen Probanden nur nach Training unter Hypoxie während bei übergewichtigen Probanden Verbesserungen in beiden Trainingsgruppen beobachtet wurden. Körperliche Aktivität bei Immersion verminderte die Katecholaminantwort und erhöhte die ANP-Freisetzung. Serumglukose- und Laktatkonzentrationen sanken bei Aktivität im Wasser stärker ab, während freie Fettsäuren stärker anstiegen. Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme bei maximaler und submaximaler Belastung waren an Land und im Wasser identisch.

Training unter Hypoxie erzielt ähnliche und zum Teil größere Effekte auf metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren als Training unter Normoxie. Die gleichzeitig geringere mechanische Belastung ist speziell für Übergewichtige oder Personen mit orthopädischen Erkrankungen als Vorteil anzusehen. Trotz Abschwächung der sympatho-adrenalen Aktivierung bei körperlicher Belastung im Wasser, werden Lipidmobilisation und -oxidation verstärkt, was durch eine erhöhte ANP Ausschüttung erklärt werden könnte.

2.2 Einleitung

Gestörter Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel tragen zur Entwicklung von Adipositas und Insulinresistenz bei (1;2). Eine anerkannte Intervention zur Verbesserung der Stoffwechselfunktion ist regelmäßig und systematisch durchgeführtes körperliches Training (3-5). In diesem Zusammenhang ist ein stetig aktuelles Thema, wie kardiale und metabolische Anpassungsprozesse optimal angeregt werden können, ohne zu große mechanische Belastungen zu provozieren. Stimuli mit synergistischen Wirkungen auf die metabolische und kardiale Adaptation, die Strukturen des Bewegungsapparates nicht zusätzlich belasten, würden insbesondere für Patienten mit orthopädischen Erkrankungen oder für übergewichtige Menschen einen klinisch relevanten Vorteil darstellen.

Ausdauertraining unter normobarer Hypoxie könnte hierbei einen neuen Ansatz darstellen. Ein herabgesetzter Sauerstoffpartialdruck in der Atemluft (Hypoxie) führt, ähnlich wie körperliche Aktivität, zur Expression des hypoxia inducible factors 1 (HIF-1) (6;7). Dessen regulatorische Untereinheit HIF-1 α stimuliert die Expression von Genen, welche den Sauerstofftransport, die Glykolyse, den Glukosetransport und die Nahrungsaufnahme regulieren (8). Weiterhin wurde die verstärkte Expression des peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activators 1 α (PGC-1 α) unter Hypoxietraining beobachtet (9). PGC1 α stimuliert die mitochondriale Biogenese und spielt eine Schlüsselrolle in der Regulierung der muskulären Fettsäureoxidation (10). Ob regelmäßig durchgeführtes körperliches Training unter den Bedingungen der normobaren Hypoxie einen stärkeren positiven Effekt auf den Fett- und Glukosestoffwechsel ausübt als Training bei Normoxie, wurde bislang nicht hinreichend untersucht. Eine weitere bereits populäre Form der Bewegungstherapie ist das Training bei Immersion im Wasser (Aquatraining). Hierbei wird der hydrostatische Auftrieb gezielt genutzt, um eine Entlastung des Bewegungsapparates herbeizuführen. Die Immersion bewirkt jedoch auch eine Vielzahl physiologischer Adaptationsprozesse. Die immersionsbedingte Beeinflussung des Stoffwechsels und die zugrunde liegenden potentiellen Mechanismen wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht untersucht.

In der vorliegenden Arbeit soll beschrieben werden, welchen Einfluss die Stimuli normobare Hypoxie und Immersion im Wasser auf die akute bzw. chronische belastungsinduzierte neurohumorale und metabolische Anpassungen haben.

2.3 Methoden

Probanden Charakteristik: 20 normalgewichtige Männer sowie 45 übergewichtige bis adipöse Männer und Frauen ohne Begleiterkrankungen wurden zu Training unter hypoxischen (inspiratorische Sauerstoffkonzentration $[F_{I}O_2]$: 15%) oder normoxischen Bedingungen ($F_{I}O_2$ 20.9%) randomisiert. Für die Immersionsuntersuchungen absolvierten 17 Probanden im randomisierten cross-over-design jeweils einen Belastungstest im Wasser bzw. an Land. Die Probandencharakteristik für die drei Studien ist in Tabelle 1 dargestellt. Personen mit akuten oder chronischen Infektionen, behandlungsbedürftigen Erkrankungen oder bekannten Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch wurden zur Teilnahme an den Studien ausgeschlossen. Die Durchführung der Studien wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Alle Studienteilnehmer unterzeichneten nach vorheriger mündlicher und schriftlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung.

Studienprotokoll: Nach Einschluss wurden die Probanden der Hypoxiestudien ausführlich kardiovaskulär und metabolisch charakterisiert sowie einem Stufentest zur Erfassung der Leistungsfähigkeit unterzogen. Anschließend folgte eine 4-wöchige Trainingsphase auf dem Laufbandergometer bei gleicher relativer Intensität unter Hypoxie- bzw. Normoxiebedingungen. Alle während der Einschluss-Untersuchung durchgeführten Messungen wurden innerhalb einer Woche, frühestens 48 Stunden nach Ende der letzten Trainingseinheit, wiederholt. Die Probanden der Immersionsstudie absolvierten in randomisierter Reihenfolge einen spiroergometrische Stufentests auf einem Fahrradergometer im Wasser und einen Stufentest an Land.

