

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin V (Sportmedizin)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A.-. Nieß

Einfluss von normobarer Hypoxie auf die Fettutilisation bei einer Laufausdauerbelastung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
GEORG JOHANNES ISBARY
aus München

2006

Köhler Druck Tübingen

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nieß

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Northoff

1. Einleitung	1
1.1. Aktueller Stand der Wissenschaft	1
1.2. Freie Fettsäuren und Glyzerol.....	6
1.2.1. Freie Fettsäuren und Glyzerol in Normoxie.....	6
1.2.2. Freie Fettsäuren und Glyzerol in Hypoxie	9
1.3. Intramyozelluläre Fette.....	12
1.3.1. Intramyozelluläre Fette in Normoxie.....	12
1.3.2. Intramyozelluläre Fette in Hypoxie	16
1.4. Glukose	17
1.5. Laktat.....	21
1.6. Hormone.....	22
1.6.1. Insulin	22
1.6.2. Kortisol.....	24
1.6.3. Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin	24
1.7. Interleukin 6.....	28
1.8. Ziele der Studie – Fragestellung	30
2. Methodik	32
2.1. Probanden.....	32
2.2. Studiendesign.....	34
2.2.1. Voruntersuchung	34
2.2.2. Hauptversuch.....	35
2.2.3. Hypoxie.....	37
2.2.4. Spirometrie	37
2.2.5. Blutabnahmen	37
2.3. Ermittelte Parameter	39

2.3.1. Subjektive Belastung	39
2.3.2. Gewicht.....	39
2.3.3. Herzfrequenz-, Laktat- und Blutgasbestimmung	40
2.3.4. Bestimmung von IMCL	40
2.4. Analytik.....	41
2.4.1. Bestimmung von FFS, Glyzerol und Glucose.....	41
2.4.2. Bestimmung von Insulin, Kortisol und Katecholaminen.....	41
2.4.3. Bestimmung von IL-6.....	41
2.5. Datenverarbeitung und Statistik	42
3. Ergebnisse	44
3.1. Subjektive Belastung und Beschwerdescore	44
3.2. Gewicht	46
3.3. Harnstoff, Kreatinkinase und Harnsäure	47
3.4. Laktat.....	49
3.5. IL- 6	51
3.6. Blutgase und Spirometrie.....	52
3.6.1. Blutgase.....	52
3.6.2. Ventilationsgrößen und Atemminutenvolumen	54
3.6.3. Respiratorischer Quotient.....	57
3.7. Hormone.....	59
3.7.1. Insulin	59
3.7.2. Kortisol.....	60
3.7.3. Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin	62
3.8. FFS, Glyzerol, Glucose	64
3.8.1. FFS	64

3.8.2. Glyzerol.....	66
3.8.3. Glukose.....	68
3.9. IMCL.....	69
4. Diskussion.....	71
4.1. Der Fettstoffwechsel bei Belastung.....	71
4.1.1. Fettstoffwechsel in Normoxie	71
4.1.2. Fettstoffwechsel in Hypoxie	79
4.2. Gebrauch der intramyozellulären Lipide	88
4.2.1. Intramyozelluläre Fette bei Belastung in Normoxie	88
4.2.2. Intramyozelluläre Fette bei Belastung in Hypoxie	93
5. Schlussfolgerungen	96
6. Zusammenfassung	98
7. Tabellen und Abbildungsverzeichnis	103
8. Abkürzungsverzeichnis	104
9. Literaturverzeichnis.....	109
10. Danksagung.....	128
11. Curriculum Vitae	129

1. Einleitung

1.1. Aktueller Stand der Wissenschaft

Trotz des immer noch sehr kontrovers diskutierten Stellenwertes des Höhentrainings, hat sich dieses zu einem festen Bestandteil des jährlichen Trainingsprogramms von Ausdauerathleten entwickelt.

In zunehmendem Maße absolvieren nun auch immer mehr Freizeitsportler ihr Training in der Höhe, da auch dem Aspekt der Prävention durch das Training in der Höhe immer mehr Bedeutung geschenkt wird.

Die positiven Effekte des Höhentrainings in Bezug auf die Leistung bei Wettbewerben in der Höhe und die damit erzielten Erfolge, wie zum Beispiel die Olympischen Spiele in Mexiko 1968, ließen keine Zweifel aufkommen, dass das Training in der Höhe geradezu eine Voraussetzung für Erfolge bei Wettbewerben in höheren Lagen ist.

Aber auch die zunehmende Dominanz afrikanischer Mittel- und Langstreckenläufer in den letzten Jahren bei Wettbewerben im Flachland, die im afrikanischen Hochland trainierten, ließen dem Höhentaining immer mehr Aufmerksamkeit bei Wettbewerben auch im Flachland zukommen.

Zahlreiche Studien folgten, um das Höhentaining besser verstehen zu können.

Es stellte sich allerdings schnell heraus, dass das Höhentaining nicht nur positive Effekte mit sich bringt. Athleten berichteten nach dem Training in der Höhe über negative Erfahrungen in Bezug auf die Leistungsentwicklungen im Flachland. Ein großer Teil der Athleten berichtete zudem über Beschwerden, wie zum Beispiel einer gesteigerten Anfälligkeit gegenüber Infekten und dem Übertrainingszustand, der sich in allgemeinem Unwohlsein, schlechtem psychischem Befinden, dem Ausbleiben von Leistungssteigerungen trotz eines intensiveren Trainings und vor allem Schlafstörungen äußert. Hierbei zeigte sich, dass die Athleten große interindividuelle Unterschiede in Bezug auf die Verträglichkeit und die Anpassung an die Höhe entwickeln. Chapman et al. (1998) unterteilten die Athleten in einer retrospektiven Studie je nach Reaktion

Einleitung

auf die Hypoxie (1. Erythropoetin-Anstieg auf Belastung in milder Hypoxie [2500m über Normalnull „NN“], der dann auch nur bei der „responder“-Gruppe eine erhöhte Erythrozytenzahl zur Folge hatte und 2. die Fähigkeit, die Laufgeschwindigkeit, die im Intervalltraining im Flachland absolviert wird, auch in Hypoxie beizubehalten, und somit den gleichen Sauerstoffverbrauch aufweisen) als „responder“ oder „non-responder“ (19).

Die Hypoxie als zusätzlicher Effekt auf die belastungsinduzierte Stressreaktion scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen, und deshalb zu unterschiedlichem Ansprechverhalten auf den Reiz Hypoxie und der daraus resultierenden Antwort auf hormoneller wie auch auf inflammatorischer Ebene zu führen (151;162).

Die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$), ein wichtiger Parameter zur Bestimmung der aeroben Leistungsfähigkeit, nimmt mit zunehmender Höhe ab. Wie stark die $VO_2\text{max}$ in verschiedenen Höhen abnimmt, ist nicht sicher geklärt und es gibt diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse. Friedmann et al. (1999) gehen davon aus, dass sich in moderaten Höhen – um die 2500m über NN – eine Reduzierung der $VO_2\text{max}$ um 5-10% ergibt (41). Eine $VO_2\text{max}$ von 60% in 2500m Höhe über NN entspricht also einer effektiven Belastungsintensität von etwa 70% $VO_2\text{max}$. Ob diese Verschiebung der $VO_2\text{max}$ an sich schon eine Veränderung in der Substratutilisation hervorruft ist noch unklar.

Da in extremen Höhen über 4000m über NN die $VO_2\text{max}$ um etwa ein Viertel abnimmt (18), wird das Höhenttraining in Höhen zwischen 2000 und 3000m über NN durchgeführt, da ansonsten mit einer enormen Verringerung der Trainingsintensität gegenüber der sonst im Flachland abgeleisteten Intensitäten gerechnet werden müsste und somit ein Vorteil wenig wahrscheinlich wäre. Ein weiterer Grund, warum das Höhenttraining in der Regel in moderaten Höhen durchgeführt wird, ist die Tatsache, dass die örtlichen Gegebenheiten in moderaten Höhen eher zugänglich und dem individuellen Training anpassbar sind. Die Trainingsgestaltung der Sportart in der Höhe bringt vielmehr an sich schon diverse Probleme mit sich, nicht erst in extremen Höhen.

Einleitung

Auch die gängigen Methoden zur Erstellung der optimalen Trainingsintensität, wie zum Beispiel die Berechnung über die Herzfrequenz oder die Laktatmessung sind nicht einfach auf die Höhe übertragbar, da das Verhalten der Herzfrequenz auf Belastung in der Höhe zu niedrigeren Werten führt und auch die Laktatwerte in der Höhe verändert sind (58). Deshalb sind diese beiden Methoden nicht ohne weiteres geeignet, um sie für das Training in der Höhe heranzuziehen.

Das Hauptziel des Höhentrainings besteht darin, dass sich der Organismus so an die Hypoxiebedingungen anpasst, dass aus dem Mangel an Sauerstoff ein Nutzen gezogen wird, der zur Verbesserung der aeroben Leistungsfähigkeit führt – Sauerstoffmangel als additiver Effekt zur körperlichen Belastung. Durch Modifikationen am Aufbau und durch Veränderungen am Stoffwechsel der Skelettmuskulatur kann durch Hypoxie eine Steigerung der O₂-Transportkapazität und die O₂-Ausschöpfung in der Peripherie erreicht werden und dem Athleten so eventuell einen Vorteil bei seiner Ausdauerleistungsfähigkeit im Flachland verschaffen. Auch hier müssen weitere Untersuchungen folgen, um dies auch gegebenenfalls wirklich bestätigen zu können.

Die Hypoxie scheint außerdem eine wichtige Rolle bei der Wahl der Energielieferanten zu spielen, die eine entscheidende Rolle bei der Verbesserung der Ausdauerleistung spielen.

Roberts et al. (1996) berichteten über eine verminderte Nutzung von Fetten in Ruhe wie auch bei einer Dauerbelastung von 45 Minuten bei 50% VO₂max in der Höhe (4300m über NN) (135). Auf die Fette wurde bei Akklimatisierung noch weniger zurückgegriffen und das Ganze verschob sich zugunsten einer gesteigerten Nutzung der Glukose. Roberts et al. vermuteten daher, dass der Körper auf akute und chronische Hypoxie in der Art reagiert, dass er die Glukose als sauerstoffeffizientester Energielieferant unter sauerstofflimitierten Zuständen nutzt und weniger die Fette, deren Verbrennung mehr Sauerstoff benötigen würden.

Einleitung

Dieser „shift“ zu gesteigerter Kohlenhydratutilisation spielt einerseits eine Rolle bei der muskulären Regeneration nach Belastung wie auch andererseits bei der Anpassung des Körpers auf Training.

Gerade der Ausdauersportler ist darauf bedacht, die Fettstoffwechselkapazität zu steigern – ein wichtiger Teilaspekt des gewünschten Trainingseffektes, der es dem Athleten im Wettkampf ermöglicht längere Zeit auf hohem Belastungsniveau zu bleiben. Achten et al. (2002) berichteten über eine maximale Fettverbrennung bei trainierten Athleten unter Normoxie unter einer mittleren Belastung von 64% VO_2max . Sie berichteten dabei über eine weite Intensitätsspanne, in der die Fettverbrennung genutzt wird, welche sich bis auf 80% der VO_2max erstreckt, davon aber zunehmend zugunsten einer gesteigerten Kohlenhydratverbrennung ersetzt wird (1). Von besonderer Bedeutung bei der Fettstoffwechselkapazität scheinen die intramyozellulären Lipide (IMCL) zu sein, die bei Athleten bei Belastung vermehrt genutzt werden (80) und deren Depots durch das Training vergrößert werden können (83).

Vorteil dieser Fette ist deren Lokalisation direkt am Mitochondrium in der arbeitenden Muskelzelle. Nachgewiesen ist diese enge Anbindung an die Mitochondrien allerdings nur beim trainierten Muskel, wohingegen beim untrainierten Muskel diese Verbindung nicht unbedingt bestehen muss (62). Die IMCL umgehen damit beim Athleten zwei limitierende Faktoren der Fettsäureverbrennung: Die Mobilisierung der Fettsäuren aus dem Fettgewebe und deren Transport zum arbeitenden Muskel (81). Somit kann bei Bedarf schneller auf sie zurückgegriffen werden und der Muskel effizienter arbeiten.

Untersuchungen bei Laufausdauerbelastungen über 1.5 bis 2 Stunden zeigten – bei isolierter Betrachtung des Verhaltens der IMCL von M. soleus und M. tibialis anterior – eine Abnahme der Lipiddepots um etwa 25%, bei einer Belastungsintensität von 65% VO_2max , während bei höheren Intensitäten über 80% VO_2max nur geringere Veränderungen festzustellen waren (15).

Es gibt weitere Veränderungen, die das Ausdauertraining mit sich bringt. So z.B. kommt es zu einer Proliferation der Kapillaren im Muskel, was wiederum die Lieferung der freien Fettsäuren zum arbeitenden Skelettmuskel erhöht

Einleitung

(148); außerdem steigt die Konzentration der Carnithintransferase, was den Eintritt der freien Fettsäuren in das Mitochondrium erleichtert (110); des Weiteren erhöht sich die Zahl an Bindeproteinen für freie Fettsäuren, welche den myozytären Fettsäuretransport regulieren (167;168) und es kommt zu einer erhöhten Dichte und einer Größenzunahme der Mitochondrien (59) sowie der oxidativen Enzyme (80) im Muskel.

Dazu haben Athleten eine gesteigerte muskuläre Triglyzeridoxidation und eine erhöhte Mobilisation freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe. (80) Es kommt zudem zu Veränderungen der Muskelfaserarten: so entwickelt der Athlet beispielsweise bei einer intensiven Trainingsintensität von über 85% VO_2max eine gesteigerte Zahl an Typ II Muskelfasern (Muskelfasern mit einer hohen glykolytischen Kapazität) (148).

Hypoxie, als zusätzlicher Reiz zur Belastung, beeinflusst einige dieser Anpassungen. So fanden Howald et al. (1990), dass die oxidative Kapazität des Muskels bei akuter Exposition von Hypoxie leicht reduziert zu sein scheint. Dies war das Ergebnis einer Himalayaexpedition, bei der um etwa 20% verringerte Citratsynthase- und Cytochromoxidase-Aktivitäten festgestellt wurden (68). Bei der Rückkehr von 14 Bergsteigern ins Flachland reduzierte sich die Muskelmasse um etwa 5-10% und die Volumendichte der Mitochondrien um etwa 20% (63). Auch die Zahl der Mitochondrien sank zwischen 13% bei Mitochondrien, die zwischen den Muskelfasern liegen und zugleich die größte Fraktion der gesamten Mitochondrienpopulation bilden, und 43% bei Mitochondrien aus dem Subsarkolemm. Insgesamt scheint sich der totale Verlust an Mitochondrien auf ungefähr 30% zu belaufen. (63) Der Verlust an Muskelmasse allerdings, der gleichzeitig zu einem identischen Verlust des Körpervolumens führte, kommt wahrscheinlich nicht durch eine Malabsorption zustande und kann wahrscheinlich durch optimale Behausung und Ernährung verhindert werden (85;86).

Das Wissen über das Verhalten des Fettstoffwechsels bei erschöpfenden Ausdauerbelastungen (> 1h) in Hypoxie ist noch sehr gering. Besonders der

Einleitung

Einfluss, den die Hypoxie dabei auf die intramyozellulären Lipide nimmt, ist noch weitgehend unbekannt.

1.2. Freie Fettsäuren und Glycerol

1.2.1. Freie Fettsäuren und Glycerol in Normoxie

Fette liefern mehr Energie pro Gramm als Kohlenhydrate. Die Fettspeicher sind wesentlich größer und ermöglichen es dem Körper Energie für mehrere Tage bereitzustellen. Die Energie der Fettspeicher eines 80kg schweren Mannes mit normal-durchschnittlichem Körperaufbau beläuft sich auf ungefähr 550000kJ, die von Kohlenhydraten kann dagegen zwischen 6000 und 12000kJ variieren. Hauptenergiespeicher ist das Fettgewebe, in dem die Fette als Triglyzeride gespeichert sind. Bei der Fettverbrennung, der Lipolyse wird ein Triglyzeridmolekül in ein Glycerolmolekül und 3 freie Fettsäuren gespalten. Als freie Fettsäuren (FFS, in der englischen Literatur auch ‚free fatty acids‘ [FFA] oder ‚non-esterified fatty acids‘ [NEFA] genannt) gelangen sie dann über die Blutbahn zur Arbeit verrichtenden Muskulatur. Des Weiteren gibt es noch die intramuskulären Fettspeicher, die gerade bei Belastung eine wichtige Rolle spielen sollen. Neben diesen Speichern finden sich Fette noch im Blut entweder in Form von Lipoproteinen transportiert oder als an Albumin gebundene Fettsäuren. Fette sind aus dem oben genannten sehr potente Energiespeicher, die dem Körper zur Verfügung stehen.

Fettsäuren liefern mehr Adenosintriphosphat (ATP) pro Molekül als Kohlenhydrate. Ein Molekül sterischer Fettsäure kann bis zu 147 ATP liefern, wohingegen aus einem Molekül Glukose nur 38 ATP produziert werden können. Allerdings sind dafür mehr Moleküle Sauerstoff von Nöten, weswegen die Verfügbarkeit besonders bei Belastung sicherlich eine große Rolle spielt.

Die Fettverbrennung, kann laut Jeukendrup et al. (1998) durch 6 verschiedene Faktoren limitiert sein (81):

1. Die Mobilisierung der Fettsäuren aus dem Fettgewebe
2. Den Transport zum arbeitenden Muskel

Einleitung

3. Die Aufnahmekapazität der Muskelzelle
4. Die Mobilisierung der IMCL
5. Den Transport der Fettsäuren in das Mitochondrium
6. Die Oxidation der Fettsäuren im Mitochondrium

Diese Vorgänge nehmen alle Zeit in Anspruch und können an vielen Stellen durch diverse Mechanismen beeinflusst werden.

Stimuliert wird die Fettverbrennung hauptsächlich durch das sympathische Nervensystem und zirkulierendes Adrenalin (45). Weitere potente Stimulatoren bei physiologischen Konzentrationen im Fettgewebe sind Katecholamine, Glukokortikoide, TSH (Thyroid stimulating hormone), IL-6 (Interleukin 6), STH (Wachstumshormon) und Koffein (21;36;37;50;53).

Im Gegensatz dazu ist das Insulin wohl der Hauptinhibitor der Lipolyse (53). Weitere Inhibitoren scheinen das Laktat (51) und die Ketonkörper zu sein (21).

Das Ausmaß der Fettverbrennung kann über die ‚rate of appearance‘ (Ra) des Glycerols bestimmt werden, da Glycerol im Fettgewebe nicht zu Triglyzeriden wiederverwertet werden kann, da dort das benötigte Enzym (Glyzerolkinase) in zu geringen Konzentrationen vorhanden ist, oder auch komplett fehlt (137). Allerdings kann diese Art der Bestimmung unter bestimmten Zuständen fehlerhaft sein, da das Glycerol auch anderen Ursprungs sein kann.

In Ruhe wird die ganze Energie fast ausschließlich aus den Fettsäuren erzeugt, die aus der Lipolyse im Fettgewebe stammen (96).

Dass die Fettverbrennung in einem bestimmten Maß die Ausdauerleistungsfähigkeit erhöhen kann wurde von Hickson et al. 1977 das erste Mal publiziert (57). Dies geschieht wahrscheinlich über eine Erhöhung der aeroben Kapazität (80).

Man ist der allgemeinen Überzeugung, dass Training zu einem gesteigerten Fettstoffwechsel bei moderater Belastung führt, was mit einem verringertem Zurückgreifen auf Kohlenhydrate einhergeht (17;71;77;105;139). Der von Randle et al. (1963) propagierte Glukose-Fettsäure-Kreis besagt, dass ein

Einleitung

Anstieg der Verfügbarkeit freier Fettsäuren zu einem gesteigerten Fettsäuremetabolismus führen würde und zu einer gleichzeitigen Inhibition des Kohlenhydratmetabolismus (129). Obwohl es Hinweise dafür gibt, dass dieser Kreis den Sachverhalt in Ruhe und bei leichter Belastung adäquat beschreibt, kann er den Substratgebrauch bei mittleren und hohen Belastungen nicht erklären (79). Wie diese Reaktion auf Training zustande kommt und durch welche Mechanismen dies geschieht, bleibt noch zu erforschen.

Es hat sich gezeigt, dass die Wahl der Energiesubstrate, die bei Belastung verbrannt werden, stark von der Belastungsintensität abhängen. So ist bei leichten Belastungen die Fettverbrennung die dominante Substratwahl. Wird die Belastungsintensität jedoch weiter erhöht, also im Bereich mittlerer Belastungsstufen, so steigt die Fettverbrennung noch weiter an, bis Belastungen im Bereich von 65% VO_{2max} erreicht werden, ab denen dann wieder gesteigert auf Kohlenhydrate zurückgegriffen wird. Kohlenhydrate sind demgemäss bei hohen Belastungsstufen die dominante Substratwahl, wobei unter diesen Umständen immer weniger auf die Fette zurückgegriffen wird. Diese Veränderungen der Fettverbrennung in Bezug auf die verschiedenen Belastungsstufen wurden von Achten et al. (2002) beschrieben. Die maximale Fettverbrennung wird bei einer Belastung von 64% VO_{2max} erreicht. Bei Steigerung der Belastungsintensität kommt es zu einem „shift“ von Fettverbrennung hin zur Kohlenhydratverbrennung (102). Ein Anstieg der Kohlenhydratoxidation bei steigender Belastungsintensität scheint zudem die Oxidation der Fette zu inhibieren und umgekehrt (113).

Es ist möglich, dass Ausdauertraining zu einer Verschiebung des Spektrums führt, in dem Sinn, dass auch in höheren Bereichen noch vermehrt Fette als Substrate genutzt werden (1).

Zu Belastungsbeginn erhöht sich die Lipolyserate und die der Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Bei moderaten Belastungsintensitäten steigt die Lipolyserate um fast das dreifache an (181), hauptsächlich aufgrund β -adrenerger Stimulation über die Hormonsensitive Lipase (HSL). Ebenfalls als Anpassung an die Belastung steigt der Blutfluss zum Fettgewebe und zum

Einleitung

Skelettmuskel und die Reesterifizierungsrate der Fettsäuren wird halbiert (139;181). Dennoch wird zu Beginn einer Belastung in den ersten Minuten eine reduzierte Konzentration von Fettsäuren im Plasma festgestellt, da die Aufnahme der Fettsäuren durch die Muskulatur höher ist als die Rate an Fettsäuren, die zu diesem Zeitpunkt durch die Lipolyse bereitgestellt wird. Danach übersteigt die Rate der Fettsäuren, die über die Lipolyse produziert werden die Aufnahme durch den Muskel und die Konzentrationen im Plasma steigen deutlich an. Dieser Anstieg ist wiederum von der Belastungsintensität und der Belastungsdauer abhängig.

Es hat sich in vielen Studien gezeigt, dass eine erhöhte Verfügbarkeit freier Fettsäuren zu gesteigerter Fettverbrennung im Skelettmuskel führt (158).

Sidossis et al. (1998) vermuten, dass Ausdauertraining die Fettverbrennung zum Teil erhöht, indem es die Aufnahme der Fettsäuren in die Mitochondrien verbessert (156). Dies geschieht über einen reduzierten Kohlenhydratfluss, welcher eine erhöhte CPT1-Aktivität (Carnithin palmyteroltransferase 1) pro Mitochondrium bewirkt, oder einfach durch eine gesteigerte Aktivität der CPT1 aufgrund einer erhöhten Zahl an Mitochondrien.

Man ist generell der Überzeugung, dass die CPT1 das limitierende Enzym für den Transport der Fettsäuren in das Mitochondrium darstellt und wegen der entscheidenden Bedeutung für die Aufnahme bei Belastung den limitierenden Schritt in der Fettverbrennung bilden könnten (79).

Sidossis et al. (1998) sind durch die Ergebnisse ihrer Studie nicht dieser Meinung, zumindest beim Ausdauerathleten, sofern die Arbeitsintensität gleich hoch gehalten wird. Bei untrainierten Personen könnte die Fettsäureaufnahme in das Mitochondrium aber durchaus limitierend sein (156).

1.2.2. Freie Fettsäuren und Glycerol in Hypoxie

Hypoxie scheint ein zusätzlicher Reiz für einen erhöhten Triglyzeridabbau zu sein, der dadurch gesteigerte freie Fettsäurelevel zur Folge hat (82).

Die Ursache dafür, dass akute Hypoxie zu gesteigerten Konzentrationen für freie Fettsäuren und Glycerol führt, kommt nach Roberts et al. (1996) durch

Einleitung

hohe Adrenalinlevel zustande (135). Sie fanden signifikante Anstiege arterieller Glycerol- und FFS-Konzentrationen bei akuter Hypoxie in ihrer Kontrollgruppe. Die β -geblockten Probanden wiesen keine erhöhten Konzentrationen im Plasma auf. Dies war auch schon das Ergebnis vieler Studien zuvor. Roberts et al. berichteten jedoch über keine Effekte der Hypoxie auf den Verbrauch von Fettsäuren. Auch wenn die Ra von Fettsäuren oft mit einer gesteigerten Lipolyse gleichgesetzt wurde, da sie häufig positiv miteinander korreliert waren, scheint dies in Hypoxie nicht immer der Fall zu sein. Diese höhere Konzentrationen bedeuteten im Versuch keine gesteigerten Aufnahmen vom Muskel und waren demzufolge auch kein Anzeichen für eine intensivierete Nutzung. Es scheint stark von den Bedingungen unter denen der Versuch durchgeführt wird und der Belastungsintensität abzuhängen. Nach Anpassung an die Höhe bestätigte sich das Ergebnis einer reduzierten Aufnahme für Fettsäuren und einer gesteigerten Aufnahme von Glukose bei Belastung. β -Blockade steigerte diese Effekte. Roberts et al. kamen in ihrer Studie zum Ergebnis, dass Hypoxie zu einem verminderten Zurückgreifen auf Fettsäuren als Energiesubstrate führt und eine vermehrte Glukosenutzung bewirkt. In ihrer Studie befanden sich die Probanden im Energie und Stickstoffgleichgewicht, was bei vorherigen Studien nicht immer der Fall war und demzufolge kritisiert wurde, da die Effekte durch andere Mechanismen wie zum Beispiel „Fasten“ vorgetäuscht werden konnten. Das Ergebnis von Roberts et al. steht in Einklang mit den Ergebnissen von Brooks et al. (1991), die in chronischer Hypoxie ebenfalls über eine gesteigerte Abhängigkeit von Blutglukose berichteten (16). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass im Zustand geringer Sauerstoffverfügbarkeit bevorzugt Kohlenhydrate genutzt werden, da diese ja sauerstoffsparender oxidiert werden können als die Fette.

Lundby and Van Hall (2002) berichteten in ihrer Studie, die den Effekt der absoluten und relativen Belastungsintensität auf die Substratwahl in akuter und chronischer Hypoxie untersuchte, dass akute und chronische Hypoxie keinen Einfluss auf die Substrate hat, wenn die Arbeitsintensität den Flachlandbedingungen angepasst wird (102). In Ihrer Studie absolvierten 8 Flachlandbewohner (6 Männer und 2 Frauen) auf einem Fahrrad in 4100m über

Einleitung

NN eine Stunde Belastung. Diese Belastung wurde jeweils im Flachland, in akuter und in chronischer Hypoxie absolviert, wobei zwischen absoluter und relativer Arbeitsintensität unterschieden wurde. Belastung bei absoluter Intensität führte bei akuter und chronischer Hypoxie nach 60 Minuten Belastung zu einer gesteigerten Kohlenhydratoxidation. Zudem fanden sie keine Unterschiede in der Substratwahl zwischen akuter und chronischer Hypoxie. Daraus schlossen sie, dass Hypoxie an sich, nicht zu einer gesteigerten Kohlenhydratnutzung führt und dass die festgestellten Veränderungen in der Wahl der Substrate in vorigen Studien wahrscheinlich aufgrund veränderter Arbeitsintensitäten zu erklären waren. Es bleibt allgemein kontrovers diskutiert, ob die höhere Arbeitsintensität nicht als einer der Effekte der Hypoxie anzurechnen ist.

Auch wenn in der Studie von Lundby und Van Hall (2002) kein Unterschied zwischen den Männern und Frauen gab, kann man diese Erkenntnisse wohl nicht ohne weiteres verallgemeinern, denn es hat sich in einer Studie von Sandoval et al. 2002 gezeigt, dass anscheinend auch das Geschlecht entscheidend für die Wahl der Energiesubstrate bei Belastung in akuter Hypoxie ist (149). Frauen scheinen eher auf Fette zurück zu greifen (14;149) Männer mehr auf Kohlenhydrate (135;149).

Dies war auch das Ergebnis einer Studie von Beidleman et al. (2002), die durch Berechnungen über den respiratorischen Quotienten (RQ) zu dem Ergebnis kamen, dass Frauen bei moderater Belastung von 70% in einem hypobaren Raum 4300m über NN, vermehrt auf Fette zurückzugreifen scheinen (8). Die Werte des RQ sprachen für eine gesteigerte Fett- oder eventuell auch Proteinutilisation, was allerdings als unwahrscheinlich angesehen wird, da Proteine in der Regel nicht in relevantem Maße als Energiesubstrate fungieren. Die oft geäußerte Kritik am RQ zur Bestimmung von verbrauchten Energiesubstraten in der Höhe, hätte aufgrund der Hyperventilation in diesem Fall sogar zu unterschätzten Werten geführt und konnte somit im Versuch nicht zu falschen Ergebnissen führen. Eine weitere Studie, die ebenfalls zum Ergebnis kam, dass Frauen vermehrt auf Fette zurückgreifen, ist die Studie von

Tarnopolsky et al. (1990), wobei sich diese Ergebnisse auf Flachlandbedingungen bezogen (164).

1.3. Intramyozelluläre Fette

1.3.1. Intramyozelluläre Fette in Normoxie

Dass es auch im Skelettmuskel metabolisch relevante Fettspeicher geben soll, wurde von Dagenais et al. (1976) das erste Mal publiziert (25).

In den letzten Jahren wurde den intramyozellulären Fetten (IMCL), oder auch als intramyozelluläre Triglyzeride (IMTG) bekannt, immer mehr Bedeutung als Energiequelle bei Belastung zugesprochen.

Die Energie, die bei kompletter Oxidation der IMCL zur Verfügung steht entspricht zu 2/3 der Menge, die über das Glykogen (man geht von 500mmol/kg aus) zur Verfügung gestellt werden kann. Damit sind die IMCL ein sehr potenter Energiespeicher, der zudem den Vorteil hat, dass er direkt an den Mitochondrien der Muskelzellen der arbeitenden Muskulatur lokalisiert ist (11).

Diese enge Bindung ist allerdings nur beim trainierten Muskel nachgewiesen, denn Hoppeler et al. (1985) fanden heraus, dass dies beim untrainierten Muskel nicht unbedingt der Fall sein muss (62). Mit dieser nahen Anbindung umgehen die IMCL eines trainierten Muskels zwei limitierende Faktoren bei der Fettsäureverbrennung. Erstens die Mobilisierung der Fettsäuren aus dem Fettgewebe und zweitens deren Transport zum arbeitenden Muskel (81). Somit kann bei Bedarf schneller auf sie zurückgegriffen werden und der Muskel schneller und effizienter arbeiten. Weitere Vorteile, die das Ausdauertraining mit sich bringt, sind die gesteigerte Zahl der Mitochondrien im trainierten Muskel und dessen gesteigerte oxidative Kapazität (59). All dies hilft dem Muskel, seine Fettverbrennungsrate bei Belastung zu erhöhen und weniger Laktat zu produzieren.

Trotz der theoretisch angesprochenen Vorteile herrschen immer noch kontroverse Meinungen über die Bedeutung der IMCL, da es in vielen Studien zu recht unterschiedlichen Ergebnissen kam. Die ersten Studien wurden im

Einleitung

Allgemeinen mit Hilfe der Muskelbiopsie durchgeführt. Gerade bei diesem Verfahren fanden sich häufig keine Unterschiede in den IMCL-Konzentrationen vor und nach der Belastung (88;89).

Es gab aber auch Studien, die anhand der Biopsie untersuchten, wo es im Verlauf der Belastung zu Veränderungen im Gehalt der IMCL kam. Bei diesen Studien wurde in der Regel der Muskel zusätzlich histologisch untersucht (117). Das Problem der Biopsietechnik besteht darin, dass die Fette in der Muskulatur aus zwei verschiedenen Kompartimenten stammen.

