

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin

Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin

Deutsche Sporthochschule Köln

Geschäftsführender Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Bloch

**Ausdauertraining unter Hypoxie und Hyperoxie: Auswirkungen auf
die Ausdauerleistungsfähigkeit, hämatologische Parameter und die
Signaltransduktion im humanen Skelettmuskel**

An der Deutschen Sporthochschule Köln

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Sportwissenschaft

angenommene Dissertation

vorgelegt von

Axel Przyklenk

aus

Nienburg/Weser

Köln 2021

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Deutsche Sporthochschule Köln
Geschäftsführender Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Bloch

**Ausdauertraining unter Hypoxie und Hyperoxie: Auswirkungen auf die
Ausdauerleistungsfähigkeit, hämatologische Parameter und die
Signaltransduktion im humanen Skelettmuskel**

An der Deutschen Sporthochschule Köln
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Sportwissenschaft

angenommene Dissertation

vorgelegt von

Axel Przyklenk

aus

Nienburg/Weser

Köln 2021

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Bloch

Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin

Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin

Deutsche Sporthochschule Köln

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Sportwiss. Sebastian Gehlert

Institut für Sportwissenschaft

Universität Hildesheim

Vorsitzender des Promotionsausschusses: Univ.-Prof. Dr. Mario Thevis

Institut für Biochemie

Zentrum für präventive Dopingforschung

Deutsche Sporthochschule Köln

Datum der Disputation: 17.03.2021

Eidesstattliche Versicherung gem. § 7 Abs. 2 Nr. 4 und 5 der Promotionsordnung der Deutschen Sporthochschule Köln, 20.02.2013:

Hierdurch versichere ich: Ich habe diese Arbeit selbständig und nur unter Benutzung der angegebenen Quellen und technischen Hilfen angefertigt; sie hat noch keiner anderen Stelle zur Prüfung vorgelegen. Wörtlich übernommene Textstellen, auch Einzelsätze oder Teile davon, sind als Zitate kenntlich gemacht worden.

Hierdurch erkläre ich, dass ich die „Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis“ der Deutschen Sporthochschule Köln eingehalten habe.

Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Wilhelm Bloch danken. Danke, dass Sie mir diese Promotion ermöglicht haben und ich mit jedem Anliegen an Sie herantreten konnte. Sie haben mir mit Ihren Anregungen und Ihrer konstruktiven Kritik stets einen wichtigen Impuls gegeben.

Mein nächster Dank richtet sich an Prof. Dr. Sebastian Gehlert. Tausend Dank für die Unterstützung seit Tag 1 an der Sporthochschule. Ich kann mit Sicherheit sagen, dass ich ohne Dein Mentoring und deine ehrlichen Worte heute nicht annähernd so viel erreicht hätte, wie es der Fall ist. Um es kurz zu halten – danke für alles!

Ich bedanke mich zudem bei Prof. Dr. Dr. Thorsten Schiffer für die 129 lupenreinen Biopsien, die diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Kollegen Daniel Jacko und Thorben Aussieker für die Hilfe, den Kaffee, die Gesellschaft und das gemeinsame Durchstehen der Frustration nach missglückten Versuchen sowie das Teilen von Hochgefühlen.

Danke an die technischen Assistent*innen des Institutes Bianca Collins, Anika Voss, Mojgan Ghilav und Thomas Dietz sowie der Sekretärin Gundula Mades. Ihr wart oft die Rettung!

Zuletzt danke ich meiner Familie und meiner Nika für die unendliche Unterstützung und das blinde Vertrauen auf meinem Weg. Danke auch für das offene Ohr in jeder Lebenslage, was mir immer eine große Hilfe war.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Zusammenfassung der Dissertation.....	3
Summary of the doctoral thesis	5
Auflistung der eigenen für die Dissertation relevanten Publikationen	7
1. Einleitung.....	8
2. Wissenschaftlicher Hintergrund.....	10
2.1. Auswirkungen von Ausdauertraining unter Hypoxie und Hyperoxie auf global-physiologische Größen der körperlichen Leistungsfähigkeit	11
2.2. Auswirkungen von Ausdauertraining unter Hypoxie und Hyperoxie auf hämatologische Parameter und den Säure-Base-Haushalt	13
2.3. Auswirkungen von Ausdauertraining unter Hypoxie und Hyperoxie auf die Signaltransduktion im humanen Skelettmuskel.....	17
2.3.1. Mitochondriale Anpassungen und mitochondriales Signalling infolge von Ausdauertraining in Hypoxie und Hyperoxie.....	17
2.3.2. Myofibrilläre Anpassungen durch mTOR-assoziiertes Signalling infolge von Ausdauertraining in Hypoxie und Hyperoxie	20
3. Fragestellungen.....	24
4. Artikel (Abstracts).....	28
4.1. Endurance Exercise in Hypoxia, Hyperoxia and Normoxia: Mitochondrial and Global Adaptations (Originalartikel 1).....	28
4.2. Effects of Endurance Exercise Bouts in Hypoxia, Hyperoxia and Normoxia on mTOR-related Protein Signaling in Human Skeletal Muscle (Originalartikel 2)	29

4.3.	Endurance Exercise Bouts in Hypoxia and Hyperoxia: Acute and Chronic Adaptation of Hematological Parameters in a Low Volume Exercise Setting (Originalartikel 3)	30
5.	Diskussion	31
6.	Fazit	41
7.	Ausblick	43
8.	Literaturverzeichnis	44
9.	Anhang	54
9.1.	Vollständige Liste der wissenschaftlichen Publikationen und Kongressbeiträge	54
9.2.	Eigene für die Dissertation relevante wissenschaftliche Publikationen	57
9.3	Lebenslauf	61

Abkürzungsverzeichnis

4EBP1	Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1
[Hb]	Hämoglobinkonzentration
Akt/PKB	Proteinkinase B
AMPK	5' Adenosinmonophosphat (AMP)-aktivierte Proteinkinase
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Base Excess; Basenüberschuss
BNIP3	Bcl-2/ adenovirus E1B 19-kDa interagierendes Protein
c(X)	Konzentration von X
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
eEF2	eukaryotische Elongationsfaktor 2
EPO	Erythropoietin
ERK1/2	extrazellulär regulierten Kinase 1/2
g	Gramm
H ⁺	Wasserstoff (-Proton/-Kation)
H ₂ CO ₂	Kohlensäure
H ₂ O	Wasser
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat(-Anion)
HIF-1alpha	hypoxie-induzierter Transkriptionsfaktor 1 alpha
HY	Hypoxie
kg	Kilogramm
Ks	Säurekonstante
L	Liter
MCH	mittlere korpuskuläre Hämoglobinmasse
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCH/MCV)

Abkürzungsverzeichnis

MCV	mittleres korpuskuläres Erythrozyten-Volumen
mL	Milliliter
Mol	Stoffmenge (n); 1 Mol $\approx 6 \cdot 10^{23}$ Teilchen
mTOR	mammalien Target of Rapamycin
NOR	Normoxie
n.s.	nicht signifikant
O ₂	Sauerstoff
P38-MAPK	p38-Mitogen-aktivierte Proteinkinase
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PER	Hyperoxie
PGC-1alpha	Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma Co-Aktivor 1-alpha
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoff-Ionen-Konzentration
pKs	negativ dekadischer Logarithmus der Säurekonstante (Ks)
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPO	Peak Power Output; maximale mechanische Leistung
RBC	Red Blood Cell; Erythrozyt/-en
RNA	(Oxy-)Ribonucleinsäure
rpS6	ribosomalen Proteins S6
RSK1	p90 ribosomalen S6 Kinase 1
SO ₂	Sauerstoffsättigung
S6K1	p70 ribosomalen S6 Kinase 1
TFAM	mitochondrialer Transkriptionsfaktor A
tHb	totale Hämoglobinmasse
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
µMol	Mikromol; 1 µMol = 10 ⁻⁶ Mol

Zusammenfassung der Dissertation

Problem: Die Manipulation des Sauerstoffgehaltes in der Atemluft stellt einen Ansatz zur Modifikation des Ausdauertrainings dar. Es hat sich beispielsweise gezeigt, dass die Reduktion des Sauerstoffgehaltes (Hypoxie: HY) in der Atemluft die Anpassung der Ausdauerleistungsfähigkeit infolge von regelmäßigem Ausdauertraining begünstigt. Die Erhöhung des Sauerstoffgehaltes (Hyperoxie: PER) resultiert oftmals in einer akuten Leistungssteigerung. Die Variation des Sauerstoffgehaltes sowie die Applikationsdauer von HY und PER wie auch die Intensität, Art und Dauer von Trainingsbelastungen in Studien ist vielfältig. Deshalb ist es bis heute nicht möglich, die Anpassungen unter HY und PER, unter Berücksichtigung des Studiendesigns, zu vergleichen.

Ziel: Diese Arbeit soll erstmals einen direkten Vergleich der Anpassungen eines Ausdauertrainings unter HY und PER ermöglichen. Dies umfasst die Ebenen der Ausdauerleistungsfähigkeit, der Hämatologie, des Säure-Basen-Haushaltes sowie Aspekte der Signaltransduktion im humanen Skelettmuskel.

Methodik: 11 männliche Probanden haben sich einem unipedalen Ausdauertraining in HY, PER und Normoxie (NOR) in zwei Trainingsperioden über jeweils vier Wochen unterzogen. In *Studie 1* wurden global-physiologische Parameter der Ausdauerleistungsfähigkeit via Leistungsdiagnostik vor und nach der Trainingsintervention ermittelt. In *Studie 1* und *2* wurden Muskelbiopsien zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen und in Bezug auf das mitochondriale Signalling (*Studie 1*) sowie das mTOR-assoziierte Signalling (*Studie 2*) untersucht. *Studie 3* untersuchte die Anpassung hämatologischer Parameter anhand von venösen und kapillären Blutentnahmen.

Ergebnisse: *Studie 1:* Die Applikation von HY führt zu einer signifikant reduzierten Trainingsintensität während PER eine tendenzielle Erhöhung der akuten Leistungsfähigkeit induziert. *Studie 1 und 2:* Trotz einer signifikant reduzierten

Trainingsintensität in HY, stellt das Training in HY keinen nachteiligen Effekt auf die Anpassung global-physiologischer Parameter sowie das mitochondriale und mTOR-Signalling dar. *Studie 3*: PER führt zu einer potentiellen Reduktion erythrozytärer Parameter (MCH, [Hb], MCHC) nach 4 Wochen, während HY eine Verbesserung auf dieser Ebene herbeiführt. Das Training in PER reduziert und in HY erhöht den akuten pH-Wert im arterialisierten Kapillarblut.

Fazit: Diese Arbeit ermöglicht einen Vergleich zwischen den akuten und chronischen Trainingsanpassungen infolge von HY und PER. Es stellt sich heraus, dass HY zwar eine Reduktion der akuten Leistungsfähigkeit bewirkt, aber dadurch die gleichen Anpassungen wie ein Training in PER bei erhöhter Trainingsintensität im Vergleich zu Normoxie induziert. Dies führt zu einer hohen praktischen Relevanz von HY im klinischen bzw. rehabilitativen Setting in Situationen, die eine Reduktion der muskuloskeletalen Belastung erfordern. PER hingegen kann die akute Leistungsfähigkeit erhöhen und dadurch erst ein Training bei Erkrankungen des kardiopulmonalen Systems ermöglichen. Um diese Annahmen zu bestätigen sind in der Folge dieser Arbeit Untersuchungen an Patientenkollektiven anzustreben.

Summary of the doctoral thesis

Problem: The manipulation of the oxygen content in the breath represents an approach to the modification of the endurance training. It has been shown, for example, that the reduction of the oxygen content (hypoxia: HY) in ambient air favors the adaptation of the endurance performance as a result of regular endurance training in HY. The increase in the oxygen content (hyperoxia: PER) often results in an acute increase in performance. The variation of the oxygen content and the duration of application of HY and PER as well as the intensity, type and duration of training loads in studies are diverse. Therefore, it is still not possible to compare the physiological adjustments in response to HY and PER considering the study design.

Aim: For the first time, this work should enable a direct comparison of the adaptations of endurance training under HY and PER. This includes the levels of endurance performance, hematology, the acid-base balance and aspects of signal transduction in human skeletal muscle.

Methods: 11 male subjects underwent unipedal endurance training in HY, PER and NOR in two training periods over four weeks each. In *study 1*, global physiological parameters of endurance capacity were determined via performance diagnostics before and after the training intervention. In *studies 1* and *2*, muscle biopsies were taken at different times and examined with regard to mitochondrial signaling (*study 1*) and mTOR-associated signaling (*study 2*). *Study 3* examined the adjustment of haematological parameters using venous and capillary blood draws.

Results: *Study 1:* The application of HY leads to a significantly reduced training intensity while PER induces a tendency to increase the acute performance. *Study 1 and 2:* Despite a significantly reduced training intensity in HY, training in HY does not have a negative effect on the adaptation of global physiological parameters or mitochondrial and mTOR signaling. *Study 3:* PER leads to a potential reduction in erythrocyte parameters (MCH, [Hb], MCHC) after 4 weeks, while HY brings about an

improvement at this level. Training in PER reduces and in HY increases the acute pH value in the arterialized capillary blood.

Conclusion: This work allows for the first time a comparison between the acute and chronic training adjustments in response to training in HY and PER. It was shown that HY requires a reduction in acute performance, but thereby induces the same adaptations as training in PER which allows to increase training intensity compared to normoxia. This leads to a high practical relevance of HY in the clinical or rehabilitative setting in situations that require a reduction in musculoskeletal stress. PER, on the other hand, can increase the acute performance and thereby enable training in diseases of the cardiopulmonary system. In order to confirm these assumptions, the aim of future studies is to investigate patient collectives.

Auflistung der eigenen für die Dissertation relevanten

Publikationen

Przyklenk, A., Gutmann, B., Schiffer, T., Hollmann, W., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2017). Endurance exercise in hypoxia, hyperoxia and normoxia: Mitochondrial and global adaptations. *International Journal of Sports Medicine*, 38: 1-9.

Przyklenk, A., Aussieker, T., Gutmann, B., Schiffer, T., Brinkmann, C., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2018). Effects of endurance exercise bouts in hypoxia, hyperoxia and normoxia on mTOR-related protein signaling in human skeletal muscle. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 34(8):2276-2284.

Przyklenk, A., Gutmann, B., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2020). Endurance Exercise Bouts in Hypoxia and Hyperoxia: Acute and Chronic Adaptation of Hematological Parameters in a Low Volume Exercise Setting. *Submitted to Frontiers in Physiology*, Under Review.