Tabelle 1. Baseline-Charakteristik der Probanden

Studie	Hypoxie Normalgewicht		Hypoxie Übergewicht		Immersion
	Hypoxie	Normoxie	Hypoxie	Normoxie	
Trainingsbedingungen					
Männer/Frauen (n)	10/0	10/0	10/14	8/13	17/0
Alter (Jahre)	29 ± 5.9	28.1 ± 5.2	42.2 ± 5.8	42.1 ± 7.7	31.2 ± 3.6
Gewicht (kg)	82.5 ± 12.0	78 ± 7.5	93.4 ± 10.6	87.5 ± 12*	76.5 ± 6.5
BMI (kg/m ²)	25.1 ± 1.9	24 ± 1.6	33.1 ± 2.3	32.5 ± 3.4	24.1 ± 1.7
Körperfett (%)	18.9 ± 3.2	20.1 ± 4.2	32.1 ± 6.8	33.1 ± 7.1	17.2 ± 6.7
Triglyzeride (mg/dl)	93.5 ± 41.1	102.7 ± 45.1	123 ± 58.9	128.9 ± 71	76.1 ± 21.3
Herzfrequenz (min ⁻¹)	59.8 ± 8.5	58.9 ± 9.6	69.6 ± 8.1	68.4 ± 7.3	57.7 ± 7.2

Kardiovaskuläre und metabolische Untersuchungen: Probanden der Hypoxiestudien erschienen morgens nüchtern im Labor. Wir bestimmten Körpergewicht und -höhe mit geeichten Messinstrumenten. Die Bestimmung von Körperfettmasse und fettfreier Masse erfolgte über multi-frequente Bioimpedanz-Analyse (BIA, Serie 5, Denner, Deutschland) in liegender Position. Blutdruck und Herzfrequenz wurden über ein automatisches Blutdruckmessgerät (Dinamap, Critikon, FL, US) oszillometrisch erfasst. Anschließend wurden venöse Blutproben aus einer geeigneten Vene des Unterarms für die Bestimmung von Insulin, Glukose und Blutfetten entnommen. Aus den Nüchtern Glukose- und Insulinwerten wurde der HOMA-Index zur Beurteilung der Insulinresistenz mit folgender Formel berechnet: $(\text{Insulin } [\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}] \times \text{Glukose } [\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}])/22,5$ (11). Zum Abschluss unterzogen sich die normalgewichtigen Probanden zusätzlich einem oralen Glukose Toleranz Test (oGTT) mit Blutabnahmen vor Beginn und nach oraler Gabe von 75g Glukoselösung bei 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten zur Bestimmung von Insulin und Glukose.

Leistungsdiagnostik: Vier Stunden nach einem standardisierten Frühstück wurde die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit der Probanden der Hypoxiestudien bestimmt. Dazu wurde ein stufenweise ansteigender Belastungstest bis zur subjektiven Ausbelastung auf einem Laufbandergometer (Mercury 4.0, h/p cosmos, Deutschland) mit 0% Steigungswinkel durchgeführt (Raumtemperatur 21-22°C). Wir zeichneten während der Untersuchung die Herzaktionen über ein Elektrokardiogramm (GE Medical Systems, WI, US), den Blutdruck über eine Manschette am linken Oberarm (Dinamap, Critikon, FL, US) sowie den Gasaustausch über eine Atemmaske mit einem Spirometer (Vmax spectra 229D, Sensor Medics, CA, US) auf. Eine valide Erfassung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_{2\text{max}}$) lag vor, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt waren: a) respiratorischer Quotient >1.1 , b) eine Abflachung der Sauerstoffaufnahme trotz fortgeführter Belastung, c) Herzfrequenz nicht weniger als 10 Schläge/min unter der berechneten maximalen Herzfrequenz ($220-\text{Alter}$). Vor Beginn der Belastung und bei maximaler Ausbelastung wurde zur Bestimmung der kapillaren Laktatkonzentration Blut aus dem Ohrläppchen entnommen. Laktat wurde nach Testende photometrisch (DP 100, Diaglobal, Deutschland) gemessen

Die spiroergometrischen Stufentests der Immersionsstudie wurden auf einem Fahrradergometer an Land (Ergoline, Deutschland) und im Wasser (Hydrobike Evolution, nemcomed, Deutschland) bis zur subjektiven Ausbelastung durchgeführt. Bei den Tests im Wasser wurde das Hydrobike so justiert, dass eine Eintauchtiefe bis zum Processus xiphoides (unteres Brustbeinende) realisiert wurde. Nach einer Ruhephase von 15 min auf dem Ergometer wurde an Land mit 50 Watt begonnen und alle 6 min die Belastung um 50

Watt erhöht. Durch Voruntersuchung waren wir in der Lage, im Wasser vergleichbare Widerstände auf den einzelnen Belastungsstufen über justierbare Finnen am Hydrobike einzustellen. Während Ruhe- und Belastungsphase wurde der Blutdruck über eine Manschette am Oberarm (Dinamap, Critikon, FL, US), die Herzfrequenz über einen Pulsgurt (Polar, Deutschland) und die Parameter des Gasaustausches über ein portables Spirometer (X1, Cortex, Deutschland) erfasst. Über einen Verweilkatheter wurden venöse Blutproben am Unterarm entnommen. Kapillare Blutproben aus dem Ohrläppchen dienten zur Bestimmung der Laktatkonzentration (siehe Beschreibung oben). Die individuelle anaerobe Schwelle wurde nach dem Modell von Dickhuth mit einer speziellen Software (Winlactat 2.5, Mesics, Deutschland) berechnet. Bei einer Subgruppe von 7 Probanden erfolgten gleichzeitig Messungen der elektrischen Muskelaktivität der Extensoren und Flexoren des Oberschenkels, um die Muskelbelastung an Land und in Wasser charakterisieren zu können.