Einerseits gibt es die Adipozyten, die sich zwischen den einzelnen Muskelfibern befinden (extramyocellular lipids oder auch EMCL) und andererseits gibt es noch die schon angesprochenen Fette, die als Lipiddroplets innerhalb der Myozyten direkt am Mitochondrium angelagert sind (,intramyocellular lipids' [IMCL]). Diese können in der Regel nur mit Hilfe der ultrastrukturellen Stereologie von Biopsien identifiziert werden (172). Viele Studien der letzten Jahre benutzten chemische Analysen an den entnommenen Muskelbiopsien, die es aber nicht erlaubten, zwischen den beiden Kompartimenten zu unterscheiden, weswegen es leicht zu falschen Ergebnissen und Vermutungen kommen kann. Dies ist wahrscheinlich auch der Grund für die verschiedenen Ergebnisse.

Auch bei zahlreichen Studien, die mit indirekten Messungen stabiler isotopischer Marker arbeiteten, fanden sich Unterschiede in den Ergebnissen, die allerdings alle auf einen gesteigerten Gebrauch der IMCL im Verlauf einer Belastung hinweisen (24;81;105;127;139;155;156;170). Heutzutage werden die Studien in der Regel mit Hilfe der ^1H -MRS Methode durchgeführt. Dass man mit Hilfe des ^1H -MRT zwei verschiedene Intramuskuläre Fettdepots nachweisen kann, hatten Schick et al (1993) gezeigt (150). Sie beobachteten unterschiedliche Resonanzfrequenzen zwischen Fetten in den zwei verschiedenen Kompartimenten und folgerten daraus, dass die einen wahrscheinlich aus intramuskulären Fettdepots an den Myozyten (also intermyozytär) stammen und die anderen aus Depots innerhalb der Muskelzelle.

Einleitung

Diese neue Methode bringt einige Vorteile gegenüber der Muskelbiopsie mit sich, denn sie ist nichtinvasiv, wiederholt durchführbar und hat neben dem bereits angesprochenen Vorteil der Differenzierung zwischen extrazellulären (EMCL) und intramyozellulären Lipiden (IMCL) eine hohe vorübergehende Auflösung. Sie hat damit laut Boesch et al. (1999) das Potential die Biopsiemethode zu ersetzen (10).

Nachteil dieser Methode ist allerdings, dass danach keine molekularbiologischen Untersuchungen möglich sind, was häufig von den Forschern gewünscht wird, um insbesondere die genauen biochemischen Mechanismen besser verstehen zu können. Was wiederum Vorteil der Biopsiemethode ist.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Varianz, sprich die Genauigkeit bei der Bestimmung, die bei den angesprochenen Methoden unterschiedlich stark ins Gewicht fällt. So zeigt die mehrfache Muskelbiopsiemethode eine Variation von 23% bei untrainierten Personen (178). Diese ist bei gut trainierten Personen weitaus niedriger; sie konnte bis auf minimal 12% reduziert werden (176).

Bei der ^1H -MRT-Methode fällt die Varianz weitaus geringer aus als bei der Biopsiemethode und kann bis auf 6,1% reduziert werden (11). Je nach Muskeldistanz und Muskelausrichtung können die Werte zwar variieren, weisen aber immer eine geringere Varianz auf als die Biopsiemethode. Sie ist damit die genaueste Methode zur Bestimmung der IMCL (67).

Van Loon et al. (2003) kamen in ihrer Studie, in der sie die IMCL mittels Kombination der ^1H -MRT und der quantitativen Fluoreszenzmethode nach Biopsie untersuchten, zu dem Ergebnis, dass beide Methoden gut geeignet sind, den Gehalt an IMCL zu bestimmen, da sich durch beide Methoden ihre Ergebnisse bestätigten (170).

Die erste Studie, die mit der nichtinvasiven Methode des ^1H -MRT arbeitete und nachgewiesen hat, dass es bei Belastung zu einem signifikanten Verbrauch von IMCL kommt, stammt von Krssak et al. (2000), die 9 trainierte Probanden (7 Männer und 2 Frauen) auf einem Laufband bei submaximaler Belastung bis zur Erschöpfung laufen ließen (98). Weitere Versuche mit der ^1H -MRT-Methode

Einleitung

kamen dann zum selben Ergebnis, dass die IMCL einen wesentlichen Beitrag bei Belastung liefern (27;28;153;179).

Der Stellenwert der IMCL an der gesamten Fettverbrennung wurde das erste Mal in der Studie von Romijn et al. (1993) unterstrichen. Das Ergebnis ihrer Studie war, dass bei niedrigen Belastungsintensitäten die meisten Fettsäuren, die oxidiert wurden aus dem Plasma stammten. Bei steigender Belastungsintensität, also bei moderaten Belastungen von 65% VO₂max blieb der Beitrag an Fettsäuren aus dem Plasma gleich, aber es kam ein signifikanter Anstieg von Triglyzeriden hinzu, deren Ursprung dann den IMCL zugesprochen wurde (139). Auch wenn nicht alle Berechnungen, die sie im Versuch benutzt hatten mit Sicherheit die exakten Werte wiedergeben konnten, gibt die Arbeit den allgemeinen Trend im Verständnis des Fettstoffwechsels wieder.

Die Trainingsdauer ist ebenfalls von Bedeutung, bei der Wahl der Energiesubstrate. Im Versuch von Watt et al. (2002) der über 4 Stunden moderate Belastung (bei 57% VO₂max) auf dem Fahrradergometer ging, zeigte sich nur in den ersten beiden Stunden ein relevanter Gebrauch der IMCL, die anhand einer Muskelbiopsie ermittelt wurden (175).

Insgesamt ist der IMCL-Anstieg im Skelettmuskel eine sehr frühe Antwort auf Training. In einer Studie von Schrauwen-Hinderling et al. (2003) zeigte sich, dass bei einer Trainingsperiode von 2 Wochen auf einem Fahrrad unter mittlerer Belastungsintensität (40%VO₂max) schon ein signifikanter Anstieg intramuskulärer Fettspeicher von 42±14% auftritt (152).

Dass der Gehalt an IMCL unter den einzelnen Muskeln variieren kann, war das Ergebnis der Studie von Essen et al. (1975), die die metabolischen Charakteristika der einzelnen Skelettmuskelarten untersuchten und herausfanden, dass der Triglyzeridgehalt in Typ I-Fasern 2-3mal höher ist als in Typ II-Fasern (35). Typ I-Fasern (slow-twitching, oder auch rote Muskulatur genannt) haben eine höhere oxidative Kapazität, wie zum Beispiel der Musculus Soleus (SOL), ein Muskel der zu ca.70% aus Typ I-Fasern besteht und einen hohen Gehalt an IMCL hat. Der Musculus tibialis anterior (TIB) besteht dagegen mehr aus Typ II-Fasern (fast-twitching oder auch weiße

Einleitung

Muskulatur) und hat demzufolge eine geringere oxidative Kapazität und einen geringeren Gehalt an IMCL.

Die Ernährung vor und nach der Belastung spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Auffüllgeschwindigkeit der verbrauchten IMCL-Speicher nach Belastung und bei der Konzentration im Muskelspeicher. Nach Belastungsende sinkt der IMCL-Gehalt bei moderater Belastung signifikant ab und wird bei passender Ernährung (dass heißt keine kohlenhydratreiche Diät) auch sehr schnell wieder aufgefüllt, so dass schon 48 Stunden nach Belastung der IMCL-Gehalt des Muskels wieder aufgefüllt ist (171). Zderic et al. (2004) fanden heraus, dass eine fettreiche Ernährung vor Belastung einen entscheidenden Einfluss auf die Verbrennung der FFS nehmen kann, und zwar aufgrund einer gesteigerten IMCL-Speicherung und Verbrennung (186).

Kiens und Richter et al. (1998) gehen davon aus, dass die Resynthese vom Muskelglykogen nach Belastung eine so hohe metabolische Priorität besitzt, dass der Verbrauch von Fetten notwendig ist, um den Energieverbrauch im Muskel zu decken, wofür in besonderem Maße die muskulären Triglyzeride dafür benutzt werden (89).

Neuere Studien mit Hilfe der ¹H-MRS-Methode zeigten jedoch, dass die IMCL in der Erholungsphase nach Belastung nicht als Energiequelle genutzt werden (27;28) und auch in einer Studie von Kimber et al. (2003), welche der direkten Biopsiemethode zugrunde lag, zeigte, dass die IMCL wahrscheinlich nur eine unwesentliche Rolle dabei spielen können. Nichtsdestoweniger bleiben die Fettverbrennung in der Erholungsphase sehr wichtig, für welchen Zweck, muss in kommenden Studien noch gezeigt werden (90).

1.3.2. Intramyozelluläre Fette in Hypoxie

Es gibt noch nicht viele Erkenntnisse über das Verhalten der IMCL in Hypoxie, besonders in akuter. Es fand sich in Hypoxie bei Flachlandbewohnern eine Verdopplung der IMCL-Konzentrationen als Antwort auf Belastung in Hypoxie. Dies war bei Hochlandbewohnern nicht der Fall und sprach deshalb für die

Einleitung

Hypoxie als zusätzlichen Reiz für das Anlegen intramuskulärer Fettspeicher (62;64).

Wie wird nun die Oxidation der IMCL aktiviert bzw. inhibiert?

Der Gehalt an IMCL im Muskel korreliert mit dem Gehalt der Hormonsensitiven Lipase (HSL): Da diese Korrelation besteht, fand sich in vielen Studien auch die Korrelation zu den Muskelarten. Dementsprechend ist der Gehalt an HSL in oxidativen Muskelfibern höher, als in den glykolytischen Muskelfibern (101;126;159;161).

Diese Korrelation zu den IMCL und die Tatsache, dass sie in allen Muskeln vorkommt, ließen Langfort et al. (1999) durch ihre Ergebnisse zu dem Entschluss kommen, dass die HSL für den Abbau der IMCL verantwortlich ist (101). Als zusätzliches Enzym scheint die Triacylglycerollipase in Frage zu kommen, denn das HSL spaltet nur die 1. und 2. Fettsäure vom Glycerolgerüst ab. Die HSL wird vom Adrenalin, aber auch vom Noradrenalin über β 2-adrenerge Rezeptoren stimuliert (184), sowie durch die Muskelkontraktion an sich (100). Bei der Stimulation über die Katecholamine kommt es aber auch auf die Dosis an, denn Peters et al. (1998) stellten jeweils unterschiedliche Reaktionen auf verschiedene Dosen hin fest. So reicht beim Musculus soleus (SOL) eine physiologische Dosis aus, um die HSL zu aktivieren, wohingegen für die Triglyzeride im Muskel und bei anderen Muskelarten viel höhere Dosen notwendig waren (126). Inhibitor der HSL ist wahrscheinlich das Insulin (53). Der IMCL-Gehalt im Skelettmuskel ist positiv korreliert mit der Insulinresistenz. Allerdings hat sich dies nur bei nicht trainierten Personen bestätigt. Bei trainierten Personen findet sich dagegen eine gesteigerte Insulinsensitivität. Man geht davon aus, dass bei trainierten Personen die negative Korrelation zur Insulinresistenz aufgrund der gesteigerten oxidativen Kapazität im Skelettmuskel zu erklären ist (48).

1.4. Glukose

Die Vor und Nachteile der Kohlenhydrate als Energiesubstrate wurden zum Teil schon angesprochen.

Einleitung

Gespeichert sind Kohlenhydrate im Muskel in Form von Glykogen (ca. 400g) ebenso wie in der Leber (ca.80-100g) und werden als Glukose der Zirkulation zur Verfügung gestellt. Die Glukose kann aber auch indirekt aus Laktat, Glyzerol und Aminosäuren in der Leber produziert werden.

Kohlenhydrate spielen bei Belastung, insbesondere bei hoher Belastungsintensität, eine wichtige Rolle.

Erhöhte Muskelglykogenspeicher führen zu einer Steigerung der Ausdauerleistungsfähigkeit, dies ist das Ergebnis der Studie von Hultman et al. (1967). In dieser Studie hatten Probanden mit initial gesteigerten Muskelglykogenspeichern eine längere Ausdauer. Unterstützt wurde diese Vermutung durch die Tatsache, dass die Muskelglykogenkonzentration bei Probanden die bis zur Erschöpfung bei Belastungen über 70%VO₂max radelten (70), gegen Null sank. Es zeigte sich auch, dass eine Entleerung muskulärer Glykogenspeicher ein limitierender Faktor für die Leistung bei längerer Belastung ist (9), die den Leistungssportler sogar dazu zwingen kann, seine Belastungsintensität auf 50% zu reduzieren, wenn die Glykogenspeicher leer sind und die Fettsäuren die Hauptenergiequelle darstellen. Dieses Phänomen wurde anhand des Triacylglyzerol-Fettsäure Zyklus (TCA-Zyklus) erklärt, bei dem die Glykogenentleerung zum Ermüden führt, wenn die Zahl der TCA-Zyklus-Intermediate unter einen kritischen Level fallen, treibende Kraft scheint dabei das Pyruvat zu sein. Diese Intermediate sollen notwendig sein, um die Fettsäureoxidation durchführen zu können (146).

Die Wichtigkeit dieser Glykogenspeicher veranlassten Kiens und Richter et al. (1998) zu der Vermutung, dass die Resynthese vom Muskelglykogen nach Belastung die höchste Priorität besitzt und sogar Fette verbrannt werden, um die Speicher wieder füllen zu können. Woher diese stammen, muss sich noch zeigen (89).

Trainierte Personen entwickeln aufgrund der regelmäßigen Belastung nicht nur größere IMCL-Speicher, sondern auch größere Glykogenspeicher in der Muskulatur (56). Diese beiden Anpassungen an die regelmäßige Belastung sind sinnvoll, da der Athlet so weniger auf exogene Substrate zurückgreifen muss.

Einleitung

Außerdem führt Training zu einer erhöhten Glukoseproduktions- und Verbrauchsrate (127). Es kann somit bei Belastung innerhalb kürzerer Zeit Glukose bereitgestellt werden und diese zugleich schneller verarbeitet werden.

Allgemein verändert sich der Organismus durch regelmäßiges Training insofern, dass die Kohlenhydratverbrennung herunter geschaltet wird bei gleichzeitiger Steigerung der Fettverbrennung, wenn die Arbeitsintensität beibehalten wird (17;71;77;105;139). Es ist noch nicht sicher geklärt, warum eine erhöhte Verfügbarkeit an Fettsäuren im Plasma zu einer Reduktion der Glykogenolyse bei niedrigen und moderaten Belastungen führt (22;79;118;176). Diese Reduktion kann nach Odland et al. (1998) durch erhöhte Plasmalevel an Fettsäuren bei moderater Belastung um bis zu 23% betragen und zugleich zu einer 4-fach gesteigerten Fettsäureaufnahme im Muskel führen. Diese Studie deutet demnach auf eine Verschiebung vom Kohlenhydratstoffwechsel zum Fettstoffwechsel hin, allein durch die erhöhten Plasmalevel an freien Fettsäuren (118).

Umgekehrt berichteten Coyle et al. (1997) aus ihren Ergebnissen, dass die Kohlenhydratverfügbarkeit wahrscheinlich auch die Fettverbrennung direkt beeinflussen kann (24).

Ein weiterer Vorteil der Kohlenhydrate gegenüber der FFS liegt deshalb in einer schnelleren Bereitstellung der Energie (108). Durch die geringe Größe der Glykogenspeicher sind diese jedoch wiederum viel schneller erschöpft. Sobald die Glykogenspeicher leer werden und die Kohlenhydratoxidation unter einen kritischen Level fällt, muss die Arbeitsintensität enorm reduziert werden, da nicht mehr genügend ATP produziert werden kann (112). Zu Beginn einer Belastung ist der Muskelglykogenverbrauch daher erhöht und sinkt mit fortschreitender Belastungsdauer (47).

Wie erwartet, kam es bei Watt et al. (2002) zu einer Reduzierung der PDHa (Aktive Form der Pyruvatdehydrogenase) in der zweiten Hälfte eines 4 Stunden dauernden Versuchs auf dem Fahrradergometer bei moderater Belastung von 57% (175). Diese Reduzierung der PDHa führte zu einer verringerten

Einleitung

Kohlenhydratverbrennung und scheint damit die Aussage von Gollnick et al. (1974) zu bestätigen (47).

Auch bei höheren Belastungsintensitäten führte eine gesteigerte Verfügbarkeit von Fettsäuren im Plasma zu einer Verringerung im Abbau von Muskelglykogen (31;32).

Wie bereits bei den Fetten, so hat es sich auch bei den Kohlenhydraten gezeigt, dass man zwischen den verschiedenen Muskeln differenzieren muss, wenn man die Kohlenhydratnutzung vergleichen will, da sie zu unterschiedlich starker Glykogenutzung neigen. So verbraucht z.B. die Wadenmuskulatur weitaus mehr Kohlenhydrate als die Oberschenkelmuskulatur (98).

Hypoxiestudien haben gezeigt, dass die Glukosehomeostase von der Hypoxie beeinflusst wird, und zwar akut, wie auch nach chronischer Anpassung.

Bei moderater Belastung in der Höhe geht man davon aus, dass es zu einem gesteigerten Gebrauch von Kohlenhydraten kommt (16;135;136;185). Höhenexposition führt zu einer gesteigerten Muskelglykogenolyse und zu einer erhöhten Glykolyse, was für eine gesteigerte Abhängigkeit von Glukose bei Belastung in Hypoxie spricht (17).

In akuter Hypoxie (4300m) stieg die Ra (rate of appearance) von Glukose signifikant in Ruhe wie auch bei Belastung an, eine β -Blockade steigerte diesen Effekt zusätzlich. Auch die Glukoseoxidation erhöhte sich signifikant in Hypoxie, wobei hier ebenfalls dieser Effekt durch β -Blockade gesteigert wurde. Roberts et al. (1996) schlossen daraus, dass die Höhenexposition an sich die Glukosenutzung steigert und zwar in Ruhe ebenso wie bei Belastung (136).

Allgemein wurde dieser Drift zu gesteigerter Kohlenhydratverbrennung in Höhe anhand des Sauerstoffvorteils erklärt, der bei der Oxidation von Kohlenhydraten vorhanden ist.

Allerdings führten Lundby and Van Hall et al. (2002) diesen Drift zu gesteigerter Kohlenhydratnutzung wie schon bei den Fettsäuren erwähnt nicht auf die Hypoxie zurück, sondern auf die damit verbundene gesteigerte relative

Einleitung

Arbeitsintensität (102). Weitere Studien sind notwendig, um die genauen Gründe zu untersuchen.

Wie wird die Kohlenhydratnutzung gesteuert?

Der Glukosestoffwechsel scheint auch über das sympathische Nervensystem gesteuert zu sein und zwar hauptsächlich durch das Adrenalin über β -Adrenorezeptoren, da eine gesteigerte Muskelglykogenolyse mit einer vermehrten Stimulation von β -adrenergen Rezeptoren positiv korreliert ist (107). Adrenalin aktiviert zudem die Glykogenphosphorylase, welche die Reaktion von Glykogen in der Leber und im Muskel katalysiert (101). Ein Anstieg der Adrenalinkonzentration resultiert in einer gesteigerten Glukoseaufnahme im Skelettmuskel (54).

1.5. Laktat

Ziel eines Athleten ist es, durch sein Training den bestmöglichen Erfolg zu erzielen. Beim aeroben Training orientiert sich die individuelle Belastungsempfehlung für Trainingslaufgeschwindigkeiten in der Regel anhand des Verhaltens der Laktatleistungskurve, die im laufbandergometrischen Stufentest ermittelt wird. Die Laktatschwelle ist die beste Methode zur Bestimmung der Ausdauer, da sie die 3 entscheidenden Variablen beinhaltet ($VO_2\max$, $VO_2\max\%$ und die „running economy“), die zur Bestimmung der Ausdauer notwendig sind (6).

Laktat entsteht bei Sauerstoffmangel im peripheren Gewebe als Endprodukt der anaeroben Glykolyse. Hierbei wird das aus Glukose gebildete Pyruvat nicht in den Citratzyklus eingeschleust, sondern unter Freisetzung von NAD^+ zu Laktat dehydrogeniert. Die IAS (individuelle anaerobe Schwelle) stellt einen wichtigen Orientierungspunkt für das Training im aerob-anaeroben Bereich dar. Dieser Belastungsbereich führt trainingsmethodisch zu einer optimalen Entwicklung der aeroben Dauerleistungsfähigkeit (157). Dieser Bereich sollte nicht überschritten werden, da bei Laufgeschwindigkeiten über denen der individuellen Laktatschwelle nur eine reduzierte Verfügbarkeit der freien Fettsäuren besteht (83).

Einleitung

Laktat galt lange Zeit als einer der Inhibitoren der Lipolyse, diese Annahme wurde jedoch von Trudeau et al. widerlegt (166).

Beim Training in moderaten Höhen muss die Laufgeschwindigkeit um 7 bis 9% reduziert werden, da bei steigender Höhe die maximale aerobe Kapazität abnimmt. Man geht davon aus, dass je 305m zusätzlicher Höhe mit einer Verringerung der $VO_2\text{max}$ von etwa 1% ausgegangen werden muss (74). Bei Ausdauerathleten kann dieser Abfall der aeroben Kapazität durchaus deutlicher ausfallen und es muss bei akuten Belastungen in Höhen um die 2500m mit einer deutlicheren Verringerung gerechnet werden (2;30;128). Da unter Belastung in Hypoxie die Glykolyse hauptsächlich anaerob abläuft, kann es zu einer verstärkten Akkumulation des Laktates kommen.

Dass akute Hypoxie bei Belastung ein Stimulus für erhöhte Laktatwerte ist wurde 1977 von Sutton publiziert (163).

1.6. Hormone

1.6.1. *Insulin*

Das aus den B-Zellen der Pankreas stammende Insulin hat als Hauptinhibitor der Lipolyse und durch seine Bedeutung bezüglich des Glukosestoffwechsels eine besondere Stellung im Energiestoffwechsel, da es einen entscheidenden Einfluss auf die wichtigsten Energiequellen des Körpers nimmt.

Insulin wurde als ein potenter Inhibitor der Lipolyse von Hales et al. 1978 erstmals beschrieben. Insulin ist wahrscheinlich das gegenregulatorische Hormon der Hormon-sensitiven Lipase (HSL) (53), welche durch Adrenalin aktiviert wird. Zudem wird das Insulin in Ruhe und bei Belastung über β_2 -Rezeptoren durch das Adrenalin inhibiert (99). Dessen Ausschüttung wird desweiteren in geringerem Maße direkt am Pankreas über das Noradrenalin inhibiert (81). Die Bedeutung des Insulins, als Inhibitor der Lipolyse wurde von Wassermann et al. (1989) unterstrichen. Sie meinten sogar, dass der belastungsassoziierte Abfall der Insulinkonzentration essentiell, für den arteriellen Anstieg der freien Fettsäuren ist (174).

Einleitung

Nicht nur die Belastung, sondern auch die Hypoxie beeinflusst die Ausschüttung von Insulin. So wurde eine Verringerung der Seruminulinkonzentrationen bei Hunden in Hypoxie festgestellt, die keiner Belastung ausgesetzt waren (7). Erste Veränderungen der Seruminulinkonzentrationen beim Menschen in Hypoxie wurden von Sutton et al. 1977 beschrieben bei denen ein stärkeres Absinken des Insulins bei Belastung in Hypoxie als unter Flachlandbedingungen gefunden wurde (163).

In der letzten Zeit hat die Bedeutung des Insulins bezüglich des Fettstoffwechsels und umgekehrt der Einfluss des Fettstoffwechsels auf das Insulin neues Interesse gewonnen, da sich eine negative Korrelation zwischen dem Gehalt intramuskulärer Triglyzeride und der Insulinaktion herausstellte. Bei Pima-Indianern, die eine Insulinresistenz aufweisen, fanden sich gesteigerte intramuskuläre Fettspeicher (120). Dies zeigte sich auch bei adipösen Typ-II Diabetikern vor im Gegensatz zum „schlanken“ Nicht-Diabetikern (49). Ebenfalls sind bei Ausdauerathleten vergrößerte intramuskuläre Fettspeicher zu finden. Die Skelettmuskulatur von Ausdauerathleten weist jedoch eine gesteigerte Insulinsensitivität (12;29) und eine erhöhte oxidative Kapazität auf (20;46;127). Goodpaster et al. (2001) folgerten daraus, dass die Belastung die Insulinsensitivität und die Kapazität für die Fettverbrennung erhöht, und hierin zugleich der Grund dafür zu finden sei, warum Ausdauerathleten durch die regelmäßige Belastung keine Insulinresistenz entwickeln (48). Diese negative Korrelation zwischen Insulinsensitivität und IMCL-Gehalt fand sich dann auch bei untrainierten gesunden Personen. Thamer et al. (2003) legten dar, dass die Korrelation zwischen diesen beiden Parametern durch das Maß der aeroben Fitness modifiziert ist und deshalb bei trainierten Athleten nicht gefunden wird (165). Deshalb sind Messungen der aeroben Fitness unabdingbar für die Beurteilung der IMCL und seiner Beziehung zur Insulinsensitivität. Schrauwen-Hinderling et al. (2003) berichteten, das Triglyzeride an sich nicht unbedingt entscheidende Effekte auf die Insulinsensitivität haben (152).

Des Weiteren führt eine Kortisolbehandlung zu einer peripheren Insulinresistenz (134;140), die wohl durch eine erniedrigte Glykogensynthese-Aktivität im Skelettmuskel zu erklären ist (60).

Einleitung

Die Mitregulation des Insulin am Glukosestoffwechsel, ist schon sehr lange bekannt. Es hat sich gezeigt, dass eine gesteigerte Glukosezufuhr zu einer Glukoseerhöhung im Plasma und zu einer gesteigerten Insulinausschüttung führt. Die hepatische Glykogenolyse reagiert sensitiv auf Insulin (38). Durch Belastung in Hypoxie würde dieses Absinken der Seruminsulin-Konzentration eine hepatische Glykogenolyse erleichtern und somit Energie in Form von Glukose leichter bereitstellen (163).

1.6.2. Kortisol

Kortisol , als „Stresshormon“ und Glukokortikoid steigert die Glukoneogenese, reduziert die Glukoseverstoffwechslung und gilt als schwacher Stimulator der Lipolyse (Jeukendrup, Review I). Kortisol hat Einfluss auf das Insulin, indem eine Kortisolbehandlung zu einer peripheren Insulinresistenz führt (134;140) aufgrund einer erniedrigten Glykogensynthese Aktivität im Skelettmuskel (60).

Bei der Kortisolantwort und dessen Konzentration im Plasma herrschen große individuelle Unterschiede vor: Die Kortisol-Ausschüttung erfolgt über einen zirkadianem Rhythmus, wobei die höchste Konzentration am Morgen, kurz vor dem Erwachen, erreicht wird. Moderate Belastung ist ein potentieller Stimulus für die Kortisol-Ausschüttung und wird zusätzlich durch die Tageszeit moduliert (84). So auch bei Belastung in Hypoxie (163), wobei Kjaer et al. (1988) über keinen wesentlichen Effekt der Hypoxie (genauso das Training an sich) auf die belastungsinduzierte hormonelle Antwort des Kortisols berichteten (91). Nichtsdestoweniger zeigten sie einen wahrscheinlichen Zusammenhang zur relativen Arbeitsintensität auf, da sowohl bei den trainierten Probanden als auch bei den untrainierten Probanden die Konzentrationen für Adrenalin, Noradrenalin und Kortisol – als Antwort auf eine erhöhte Arbeitsintensität – anstiegen.

1.6.3. Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin

Katecholamine werden zum größten Teil im Nebennierenmark produziert. Das Adrenalin stammt hauptsächlich aus dem Nebennierenmark, das Noradrenalin

Einleitung

wird zusätzlich noch in den sympathischen Nervenendigungen produziert. Sie stimulieren α - oder β -Rezeptoren mit unterschiedlicher Affinität.

Katecholamine haben wie das Insulin einen sehr wichtigen Einfluss auf den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel.

Adrenalin ist ein starker Stimulator der Lipolyse, die über β -adrenerge Rezeptoren vermittelt wird (72). Im Fettgewebe geschieht die Hydrolyse der Triglyzeride durch β 2-adrenerge Stimulation der Hormon Sensitiven Lipase (HSL), diese wird über Adrenalin und Noradrenalin stimuliert (184). Adrenalin inhibiert zudem die periphere Insulinwirkung über β 2-Rezeptoren (99) in Ruhe wie auch unter Belastung. Zusätzlich findet eine Inhibition des Noradrenalins direkt am Pankreas statt. Nettoeffekt aus diesen verschiedenen Inhibitionspunkten der Katecholamine ist die gesteigerte Lipolyse.

Des weiteren ist Adrenalin ein Aktivator des IL-6, da eine α -adrenerge Blockade den Anstieg des IL-6 bei Belastung reduzierte (106).

Laktat, welches als Inhibitor der Lipolyse gilt wird vom Adrenalin beeinflusst. Bei „lowlander“ die in der Höhe trainieren fanden sich als Resultat β -adrenerger Stimulation erhöhte Laktatwerte (185).

Es kommt auf den Muskulatur-Typ und auf die Situation an, in der das Adrenalin seine Wirkung entfaltet: so wird die Lipolyse in Ruhe α -adrenerg inhibiert und bei Belastung β -adrenerg stimuliert (4). Zu Belastungsbeginn steigt die Lipolyserate und die Fettsäurefreisetzung vom Fettgewebe an. Bei moderater Belastung (25-65%), steigt die Lipolyse dabei um fast das 3-fache an (181), hauptsächlich aufgrund β -adrenerger Stimulation, was mit einer 5-10x höheren Fettsäureutilisation einhergeht (66;79).

Nach Brooks et al. (1994) resultiert der Effekt von Ausdauertraining in einer biomechanischen Anpassung des Muskels, der den Fettstoffwechsel erhöht und das sympathische Nervensystem herunterreguliert bei einem gegebenen submaximalen Belastungsstress (17). Der Trainingsstatus darf dabei ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden, da auch er Einfluss auf die Adrenalinausschüttung nimmt. Plasma-Adrenalin-Werte ergaben in einer Studie bei trainierten Athleten leicht geringere (180) und in zwei Studien erhöhte

Einleitung

(92;94) Werte im Vergleich zu untrainierten Personen, die eine Belastung bei gleicher relativen Arbeitsintensität absolvierten. Ob das Training an sich zu einer gesteigerten oder reduzierten Adrenalinausschüttung führt muss demnach noch genau untersucht werden.

Es hat sich aber gezeigt, dass trainierte Personen im Vergleich zu untrainierten einen gesteigerten Blutfluss als Antwort auf Adrenalininfusionen im Fettgewebe zeigten (160). Bei moderater Belastung soll sich die Durchblutung vom Fettgewebe sogar verdoppeln (139;181). Deshalb kann es sein, dass bei gleichen Katecholaminkonzentrationen im Plasma die Lieferung von Katecholaminen zum Fettgewebe bei trainierten Personen dennoch erhöht ist. Des weiteren wird bei Belastung die Sensibilität der β -adrenergen Rezeptoren für Katecholamine im Fettgewebe erhöht (173).

Die Kombination all dieser Effekte resultiert in einer gesteigerten Lipolyse im Fettgewebe bei niedriger bis mittlerer Belastung. Bei hoher Belastung ($>80\%VO_2max$) wird die Lipolyse jedoch heruntergeschaltet, dies geschieht wiederum zum Teil über erhöhte Adrenalinlevel im Plasma, zusätzlich über einen verstärkten glykolytischen Fluss, erhöhte Plasmalaktatwerte und eine Steigerung der Reesterifizierungsrate im Fettgewebe, was in einer erniedrigten Ra der Fettsäuren resultiert und zu einer gesteigerten Kohlenhydratutilisation führt (81).

Ein weiterer wichtiger Punkt, bei dem Adrenalin die Fettsäureutilisation beeinflusst, ist der Einfluss auf die IMCL. Das Adrenalin gilt als Hauptaktivator der HSL, welche die lipolytische Aktivität im Muskel regulieren soll (35;100;101). Noradrenalin dagegen scheint einen senkenden Effekt auf die lipolytische Aktivität zu haben, da iv appliziertes Noradrenalin zu erniedrigten IMCL-Werten führte (42).