1. Einleitung

Die vielfältigen positiven gesundheits- und leistungsfördernden Effekte von Ausdauertraining sind hinlänglich bekannt [1, 2]. Die Erhöhung der physiologischen Leistungsfähigkeit und der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) stellen dabei das finale Resultat der Trainingsadaption dar, welches auf einer Vielzahl von Anpassungsmechanismen beruht - wie beispielsweise einer Erhöhung der Kapazität des Atmungssystems, einer erhöhten Sauerstofftransportkapazität im Blut sowie unter anderem einer erhöhten Dichte an Mitochondrien und einer veränderten Signaltransduktion im Skelettmuskel [3]. Um eine Maximierung der kardiovaskulären Trainingsadaption zu erzielen, haben sich die Variation der Intensität und des Trainingsvolumens etabliert [4, 5]. Auf diese Weise wird eine progressive Trainingsadaption an höhere Trainingsumfänge und intensivere Belastungen induziert. Als weitere Modifikation hat sich das Training bei einem reduzierten Sauerstoffangebot (Hypoxie: HY) als probates Mittel erwiesen, um die Ausdauerleistungsfähigkeit in Normoxie (NOR) zu verbessern [6, 7]. Insbesondere im Ausdauersport finden „Höhentrainingslager“ regelmäßige Anwendung und haben in diversen Studien ihre Berechtigung als zusätzliche Trainingsmodifikation unter Beweis gestellt [8-10]. Ebenso wie die Steigerung des Volumens und der Intensität von Training, stellt die Reduktion des Sauerstoffanteils in der Atemluft eine Dysbalance zwischen der aktuellen physiologischen Leistungsreserve bzw. der damit assoziierten adaptiven Teilsysteme und der neu geschaffenen Umgebungsbedingung her. Dadurch wird eine Reihe physiologischer Anpassungen induziert, die gemeinsam dem Ziel dienen, eine Homöostase zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffverfügbarkeit herzustellen. Dies geht insbesondere auf ein verändertes molekulares Signalling durch Hypoxie zurück, was Anpassungen im Blut, im Gefäßsystem sowie im Skelettmuskel wie auch kardiopulmonaler und metabolischer Teilsysteme induziert. Da der menschliche Organismus auf Meereshöhe einer

Sauerstofffraktion in der Atemluft von ungefähr 21 % angepasst ist, ist eine Erhöhung des verfügbaren Sauerstoffs in der Atemluft ebenso wie die Reduktion des Sauerstoffes mit einer Veränderung der molekularen Signalgebung verbunden. Die häufigste klinische wie auch leistungsphysiologische Problematik, die sich auf eine Dysbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf zurückführen lässt, liegt allerdings in einer zu geringeren Sauerstoffaufnahme bzw. einem reduzierten Sauerstoffanteil im Blut. Deshalb wurde von der Gabe von zusätzlichem Sauerstoff (Hyperoxie: PER) hauptsächlich nur zu regenerativen Zwecken oder in der Behandlung von chronischen Erkrankungen (z.B. COPD) berichtet, die mit einem Mangel an Sauerstoff im Blut (Hypoxämie) assoziiert sind. Einzelne Trainingsstudien, die während des Trainings PER applizierten, haben von einer akuten Steigerung der Leistung berichtet [11, 12]. Dies würde einen erhöhten mechanischen Reiz an die Skelettmuskulatur darstellen. Da das Ausmaß der Trainingsadaption nicht allein von einer erhöhten metabolischen Beanspruchung (wie unter HY), sondern auch von einem mechanischen Stimulus abhängt [13], ist eine gesteigerte Trainingsadaption durch akut erhöhte Trainingsintensitäten unter PER annehmbar. Es liegen jedoch keine zwischen HY und PER vergleichenden Cross-Over-Studien vor, die sowohl auf die global-physiologische als auch hämatologische sowie Skelettmuskelebene im Zusammenhang mit Ausdauertraining eingehen.

Um diese Lücke zu schließen, stellt diese Arbeit in drei Studien im direkten Vergleich dar, ob sich HY gegenüber PER hinsichtlich der Auswirkungen auf einzelne Variablen der Ausdauerleistungsfähigkeit, der Proteinsignaltransduktion auf Skelettmuskelebene oder auf hämatologische Parameter unterscheiden.

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

Ausdauertraining dient unter anderem zur Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt, Apoplex und Thrombembolien durch den anti-atherosklerotischen Einfluss von Ausdauertraining [2]. Bezogen auf die körperliche Leistungsfähigkeit stellt Ausdauertraining ein physiologisches Anforderungsprofil dar, das insbesondere eine Adaption an kontinuierliche Belastung induziert. Um den Dauerbelastungscharakter der sportlichen Aktivität zu gewährleisten, wird eine optimale Energiebereitstellung zum arbeitenden Skelettmuskel vorausgesetzt. Dazu ist es unerlässlich auf eine möglichst hohe Sauerstoffzufuhr zurückgreifen zu können. Dadurch wird es ermöglicht den aeroben Stoffwechsel – den effizientesten Stoffwechselweg, im Sinne eines praktisch unerschöpflichen Substratreservoirs an Lipiden bzw. Fettsäuren und einer höchsteffizienten Produktion mechanisch umsetzbarer chemischer Energie – zu nutzen [2]. Da der Weg des einzelnen Sauerstoffmoleküls aus der Atemluft bis zur Skelettmuskelzelle und schließlich zum Mitochondrium von verschiedenen Transportsystemen und Diffusionsgradienten abhängt, ist die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit folglich als eine mehrfaktoriell limitierte Größe beschrieben. Die Ventilations-, Diffusions- sowie Perfusionsverhältnisse in der Lunge und die Sauerstofftransportkapazität des Blutes als auch die Kapillarisation der Arbeitsmuskulatur bilden die Grundlage für die Sauerstoffversorgung der Skelettmuskulatur. Das Ausmaß der Energiebereitstellung hängt jedoch insbesondere während des aeroben Stoffwechsels vom Mitochondrium in der Skelettmuskelzelle ab, was erst zur Kontraktion der einzelnen Myofibrille führt. Die Leistung, die ein Muskel letztlich generieren kann, ist ebenso von der Menge an kontraktilen Gewebe abhängig und verlangt dementsprechend eine adäquate Proteinsynthese. Im Folgenden sind deshalb die für diese Arbeit relevanten Ausdauerleistungs-fördernden Teilsysteme anhand ihrer Physiologie und in

Zusammenhang mit Ausdauertraining unter HY und PER im Einzelnen anhand bisheriger wissenschaftlicher Befunde beschrieben.

2.1. Auswirkungen von Ausdauertraining unter Hypoxie und Hyperoxie auf global-physiologische Größen der körperlichen Leistungsfähigkeit

Global-physiologische Anpassungen an Ausdauertraining – im Sinne einer Senkung der Herzfrequenz, einer Erhöhung der mechanischen Leistung, einer verminderten Laktatakkumulation sowie einer erhöhten maximalen Sauerstoffaufnahme – sind das Produkt eines mehrfaktoriellen Anpassungsprozesses [3, 14].

Da mit beginnender Muskeltätigkeit der Sauerstoffbedarf proportional zur Leistung wächst, kommt es physiologisch zu einer akuten Erhöhung der Ventilation und des Herzminutenvolumens (Herzfrequenz • linksventrikuläres Schlagvolumens) [3]. Weil Ausdauertrainingsbereiche mitunter anhand der Herzfrequenz beschrieben werden, gilt die Anwendung von HY mit resultierender Herzfrequenzsteigerung als eine Trainingsintensivierung, die ebenso in einer gesteigerten subjektiven Belastungsempfindung mündet [15, 16]. Demgegenüber ermöglicht ein Training in PER durch eine erhöhte Verfügbarkeit von Sauerstoff, eine Reduktion der kardio-pulmonalen Arbeit und vermittelt so den Eindruck einer Milderung der akuten Trainingsintensität [11, 17].

Durch die Veränderung des Gehaltes an zur Verfügung stehendem Sauerstoff in der Atemluft wird eine potentiell veränderte Stoffwechsellumgebung auf Ebene des Skelettmuskels geschaffen [18]. Durch die Verringerung des Sauerstoffgehaltes erhöht sich insbesondere der Anteil der Glykolyse an der Energiebereitstellung. Dies hat zur Folge, dass unter Hypoxie bereits bei vergleichsweise niedrigen Belastungen vermehrt Laktat in Muskel und Blut akkumuliert wird, da die obligat aerobe Laktatelimination durch Hypoxie beeinträchtigt wird [19, 20].

Es zeigte sich dementsprechend, dass Ausdauertraining bei reduzierter Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes durch Hypoxie zur Erhöhung der kapillären Laktatkonzentration und zu einer akuten Reduktion der Leistungsfähigkeit führt [19]. Mit der Reduktion des pro Atemzug inhalierten Sauerstoffes stellt sich eine akute Erhöhung der Herzfrequenz und der Atemfrequenz – als physiologische Antwort auf ein Sauerstoffdefizit – und folglich eine Erhöhung der subjektiven Belastungsempfindung ein [10, 21, 22]. Durch dem Sauerstofftransport dienliche Anpassungsmechanismen (Erhöhung der Erythrozytenzahl, Kapillarisation, Mitochondriendichte und -effizienz) geht eine strukturelle Adaption an eine hypoxische Umgebung vorstatten [23-26]. Folglich zeigt sich nach einem regelmäßigen HY-Training eine Erhöhung der maximalen mechanischen Leistung (PPO), der VO_{2max} sowie eine Reduktion der Herzfrequenz und der Laktatkonzentration bei submaximalen Belastungen in normoxischer Sauerstoffumgebung [9].

Es zeigte sich ebenfalls, dass Trainingsanpassungen unter HY von der Höhe des Sauerstoffgehalts und der HY-Dauer abhängen [10]. Dies konnte anhand verschiedener Höhentrainingskonzepte erarbeitet werden, wobei sich das Konzept von „train high – live low“ als vorteilhafter auf die resultierende Ausdauerleistungsfähigkeit auf Meereshöhe bzw. in Normoxie im Vergleich zu den Konzepten „train low – live high“ und „train high – live high“ darstellte. Des Weiteren zeigte sich, dass Training in intermittierender HY („train high – live low“) erst nach vier Wochen einen überlegenen Effekt gegenüber einem Trainings in NOR zeigte [10]. Dem liegt unter anderem die Dauer von strukturellen Anpassungen wie Erythropoese, Kapillarisation und Mitochondrienbiosynthese zugrunde [10, 24-26].

Im Gegensatz zu den vielfältigen Untersuchungen der Auswirkungen von HY auf die Ausdauerleistungsfähigkeit, liegen nur wenige Trainingsstudien vor, die die Effekte eines Trainings unter PER auf ausdauerspezifische Parameter untersuchten. Es hat sich gezeigt, dass das Atmen von einem Luftgemisch mit erhöhtem Sauerstoffanteil

zu einer akuten Erhöhung der physiologischen Leistungsfähigkeit führen kann, was sich neben eines erhöhten PPOs in einer erhöhten Intensitätstoleranz (Reduktion der RPE: Rate of Perceived Exertion/ subjektive Belastungsempfindung) darstellen ließ [27]. Anhand in PER akut erniedrigter Laktatkonzentrationen ist anzunehmen, dass das Atmen hyperoxischer Luft zu einer Erhöhung der oxidativen Stoffwechselrate beiträgt [11]. So kann die Laktatakkumulation primär durch eine Erhöhung der Rate der oxidativen Phosphorylierung innerhalb der Atmungskette und sekundär durch eine erhöhte Eliminationsrate von Laktat verhindert werden [20]. Gleichzeitig wird durch die Applikation von PER eine Reduktion der Atem- sowie der Herzfrequenz im Vergleich zu einem Training in NOR bei gesunden Probanden erreicht [11]. Langfristig stellte sich die Anwendung von PER jedoch ohne Vorteil gegenüber NOR auf die Zunahme der VO_{2max} und des PPOs dar [11, 12].

Da die Anwendung von PER allerdings nur in wenigen Trainingsstudien Anwendung gefunden hat, ist keine Aussage zur Relevanz der Dauer und Intensität der hyperoxischen Sauerstoffsituation auf ausdauer-spezifische Anpassungen möglich.

2.2. Auswirkungen von Ausdauertraining unter Hypoxie und Hyperoxie auf hämatologische Parameter und den Säure-Base-Haushalt

Die Ausdauerleistungsfähigkeit oder Ermüdungswiderstandsfähigkeit des Skelettmuskels wird besonders limitiert vom Milieu innerhalb des Skelettmuskelgewebes [28, 29]. Ein Abfall des pH-Wertes, also eine Übersäuerung oder Azidifizierung des Gewebes kann zum Beispiel durch eine erhöhte glykolytische Rate, begleitet von einer Laktatakkumulation, bei unzureichender Sauerstoffversorgung der Muskulatur, auftreten [29]. Dies betont die besondere Rolle einer ausreichenden Sauerstofftransportkapazität, die zur pH-Balancierung im Blut und schließlich im Skelettmuskel beiträgt [14, 29-31]. Die Sauerstofftransportkapazität hängt besonders von der Masse an Hämoglobin (tHb) sowie der Hämoglobinkonzentration ([Hb]) und der Anzahl an Erythrozyten (RBC) ab

[32]. Es wurde vielfach gezeigt, dass Ausdauertraining zu einem Anstieg der tHb, [Hb] sowie der RBC-Zahl führt und dies mit einem Anstieg der VO_{2max} und dem PPO einhergeht [32-37]. Insbesondere Ausdauertraining unter hypoxischen Bedingungen ist mit einem erhöhten Anstieg der Sauerstofftransportkapazität in Form von erhöhter RBC-Zahl und tHb im Blut gegenüber einem Ausdauertraining in NOR verbunden [23, 32]. Durch einen Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (pO_2) und einer erniedrigten arteriellen Sauerstoffsättigung (SO_2) kommt es zu einer Stabilisierung des Hypoxie-induzierten Faktors HIF-1alpha [38]. HIF-1alpha stimuliert unter anderem die Expression von Erythropoietin (EPO), welches in peritubulären Fibroblasten der Niere gebildet wird [39]. EPO ist ein Hormon, das die Erythropoese, also die Erythrozytenbildung aus seinen Vorläuferzellen im Knochenmark, induziert [32, 38, 40]. Im Gegensatz zu einem mehrfach beschriebenen Vorteil eines HY-Trainings auf Bestandteile der Sauerstofftransportkapazität des Blutes gegenüber NOR, liegen für ein Training in PER nur wenige und uneinheitliche Befunde vor. Es wurden eine unveränderte RBC-Zahl [41] und tHb detektiert [42], während andere Studien für EPO entweder einen Abfall [43, 44] oder aber einen Anstieg feststellten [45, 46].

Gegenüber den strukturellen und langfristigen Anpassungen wie der Erhöhung der RBC-Zahl im Blut, können bereits akute Schwankungen des Säure-Base-Haushaltes zu einer Veränderung der Sauerstoffbindung von Hämoglobin beitragen [20]. Laut dem *Bohr-Effekt* weist Hämoglobin eine höhere O_2 -Affinität bei einem Anstieg des pH-Wertes auf [20]. Ein Abfall des pH-Wertes ginge demnach mit einer verminderten O_2 -Affinität von Hämoglobin und damit einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität im Blut einher [20].

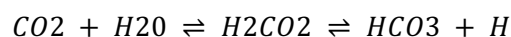
Das wichtigste Puffersystem im Blut (pH 7,35-7,45) ist das Kohlenstoffdioxid-Bikarbonat-Puffersystem. Dieses System weist für das Medium Blut eine relativ niedrige Säurekonstante ($pK_s = 6,1$) auf. Der pK_s -Wert gibt Aufschluss darüber, in welchem pH-Bereich die Säure/Base bzw. das Gemisch aus Säure/Base und

korrespondierender Base/Säure den pH-Wert am besten stabilisiert. Dieses Puffersystem erlangt deshalb seine Wichtigkeit im Blut nur dadurch, dass es sich um ein offenes System handelt. CO₂ – aus der Zellatmung stammend – kann über die Lunge abgeatmet werden kann und Bikarbonat über die Niere ausgeschieden oder verstärkt rückresorbiert werden.

Zur Berechnung des pH-Wertes im Blut dient klassischerweise die Henderson-Hasselbalch-Gleichung unter Einbezug der CO₂-Konzentration (35 – 45 mmol/L) und der Bikarbonatkonzentration (22-26 mmol/L):

$$pH = pKs - \log \frac{c(HA)}{c(A)}$$
$$\rightarrow pH = pKs - \log \frac{c(CO_2)}{c(HCO_3)}$$

Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung basiert auf der Reaktionsgleichung von CO₂ in wässriger Lösung, welches mit dem Zwischenprodukt der Kohlensäure zu Bikarbonat reagiert und Wasserstoffprotonen freisetzt, wodurch CO₂ den Charakter einer Säure innehat.