Trainingprogramm: Die Probanden der Hypoxiestudien wurden 3-7 Tage nach dem initialen Leistungstest zum 4-wöchigen verblindeten Training unter Normoxie bzw. normobarer Hypoxie randomisiert. Es erfolgten 12 Trainingseinheiten (3 Tage/Woche) auf dem Laufbandergometer bei einer Herzfrequenz entsprechend einer Laktatkonzentration von 3 mmol/L (normalgewichtige Probanden) bzw. 65% der VO_{2max} (übergewichtige Probanden). Die individuelle Trainingsbelastung wurde im initialen Stufentest ermittelt.

Statistik: Alle Daten wurden zuerst auf Normalverteilung geprüft. Um Effekte der Intervention innerhalb einer Probanden-Gruppe (Hypoxie- oder Normoxiegruppe) zu erfassen, und zur Analyse der Unterschiede zwischen körperlicher Belastung an Land und im Wasser, wurde ein T-Test für gepaarte Stichproben angewandt. Um die Effekte von Intervention und Zeit (vor vs. nach Training) sowie deren Interaktion (Intervention x Zeit) zu analysieren, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Unterschiede wurden als signifikant bewertet wenn ein $p < 0.05$ gefunden wurde. Die Daten in Text und Tabellen sind stets als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

2.4 Ergebnisse

Die Probanden der Hypoxie- und Normoxietrainingsgruppe waren gut verteilt hinsichtlich Alter, Körperzusammensetzung und Leistungsfähigkeit vor Beginn der Trainingsphase. Die mechanische Trainingsbelastung (Leistung in Watt/kg, Abb. 1) war in beiden Studien jeweils geringer für Training unter Hypoxie verglichen mit Training unter Normoxie. Bei normalgewichtigen Probanden ergab sich ein Unterschied von: Hypoxie: 1.39 ± 0.2 vs. Normoxie: 1.67 ± 0.2 Watt/kg; $p < 0.01$ und bei übergewichtigen Probanden ein

Tabelle 2. Leistungsdaten und kardiovaskuläre/metabolische Parameter der Hypoxiestudien

	Hypoxie Normalgewicht				Hypoxie Übergewicht			
	Hypoxie		Normoxie		Hypoxie		Normoxie	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
VO _{2max}	44±6.2	47±5.5	47±3.4	47±4.3	36±7.4	38±6.9	32±5.4	33±6.1
Laktat _{max}	11.9±2.6	11.7±1.9	12.7±4.5	10.5±3.7	7.5±2.8	6.7±2	8.7±3.1	7.6±2.2
Insulin	4.4±1.9	2.5±0.7*	3.2±1.1	2.6±1.3	8.4±3.8	5.3±2.1*	9.7±3.4	6.5±2.1*
HOMA	1.0±0.4	0.6±0.3*	0.7 ± 0.3	0.5±0.3	1.9±0.6*	1.1±0.4	2.1±0.7	1.4±0.4*

Unterschied von Hypoxie: 1.41 ± 0.4 vs. Normoxie: 1.63 ± 0.5 Watt/kg; $p < 0.05$. Die Herzfrequenz während des Trainings war in beiden Studiengruppen unter hypoxischen und normoxischen Trainingsbedingungen identisch. Nach 4 Wochen Training war die maximale Leistungsfähigkeit nicht unterschiedlich zwischen den Trainingsgruppen (Tab. 1). In allen Trainingsgruppen zeigten sich ähnliche nicht-signifikante Änderungen des Körpergewichts, allerdings mit unterschiedlichen Effekten hinsichtlich der Körperzusammensetzung. Die Reduktion der Körperfettmasse am Ende der Trainingsphasen beider Studien war nur in den Hypoxiegruppen signifikant (Abb. 2). Das Nüchterninsulin und der HOMA Index verringerten sich bei den übergewichtigen Probanden in beiden Trainingsgruppen signifikant. Bei den normalgewichtigen Probanden verbesserten sich Nüchterninsulin und HOMA nur in der Hypoxiegruppe signifikant (Tab. 2).

Bei der Immersionsstudie stiegen Herzfrequenz und Blutdruck in ähnlicher Ausprägung mit steigender Belastung an Land und im Wasser an. Die VO₂ an der anaeroben Schwelle sowie VO_{2max} waren ebenfalls nicht unterschiedlich. Immersion führte zu verminderten Laktat- und Glukosekonzentrationen bei maximaler Belastung (Laktat: Land: 10.4 ± 0.8 ; Wasser: 7.3 ± 1.1 mmol/l, $p < 0.01$; Glukose: Land 106.2 ± 4.3 , Wasser: 94 ± 3.8 mg/dl,

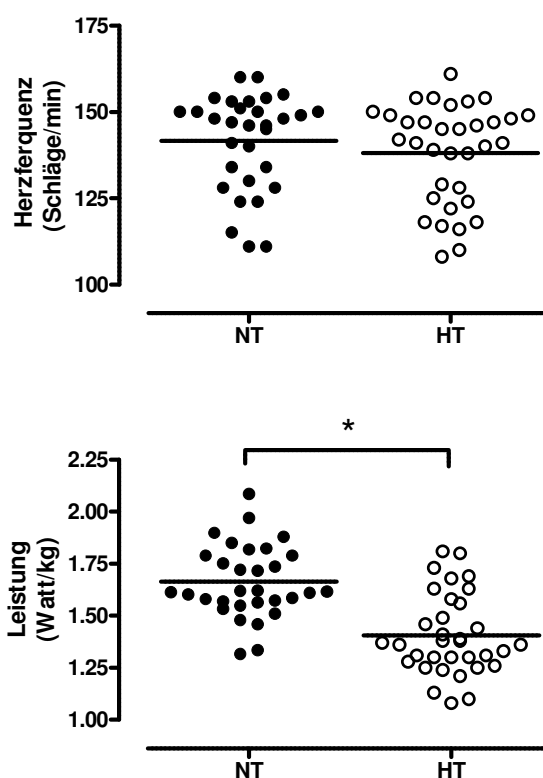


Abb. 1 Individuelle Daten und Mittelwerte der Herzfrequenz und Leistung gemittelt aus Trainingseinheit 1, 4, 8 und 12 für Probanden der Normoxie- (NT) und Hypoxiegruppe (HT)