Weiterer wichtiger Angriffspunkt der Katecholamine ist der Kohlenhydratstoffwechsel.

Er wird im menschlichen Skelettmuskel durch einen gesteigerten Adrenalinlevel erhöht. Dies ist wahrscheinlich durch eine verstärkte Glykogenolyse im Skelettmuskel, erhöhte Werte des respiratorischen Quotienten und die

Einleitung

intensivere Pyruvatdehydrogenase-Aktivität (PDH) zu erklären. Die PDH wird durch Adrenalin aktiviert (177). Der Effekt von Adrenalin auf die Glykogenolyse wurde von Richter et al. (1982) beschrieben, die einen gesteigerten Effekt von Adrenalin auf die Glykogenolyse im kontrahierenden Hinterbein der Ratte feststellten (132).

Zusätzlicher Effekt des Adrenalins ist eine Herabsetzung der ‚rate of disappearance‘ (Rd) der Glukose in Ruhe (133). Bei Belastung scheint die Rd der Glukose ebenfalls reduziert zu sein (69;76). Die α - und β -adrenerge Blockade mit Inselklammern „islet clamp“ (103) oder mit einer abdominalen „coeliac“ Blockade (93) führten zu einer gesteigerten Glukosenutzung bei moderater Belastung, wobei die Daten unter dem Aspekt nicht übereinstimmend sind, denn Kreisman et al. 2000 berichteten über einen Anstieg der Rd der Glukose (97).

Was geschieht mit den Katecholaminen in Hypoxie?

Hypoxie ist ein potenter Aktivator des sympathischen Nervensystems durch Stimulation arterieller Chemorezeptoren (142).

Saito et al. (1988) und Rowell et al. (1989) haben eine erhöhte muskuläre sympathische Nervenaktivität in Ruhe als Antwort auf Hypoxie gemessen, fanden aber keinen Anstieg vom Noradrenalin (144;147).

Nach Strobel et al. (1996) ist die Katecholaminantwort auf submaximale (0,16% O₂-Gehalt) akute Hypoxie bei gleicher absoluter Trainingsintensität im Vergleich zur Normoxie erhöht (162). Bei Kjaer et al (1988) war das Adrenalin trotz einer gesteigerten Plasmaglukosekonzentration bei trainierten Personen in Hypoxie erhöht (91). Eine gesteigerte Plasmaglukosekonzentration führt normalerweise zu einer Hemmung der Adrenalinsekretion (43). Kjaer et al. gehen davon aus, dass für die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin bei Belastung und Hypoxie die relative Arbeitsintensität entscheidend ist.

Extreme Höhengaussetzung (4300m) führt zu einer gesteigerten Glukosenutzung in Ruhe und bei Belastung; dieser Effekt wird durch β -Blockade zusätzlich verstärkt (136). In vielen anderen Studien wurde

beschrieben, dass Belastung in akuter extremer Hypoxie zu gesteigerter sympatho-adrenergen Aktivität führt (13;34;91;143).

1.7. Interleukin 6

Interleukin 6 (IL-6) ist ein Zytokin welches von vielen unterschiedlichen Zellarten im Körper produziert wird. Hauptsächlich stammt es aus stimulierten Monozyten/Makrophagen, Fibroblasten und Gefäßendothelzellen (3) und unterstreicht infolgedessen seine Bedeutung bei der Modulation des Immunsystems. Zusätzlich wird es aber auch in Zellen der glatten Muskulatur (3), der Skelettmuskulatur (111) und des Fettgewebes (109) produziert und sogar vom Gehirn bei Belastung freigesetzt wird (116).

IL-6 gilt als wichtiger Induktor der hepatischen Produktion von Akutephaseproteinen (α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin, Fibrinogen, Serum-Amyloid, Haptoglobin und einigen weiteren) (5) und als Angiogenesefaktor, der die EPO-Produktion steigert. Darüber hinaus wird ihm eine bedeutende Rolle im Glukosestoffwechsel zugeschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass ein erniedrigter Glykogengehalt zu Beginn einer Belastung zu gesteigerter IL-6-Freisetzung aus dem Skelettmuskel führt (87). Man geht davon aus, dass das IL-6 bei Belastung im Muskel freigesetzt wird und in der Leber eine vermehrte Glukosefreisetzung induziert, welches über eine gesteigerte Glykogenolyse bereitgestellt wird. Zudem erhöht das IL-6 die Aufnahme der Glukose am arbeitenden Muskel. Das IL-6 wird wahrscheinlich von den Myofibrillen selbst produziert, da Training die Expression des IL-6-Gen im Skelettmuskel aktiviert (87). Die Muskelmasse ist dabei mitentscheidend für die Konzentration von IL-6 im Körper (37).

Die genannten Wirkungen und die Tatsachen, dass das IL-6 von der Muskulatur gebildet und bei Belastung erhöht wird, und zwar bis um das Hundertfache bei einem Marathonläufer (37;125) machten schnell deutlich, dass das IL-6 nicht nur bei der Modulation des Immunsystems eine wichtige Rolle spielt, sondern auch bei der Aufrechterhaltung der Homeostase im Training oder bei erhöhtem

Einleitung

metabolischem Bedarf. Es wirkt dabei in neuroendokrin-, also hormonähnlicher Weise (37;124).

IL-6 ist ebenfalls ein starker lipolytischer Faktor, der zumindest zum Teil für erhöhte Fettsäurelevel bei Belastung verantwortlich sein soll (37).

Wichtige Stimulatoren für die IL-6-Produktion sind das TNF- α , das IL-1 und bakterielles Endotoxin (3), aber auch Belastung und Hypoxie (95;106).

Warum es zum Anstieg des IL-6 bei Belastung kommt, ist nicht sicher geklärt. Erst wurde der Anstieg durch Adrenalin von Mazzeo et al (2001) vermutet, da eine α -adrenerge Blockade den Anstieg des IL-6 bei Belastung reduziert hatte (106). Nach Ansicht von Pedersen et al. (2000) konnte das Adrenalin den starken Anstieg jedoch nur teilweise hervorrufen (122). Daneben hatte sich ergeben, dass kein großer Zusammenhang zwischen Muskelschaden und Produktion bestand, da hier die Korrelation zu steigenden CK- Werten fehlte (119). Es ist klar, dass Muskelschaden zu erhöhten IL-6 Ausschüttungen führt, die Erhöhung bei Belastung kann aber nicht durch den Muskelschaden an sich erklärt werden. Eine enge Korrelation bestand dagegen zwischen den Laktatkonzentrationen und den IL-6 Anstiegen, da beide mit der Intensität und der Dauer der Belastung anstiegen (119). Doch auch hier zeigte sich, dass das Laktat nicht alleine für diesen Anstieg verantwortlich sein konnte (37).

Chronische wie auch akute Hypoxie gelten als Stimulus für vermehrte IL-6 Ausschüttungen (106). Belastung wie auch Hypoxie erhöhen den IL-6-Level im Plasma; die Mechanismen scheinen unterschiedlich zu sein und in Hypoxie ist die Herkunft des IL-6 noch immer nicht sicher geklärt. In vitro konnte gezeigt werden, dass die Hypoxie als Stimulus die Gefäßendothelzellen (183) und die Herzmuskelzellen (182) anregt, IL-6 auszuschütten.

Die Rolle des IL-6 – insbesondere in Hypoxie – könnte darin zu bestehen, die Verfügbarkeit von Sauerstoff in den einzelnen Körperregionen zu erhöhen und sicherzustellen (123). Weitere wichtige Bedeutung des IL-6 in Hypoxie scheint dessen Einfluss auf die Höhenkrankheit zu sein, dessen Co-stimulierenden Effekt auf die EPO-Produktion und seine Funktion als Mediator für die Angiogenese (123).

1.8. Ziele der Studie – Fragestellung

Training in der Höhe ist wie schon in der Einleitung besprochen mit vielen Veränderungen im Organismus verbunden, sei es bei ausdauertrainierten Athleten oder auch Freizeitsportlern. In der Regel besteht das Ziel des Höhentrainings darin, durch die veränderte Belastungssituation mit verringerter Sauerstoffverfügbarkeit die Ausdauerleistung im Flachland zu verbessern.

Ein wichtiger Aspekt bei der Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit ist die Wahl der Energiesubstrate. So ist zum Beispiel der Ausdauerathlet im Mittel- bis Langdistanzbereich darauf bedacht, seine Fettstoffwechselkapazität zu steigern, da es ihm die angesprochenen Vorteile der Fette bei deren Verbrennung auf energetischer Ebene und aufgrund der größeren Speicherkapazität im Körper ermöglichen, die Wettkampfleistung über einen größeren Zeitraum hinweg auf einem hohen Niveau zu halten. Kohlenhydrate spielen für ihn dagegen nur eine untergeordnete Rolle, da diese eher für die kurzzeitige hohe Belastung von Bedeutung sind. Der Athlet kann bei langen Strecken, wie zum Beispiel dem Marathon, dann unter einer höheren Kohlenhydratoxidation leiden, da sie ihm nur eine zeitlich begrenzte Höchstleistung ermöglichen. Im Gegensatz dazu steht der Mittelstreckenläufer. Dieser kann von der höheren Kohlenhydratoxidation profitieren, da deren Nutzung für gewisse Zeit eine höhere Belastungsintensität erlauben. Der Mittelstreckenläufer ist nicht in dem Maße wie der Ausdauerathlet auf die langandauernde Fettverbrennung angewiesen.

Ziel unserer Studie ist es nun zu klären, ob eine Veränderung der Fettutilisation bei einer unter akuter normobarer Hypoxie (15,5% O₂ entsprechend 2500m über NN) absolvierten moderaten Ausdauerbelastung gegenüber einer im Flachland absolvierten nachzuweisen ist.

Den intramyozellulären Fettspeichern wurde durch deren Lokalisation in den Myozyten der arbeitenden Muskulatur und den damit verbundenen Vorteilen bei

Einleitung

Belastungssituationen in der letzten Zeit immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt und inzwischen eine wichtige Rolle bei Belastung zugeschrieben.

Eine weiteres Ziel der Studie ist es herauszufinden, ob sich durch die normobare Hypoxie eine modifizierte belastungsassoziierte Beanspruchung der myozellulären Fettspeicher beobachten lässt.

2. Methodik

2.1. Probanden

Insgesamt wurden für diese Studie 8 männliche Mittel- und Langstreckenläufer herangezogen. Allerdings musste ein Proband wegen Erschöpfung im Hypoxie-Teil der Studie nach 1¼ Stunden aufgeben und wird deshalb bei der Datenerhebung nicht mit einbezogen. Die Daten der Studie beziehen sich also demnach nur auf die 7 Probanden, welche den Versuch vollständig beendet haben.

Probanden für diese Studie erfüllen folgende Kriterien:

Die folgende Tabelle (Tabelle 1) gibt die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie wieder, welche zur Probandenauswahl herangezogen wurden:

<p>Einschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 18 und 45 Jahren • BMI von 18 bis 24 kg/m² • Nichtraucher • Keine Medikamenteneinnahme • Keine Erkrankungen wichtiger Organsysteme • Keine entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen • Regelmäßiges Laufausdauertraining seit mehr als 5 Jahren • Aktueller Trainingsumfang über 5 Trainingseinheiten pro Woche • Komplikationslose Erfahrung mit körperlicher Belastung unter Höhenbedingungen (mindestens 1800m über NN)
<p>Ausschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Abhängigkeiten (Alkohol, andere Drogen, Tabletten) • Hinweise auf Erkrankungen von Lunge, Herzkreislaufsystem, Leber, Verdauungssystem, Niere, Stoffwechsel, Hormonsystem, Blutbildendem System, Psyche, Krampfleiden, bekannte Höhenunverträglichkeit, Metallimplantate im Körper, Platzangst

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien
 BMI (Body Mass Index)
 NN (Normalnull)

Methodik

Die Probanden wurden schriftlich anhand einer Probandeninformation sowie in einem ausführlichen Gespräch über die Studie aufgeklärt und erhielten einen Fragebogen, der vor der Teilnahme an der Studie von den Probanden ausgefüllt wurde.

Die anthropometrischen Daten sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 2) zusammengestellt:

	Probanden (n=7)
Alter in Jahren	31,6 ± 7,5
Trainingsalter in Jahren	11,0 ± 5,4
Größe in cm	174,6 ± 7,5
Gewicht in kg	66,2 ± 7,9
IAS	15,2 ± 1,5
HF_{IAS}	162,2 ± 5,2 (n=6)
Durchschnittlicher Laufumfang im letzten ¼ Jahr in km/Woche	53,6 ± 32,8
Durchschnittliche Trainingsumfang/Woche im letzten ¼ Jahr in h/Woche*	6,9 ± 3,3

Tabelle 2: Anthropometrische Daten

IAS (individuelle anaerobe Schwelle)

HF_{IAS} (Herzfrequenz an der individuellen anaeroben Schwelle)

* inklusive nicht laufspezifischen Belastungen

Zudem wurden sie ausführlich über das Ziel und den Verlauf der Studie und aufgeklärt. Alle Probanden gaben anschließend ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen hat ihr Einverständnis zur Durchführung und dem Ablauf der Studie erteilt.

2.2. Studiendesign

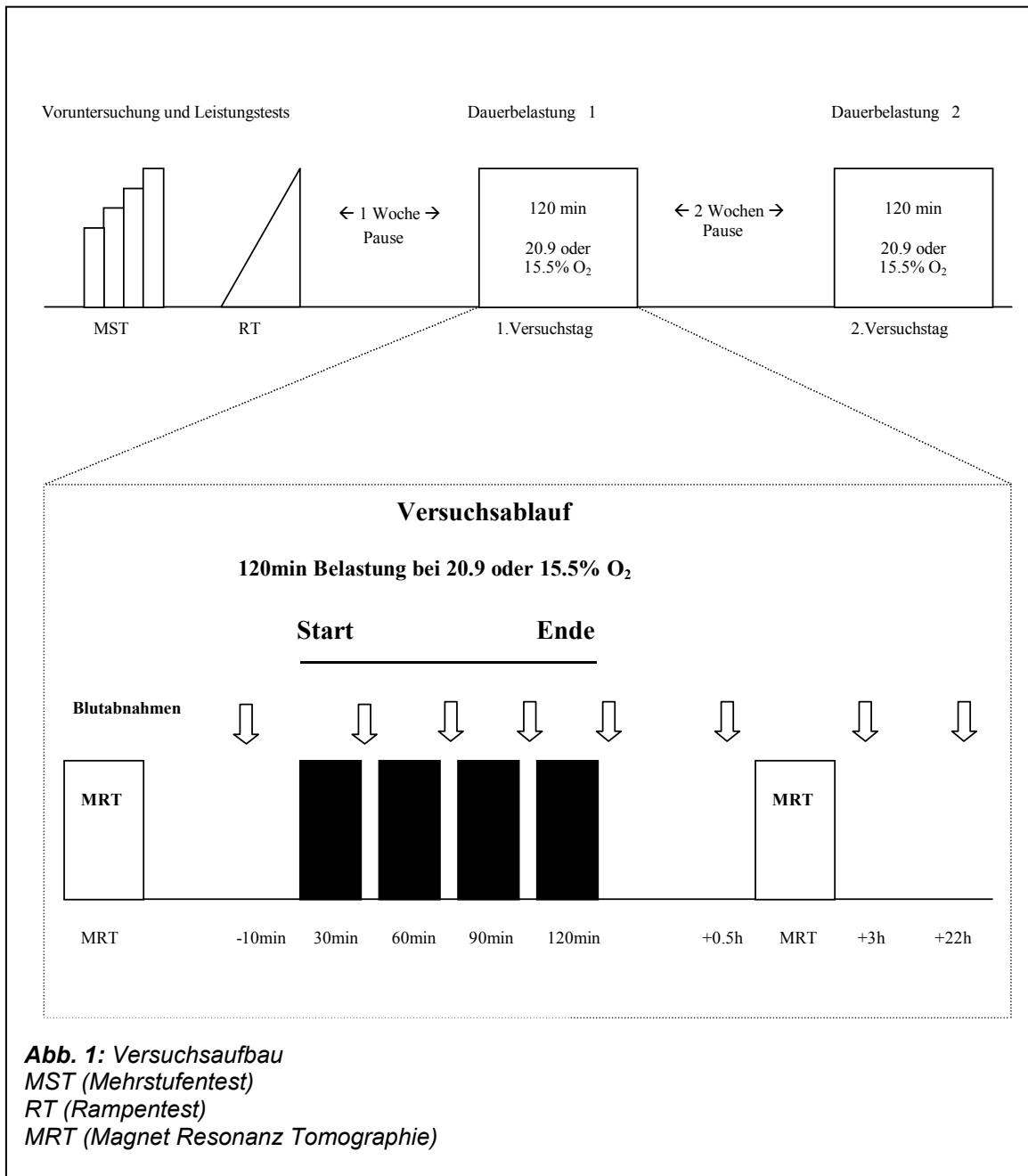
2.2.1. Voruntersuchung

Die Probanden wurden jeweils eine Woche vor den zwei Versuchsteilen ausführlich körperlich voruntersucht (zusätzlich erfolgte ein Ruhe-EKG). Es wurde erst ein Mehrstufentest auf dem Laufband (Saturn Firma Hp Cosmos, Traunstein) im vollklimatisierten Labor unter Flachlandbedingungen (Temperatur $21\pm 1^\circ\text{C}$, Luftfeuchtigkeit $50\pm 5\%$) durchgeführt. Dabei wurde bei einer Laufbandsteigung von 1% und einer Anfangsgeschwindigkeit von 6 km/h begonnen und in 3 Minuten-Abständen die Laufgeschwindigkeit um jeweils 2 km/h gesteigert, bis die Belastung nach subjektiver Erschöpfung der Probanden abgebrochen wurde. Zwischen jeder Steigerung wurde über das hyperämisierte Ohrläppchen Blut abgenommen, um den Laktatverlauf zu ermitteln. Während des Tests wurde die Herzfrequenz über den Pulsmesser Accurex (Polar, Büttelborn) registriert und Probanden mittels EKG (Sirecust 1260, Siemens) überwacht. Der Mehrstufentest diente der Bestimmung der Laufgeschwindigkeit an der Dauerleistungsgrenze (IAS/Individuelle Anaerobe Schwelle) über die dann wiederum die Laufgeschwindigkeit im Versuch individuell ermittelt wurde.

Am folgenden Tag wurde dann ein Rampentest auf dem Laufband (Quasar Firma HP Cosmos, Traunstein) durchgeführt. Bei diesem Test wurde bei einer Laufbandsteigung von 1% und einer Laufbandgeschwindigkeit von 8 km/h begonnen und alle 30 Sekunden die Geschwindigkeit um 1 km/h erhöht, bis diese nicht mehr absolviert werden konnte. Während des Tests wurden die Atemgase über eine Spirometriemaske kontinuierlich am Analysegerät (OxyconBeta Pulmokard GmbH, Deutschland) gemessen, um die maximale Sauerstoffaufnahme Kapazität (VO_2max) zu ermitteln.

2.2.2. Hauptversuch

Den zeitlichen Ablauf des Versuches verdeutlicht die Abbildung 1:



Am Tag vor den Versuchen durften die Probanden kein Training oder sonstige anstrengende körperliche Belastungen absolvieren und 2 Tage vor dem Versuch durfte nur ein Training unter moderaten Bedingungen (langsamer Dauerlauf bis maximal 60 Minuten) absolviert werden.

Methodik

Am Morgen der beiden Hauptversuche erschienen die Probanden nüchtern (letzte Nahrungsaufnahme am Vorabend, spätestens 23:00 Uhr) zur Kernspinuntersuchung und erhielten hier ein standardisiertes Frühstück (2 Brötchen [jeweils ca. 50g] und Mineralwasser ad libidum).

Die beiden Hauptversuche wurden im Abstand von 2 Wochen durchgeführt, wobei die Zuordnung, ob erst in Normoxie oder Hypoxie gelaufen wird, in zufälliger Weise getroffen wurde. Pro Versuch liefen die Probanden 120 Minuten auf dem Laufband (Saturn Firma HP Cosmos, Traunstein) bei einer Laufbandgeschwindigkeit, die 70% der Laufgeschwindigkeit an der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) entspricht. Die Laufbandsteigung betrug wie auch bei den Voruntersuchungen 1%.

In Normoxie liefen die Probanden bei einem Sauerstoffgehalt von 20,9%, unter Hypoxie liefen die Probanden bei einem Sauerstoffgehalt von 15,5% was in etwa einer Höhe von 2500m über NN entspricht. Die Probanden wurden jeweils 10 Minuten vor Versuchsbeginn dem jeweiligen Gasgemisch ausgesetzt. Die Aufbereitung des Gasgemisches erfolgte über 2 Hypoxiegeneratoren (Hypoxic Room System, Firma Hypoxico, Traunstein) und wurde den Probanden über eine Spirometriemaske zugeführt.

Über die Spirometriemaske erfolgte zudem die kontinuierliche breath-by-breath-Messung und die Überwachung der respiratorischen Größen in Ein- und Ausatemluft. Außerdem wurde die Herz- und Atemfrequenz sowie die pulsoxymetrische O₂- Sättigung über das Gerät Sirecust 1260 (Firma Siemens, Deutschland) überwacht und aufgezeichnet.

Nach 30, 60 und 90 Minuten wurden den Probanden Blut abgenommen und zudem über auftretende Beschwerden (Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, weitere) während der Belastung befragt.

Nach Beendigung der jeweiligen Belastung und den erforderlichen Untersuchungen erfolgte die erneute Kernspinuntersuchung der Probanden.

2.2.3. Hypoxie

Die Probanden liefen im Hypoxie-Teil der Studie bei einem Sauerstoffgehalt von 15,5% O₂, was einer Höhe von etwa 2500m über NN entspricht. Das Gasgemisch wurde über einen Hypoxiegenerator (Hypoxico Room System) der Firma Hypoxico (Traunstein) aufbereitet, welches nach dem Stickstoffdilutionsprinzip arbeitet. Die mit dem reduzierten Anteil an O₂ erzeugte Luft wurde dann über einen Douglassack, welcher als Zwischenspeicher dient, den Probanden über ein T-Stück an der dicht sitzenden Spirometriemaske zugeführt. An dieser Maske fand dann auch die breath-by-breath-Messung der Atemgase statt.

2.2.4. Spirometrie

Durch die Spirometrieanlage Oxycon-alpha der Firma Jaeger wurde die Spirometrie im offenen System durchgeführt. Die Probanden trugen dabei während der gesamten Belastung im Versuch eine dicht sitzende Spirometriemaske, an deren Öffnung das Flowmeter befestigt war. An diesem Flowmeter erfolgte dann die Zufuhr der Inspirationsluft (20,9% oder 15,5% O₂-Gehalt) über ein fixiertes T-Ventil. Die Ermittlung bzw. Errechnung der ventilatorischen Größen die gemessen werden sollten (VO₂, VCO₂, Atemminutenvolumen und respiratorischer Quotient), wurden anhand des breath-by-breath-Modus vorgenommen.

2.2.5. Blutabnahmen

Vor Beginn des Versuchs wurde jedem Proband am Unterarm eine Venenverweilkanüle für die Blutabnahmen gelegt. Die Blutabnahmen aus der Venenverweilkanüle erfolgten vor, während (30, 60 und 90 Minuten), am Ende, 30 Minuten nach und 3 Stunden nach Beendigung der Belastung. Die 24-Stundenabnahme erfolgte über die Einmalpunktion einer Vene in der Ellenbeuge. Insgesamt wurden etwa 190ml pro Versuchsteil abgenommen. Vor, während und nach der Belastung wurden zusätzliche kapilläre Blutabnahmen aus dem zuvor hyperämisierten Ohrläppchen entnommen, die dann sofort der Blutgasanalyse (Gerät phox Firma Oxycon/Pulmokard) und der

Methodik

Laktatbestimmung (Gerät Ebio plus Firma Eppendorf; Deutschland) zugeführt wurden. Welche Parameter an welchen Zeitpunkten abgenommen wurden, zeigt folgende Tabelle (Tabelle 4):

Abnahmezeit	0min. (Beginn)	30min.	60min.	90min.	120min. (Ende)	+0,5h	+3h	+22h
BB (EDTA)	2ml		2ml		2ml	2ml	2ml	2ml
NEFA (Glyzerol FFA) +Glukose	2ml	2ml	2ml	2ml	2ml	2ml	2ml	
Kortisol (0,5) STH (0,5) Insulin (0,5) 1ml (Labor*) 3x0,5 Serum	9ml	5ml	9ml	5ml	9ml	9ml	9ml	5ml
Katecholamine	9ml		9ml		9ml	9ml	9ml	
Plasma (EDTA) 6x0,5	9ml				9ml		9ml	9ml
Hep-Plasma 3x0,5	5ml				5ml	5ml	5ml	5ml
Insgesamt abgenommene Menge	36ml	7ml	22ml	7ml	36ml	27ml	36ml	21ml

Tabelle 3: Blutabnahmetabelle

BB (Blutbild); EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure); NEFA (non esterified fatty acid); FFA (free fatty acid); STH (somatotropes Hormon); Hep-Plasma (heparinisiertes Plasma)

*= jeder Zeitpunkt: CK, Harnsäure, sowie bei 0,+3h und +22h jeweils zusätzlich Harnstoff und CRP

2.3. Ermittelte Parameter

2.3.1. Subjektive Belastung

Zu Beginn und an den halbstündigen Abnahmezeitpunkten wurden die Probanden nach ihren körperlichen Beschwerden (Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, weitere) durch die Belastung befragt. Beschwerdeausmaß zwischen 0 und 10 (keine bis sehr starke).

Zusätzlich wurden die Probanden mit Hilfe der Borg-Skala über das Belastungsempfinden (allgemeine, respiratorische und muskuläre Beanspruchung) befragt. Belastungsempfinden zwischen 1 und 15 (keine bis sehr starke). Über die Erhebung des Beschwerdeausmaßes und der Borgskala gibt Tabelle 3 Auskunft:

Beschwerdescore	Beurteilung von 1-10 (keine – starke Beschwerden) Erhobene Parameter: <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerz • Schwindel • Übelkeit Des Weiteren wurden die Probanden über zusätzliche Beschwerden befragt.
Borgskala	Beurteilung von 1-15 (keine – starke Beanspruchung) Erhobene Parameter: <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Beanspruchung • Respiratorische Beanspruchung • Muskuläre Beanspruchung

Tabelle 4: Beschwerdescore und Borgskala

2.3.2. Gewicht

Vor und nach dem Belastungsversuch wurden die Probanden unter gleichen Bedingungen (ohne Schuhe, Hemd, Hose, EKG-Kabel usw.) gewogen.

Falls ein Proband während des Versuchs Urin lassen musste, wurde dieser aufbewahrt bis zum Ende der Belastung, danach gewogen und mit dem Endgewicht verrechnet.

2.3.3. Herzfrequenz-, Laktat- und Blutgasbestimmung

Während des Versuchs wurde bei den Probanden mittels EKG-Gerät und Pulsuhr (Firma Polar, Deutschland) die Herzfrequenz gemessen.

Über das hyperämisierte Ohrläppchen wurde mit Hilfe von Glaskapilletten die erforderliche Blutmenge für die Blutgasbestimmung und für die Laktatkonzentrationsbestimmung abgenommen (Abnahmezeitpunkte siehe Tabelle 4). Für die Bestimmung der Laktatkonzentration wurden die 20 μ l Kapillarblut in ein mit 1000 μ l Systemlösung gefülltes Eppendorf-Reaktionsgefäß gegeben und das ganze gemischt. Nach der Hämolyse der Lösung wird sie nasschemisch mit einer enzymatischen Methode am Laktatgerät (Ebio plus Firma Eppendorf; Deutschland) bestimmt.

Die Blutgase (pO_2 , $SpO_2\%$ und pCO_2), sowie der pH-Wert, der Base Excess, das Bikarbonat und der Hämatokrit wurden dann am Blutgasgerät (phox Firma Oxycon/Pulmokard) automatisch bestimmt.

2.3.4. Bestimmung von IMCL

Die IMCL der Wadenmuskulatur wurden mittels vor und nach dem Belastungsversuch vorgenommenen MR-Untersuchungen jeweils an einem 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (Magnetom Vision; Siemens, Erlangen) in der radiologischen Klinik der Universität Tübingen durchgeführt.

Folgendes Verfahren wurde angewandt:

Bildgebung mit T1-gewichteten Spinechosequenzen zur groben Beurteilung, sowie zur Positionierung des Volumens für die Spektroskopie

Fettselektive Bildgebung von mindestens einer repräsentativen axialen Schicht etwa 10cm unterhalb des Kniegelenkspalts

1H -MR-Spektroskopie (MRS) an mindestens zwei verschiedenen Lokalisationen (Musculus tibialis anterior und Musculus soleus)

Damit war es möglich, die IMCL-Konzentrationen in den Muskeln Tibialis anterior (TA) und Soleus (SOL), der Wadenbeinmuskulatur, zu messen.

2.4. Analytik

Die im Plasma gemessenen Werte (Insulin, Kortisol, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und IL-6) wurden anhand der Empfehlung von Dill & Costill (1974) für Plasmaverschiebungen korrigiert. Die Werte für NEFA, Glycerol und Glucose wurden nicht korrigiert, da diese Werte halbstündlich erhoben wurden und daher bei der 30 und 90 Minutenabnahme keine Korrektur möglich gewesen wäre.

2.4.1. Bestimmung von FFS, Glycerol und Glucose

Zu den in Tabelle 4 gezeigten Zeitpunkten wurde Blut abgenommen und in der Laborroutine des Zentrallabors der Universität Tübingen (Hitachi 717, Firma Boehringer, Deutschland) bestimmt.

2.4.2. Bestimmung von Insulin, Kortisol und Katecholaminen

Wie auch die Bestimmung der FFS, des Glycerols und der Glucose, wurden das Insulin, das Kortisol und die Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) im Zentrallabor mittels Routineverfahren der Universität Tübingen bestimmt.

2.4.3. Bestimmung von IL-6

Das Interleukin 6 (IL-6) wurde mit einer quantitativen Sandwich Enzym-Immunotechnik untersucht. Dabei werden für IL-6 spezifische monoklonale Antikörper auf einer Mikroplatte in einem Gefäß beschichtet. Der Standard und die Probe wurden in das Gefäß gegeben, dadurch band sich das vorhandene IL-6 an die festgesetzten Antikörper. Nachdem alle ungebundenen Substanzen ausgewaschen wurden, wurde ein für IL-6 spezifischer enzymgebundener polyklonaler Antikörper dem Gefäß zugesetzt. Daraufhin wurde erneut ausgewaschen, wobei alles ungebundene Antikörper-Enzym Reagenz entfernt wurde. Eine Substratlösung wurde anschließend dem Gefäß beigefügt, es

resultierte eine Farbentwicklung, welche proportional zu der Menge an gebundenen IL-6 war. Danach wurde die Intensität der Farbe gemessen (Quantikine; Human IL 6 Immunoassay {R&D Systems, Inc., MN USA}).

2.5. Datenverarbeitung und Statistik

Die Statistik und die Daten wurden auf einem PC (Pentium III/Centrino) verarbeitet.

Für die Darstellungen, die Grafiken und Statistiken wurden folgende Programme benutzt: Microsoft Windows 2000 und XP, Microsoft Word 2000, Reference Manager 10, Microsoft Excel 2000, Origin Version 7.0383 (OriginLab Corporation MA, USA) und JMP Version 4.0.0 (SAS Institute Inc., Cary NC., USA) für Windows.

Die Statistik wurde ausschließlich auf JMP 4.0.0 (SAS Institute., Cary NC., USA) für Windows durchgeführt.

Für jeden gemessenen Wert wurden alle wichtigen statistischen Kennwerte berechnet. Hierzu gehören die Mediananalyse, Quartilenberechnung, Mean, Confidence Intervall 95% und 99% sowie der Wilcoxon-Signed-Rank-Test. Signifikanzunterschiede wurden mit dem Wilcoxon-Signed-Rank-Test geprüft. Die Veränderungen der einzelnen Parameter im Verlauf wurden mit Hilfe der Bonferoni-Irrtumswahrscheinlichkeit im Wilcoxon-Signed-Rank-Test berechnet. Dabei reduziert sich die Irrtumswahrscheinlichkeit in 0,005-Schritten pro Messzeitpunkt ($p < 0,05 - 0,005 \times \text{Messzeitpunkte}$), mit Ausnahme des Anfangswertes und des zu letzt gemessenen Wertes.