Mit Schwankungen der CO₂-Konzentrationen im Blut z.B. durch verstärkte Bildung und gleichzeitig insuffiziente Abatmung gehen ebenfalls Schwankungen der aktuellen Bikarbonatkonzentration einher. Eine Erhöhung des aktuellen Bikarbonats im Blut würde als positiver Base Excess (BE) oder Basenüberschuss bezeichnet werden. Ein BE von -2 bis +2mmol/L ist normwertig und drückt die akuten Schwankungen der Bikarbonatkonzentration im Blut aus. Darüber bzw. darunter handelt es sich um eine metabolisch-induzierte Alkalose bzw. Azidose oder um eine Kompensation einer respiratorischen Azidose bzw. Alkalose.

In Bezug auf Aspekte des Säure-Basen-Haushaltes liegen aktuell keine Studien vor, die den Einfluss eines Trainings unter PER untersucht haben. In den Forschungsbereichen der Intensivmedizin hat sich gezeigt, dass die Beatmung mit einem Luftgemisch mit erhöhtem Sauerstoffanteil zu einer Azidose, also einem pH-Abfall, führen kann [47]. Es wird vermutet, dass ein Anstieg der peripheren SO_2 in peripheren O_2 -Chemorezeptoren detektiert wird, was wiederum zu einer verminderten Stimulation der Kerngebiete des Atemzentrums im Hirnstamm führt [48-51]. Durch verminderte Ventilation kommt es zu einer Akkumulation von CO_2 (Säure) im Blut, was nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung folglich in einer Azidose mündet [49]. Eine solche Form der Azidose gilt als respiratorische Azidose und würde durch eine vermehrte Rückresorption von Bikarbonat (Base) im proximalen Tubulus des Nierentubulussystems kompensiert werden können [49, 52].

Der Mechanismus der Hyperoxie-induzierten Azidose ist jedoch nicht eindeutig beschrieben. In einer anderen Studie, an sauerstoffpflichtigen, sedierten, kontrolliert-beatmeten Intensivpatienten, zeigte sich, dass ein pH-Abfall unabhängig von einer verminderten Ventilation auftrat [47]. Als Erklärung hierfür wurde der Haldane-Effekt herangezogen. Dieser besagt, dass oxygeniertes Hämoglobin eine schwächere Bindungsaffinität zu CO_2 hat, was zur Folge hat, dass CO_2 nicht an Hämoglobin gebunden transportiert wird, sondern in Lösung geht und so einen pH-Abfall induzieren kann [47].

Für ein Training in HY wiederum wurde vielfach beschrieben, dass der Abfall des pO_2 und SO_2 zu einer Chemorezeptor-assoziierten Hyperventilation führt, was mit einer verstärkten Abatmung von CO_2 einhergeht und so zu einem Anstieg des pH-Wertes, also zu einer Alkalisierung des Blutes führen kann [49-51].

Bis jetzt steht jedoch eine vergleichende Studie aus, die sowohl HY als auch PER während des Trainings an gesunden Probanden appliziert, um deren Einfluss auf hämatologische Parameter und den Säure-Basen-Status direkt vergleichbar zu machen.

2.3. Auswirkungen von Ausdauertraining unter Hypoxie und Hyperoxie auf die Signaltransduktion im humanen Skelettmuskel

Unabhängig von der Sauerstoffumgebung sind Skelettmuskelanpassungen an Ausdauertraining besonders mit einer Zunahme der mitochondrialen Dichte assoziiert. Krafttraining wird wiederum mit einer Zunahme an myofibrillären Bestandteilen im Skelettmuskel verbunden [53]. Es wurde gezeigt, dass kontinuierliches Ausdauertraining in Begleitung eines hohen ATP-Verbrauchs und eines kontinuierlichen Calcium-Signalling durch Muskelkontraktion zur Hemmung der myofibrillären Proteinsynthese führt. Im Gegensatz dazu kann ein Krafttraining durch hohe mechanische Stimuli neben der Induktion der myofibrillären Proteinsynthese auch zur Erhöhung der mitochondrialen Biosynthese führen [53, 54]. Da jedoch sowohl eine optimale Energieversorgung wie auch die Zunahme kontraktiler Proteine des Skelettmuskels für die Erhöhung der Ausdauerleistung relevant sind, werden beide Komponenten im Folgenden dargestellt und der Einfluss der Sauerstoffbedingung als Regulator zugrundeliegender molekularer Signalwege im Skelettmuskel untersucht.

2.3.1. Mitochondriale Anpassungen und mitochondriales Signalling infolge von Ausdauertraining in Hypoxie und Hyperoxie

Die Energiebereitstellung während eines Ausdauertrainings sowie langanhaltender Belastungen oder während Ruhe basiert vor allem auf der Fähigkeit der Mitochondrien in fast jeder Zelle des menschlichen Körpers durch die Herstellung eines elektrischen Gradienten über die mitochondriale Membran letztlich chemische Energie zu generieren. Im Detail ist das Mitochondrium ein Zellorganell mit einer Lipiddoppelmembran, was sich unter anderem in jeder Skelettmuskelzelle befindet. Die Bezeichnung als „Kraftwerk der Zelle“ beruht auf der Beheimatung der

Atmungskette innerhalb des Mitochondriums, welche inklusive seiner vorausgehenden Stoffwechselwege beispielsweise pro Mol Glukose maximal 32 Mol Adenosintriphosphat (ATP) zur Verrichtung mechanischer Arbeit produziert [20]. Die Wichtigkeit einer stetigen ATP-Synthese besteht darin, dass nur geringe Konzentrationen von ATP muskulär (ca. 5 $\mu\text{mol/g}$ Muskel) vorliegen [20]. Während eines einzelnen Marathons werden jedoch umgerechnet 60 kg ATP benötigt – ebenso während eines Tages normaler körperlicher Tätigkeit [20]. Dadurch ist das Mitochondrium bzw. die oxidative Phosphorylierung durch die Atmungskette essentiell für die Aufrechterhaltung einer stetigen ATP-verbrauchenden Skelettmuskelkontraktion. Die Atmungskette besteht aus fünf integralen Enzymkomplexen, die an der oxidativen Phosphorylierung beteiligt sind, die an und in der inneren mitochondrialen Membran stattfindet. Enzymkomplex I (C-I) wird von der NADH-Dehydrogenase gebildet, Komplex II (C-II) von der Succinat-Dehydrogenase, Komplex III (C-III) von der Cytochrom-c-Reduktase, Komplex IV (C-IV) von der Cytochrom-c-Oxidase und Enzymkomplex V (C-V) von der ATP-Synthase. Eine vermehrte mitochondriale Enzymkomplexdichte wird als ein Indikator für eine stattgefundene mitochondriale Biogenese angesehen [55]. Eine Erhöhung der mitochondrialen Enzymdichte sowie eine Effizienzsteigerung der oxidativen Phosphorylierung, in Form von minimaler Wärmeproduktion, sind die Grundlage für eine Erhöhung der oxidativen Kapazität und damit der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit [14]. Das Signal für eine Erhöhung der mitochondrialen Enzymdichte/-gehaltes wird vom arbeitenden Muskel mithilfe verschiedener Signalproteine geschaffen. Als wichtigstes Signalprotein gilt hierbei der Proliferator-aktivierte Rezeptor Gamma Co-Aktivatoren 1-alpha (PGC-1alpha), der zusammen mit dem mitochondrialen Transkriptionsfaktor A (TFAM) zu einer Erhöhung nukleärer und mitochondrialer Gene im Skelettmuskel in Folge von Training führt [56]. Die Aktivierung von PGC-1alpha erfolgt unter anderem durch eine Erhöhung des Kontraktions-induzierten Calciumsignallings sowie einer Phosphorylierung der 5'

AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) und der p38-Mitogen-aktivierten Proteinkinase (p38-MAPK) [57]. Eine Erhöhung des PGC-1alpha Signalling tritt in Folge von Ausdauertraining verstärkt nach hoch-intensivem und weniger nach niedrig-intensivem Training auf [5]. Eine Trainings-induzierte Erhöhung von phosphoryliertem PGC-1alpha konnte mit einer Erhöhung der mitochondrialen Anpassung und der aeroben Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht werden [57]. Während hoch-intensives Ausdauertraining seinen spezifischen Reiz durch hohe Intensität und damit einer hohen mechanischen Beanspruchung der Muskulatur generiert, zeigt sich, dass ein Training unter HY eine akute Reduktion der Intensität zur Belastungsaufrechterhaltung erfordert [8]. Dennoch konnte ein vorteiliger Effekt von intermittierendem HY-Training bei Ausdauersportlern auf Parameter der mitochondrialen Funktion, ohne Erhöhung der mitochondrialen Enzymdichte, detektiert werden [22]. In anderen Studien wurde nach einer Ausdauerintervention unter HY eine Erhöhung von PGC-1alpha, TFAM sowie der Atmungskettenkomplexe C-I und C-IV nachgewiesen [58-60]. Demgegenüber zeigten andere Studien keinen Vorteil eines Trainings unter HY im Vergleich zu NOR in Bezug auf die mitochondriale Proteinsignaltransduktion [8, 25]. Wurde HY ohne kombinierten Trainingsreiz über einen längeren Zeitraum appliziert, resultierte dies in einer Reduktion der mitochondrialen Dichte bei Meereshöhen-Bewohnern [61]. Damit zeigt sich, dass HY generell zu einer Abnahme an mitochondrialer Enzymdichte beitragen kann, aber in Kombination mit Ausdauertraining einen durchaus steigernden Effekt auf Komponenten des mitochondrialen Proteinsignallings nehmen kann. Fraglich ist jedoch, welchen Einfluss die in HY erfolgende Stabilisierung von HIF-1alpha auf die mitochondriale Enzymdichte und -funktion nimmt.

Die unter PER stattfindende Ermöglichung einer akuten Intensitätssteigerung kann eine potential verstärkte Trainingsanpassung durch einen erhöhten mechanischen Reiz bieten. Der Einfluss von PER auf die oxidative Kapazität bleibt aufgrund einer sehr limitierten Studienlage jedoch unklar. Trotz einer Erhöhung der

Trainingsintensität in PER, wurde beispielweise gezeigt, dass die mitochondriale Enzymaktivität in Folge eines Trainings in NOR gegenüber PER stärker anstieg [11] oder kein Unterschied zwischen der mitochondriale Enzymaktivität und der mitochondrialen Enzymdichte in PER und NOR nachweisbar war [12, 42].

2.3.2. Myofibrilläre Anpassungen durch mTOR-assoziiertes Signalling infolge von Ausdauertraining in Hypoxie und Hyperoxie

Die chemische Energie in Form von ATP aus den Mitochondrien wird am myofibrillären Apparat, der primär von Myosin und Aktin gebildet wird, in mechanische Energie umgesetzt, was der Kontraktilität des Skelettmuskels zugrunde liegt. Für ein möglichst hohes Maß an Kraft durch Muskelkontraktion ist ein ausgeprägter myofibrillärer Apparat essentiell. Die mechanische Leistung, die während einer Bewegung generiert werden kann, ist rein physikalisch vom Produkt der applizierten Kraft und der Geschwindigkeit abhängig. Neben der neuromuskulären Koordination ist daher die Masse an Skelettmuskelgewebe in Form von myofibrillären Proteinen entscheidend für das Ausmaß der erbrachten Leistung. Um die Skelettmuskelmasse aufrechtzuerhalten ist es unerlässlich eine Balance zwischen Proteindegradierung und Proteinsynthese herzustellen. Die Proteinbiosynthese findet an den Ribosomen des rauen Endoplasmatischen Retikulums (rER) im Zytosol der Zelle statt. Nachdem während der Transkription Genabschnitte der DNA (Desoxyribonukleinsäure) in mRNA (messenger-Ribonukleinsäure) umgeschrieben (codiert) wurden, wird in der Translation eine Decodierung des RNA-Basencodes in Aminosäuren vorgenommen, die die Untereinheiten eines jeden Proteins sind. Die Translation (=Proteinbiosynthese) wird in drei Schritte gegliedert: Initiation, Elongation und Termination. Während der Initiation wird ein Komplex aus den ribosomalen Untereinheiten mit der mRNA gebildet. Während der Elongation werden neu entstandene Aminosäuren auf das entstehende Polypeptid übertragen. Die

Termination kennzeichnet das Ende des Translationsprozesses und das Auflösen des mRNA-Ribosomen-Komplex. Jeder dieser Schritte ist von Co-Faktoren abhängig: Initiations-, Elongations- und Terminationsfaktoren. Ein Schlüsselenzym in der Koordination der Proteinsynthese einschließlich von Transkriptionsfaktoren wie auch Co-Faktoren der Translation ist das mammalian Target of Rapamycin (mTOR) [62-66]. Durch verschiedene Trainingsformen kann es zu einer Hemmung oder Aktivierung von mTOR kommen, was sich auf eine unterschiedliche myofibrilläre wie auch mitochondriale Proteinbiosynthese auswirkt. Zu den wichtigsten mTOR-aktivierenden Proteinsignalen gehört die Phosphorylierung von Proteinkinase B (Akt/PKB) [67, 68] sowie von der extrazellulär regulierten Kinase 1/2 (ERK1/2) [69] und der p90 ribosomalen S6 Kinase 1 (RSK1) [70]. Die Phosphorylierung dieser Kinasen führt zur Aufhebung des hemmenden Einflusses des Tuberosklerose Komplexes 2 (TSC2) auf mTOR. Durch die resultierende Aktivierung von mTOR folgt die aktivierende Phosphorylierung der p70 ribosomalen S6 Kinase 1 (S6K1) und des ribosomalen Proteins S6 (rpS6). Außerdem kommt es zur aktivierenden Dephosphorylierung vom eukaryotischen Elongationsfaktor 2 (eEF2) durch Hemmung der eEF2-Kinase. Die hier beschriebene Signaltransduktion führt zur ribosomalen Biogenese und zur Translationselongation und damit einer verbesserten Proteinbiosynthese [71]. Kommt es zur Hemmung von mTOR durch Rapamycin resultiert dies in einer Reduktion der myofibrillären Biosynthese [62, 64] sowie in einer Hemmung von PGC-1alpha und damit in einer Reduktion der mitochondrialen Biosynthese im Skelettmuskel [72]. Insbesondere durch Krafttraining lässt sich eine Aktivierung von mTOR erreichen, was auf der mechanischen Beanspruchung der Muskelfaser beruht [73]. Die mechanische Beanspruchung der Muskulatur ist in Bezug auf Training von der Höhe der Intensität, der Kontraktionsfrequenz sowie der Kontraktionskraft abhängig [74]. Folglich löst ein moderates Ausdauertraining, im Vergleich zu hochintensivem Ausdauertraining oder Krafttraining, keine oder nur eine kurzzeitige Aktivierung von mTOR aus [75]. Während mechanischer Stress

aktivierend auf mTOR wirkt, kommt es zur Hemmung von mTOR durch metabolischen Stress in Form von ATP-Mangel bzw. einer Erhöhung von Adenosinmonophosphat (AMP) und der daraus folgenden Phosphorylierung von AMPK [76, 77]. So löst hochintensives Ausdauertraining folglich eine Erhöhung der Phosphorylierung von AMPK aus, während moderates Ausdauertraining keinen Einfluss auf die Phosphorylierung von AMPK nimmt [78]. Mit Blick auf den Einfluss der Sauerstoffbedingung auf die Proteinsynthese, wurde gezeigt, dass die chronische Applikation von HY eine Verminderung der Skelettmuskelmasse sowie eine Reduktion des anabolen Signallings induzierte [26]. Die Reduktion des anabolen Signalling wird dabei mit einer gehemmten mTOR-Aktivität durch die Aktivierung vom Bcl-2/Adenovirus E1B 19-kDa interagierenden Protein (BNIP3) und AMPK in Verbindung gebracht [65, 79]. Ausdauertraining in HY über einen längeren Zeitraum führt zu einem Verlust an Skelettmuskelmasse [25]. Wurde HY-Ausdauertraining jedoch intermittierend nach dem Prinzip „train high – live low“ praktiziert, so ließ sich eine Verminderung der Skelettmuskelmasse vermeiden [21]. Es wurde gezeigt, dass HY nicht per se einen negativen Einfluss auf die Proteinsynthese und das Muskelwachstum nimmt, indem die Applikation von HY während und nach einem Krafttraining zum gleichen Anstieg der phosphorylierten S6K1 führte, wie unter NOR [80, 81]. Es existieren jedoch keine Studien, die das anabole Signalling anhand der mTOR-Signaltransduktion unter kurzzeitigem hypoxischen Ausdauertraining untersuchten. Gleichermäßen unerforscht ist der Einfluss eines hyperoxischen Trainings auf das mTOR-Signalling. In isolierten Endothelzellen der Lunge wurde allerdings gezeigt, dass PER zu einer erhöhten Aktivität von Akt/PKB und damit zur Verstärkung des mTOR-Signallings beitrug [82]. Demgegenüber führte PER zur Hemmung der Proteinsynthese in der Lunge von neugeborenen Ratten durch Hemmung von S6K1 und rpS6 [83].