$p < 0.05$). Glycerol an der anaeroben Schwelle (Land: $135.9 \pm 7.6 \mu\text{mol/l}$; Wasser $148.9 \pm 6.5 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$) und bei Ausbelastung (Land: 146.3 ± 9.2 ; Wasser 159.6 ± 9.8 , $p < 0.05$) sowie freie Fettsäuren während gesamter Belastung waren höher im Wasser als an Land (Abb. 3): Während der gesamten Belastungsphase auf dem

Fahrradergometer waren die ANP-Konzentrationen höher und der RQ niedriger ($P_{\text{ANOVA}} < 0.05$) im Wasser als an Land. Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen stiegen im Wasser unter Belastung weniger stark an als an Land, mit signifikanten Unterschieden bei maximaler Belastung (Adrenalin: Land: $3.3 \pm 0.7 \text{ pmol/ml}$, Wasser: $2.1 \pm 0.9 \text{ pmol/ml}$, $p < 0.05$; Noradrenalin: Land: 18.7 ± 2.1 , Wasser: $12.5 \pm 1.8 \text{ pmol/ml}$, $p < 0.01$). Die elektrische Muskelaktivität der Extensoren und Flexoren war nicht unterschiedlich an der anaeroben Schwelle, wohingegen bei Ausbelastung die Muskelaktivität der Flexoren an Land ($158 \pm 8 \mu\text{V}$) größer war als im Wasser ($129 \pm 9 \mu\text{V}$) ($p < 0.05$).

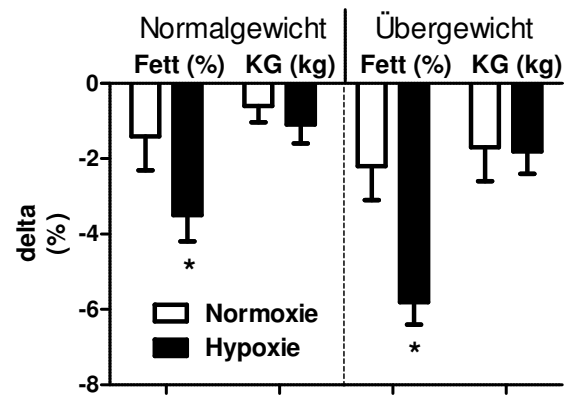


Abb. 2 Veränderungen von Fettmasse und Gewicht nach Training unter Hypoxie bzw. Normoxie, Daten als Mittelwert \pm Standardfehler.

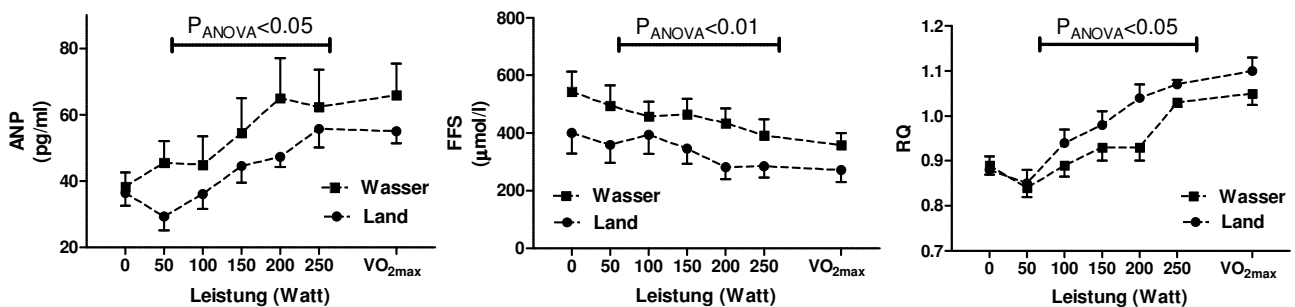


Abb. 3 Mittelwerte und Standardfehler atriales natriuretisches Peptid (ANP), freie Fettsäuren (FFS) und respiratorischer Quotient (RQ) bei steigender Belastung und bei maximaler Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_{2\text{max}}$) im Vergleich zwischen Wasser und Land

2.5 Diskussion

Wir zeigten, dass körperliches Training unter hypoxischen Bedingungen ähnliche und sogar teilweise bessere Anpassungen kardiovaskulärer und metabolischer Parameter erzielt als Training mit vergleichbarer relativer Herz-Kreislauf Beanspruchung unter normoxischen Bedingungen. Die mechanische Trainingsbelastung war jedoch signifikant niedriger bei Training unter Hypoxie. Weiterhin beobachteten wir, dass körperliche Belastung unter Immersion im Wasser die Serumkonzentration des atrialen natriuretischen Peptids erhöht, was einen Einfluss auf Lipidmobilisation und -oxidation zu haben scheint.