In den Abbildungen werden zu jedem Messzeitpunkt sowohl die Hypoxie- als auch die Normoxie-Werte als Median dargestellt, in Form eines Balken- oder Verlaufdiagramms. Zu jedem Abnahmezeitpunkt ist die 25% und 75%-Quartile mitangezeigt. Bei signifikanten Unterschieden zwischen Hypoxie und Normoxie ist zum zugehörigen Abnahmezeitpunkt zusätzlich ein Box-Plot-Diagramm der Einzelwertstreuung zur Verdeutlichung ergänzt.

Methodik

Für die Grafiken, Tabellen und Abbildungen wurden die Programme Microsoft Excel 2000, Microsoft Word 2000 und Origin 7 der Firma OriginLab Corporation benutzt.

3. Ergebnisse

3.1. Subjektive Belastung und Beschwerdescore

Die Belastungsparameter (respiratorische und muskuläre Belastung, sowie allgemeine Beanspruchung), änderten sich im Verlauf der Belastung deutlich. Das von den Probanden persönlich beurteilte allgemeine Belastungsempfinden stieg im Verlauf des Versuchs merklich an, blieb auch in der Erholungsphase von 10 Minuten erhalten und neigte in Hypoxie zu höheren Werten. Die muskuläre Ermüdung wurde von den Probanden im Verlauf der Belastung ebenfalls deutlich empfunden und auch hier zeigten sich in Hypoxie gesteigerte Ermüdungserscheinungen mit höheren Werten. Beide Anstiege verliefen aber zu keinem der Zeitpunkte signifikant anders als in Hypoxie.

Die empfundene Beanspruchung der Atmung stieg im Verlauf der Belastung schnell an. Besonders in Hypoxie zeigte sich ein schnellerer und deutlicherer Anstieg, der dann auch in der Befragung nach 90 Minuten signifikant verlief mit $p < 0,035$ ($n=7$).

Im Verlauf der Belastung wurden in Hypoxie wie auch in Normoxie keine Beschwerden in Form von Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel oder weitere Beschwerden angegeben. Die Medianwerte lagen zu allen Zeitpunkten bei 1 (keine Beschwerden).

Ergebnisse

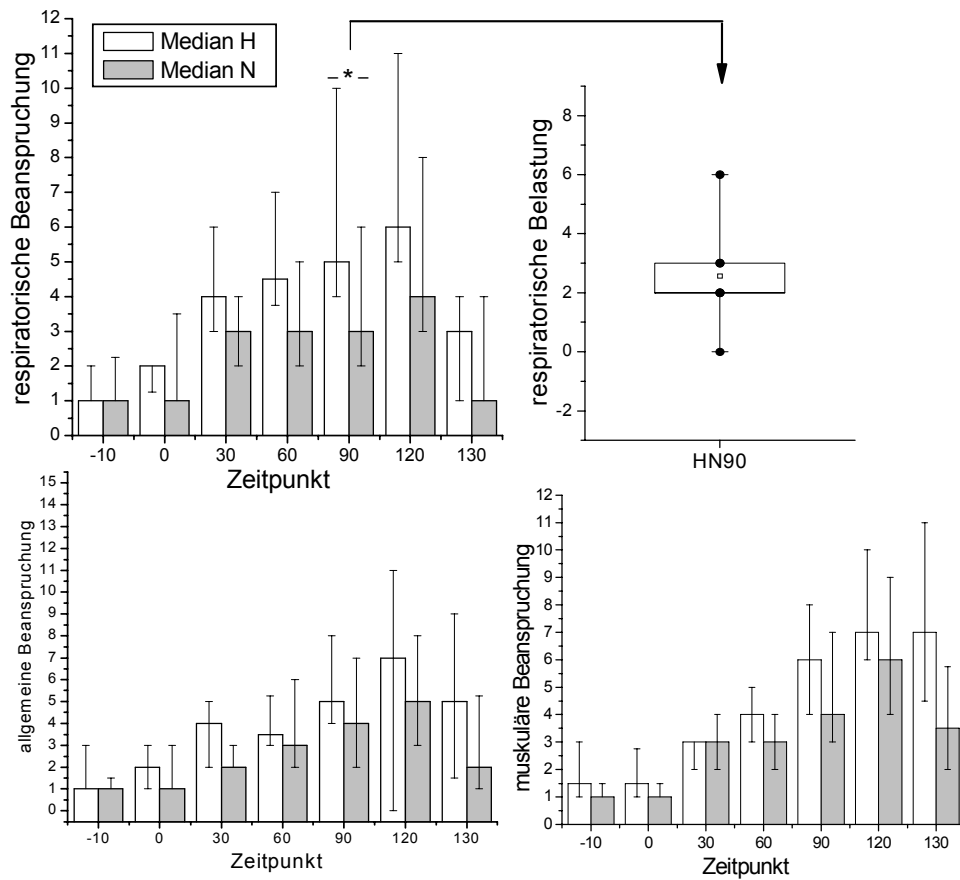


Abb. 2: Ergebnisse der Borg-Skala, Werte als median±quartilen von 1 bis 15 [keine – starke Beanspruchung] ($n=7$, außer $n_{-10}=6$, $n_{H0}=4$, $n_{N0}=6$, $n_{H60}=6$, $n_{H130}=5$ und $n_{N130}=4$); -- signifikanter Unterschied zur Normoxie ($p<0,05$), H(Hypoxie), N(Normoxie). **Oben:** die respiratorische Belastung, **Unten links:** die allgemeine Beanspruchung und **Unten rechts:** die muskuläre Beanspruchung.

Ergebnisse

3.2. Gewicht

Das Durchschnittsgewicht der Probanden betrug vor dem Hypoxie-Teil der Studie 66,43kg, direkt nach der Belastung 2,05kg weniger (Individuelle Gewichtsreduktion von 1,2 – 2,7 kg, Median -2,05kg).

In der Normoxie betrug das Durchschnittsgewicht vor Versuchbeginn 65,96kg, danach 1,85kg weniger (Individuelle Abnahme des Gewichts zwischen 0,8 – 2,1 kg, Median 1,85 kg). Zu beiden Bedingungen (Hypoxie/Normoxie) kam es zu einem signifikanten Gewichtsabfall mit $p < 0,05$. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie feststellen.

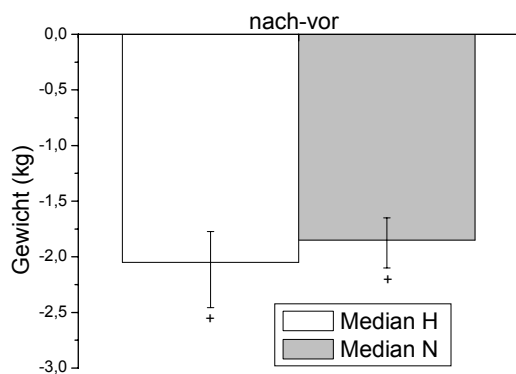


Abb. 3: Gewichtsveränderungen, Werte als $\text{median} \pm \text{quartilen}$ in kg ($n=7$).
+ signifikanter Unterschied im Verlauf ($p < 0,05$), H(Hypoxie), N(Normoxie).

3.3. Harnstoff, Kreatinkinase und Harnsäure

Der Harnstoff stieg im Versuch nach 5 Stunden deutlich an, in Hypoxie wie auch in Normoxie. Der Verlauf war dabei jeweils signifikant mit $p < 0,05$. Nach 24 Stunden sanken die Werte in Normoxie und in Hypoxie wieder.

Es fand sich kein Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie.

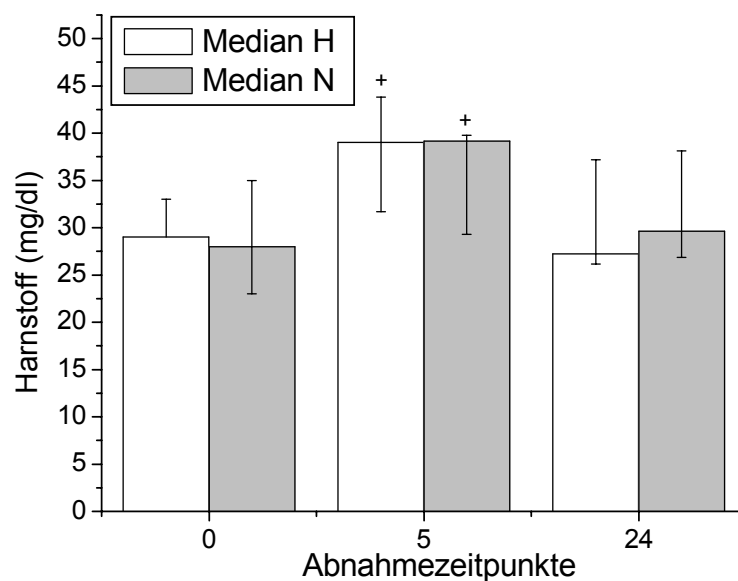


Abb. 4: Harnstoffkonzentrationen, Werte als median \pm quartilen in mg/dl ($n=7$). + signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). H(Hypoxie), N(Normoxie).

Die CK stieg in Folge der Belastung kontinuierlich und signifikant und blieb auch nach Belastungsende in Hypoxie und in Normoxie erhöht (jeweils $p < 0,04$). Die Werte hatten bezüglich Hypoxie und Normoxie keine großen Unterschiede und sanken nach 24 Stunden wieder. Es zeigten sich insgesamt große interindividuelle Unterschiede.

Ergebnisse

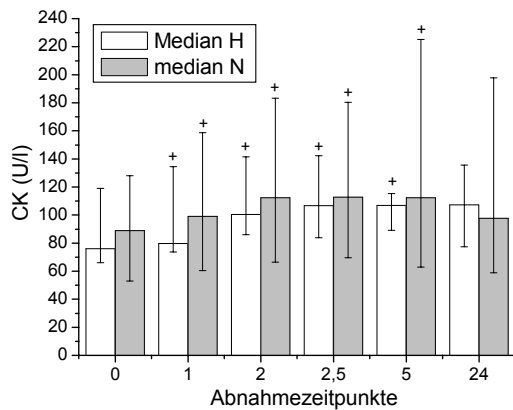


Abb. 5: Kreatinkinasekonzentrationen, Werte als median±quartilen in U/l (n=7). + signifikanter Unterschied im Verlauf ($p < 0,04$), H(Hypoxie), N(Normoxie).

Auch bei der Harnsäure fand sich ein kontinuierlicher Anstieg. Der Anstieg war Hypoxie wie auch in Normoxie. Ein Maximum fand sich 3 Stunden nach Belastung. Bei der 2-Stunden-Abnahme (entspricht Belastungsende) stellte sich ein signifikant stärkerer Anstieg der Harnsäure in Hypoxie im Vergleich zur Normoxie heraus (jeweils $p < 0,04$).

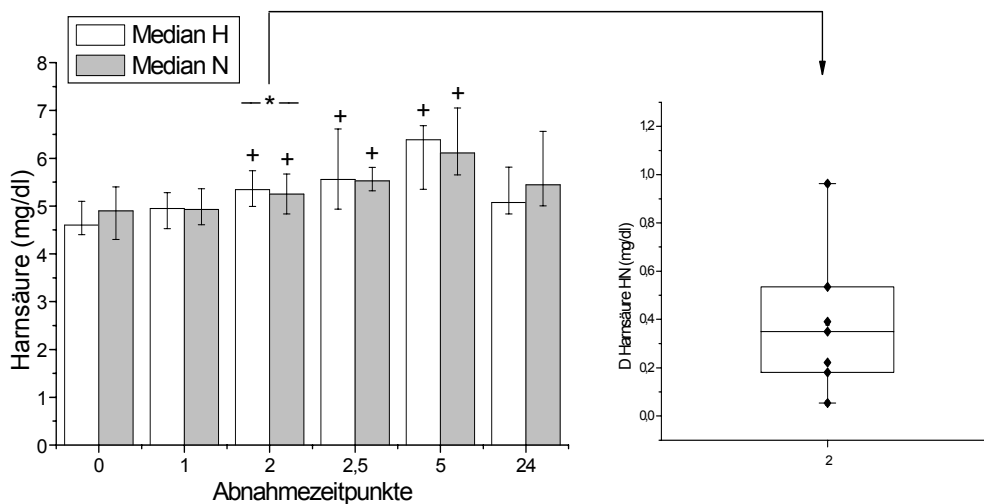


Abb. 6: Harnsäurekonzentrationen
Links die Harnsäurekonzentrationen, Werte als median±quartilen in U/l (n=7, außer $n_{H1}=6$). +signifikanter Unterschied im Verlauf ($p < 0,04$); --- signifikanter Unterschied zur Normoxie ($p < 0,04$), H(Hypoxie), N(Normoxie). **Rechts** der Box-Plot des signifikanten Unterschieds zur Normoxie zum jeweiligen Zeitpunkt.

Ergebnisse

3.4. Laktat

Laktat erhöhte sich bei Belastung in Hypoxie schnell, in Normoxie stieg das Laktat erst nach 90 Minuten deutlich Belastung an. Nach 30 und 60 Minuten fand sich ein signifikant höherer Anstieg des Laktates in Hypoxie als in Normoxie. Des weiteren fand sich bei der 30-, 60- und 90-Minuten-Abnahme ein signifikanter Anstieg des Laktates im Verlauf in Hypoxie (jeweils $p < 0,035$).

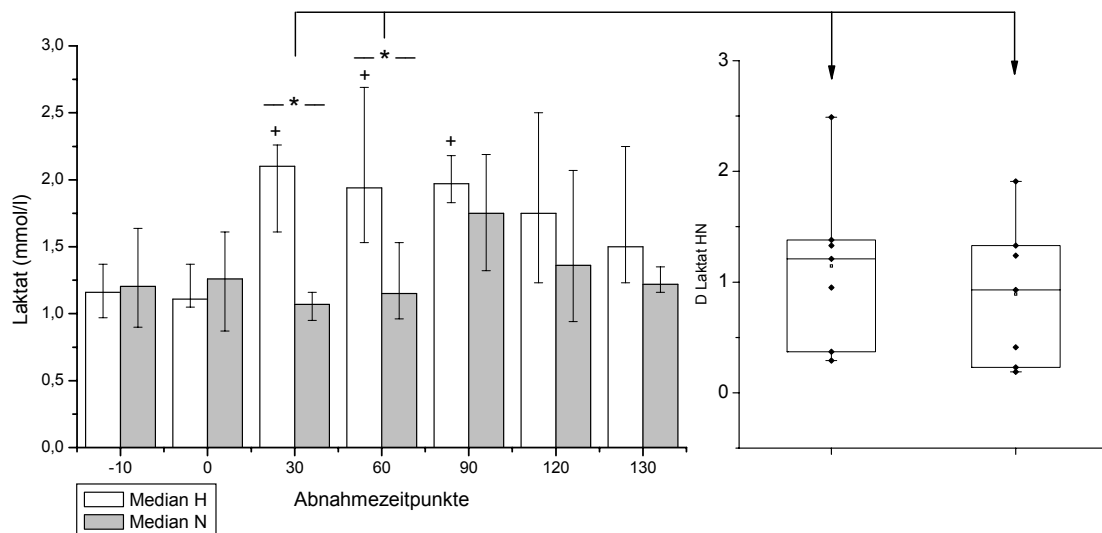


Abb. 7: Laktatkonzentrationen

Links die Laktatkonzentrationen, Werte als $\text{median} \pm \text{quartilen}$ in mmol/l ($n=7$, außer $n_{-10}=6$).
+ signifikanter Unterschied im Verlauf; --- signifikanter Unterschied zur Normoxie; jeweils $p < 0,035$. H(Hypoxie), N(Normoxie), D HN(Delta-Differenz Hypoxie/Normoxie)

Rechts die Box-Plots der signifikanten Unterschiede zur Normoxie zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Ergebnisse

Bei Proband 3 und 7 finden sich höhere Werte des Laktates in Hypoxie als bei den restlichen Probanden.

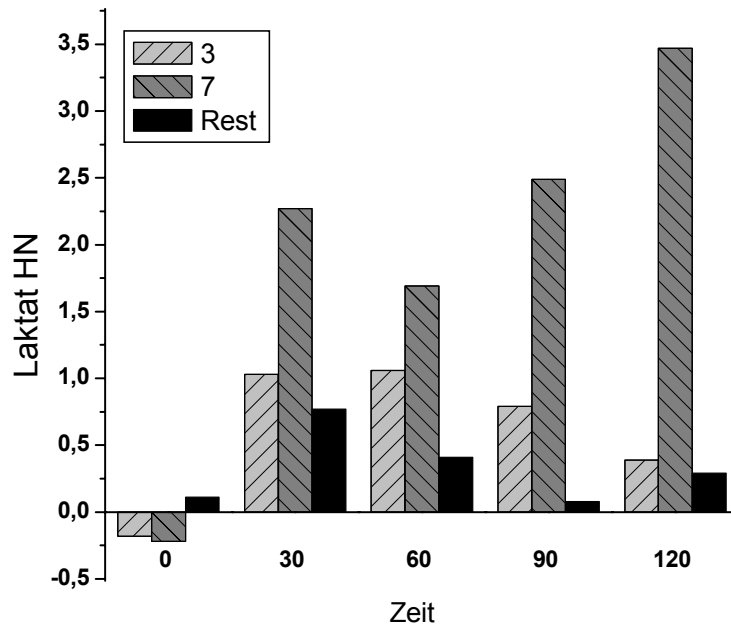


Abb. 8: Laktatverhalten

Differenz HN der Probanden 3 und 7 im Vergleich zu den Medianwerten der restlichen Probanden (1, 2, 4, 5 und 8)

Ergebnisse

3.5. IL- 6

Der Anstieg des IL-6 war sowohl in Hypoxie, als auch in Normoxie nach 1 Stunde Belastung signifikant. Anschließend fällt das IL-6 in Hypoxie signifikant ab, wohingegen es in Normoxie weiterhin signifikant ansteigt (jeweils $p < 0,04$). Nach 24 Stunden sanken die Werte des IL-6 wieder deutlich, annähernd auf ihre Ausgangswerte.

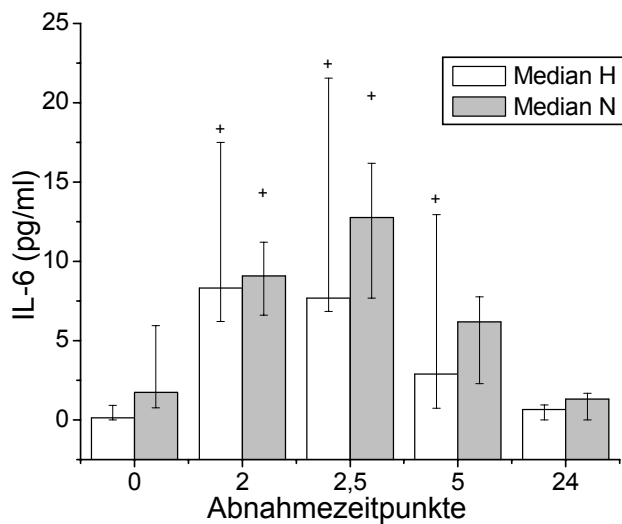


Abb. 9: Links: Konzentrationen von Interleukin 6 (IL-6), Werte als median \pm quartilen in pg/ml ($n=7$, außer $n_{N2,5}=6$ und $n_{H2,5}=6$). + signifikanter Unterschied mit $p < 0,04$. H(Hypoxie), N(Normoxie).

3.6. Blutgase und Spirometrie

3.6.1. Blutgase

Der pO_2 sank unter Hypoxie im Vergleich zur Normoxie deutlich ab, wobei sich ein signifikanter Abfall nach 30, 60, 90 und 120 Minuten feststellen ließ. Dieser stieg auch nach Belastungsende, also bei 130 Minuten, signifikant an. In Hypoxie an sich war der pO_2 signifikant nach 30 und 60 Minuten verändert. Auch in Normoxie sank er im Verlauf der Belastung ab, wenn auch nicht so deutlich wie in Hypoxie. Signifikant war der Abfall nach 60 und 120 Minuten und der Anstieg nach 130 Minuten (jeweils $p < 0,035$).

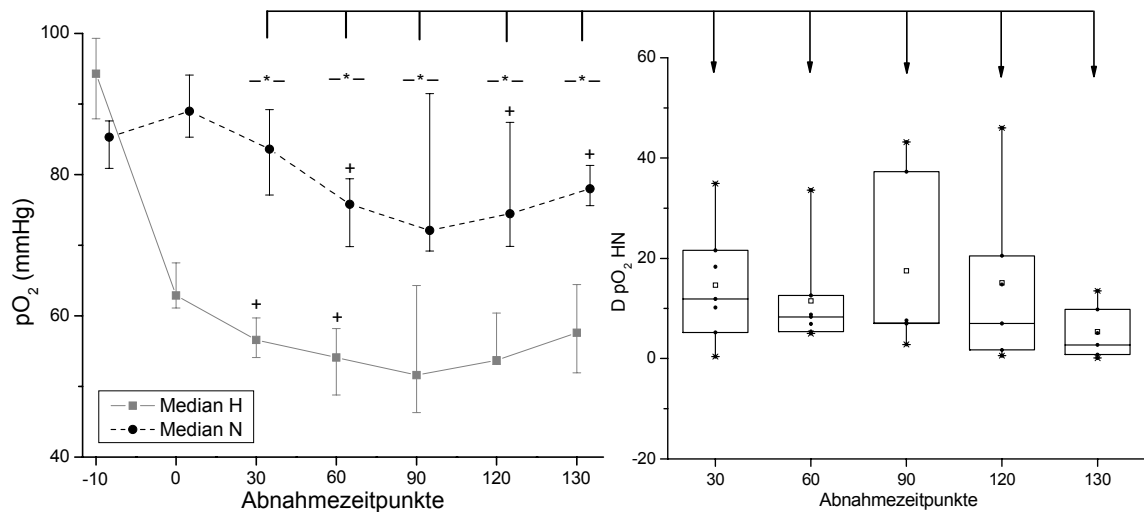


Abb. 10: pO_2 -Konzentrationen, Werte als median±quartilen in mmHg ($n=7$, außer bei n_{H130} , n_{N90} und $n_{N120}=6$). + signifikanter Anstieg/Abfall im Verlauf mit $p < 0,035$. -- signifikanter Unterschied zur Normoxie. H(Hypoxie), N(Normoxie).

Ergebnisse

Der $p\text{CO}_2$ zeigte ebenfalls in Hypoxie deutlich niedrigere Konzentrationen als in Normoxie, wenn auch bei Belastung nicht signifikant unterschiedlich. Erst nach Ende der Belastung stieg der $p\text{CO}_2$ wieder signifikant an. Nach 120 Minuten sank der $p\text{CO}_2$ in Normoxie signifikant und anschließend stieg er bei 130 Minuten wieder signifikant (jeweils $p < 0,035$).

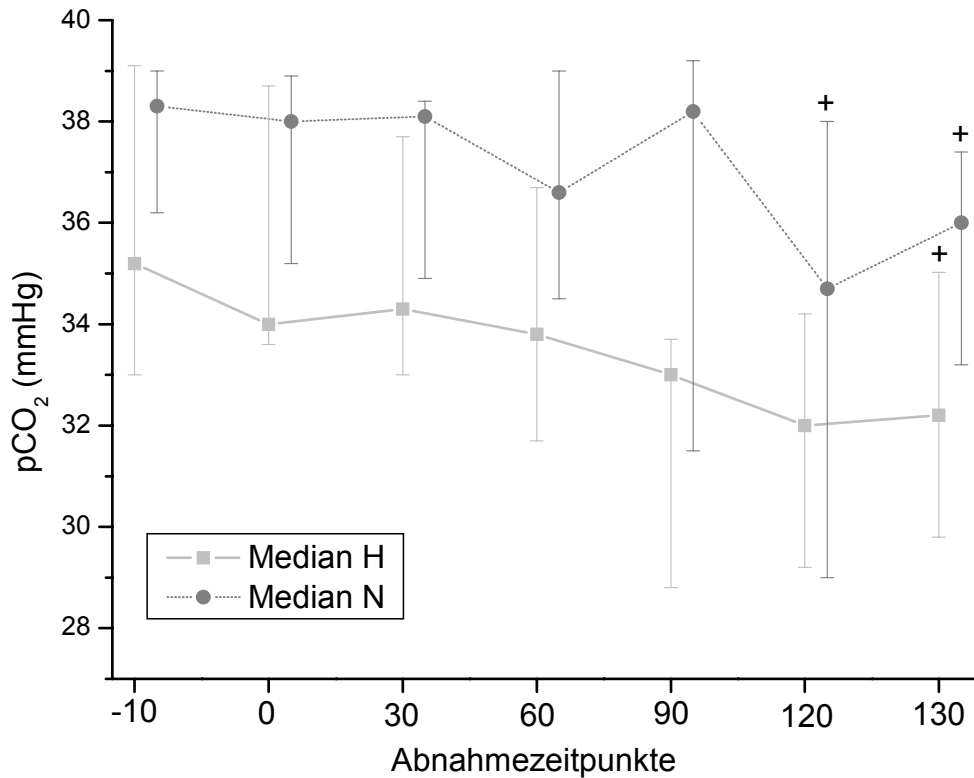


Abb. 11 $p\text{CO}_2$ -Konzentrationen:
Werte als median \pm quartilen in mmHg ($n=7$, außer $n_{H130}=6$). + signifikanter Anstieg/Abfall im Verlauf mit $p < 0,035$. Normoxie. H(Hypoxie), N(Normoxie).

Ergebnisse

Signifikant war der Abfall der Sauerstoffsättigung in Hypoxie nach 30 und 60 Minuten Belastung (jeweils $p < 0,035$, bei $n=6$). In Normoxie fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

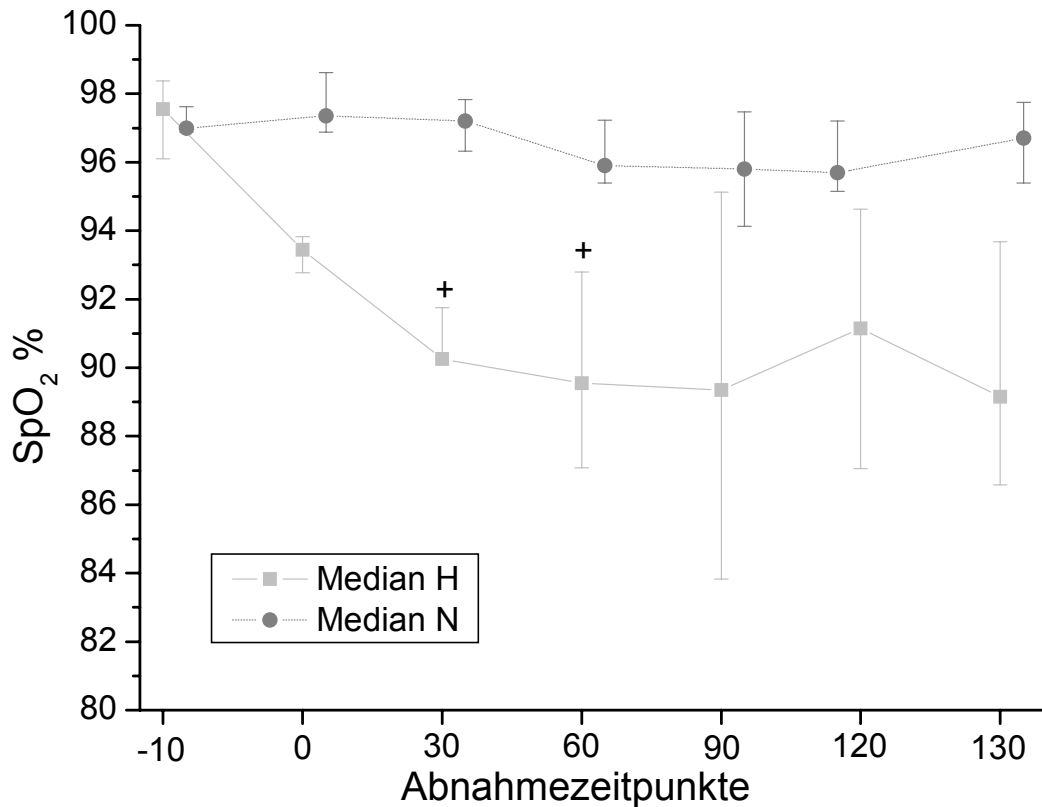


Abb. 12: SpO₂ %:
Werte als median±quartilen in % ($n=6$, außer n_{H130} und $n_{N90}=4$, n_{N120} und $n_{N130}=5$). H(Hypoxie), N(Normoxie).

3.6.2. Ventilationsgrößen und Atemminutenvolumen

Der VCO₂ stieg bei Belastungsbeginn rasch an und erreichte anschließend bei Werten um 2100-2400 eine Plateauphase. Dabei zeigte sich kein großer Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie.

Ergebnisse

Die VO_2 verhielt sich ähnlich der VCO_2 , wobei sich die Werte in Normoxie auf einem höheren Niveau einpendelten als in Hypoxie. Die Werte lagen hier in etwa 200-300 höher.

Die Ventilation erreichte in Hypoxie höhere Frequenzen als in Normoxie. Zu Beginn wie auch zu Belastungsende fand sich eine deutlich niedrigere Atemfrequenz als in der Belastungsphase.

Auch bei diesen Größen fanden sich keine signifikanten Veränderungen.

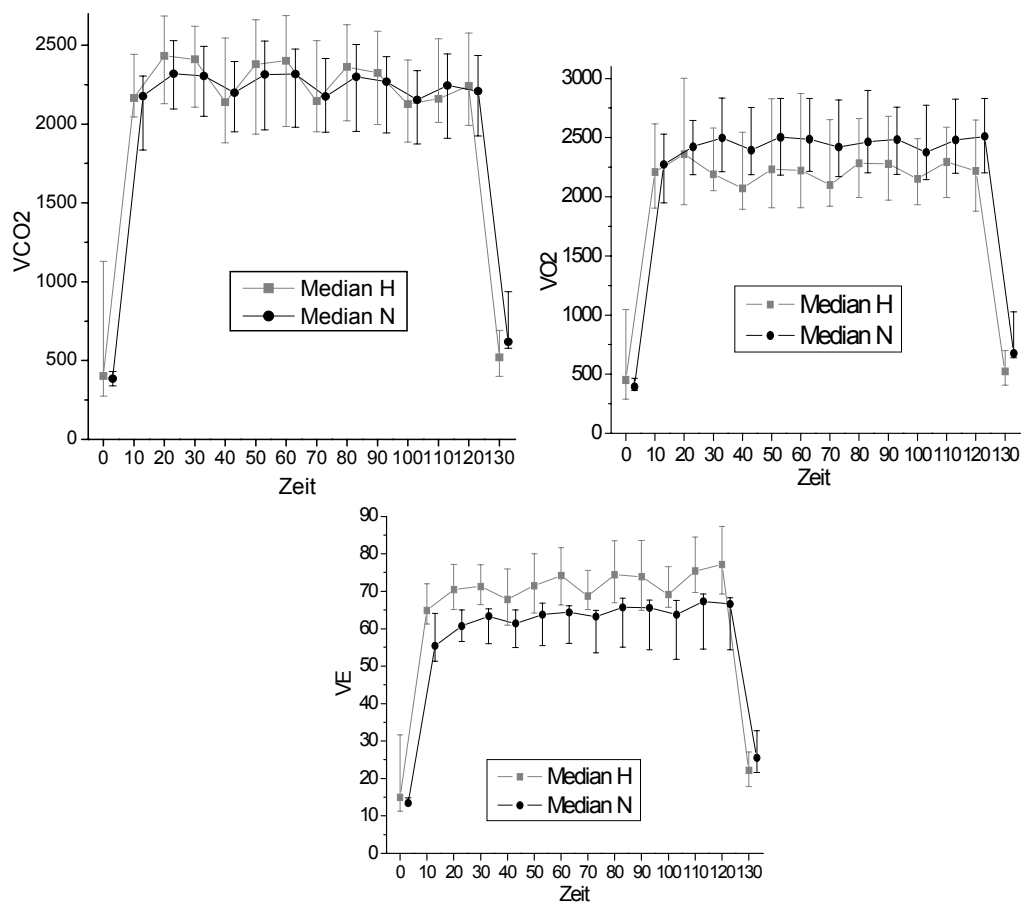


Abb. 13 Ventilationsgrößen:

Werte als median±quartilen ($n=6$, außer bei n_{H0} , n_{H50} und $n_{H60}=4$, bei n_{H40} , n_{H70} und $n_{H130}=5$, sowie bei n_{N0} und $n_{N130}=5$); H(Hypoxie), N(Normoxie) **Oben links:** VCO_2 in ml/min **Oben rechts:** VO_2 in ml/min **Unten:** Ventilation VE in Atemzüge/min.