Es lässt sich keine Aussage dazu treffen, inwieweit die Manipulation der Sauerstoffbedingung den individuellen Trainings-induzierten mechanischen und metabolischen Reiz infolge eines moderaten Ausdauertrainings moduliert.

Insbesondere fehlt bisher ein Vergleich zwischen dem Effekt von HY und PER auf die Ausdauertrainings-induzierte mTOR-Aktivität unter Einbezug der hier genannten Signalproteine.

3. Fragestellungen

In den obigen Abschnitten wurde bereits dargestellt, welche Anpassungen durch Ausdauertraining erzielt werden können, die insbesondere dazu beitragen, die Ausdauerleistungsfähigkeit zu verbessern. Bereits die alleinige Ausführung von Bewegung stellt eine besondere Anforderung dar, die zu akuten physiologischen Anpassungen führt, um entsprechend höheren energetischen Anforderungen nachzukommen. Ebenso kann die alleinige Anwendung von HY oder PER zu akuten Veränderungen, beispielsweise auf Ebene des Säure-Basen-Haushaltes oder der Aktivität von Signalproteinen im Skelettmuskel, führen und langfristig eine Anpassung an eine veränderte Sauerstoffumgebung induzieren. Aufgrund dessen existiert eine Vielzahl an Studien, die den Effekt unterschiedlicher Trainingsintensitäten und -volumina differenziert dargestellt haben und einen Vergleich zwischen Trainings-induzierten Anpassungen auf verschiedenen Ebenen des Körpers ermöglichen. Gleichermaßen kann die Sauerstoffbedingung hinsichtlich des Sauerstoffgehaltes in der Atemluft und der Applikationsdauer variiert werden und damit eine unterschiedliche Anpassung beispielsweise hämatologischer und Skelettmuskelparameter induzieren. Aus diesen Dosierungsmöglichkeiten sowohl von Training als auch von HY und PER resultiert eine Befundlage aus diversen Studien unterschiedlichen Designs, die eine Gegenüberstellung der Anpassungen an ein Training in HY und PER jedoch erschweren. Insbesondere existieren nur sehr wenige Studien, die ein Training unter hyperoxischen Bedingungen durchgeführt haben. Daher sollen die hier bearbeiteten Studien einen Vergleich der akuten und chronischen Anpassungen auf verschiedenen Ebenen Ausdauertrainings-relevanter Systeme durch ein kontrolliertes moderates Ausdauertraining in HY (12% O₂) und PER (100% O₂) herstellen. Durch den Einbezug von Parametern der Leistungsphysiologie, der Hämatologie, des Säure-Basen-Haushaltes sowie der Skelettmuskulatur soll ein möglichst lückenloser Einblick in Ausdauertrainings-

spezifische Anpassungen verschiedener relevanter Systeme geschaffen werden. Daraus ergibt sich eine Reihe von Fragen auf den Ebenen global-physiologischer Variablen, im Blut sowie im Skelettmuskel, die bei der Planung der hier inkludierten Studien und der Bearbeitung der vorliegenden Arbeit besondere Berücksichtigung gefunden haben. Diese Fragestellungen werden im Folgenden begründet und den untersuchten Parameter und Originalartikeln zur besseren Orientierung zugeordnet.

Welchen Effekt hat die Applikation von HY und PER während moderaten Ausdauertrainings auf global-physiologische Parameter?

(bearbeitet in Originalartikel 1)

Es wurde oben bereits beschrieben, welche Befunde in der bestehenden Literatur bezüglich der Auswirkungen einer Trainingsintervention unter HY oder PER auf global-physiologische Parameter generiert werden konnten. Für diese Arbeit sind zweierlei Sauerstoff-assoziierte Einflüsse auf den Trainingsstimulus relevant. Zum einen ist von besonderem Interesse, welche Auswirkungen die Veränderung des Sauerstoffgehaltes während des Trainings auf die Laktatbildung - als Surrogatparameter für einen veränderten Stoffwechsel – hat. Zum anderen ist anzunehmen, dass sich die akute Leistung zwischen einem hypoxischen und hyperoxischen Training unterscheidet und sich daher ein Unterschied im mechanischen Reiz auf den Skelettmuskel zwischen beiden Sauerstoffbedingungen einstellt. Somit gilt letztlich zu vergleichen, ob und wie sehr sich diese Sauerstoffbedingungs-abhängigen Stimuli-Konstellationen auf die Anpassung auf Ebene der physiologischen Leistungsfähigkeit nach der Trainingsintervention unterscheiden.

Zur Beantwortung untersuchte Parameter: PPO, VO_{2peak} , BLa, RPE, SO_2 .

Hat die Applikation von HY und PER während moderaten Ausdauertrainings einen unterschiedlichen Effekt auf im Blut gemessene Anpassungen?

(bearbeitet in Originalartikel 3)

Bekanntlich ist die Leistungsfähigkeit, insbesondere die Ausdauerleistungsfähigkeit, von der Sauerstofftransportkapazität des Blutes abhängig. Somit soll aufbauend auf der vorangegangenen Frage die Anpassung, die einer Leistungssteigerung zugrunde liegen kann, zunächst im Blut anhand erythrozytärer Parameter sowie auch Säure-Basen-Veränderungen dargestellt werden. Insbesondere für die Anpassung der Anzahl an Erythrozyten ist bekannt, dass die Erythropoese von einem Hypoxie-induzierten Transkriptionsfaktor abhängt [84]. Zur Induktion eines Sauerstoffmangels im Blut (Hypoxämie) ist es möglich die Sauerstoffzufuhr durch Veränderung des Atemgases zu reduzieren oder den Sauerstoffbedarf durch intensives Training zu erhöhen. Um eine Vermischung dieser beiden Möglichkeiten zu vermeiden, wurde in den vorliegenden Studien eine niedrige Trainingsintensität gewählt, sodass eine Veränderung auf Ebene des Blutes möglichst isoliert auf die pulmonale Applikation von HY oder PER zurückführbar wird.

Zur Beantwortung untersuchte Parameter: pH, pCO₂, pO₂, SO₂, HCO₃⁻, BE, RBC-Zahl, [Hb], MCH, MCH, MCHC.

Sind die unterschiedlichen Sauerstoff-Applikationen ebenfalls in einem unterschiedlichen Signalling und Anpassungen auf Skelettmuskelebene darstellbar?

(bearbeitet in Originalartikel 1 und 2)

Wie ebenfalls weiter oben beschrieben, ist eine der Ausdauerspezifischen Anpassungen im Skelettmuskel die Erhöhung der mitochondrialen Enzymdichte. Es

wurde gezeigt, dass eine Zunahme der Ausdauerleistungsfähigkeit mit einem Anstieg der mitochondrialen Dichte assoziiert ist [53]. Eine Zunahme der Skelettmuskelmasse wird hingegen nicht mit Ausdauertraining assoziiert. Tatsächlich liegen auf molekularer Ebene Belege für eine gegensätzliche Signalgebung in Bezug auf mitochondrialer und myofibrillärer Anpassung vor [53]. Dabei zeigte sich mehrfach, dass Ausdauertraining den positiven Effekt von Krafttraining auf die myofibrilläre Biosynthese hemmt [53]. Da das mitochondriale wie auch das myofibrilläre Signalling durch den Gehalt an Sauerstoff im Gewebe reguliert werden können, soll der resultierende Effekt auf die Aktivierung bestimmter Signalproteine im Skelettmuskel untersucht werden. Auf diese Weise soll zum einen gezeigt werden, ob eine Zunahme der Leistungsfähigkeit auf mitochondriale und myofibrilläre Anpassungen in HY und PER zurückgeführt werden kann, zum anderen könnte zum Beispiel ein Beitrag zur besseren Vereinbarung von Ausdauertraining und Krafttraining im Zusammenhang mit sogenanntem „concurrent training“ geleistet werden. Da jedoch insbesondere auf der Ebene der allgemeinen Anpassung im Skelettmuskel noch vergleichsweise wenige Befunde zu den Auswirkungen von Hyperoxie vorliegen und für Hypoxie nur vereinzelt Studien das myofibrilläre Signalling untersucht haben, besteht vor allem der Anspruch durch diese Arbeit diese Lücke zu schließen.

Zur Beantwortung untersuchte Parameter: (mitochondriale Anpassung) AMPK, p38-MAPK, CaMK-IV, PGC1-alpha, TFAM, Atmungskettenkomplexe (C-I, C-II, C-III, C-IV, C-V); (myofibrilläre Anpassung) mTOR, Akt/PKB, ERK1/2, RSK1, S6K1, eEF2, rpS6, BNIP-3, FCSA.

4. Artikel (Abstracts)

4.1. Endurance Exercise in Hypoxia, Hyperoxia and Normoxia: Mitochondrial and Global Adaptations (Originalartikel 1)

Przyklenk, A., Gutmann, B., Schiffer, T., Hollmann, W., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S (2017)

Status: Publiziert in Journal of Sports Medicine, 38: 1-9

Abstract:

We hypothesized short-term endurance exercise (EN) in hypoxia (HY) to exert decreased mitochondrial adaptation, peak oxygen consumption (VO_{2peak}) and peak power output (PPO) compared to EN in normoxia (NOR) and hyperoxia (PER). 11 male subjects performed repeated unipedal cycling EN in HY, PER, and NOR over 4 weeks in a cross-over design. VO_{2peak} , PPO, rate of perceived exertion (RPE) and blood lactate (BLa) were determined pre- and post-intervention to assess physiological demands and adaptation. Skeletal muscle biopsies were collected to determine molecular mitochondrial signaling and adaptation. Despite reduced exercise intensity ($P < 0.05$), increased BLa and RPE levels in HY revealed higher metabolic load compared to PER ($P < 0.05$) and NOR (n.s.). PPO increased in all groups ($P < 0.05$) while VO_{2peak} and mitochondrial signaling were unchanged ($P > 0.05$). Electron transport chain complexes tended to increase in all groups with the highest increase in HY (n.s.). EN-induced mitochondrial adaptability and exercise capacity neither decreased significantly in HY nor increased in PER compared to NOR. Despite decreased exercise intensity, short term EN under HY may not necessarily impair mitochondrial adaptation and exercise capacity while PER does not augment adaptation. HY might strengthen adaptive responses under circumstances when absolute training intensity has to be reduced.

4.2. Effects of Endurance Exercise Bouts in Hypoxia, Hyperoxia and Normoxia on mTOR-related Protein Signaling in Human Skeletal Muscle (Originalartikel 2)

Przyklenk, A., Aussieker, T., Gutmann, B., Schiffer, T., Brinkmann, C., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2018)

Status: Publiziert in Journal of Strength and Conditioning Research, 34(8):2276-2284.

Abstract:

This study investigated the effects of short-term hypoxia (HY), hyperoxia (PER), and normoxia on anabolic signaling proteins in response to an acute bout of moderate endurance exercise (EEX) before and after an endurance exercise training intervention. Eleven healthy male subjects conducted one-legged cycling endurance exercise (3 x 30 min x wk⁻¹ for 4 weeks). One leg was trained under hypoxic (12% O₂) or hyperoxic conditions (in a randomized cross-over design), and the other leg was trained in normoxia (20.9% O₂) at the same relative workload. Biopsies were taken at baseline (T0) as well as immediately after the first (T1) and last (T2) training to analyze anabolic signaling proteins and the myofiber cross-sectional area (FCSA). No significant differences were detected for FCSA between T0 and T2 under all oxygen conditions ($p > 0.05$). No significant differences ($p > 0.05$) were observed for BNIP3, phosphorylated RSK1, ERK1/2, FoxO3a, mTOR, and S6K1 between all conditions and time points. Phosphorylated Akt/PKB decreased significantly ($p < 0.05$) at T1 in PER and at T2 in HY and PER. Phosphorylated rpS6 decreased significantly ($p < 0.05$) at T1 only in PER, whereas nonsignificant increases were shown in HY at T2 ($p = 0.10$). Despite no significant regulations, considerable reductions in eEF2 phosphorylation were detected in HY at T1 and T2 ($p = 0.11$ and $p = 0.12$, respectively). Short-term hypoxia in combination with moderate EEX induces favorable acute anabolic signaling responses in human skeletal muscle.

4.3. Endurance Exercise Bouts in Hypoxia and Hyperoxia: Acute and Chronic Adaptation of Hematological Parameters in a Low Volume Exercise Setting (Originalartikel 3)

Przyklenk A, Gutmann B, Strüder HK, Bloch W, Mierau A, Gehlert S (2020)

Status: Under Review bei Frontiers in Physiology (seit 10.06.2020)

Abstract:

This study investigated the acid base response after acute endurance exercise bouts in HY and PER. We further determined the adaptation of RBC-associated parameters before and after a training period of endurance exercise under HY and PER which were added to NOR. Healthy male subjects (n=11) completed two training periods over four weeks of one-legged cycling exercise in HY and NOR as well as PER and NOR in a cross-over design. Each training session consisted of 30 min submaximal exercise in NOR and HY or NOR and PER at 50% of peak power output (increased by 5% every week). Exercise intensity was significantly lower in HY compared to PER and NOR ($p < 0.05$). Acute exercise induced significant ($p < 0.05$) responses of pO_2 , SO_2 , pCO_2 , HCO_3^- and pH that did not differ between first and last training session in HY and PER but were significantly ($p < 0.05$) different between HY and PER when values of relative change were compared. Hemoglobin concentration, MHC and MCHC ($p < 0.05$) in PER while MCHC increased significantly ($p < 0.05$) in HY after four weeks. In summary, HY and PER induce substantially different adaptations of acute hematological parameters as well as oxygen transport capacity. We conclude that HY and PER is associated with a different signature of hematological adaptations. Conducting submaximal exercise bouts in PER is beneficial to maintain power output during exercise however disadvantageous for oxygen transport capacity. In contrast, HY induces beneficial adaptations for oxygen transport capacity while exercise intensity is reduced.

5. Diskussion

Durch diese Arbeit kann ein Vergleich zwischen den Auswirkungen eines kontrollierten Ausdauertrainings unter HY und PER erfolgen. Dabei trägt diese Arbeit zu einem Überblick über den Effekt der Applikation von HY und PER auf verschiedene Ausdauerleistungs-relevante Systeme bei, die sowohl global-physiologisch wie auch hämatologisch und auf Skelettmuskelebene untersucht wurden.