Frühere Studien ließen vermuten, dass Training unter Hypoxie einen leistungssteigernden Effekt bei anschließenden Belastungen auch unter nicht-hypoxischen Sauerstoffverhältnissen nach sich zieht. Eine 4-wöchige Trainingsphase unter Hypoxie führte bei unseren normal- und übergewichtigen Probanden zu keiner größeren Verbesserung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit als ein Training unter normoxen Luftbedingungen. Das Gesamtkörpergewicht reduzierte sich in beiden Populationen nur leicht, unabhängig von den Trainingsbedingungen. Jedoch wurde bei beiden Studienpopulationen eine signifikante Abnahme des Körperfetts nur nach Training unter hypoxischen Bedingungen beobachtet. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte die verstärkte Produktion von Leptin unter herabgesetzter inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (12) darstellen. Diese im Tiermodell beschriebene Reaktion auf intermittierende Hypoxie (13) könnte zu den beobachteten Gewichtsverlusten unter normobarer (14) und hypobarer Hypoxie (12) beitragen. Weitere mögliche Erklärungen sind die nach Hypoxietraining verstärkte Expression von PGC-1 α (9) mit verbesserter Regulation des Fettstoffwechsels im Muskel (10) sowie die erhöhte Konzentration des atrialen natriuretischen Peptids während Hypoxietrainings (15) mit Stimulation von Fettmobilisation und -oxidation (16).

Weitere Anpassungen konnten wir für den Glukosestoffwechsel beobachten. Frühere Untersuchungen zeigten relative Anstiege der Glukoseoxidation während körperlicher Beanspruchung nach einer Trainingsphase unter hypoxischen Bedingungen (17). Diese Anpassungen wurden der Aktivierung des Transkriptionsfaktors HIF-1 α zugeschrieben (7). Die Transaktivierung von HIF-1 α führt zu zellulären Anpassungen mit dem Ziel, das reduzierte Sauerstoffangebot unter hypoxischen Bedingungen zu kompensieren. Dazu gehört die Expression von Genen, die für Proteine des Glukosestoffwechsel kodieren (8). Unsere Messungen von Indikatoren der Insulinsensitivität und Glukosetoleranz lassen vermuten, dass auch der Glukosestoffwechsel unter Ruhebedingungen positive Anpassungen nach Training unter hypoxischen Bedingungen erfährt. Der zusätzliche Stimulus Hypoxie wirkte sich hinsichtlich der Glukosetoleranz stärker bei den normalgewichtigen als bei den übergewichtigen Probanden aus. Dieser Befund deutet auf unterschiedliche Regulationsmechanismen in Abhängigkeit vom Körpergewicht hin.

Körperliche Aktivität bei Immersion im Wasser ist eine beliebte Trainingsmethode im Rahmen von Prävention- und Rehabilitationsprogrammen. Während die kardiovaskulären Regulationsmechanismen gut untersucht sind, besteht ein Defizit hinsichtlich der akuten hormonellen und metabolischen Anpassungen unter Immersionsbedingungen. Die wichtigsten Regulatoren der Lipidmobilisation sind Insulin, Katecholamine und ANP (16).

Insulinkonzentrationen waren nicht unterschiedlich zwischen Wasser und Land, während die Katecholamine an Land mit zunehmender Belastung stärker anstiegen. Würde die Lipidmobilisation ausschließlich über Insulin und Katecholamine reguliert werden, müsste ein leichter Anstieg der freien Fettsäuren und des Glycerols während der Aktivität an Land, nicht aber während der Aktivität im Wasser, auftreten. Entgegen dieser Annahme konnten wir kleine aber signifikante Anstiege von Glycerol und freien Fettsäuren bei Immersion im Wasser feststellen. Eine mögliche Erklärung wäre die durch ANP vermehrt stimulierte Lipolyse während körperlicher Belastung im Wasser. In vorangegangenen Untersuchungen wurde gezeigt, dass vergleichbare Konzentrationen von ANP wie bei unseren Probanden zu messbaren Steigerungen der Lipolyseaktivität geführt haben (16). Die trotz geringerer Katecholaminkonzentrationen höheren Konzentrationen an freien Fettsäuren und Glycerol sprechen, zusammen mit dem niedrigeren respiratorischen Quotienten und den abgeschwächten Laktatkonzentrationen unter Belastung im Wasser, für eine Verschiebung der Kohlenhydratoxidation in Richtung Fettoxidation bei Immersion im Wasser.

Eine Limitation der Immersionstudie stellt die fehlende Möglichkeit einer identischen Einstellung der mechanischen Leistung zwischen der Ergometerbelastung an Land und im Wasser dar. Durch Voruntersuchungen konnten jedoch vergleichbare Werte der Sauerstoffaufnahme und Herzfrequenz auf den einzelnen Belastungsstufen erzielt werden. Daher sind die beobachteten hormonellen und metabolischen Unterschiede auf die Immersion und nicht auf Unterschiede in der muskulären und kardialen Belastung zurückzuführen. Die elektrische Muskelaktivität war nur unter Ausbelastung und nur in der Flexorengruppe unterschiedlich. Es ist dennoch nicht auszuschließen, dass es bei sehr hohen Belastungen zu einem Einfluss der Muskelaktivität auf die neurohumorale Regulation kommen könnte.