Ergebnisse

Das Atemminutenvolumen ist bei Proband 3 und 7 über den gesamten Belastungszeitraum hinweg niedriger ausgefallen als die Mediane der restlichen Probanden.

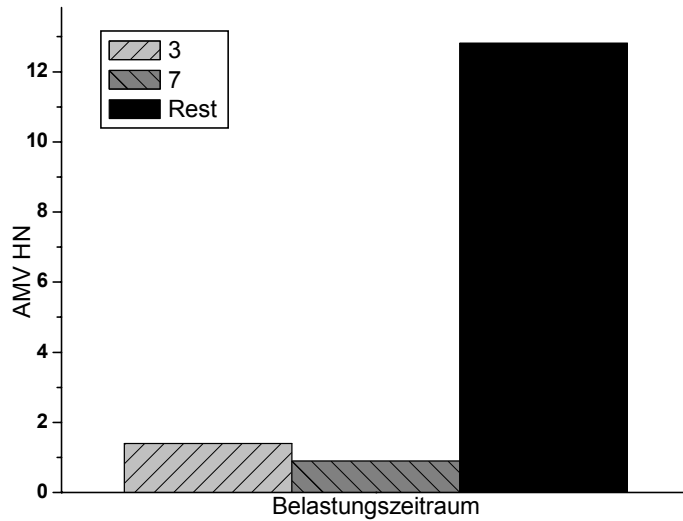


Abb. 14: Atemminutenvolumen

Differenz HN des AMV bei Proband 3 und 7 im Vergleich zu den Medianwerten der restlichen Probanden (1, 2, 4, 5 und 8) über den Belastungszeitraum hinweg

3.6.3. Respiratorischer Quotient

Der respiratorische Quotient (RQ) stieg bereits in Hypoxie nach 10 Minuten auf Werte über 1, die in der zweiten Hälfte der Belastungsperiode wieder etwas absanken, um sich dann im Bereich von 1 blieben. In Normoxie blieb der RQ zu Beginn bei Werten um die 0,95. Nach 30 Minuten Belastung sank dann auch der RQ in Normoxie. Die Werte pendelten sich dann bei Werten um 0,87-0,90 ein und erst nach der Belastung stieg der RQ wieder an.

Insgesamt zeigte sich unter den Probanden eine recht unterschiedliche Reaktion des RQ auf die Belastung. Des weiteren ergaben sich keine signifikanten Verläufe und kein signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie.

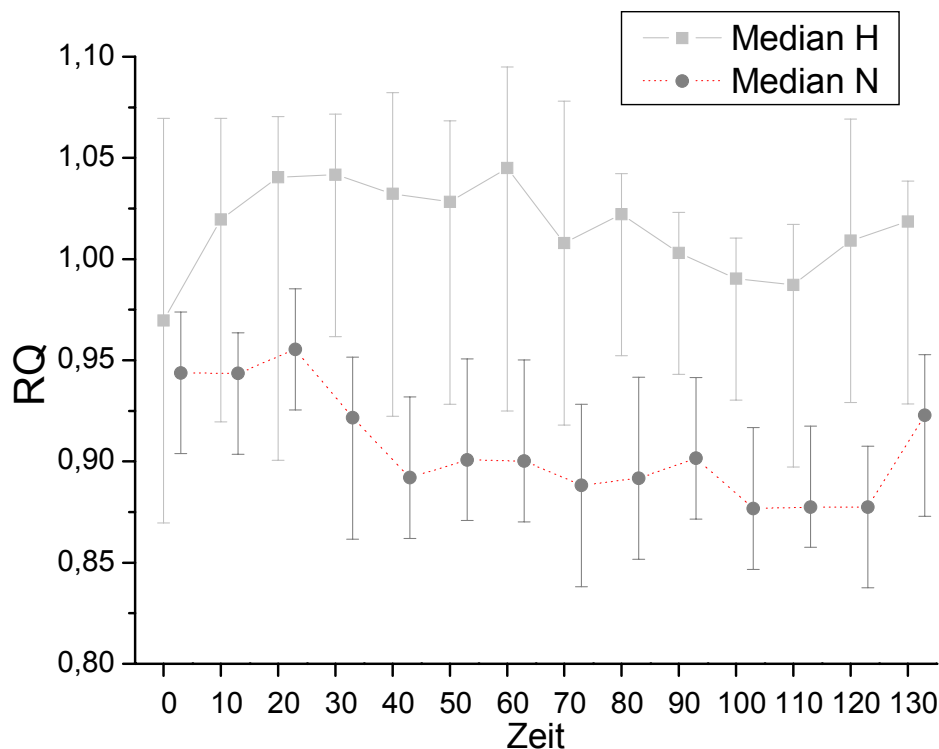


Abb. 15 Respiratorische Quotient, Werte als median±quartilen ($n=6$, außer bei n_{H0} , n_{H50} und $n_{H60}=4$, bei n_{H40} , n_{H70} und $n_{H130}=5$, sowie bei n_{N0} und $n_{N130}=5$); H(Hypoxie), N(Normoxie).

Ergebnisse

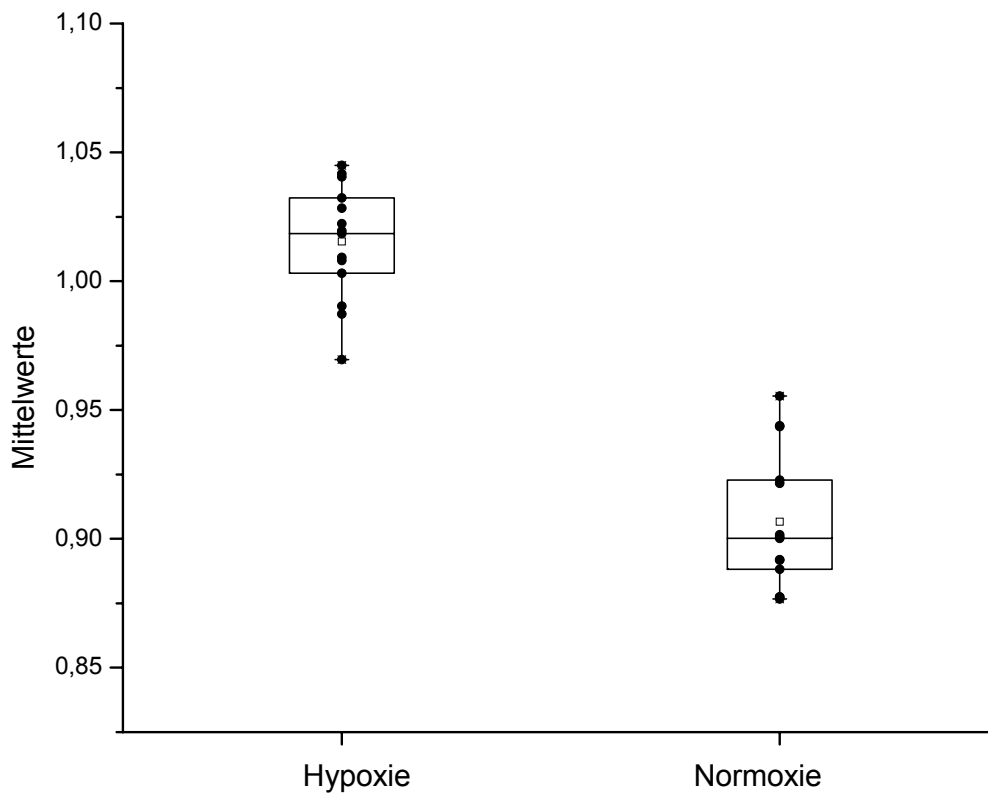


Abb. 16 Vergleich der Mittelwerte von Hypoxie und Normoxie der einzelnen Medianwerte des RQ-Verlaufs von Abb. 13.

3.7. Hormone

3.7.1. Insulin

Das Insulin im Plasma sank zu Beginn der Belastung in Hypoxie als auch in Normoxie signifikant (bei H0.5; H1; H1.5 und H2 und bei N0.5; N1; N1.5 und N2) mit $p < 0,035$. Nach Beendigung der Belastung begann das Insulin wieder langsam zu steigen. Auch dieser Anstieg verlief signifikant (N2.5 und H2.5). Insgesamt schien die Hypoxie zu einem gesteigerten Abfall der Insulinwerte zu führen, wobei der interindividuelle Unterschied recht ausgeprägt war.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen in Hypoxie und denen in Normoxie.

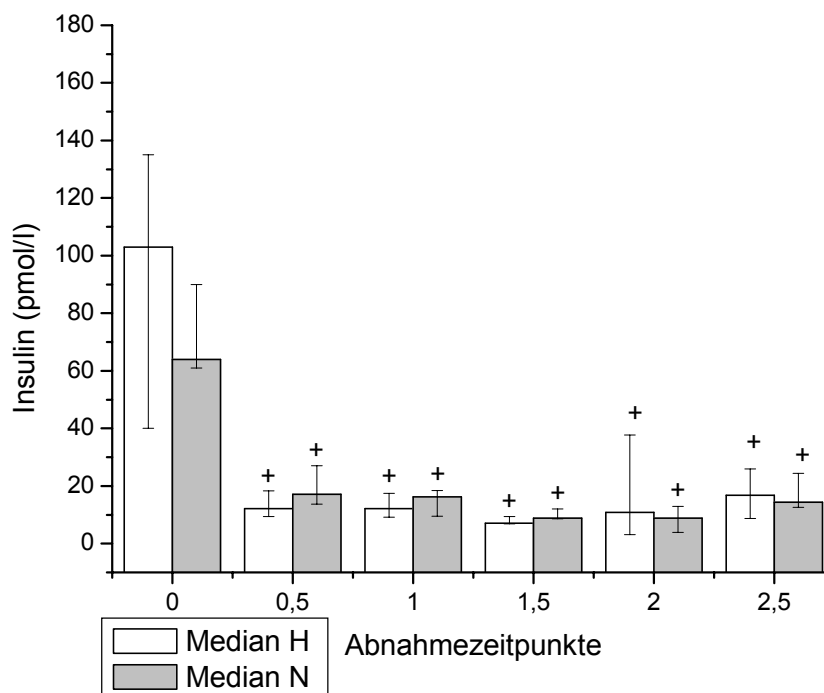


Abb. 17 Insulinkonzentrationen, Werte als median \pm quartilen in pmol/l ($n=7$), + signifikanter Anstieg im Verlauf mit $p < 0,035$. H(Hypoxie), N(Normoxie).

Ergebnisse

3.7.2. Kortisol

Das Kortisol zeigte sowohl in Hypoxie als auch in Normoxie einen ansteigenden Verlauf bei Belastung. Bei der 2,5 Stunden Abnahme fand sich ein signifikanter Anstieg in Hypoxie. Nach Belastungsstopp fand sich ein signifikanter Abfall des Kortisols. (jeweils $p < 0,04$) Es bestanden große interindividuelle Unterschiede der einzelnen Kortisolwerte und es ließ sich kein einheitlicher Unterschied bezüglich Hypoxie und Normoxie feststellen, wobei eine Tendenz zu höheren Anstiegen in Hypoxie bestand.

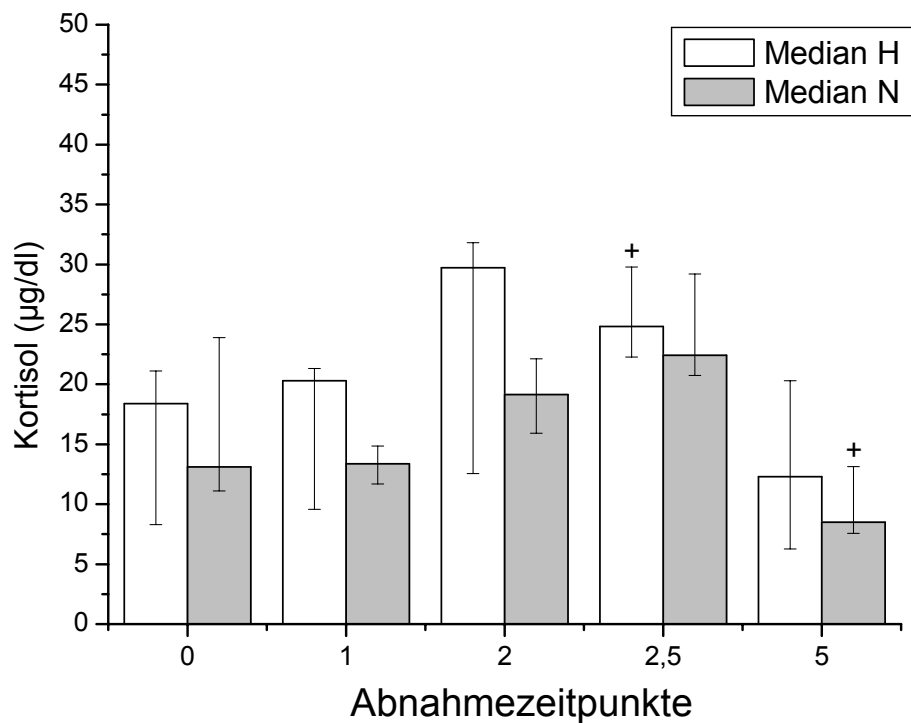


Abb. 18: Kortisolkonzentrationen,

Werte als $\text{median} \pm \text{quartilen}$ in $\mu\text{g/dl}$ ($n=7$). + signifikanter Unterschied mit $p < 0,04$. H(Hypoxie), N(Normoxie).

Ergebnisse

Bei Proband 3 und 7 finden sich zum Abnahmezeitpunkt 1, 2 und 2,5 höhere Werte des Kortisols als bei den restlichen Probanden.

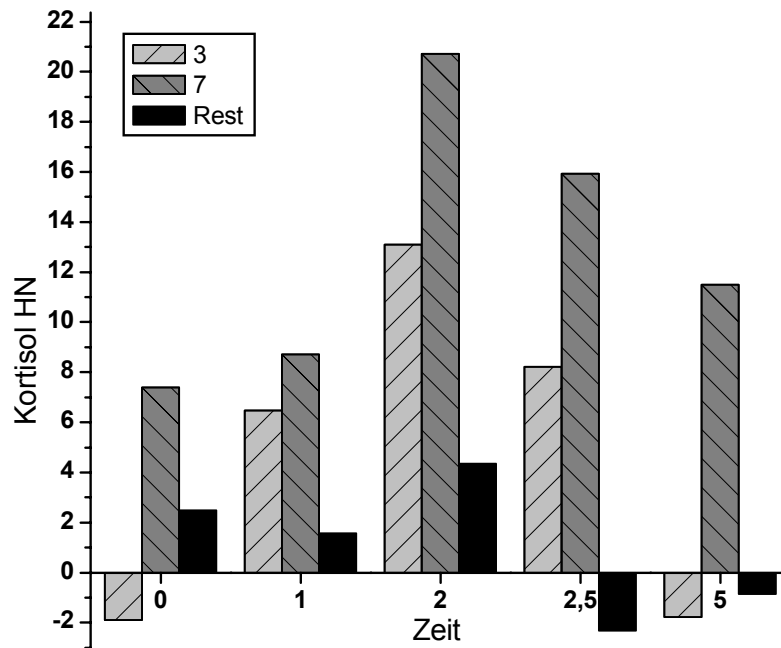


Abb. 19: Kortisol-Verhalten

Differenz HN der Konzentrationen der Probanden 3 und 7 im Vergleich zu den Medianwerten der restlichen Probanden (1, 2, 4, 5 und 8)

Ergebnisse

3.7.3. Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin

Das Adrenalin stieg bei Belastung an und sank nach Versuchende wieder ab. In Hypoxie wie auch in Normoxie waren die Anstiege bei Belastung signifikant, ebenso bei der 2,5-Stundenabnahme nach Belastungsende mit $p < 0,04$. Es fand sich kein Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie. Insgesamt gab es große Unterschiede unter den Probanden.

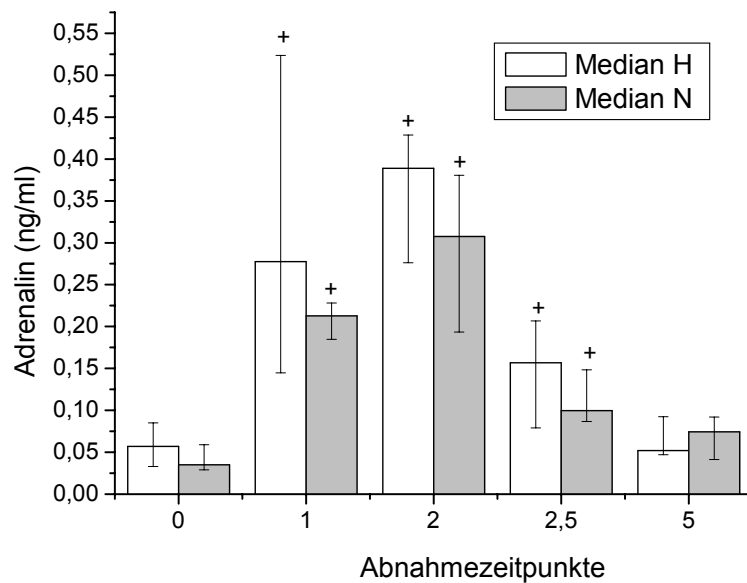


Abb. 20: Adrenalinkonzentrationen,

Werte als median \pm quartilen in ng/ml ($n=7$). + signifikanter Unterschied mit $p < 0,04$. H(Hypoxie), N(Normoxie).

Das Noradrenalin verhielt sich ähnlich dem Adrenalin. Es stieg signifikant im Verlauf an, in Hypoxie (H1 und H2) wie auch in Normoxie (N1 und N2), wobei der Abfall auch in Normoxie nach Belastung signifikant war (jeweils $p < 0,04$).

Ergebnisse

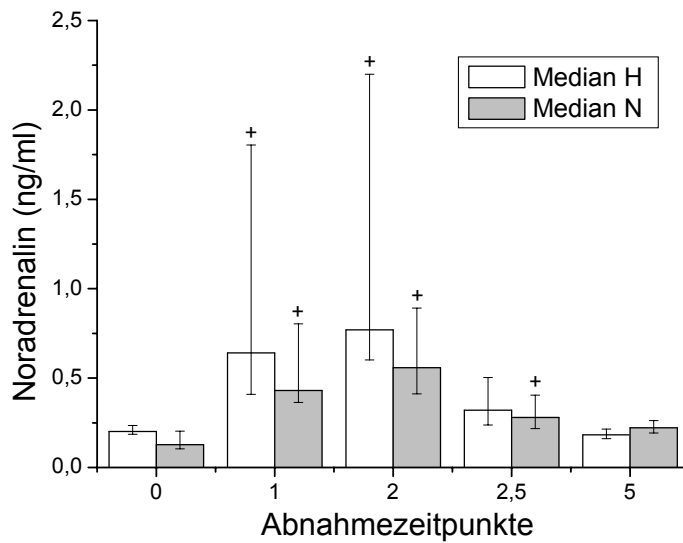


Abb. 21: NoradrenalinKonzentrationen,

Werte als median \pm quartilen in ng/ml (n=7). + signifikanter Unterschied mit $p < 0,04$. H(Hypoxie), N(Normoxie).

Das Dopamin zeigte in Hypoxie einen signifikanten Abfall nach 2 Stunden Belastung und einen signifikanten Anstieg in der Erholungsphase. In Normoxie fanden sich signifikante Unterschiede bei N1 und N2 (jeweils $p < 0,04$). Nach Belastungsstopp sank das Dopamin wieder, aber nicht signifikant.

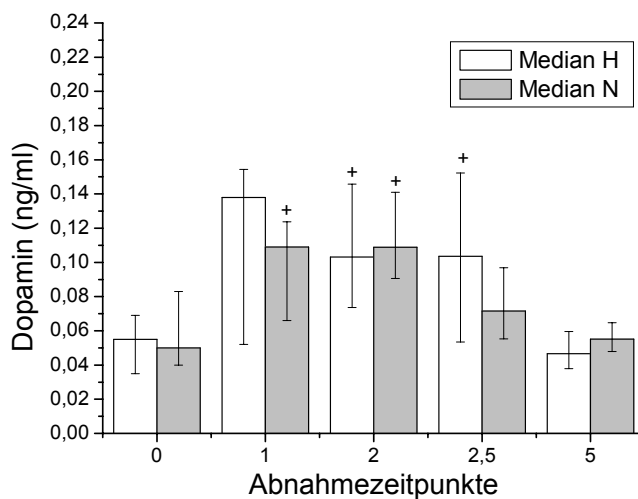


Abb. 22: Dopaminkonzentrationen, Werte als median \pm quartilen in ng/ml (n=7).

+ signifikanter Anstieg ($t < 0,05$). H(Hypoxie), N(Normoxie).

3.8. FFS, Glyzerol, Glucose

3.8.1. FFS

Im Verlauf der Belastung fand sich ein signifikanter Anstieg der freien Fettsäuren (FFS) in Hypoxie bei den Abnahmen H1, H1.5, H2 und H2.5, wie auch in Normoxie bei N1, N1.5, N2 und N2.5. Im letzten Viertel des Versuches stiegen die FFS-Werte dann merklich an.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie- und Normoxie-Bedingungen konnte nicht festgestellt werden.

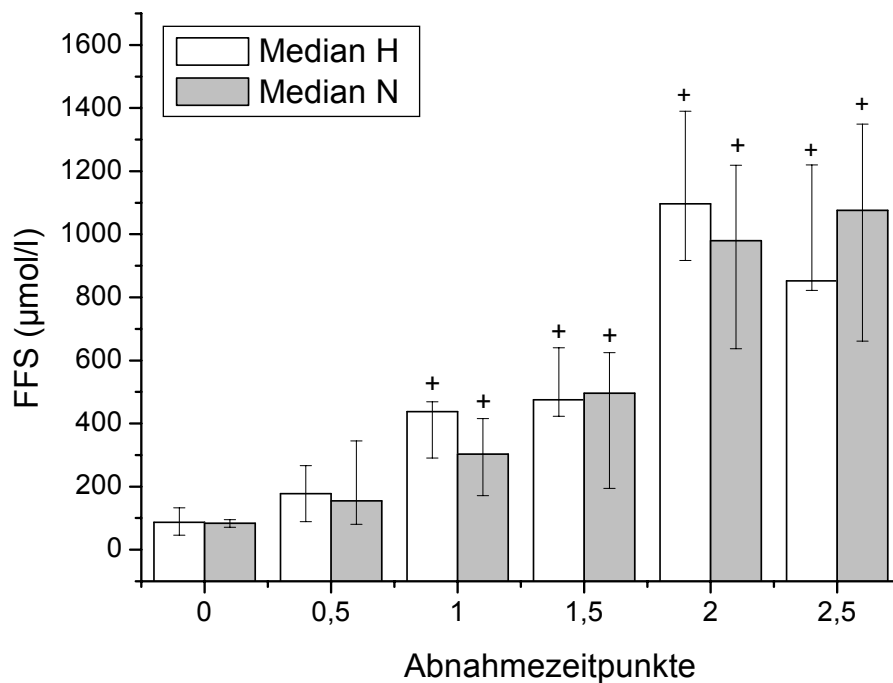


Abb. 23: Konzentrationen der freien Fettsäuren (FFS), Werte als median±quartilen in µmol/l (n=7 außer n_{N2,5}=6), + signifikanter Anstieg im Verlauf mit p<0,035. H(Hypoxie), N(Normoxie).

Ergebnisse

Bei den FFS fanden sich zudem unterschiedliche Werte der FFS zwischen den Probanden 3 und 7 im Vergleich mit den restlichen. Gegen Ende der Belastung waren die Werte bei diesen Probanden dann merklich erhöht.

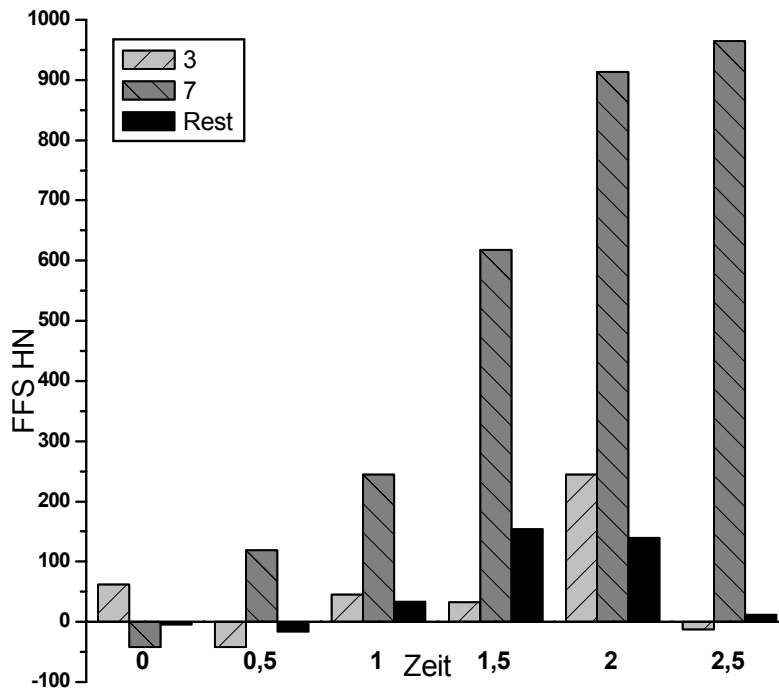


Abb. 24: FFS-Verhalten

Differenz HN der Konzentrationen der Probanden 3 und 7 im Vergleich zu den Medianwerten der restlichen Probanden (1, 2, 4, 5 und 8)

Ergebnisse

3.8.2. Glycerol

Das Glycerol verhielt sich ähnlich wie die FFS. Es fanden sich signifikante Anstiege in Hypoxie bei H2 und in Normoxie bei N0.5, N1, N1.5, N2 und N2.5.

Nach Belastungsende, also bei der 2.5 Stundenabnahme, lagen die Glycerolwerte im Verhältnis zu den FFS sichtlich unter den vorher gemessenen: es stellte sich ein Verhältnis FFS zu Glycerol von ungefähr 4,6 zu 1 heraus. Sonst betrug das Verhältnis immer weniger als 3 zu 1.

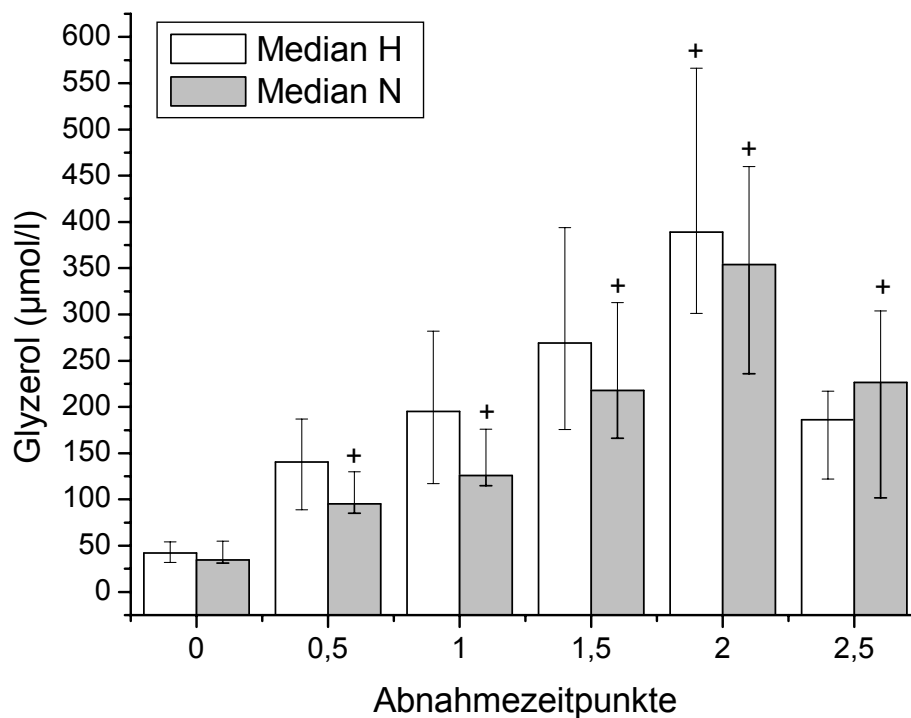


Abb. 25: Glycerolkonzentrationen,

Werte als median \pm quartilen in $\mu\text{mol/l}$ ($n=7$, außer $n_{N2,5}=6$). + signifikanter Anstieg im Verlauf mit $p<0,035$. H(Hypoxie), N(Normoxie).

Ergebnisse

Auch beim Glycerol fanden sich bei Proband 3 und 7 unterschiedliche Werte unter Hypoxiebedingungen.

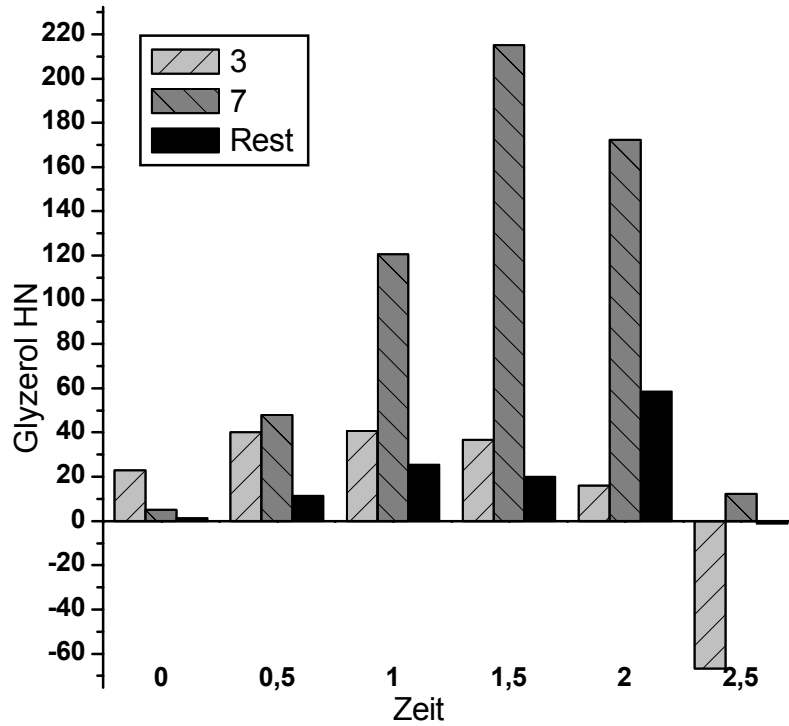


Abb. 26: Glycerol-Verhalten

Differenz HN der Konzentrationen der Probanden 3 und 7 im Vergleich zu den Medianwerten der restlichen Probanden (1, 2, 4, 5 und 8)

Ergebnisse

3.8.3. Glukose

Bei der Glukose fanden sich keine Signifikanzen im Anstieg und im Verhältnis Hypoxie zu Normoxie. Die Glukose schien in Normoxie bis zur 1-Stunden Abnahme anzusteigen, um dann in der zweiten Hälfte wieder zu sinken. Nach Belastungsende sank die Konzentration dann weiter.

In Hypoxie schien sich die Glukose über die 1-Stunden Abnahme hinaus zu steigern, um dann erst bei Belastungsstopp wieder zu sinken.