Im Originalartikel 1 führte HY bei einer signifikant niedrigeren Trainingsintensität im Vergleich zu PER und NOR zu einer signifikant erhöhten BLA-Konzentration und einer erhöhten subjektiven Belastungsempfindung gegenüber PER und NOR, die sich in den o.g. Variablen nicht signifikant unterschieden. Trotz einer signifikant reduzierten Trainingsintensität führte ein Training in HY hier zu keiner Reduktion der VO_{2peak} sowie des PPO unter normoxischen Bedingungen. In verschiedene Studien wurde jedoch beschrieben, dass die VO_{2max}/VO_{2peak} infolge eines Trainings unter HY stärker als nach einem Training in NOR anstieg [59, 60]. Diese Befunde konnten bei gleicher relativer Trainingsintensität in HY und NOR beobachtet werden [59, 60], allerdings, im Gegensatz zum Originalartikel 1, insbesondere bei einem höheren Trainingsvolumen [59] wie auch bei einer höheren Trainingsintensität [60] oder bipedalem Training [59, 60]. In den oben genannten sowie weiteren Studien betrug das absolute Trainingsvolumen zwischen 500 – 2000 min über einen Zeitraum von drei bis acht Wochen [8, 25, 58-60], was das Zwei- bis Fünffache Trainingsvolumen, im Vergleich mit dem von uns applizierten Trainingsvolumen, darstellt. In dieser Arbeit wurden lediglich 90 min unilateralen Fahrradergometertrainings pro Woche durchgeführt. Dabei betrug die Trainingsintensität in HY lediglich 35% und in PER sowie NOR ca. 45% des unter normoxischen Bedingungen bestimmten PPO. Mit diesem niedrigen Trainingsaufkommen sollte ein zeiteffizientes und klinisch anwendbares Trainingssetting hergestellt werden. Im Gegensatz zu bipedalem Ergometertraining, ist für unipedales Ergometertraining jedoch eine niedrigere Sauerstoffaufnahme zur Leistungsaufrechterhaltung nötig [85, 86]. Daher ist es

möglich, dass das Trainingsvolumen sowie die hier angewandte Trainingsintensität in HY, PER und NOR nicht ausreichten, um einen suffizienten Reiz für eine Leistungssteigerung auf der Ebene der VO_{2peak} zu induzieren. Darüber hinaus dienten in dieser Studie trainierte Freizeitsportler als Probanden, die bereits ein hohes Maß an Ausdauerleistungsfähigkeit im Sinne einer hohen maximalen Sauerstoffaufnahme innehatten (VO_{2peak} ca. 50 mL/kg/min). Um jedoch die hier generierten Ergebnisse in die bestehende Literatur zur Hypoxie-induzierten Trainingsanpassung einzuordnen, ist es elementar den Grad und die Verweildauer in HY zu berücksichtigen. In dieser Studie wurde eine Sauerstofffraktion von 12% appliziert, was einer simulierten (normobaren) Höhe von 4000m entspricht. In der Literatur wurden zum einen vergleichbare HY-Bedingungen angewandt [58, 59], zum anderen jedoch deutlich niedrigere (2500 m) [8] oder stärkere HY-Bedingungen (4100- 5700 m) mit kürzeren [8] oder längeren Verweildauern [58-60], als in dieser Studie. Die dargestellten Unterschiede in der Intensität und Dauer von HY sowie in der Trainingsintensität und dem Trainingsvolumen erlauben damit kaum einen Vergleich der hier vorliegenden Ergebnisse mit der bestehenden Literatur.

Bereits in Originalartikel 1 wurde mittels Pulsoxymetrie gezeigt, dass HY zu einer signifikant reduzierten peripheren Sauerstoffsättigung gegenüber PER und NOR während des Trainings führte. Dementsprechend konnte in Originalartikel 3 durch kapilläre Blutentnahmen die Applikation von HY (12% O_2) mit einer signifikanten Reduktion des pO_2 (ca. 50 mmHg) verbunden werden, während PER (100 % O_2) zu einer deutlichen Erhöhung des pO_2 im arterialisierten Kapillarblut führte (ca. 500 mmHg). Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass sich die Applikation von HY und PER gegensätzlich auf den Säure-Basen-Haushalt in Form von veränderter pCO_2 -, HCO_3^- -Level sowie einem veränderten pH-Wert und BE auswirkte. Eine Reduktion des pO_2 und der SO_2 in HY wurde von einer deutlichen Reduktion des pCO_2 (-20%) begleitet. Dieser Abfall des pCO_2 unter HY wird durch eine Hypoxie-induzierte Hyperventilation erklärt, was in einer respiratorischen Alkalose münden

kann [51]. Die Reduktion des $p\text{CO}_2$ war in dieser Arbeit ebenfalls mit einer Erhöhung des pH-Wertes (7,45) und einer Reduktion der HCO_3^- -Konzentration sowie mit einem Abfall des BE verbunden, was auf eine physiologische metabolisch-teilkompensierte respiratorische Alkalose hindeutet [52]. Insbesondere unter hypoxischen Bedingungen ist eine Erhöhung des pH-Wertes im arteriellen Blut von besonderer Bedeutung. Gemäß dem Bohr-Effekt führt eine Alkalisierung des Blutes zu einer erhöhten Sauerstoffbindungsaffinität von Hämoglobin. Damit wird in HY eine Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität ermöglicht, die den Sauerstofftransport zum kontrahierenden Skelettmuskel bei einem reduzierten O_2 -Angebot verbessert [87-90]. Demgegenüber konnte gezeigt werden, dass die Applikation von PER während eines Ausdauertrainings zu einer akuten Erhöhung des $p\text{CO}_2$ führte. Die Mechanismen, die zu einer Hyperoxie-induzierten Hyperkapnie führen, sind allerdings nicht eindeutig belegt. Vor dem Hintergrund, dass die Atmung von peripheren O_2 -Chemorezeptoren reguliert wird, liegt es nahe, dass PER zu einem attenuierten Atemantrieb führen könnte [51]. Tatsächlich wurde in einer zurückliegenden Trainingsstudie nebenbefundlich gezeigt, dass PER zu einem leichten, nicht-signifikanten Abfall der Ventilation während einer fahrradergometrischen Ausbelastung bei gesunden Probanden führte [11]. Allerdings liegen ebenso Befunde vor, die eine Dosis-abhängige Steigerung der Ventilation in PER bei COPD-Patienten belegen [91]. Vor dem Hintergrund dieses Gegensatzes wurde eine Reduktion der Ventilation durch PER als nicht hinreichende Erklärung für den Anstieg des $p\text{CO}_2$ postuliert [92]. Diese Stellung wird durch die Ergebnisse einer Studie an sedierten COPD-Patienten mit einer anästhesiologischen vollständigen Atemdepression unter mechanischer Beatmung unterstützt [47]. Santos et al. zeigten dabei, dass es trotz unveränderter Ventilation zu einer Hyperoxie-induzierten Hyperkapnie kam [47]. Eine Erklärung hierfür findet sich unter anderem im Haldane-Effekt. Dieser besagt, dass oxygeniertes Hämoglobin schlechter CO_2 bindet. Folglich kommt es unter akuter PER – und verstärkter zellulärer Bildung von CO_2 durch einen erhöhten oxidativen

Metabolismus während des Ausdauertrainings – zu einem Anstieg des löslichen CO₂ und damit einem erhöhten arteriellen pCO₂ [92]. Dieser Mechanismus könnte auf die hier vorliegenden Befunde unter PER zutreffen, da der pCO₂ im ersten Training unter PER nur eine leichte nicht-signifikante Erhöhung zeigte, allerdings mit einem weiteren Anstieg des pO₂ im letzten Training unter PER weiter anstieg und die statistische Signifikanz ($p < 0.05$) erreichte. Trotz des regelmäßigen Trainings in HY und PER in der vorliegenden Studie kam es zu keiner Veränderung der akuten Reaktion auf der Ebene des Säure-Basen-Haushaltes zwischen dem ersten und letzten Training. Dies legt zwar die Annahme nahe, dass die physiologische Akutreaktion im Probandenkollektiv unter den hier applizierten Trainingsbedingungen ausreichend für eine adäquate Milieukontrolle im Blut ist – eine Einschätzung der zugrundeliegenden Anpassungen ist jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

Obwohl HY einschlägig belegt zu einer Erhöhung der Erythropoese und damit einer erhöhten RBC-Zahl führen kann [23, 32, 87, 88, 93], steht noch aus, die Auswirkung von PER auf Erythrozyten-Parameter zu untersuchen. HY führte in der Originalartikel 3 zu keiner Veränderung der RBC-Parameter – mit Ausnahme der Hämoglobinkonzentration pro Erythrozytenvolumen (MCHC), die sich nach vier Wochen signifikant erhöhte. Dies zeigt, dass moderates Training in HY nicht zwingend zu einer Erhöhung der Erythropoese führt. Obwohl die bisher beschriebenen Befunde zur RBC-Anpassung dieser Arbeit nicht überraschend sind [23, 26, 59, 61, 94-96], ist es erstmals möglich eine PER-induzierte Reduktion erythrozytärer Parameter in Folge eines Ausdauertrainings zu zeigen. In dieser Arbeit führte die Applikation von PER nach einer vierwöchigen Trainingsintervention zu einem leichten (n.s.) Abfall der RBC-Zahl und einem signifikanten Abfall der venösen [Hb] sowie des MCH und des MCHC. Wie oben beschrieben, wird die Erythropoese EPO-abhängig reguliert. Trotz der hier beschriebenen Befunde unter PER auf die RBC-Parameter, ist die Studienlage bezüglich der Auswirkungen von PER auf die EPO-Expression uneinheitlich. Balestra et al. zeigten unter anderem, dass die

Applikation von Atemluft mit einer Sauerstofffraktion von 100% über einen Zeitraum von 2 Stunden zu einer Erhöhung der EPO Level im Serum nach 24 und 36 Stunden führte [45, 46]. Demgegenüber zeigten andere Studien reduzierte EPO-Level nach einer ein- bis zweistündigen PER-Exposition [43, 44]. Obwohl keine dieser Studien die hier erhobenen RBC-Parameter untersuchte, könnte eine Hemmung der EPO-Expression eine Verringerung der RBC-Zahl sowie der MCH und MCHC unter PER in dieser Arbeit erklären. Zur Klärung dieser Frage sind jedoch weitere Untersuchungen nötig.

Eine Erhöhung der Ausdauerleistungsfähigkeit setzt nicht nur Anpassungen auf Ebene des Blutes im Sinne einer erhöhten Sauerstofftransportkapazität, sondern auch im Skelettmuskel zur verbesserten Energiebereitstellung und Sauerstoffverwertung voraus. Deshalb wurden in der Originalartikel 1 die Auswirkungen von HY und PER auf das mitochondriale Signalling und die daraus resultierenden Anpassungen (Atmungskettenkomplexe) untersucht. In Originalartikel 1 wurde gezeigt, dass die Phosphorylierung von PGC-1alpha und TFAM unter keiner der Sauerstoffbedingungen signifikante Veränderungen annahm. Dies legt nahe, dass moderates Ausdauertraining, unabhängig von der Sauerstoffumgebung, zu keinem veränderten mitochondrialen Signalling führt, was sich ebenso in einer unveränderten Atmungskettenkomplexdichte zeigte. Trotz fehlender statistischer Signifikanz kann jedoch eine tendenzielle Zunahme der Atmungskettenkomplexe in HY gegenüber PER und NOR beobachtet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch unklar, da HY per se zur Hemmung der mitochondrialen Biogenese führt [61] und die Mitochondriendichte nach verlängertem Höhengaufenthalt in Meereshöhenbewohnern reduziert [26]. Dennoch wurde auch in anderen Studien gezeigt, dass Training in HY zu einer Erhöhung der mitochondrialen Enzymdichte führen kann [59, 60]. Somit ist es möglich, dass die Kombination aus Trainings-induzierten Reizen und einer veränderten Regulation der Genexpression infolge von HY zu einer verstärkten Anpassung der mitochondrialen Enzymdichte

führen kann. Der zugrundeliegende Mechanismus konnte jedoch nicht klar dargestellt werden. Wie oben beschrieben, ist eine verstärkte Phosphorylierung von AMPK und CAMK-IV durch Training der Beginn einer Signalkaskade, die zur Anpassung an Ausdauertraining durch vermehrte Expression mitochondrialer Enzyme führt. Für ein Training in HY wurde gezeigt, dass es trotz akut reduzierter mechanischer Leistung zu einer verstärkten Phosphorylierung von AMPK und erhöhten intrazellulären Calcium-Konzentrationen im Skelettmuskel kommt [97-99]. Darauf basierend ließe sich eine ausdauerspezifische Reizverstärkung durch HY begründen, die zu einer verstärkten Anpassung mitochondrialer Enzyme des Skelettmuskels führt. In der Originalartikel 1 ist darüber hinaus zu beobachten, dass insbesondere für HY in Bezug auf die Atmungskettenkomplexproteine eine große Varianz innerhalb der Stichprobe vorliegt. Dies legt die Annahme nahe, dass die inhalative Applikation von sauerstoffarmer Luft (12 % O₂) neben einer signifikant reduzierten peripheren Sauerstoffsättigung, zu einer unterschiedlichen intrazellulären Veränderung des Sauerstoffpartialdruckes geführt haben kann. Somit wird deutlich, dass eine zusätzliche Berücksichtigung des tatsächlichen intrazellulären Sauerstoffpartialdruckes einen großen Stellenwert in der Beurteilung von Hypoxie-induzierten Anpassungen im Skelettmuskel darstellen kann. Es ist folglich denkbar, dass u.a. aufgrund eines guten Fitnessstatus der intrazelluläre Sauerstoffpartialdruck der rekrutierten Probanden unter HY im Vergleich zu PER und NOR nur geringfügig vermindert war. Im Gegensatz zu den mitochondrialen Anpassungen unter HY, konnte trotz einer tendenziell erhöhten Leistungsfähigkeit für PER kein vorteiliger Effekt auf die Expression mitochondrialer Proteine im Vergleich zu NOR ausgemacht werden. Dies bestätigt die Befunde einer Studie, die die Auswirkungen eines Trainings in PER mit NOR verglichen und keine Unterschiede in der Aktivität mitochondrialer Enzyme detektiert hat [12]. Eine weitere Studie zeigte höhere Aktivitäten der Cytochrome-C-Oxidase (C-IV) in NOR verglichen mit PER [11]. Ein potentiell negativer Einfluss von PER auf die mitochondriale Anpassung lässt sich

durch eine PER-induzierte Reduktion der Akkumulation von ADP, AMP und freien Phosphats im Skelettmuskel begründen [100-103]. Dies hat zur Folge, dass die Phosphorylierung von AMPK vermindert wird, was die Aktivierung und Translokation von PGC-1alpha in den Zellkern – als wichtiger Regulator der mitochondrialen Biogenese – behindert [104]. Auf diese Weise würde der Vorteil einer akut erhöhte Leistungsfähigkeit in PER und damit eines stärkeren mechanischen Reizes als in HY und NOR durch vermindertes AMPK- und PGC-1alpha-Signalling erklärt werden können.