Systematisches Training unter hypoxischen Bedingungen scheint hinsichtlich der Abnahme von Körperfett und der Verbesserung der Glukosetoleranz eine stärkere Wirkung zu besitzen als Training unter normobaren Bedingungen. Körperliche Belastung im Wasser löst spezifische hormonelle und metabolische Prozesse aus, die zu einer verstärkten Mobilisation und Oxidation von Fetten führen. Dieser Effekt könnte durch die verstärkte, sehr wahrscheinlich immersionsbedingte, Produktion des atrialen natriuretischen Peptids zu erklären sein. Normobare Hypoxie und Immersion im Wasser könnten daher als Bestandteile von Bewegungstherapien speziell für Patienten mit orthopädischen Erkrankungen von Vorteil sein, da sie bei geringerer Belastung des Bewegungsapparates zu vergleichbaren positiven Effekten hinsichtlich stoffwechselassoziierter Risikofaktoren führen.

2.6 Referenzen

- (1) Blaak EE. Basic disturbances in skeletal muscle fatty acid metabolism in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Proc Nutr Soc* 2004 May;63(2):323-30.
- (2) Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005 January 21;307(5708):384-7.
- (3) Blaak EE, Saris WH. Substrate oxidation, obesity and exercise training. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002 December;16(4):667-78.
- (4) Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E, Volek J, Volpe SL. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001 December;33(12):2145-56.
- (5) Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med* 1999 January 19;130(2):89-96.
- (6) Ameln H, Gustafsson T, Sundberg CJ, Okamoto K, Jansson E, Poellinger L, Makino Y. Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. *FASEB J* 2005 June;19(8):1009-11.
- (7) Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)* 2004 August;19:176-82.
- (8) Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB J* 2002 August;16(10):1151-62.
- (9) Zoll J, Ponsot E, Dufour S, Doutreleau S, Ventura-Clapier R, Vogt M, Hoppeler H, Richard R, Fluck M. Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. III. Muscular adjustments of selected gene transcripts. *J Appl Physiol* 2006 April;100(4):1258-66.
- (10) Gilde AJ, Van BM. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): regulators of gene expression in heart and skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2003 August;178(4):425-34.
- (11) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 July;28(7):412-9.
- (12) Tschöp M, Strasburger CJ, Hartmann G, Biollaz J, Bartsch P. Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite. *Lancet* 1998 October 3;352(9134):1119-20.
- (13) Qin L, Song Z, Wen SL, Jing R, Li C, Xiang Y, Qin XQ. [Effect of intermittent hypoxia on leptin and leptin receptor expression in obesity mice]. *Sheng Li Xue Bao* 2007 June 25;59(3):351-6.
- (14) Netzer NC, Chytra R, Kupper T. Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia. *Sleep Breath* 2008 May;12(2):129-34.
- (15) Lawrence DL, Shenker Y. Effect of hypoxic exercise on atrial natriuretic factor and aldosterone regulation. *Am J Hypertens* 1991 April;4(4 Pt 1):341-7.
- (16) Birkenfeld AL, Boschmann M, Moro C, Adams F, Heusser K, Franke G, Berlan M, Luft FC, Lafontan M, Jordan J. Lipid Mobilization with Physiological Atrial Natriuretic Peptide Concentrations in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 March 1;90:3622-8.
- (17) Hoppeler H, Vogt M, Weibel ER, Fluck M. Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia. *Exp Physiol* 2003 January;88(1):109-19.

3. Anteilserklärung



**Medizinische Hochschule
Hannover**

Zentrum Pharmakologie und Toxikologie
Institut für Klinische Pharmakologie
Direktor
Prof. Dr. med. Jens Jordan

Telefon: 0511 532- 2821
Fax: 0511 532- 2750
E-Mail: muthig.petra@mh-hannover.de

Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Telefon: 0511 532 – 0
www.mh-hannover.de

Anteilserklärung

im Rahmen der Zulassung zur Publikationspromotion:

Der Promovend Sven Haufe hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Sven Haufe, Susanne Wiesner, Stefan Engeli, Friedrich C. Luft, Jens Jordan. Influences of normobaric hypoxia training on metabolic risk markers in human subjects. Med Sci Sports Exerc. 2008 40(11), 1939-44.

Anteil des Promovenden: 70 Prozent

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Planung des Studienprotokolls (40%), Durchführung der studienspezifischen Untersuchungen (70%), statistische Auswertung der Daten (80%), Verfassen der Publikation (70%)

Publikation 2

Susanne Wiesner, Sven Haufe, Stefan Engeli, Harry Mutschler, Ute Haas, Friedrich C. Luft, and Jens Jordan.

Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects. Obesity, 2010 18(1), 116-20.

Anteil des Promovenden 40 Prozent

Beitrag im Einzelnen

Planung des Studienprotokolls (20%), Durchführung der studienspezifischen Untersuchungen (70%), statistische Auswertung der Daten (70%), Verfassen der Publikation (30%)

Präsidium / Vorstand

Ressort Forschung und Lehre: Prof. Dr. med. Dieter Bitter-Suermann

Ressort Krankenversorgung: Dr. med. Andreas Tecklenburg

Ressort Wirtschaftsführung und Administration: Dipl.-Ökonom Holger Baumann

Bankverbindung

Sparkasse Hannover, BLZ 250 501 60 Konto Nr. 370 371

Postbank Hannover, BLZ 250 100 30 Konto Nr. 2603 31 303

Steuer Nr. 25 20 63 73 95

Publikation 3:

Susanne Wiesner, Andreas L. Birkenfeld, Stefan Engeli, Sven Haufe, Lars Brechtel, Jens Wein, Mario Hermsdorf, Brita Karnahl, Michel Berlan, Max Lafontan, Fred C.G.J. Sweep, Friedrich C. Luft, and Jens Jordan.