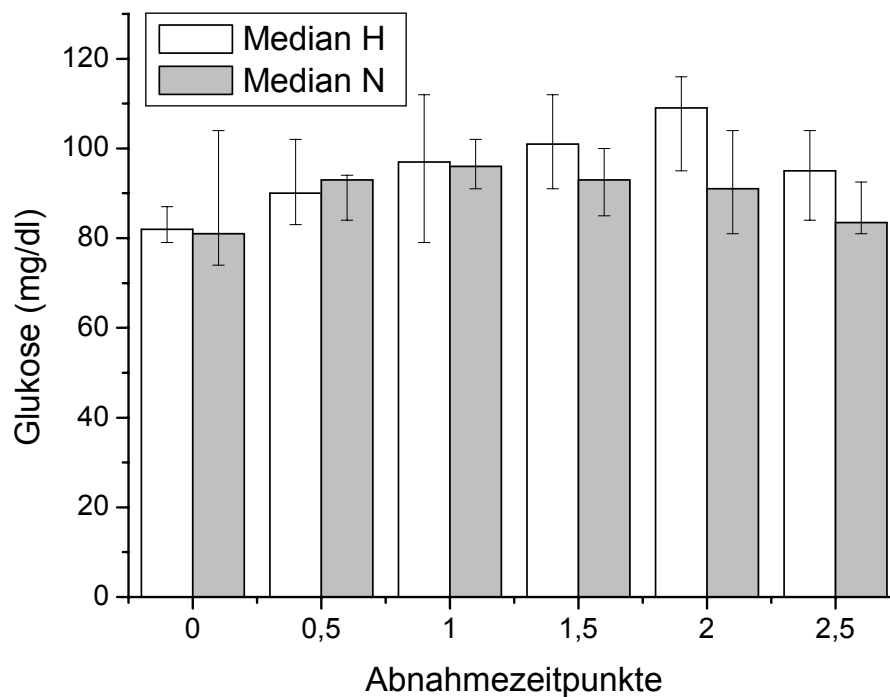


Abb. 27: Glukosekonzentrationen, Werte als median±quartilen in mg/dl ($n=7$, außer $n_{N2,5}=6$). + signifikanter Anstieg im Verlauf mit $p<0,035$. H(Hypoxie), N(Normoxie).

Ergebnisse

3.9. IMCL

Die Konzentration der Intramyozellulären Lipide (IMCL) sank im Musculus Tibialis anterior (TA) sowohl in Hypoxie wie auch in Normoxie (n=6) signifikant.

Die Konzentration der IMCL sank auch im Musculus soleus (SOL) signifikant. In der Hypoxie und in Normoxie mit einer Signifikanz von $p < 0,05$.

Dabei sank die Konzentration der IMCL im TA in Normoxie um 20,6% und in Hypoxie um 18,75%. Im SOL sank die Konzentration der IMCL in Hypoxie deutlicher als in Normoxie (SOL H $-27,08\%$ und SOL N $-20,5\%$). Es fand sich jedoch in beiden Muskeln kein signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie.

Insgesamt fand sich im Sol ein größerer Gehalt an IMCL als im TA.

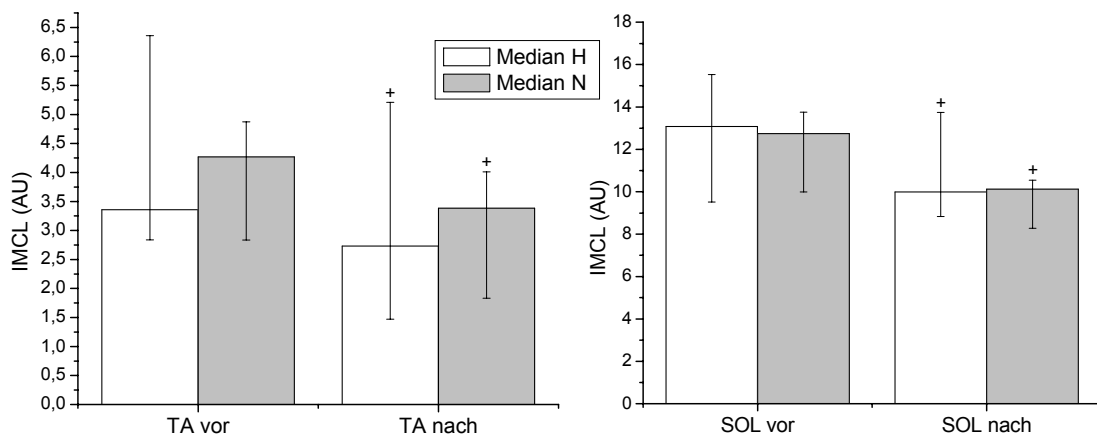


Abb. 28: Konzentrationen der Intramyozellulären Lipide (IMCL), Werte als $\text{median} \pm \text{quartilen}$ in AU (arbitrary units) (n=7, außer bei TA Normoxie ist n=6). + signifikanter Anstieg im Verlauf mit $p < 0,05$. H(Hypoxie), N(Normoxie).

Bei Proband 3 und 7 zeigten sich unterschiedliche Werte der IMCL in SOL und TA unter Hypoxiebedingungen.

Ergebnisse

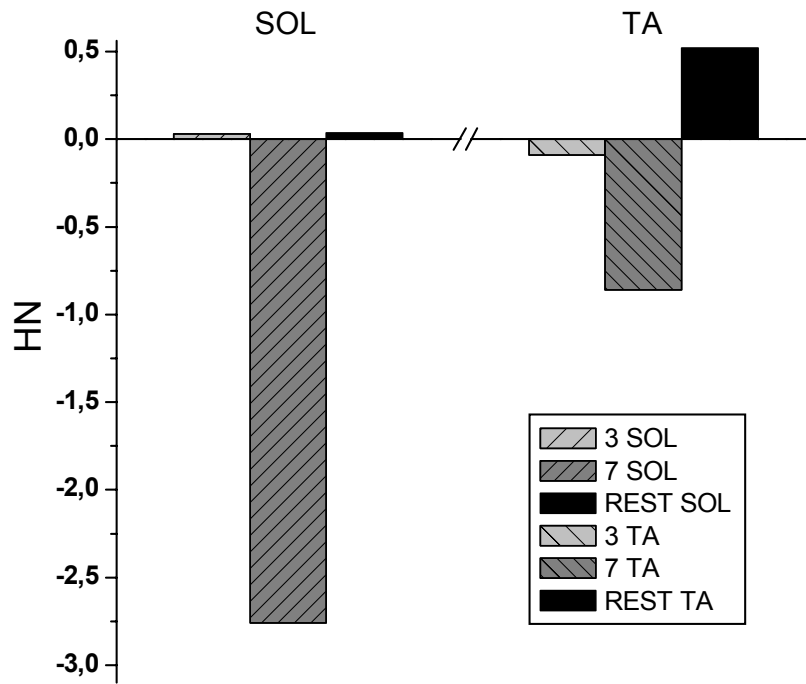


Abb. 29: individuelle IMCL-Reaktion in SOL und TA
Differenz HN der Werte für IMCL SOL und IMCL TA der Probanden 3 und 7 im Vergleich zu den Medianwerten der restlichen Probanden ($n_{SOL}=5$ und $n_{TA}=4$)

4. Diskussion

4.1. Der Fettstoffwechsel bei Belastung

4.1.1. *Fettstoffwechsel in Normoxie*

Der Fettstoffwechsel ist gerade im Ausdauersport von Bedeutung, da durch in eine sehr effiziente und große Energiereserve zur Verfügung steht, die eine langandauernde Belastung auf hohem Niveau ermöglichen kann.

Bei guter Sauerstoffverfügbarkeit werden aus einem Molekül sterischer Fettsäure deutlich mehr Moleküle ATP gebildet als bei der Kohlenhydratnutzung (bis 147 im Gegensatz zu max. 38 bei der Glukoseverbrennung) Um jedoch die gleiche Menge an ATP zu produzieren, benötigt man bei Fetten mehr Sauerstoff als bei Kohlenhydraten (108). Deshalb ist die Sauerstoffverfügbarkeit sicher ein entscheidender Faktor bei der Wahl des Energiesubstrates.

Des weiteren kommt es durch Training zu einer Proliferation der Kapillaren in der Muskulatur (148), zu einer gesteigerten Konzentration und Größe muskulärer Mitochondrien (59), zu einer erhöhten Zahl der oxidativen Enzyme (80), zu einer gesteigerten Zahl der Carnithintransferasen, die den Eintritt der freien Fettsäuren in das Mitochondrium ermöglichen (110), zu einer gesteigerten Zahl an Bindeproteine für die FFS (167;168), zu einer gesteigerten muskulären Triglyzeridoxidation (80) und es kommt sogar je nach Belastungsintensität zu Veränderungen der Muskelfaserzusammensetzungen der Muskulatur (148). All diese Veränderungen erleichtern es dem Körper mit den regelmäßigen Belastungen fertig zu werden. Insbesondere die Veränderung hin zu einer gesteigerten Fettverbrennung bei Belastungen im Flachland spielt eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der Ausdauerleistung.

Man ist allgemein Überzeugung, dass Training zu einem gesteigerten Fettstoffwechsel bei moderater Belastung führt und dass es zur selben Zeit zu einem verringerten Zurückgreifen auf Kohlenhydrate kommt (17;71;77;105;139). Die genannten Vorteile, die die Fettverbrennung unter sauerstoffsuffizienten

Diskussion

Bedingungen mit sich bringt, lassen dies auch durchaus logisch erscheinen, da der Athlet somit die Ausdauerleistung steigern kann.

In unserem Versuch stieg die Konzentration von FFS im Plasma zu Belastungsbeginn an und erreichte nach 30 Minuten fast doppelt so hohe Werte wie zu Beginn der Belastung, auch wenn dieser Anstieg nicht signifikant verlief. Es wurde über reduzierte Konzentrationen von Fettsäuren in den ersten Minuten einer Belastung berichtet, da die Aufnahme der Fettsäuren durch die Muskulatur zu diesem Zeitpunkt höher ist als die Rate an Fettsäuren, die durch die Lipolyse aus dem Fettgewebe bereitgestellt wird (79). Bei uns wurde die Fettsäurekonzentration erst nach 30 Minuten gemessen, weswegen bei uns wahrscheinlich die Rate der FFS, die über die Lipolyse im Fettgewebe produziert wurden, schon die Aufnahme der FFS durch den Muskel überstieg und sich deshalb schon gesteigerte Werte fanden. Die Ergebnisse aus den Spirometriedaten mit Werten über 0,90 ließen einen gesteigerten Gebrauch der Kohlenhydrate zu Beginn der Belastung vermuten, da die Werte innerhalb der ersten 30 Minuten höher lagen als im weiteren Verlauf der Belastung. Ein Vorteil der Kohlenhydrate liegt ja in der schnelleren Bereitstellung (108) und kann gerade deshalb zu Beginn der Belastung für eine gesteigerte Kohlenhydratnutzung sprechen.

Mit zunehmender Belastungsdauer stiegen die Werte für FFS im Plasma signifikant weiter an und erreichten nach 1 Stunde Belastung 3-fach höhere Konzentrationen als zu Beginn der Belastung. Im weiteren Verlauf stiegen die Werte der FFS bis zu Belastungsende an, bis sie Werte erreichten, die über das 11,5-fache der Anfangswerte lagen. Auch diese Anstiege verliefen signifikant. Allerdings sprechen diese gesteigerten Werte für FFS im Plasma nicht zwangsläufig für eine gesteigerte Nutzung der FFS.

Der Anstieg des Glycerols gilt als Maß der Lipolyse (137). Allerdings kann diese Art der Bestimmung unter bestimmten Zuständen fehlerhaft sein, da das Glycerol auch anderen Ursprungs sein kann, so zum Beispiel aus dem Glycerol-3-Phosphat (26) oder wenn es aus den IMCL freigesetzt und direkt oxidiert wird (33). Dennoch wird sie oft zur Bestimmung der Lipolyserate

Diskussion

herangezogen. Es erschien nicht verwunderlich, dass die Anstiege der Fettsäuren und die des Glycerols einen ähnlichen Verlauf aufwiesen, da die FFS im Verhältnis 3 zu 1 freigesetzt werden (Pro gespaltenem Triglyzerid entstehen 3 FFS und 1 Glycerol). Die Werte für Glycerol hatten bei uns in etwa 2,7-fach höhere Werte als zu Beginn der Belastung. Allerdings wurde bei uns im Versuch die Konzentration vom Glycerol nicht im arteriellen Blut abgenommen: von daher ließ sich aus unserem Ergebnis nicht auf eine 2,7-fach erhöhte Lipolyserate schließen. Ein ähnlichen Anstieg fanden auch schon Wolf et al. (1990), die bei sich über einen 3-fachen Anstieg der Lipolyserate nach 30 Minuten moderater Belastung (40% der maximalen Sauerstoffkapazität) berichteten (181).

Das Glycerol stieg insgesamt während der gesamten Belastungsperiode signifikant an. Gegen Ende der Belastung hatte die Ra des Glycerols im venösen Schenkel etwa 10-fach höhere Werte als zu Beginn. Die Werte des Glycerols fanden sich dabei nicht immer im Verhältnis 3 zu 1 zu den FFS erhöht. Dies könnte eventuell für eine gesteigerte Fettsäureverbrennung sprechen und würde mit den Werten anderer Studien übereinstimmen, die über eine gesteigerte FFS-Nutzung bei trainierten Athleten unter moderater Belastung berichteten (139).

Achten et al. berichteten über eine maximale Fettverbrennung bei einer Belastungsintensität von 64% der VO_{2max} (1). Dagegen sprachen die Werte des RQ in Normoxie in einem Bereich um 90 in unserem Versuch nicht zwingend für eine gesteigerte Lipolyse, sondern für eine nicht zu unterschätzenden Nutzung der Kohlenhydrate. In unserer Studie liefen die Probanden mit einer Laufgeschwindigkeit von 70% der IAS. Deshalb wäre auch in unserem Versuch eigentlich ein niedrigerer respiratorischer Quotient zu erwarten gewesen, der die Fettverbrennung deutlicher unterstreicht.

Insgesamt besitzt die Fettverbrennung aber über einen weiten Belastungsbereich eine wichtige Rolle und nach Achten et al. wird erst ab Intensitäten über 80% der VO_{2max} eine starke Reduzierung der Fettverbrennung vorgenommen und zugunsten einer gesteigerten

Diskussion

Kohlenhydratverbrennung ersetzt (1). Unter niedrigen Belastungsintensitäten werden vermehrt langsame Muskelfasern mit geringer oxidativen Kapazität rekrutiert, die eine hohe Kapazität an Fettverbrennung aufweisen. Bei steigender Belastungsintensität kommt es zu einem Wechsel zu vermehrter Rekrutierung schneller Muskelfasern mit hohen glykolytischen Kapazität und führen infolgedessen zu einem Umschalten von Fett- auf Kohlenhydratverbrennung (Roberts et al 1996). Ein Anstieg der Kohlenhydratoxidation bei steigender Belastungsintensität scheint zudem die Oxidation der Fette zu inhibieren und umgekehrt (Newsholme 1993).

Wie auch im Versuch bei Achten et al. (2002) wurde bei uns im Versuch eine kohlenhydratreiche Nahrung vor Belastung durch ein standardisiertes Frühstück verhindert, um den Effekt einer verringerten Fettsäureverbrennung bei Belastung nach Kohlenhydratingestion zu vermeiden. Dieser mögliche direkte Einfluss der Kohlenhydrate auf die Fettverbrennung wurde von Coyle et al. (1997) beschrieben (24).

Die Glukose, weiteres wichtiges Energiesubstrat, besonders im Bereich höherer Belastungsintensitäten über 80% der VO_2max , stieg bei uns im Versuch zu Belastungsbeginn an, jedoch nicht in dem Maße wie die FFS (14,8% im Vergleich zu einem 84,5%igen Anstieg der FFS). Nach 60 Minuten Belastung schienen sie dann wieder langsam abzusinken. Dieses Verhalten der Glukose war zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Die Messungen der Sauerstoffaufnahme und der Kohlendioxidabgabe, lassen Rückschlüsse auf die genutzten Energiesubstrate zu. Diese Methode wird als indirekte Kalorimetrie bezeichnet. Der respiratorische Quotient (RQ), der zur Berechnung herangezogen wird, errechnet sich aus der Rate von VCO_2 zu VO_2 in der ausgeatmeten Luft. Dieser Quotient ändert sich je nach verwendetem Energiesubstrat, da die Verbrennung verschiedener Energiesubstrate unterschiedliche Mengen an CO_2 produziert und unterschiedliche Mengen an O_2 benötigt. So ist der RQ bei der Verbrennung von Glukose annähernd 1 und bei der Verbrennung von Fetten zwischen 0,69 und 0,73, abhängig von der Länge der Kohlenstoffketten des verbrannten Fettes (81). Diese Methode wird

Diskussion

jedoch durch verschiedene Umstände beeinflusst. So können z.B. die Ergebnisse verfälscht werden, wenn vermehrt Proteine verbrannt werden, bei deren Verbrennung es zu einer Verringerung des RQ-Wertes kommen würde. Der dadurch hervorgerufene Fehler sollte jedoch als sehr gering betrachtet werden, da den Proteinen nur ein geringer Beitrag bei der Substratverbrennung bei Belastung zugesprochen wird. Größeren Einfluss auf den RQ kann die Pufferung und Hyperventilation haben, die durch intensive Belastung hervorgerufen werden und letztere zu einer überschätzten Produktion an metabolischem CO_2 führt (39). Es zeigte sich jedoch auch bei höheren Belastungsintensitäten von über 80% VO_2max , dass die Messungen mittels indirekter Kalorimetrie zu den selben Ergebnissen führt wie die Methode mit isotopischen Markern (138). Es hat sich zudem herausgestellt, dass die Summe der Messungen mit isotopischen Markern von IMCL- und FFS-Oxidationsraten in der arbeitenden Muskulatur nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen der Oxidationsraten gegenüber der Messungen durch die indirekte Kalorimetrie führten (52).

Des weitern kann der RQ bei Belastung durch die Ernährung beeinflusst werden (75) oder auch durch Veränderungen der Energiebalance, sprich Gewichtsverlust oder Zunahme. Gewichtsverlust tendiert dabei zu einer gesteigerten Fettverbrennung (40). Bei uns im Versuch verloren die Probanden durch die Belastung Flüssigkeit und demzufolge auch an Gewicht. In wie weit dieser Gewichtsverlust jedoch relevant ist für eine mögliche gesteigerte Fettverbrennung lässt sich nicht abschätzen, wird aber eher von untergeordneter Rolle sein.

Ein weiterer Einfluss kann durch die Verwendung der Atemmaske gekommen sein, die bei beiden Belastungsformen getragen wurde und nicht den Bedingungen des „freien“ Trainings entspricht. Sie könnte einen weiteren Stressfaktor dargestellt haben, der eventuell zu einer gesteigerten Kohlenhydratutilisation geführt haben konnte. Insgesamt ist es deshalb wichtig, die genauen Bedingungen zu berücksichtigen, unter denen die Messungen mit der indirekten Kalorimetrie erfolgen. Nichtsdestoweniger sprachen die

Diskussion

Spirometriedaten zu Beginn für eine nicht zu verachtende Nutzung der Kohlenhydrate. Auch im weiteren Verlauf blieben die Werte relativ hoch.

Gollnick et al. (1974) berichteten, dass zu Beginn einer Belastung vermehrt Glukose ausgeschüttet wird und mit fortschreitender Belastung die Konzentration für Glukose dann wieder absinkt (47). Dieser Glukoseanstieg könnte zum Beispiel auch durch das IL-6 oder die Katecholamine hervorgerufen werden. Die auch in unserem Versuch infolge der Belastung vermehrt ausgeschüttet wurden. Dieser Verlauf der Glukose im Blut spiegelt aber nicht deren Verbrauch in der Muskulatur wieder, der Vergleich mit den Daten der Spirometrie lassen dann aber auch auf den Verbrauch rückschließen. Um exaktere Angaben zum Gebrauch der Kohlenhydrate machen zu können, hätten zusätzlich Tracer eingesetzt werden müssen, die den Weg der Kohlenhydrate genauer verfolgen hätten können.

Die Ergebnisse, die wir in unserer Studie fanden, bezogen sich auf den Fettstoffwechsel bei Belastung von Männern. Man kann die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Frauen übertragen, wobei Tarnopolsky et al. (1990) in ihrer Studie zu dem Ergebnis kamen, dass Frauen bei moderaten Belastungen von 65% der IAS im Flachland ebenfalls eher auf Fette als Energiesubstrate zurückgreifen (164).

Die Stimulatoren der Lipolyse, also hauptsächlich die Katecholamine (72), aber auch das IL-6 (37) und das Kortisol (81), wie auch die Inhibitoren der Lipolyse, also hauptsächlich das Insulin (53), die bei uns im Versuch gemessen wurden, unterstützten die Vermutung, dass Fette bei moderater Belastung im Flachland genutzt wurden.

Die Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) stiegen alle im Verlauf der Belastung signifikant an, wobei sich im Allgemeinen recht große interindividuelle Unterschiede zeigten. Nichtsdestotrotz fand sich in der ersten Stunde ein deutlicher Anstieg, besonders beim Adrenalin (mehr als 6-facher Anstieg bei der 60 Minuten Messung), welches zugleich auch der wichtigste Stimulator der Lipolyse sein soll (45;72). Aber auch das Noradrenalin stieg innerhalb der ersten Stunde Belastung deutlich an (über 3,3-fachen Anstieg).

Diskussion

Dies würde mit der Tatsache übereinstimmen, dass gerade zu Beginn einer Belastung die Lipolyse über β_2 -adrenerge Stimulation der hormonsensitiven Lipase (HSL) gesteuert werden soll (80;184).

Zusätzlich wird die periphere Insulinwirkung über β_2 -Rezeptoren inhibiert (99). Die Insulinkonzentration sank bei uns im Versuch innerhalb der ersten Stunde (es sank schon nach 30 Minuten um das 3,75-fache signifikant ab) und es könnte sein, dass dies durch die Inhibition des Adrenalins zustande gekommen war. Aus diesen beiden Wirkungen (direkte Stimulation und indirekte, durch die Inhibition des Insulins) des Adrenalins könnte die Fettsäureverbrennung zu Beginn der Belastung zustande gekommen zu sein.

In der zweiten Stunde waren die Anstiege auch noch recht deutlich (mit Ausnahme des Dopamins, welches in der 60- und in der 120-Minuten-Messung fast identische Werte aufwies), aber nicht mehr so ausgeprägt wie zu Beginn der Belastung.

Das IL-6, ein weiterer Stimulator der Lipolyse war ebenfalls durch die 2-stündige Belastung vermehrt im Plasma vorhanden, eventuell auch aufgrund der Aktivierung durch Adrenalin (106). Der Anstieg war deutlich (über 5-facher Anstieg) und signifikant.

Das Kortisol stieg innerhalb der ersten Stunde etwas und in der zweiten Hälfte der Belastung deutlich an, und könnte somit als Stimulator der Lipolyse mitverantwortlich gewesen sein und somit für die Fettverbrennung in Normoxie.

Das Laktat galt lange Zeit ebenfalls als Inhibitor der Lipolyse, da es die Reesterifizierung von Fettsäuren steigern soll (73;121;154). Allerdings widerlegten Trudeau et al. (1999) diese Annahme, da sie in ihrer Studie zeigten, dass das Laktat keinen Einfluss auf die Mobilisation des Glycerols aus dem abdominalen Fettgewebe bei Belastung hatte (166). Da jedoch die HSL durch Laktat inhibiert wird (51), könnte das Laktat seine inhibitorische Wirkung auf anderem Wege oder an einer anderen Lokalisation als dem Fettgewebe entfalten (so zum Beispiel die IMCL der Skelettmuskulatur). Jedenfalls schien die Konzentration des Laktates zu Beginn der Belastung abzusinken, wenn auch nicht signifikant, um dann in der zweiten Hälfte wieder etwas anzusteigen.

Diskussion

Diese Verläufe der Stimulatoren und Inhibitoren der Lipolyse bei moderater Belastung im Flachland, sowie die Ergebnisse aus der Spirometrie unterstützten die Vermutung, dass die Fettverbrennung auch bei Belastungsintensitäten von 70% der IAS eine Rolle bei der Substratwahl in Normoxie spielt.

Nach Belastungsende schienen die FFS im Plasma unter Flachlandbedingungen erhöht zu bleiben, sogar etwas anzusteigen (wenn auch nicht signifikant). Das Glycerol hingegen sank nach Beendigung der Belastung wieder. Es kam auch zu einer Veränderung des Verhältnisses von FFS zu Glycerol. Anstatt einem Verhältnis kleiner 3:1, vergrößerte sich dieses Verhältnis auf ungefähr 4,7:1. Diese Tatsache konnte man in unserer Studie aber nicht als ein gesteigertes Nutzen von FFS aus anderen Depots, wie dem Fettgewebe, interpretieren, da bei uns die FFS aus dem venösen Blut bestimmt wurden und somit kein Vergleich mit Werten aus dem arteriellen Blut möglich war. Auch die gesteigerten Werte des RQ sprechen nicht unbedingt dafür.

Einen Verdacht, warum die Konzentrationen der FFS nach Belastungsende erhöht bleiben, äußerten Kiens und Richter et al. (1998), denn sie vermuteten, dass die Resynthese vom Muskelglykogen nach Belastung die höchste Priorität besitzt und sogar Fette verbrannt werden könnten, um die Speicher wieder zu füllen. Es hatte sich nämlich gezeigt, dass eine Entleerung muskulärer Glykogenspeicher einen limitierenden Faktor für die Leistung bei längerer Belastung darstellt (9) und den Leistungssportler dazu zwingen kann, seine Belastungsintensität auf 50% zu reduzieren, sobald die Glykogenspeicher leer sind. Dieses Phänomen wurde anhand vom Triacylglycerol-Fettsäure Zyklus (TCA-Zyklus) erklärt, bei dem die Glykogenentleerung zum Ermüden führt, wenn die Zahl der TCA-Zyklus-Intermediate unter einen kritischen Level fallen (Die treibende Kraft für den TCA-Zyklus scheint das Pyruvat zu sein). Diese Intermediate scheinen notwendig zu sein, um die Fettsäureoxidation durchführen zu können (146). Das IL-6, welches die Glukoseausschüttung aus der Leber steigern soll (87), indem die Glykogenolyse gesteigert wird und es zudem die Aufnahme der Glukose in den Skelettmuskel erhöhen soll (87), war auch noch bei der 2,5-Stunden-Abnahme weiter angestiegen. Dessen Funktion

Diskussion

könnte also darin bestehen, die Auffüllung muskulärer Glykogenspeicher nach Belastung zu unterstützen. 3 Stunden nach Belastung begann dann auch das IL-6 bei uns im Versuch wieder deutlich zu sinken. Genauso verhielt sich auch das Kortisol, welches auch als Glukokortikoid die Glukoneogenese steigert und die Glukoseverstoffwechslung reduziert (81). Auch die Katecholamine und das Laktat sanken nach Belastungsende wieder.

Durch diese Mechanismen wäre es dem Körper schneller möglich, seine Homeostase wieder zu erreichen und wäre dadurch besser auf eventuelle erneute Belastungen vorbereitet. Trotzdem bleibt die Vermutung von Kiens und Richter umstritten und auch in unserem Versuch zeigte sich kein Beleg für diese Theorie.

Der Harnstoff, als Endprodukt aus dem Abbau von stickstoffhaltigen Materialien oder von Proteinen stieg in unserem Versuch, wie erwartet (131), durch die Belastung signifikant an. Ebenso stieg die Kreatinkinase (CK), ein Marker für muskulären Stress (55) und die Harnsäure, als Zeichen eines gesteigerten Abbaus von ATP in der Muskulatur (145) im Verlauf der Belastung signifikant an. Allgemein bestehen bei beiden erstgenannten Parametern große interindividuelle Unterschiede (55;169).

4.1.2. Fettstoffwechsel in Hypoxie

Die bedeutende Rolle des Fettstoffwechsels beim Ausdauertraining, die Art und Weise, wie das Training im Flachland Einfluss auf diese bedeutende Größe nimmt und zu welchem Zeitpunkt und unter welchen Bedingungen die Fette genutzt werden, wurde schon diskutiert.

Es hat sich gezeigt, dass Training in Hypoxie viele positive, aber auch negative Auswirkungen auf die Verbesserung der Ausdauerleistung im Flachland erbringen kann. Nun stellt sich die Frage, wie die Hypoxie als additiver Effekt zur Belastung Einfluss auf den Fettstoffwechsel nimmt und welche Konsequenzen daraus geschlossen werden können.

In unserem Versuch wurde die Belastung in einer moderaten Höhe von 2500m über NN absolviert. Diese Höhe entspricht in etwa der Höhe, die von Sportlern

Diskussion

am ehesten aufgesucht wird, da sie mit weniger gesundheitlichen Problemen verbunden ist und sich in diesen Höhen eher passende Trainingsgelände finden lassen. Außerdem hatte sich bei Buskirk et al. (1967) gezeigt, dass extreme Höhen von mehr als 4000m über NN zu einer Verringerung der VO_2 max von etwa 26% führen, wodurch die Trainingsintensität enorm reduziert werden müsste und ein Trainingsvorteil bezüglich der Ausdauerleistung somit als sehr unwahrscheinlich einzuschätzen wäre (18).

Die FFS verhielten sich bei uns im Versuch in Hypoxie ähnlich wie in Normoxie. Die Konzentrationen im Plasma stiegen im Verlauf der Belastung signifikant an. Die Werte schienen dabei leicht höher zu liegen als in Normoxie, wenn sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie auftrat.

Auch das Glycerol zeigte in Hypoxie einen signifikant steigenden Verlauf bei Belastung und es fanden sich hier ebenfalls erhöhte Werte im Vergleich zur Normoxie. Wie bei den FFS ließ sich auch hier kein signifikanter Unterschied bezüglich der Normoxie feststellen.

Über einen gesteigerten Triglyzeridabbau, verbunden mit gesteigerten FFS-Leveln und Glycerol-Leveln wurde von Jones et al. (1972) das erste Mal berichtet (82). Dieses Ergebnis steigender Plasmakonzentrationen für FFS und Glycerol fand sich dann auch in weiteren Studien wieder (16;82;135;158). Steigende Konzentrationen von FFS im Plasma sind aber nicht gleichzusetzen mit einem gesteigertem Verbrauch (135). Eine erhöhte Konzentration an FFS im Plasma ist zwar häufig positiv mit einer gesteigerten Nutzung korreliert, im Versuch bei Roberts et al. fand sich jedoch keine gesteigerte Nutzung in der Fußmuskulatur. Sie folgerten daraus, dass diese Beziehung stark vom experimentellen Design und der Belastungsintensität abzuhängen scheint und zumindest in akuter Hypoxie die muskuläre Aufnahme nicht konzentrationsgesteuert sei (135).

Sie kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass akute wie auch chronische Hypoxie zu einem verminderten Zurückgreifen auf Fettsäuren als Energiesubstrate führt und vermehrt auf Kohlenhydrate zurückgegriffen wird (136). Dieselben Schlussfolgerungen zogen auch Brooks et al., die in ihrer

Diskussion

Studie zu ähnlichen Ergebnissen kamen (16). Es scheint auch unter dem Aspekt sinnvoll zu sein, da die Verbrennung von Glukose unter sauerstofflimitierten Bedingungen von Vorteil ist, da mehr ATP pro Molekül produziert werden kann, weil weniger Moleküle an Sauerstoff notwendig sind, um die Glukose zu oxidieren (108). Die Ergebnisse bezüglich der FFS und des Glyzerols unserer Studien sind folglich im Einklang mit denen vorheriger Studien. Es stellt sich nun die Frage, ob sich die in unserer Studie gefundenen erhöhten Werte für FFS auch in akuter Hypoxie mit einem gesteigerten Verbrauch erklären lassen.

Dabei muss auch die Glukose, als wahrscheinlichste Energiealternative betrachtet werden.

In unserem Versuch fand sich eine im Verlauf der Belastung ansteigende Tendenz der Glukosewerte, wobei sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf und kein Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie abzeichneten. In der zweiten Hälfte, also nach einer Stunde Belastung schienen in Hypoxie die Glukosekonzentrationen weiter anzusteigen, wobei sich große interindividuelle Unterschiede aufzeigten und die Veränderungen nur schwer zu beurteilen waren. Eine Vermutung über die erhöhten Konzentrationen von Glukose in Hypoxie, die sich im Verlauf der Belastung finden lässt, wurde von Niess et al. (2003) aufgestellt. Der Stimulus Hypoxie führt dabei zu einer gesteigerten Glykogenutilisation im arbeitenden Muskel und folge dessen zu einer früheren Entleerung. Dies stimuliert wiederum die Ausschüttung von Adrenalin und IL-6, was andererseits zu einer gesteigerten hepatischen Glukosefreisetzung führt. Dies wäre eine Erklärung für die gesteigerten Glukosewerte besonders gegen Ende der Belastung (115). Ebenso wie in dieser Studie kam es auch in unserer Studie zu einem deutlicheren Anstieg des Adrenalins unter Hypoxiebedingungen, als unter Normoxie.