Eine erhöhte Phosphorylierung von AMPK trägt zwar potentiell zur Aktivierung von PGC-1alpha bei und damit zur mitochondrialen Biogenese, aber induziert eine Hemmung der myofibrillären Proteinsynthese durch reduziertes mTOR-Signalling. Daher ist es von besonderem Interesse, diese Anpassung an Ausdauertraining unter HY und PER ebenfalls zu vergleichen, was in Originalartikel 2 durchgeführt wurde. Wie oben bereits beschrieben, führt HY unter anderem zu einer Erhöhung von phosphoryliertem AMPK, was einen hemmenden Einfluss auf die Aktivierung von mTOR darstellt. In mehreren Studien wurde bereits eine Reduktion des Signallings von mTOR-assoziierten Proteinen durch HY beschrieben [63, 70, 83]. In der Originalartikel 2 wurde allerdings gezeigt, dass Ausdauertraining in Kombination mit HY die Phosphorylierung der mTOR-aktivierten Proteine S6K1, rpS6 und eEF2 im Skelettmuskel fördert. Gleichzeitig wurde jedoch ebenfalls eine Aktivierung von BNIP-3 detektiert, was als hemmendes Signal auf mTOR gilt und durch HY induziert wird [79]. Aufgrund fehlender Veränderungen der Phosphorylierung der untersuchten Targets infolge von Ausdauertraining in NOR, wird vermutet, dass die kurze vorübergehende Applikation von HY in Kombination mit Ausdauertraining einen verstärkenden Effekt auf das mTOR-assoziierte Signalling darstellt. Mehrere Untersuchungen haben sich bereits mit dem Einfluss der HY-Dauer und -Intensität beschäftigt [9, 10, 26]. Dabei wird die Applikation von HY für eine längere Dauer bzw. mehrere Stunden pro Tag mit einem reduzierten mTOR-Signalling verbunden [26,

79]. In der von uns durchgeführten Studie lag die HY-Expositionszeit jedoch nur bei 90 min pro Woche, was in Kombination mit Ausdauertraining möglicherweise nicht ausreichte, um eine reduzierte Phosphorylierung von mTOR zu induzieren. Vor dem Hintergrund der verschiedenen Höhentrainingsmodelle bieten diese Befunde den Anlass dazu, ein HY-Training nach dem Konzept „train high – live low“ zu verfolgen, um so möglicherweise den negativen Effekt von HY bei längerer Applikation auf das anabole Proteinsynthese-Signalling zu mildern bzw. zu vermeiden.

Eine erhöhte Phosphorylierung von mTOR führt zu einer aktivierenden Phosphorylierung des Down-Stream-Targets S6K1 [63]. Die Aktivierung von S6K1 korreliert positiv mit der Proteinsynthese [73] und führt zur verstärkten Aktivierung von rpS6, eEF2 sowie 4EBP1, die alle zur Proteinsynthese beitragen [63]. In einer Studie von Etheridge et al. [80], die HY für 3,5 Stunden in Ruhe sowie während und nach einem Krafttraining applizierte, wurde die Proteinsynthese in HY gehemmt, obwohl S6K1 gleich stark in HY und NOR phosphoryliert wurde. Als Konsequenz ergaben sich in HY ebenso keine Veränderungen der Level von 4EBP1 und eEF2. Diesbezüglich wurde gezeigt, dass HY auf verschiedenen Ebenen der Translation als Repressor agiert, indem HY zum Anstieg der Level von totalem 4EBP1 und phosphoryliertem mTOR beiträgt [105]. Unsere Ergebnisse beinhalteten jedoch im Gegensatz zu Etheridge et al. [80] eine Aktivierung von eEF2 sowie rpS6 bei nur kurzer Anwendung von HY während der Belastung des Ausdauertrainings. Deshalb deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine Aktivierung der S6K1-aktivierten Proteine durch das Atmen normoxischer Luft in Ruhe und die Anwendung von HY während der Belastung begünstigt wird. Wie oben bereits erwähnt, führt die Aktivierung von mTOR bzw. mTOR-assoziierten Signaltransduktionen neben der myofibrillären Proteinsynthese ebenfalls zur Synthese mitochondrialer Proteine. Insbesondere durch Ausdauertraining wird die mitochondriale Biosynthese gefördert, während nur geringfügig ein Zuwachs an myofibrillären Proteinbestandteilen beobachtet wird. Dies kann also erklären, dass in unserer Studie unter keiner

Sauerstoffbedingung eine Veränderung des Muskelfaserquerschnittes trotz verändertem Signallings mTOR-assoziiierter Proteine eingetreten ist.

Wenn Ausdauertraining in PER ausgeführt wurde, resultierte dies in unseren Untersuchungen in einem marginal hemmenden Effekt auf die Phosphorylierung der mTOR-regulierten Proteine S6K1, rpS6 und eEF2. Außerdem führte ein Ausdauertraining in PER zu keiner veränderten Phosphorylierung von Akt/PKB. Dies steht in Konflikt mit Untersuchungen an humanen Endothelzellen der Lunge, die eine gesteigerte Phosphorylierung von Akt/PKB detektiert haben [82]. In derselben Studie wurde gezeigt, dass das Wachstum der Endothelzellen nach 24-48 Stunden in PER (95 % O₂) ausblieb, wobei 50% der mit chronisch-aktivem Akt/PKB behandelten Zellen diesen Wachstumsstopp nicht erlebten und es nach 48 Stunden zu einem Anstieg von phosphoryliertem mTOR und S6K1 kam. [82]. Dies ließ die Autoren darauf schließen, dass die Aktivierung von Akt/PKB die Zellen vor PER-induziertem Zelltod schützt [82]. Schädliche Effekte von PER auf das Zellwachstum wurden ebenfalls in der Lunge von Ratten gezeigt, wo es nach 72 Stunden chronischer PER zu einer Hemmung von S6K1 und rpS6 kam [83]. Dennoch ist es nicht möglich, diese hier dargestellten Ergebnisse aus Experimenten an Tieren und isolierten Zellen sowie verschiedenen PER-Expositionsauern auf das Modell des intakten humanen Skelettmuskels und den hier angewandten PER-Bedingungen zu übertragen.

Die Höhe der Belastungsintensität hat sich als entscheidender Faktor für das Ausmaß der Trainingsanpassung herausgestellt (z.B. VO_{2max}, mitochondriales und myofibrilläres Proteinsignalling, Schlagvolumen). Höhere Intensitäten sind dabei mit stärkeren Anpassungen auf der Ebene der Ausdauerleistungs-relevanten Systeme assoziiert [4, 5]. Wurde ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining jedoch mit einem hochintensiven Ausdaueranteil durchgeführt, hatte dies zur Folge, dass der krafttrainingsinduzierte Anstieg von mTOR abgeschwächt wurde, was nicht der Fall bei moderatem Ausdauertraining war [106]. Reduziertes mTOR-Signalling durch hochintensives Ausdauertraining wird häufig durch verstärktes AMPK-Signalling

erklärt [66, 73]. Wir haben jedoch kein verändertes Level von phosphoryliertem AMPK unabhängig der Sauerstoffbedingung festgestellt. Somit bleibt nur darauf hinzuweisen, dass mTOR selbst sowie seine Upstream und Downstream regulierten Signalproteine einer multifaktoriellen Regulation unterliegen, die wahrscheinlich durch die hier untersuchten Targets nicht vollständig abgebildet werden konnte.

6. Fazit

Diese Arbeit hat in drei einzelnen Studien anhand einer kontrollierten Trainingsintervention in HY, PER und NOR einen direkten Vergleich der verschiedenen akuten Reaktionen sowie strukturellen Anpassungen an die so generierten physiologischen Trainingsreize ermöglicht. So wurde zum ersten Mal gezeigt, dass ein Training in HY und PER zu grundsätzlich unterschiedlichen Anpassungen und Reaktionen – insbesondere auf den Ebenen der erythrozytären Anpassungen sowie des Säure-Basen-Puffersystems – führt. Besonders hervorzuheben ist im Weiteren, dass sich die absolute Trainingsintensität zwischen HY und PER signifikant unterschied. So ergibt sich, dass HY zwar zu einer akuten Reduktion der physikalischen Leistungsfähigkeit führt, dies jedoch in keinem nachteiligen Effekt auf die untersuchten Parameter resultierte. Damit ist es unter HY möglich die Trainingsleistung zu reduzieren und trotzdem eine vergleichbare kardiopulmonale Antwort zu induzieren wie unter NOR und PER bei höherer mechanischer Arbeit. Aus mechanischer Sicht wird auf diese Weise die Beanspruchung der arbeitenden Skelettmuskulatur reduziert. Deshalb sollte die Anwendung von HY nicht nur dem Leistungssport vorbehalten sein, sondern auch im Gesundheits- und Rehabilitationssport praktiziert werden. Beispielsweise zur Regeneration der Skelettmuskulatur nach Phasen hochintensiver mechanischer Beanspruchung oder nach muskuloskeletalen Verletzungen kann HY einen Vorteil bieten, um kardiopulmonale Anpassungen zu erzielen, während das muskuloskeletale System geschont wird.

Im Gegensatz zu HY resultierte PER in einer akuten Erhöhung der Leistung. Dennoch war unter der Gabe von PER zu beobachten, dass der potentielle Zugewinn von physikalischer Leistung keinesfalls mit einem Vorteil im Sinne einer stärkeren Anpassung an den induzierten Reiz assoziiert werden konnte, sondern besonders in Bezug auf die Anpassung hämatologischer Parameter wie z.B. der

Hämoglobinkonzentration eher nachteilig wirkt. Dennoch hat die Anwendung von PER im Sport durchaus eine Berechtigung, da durch die Gabe von Sauerstoff im Falle kardiopulmonaler Defizite bzw. Erkrankungen, wie zum Beispiel bei COPD mit oder ohne Lungenemphysem, Lungenfibrose oder Linksherzinsuffizienz erst eine körperliche Betätigung im Sinne von Ausdauertraining ermöglicht wird.

Fraglich bleibt, wie sich diese hier beschriebenen eher kurzfristigen Anpassungen im Zeitverlauf von mehreren Monaten auf die untersuchten Parameter auswirken. So bleibt zu berücksichtigen, dass diese Arbeit nur das Resultat einer kurzfristigen Trainingsintervention widerspiegelt. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse aus prolongierten Höhengaufhalten muss davon ausgegangen werden, dass ein Training in HY bei durchweg niedriger Trainingsintensität nach einem längeren Zeitraum keinen Vorteil mehr gegenüber einem Training in PER darstellen mag. In Bezug auf die unterschiedlichen Konzepte von Höhenttraining bzw. der Anwendungsalternierung von HY und NOR im Trainingssetting, plädieren die Ergebnisse dieser Arbeit auf die Bevorzugung des Modells „train high – live low“. Es soll deshalb auch darauf hingewiesen werden, dass sowohl HY als auch PER nur als Ergänzungen zum normalen also normoxischen Training als Bereicherung für eine optimierte Trainingsanpassung angesehen werden sollen. Der wichtigste Anpassungsreiz besteht wahrscheinlich nach wie vor in der stetigen Dysbalance zwischen energetischem Bedarf und Angebot, was schon allein durch Training geschaffen werden kann. Die Modulation des Sauerstoffangebots stellt dabei eine Modifikationsmöglichkeit des Ausdauertrainingsreizes dar.

7. Ausblick

Die Erkenntnisse dieser Arbeit sollen insbesondere dazu dienen, einen Überblick über die Auswirkungen unterschiedlicher Sauerstoffumgebungen auf Ausdauerleistungs-relevante Systeme zu liefern. Aufgrund der oben dargestellten Praxisrelevanz dieser Befunde ist es unerlässlich, die Anwendbarkeit und Wirkung von HY-Ausdauertraining auf die o.g. Patientengruppen zu validieren. Da das hier rekrutierte Probandenkollektiv jung und trainiert war, ist es nicht erstaunlich, dass es beispielsweise zu keiner Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme gekommen ist. Daher sollte das hier applizierte Design ebenso an weniger trainierten Probandengruppen untersucht werden. Dadurch ist eine deutlichere Anpassung auf allen Ebenen der hier untersuchten Parameter zu erwarten. Da insbesondere Patientengruppen, beispielsweise COPD-Erkrankte, chronisch auf die Gabe von Sauerstoff zur Leistungsherstellung, angewiesen sind, ist es ebenso wichtig, den langfristigen Effekt von Training unter PER zu untersuchen. Das hier angewandte unipedale Training stellt außerdem die Möglichkeit der direkten Anwendung auf Patienten mit Amputationen der unteren Extremität dar. Um die hier inkludierten Studien allerdings für die Übertragung auf den Leistungssport zu optimieren sollte primär auf ein bipedales Training zurückgegriffen werden. Dies würde zwar den Studienzeitraum verlängern, jedoch läge das Training so bei der gängigen Praxis eines beidbeinigen Trainings. Dafür ist ein dritter Trainingsblock erforderlich, um letztlich HY, PER und NOR als eigenständige Trainingsbedingungen zu etablieren. Zuletzt ist es unerlässlich, den hier neu entstandenen Fragen nach den zugrundeliegenden Mechanismen der Anpassungen unter HY und PER nachzugehen, was den Umfang dieser Arbeit jedoch weit überstiegen hätte.

8. Literaturverzeichnis

1. Rivera-Brown, A.M. and W.R. Frontera, *Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training*. PM R, 2012. **4**(11): p. 797-804.
2. Wilmore, J.H., *Aerobic exercise and endurance: improving fitness for health benefits*. Phys Sportsmed, 2003. **31**(5): p. 45-51.
3. Bassett, D.R., Jr. and E.T. Howley, *Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance*. Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(1): p. 70-84.
4. Wisloff, U., O. Ellingsen, and O.J. Kemi, *High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training?* Exerc Sport Sci Rev, 2009. **37**(3): p. 139-46.
5. Gibala, M.J., et al., *Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease*. J Physiol, 2012. **590**(5): p. 1077-84.
6. Hoppeler, H., et al., *Endurance training in humans: aerobic capacity and structure of skeletal muscle*. J Appl Physiol (1985), 1985. **59**(2): p. 320-7.
7. Vogt, M. and H. Hoppeler, *Is hypoxia training good for muscles and exercise performance?* Prog Cardiovasc Dis, 2010. **52**(6): p. 525-33.
8. Robach, P., et al., *Hypoxic training: effect on mitochondrial function and aerobic performance in hypoxia*. Med Sci Sports Exerc, 2014. **46**(10): p. 1936-45.
9. Bonetti, D.L. and W.G. Hopkins, *Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis*. Sports Med, 2009. **39**(2): p. 107-27.
10. Wilber, R.L., J. Stray-Gundersen, and B.D. Levine, *Effect of hypoxic "dose" on physiological responses and sea-level performance*. Med Sci Sports Exerc, 2007. **39**(9): p. 1590-9.

11. Ploutz-Snyder, L.L., et al., *Cardiorespiratory and metabolic adaptations to hyperoxic training*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1996. **73**(1-2): p. 38-48.
12. Perry, C.G., et al., *The effects of training in hyperoxia vs. normoxia on skeletal muscle enzyme activities and exercise performance*. J Appl Physiol (1985), 2007. **102**(3): p. 1022-7.
13. Toigo, M. and U. Boutellier, *New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations*. Eur J Appl Physiol, 2006. **97**(6): p. 643-63.
14. Holloszy, J.O. and E.F. Coyle, *Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1984. **56**(4): p. 831-8.
15. Morgan, W.P., *Psychological components of effort sense*. Med Sci Sports Exerc, 1994. **26**(9): p. 1071-7.
16. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion*. Med Sci Sports Exerc, 1982. **14**(5): p. 377-81.
17. Allen, P.D. and K.B. Pandolf, *Perceived exertion associated with breathing hyperoxic mixtures during submaximal work*. Med Sci Sports, 1977. **9**(2): p. 122-7.
18. Wilson, D.F. and M. Erecińska, *Effect of oxygen concentration on cellular metabolism*. Chest, 1985. **88**(4 Suppl): p. 229s-232s.
19. Sumi, D., et al., *Exogenous glucose oxidation during endurance exercise in hypoxia*. Physiol Rep, 2020. **8**(13): p. e14457.
20. Schmidt, R.F. and G. Thews, *Physiologie des Menschen*. 2013: Springer-Verlag.
21. Hoppeler, H., S. Klossner, and M. Vogt, *Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue*. Scand J Med Sci Sports, 2008. **18 Suppl 1**: p. 38-49.