Neurohumoral and metabolic response to exercise in water. *Horm Metab Res.* 2010 Feb 22. [Epub ahead of print]

Anteil des Promovenden 30 Prozent

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Planung des Studienprotokolls (20%), Durchführung der studienspezifischen Untersuchungen (30%), statistische Auswertung der Daten (60%), Verfassen der Publikation (30%)

Hannover, 24.03.2010

Sven Haufe (Promovend)



Prof. Dr. Jens Jordan (Betreuer)
Facharzt für Klinische Pharmakologie
Facharzt für Innere Medizin

4. Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung

4.1 Publikation 1

Haufe S, Wiesner S, Engeli S, Luft FC, Jordan J. Influences of Normobaric Hypoxia Training on Metabolic Risk Markers in Human Subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 40(11), 1939-44.

4.2 Publikation 2

Wiesner S, **Haufe S**, Engeli S, Mutschler H, Haas U, Luft FC, Jordan J. Influences of Normobaric Hypoxia Training on Physical Fitness and Metabolic Risk Markers in Overweight to Obese Subjects. *Obesity*, 2010 18(1), 116-20.

4.3 Publikation 3

Wiesner S, Birkenfeld AL, Engeli S, **Haufe S**, Brechtel L, Wein J, Hermsdorf M, Karnahl B, Berlan M, Lafontan M, Sweep FCG, Luft FC, and Jordan J. Neurohumoral and Metabolic Response to Exercise in Water. *Horm Metab Res.* 2010 Feb 22. [Epub ahead of print]

5. Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6. Publikationsliste

A: ORIGINALARBEITEN

2010

Haufe S, Engeli S, Budziarek P, Utz W, Schulz-Menger J, Hermsdorf M, Wiesner S, Otto C, Haas V, deGreiff A, Luft FC, Boschmann M, Jordan J: Cardiorespiratory Fitness and Insulin Sensitivity in Overweight or Obese Subjects May Be Linked through Intrahepatic Lipid Content. *Diabetes*. 59(7): 1640-7, 2010.

Wiesner S, Birkenfeld AL, Engeli S, **Haufe S**, Brechtel L, Wein J, Hermsdorf M, Karnahl B, Berlan M, Lafontan M, Sweep FC, Luft FC, Jordan J: Neurohumoral and Metabolic Response to Exercise in Water. *Horm Metab Res*. 42(5): 334-9, 2010.

Haufe S, Engeli S, Budziarek P, Utz W, Schulz-Menger J, Hermsdorf M, Wiesner S, Otto C, Fuhrmann JC, Luft FC, Boschmann M, Jordan J: Determinants of Exercise-induced Fat Oxidation in Obese Women and Men. *Horm Metab Res*. 42(3): 215-21, 2010.

Wiesner S, **Haufe S**, Engeli S, Mutschler H, Haas U, Luft FC, Jordan J: Influences of Normobaric Hypoxia Training on Physical Fitness and Metabolic Risk Markers in Overweight to Obese Subjects. *Obesity*. 18(1):116-20, 2010.

2008

Haufe S, Wiesner, S, Engeli S, Luft FC, Jordan J: Influences of Normobaric Hypoxia Training on Metabolic Risk Markers in Human Subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 40(11):1939-44, 2008.

B: PUBLIZIERTE ABSTRACTA

2009

Haufe S, Engeli S, Budziarek P, Utz W, Schulz-Menger J, Hass V, Wiesner S, Hermsdorf M, Otto C, Luft FC, Boschmann M, Jordan J: Körperliche Leistungsfähigkeit, intrahepatisches Fett und Insulinsensitivität bei Adipositas. *AdipositasSpektrum* 5: 38, 2009 (Vortrag).

Haas V, **Haufe S**, Engeli S, Jordan J, Hermsdorf M, Schulz-Menger J, Wiesner S, Boschmann M: Veränderungen der abdominalen Fettdepots während Gewichtsreduktion: Vergleich von Low Carb und Low Fat. Erste Ergebnisse der B-SMART Studie. *AdipositasSpektrum* 5: 76, 2009 (Poster).

Haufe S, Engeli S, Budziarek P, Hermsdorf M, Otto C, Luft FC, Jordan J., Boschmann M: Einfluss der cardio-respiratorischen Fitness auf Diät-assoziierte Gewichts-, und Fettreduktion bei übergewichtigen Frauen und Männern. *Dtsch Z Sportmed* 60: (7-8) 221, 2009 (Vortrag).

Haufe S, Engeli S, Otto C, Wiesner S, Luft FC, Jordan J, Boschmann M: Impact of long term hypocaloric diet on exercise-induced substrate utilization and aerobic capacity in obese subjects. *Book of Abstracts of the 14th annual Congress of the European College of Sport Science*: 280-281, 2009 (Vortrag).

Haufe S, Engeli S, Schulz-Menger J, Utz W, Hermsdorf M, Otto C, Wiesner S, Luft FC, Boschmann M, Jordan J: Determinants of Exercise-Induced Fat Oxidation in Obese Women and Men. *Obesity Facts* 2 (S2): 149, 2009 (Poster).

2008

Haufe S, Engeli S, Boschmann M, Otto C, Wiesner S, Luft FC, Jordan J: Fettoxidation bei adipösen Frauen und Männern unter körperlicher Belastung. *AdipositasSpektrum* 4: 24, 2008 (Vortrag).

Wiesner S, **Haufe S**, Engeli S, Mutschler H, Haas U, Luft FC, Jordan J: Einfluss von normobaren Hypoxietraining auf metabolische Risikomarker bei adipösen Patienten. *AdipositasSpektrum* 4: 44, 2008 (Poster).

Wiesner S, **Haufe S**, Engeli S, Luft FC, Jordan J: Body fat reduction is enhanced by normobaric endurance training in healthy young men. *Sleep Breath*. 12 (2): 193, 2008 (Vortrag).