Lundby and Van Hall (2002) berichteten in ihrer Studie über den Einfluss von relativer und absoluter Belastungsintensität auf die Substratwahl in akuter und chronischer Hypoxie, dass die akute und chronische Hypoxie an sich keinen Einfluss auf die Substratwahl hat, wenn die Arbeitsintensität der unter

Diskussion

Flachlandbedingungen angepasst wird. Sie fanden eine gesteigerte Kohlenhydratoxidation in akuter Hypoxie nur bei gleicher absoluter Belastungsintensität. Weiteres Ergebnis ihrer Studie war also, dass sich kein Unterschied in der Substratwahl zwischen akuter und chronischer Hypoxie finden ließ. Daraus schlossen sie, dass Hypoxie an sich nicht zu einer gesteigerten Kohlenhydratnutzung führt und dass die festgestellten Veränderungen in der Wahl der Substrate in vorigen Studien wahrscheinlich aufgrund veränderter Arbeitsintensitäten zu erklären seien (102).

Bei uns im Versuch liefen die Probanden in Hypoxie wie auch in Normoxie bei einer Belastungsintensität von 70% der IAS. In unserem Versuch konnte es also wie bei Roberts et al. und auch wie bei Brooks et al. sein, dass es nur aufgrund der höheren relativen Belastungsintensitäten zu Veränderungen kamen. Die höhere Belastung in Hypoxie kann aber auch als einer der Einflüsse der Hypoxie an sich gewertet werden und darauf kommt es beim Vergleich zwischen Veränderungen in Hypoxie und Normoxie ja letztlich an.

Die Werte für den respiratorischen Quotienten lagen in unserer Studie in Hypoxie bei 1 und innerhalb der ersten Stunde darüber. Dies spricht für eine gesteigerte Kohlenhydratnutzung bei unseren Athleten. Zudem veränderte sich die CO₂-Abgabe nur unwesentlich, was gegen eine Hyperventilation sprach. Dagegen können die gemessenen RQ-Werte eventuell aufgrund einer verringerten O₂-Aufnahme zustande gekommen sein, da diese (im Schnitt um ca.150ml) deutlich unter den Werten der Normoxie lag. Wobei auch die Werte der Normoxie relativ hoch ausfielen. Der Einfluss der Atemmaske auf die Gesamtbelastung infolge gesteigertem Stress könnte ein weiterer Faktor für eine vermehrte Kohlenhydratutilisation sein. Nichtsdestoweniger sprachen die niedrigen Werte für die O₂-Aufnahme für eine gesteigerte Kohlenhydratnutzung, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Läufer bei gleicher Laufgeschwindigkeit in Hypoxie ökonomischer in Bezug auf den Sauerstoff laufen als in Normoxie. Diese Aussage ist – wie schon erwähnt – nur bei einem Vergleich der absoluten Belastungsintensitäten möglich.

Diskussion

Wie auch schon bei der Normoxie besprochen, kann man diese Erkenntnisse aus der Hypoxie aber nicht ohne weiteres verallgemeinern, denn es hatte sich im Gegensatz zur Studie von Lundby und Van Hall in einer Studie von Sandoval et al. 2002 gezeigt, dass auch das Geschlecht Einfluss auf die Wahl der Energiesubstrate bei Belastung in akuter Hypoxie nimmt (149). Frauen scheinen in Hypoxie zum Beispiel eher auf Fette zurückzugreifen (14;149), Männer vermehrt auf Kohlenhydrate (135;149).

Auch die Studie von Beidleman et al. (2002) kam zu dem Ergebnis, dass Frauen vermehrt auf Fette in Hypoxie zurückzugreifen scheinen (8). Sie interpretierten ihre Ergebnisse, wie auch wir in unserem Versuch, anhand des respiratorischen Quotienten (RQ). Durch Anpassung an die Höhe erhöht sich die Ventilation innerhalb der ersten Tage in Ruhe und bei Belastung (ca. 11-20% in ca. 2300m Höhe über NN) und steigt während des Höhengaufenthaltes weiter an (23;141). Oft wird diese Methode kritisiert, da der RQ aufgrund von Hyperventilation zu falschen Ergebnissen führen kann. In der Studie von Beidleman et al. hätte es aufgrund der Hyperventilation sogar zu unterschätzten Werten geführt und somit wäre die Utilisation der FFS bei Frauen noch ausgeprägter ausgefallen (8).

Auffällig niedrige Atemminutenvolumina fanden sich bei zwei Probanden über die gesamte Belastung in Hypoxie hinweg. Dies könnte möglicherweise auf eine verringerte Hypoxiesensitivität hinweisen, wohl infolge des geringeren Atemanstiegs, der mit dem deutlichen pO_2 -Abfall einherging. Wir vermuten daher, dass es bei diesen beiden Probanden auch zu einer gesteigerteren Stresssituation kam als bei den restlichen Probanden. Dabei fiel weiterhin auf, dass die FFS bei den beiden verhältnismäßig stärker anstiegen; ähnlich verhielt es sich beim Glyzerol, dem Laktat und dem Kortisol. Die Glukose hingegen verhielt sich bei den beiden Probanden ungleich, was durch die unterschiedlichen Adrenalin- und Insulinspiegel zustande gekommen sein könnte. Chapman et al. (1998) teilten die Athleten als Ergebnis ihrer Studie in „responder“ oder „non-responder“ ein, je nach deren Reaktion auf die Hypoxie. Es bleibt die Überlegung, ob man generell solch eine Einteilung treffen sollte, um für den einzelnen Athleten die optimalen Trainingsbedingungen in Bezug

Diskussion

auf seine persönliche Hypoxiesensitivität zu finden und diese dann auch in Studien zu berücksichtigen.

Als zusätzlicher Effekt auf die belastungsinduzierte Stressreaktion scheint die Hypoxie ja allgemein eine wichtige Rolle bei Belastung zu spielen. Die Probanden verloren z.B. etwas mehr Gewicht in Hypoxie, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie fand. Die Stressparameter, die anhand der Borg-Skala zwischen den Blutabnahmen erfragt wurden, zeigten, dass die Probanden in Hypoxie über ein deutlich höheres Belastungsempfinden berichteten. Die Probanden gingen sehr unterschiedlich mit der Hypoxie um und deshalb schien die daraus resultierende Antwort auf hormoneller wie auch auf inflammatorischer Ebene auch unterschiedlich stark ausgeprägt zu sein. Dies wurde schon in einigen Studien festgestellt (151;162) und wurde auch in unserem Versuch in einer eigenen Arbeit diskutiert.

Was geschieht nun mit den Stimulatoren und Inhibitoren der Lipolyse in Hypoxie?

In unserer Versuchsreihe fanden sich wie auch in der Normoxie signifikant ansteigende Werte von Adrenalin und Noradrenalin als Antwort auf Belastung. Allerdings ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Normoxie und Hypoxie feststellen. Das Dopamin stieg dagegen nur in der ersten Stunde signifikant an, sank in der zweiten Stunde dann aber wieder signifikant ab. Auch Hopkins et al. (2003) berichteten über steigende Werte von Adrenalin und Noradrenalin bei Belastung in akuter Hypoxie und fanden ebenfalls keine erhöhten Werte des Dopamin (61).

Der Grund für den Anstieg der FFS und des Glyzerols im Plasma ohne die damit verbundene Aufnahme der FFS in den Muskel, sowie die gesteigerte Glukoseaufnahme bei Belastung in Hypoxie, ist nach Roberts et al. (1996) auf die erhöhten Adrenalinwerte zurückzuführen. β -Blockade hatte diese Effekte in ihrer Studie verstärkt und ihre Hypothese unterstützt (135). Hypoxie gilt als potenter Stimulus des sympathischen Nervensystems durch Stimulation arterieller Chemorezeptoren (142) und wurde schon in vielen Studien bestätigt

Diskussion

(13;34;91;143;162). Bei Strobel et al.(1996) wurden als Antwort auf akute moderate Hypoxie (0,16% O₂-Gehalt) bei gleicher absoluter Belastungsintensität gesteigerte Katecholaminkonzentrationen gefunden (162). Bei uns im Versuch fanden sich entgegen der anderen Studien keine signifikant gesteigerten Werte der Katecholamine. Allerdings schienen auch die Werte bei uns im Versuch in Hypoxie leicht erhöht gewesen zu sein. Insgesamt zeigten sich unterschiedliche Antworten auf die Hypoxie mit einer starken interindividuellen Streuung. Der Einfluss der moderaten Hypoxie war in unserem Versuch möglicherweise in der Belastung untergegangen.

Auch Kortisol soll bei Belastung in Hypoxie vermehrt ausgeschüttet werden (163), wobei Kjaer et al. (1988) wie auch bei den Katecholaminen nicht von der Hypoxie an sich ausgehen, sondern eher von der erhöhten relativen Belastungsintensität (91). Bei uns im Versuch fand sich ein Anstieg des Kortisols als Antwort auf die Belastung in Hypoxie wie auch in Normoxie. Die Werte in Hypoxie tendierten im Vergleich zur Normoxie zu höheren Werten. Ob die Hypoxie an sich und die damit verbundene höhere relative Arbeitsintensität Grund für diese erhöhten Werte waren, ließ sich aus den Ergebnissen nicht erschließen.

Beim IL-6 scheint dagegen die akute Hypoxie Stimulus für dessen Ausschüttung zu sein (106). Nach Pedersen et al. (2002) scheint die Rolle des IL-6 insbesondere in Hypoxie darin zu bestehen, die Verfügbarkeit von Sauerstoff in den einzelnen Körperregionen zu erhöhen und sicherzustellen (123). Inwieweit das IL-6 die Lipolyse und die Glukosefreisetzung aus der Leber in Hypoxie beeinflusst, muss noch geklärt werden. Bei uns im Versuch fanden sich keine signifikant gesteigerten Werte für das IL-6, wobei die Reaktion auf die Belastung in Hypoxie bei den Probanden wiederum zu recht unterschiedlichen Antworten führte.

Insulin, vermutlich auch in Hypoxie bedeutungsvollster Inhibitor der Lipolyse, wird ebenfalls durch die Hypoxie beeinflusst, indem dessen Ausschüttung verringert wird. Sutton et al. (1977) fanden ein stärkeres Absinken des Insulins bei Belastung in Hypoxie als unter Flachlandbedingungen (163). Desgleichen

Diskussion

fand sich bei uns im Versuch ein gesteigertes Absinken der Insulinkonzentration als Antwort auf die Hypoxie, selbst wenn die Ergebnisse in unserem Versuch nicht signifikant waren.

Da die Glykolyse unter Belastung in Hypoxie hauptsächlich anaerob abläuft, kann es zu einer verstärkten Akkumulation des Laktates kommen. In akuter, extremer Hypoxie steigt das Laktat in Blut und Muskel bei Belastung stark an (163). Der Grund für den Anstieg ist noch nicht genau geklärt, der sauerstofflimitierende Metabolismus scheint hierfür nicht der Grund zu sein (130). Das Auftreten von Laktat ist stark mit dem Grad der β -adrenergen Stimulation korreliert. Deswegen folgerten Young et al. (1991), dass die gesteigerte Akkumulation aufgrund der β -adrenergen Stimulation zustande kommt (185).

Inwieweit das Laktat Einfluss auf die Lipolyse nimmt, muss genau erforscht werden, da durch die Studie von Trudeau et al. (1999) das Laktat als Inhibitor der Lipolyse in Frage gestellt wurde (166). Laktat gilt dem ungeachtet als Inhibitor der HSL (51), einer wichtigen neutralen Lipase, die als Schlüsselenzym für die Lipolyse der IMCL im Skelettmuskel betrachtet wird (101), und müsste somit Einfluss auf die Lipolyse nehmen. Weitere Forschung wird notwendig sein, um die genaue Bedeutung des Laktates bei der Lipolyse zu entschlüsseln.

In unserem Versuch bestätigte sich auf jeden Fall der gesteigerte Anstieg des Laktates – zur gleichen Zeit auch die steigenden Konzentrationen des Adrenalins – in moderaten Höhen, und es fand sich, sowohl nach 30-minütiger als auch nach 60-minütiger Belastung ein signifikant höherer Anstieg des Laktates in Hypoxie als in Normoxie.

Dem Phänomen des Laktatparadoxes, dessen Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind, muss bei akuter Belastung in der Hypoxie wahrscheinlich keine Bedeutung zugesprochen werden, da es sich dabei um erniedrigte Laktatkonzentrationen bei Belastung von „highlandern“ und von „lowlandern“ nach chronischer Hypoxieaussetzung handelt, also nach Akklimatisation (58).

Diskussion

Die Ergebnisse der Stimulatoren und Inhibitoren in unserem Versuch sind in Einklang mit den gefundenen Werten der freien Fettsäuren, des Glycerols und der Glukose. Während der 2-stündigen Belastung in moderater Hypoxie schienen in unserem Versuch die FFS bei moderater Intensität eine eher untergeordnete Rolle gespielt zu haben, beim Vergleich absoluter Belastungsintensitäten. Die Glukose schien wie auch schon in der Studie von Roberts et al. und Brooks et al. das entscheidende Energiesubstrat gewesen zu sein. Gegen Ende der Belastungsperiode könnten die gesteigerten Werte für Glukose jedoch auch über die vorzeitige Entleerung und der deswegen gesteigerten Adrenalinantwort zustande kommen, wie in der Studie von Niess et al. (2003) vorgeschlagen (114). Diese Werte spiegeln jedoch nicht deren tatsächlichen Gebrauch wieder. Die Spirometriedaten, mit RQ-Werten um die 1, sprechen dagegen für eine bedeutende Kohlenhydratoxidation auch wenn sie in der zweiten Hälfte nicht mehr so ausgeprägt war und leicht absanken.

Nach Belastungsende sank bei uns im Versuch die Konzentration für FFS in Hypoxie signifikant. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie, auch wenn bei uns ein Unterschied vorhanden zu sein schien. Das Glycerol sank ebenfalls. Wie auch schon in Normoxie festgestellt, veränderte sich dabei das Verhältnis von FFS zu Glycerol. Die Werte veränderten sich dabei in der Erholungsphase wie auch schon in der Normoxie von einem Verhältnis von kleiner 3 in der Belastungsphase hin zu einem Verhältnis von 4,58. Die Werte des RQ sanken auch in Hypoxie nach Belastungsende nicht ab und somit lassen sich nur schwierig Schlüsse aus dem gefundenen Verhältnis ziehen.

Auch die Glukosekonzentration verringerte sich im Plasma in der Erholungsphase. Die Katecholamine, das Kortisol, das IL-6 und auch das Laktat sanken nach Belastungsende mehr oder weniger ab. Einzig das Insulin stieg wie auch schon in Normoxie nach Beendigung der Belastung an. Diese Ergebnisse deuten auf ein schnelles Zurückkehren zum Ruhezustand hin.

Wie auch in Normoxie stiegen der Harnstoff, die Kreatinkinase (CK) und die Harnsäure als Antwort auf die Belastung in Hypoxie signifikant an.

Diskussion

Die Werte des Harnstoffes waren nach 24 Stunden wieder deutlich abgesunken; wie auch in Normoxie waren die Werte wieder denen der Ausgangssituation ähnlich. Die CK blieb nach der Belastung bis nach 24 Stunden auf vergleichbar hohem Niveau. Sie sank nicht wie in Normoxie ab und deutete somit auf einen gesteigerten muskulären Stress in Hypoxie hin, wobei diese Werte nicht signifikant waren. Die Harnsäure schien sich nach der Belastung wie auch schon in Normoxie zu verhalten.

4.2. Gebrauch der intramyozellulären Lipide

4.2.1. Intramyozelluläre Fette bei Belastung in Normoxie

Die intramyozellulären Fettspeicher wurden schon 1976 von Dagenais et al. im Skelettmuskel vermutet (25). Die Lokalisation dieser Fettdepots direkt an den Mitochondrien der Myozyten von Ausdauerathleten (62) und deren Speichergröße ließen auf eine bedeutende Rolle bei Ausdauerbelastung vermuten. Ein Anstieg der IMCL-Konzentrationen im trainierten Muskel lässt sich schon nach relativ kurzer Trainingsphase feststellen (152).

Sie haben durch ihre Lage im arbeitenden Muskel den Vorteil bei Bedarf schneller zur Verfügung zu stehen, da langandauernde Transportwege umgangen werden können.

Aufgrund unterschiedlicher Untersuchungstechniken waren die Ergebnisse in Bezug auf deren Gebrauch jedoch recht unterschiedlich. Erste Studien wurden mit Hilfe der Muskelbiopsie durchgeführt, welche zu einer großen Varianz der Ergebnisse führte. Diese beträgt bei der Mehrfachbiopsie etwa 23% (178), wobei sich diese bei trainierten Athleten auf bis zu 12% verringern lässt (176). Bei dieser nicht zu unterschätzenden Varianz kann man aus den Ergebnissen nicht immer ohne weiteres auf tatsächliche Veränderungen schließen, besonders wenn sich nur geringe Unterschiede finden lassen. So gab es Studien, bei denen keine Unterschiede in den IMCL-Konzentrationen vor und nach der Belastung gefunden werden konnten (88;89). Dann gab es wiederum welche, bei denen Veränderungen festgestellt wurden (117;175). Großes Problem dieser Methode ist die fehlende Möglichkeit, zwischen extra- und

Diskussion

intrazellulären Fetten zu unterscheiden. Dies ist nur unter Zuhilfenahme der ultrastrukturellen Stereologie möglich (172), welche jedoch nicht in allen Studien Anwendung fand.

Heutzutage werden die Studien in der Regel mit Hilfe der ¹H-MRS Methode durchgeführt. Dass man mit Hilfe des ¹H-MRT zwei verschiedene muskulären Fettdepots nachweisen kann, haben Schick et al (1993) gezeigt (150). Durch diese Differenzierungsmöglichkeit hat sie einen entscheidenden Vorteil gegenüber der Biopsiemethode. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass sie nichtinvasiv und wiederholt durchführbar ist. Es stellte sich zudem heraus, dass sie mit einer geringeren Varianz der Ergebnisse verbunden ist. Diese Varianz liegt bei oberflächlich gelegenen Muskeln bei etwa 6,1% (11). Damit hat sie nach Boesch et al. (1999) das Potential, die Biopsiemethode zu ersetzen (10). Nachteil dieser Methode ist die fehlende Möglichkeit molekularbiologische Untersuchungen durchführen zu können, die Aufschlüsse über biochemische Vorgänge geben könnten.

In unserer Studie wurde der Musculus soleus und der Musculus tibialis anterior mit Hilfe der ¹H-MRT-Methode untersucht, da sie die genaueste Methode darstellt (67), um Veränderungen der intramuskulären Fettspeicher bei Belastung festzustellen.

In unserem Versuch verringerte sich der Gehalt der IMCL im Musculus soleus nach Belastung signifikant um 20,5% (vorher 12,74AU – nachher 10,13AU). Der Soleus ist ein Muskel, der aus ca. 70% Typ I-Fasern (slow-twitching oder auch rote Muskulatur genannt) besteht. Essen et al. (1975) fanden heraus, dass Typ I-Fasern 2-3 mal höhere Triglyzeridmengen aufweisen als Typ II-Fasern (35). Der Soleus ist somit ein Muskel mit hoher oxidativer Kapazität und großem Gehalt an IMCL. Auch in unserem Versuch fanden sich im Soleus 3 bis 3,8-fach höhere Konzentrationen an IMCL als im Tibialis anterior.

Aber auch beim Musculus tibialis anterior konnte eine signifikant unterschiedliche Konzentration vor und nach der Belastung festgestellt werden. Die Konzentration der IMCL sank im Verlauf der Belastung um ca. 20,6% (vorher 4,27AU - nachher 3,39AU). Der Tibialis anterior ist ein Muskel, der

Diskussion

größtenteils aus Typ II-Fasern (fast-twitching oder auch weiße Muskulatur genannt) besteht. Diese besitzen einen geringeren Gehalt an IMCL und somit auch eine geringere oxidative Kapazität. Trotz der unterschiedlichen Zusammensetzung sanken bei uns im Versuch in Normoxie die Konzentration der IMCL beider Muskeln in vergleichbarem Maße.

Diese beiden Muskeln sind dem MRT durch ihre oberflächliche Lage gut zugänglich und es kann somit von einer Varianz von ca. 6,1% ausgegangen werden. Wir konnten deshalb aus den bei uns im Versuch festgestellten Veränderungen von ca. 26% durch die Belastung in beiden Muskeln auch den Rückschluss ziehen, dass sie beide durch die Belastung rekrutiert wurden.

Krssak et al. (2000) fanden mit Hilfe der ¹H-MRT-Methode als erste heraus, dass es durch moderate Belastung im Flachland zu einer signifikanten Veränderung der IMCL-Konzentrationen kommt (98). In vielen weiteren Studien wurden diese Ergebnisse dann bestätigt (27;28;153;179).

Der Stellenwert der IMCL an der gesamten Fettverbrennung wurde erstmals von Romijn et al. (1993) genauer beschrieben. Sie bestimmten mit Hilfe von stabilen isotopischen Markern die maximale Verbrennung von Fettsäuren und unterschieden dabei, aus welchen Quellen sie stammten. Der Unterschied, der sich aus der kompletten Fettverbrennung und der maximalen Fettsäureverbrennung aus dem Plasma ergab, wurde dann den IMCL zugeschrieben. Das Ergebnis besagte, dass bei niedrigen Belastungsintensitäten die meisten Fettsäuren, die oxidiert wurden, aus dem Fettgewebe stammten und dann ins Plasma freigesetzt wurden. Bei steigender Belastungsintensität, also bei moderaten Belastungen von 65% VO₂max, blieb der Beitrag an Fettsäuren aus dem Plasma gleich; es kam jedoch zu einem signifikanten Anstieg von Triglyzeriden. Deren Ursprung wurde dann den IMCL zugeschrieben (139). Auch wenn nicht alle Berechnungen, die im Versuch gemacht wurden mit Sicherheit die exakten Werte der Fette wiedergeben konnten, spiegelt die Arbeit dennoch den allgemeinen Trend im Verständnis des Fettstoffwechsels wider. In unserem Versuch wurde bei einer Belastungsintensität von 70% der IAS gelaufen. Diese lag damit ebenfalls noch

Diskussion

im moderaten Bereich wie bei Romijn et al., die eine gesteigerte Nutzung der IMCL festgestellt hatten.

Bei uns im Versuch wurden die Werte von Glycerol und FFS nicht im arteriellen Blut bestimmt, weshalb aus unserem Versuch nicht hervorging, wann die IMCL genau verbraucht wurden.

Kiens und Richter et al. (1998) gingen davon aus, dass die Resynthese des Muskelglykogens nach Belastung eine so hohe metabolische Priorität besitzt, dass der Verbrauch von Fetten notwendig ist, um den Energieverbrauch im Muskel zu decken, und in besonderem Maße die muskulären Triglyzeride verwendet werden. Neuere Studien, die eine mit Hilfe der Biopsiemethode (90) und 2 weitere mittels ^1H -MRS-Methode (27;28) zeigten jedoch, dass die IMCL in der Erholungsphase nach Belastung nicht als Energiequelle genutzt werden und bei der Auffüllung nur eine unwesentliche Rolle spielen können.

Dass nicht nur die Trainingsintensität, sondern auch die Dauer entscheidend ist für die Wahl der Energiesubstrate, fanden Watt et al. (2002) in einem Biopsie-Versuch heraus. Entgegen deren Vermutung kam es bei einem 4 Stunden dauernden Versuch auf dem Fahrradergometer nach 2 Stunden moderater Belastung bei 57% der VO_2max zu keiner weiteren Reduzierung der IMCL. Im zweiten Teil blieb dagegen die Lieferung der FFS und auch die Oxidation der Fette erhöht. Sie stellten deshalb aus ihren Ergebnissen die Hypothese auf, dass die schnell verfügbaren IMCL zu Beginn einer Belastung vermehrt herangezogen werden und als Energiesubstrat dienen, da die Bereitstellung der FFS zu Beginn sehr träge vonstatten läuft (175). In unserer Studie wurden die Probanden nur einer zweistündigen Belastung ausgesetzt. Anhand der Ergebnisse aus der Kernspinnuntersuchung konnten wir nur Rückschlüsse auf den gesamten Verbrauch der IMCL innerhalb der 2,5 Stunden machen. Es steht in unserem Versuch fest, dass IMCL verbraucht wurden – wann diese innerhalb der 2 Stunden Belastung verbraucht wurden, konnte aus unserer Methodik nicht erschlossen werden.

Die Hydrolyse der Triglyzeride in der Muskulatur zeigt in den unterschiedlichen Muskeln und deren unterschiedlichen Eigenschaften eine dosisabhängige

Diskussion

Wirkung des Adrenalins. Diese Tatsache legten Peters et al. (1998) in einer Studie dar, in der sie unterschiedliche Muskeln der Ratte untersuchten und die Muskel von physiologischen bis zu pharmazeutischen Dosen Adrenalin stimulierten (126). Es ist noch nicht sicher geklärt, wie Ausdauertraining die IMCL-Lipolyse bei Belastung erhöht, da die Katecholaminantwort bei trainierten Ratten bei Belastung reduziert ist (44;180) und die β -Adrenorezeptorendichte im Skelettmuskel konstant bleibt (104). Allerdings zeigten Jensen et al. (1995) in einem Versuch an Ratten auf, dass Muskeln mit hoher oxidativen Kapazität, also vielen Typ I-Fasern wie dem Musculus Soleus, eine doppelt so hohe Zahl an β -Rezeptoren besitzen wie Muskeln die hauptsächlich aus Typ II-Fasern bestehen (78). Inzwischen vermutet man für deren Aktivierung die Hormonsensitive Lipase (HSL), da diese mit dem IMCL-Gehalt des Muskels korreliert, daher scheint sie die lipolytische Aktivität im Muskel zu regeln (35;100;101). Es hat sich auch gezeigt, dass die HSL in allen Muskeln vorkommt. Dennoch kommt sie in den verschiedenen Muskeln und deren, durch die Funktion bedingte, unterschiedliche Zusammensetzung (35) in ungleichen Konzentrationen vor. Sie hat in den Muskeln mit hoher oxidativer Kapazität eine höhere Konzentration als in jenen mit hoher glykolytischer Kapazität (126). Die HSL ist β -adrenerg stimuliert und zwar durch das zyklische AMP (cAMP) aktivierte Kinase (101). Zudem scheint die Muskelkontraktion per se auszureichen, um die HSL zu aktivieren (100). Noradrenalin an sich scheint einen senkenden Effekt auf die IMCL-Rate zu haben, da iv appliziertes Noradrenalin zu erniedrigten IMCL-Werten führte (42). In unserem Versuch stieg das Adrenalin deutlich an und konnte mit der Muskelkontraktion an sich somit die HSL-Aktivität stimulieren. Diese wurde zwar nicht gemessen, wir können aber vermuten, dass sie angestiegen ist zudem der Anstieg im Muskel mit hoher oxidativer Kapazität, also dem Musculus Soleus stärker war. Entgegen dem Adrenalin, soll das Noradrenalin einen senkenden Effekt haben und auch dieses stieg im Verlauf unseres Versuches an. Das Adrenalin wird vermutlich als der Aktivator der HSL in seiner Funktion dem des Noradrenalins zu überwiegen. Es inhibiert ja wie auch das Noradrenalin das Insulin, welches in Folge der Belastung absank. Insulin gilt als Inhibitor der HSL (53),

infolgedessen unterstützt der Verlauf des Insulins die Vermutung einer gesteigerten HSL-Aktivität.

Die Ernährung beeinflusst die Lipolyse, bei Zderic et al. (2004) führte eine fettreiche Diät zu einem markanten Anstieg in der Fettverbrennung, begleitet von erhöhten IMCL-Werten und gesteigerter Ganzkörperlipolyse. Sie berichten, dass eine erhöhte Fettspeicherung im Skelettmuskel an sich schon zu einem vermehrten Rückgriff auf Fette bei Belastung führen könnte. Es reicht dabei schon eine 2 Tage vorher begonnene angepasste Ernährung, um einen gesteigerte Fettverbrennung bei Belastung zu haben. Dafür seien weder eine erhöhte Fettgewebslipolyse noch eine gesteigerte Konzentration an freien Fetten im Plasma notwendig (186). In unserem Versuch wurden die Probanden keiner fettreichen Diät unterzogen, weshalb man davon ausgehen kann, dass die gesteigerte Nutzung der IMCL bei moderaten Belastungen im Flachland nicht durch eine spezielle Ernährung beeinflusst wurde.

Gegen eine Nutzung der IMCL in der Erholungsphase sprechen die Ergebnisse der Stimulatoren und Inhibitoren der IMCL. Die Stimulatoren sanken nach Belastungsstopp und die Inhibitoren stiegen nach der Belastung wieder an. Anhand dieser Tatsachen spräche es für einen Verbrauch innerhalb der Belastungsphase, da man davon ausgeht, dass der Abbau der IMCL durch die HSL geregelt wird (101). Diese wird durch die Muskelkontraktion (100) aber wie auch schon erwähnt über Adrenalin stimuliert (184). Weitere Studien sind notwendig, um den genauen Zeitpunkt der Nutzung der IMCL zu entschlüsseln.

4.2.2. Intramyozelluläre Fette bei Belastung in Hypoxie

Das Wissen über das Verhalten der IMCL in Normoxie hat sich in den letzten Jahren durch zahlreiche Studien stark erweitert. Allerdings gibt es bisher wenige Erkenntnisse über das Verhalten der IMCL in Hypoxie. Die Studien, die bisher auf diesem Gebiet durchgeführt wurden, untersuchten mehr oder weniger den Einfluss von chronischer Hypoxie auf die IMCL.

Es hat sich herausgestellt, dass Hochlandbewohner (Tibetaner und Quechuas, die in Höhen über 3500m über NN wohnen) eine geringere Konzentration an

Diskussion

IMCL – durchschnittlich weniger als die Hälfte – in den Speichern ihrer Muskulatur aufweisen als Flachlandbewohner. Flachlandbewohner hatten bei einem gleichen Trainingsprogramm wie Hochlandbewohner ihre Zahl an IMCL verdoppelt, wohingegen bei den Hochlandbewohnern keine Veränderung in der Speichergröße zu finden war (64). Daher scheint es unerlässlich bei einer Diskussion um den Verbrauch der IMCL in Hypoxie zu sein, zwischen den verschiedenen Probandenpopulationen zu differenzieren.

Des Weiteren hat sich gezeigt, dass die chronische Aussetzung von Hypoxie zu einer reduzierten Mitochondrienzahl und zu einer Verringerung der IMCL-Speicher führt und dass diese Veränderungen für einen Drift des oxidativen Muskelmetabolismus' hin zu gesteigerter Kohlenhydratnutzung sprechen (65).

Bei uns wurden die Probanden, die aus dem Flachland stammten, einer moderaten Belastung in akuter moderater Hypoxie unterzogen.

Es fand sich wie auch schon in Normoxie ein Verbrauch der IMCL in Hypoxie. Die Konzentration sank dabei im Musculus Soleus von 13,7AU vor Belastung auf 9,99AU nach Belastung (-27,08%) und im Musculus Tibialis anterior von 3,36AU auf 2,73AU (-18,75%). Im Soleus, der eine höhere oxidative Kapazität besitzt, sank die Konzentration stärker als in Normoxie, im Tibialis anterior, mit geringerer oxidativer Kapazität, etwas weniger. Diese Ergebnisse sprachen für eine ähnlich bedeutende Nutzung der IMCL in akuter Hypoxie. Die Tatsache, dass die Veränderungen im Soleus deutlicher ausgefallen waren, könnte für ein gesteigertes Nutzen von Muskeln mit hoher oxidativer Kapazität bei sauerstofflimitierten Zuständen sprechen. Der Anstieg des Adrenalins war in Hypoxie deutlicher ausgeprägt und kann somit die HSL-Aktivität vermehrt aktiviert haben, was wie schon in der Normoxie zu einer gesteigerten IMCL-Nutzung im Soleus geführt hat. Allerdings verlief der Anstieg des Adrenalins nicht signifikant, eventuell war die moderate Hypoxie nicht ausreichend in Verbindung mit der Belastungsintensität. Das Insulin sank ebenfalls vermehrt unter sauerstofflimitierten Umständen, wie es von uns erwartet war (163). Der Verlauf des Inhibitors der HSL unterstützt also die obige Überlegung (53). Einzig das Noradrenalin, welches den IMCL-Gebrauch senken soll, wurde in

Diskussion

unserem Versuch deutlicher ausgeschüttet. Es bleibt somit zu untersuchen, in wie weit das Noradrenalin in Verbindung mit dem Adrenalin Einfluss auf die IMCL nimmt und über welche Rezeptoren die Aktivierung der IMCL abläuft.