22. Ponsot, E., et al., *Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. II. Improvement of mitochondrial properties in skeletal muscle*. J Appl Physiol (1985), 2006. **100**(4): p. 1249-57.
23. Mairbaur, H., *Red blood cell function in hypoxia at altitude and exercise*. Int J Sports Med, 1994. **15**(2): p. 51-63.
24. Hoier, B. and Y. Hellsten, *Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF*. Microcirculation, 2014. **21**(4): p. 301-14.
25. Desplanches, D., et al., *Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on human muscle ultrastructure*. Pflugers Arch, 1993. **425**(3-4): p. 263-7.
26. Hoppeler, H. and M. Vogt, *Muscle tissue adaptations to hypoxia*. J Exp Biol, 2001. **204**(Pt 18): p. 3133-9.
27. Cardinale, D.A. and B. Ekblom, *Hyperoxia for performance and training*. J Sports Sci, 2018. **36**(13): p. 1515-1522.
28. Allen, D.G., *Skeletal muscle function: role of ionic changes in fatigue, damage and disease*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2004. **31**(8): p. 485-93.
29. Allen, D.G., G.D. Lamb, and H. Westerblad, *Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms*. Physiol Rev, 2008. **88**(1): p. 287-332.
30. Armstrong, N. and A.R. Barker, *Endurance training and elite young athletes*. Med Sport Sci, 2011. **56**: p. 59-83.
31. Westerblad, H., et al., *Cellular mechanisms of fatigue in skeletal muscle*. Am J Physiol, 1991. **261**(2 Pt 1): p. C195-209.
32. Mairbaur, H., *Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells*. Front Physiol, 2013. **4**: p. 332.
33. Calbet, J.A., et al., *Importance of hemoglobin concentration to exercise: acute manipulations*. Respir Physiol Neurobiol, 2006. **151**(2-3): p. 132-40.
34. Garvican, L.A., et al., *Seasonal variation of haemoglobin mass in internationally competitive female road cyclists*. Eur J Appl Physiol, 2010. **109**(2): p. 221-31.

35. Heinicke, K., et al., *Blood volume and hemoglobin mass in elite athletes of different disciplines*. Int J Sports Med, 2001. **22**(7): p. 504-12.
36. Prommer, N., et al., *Total hemoglobin mass--a new parameter to detect blood doping?* Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(12): p. 2112-8.
37. Schmidt, W. and N. Prommer, *Impact of alterations in total hemoglobin mass on VO₂max*. Exerc Sport Sci Rev, 2010. **38**(2): p. 68-75.
38. Semenza, G.L., *Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway*. Sci STKE, 2007. **2007**(407): p. cm8.
39. Semenza, G.L., *Regulation of erythropoietin production. New insights into molecular mechanisms of oxygen homeostasis*. Hematol Oncol Clin North Am, 1994. **8**(5): p. 863-84.
40. Semenza, G.L., et al., *Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(13): p. 5680-4.
41. Freitag, N., et al., *Acute Low-Dose Hyperoxia during a Single Bout of High-Intensity Interval Exercise Does Not Affect Red Blood Cell Deformability and Muscle Oxygenation in Trained Men-A Randomized Crossover Study*. Sports (Basel), 2020. **8**(1).
42. Cardinale, D.A., et al., *Influence of Hyperoxic-Supplemented High-Intensity Interval Training on Hemotological and Muscle Mitochondrial Adaptations in Trained Cyclists*. Front Physiol, 2019. **10**: p. 730.
43. Debevec, T., et al., *Acute short-term hyperoxia followed by mild hypoxia does not increase EPO production: resolving the "normobaric oxygen paradox"*. Eur J Appl Physiol, 2012. **112**(3): p. 1059-65.
44. Keramidas, M.E., et al., *Acute normobaric hyperoxia transiently attenuates plasma erythropoietin concentration in healthy males: evidence against the 'normobaric oxygen paradox' theory*. Acta Physiol (Oxf), 2011. **202**(1): p. 91-8.

45. Balestra, C., et al., *Erythropoietin production can be enhanced by normobaric oxygen breathing in healthy humans*. Undersea Hyperb Med, 2004. **31**(1): p. 53-7.
46. Balestra, C., et al., *Serum erythropoietin levels in healthy humans after a short period of normobaric and hyperbaric oxygen breathing: the "normobaric oxygen paradox"*. J Appl Physiol (1985), 2006. **100**(2): p. 512-8.
47. Santos, C., et al., *Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(1): p. 26-31.
48. Yuan, G., et al., *Mutual antagonism between hypoxia-inducible factors 1alpha and 2alpha regulates oxygen sensing and cardio-respiratory homeostasis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(19): p. E1788-96.
49. Forster, H.V. and L.G. Pan, *Contribution of acid-base changes to control of breathing during exercise*. Can J Appl Physiol, 1995. **20**(3): p. 380-94.
50. Forster, H.V. and L.G. Pan, *The role of the carotid chemoreceptors in the control of breathing during exercise*. Med Sci Sports Exerc, 1994. **26**(3): p. 328-36.
51. Forster, H.V., P. Haouzi, and J.A. Dempsey, *Control of breathing during exercise*. Compr Physiol, 2012. **2**(1): p. 743-77.
52. Lindinger, M.I. and G.J. Heigenhauser, *Effects of gas exchange on acid-base balance*. Compr Physiol, 2012. **2**(3): p. 2203-54.
53. Hoppeler, H., et al., *Molecular mechanisms of muscle plasticity with exercise*. Compr Physiol, 2011. **1**(3): p. 1383-412.
54. Hoppeler, H., *Molecular networks in skeletal muscle plasticity*. J Exp Biol, 2016. **219**(Pt 2): p. 205-13.
55. Holloszy, J.O., *Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle*. J Biol Chem, 1967. **242**(9): p. 2278-82.

56. Olesen, J., K. Kiilerich, and H. Pilegaard, *PGC-1 α -mediated adaptations in skeletal muscle*. Pflugers Arch, 2010. **460**(1): p. 153-62.
57. Combes, A., et al., *Exercise-induced metabolic fluctuations influence AMPK, p38-MAPK and CaMKII phosphorylation in human skeletal muscle*. Physiol Rep, 2015. **3**(9).
58. Schmutz, S., et al., *A hypoxia complement differentiates the muscle response to endurance exercise*. Exp Physiol, 2010. **95**(6): p. 723-35.
59. Vogt, M., et al., *Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions*. J Appl Physiol (1985), 2001. **91**(1): p. 173-82.
60. Zoll, J., et al., *Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. III. Muscular adjustments of selected gene transcripts*. J Appl Physiol (1985), 2006. **100**(4): p. 1258-66.
61. Hoppeler, H., H. Howald, and P. Cerretelli, *Human muscle structure after exposure to extreme altitude*. Experientia, 1990. **46**(11-12): p. 1185-7.
62. Bodine, S.C., et al., *Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo*. Nat Cell Biol, 2001. **3**(11): p. 1014-9.
63. Laplante, M. and D.M. Sabatini, *mTOR signaling at a glance*. J Cell Sci, 2009. **122**(Pt 20): p. 3589-94.
64. Drummond, M.J., et al., *Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis*. J Physiol, 2009. **587**(Pt 7): p. 1535-46.
65. Sengupta, S., T.R. Peterson, and D.M. Sabatini, *Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress*. Mol Cell, 2010. **40**(2): p. 310-22.
66. Watson, K. and K. Baar, *mTOR and the health benefits of exercise*. Semin Cell Dev Biol, 2014. **36**: p. 130-9.

67. Inoki, K., et al., *TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling*. Nat Cell Biol, 2002. **4**(9): p. 648-57.
68. Potter, C.J., L.G. Pedraza, and T. Xu, *Akt regulates growth by directly phosphorylating Tsc2*. Nat Cell Biol, 2002. **4**(9): p. 658-65.
69. Ma, L., et al., *Phosphorylation and functional inactivation of TSC2 by Erk implications for tuberous sclerosis and cancer pathogenesis*. Cell, 2005. **121**(2): p. 179-93.
70. Roux, P.P., et al., *Tumor-promoting phorbol esters and activated Ras inactivate the tuberous sclerosis tumor suppressor complex via p90 ribosomal S6 kinase*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(37): p. 13489-94.
71. Ma, X.M. and J. Blenis, *Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009. **10**(5): p. 307-18.
72. Cunningham, J.T., et al., *mTOR controls mitochondrial oxidative function through a YY1-PGC-1alpha transcriptional complex*. Nature, 2007. **450**(7170): p. 736-40.
73. Baar, K., *Using molecular biology to maximize concurrent training*. Sports Med, 2014. **44 Suppl 2**: p. S117-25.
74. Coffey, V.G. and J.A. Hawley, *The molecular bases of training adaptation*. Sports Med, 2007. **37**(9): p. 737-63.
75. Hayasaka, M., et al., *Endurance exercise induces REDD1 expression and transiently decreases mTORC1 signaling in rat skeletal muscle*. Physiol Rep, 2014. **2**(12).
76. Gwinn, D.M., et al., *AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint*. Mol Cell, 2008. **30**(2): p. 214-26.
77. Inoki, K., T. Zhu, and K.L. Guan, *TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival*. Cell, 2003. **115**(5): p. 577-90.

78. Apro, W., et al., *Resistance exercise induced mTORC1 signaling is not impaired by subsequent endurance exercise in human skeletal muscle*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013. **305**(1): p. E22-32.
79. Li, Y., et al., *Bnip3 mediates the hypoxia-induced inhibition on mammalian target of rapamycin by interacting with Rheb*. J Biol Chem, 2007. **282**(49): p. 35803-13.
80. Etheridge, T., et al., *Effects of hypoxia on muscle protein synthesis and anabolic signaling at rest and in response to acute resistance exercise*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011. **301**(4): p. E697-702.
81. Terzis, G., et al., *Resistance exercise-induced increase in muscle mass correlates with p70S6 kinase phosphorylation in human subjects*. Eur J Appl Physiol, 2008. **102**(2): p. 145-52.
82. Ahmad, A., et al., *Endothelial Akt activation by hyperoxia: role in cell survival*. Free Radic Biol Med, 2006. **40**(7): p. 1108-18.
83. Konsavage, W., et al., *Hyperoxia inhibits protein synthesis and increases eIF2alpha phosphorylation in the newborn rat lung*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010. **298**(5): p. L678-86.
84. Semenza, G.L., *HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia*. J Appl Physiol (1985), 2000. **88**(4): p. 1474-80.
85. Dolmage, T.E. and R.S. Goldstein, *Response to one-legged cycling in patients with COPD*. Chest, 2006. **129**(2): p. 325-32.
86. Ogita, F., et al., *Oxygen uptake in one-legged and two-legged exercise*. Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(10): p. 1737-42.
87. Mairbaurl, H., et al., *Training-dependent changes of red cell density and erythrocytic oxygen transport*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1983. **55**(5): p. 1403-7.
88. Mairbaurl, H. and W. Schobersberger, *Red cell O2 transport at altitude and altitude training*. Adv Exp Med Biol, 1985. **191**: p. 495-504.

89. Mairbaur, H., et al., *Regulation of red cell 2,3-DPG and Hb-O₂-affinity during acute exercise*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1986. **55**(2): p. 174-80.
90. Mairbaur, H., et al., *Beneficial effects of exercising at moderate altitude on red cell oxygen transport and on exercise performance*. Pflugers Arch, 1986. **406**(6): p. 594-9.
91. Becker, H.F., et al., *Effect of different levels of hyperoxia on breathing in healthy subjects*. J Appl Physiol (1985), 1996. **81**(4): p. 1683-90.
92. Rialp, G., et al., *Role of Respiratory Drive in Hyperoxia-Induced Hypercapnia in Ready-to-Wean Subjects With COPD*. Respir Care, 2015. **60**(3): p. 328-34.
93. Mairbaur, H., et al., *Increase in Hb-O₂-affinity at moderate altitude (2000 m) in patients on maintenance hemodialysis*. Clin Nephrol, 1989. **31**(4): p. 198-203.
94. Green, H.J., et al., *Operation Everest II: adaptations in human skeletal muscle*. J Appl Physiol (1985), 1989. **66**(5): p. 2454-61.
95. Adair, T.H., W.J. Gay, and J.P. Montani, *Growth regulation of the vascular system: evidence for a metabolic hypothesis*. Am J Physiol, 1990. **259**(3 Pt 2): p. R393-404.
96. Hoppeler, H., et al., *Morphological adaptations of human skeletal muscle to chronic hypoxia*. Int J Sports Med, 1990. **11 Suppl 1**: p. S3-9.
97. Berna, N., et al., *Hypoxia-induced increase in intracellular calcium concentration in endothelial cells: role of the Na⁽⁺⁾-glucose cotransporter*. J Cell Biochem, 2001. **84**(1): p. 115-31.
98. Hui, A.S., et al., *Calcium signaling stimulates translation of HIF-alpha during hypoxia*. FASEB J, 2006. **20**(3): p. 466-75.
99. Mungai, P.T., et al., *Hypoxia triggers AMPK activation through reactive oxygen species-mediated activation of calcium release-activated calcium channels*. Mol Cell Biol, 2011. **31**(17): p. 3531-45.

100. Hogan, M.C., R.S. Richardson, and L.J. Haseler, *Human muscle performance and PCr hydrolysis with varied inspired oxygen fractions: a ³¹P-MRS study*. J Appl Physiol (1985), 1999. **86**(4): p. 1367-73.
101. Haseler, L.J., et al., *The role of oxygen in determining phosphocreatine onset kinetics in exercising humans*. J Physiol, 2004. **558**(Pt 3): p. 985-92.
102. Stellingwerff, T., et al., *Effects of hyperoxia on skeletal muscle carbohydrate metabolism during transient and steady-state exercise*. J Appl Physiol (1985), 2005. **98**(1): p. 250-6.
103. Stellingwerff, T., et al., *Hyperoxia decreases muscle glycogenolysis, lactate production, and lactate efflux during steady-state exercise*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. **290**(6): p. E1180-90.
104. Smith, B.K., et al., *AMP-activated protein kinase is required for exercise-induced peroxisome proliferator-activated receptor co-activator 1 translocation to subsarcolemmal mitochondria in skeletal muscle*. J Physiol, 2013. **591**(6): p. 1551-61.
105. Hidalgo, M., et al., *The translational repressor 4E-BP mediates hypoxia-induced defects in myotome cells*. J Cell Sci, 2012. **125**(Pt 17): p. 3989-4000.
106. Fyfe, J.J., et al., *Concurrent exercise incorporating high-intensity interval or continuous training modulates mTORC1 signaling and microRNA expression in human skeletal muscle*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2016. **310**(11): p. R1297-311.

9. Anhang

9.1. Vollständige Liste der wissenschaftlichen Publikationen und Kongressbeiträge

Publikationen:

Przyklenk, A., Gutmann, B., Schiffer, T., Hollmann, W., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2017). Endurance exercise in hypoxia, hyperoxia and normoxia: Mitochondrial and global adaptations. *International Journal of Sports Medicine*, 38: 1-9.

Przyklenk, A., Aussieker, T., Gutmann, B., Schiffer, T., Brinkmann, C., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2018). Effects of endurance exercise bouts in hypoxia, hyperoxia and normoxia on mTOR-related protein signaling in human skeletal muscle. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 34(8):2276-2284.

Przyklenk, A., Gutmann, B., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2020). Endurance Exercise Bouts in Hypoxia and Hyperoxia: Acute and Chronic Adaptation of Hematological Parameters in a Low Volume Exercise Setting. *Submitted to Frontiers in Physiology*, Under Review.