Wiesner S, **Haufe S**, Engeli S, Luft FC, Jordan J: Same significant body weight in healthy obese subjects after 12 training sessions on a 17% lower performance level during normobaric hypoxic endurance training compared with normoxic endurance training. *Sleep Breath*. 12 (2): 192-193, 2008 (Vortrag).

2007

Wiesner S, Birkenfeld AS, Engeli, S, Böhnke J, **Haufe S**, Stoffels G, Nickel E, Strik M, Grampp E, Luft FC, Jordan J Interdisziplinäre Adipositas therapie – 1-Jahres-Daten der prospektiven Verlaufskontrolle von 200 Patienten. *Akt Ernähr Med* 32 (5), 2007 (Vortrag).

Haufe S, Wiesner S, Engeli S, Nickel E, Stoffels G, Luft FC, Jordan J Einfluss von normobaren Hypoxietraining auf kardiovaskuläre und metabolische Parameter bei jungen gesunden Männern. *Dtsch Z Sportmed* 58: (7-8) 216, 2007 (Poster).

Wiesner S, **Haufe S**, Engeli S, Birkenfeld A, Brechtel L, Wein J, Karnahl B, Lafontan M, Luft FC, Jordan J. Lipidoxidation während eines fahradergometrischen Stufentests im Wasser und auf dem Land. *Dtsch Z Sportmed* 58: (7-8) 291, 2007 (Vortrag).

Wiesner S, **Haufe S**, Engeli S, Nickel E, Stoffels G, Luft FC, Jordan J: Body fat reduction is enhanced by normobaric hypoxic endurance training in healthy young men. *Int J Obes* 31: (S1) 24, 2007 (Vortrag).

2006

Wiesner S, Birkenfeld AL, **Haufe S**, Brechtel L, Wein J, Karnahl B, Lafontan M, Berlan M, Luft FC, Jordan J. Lipidoxidation während eines fahradergometrischen Stufentests im Wasser und auf dem Land. *Akt Ernähr Med* 31 (5), 2006 (Poster).

2005

Kittel R, Luther S, **Haufe S**, Badtke G: Einfluss einer einseitigen Dehnung der Ischiocruralmuskulatur auf die Beckenstatik. *Dtsch Z Sportmed* 56: (7-8) 284, 2005 (Poster).

C: VORTRÄGE UND POSTERPRÄSENTATIONEN

2009

Haufe S, Engeli S, Budziarek P, Utz W, Schulz-Menger J, Hass V, Wiesner S, Hermsdorf M, Otto C, Luft FC, Boschmann M, Jordan J: Körperliche Leistungsfähigkeit, intrahepatisches Fett und Insulinsensitivität bei Adipositas. Gemeinsame Tagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, Berlin, 05 – 07. November 2009 (Vortrag).

Haufe S, Engeli S, Budziarek P, Hermsdorf M, Otto C, Luft FC, Jordan J., Boschmann M: Einfluss der cardio-respiratorischen Fitness auf Diät-assoziierte Gewichts-, und Fettreduktion bei übergewichtigen Frauen und Männern. 41. Deutscher Sportärztekongress, Ulm, 24 – 26. September 2009 (Vortrag).

Haufe S, Engeli S, Otto C, Wiesner S, Luft FC, Jordan J, Boschmann M: Impact of long term hypocaloric diet on exercise-induced substrate utilization and aerobic capacity in obese subjects. 14th annual Congress of the European College of Sport Science, Oslo, 24. – 27. Juni 2009 (Vortrag).

Haufe S, Engeli S, Schulz-Menger J, Utz W, Hermsdorf M, Otto C, Wiesner S, Luft FC, Boschmann M, Jordan J: Determinants of Exercise-Induced Fat Oxidation in Obese Women and Men. 17th European Congress on Obesity, Amsterdam, 06. – 09. Mai 2009 (Poster).

2008

Haufe S, Engeli S, Boschmann M, Otto C, Wiesner S, Luft FC, Jordan J: Fettoxidation bei adipösen Frauen und Männern unter körperlicher Belastung. 24. Jahrestagung der Deutschen Adipositasgesellschaft, Freiburg, 16. – 18.Okt. 2008. (Vortrag).

2007

Haufe S, Wiesner S, Engeli S, Nickel E, Stoffels G, Luft FC, Jordan J Einfluss von normobaren Hypoxietraining auf kardiovaskuläre und metabolische Parameter bei jungen gesunden Männern. 40. Deutscher Sportärztekongress, Köln, 27. – 29.Sept. 2007 (Poster).

7. Selbstständigkeitserklärung

Ich, Sven Haufe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Hypoxie und Wasserimmersion auf Stoffwechsel und Herz-Kreislaufparameter während körperlicher Aktivität“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

8. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. Jens Jordan, für die große wissenschaftliche und persönliche Förderung meiner Forschungsarbeit an der Charité. Mit seiner konstruktiven Kritik hat er mir viele Denkanstöße gegeben und damit vor allem die Diskussion der Ergebnisse vervollkommnet.

Mein Dank geht ebenso an Dr. Stefan Engeli der stets ein kompetenter und hilfreicher Ansprechpartner war und maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Des Weiteren möchte ich allen Kollegen am Franz Volhard Centrum für Klinische Forschung für die tatkräftige und fortwährende Unterstützung meiner Forschungstätigkeit danken.

Nicht zuletzt gilt mein herzlichster Dank meiner Lebensgefährtin Anne Moedebeck, die mich oft motivierte und mir an auch die Zeit gab, die Arbeit fertig zustellen.