Gutmann, B., Mierau, A., Hülsdünker, T., Hildebrand, C., Przyklenk, A., Hollmann, W. & Strüder, H. K. (2015). Effects of Physical Exercise on Individual Resting EEG Alpha Peak Frequency. *Neural Plasticity*, 717312.

Brinkmann C, Przyklenk A, Metten A, Schiffer T, Bloch W, Brixius K, Gehlert S. (2017). Influence of endurance training on skeletal muscle mitophagy regulatory proteins in type 2 diabetic men. *Endocrine Research*, 42(4): 325-330.

Jacko D, Bersiner K, Schulz O, Przyklenk A, Spahiu F, Höhfeld J, Bloch W, Gehlert S. (2020). Coordinated alpha-crystallin B phosphorylation and desmin expression indicate adaptation and deadaptation to resistance exercise-induced loading in human skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 319(2): C300-C312

Kongressbeiträge

Przyklenk, A., Gutmann, B., Schiffer, T., Hollmann, W., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2016). Molekulare Anpassung oxidativer Kapazität bei Ausdauertraining unter Hypoxie, Hyperoxie und Normoxie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 67(7-8): 197.

Przyklenk, A., Gutmann, B., Schiffer, T., Aussieker, T., Hollmann, W., Strüder, H.K., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2017). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and capillarization in human skeletal muscle in response to endurance exercise in hypoxia, hyperoxia and normoxia. *European College of Sports Science*.

Przyklenk, A., Kreutz, T., Brixius, C. & Brinkmann, C (2017). Sind CXCL5 Cytokine durch körperliche Aktivität beeinflussbar? Diabetologie und Stoffwechsel: Diabetes-Kongress 2017.

Brinkmann, C., Schäfer, L., Masoud, M., Przyklenk, A., Latsch, J., Lay, D., Bloch W.
& Brixius K. (2017). Akute Belastung kann neurotrophe Faktoren bei älteren Typ-
2-Diabetespatienten erhöhen. Diabetologie und Stoffwechsel: Diabetes-
Kongress 2017.

9.2. Eigene für die Dissertation relevante wissenschaftliche Publikationen

1. Przyklenk, A., Gutmann, B., Schiffer, T., Hollmann, W., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehler, S. (2017). Endurance exercise in hypoxia, hyperoxia and normoxia: Mitochondrial and global adaptations. *International Journal of Sports Medicine*, 38: 1-9.

Abstract: We hypothesized short-term endurance exercise (EN) in hypoxia (HY) to exert decreased mitochondrial adaptation, peak oxygen consumption (VO₂peak) and peak power output (PPO) compared to EN in normoxia (NOR) and hyperoxia (PER). 11 male subjects performed repeated unipedal cycling EN in HY, PER, and NOR over 4 weeks in a cross-over design. VO₂peak, PPO, rate of perceived exertion (RPE) and blood lactate (Bla) were determined pre- and post-intervention to assess physiological demands and adaptation. Skeletal muscle biopsies were collected to determine molecular mitochondrial signaling and adaptation. Despite reduced exercise intensity ($P < 0.05$), increased Bla and RPE levels in HY revealed higher metabolic load compared to PER ($P < 0.05$) and NOR (n.s.). PPO increased in all groups ($P < 0.05$) while VO₂peak and mitochondrial signaling were unchanged ($P > 0.05$). Electron transport chain complexes tended to increase in all groups with the highest increase in HY (n.s.). EN-induced mitochondrial adaptability and exercise capacity neither decreased significantly in HY nor increased in PER compared to NOR. Despite decreased exercise intensity, short term EN under HY may not necessarily impair mitochondrial adaptation and exercise capacity while PER does not augment adaptation. HY might strengthen adaptive responses under circumstances when absolute training intensity has to be reduced.

2. Przyklenk, A., Aussieker, T., Gutmann, B., Schiffer, T., Brinkmann, C., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2018). Effects of endurance exercise bouts in hypoxia, hyperoxia and normoxia on mTOR-related protein signaling in human skeletal muscle. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 34(8):2276-2284.

Abstract This study investigated the effects of short-term hypoxia (HY), hyperoxia (PER), and normoxia on anabolic signaling proteins in response to an acute bout of moderate endurance exercise (EEX) before and after an endurance exercise training intervention. Eleven healthy male subjects conducted one-legged cycling endurance exercise (3 x 30 min \times wk⁻¹ for 4 weeks). One leg was trained under hypoxic (12% O₂) or hyperoxic conditions (in a randomized cross-over design), and the other leg was trained in normoxia (20.9% O₂) at the same relative workload. Musculus vastus lateralis biopsies were taken at baseline (T₀) as well as immediately after the first (T₁) and last (T₂) training session to analyze anabolic signaling proteins and the myofiber cross-sectional area (FCSA). No significant differences were detected for FCSA between T₀ and T₂ under all oxygen conditions ($p > 0.05$). No significant differences ($p > 0.05$) were observed for BNIP3, phosphorylated RSK1, ERK1/2, FoxO3a, mTOR, and S6K1 between all conditions and time points. Phosphorylated Akt/PKB decreased significantly ($p < 0.05$) at T₁ in PER and at T₂ in HY and PER. Phosphorylated rpS6 decreased significantly ($p < 0.05$) at T₁ only in PER, whereas nonsignificant increases were shown in HY at T₂ ($p = 0.10$). Despite no significant regulations, considerable reductions in eEF2 phosphorylation were detected in HY at T₁ and T₂ ($p = 0.11$ and $p = 0.12$, respectively). Short-term hypoxia in combination with moderate EEX induces favorable acute anabolic signaling responses in human skeletal muscle.

3. Przyklenk, A., Gutmann, B., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2020). Endurance Exercise Bouts in Hypoxia and Hyperoxia: Acute and Chronic Adaptation of Hematological Parameters in a Low Volume Exercise Setting. *Submitted to Frontiers in Physiology, Under Review.*

Abstract: Whether hypoxia and hyperoxia differently affect hematological parameters under endurance exercise is insufficiently understood. This study investigated the acid base response after acute endurance exercise bouts in hypoxia (HY) and hyperoxia (PER). We further determined the adaptation of red blood cell-associated parameters (RBC) before and after a training period of endurance exercise under HY and PER which were added to normoxic endurance exercise (NOR). Healthy male subjects (n=11) completed two training periods over four weeks of one-legged cycling exercise in HY and NOR as well as PER and NOR in a cross-over design. Each training session consisted of 30 min submaximal exercise in NOR and HY or NOR and PER at 50% of peak power output (increased by 5% every week). Exercise intensity was significantly lower in HY compared to PER and NOR ($p < 0.05$). Acute exercise induced significant ($p < 0.05$) responses of partial pressure of oxygen, oxygen saturation, partial pressure of carbon dioxide, bicarbonate and pH that did not differ between first and last training session in HY and PER but were significantly ($p < 0.05$) different between HY and PER when values of relative change were compared. Hemoglobin concentration, mean corpuscular hemoglobin concentration and the calculated hemoglobin mass per red blood cell volume decreased significantly (MCHC) ($p < 0.05$) in PER while MCHC increased significantly ($p < 0.05$) in HY after four weeks. In summary, HY and PER induce substantially different adaptations of acute hematological parameters as well as oxygen transport capacity. We conclude

that HY and PER is associated with a different signature of hematological adaptations. Conducting submaximal exercise bouts in PER is beneficial to maintain power output during exercise however disadvantageous for oxygen transport capacity. In contrast, HY induces beneficial adaptations for oxygen transport capacity while exercise intensity is reduced.

9.3 Lebenslauf

Akademischer Werdegang

04/2018 – heute	Universität zu Köln , Humanmedizin, angestrebt: Staatsexamen (08/2019: Physikum; Note: 2,1)
10/2017 – 03/2018	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf , Humanmedizin, angestrebt: Staatsexamen
01/2017 – 03/2021	Deutsche Sporthochschule Köln , Promotion, Sportwissenschaft
10/2014 – 12/2016	Deutsche Sporthochschule Köln , M. Sc. Exercise Science and Coaching (Note: 1,5)
09/2013 – 12/2013	University of Western Ontario – School of Kinesiology, London, Ontario, Kanada , Auslandssemester
10/2011 – 09/2014	Deutsche Sporthochschule Köln , B. A. Sport und Gesundheit in Prävention und Therapie (Note: 1,8)
09/2009 – 05/2010	Lebenshilfe Nienburg , Zivildienst
08/2002 – 06/2009	Marion-Dönhoff-Gymnasium , Allgemeine Hochschulreife (Note: 2,7)

Beruflicher Werdegang

04/2020 – heute	Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Kreislaufforschung & Sportmedizin – Abteilung für molekulare & zelluläre Sportmedizin, wissenschaftliche Hilfskraft
11/2018 – heute	St. Franziskus Hospital Köln, Allgemeine Orthopädie und spezielle orthopädische Chirurgie, studentische Aushilfe
02/2016 – 05/2018	Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Kreislaufforschung & Sportmedizin – Abteilung für molekulare & zelluläre Sportmedizin, wissenschaftliche Hilfskraft
10/2016 – 03/2018	Deutsche Sporthochschule Köln, Lehrtätigkeit Studiengang: B. A. Sport & Gesundheit in Prävention & Therapie Fach: Diagnostik und Steuerung körperlicher Funktionen Art: Seminar und Übung
04/2017 – 03/2018	Deutsche Sporthochschule Köln, Lehrtätigkeit Studiengang: B. Sc. Sport und Leistung Fach: Training unter besonderen Umweltbedingungen Art: Seminar
01/2017 – heute	Olympiastützpunkt Rheinland, Hilfskraft, Leistungsdiagnostik im paralympischen Sport

Praktika

09/2020	St. Vinzenz Hospital Köln, Anästhesie und Intensivmedizin, Famulatur
03/2020	Eduardus Krankenhaus Köln, Innere Medizin, Famulatur

02/2019 – 03/2019	St. Franziskus Hospital Köln, Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Pflegepraktikum
08/2018 - 09/2018	St. Franziskus Hospital Köln, Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Pflegepraktikum
02/2018 - 03/2018	Uniklinik Köln, Herzzentrum, Herz- und Thoraxchirurgie, Pflegepraktikum
04/2013 – 01/2016	Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Kreislaufforschung & Sportmedizin – Abteilung für molekulare & zelluläre Sportmedizin Analyse mitochondrialer Proteine und der Signaltransduktion im humanen Skelettmuskel mittels Western-Blotting; Nachweis von Kapillarstrukturen
01/2013 – 03/2013	Universitätsklinikum Freiburg – Klinik für Tumorbiologie und onkologische Rehabilitation Medizinische Trainingstherapie, Leistungsdiagnostik, Vermittlung von ausgewählten Aspekten des Ausdauertrainings bei onkologischen Patienten
01/2012 – 08/2013	Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Kreislaufforschung & Sportmedizin – Abteilung für molekulare & zelluläre Sportmedizin Bestimmung von Skelettmuskelfasertypen, Aufbereitung von humanem Skelettmuskelgewebe für molekularbiologische und histochemische Verfahren, Assistenz bei Muskelbiopsien
11/2011 – 12/2012	Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaften Kapillare Blutentnahme, Ergometeruntersuchungen, Spirometrie, Blutgasanalyse, Blutdruckmessung, Ruhe- und Belastungs-EKG, EEG, EMG, Betreuung von Probanden

Wissenschaftliche Tätigkeiten

01/2012 – heute

Ständige Mitarbeit an folgenden Forschungsprojekten im Institut für Kreislaufforschung & Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln – Abteilung molekulare & zelluläre Sportmedizin

- Analyse der Kapillarisation und oxidativen Kapazität im humanen Skelettmuskel infolge eines unipedalen Ausdauertrainings unter hypoxischen, hyperoxischen und normoxischen Sauerstoffbedingungen
- Unterschiede in der molekularen Antwort auf eine pulmonale Rehabilitation von COPD-Patienten (Grad IV) mit und ohne Alpha-1 Antitrypsin-Defizit
- Effekt eines Ausdauertrainings auf Einflussfaktoren der Mitophagie bei T2DM-Männern
- Untersuchung der Wirkung eines Kraft- und Ausdauertrainings auf Insulinresistenz-fördernde Signalgeber

Masterarbeit

„Effekt eines Ausdauertrainings unter Hypoxie, Hyperoxie und Normoxie auf die Regulation des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und die Kapillarisation im humanen Skelettmuskel“ (Note: 1,3)

Bachelorarbeit

„Entwicklung der aeroben Leistungsfähigkeit und mitochondrialen Enzymdichte am Beispiel der Cytochrom-C-Oxidase und Succinatdehydrogenase unter hypoxisch-normoxischen Trainingsbedingungen“ (Note: 1,6)

Publikationen

- Przyklenk, A., Gutmann, B., Schiffer, T., Hollmann, W., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2017). Endurance exercise in hypoxia, hyperoxia and normoxia: Mitochondrial and global adaptations. *International Journal of Sports Medicine*, 38: 1-9.
- Przyklenk, A., Aussieker, T., Gutmann, B., Schiffer, T., Brinkmann, C., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2018). Effects of endurance exercise bouts in hypoxia, hyperoxia and normoxia on mTOR-related protein signaling in human skeletal muscle. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 34(8):2276-2284.
- Przyklenk, A., Gutmann, B., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2020). Endurance Exercise Bouts in Hypoxia and Hyperoxia: Acute and Chronic Adaptation of Hematological Parameters in a Low Volume Exercise Setting. *Submitted to Frontiers in Physiology*, Under Review.
- Gutmann, B., Mierau, A., Hülzdünker, T., Hildebrand, C., Przyklenk, A., Hollmann, W. & Strüder, H. K. (2015). Effects of Physical Exercise on Individual Resting EEG Alpha Peak Frequency. *Neural Plasticity*, 717312.
- Brinkmann C, Przyklenk A, Metten A, Schiffer T, Bloch W, Brixius K, Gehlert S. (2017). Influence of endurance training on skeletal muscle mitophagy regulatory proteins in type 2 diabetic men. *Endocrine Research*, 42(4): 325-330.
- Jacko D, Bersiner K, Schulz O, Przyklenk A, Spahiu F, Höhfeld J, Bloch W, Gehlert S. (2020). Coordinated alpha-crystallin B phosphorylation and desmin expression indicate adaptation and deadaptation to resistance exercise-induced loading in human skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 319(2): C300-C312

Kongressbeiträge

- Przyklenk, A., Gutmann, B., Schiffer, T., Hollmann, W., Strüder, H., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2016). Molekulare Anpassung oxidativer Kapazität bei Ausdauertraining unter Hypoxie, Hyperoxie und Normoxie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 67(7-8): 197.
- Przyklenk, A., Gutmann, B., Schiffer, T., Aussieker, T., Hollmann, W., Strüder, H.K., Bloch, W., Mierau, A. & Gehlert, S. (2017). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and capillarization in human skeletal muscle in response to endurance exercise in hypoxia, hyperoxia and normoxia. *European College of Sports Science*.

Przyklenk, A., Kreutz, T., Brixius, C. & Brinkmann, C (2017). Sind CXCL5 Cytokine durch körperliche Aktivität beeinflussbar? Diabetologie und Stoffwechsel: Diabetes-Kongress 2017.

Brinkmann, C., Schäfer, L., Masoud, M., Przyklenk, A., Latsch, J., Lay, D., Bloch W. & Brixius K. (2017). Akute Belastung kann neurotrophe Faktoren bei älteren Typ-2-Diabetespatienten erhöhen. Diabetologie und Stoffwechsel: Diabetes-Kongress 2017.

Auszeichnungen/Stipendien

05/2017

Deutsche Diabetes Gesellschaft

Reisestipendium im Rahmen des Diabeteskongresses
2017