Allerdings sind die Unterschiede der beiden Muskeln nicht sehr deutlich ausgeprägt und es bestehen dabei interindividuelle Unterschiede. Wie auch schon bei den FFS angesprochen, kam es bei zwei Probanden möglicherweise zu einer unterschiedlichen Reaktion auf die Hypoxie. Bei diesen kam es in Hypoxie zu einem deutlicheren Abfall der IMCL im M. tibialis anterior als bei den restlichen Probanden. Dagegen verhielt sich der Abfall im M. soleus ähnlich dem der restlichen Probanden, wenn sich auch bei einem Proband ein deutlicherer Unterschied zur Normoxie auftat. Ob dieses inkongruente Verhalten aufgrund einer verringerten Hypoxiesensitivität oder deren unterschiedliche Funktion beziehungsweise Struktur zustande gekommen ist, lässt sich aus unserer Studie nicht eindeutig klären und sollte in weiteren Versuchen genauer untersucht werden.

Insgesamt lässt sich jedoch festhalten, dass die IMCL in ähnlichem Maße wie in Normoxie genutzt wurden, trotz der RQ-Werte, die bei Belastung in Hypoxie eher auf eine Kohlenhydratnutzung hinwiesen. Dies könnte bedeuten, dass die peripheren Fette unter sauerstoffinsuffizienten Belastungssituationen weniger genutzt werden und dass die Bedeutung der IMCL auch unter diesen Bedingungen gleichbedeutend bleibt.

Wie auch schon im Kapitel Normoxie besprochen, ließen sich aus unseren Daten keine Rückschlüsse auf den zeitlichen Gebrauch der IMCL in Hypoxie schließen die IMCL in Hypoxie verbraucht wurden. Dies bleibt Aufgabe künftiger Studien. Aus unserer Studie wurde ersichtlich, dass die IMCL auch bei moderaten Belastungen in moderater akuter Hypoxie einen bedeutenden Energiespeicher darstellen, auf den auch unter sauerstofflimitierten Bedingungen zurückgegriffen wird und sich mit der forcierten Kohlenhydratverbrennung kombiniert.

5. Schlussfolgerungen

Die Konzentration freier Fettsäuren im Plasma – wie auch die Konzentration des Glycerols – stieg bei uns im Versuch in Hypoxie wie auch in Normoxie im Verlauf der Belastung an. Dabei schien der Anstieg in Hypoxie etwas deutlicher ausgeprägt zu sein, wenn auch nicht signifikant. Der Glukoseverlauf verhielt sich in Hypoxie und Normoxie ähnlich, wobei die Werte in Hypoxie in der zweiten Hälfte etwas anzusteigen schienen. Insgesamt verliefen diese Veränderungen jedoch nicht signifikant unterschiedlich zur Normoxie. Die Werte des respiratorischen Quotienten sprachen dagegen für eine gesteigerte Nutzung von Kohlenhydraten in Hypoxie. Aus dieser negativen Korrelation der Ergebnisse aus dem venösen Blut und der Spirometrie vermuten wir, dass erhöhte Werte der FFS im Plasma nicht gleichbedeutend waren mit deren gesteigerten Nutzung. Da keine Bestimmungen über die arterio-venöse Differenz genommen wurden und keine Tracer benutzt wurden, lässt sich dies allerdings nicht mit Sicherheit sagen.

Die Ergebnisse der Stimulatoren und Inhibitoren der Lipolyse waren in Einklang mit den oben genannten Resultaten und können durchaus für ein gesteigertes Nutzen der Kohlenhydrate in Hypoxie sprechen: Die Katecholamine als bedeutungsvollste Stimulatoren stiegen wie auch schon in Normoxie im Verlauf der Belastung an und zeigten sich tendenziell aber nicht signifikant höher als in Normoxie. Es war möglich, dass der Einfluss der moderaten Hypoxie auf die Katecholaminantwort in der Belastung untergegangen war. Weitere Stimulatoren, wie das Kortisol und das IL-6 zeigten ebenfalls höhere – aber nicht signifikant unterschiedliche – Werte in Hypoxie. Das Insulin, stärkster Inhibitor des Fettstoffwechsels, hatte unter beiden Belastungssituationen ein ähnliches Verhalten und zeigte zu keinem Moment einen signifikanten Unterschied. Dagegen war der Anstieg des Laktates – einem weiteren potentiellen Inhibitor der Lipolyse – nach 30 wie auch nach 60 Minuten signifikant höher in Hypoxie als in Normoxie.

Die mittels ^1H -MRT-Technik gemessenen Konzentrationen der intramyozellulären Fette im Musculus Soleus und Tibialis anterior deuten auf

Schlussfolgerungen

einen Gebrauch dieser Energiequelle in Hypoxie wie auch in Normoxie hin. Die Konzentrationen nahmen dabei unter beiden Versuchsbedingungen in ähnlichem Maße ab. Zu welchem Zeitpunkt diese Fettspeicher genutzt wurden, lässt sich dagegen anhand unseres Versuches nicht sagen.

Da in unserem Versuch keine Reduktion der Laufgeschwindigkeit in Hypoxie durchgeführt wurde, konnten unsere Ergebnisse demnach nur Rückschlüsse auf Veränderungen im Bereich der absoluten Belastungsintensität zulassen. Die erhöhte Belastung kann aber durchaus als Hypoxieeinfluss gewertet werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine 2-stündige moderate Laufausdauerbelastung in akuter normobarer Hypoxie von 2500m über NN zu einer gesteigerten Nutzung von Kohlenhydraten als Energiesubstrat führt. Unbetroffen dagegen waren die intramyozellulären Fette, die sowohl in Normoxie wie auch in Hypoxie in ähnlichem Maße verstoffwechselt wurden. Dies deutet darauf hin, dass am ehesten eine verminderte Oxidation der peripher mobilisierten FFS stattfand. Die intramyozellulären Lipide haben demzufolge eine nicht zu unterschätzende Bedeutung bei moderaten Laufausdauerbelastungen in akuter normobarer Hypoxie von 2500m über NN. Während der Belastung in Hypoxie muss demnach wohl aus einer kombinierten Utilisation der Kohlenhydrate und IMCL ausgegangen werden.

6. Zusammenfassung

Das Training in der Höhe hat sich in den letzten Jahren als gängige Vorbereitungsmethode für Wettkämpfe diverser Sportarten etabliert. Dies kann sinnvoll sein, einerseits durch eine Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität, die aufgrund einer Vergrößerung des Blutvolumens ermöglicht werden kann, und andererseits durch Anpassungsreaktionen der Skelettmuskulatur, welche die Sauerstoffausnutzung im arbeitenden Muskel optimieren. Gerade im Ausdauersport spielt zudem die Wahl der Energiesubstrate eine bedeutende Rolle, da diese für die Aufrechterhaltung einer länger andauernden und auf hohem Niveau durchgeführten Belastung wichtig ist. Deshalb stellt sich die Frage, ob sich bei einer unter moderater normobarer Hypoxie absolvierten längeren Ausdauerbelastung Veränderungen in der Fettutilisation gegenüber der in Normoxie durchgeführten finden lassen. Besonderes Interesse wird dabei auch den intramyozellulären Fettspeichern zugewendet, und es stellt sich nun zusätzlich die Frage, ob sich bei ihnen möglicherweise eine modifizierte belastungsassoziierte Beanspruchung beobachten lässt.

In die Studie wurden 8 erfahrene und ausdauertrainierte Langstreckenläufer eingeschlossen (8 Männer; $31,6 \pm 7,5$ Jahre; Trainingserfahrung $11,0 \pm 5,4$ Jahre; $174,6 \pm 7,5$ cm; $66,2 \pm 7,9$ kg; IAS $15,2 \pm 1,5$; Hf_{IAS} $162,2 \pm 5,2$ [n=6]; Durchschnittlicher Laufumfang im letzten $\frac{1}{4}$ Jahr $53,6 \pm 32,8$ km/Woche; durchschnittlicher Trainingsumfang/Woche im letzten $\frac{1}{4}$ Jahr $6,9 \pm 3,3$ h/Woche). Die Athleten absolvierten eine zweistündige Belastung auf dem Laufband (Steigung 1%) mit einer Geschwindigkeit, die 70% der Laufgeschwindigkeit ihrer IAS entspricht. In Normoxie liefen sie bei einer Sauerstoffkonzentration von 20,9% und in Hypoxie betrug der Sauerstoffgehalt der Einatemluft 15,5% (entspricht in etwa 2500m über NN). Während der gesamten Belastung wurden die Herzfrequenzen sowie die Spirometriegrößen erhoben. In den halbstündigen Pausen wurde venöses Blut abgenommen, um diverse Parameter zu ermitteln; zusätzlich wurde Blut über das hyperämisierte Ohrfläppchen abgenommen, um eine Analyse der Blutgase durchzuführen und

Zusammenfassung

um das Laktat zu bestimmen. Zudem wurden die Probanden während des Versuchs anhand eines Beschwerdescores und der Borgskala über ihr derzeitiges Befinden befragt. Direkt vor und nach der Belastung wurden die Probanden einer Kernspinnuntersuchung unterzogen, um die intramyozellulären Fette im M. soleus und M. tibialis anterior zu ermitteln.

Ein Proband musste den Versuch in Hypoxie wegen Erschöpfung abbrechen und ist folglich nicht in die Datenerhebung und –auswertung miteinbezogen.

Was fand sich nun bei den ermittelten Größen?

Bei den IMCL zeigten sich sowohl in Hypoxie als auch in Normoxie signifikante Abnahmen der Konzentrationen durch die Belastung. Diese Reduktionen fanden in beiden Muskeln in ähnlichem Maße statt, wobei die Utilisation auch in Hypoxie gleichbedeutend verlief.

Die Konzentrationen der FFS und des Glycerols im Plasma stiegen in beiden Belastungsmodi signifikant an, wobei das Glycerol nach Belastungsende – im Gegensatz zu den FFS – wieder abzusinken begann. Nicht signifikant verhielt sich dagegen der Verlauf der Glukose, der in Hypoxie bis zu Belastungsende anzusteigen und in Normoxie schon nach der Hälfte der Belastungsperiode wieder leicht abzusinken schien. Der über die Spirometrie errechnete respiratorische Quotient ergab keine signifikanten Unterschiede im Verlauf und bezüglich der Belastungsmodi. Ungeachtet dessen stiegen die Werte in Hypoxie jedoch recht schnell auf über 1 an und pendelten sich nach einer Stunde Laufen bei ungefähr 1 ein. In Normoxie dagegen blieben die Werte innerhalb der ersten 30 Minuten bei 0,95; danach sanken die Werte auf etwa 0,87-0,90 und verhielten sich ab diesem Zeitpunkt recht konstant. Die erhöhten Werte betonen also schon unter moderaten Lauf- und Höhenbedingungen die Stellung der Kohlenhydrate und weniger die der Fette.

Generell bleibt die Frage zu klären in wie weit das individuelle Ansprechverhalten auf den Reiz Hypoxie Einfluss nehmen kann auf die Wahl der Energiesubstrate und deren Nutzung.

Die Parameter, die Einfluss auf die Energiesubstrate nehmen, verhielten sich wie folgt: Die Stimulatoren der Lipolyse – als Erstes hierbei sind die

Zusammenfassung

Katecholamine zu nennen und unter ihnen insbesondere das Adrenalin – zeigten durch die Belastung einen ansteigenden Verlauf; die Katecholamine begannen, mit Ausnahme des Dopamins, erst nach Ende der Belastungsperiode wieder abzusinken. Das Dopamin begann bereits nach der Hälfte der Belastungszeit wieder zu verringern. Auch hierbei zeigten sich signifikante Veränderungen im Verlauf. Man kann davon ausgehen, dass die möglichen Veränderungen durch die Hypoxie in der Belastungsintensität untergegangen sind, da sich hierbei kein signifikanter Unterschied zur Normoxie auftrat. Ein weiteres stimulierendes Hormon, das Kortisol, verhielt sich entsprechend der Katecholamine und wurde im Verlauf der Belastung vermehrt sezerniert, allerdings ohne signifikante Unterschiede. Der Verlauf des IL-6, weiterer Stimulator der Lipolyse, aber auch glukoregulatorisch wirksames Zytokin, war durch die Belastung signifikant ansteigend. In Hypoxie war die Konzentration dann bis zur 2,5-Stundenabnahme in Hypoxie signifikant verringert, in Normoxie dagegen – wie schon bei Belastung – weiterhin signifikant gesteigert. Nach der 2,5-Stundenabnahme sank das IL-6 unter beiden Belastungsarten wieder bis hin zu den Ausgangswerten.

Als erster und zugleich auch als bedeutungsvollster Inhibitor ist wohl das Insulin zu nennen, welches in beiden Modi durch die Belastung deutlich absank und bis zum Ende erniedrigt blieb. Erst in der Erholungsphase begann es dann wieder etwas anzusteigen. Es zeigten sich signifikante Veränderungen im Verlauf, jedoch nicht zwischen den beiden Versuchsteilen. Als weiterer möglicher Inhibitor des Fettstoffwechsels ist noch das Laktat anzuführen, wobei eine kürzlich erschienene Studie dessen Stellung als Inhibitor widerlegt zu haben. Jedenfalls begann es in Hypoxie frühzeitig anzusteigen, in Normoxie hingegen erst ab 90 Minuten Belastung. Nach 30 wie auch nach 60 Minuten erhöhten sich die Konzentrationen des Laktates in Hypoxie signifikanter als in Normoxie.

Die gefundenen Veränderungen der Stimulatoren bzw. der Inhibitoren unter diesen Versuchsbedingungen zeigen keine eindeutigen Widersprüche mit dem obigen Resultat der Spirometrie und der Kernspinuntersuchung, sondern sind durchaus damit vertretbar.

Zusammenfassung

Die Probanden verloren in beiden Versuchsteilen in ähnlichem Maße an Gewicht und gaben keine Beschwerden in Form von Kopfschmerzen, Übelkeit oder Schwindel an. Allerdings wurde die Hypoxie als stärkere körperliche Belastung beurteilt. Die Probanden klagten über eine stärkere muskuläre wie auch respiratorische Beanspruchung. Das allgemeine Beanspruchungsgefühl wurde sogar nach 90 Minuten gegenüber der Normoxie signifikant unterschiedlich bewertet.

Die Ergebnisse unserer Studie haben gezeigt, dass eine moderate Höhe von 2500m über NN möglicherweise schon ausreicht, um bei einer länger andauernden Laufbelastung von 70% der IAS vermehrt auf Kohlenhydrate als Energiesubstrate zurückzugreifen. Bei uns im Versuch hat sich dies bei absoluten Belastungsintensitäten gezeigt. In vielen Studien wurde eine Reduktion der Belastungsintensität vorgenommen, wobei die erhöhte Belastung als einer der Einflüsse der Hypoxie gewertet werden kann.

Die Fette scheinen bei dieser Intensität, verbunden mit dem Sauerstoffmangel, nicht mehr die dominierende Rolle zu spielen wie diese bei Flachlandbedingungen zu finden ist. Dies lässt sich aus den Daten der Spirometrie schließen, wohingegen die Werte der FFS und des Glycerols im Plasma deutlich erhöht gewesen waren. Zu werten sind diese erhöhten Konzentrationen aber nur schwierig, da die Konzentrationen im arteriellen Blut nicht mitbestimmt wurden und damit der nötige Vergleich fehlte um Aussagen über deren tatsächlichen Verbrauch machen zu können. Erhöhte Plasmaspiegel ohne einen damit verbundenen gesteigerten Verbrauch wurden auch schon in vorigen Studien festgestellt.

Unsere Ergebnisse über gesteigerte Kohlenhydratutilisation in akuter Hypoxie bei Männern sind durchaus vergleichbar mit dem, was auch schon in vorherigen Studien berichtet wurde, allerdings in höheren Lagen und bei kürzeren Belastungen.

Des Weiteren hat sich gezeigt, dass es bei einer zweistündigen Laufbelastung – unabhängig von der Belastungsart – zu einem Verbrauch intramyozellulärer Fette kommt. Aufgrund dieser Tatsache und den oben genannten

Zusammenfassung

Erkenntnissen könnte man deuten, dass es in Hypoxie zu einem geringeren Gebrauch periphere Fette kommt, da die IMCL in beiden Versuchsteilen in etwa gleichstark herangezogen wurden. Wann diese verbraucht wurden, geht aus unserer Studie nicht hervor und bleibt Gegenstand künftiger Studien.

Es ist demnach bei einer moderaten Laufausdauerbelastung unter normobarer akuter Hypoxie (2500m) von einer gesteigerten Kohlenhydratutilisation in Kombination mit einem nicht zu vernachlässigen Verbrauch intramyozellulärer Lipide auszugehen.

7. Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Ein- und Ausschlusskriterien	S.32
Tabelle 2:	Anthropometrische Daten	S.33
Tabelle 3:	Blutabnahmetabelle	S.38
Tabelle 4:	Beschwerdescore und Borgskala	S.39
Abb. 1:	Versuchsaufbau	S.35
Abb. 2:	Ergebnisse der Borgskala	S.45
Abb. 3:	Gewichtsveränderungen	S.46
Abb. 4:	Harnstoffkonzentrationen	S.47
Abb. 5:	Kreatininkinasekonzentrationen	S.48
Abb. 6:	Harnsäurekonzentrationen	S.48
Abb. 7:	Laktatkonzentrationen	S.49
Abb. 8:	Laktatverhalten	S.50
Abb. 9:	Interleukin 6 -Konzentrationen	S.51
Abb. 10:	pO ₂ -Konzentrationen	S.52
Abb. 11:	pCO ₂ -Konzentrationen	S.53
Abb. 12:	SpO ₂ %	S.54
Abb. 13:	Ventilationsgrößen	S.55
Abb. 14 :	Atemminutenvolumen	S.56
Abb. 15:	Respiratorischer Quotient	S.57
Abb. 16:	Mittelwertvergleich RQ H vs. N	S.58
Abb. 17:	Insulin-Konzentrationen	S.59
Abb. 18:	Kortisol-Konzentrationen	S.60

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Abb.19:	Kortisol-Verhalten	S.61
Abb. 20:	Adrenalin-Konzentrationen	S.62
Abb. 21:	Noradrenalin- Konzentrationen	S.63
Abb. 22:	Dopamin-Konzentrationen	S.63
Abb. 23:	Konzentrationen freier Fettsäuren	S.64
Abb. 24:	FFS-Verhalten	S.65
Abb. 25:	Glyzerol-Konzentrationen	S.66
Abb. 26:	Glyzerol-Verhalten	S.67
Abb. 27:	Glukose-Konzentrationen	S.68
Abb. 28:	Konzentrationen der intramyozellulären Lipide	S.69
Abb. 29:	individuelle IMCL-Reaktion	S.70

8. Abkürzungsverzeichnis

-- * --	Signifikanter Unterschied Hypoxie/Normoxie
%	Prozent
+	Signifikanter Unterschied im Verlauf
°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
¹ H-MRT	Magnetresonanztomographie (durch Messung von Hydrogen/Protonen)
A	Adrenalin
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

AMV	Atemminutenvolumen
ATP	Adenosintriphosphat
AU	arbitrary units
BB	Blutbild
BE	Base Excess
BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CK	Kreatininkinase
Cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
CPT1	Carnithin palmyteroltransferase 1
CRP	C reaktive Protein
D	Differenz
D HN	Differenz Hypoxie/Normoxie
DA	Dopamin
dl	Deziliter
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzym-linked-immuno-adsorbent-assay
EMCL	Extramyozellulären Lipide
EPO	Erythropoietin
et al.	et alii (und andere)

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

FFA	free fatty acid
FFS	freie Fettsäuren
g	Gramm
h	Stunden
H	Hypoxie
Hep-Plasma	heparinisiertes Plasma
HF	Herzfrequenz
IAS	Individuelle anaerobe Schwelle
HF _{IAS}	Herzfrequenz an der IAS
HSL	Hormonsensitive Lipase
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IMCL	Intramyozelluläre Lipide
IMTG	Intramyozelluläre Triglyzeride
iv	intravenös
kD	Kilo-Dalton
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
km	Kilometer
km/h	Stundenkilometer
l	Liter
m	Meter
M.	Musculus
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MR	Magnetresonanz
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MST	Mehrstufentest
n	Probandenzahl
N	Normoxie
NA	Noradrenalin
NAD ⁺	Nikotinamid-adenin-dinukleotid
NEFA	non esterified fatty acid
ng	Nanogramm
NN	Normal Null
O ₂	molekularer Sauerstoff
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDH	Pyruvatdehydrogenase
PDHa	aktive Form der Pyruvatdehydrogenase
pmol	Pikomol
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Ra	rate of appearance
Rd	rate of disappearance
RQ	respiratorische Quotient
RT	Rampentest

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

SOL	Musculus Soleus
SpO ₂ %	Sauerstoffsättigung in Prozent
STH	Wachstumshormon
TA	Musculus tibialis anterior
TCA	Triacylglycerol Fettsäure Zyklus
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TSH	Thyroid stimulating hormone
t-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit des Wilcoxon-Signed-Rank-Test
U	Unit
usw.	und so weiter
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
VLDL	very low density lipoprotein
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
VO ₂ max %	maximale Sauerstoffaufnahme in Prozent
z.B.	zum Beispiel

9. Literaturverzeichnis

Reference List

1. Achten, J., Gleeson, M., and Jeukendrup, A. E. Determination of the Exercise Intensity That Elicits Maximal Fat Oxidation. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2002;34(1):92-7.
2. Adams, W. C., Bernauer, E. M., Dill, D. B., and Bomar, J. B., Jr. Effects of Equivalent Sea-Level and Altitude Training on VO₂max and Running Performance. *J.Appl.Physiol* 1975;39(2):262-6.
3. Akira, S., Taga, T., and Kishimoto, T. Interleukin-6 in Biology and Medicine. *Adv.Immunol.* 1993;54:1-78.
4. Arner, P., Kriegholm, E., Engfeldt, P., and Bolinder, J. Adrenergic Regulation of Lipolysis in Situ at Rest and During Exercise. *J.Clin.Invest* 1990;85(3):893-8.
5. Barton, B. E. IL-6: Insights into Novel Biological Activities. *Clin.Immunol.Immunopathol.* 1997;85(1):16-20.
6. Bassett, D. R., Jr. and Howley, E. T. Limiting Factors for Maximum Oxygen Uptake and Determinants of Endurance Performance. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2000;32(1):70-84.
7. Baum, D. and Porte, D., Jr. Effect of Acute Hypoxia on Circulating Insulin Levels. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1969;29(7):991-4.
8. Beidleman, B. A., Rock, P. B., Muza, S. R., Fulco, C. S., Gibson, L. L., Kamimori, G. H., and Cymerman, A. Substrate Oxidation Is Altered in Women During Exercise Upon Acute Altitude Exposure. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2002;34(3):430-7.
9. Bergstrom, J. and Hultman, E. A Study of the Glycogen Metabolism During Exercise in Man. *Scand.J.Clin.Lab Invest* 1967;19(3):218-28.

Literaturverzeichnis

10. Boesch, C., Decombaz, J., Slotboom, J., and Kreis, R. Observation of Intramyocellular Lipids by Means of ¹H Magnetic Resonance Spectroscopy. *Proc.Nutr.Soc.* 1999;58(4):841-50.
11. Boesch, C. and Kreis, R. MR-Spectroscopy (MRS) of Different Nuclei Applied to Human Muscle: Additional Information Obtained by ¹H-MRS. *Int.J.Sports Med.* 1997;18 Suppl 4:S310-S312.
12. Bogardus, C., Ravussin, E., Robbins, D. C., Wolfe, R. R., Horton, E. S., and Sims, E. A. Effects of Physical Training and Diet Therapy on Carbohydrate Metabolism in Patients With Glucose Intolerance and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1984;33(4):311-8.
13. Bouissou, P., Guezennec, C. Y., Defer, G., and Pesquies, P. Oxygen Consumption, Lactate Accumulation, and Sympathetic Response During Prolonged Exercise Under Hypoxia. *Int.J.Sports Med.* 1987;8(4):266-9.
14. Braun, B., Mawson, J. T., Muza, S. R., Dominick, S. B., Brooks, G. A., Horning, M. A., Rock, P. B., Moore, L. G., Mazzeo, R. S., Ezeji-Okoye, S. C., and Butterfield, G. E. Women at Altitude: Carbohydrate Utilization During Exercise at 4,300 m. *J.Appl.Physiol* 2000;88(1):246-56.
15. Brechtel, K., Niess, A. M., Machann, J., Rett, K., Schick, F., Claussen, C. D., Dickhuth, H. H., Haering, H. U., and Jacob, S. Utilisation of Intramyocellular Lipids (IMCLs) During Exercise As Assessed by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (¹H-MRS). *Horm.Metab Res.* 2001;33(2):63-6.
16. Brooks, G. A., Butterfield, G. E., Wolfe, R. R., Groves, B. M., Mazzeo, R. S., Sutton, J. R., Wolfel, E. E., and Reeves, J. T. Increased Dependence on Blood Glucose After Acclimatization to 4,300 m. *J.Appl.Physiol* 1991;70(2):919-27.
17. Brooks, G. A. and Mercier, J. Balance of Carbohydrate and Lipid Utilization During Exercise: the "Crossover" Concept. *J.Appl.Physiol* 1994;76(6):2253-61.
18. Buskirk, E. R., Kollias, J., Akers, R. F., Prokop, E. K., and Reategui, E. P. Maximal Performance at Altitude and on Return From Altitude in Conditioned Runners. *J.Appl.Physiol* 1967;23(2):259-66.

Literaturverzeichnis

19. Chapman, R. F., Stray-Gundersen, J., and Levine, B. D. Individual Variation in Response to Altitude Training. *J.Appl.Physiol* 1998;85(4):1448-56.
20. Coggan, A. R., Spina, R. J., King, D. S., Rogers, M. A., Brown, M., Nemeth, P. M., and Holloszy, J. O. Skeletal Muscle Adaptations to Endurance Training in 60- to 70-Yr-Old Men and Women. *J.Appl.Physiol* 1992;72(5):1780-6.
21. Coppack, S. W., Jensen, M. D., and Miles, J. M. In Vivo Regulation of Lipolysis in Humans. *J.Lipid Res.* 1994;35(2):177-93.
22. Costill, D. L., Coyle, E., Dalsky, G., Evans, W., Fink, W., and Hoopes, D. Effects of Elevated Plasma FFA and Insulin on Muscle Glycogen Usage During Exercise. *J.Appl.Physiol* 1977;43(4):695-9.
23. Coyle, E. F., Hemmert, M. K., and Coggan, A. R. Effects of Detraining on Cardiovascular Responses to Exercise: Role of Blood Volume. *J.Appl.Physiol* 1986;60(1):95-9.
24. Coyle, E. F., Jeukendrup, A. E., Wagenmakers, A. J., and Saris, W. H. Fatty Acid Oxidation Is Directly Regulated by Carbohydrate Metabolism During Exercise. *Am.J.Physiol* 1997;273(2 Pt 1):E268-E275.
25. Dagenais, G. R., Tancredi, R. G., and Zierler, K. L. Free Fatty Acid Oxidation by Forearm Muscle at Rest, and Evidence for an Intramuscular Lipid Pool in the Human Forearm. *J.Clin.Invest* 1976;58(2):421-31.
26. de Groot, M. J., de Jong, Y. F., Coumans, W. A., and van der Vusse, G. J. The Hydrolysis of Glycerol-3-Phosphate into Glycerol in Cardiac Tissue: Possible Consequences for the Validity of Glycerol Release As a Measure of Lipolysis. *Pflugers Arch.* 1994;427(1-2):96-101.
27. Decombaz, J., Fleith, M., Hoppeler, H., Kreis, R., and Boesch, C. Effect of Diet on the Replenishment of Intramyocellular Lipids After Exercise. *Eur.J.Nutr.* 2000;39(6):244-7.
28. Decombaz, J., Schmitt, B., Ith, M., Decarli, B., Diem, P., Kreis, R., Hoppeler, H., and Boesch, C. Postexercise Fat Intake Repletes Intramyocellular Lipids but No Faster in Trained Than in Sedentary Subjects. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 2001;281(3):R760-R769.

Literaturverzeichnis

29. DeFronzo, R. A., Sherwin, R. S., and Kraemer, N. Effect of Physical Training on Insulin Action in Obesity. *Diabetes* 1987;36(12):1379-85.
30. Dill, D. B. and Adams, W. C. Maximal Oxygen Uptake at Sea Level and at 3,090-m Altitude in High School Champion Runners. *J.Appl.Physiol* 1971;30(6):854-9.
31. Dyck, D. J., Peters, S. J., Wendling, P. S., Chesley, A., Hultman, E., and Spriet, L. L. Regulation of Muscle Glycogen Phosphorylase Activity During Intense Aerobic Cycling With Elevated FFA. *Am.J.Physiol* 1996;270(1 Pt 1):E116-E125.
32. Dyck, D. J., Putman, C. T., Heigenhauser, G. J., Hultman, E., and Spriet, L. L. Regulation of Fat-Carbohydrate Interaction in Skeletal Muscle During Intense Aerobic Cycling. *Am.J.Physiol* 1993;265(6 Pt 1):E852-E859.
33. Elia, M., Khan, K., Calder, G., and Kurpad, A. Glycerol Exchange Across the Human Forearm Assessed by a Combination of Tracer and Arteriovenous Exchange Techniques. *Clin.Sci.(Lond)* 1993;84(1):99-104.
34. Escourrou, P., Johnson, D. G., and Rowell, L. B. Hypoxemia Increases Plasma Catecholamine Concentrations in Exercising Humans. *J.Appl.Physiol* 1984;57(5):1507-11.
35. Essen, B., Jansson, E., Henriksson, J., Taylor, A. W., and Saltin, B. Metabolic Characteristics of Fibre Types in Human Skeletal Muscle. *Acta Physiol Scand.* 1975;95(2):153-65.
36. Essig, D., Costill, D. L., and Van Handel, P. J. Effects of Caffeine Utilization During Exercise. *Med.Sci.Sports Exerc.* 1987;(19):579-83.
37. Febbraio, M. A. and Pedersen, B. K. Muscle-Derived Interleukin-6: Mechanisms for Activation and Possible Biological Roles. *FASEB J.* 2002;16(11):1335-47.
38. Felig, P. and Wahner, J. Role of Insulin in the Regulation of Hepatic Glucose Production. *Nord.Med.* 26-8-1971;86(34):1009-10.
39. Ferrannini, E. The Theoretical Bases of Indirect Calorimetry: a Review. *Metabolism* 1988;37(3):287-301.

Literaturverzeichnis

40. Flatt, J. P. The biochemistry of energy expenditure. *Obesity Research* II. London: Newman; 1978. pp.211-28.
41. Friedmann, B. and Bartsch, P. Möglichkeiten Und Grenzen Des Höhentrainings Im Ausdauersport. *Leistungssport* 1999;3:43-8.
42. Froberg, S. O., Hultman, E., and Nilsson, L. H. Effect of Noradrenaline on Triglyceride and Glycogen Concentrations in Liver and Muscle From Man. *Metabolism* 1975;24(2):119-26.
43. Galbo, H., Christensen, N. J., Mikines, K. J., Sonne, B., Hilsted, J., Hagen, C., and Fahrenkrug, J. The Effect of Fasting on the Hormonal Response to Graded Exercise. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1981;52(6):1106-12.
44. Galbo, H., Richter, E. A., Holst, J. J., and Christensen, N. J. Diminished Hormonal Responses to Exercise in Trained Rats. *J.Appl.Physiol* 1977;43(6):953-8.
45. Glatz, J. F. and van der Vusse, G. J. Lipid Terminology: 'Free' Fatty Acid Is Ambiguous. *Trends Biochem.Sci.* 1988;13(5):167-8.
46. Gollnick, P. D., Armstrong, R. B., Saltin, B., Saubert, C. W., Sembrowich, W. L., and Shepherd, R. E. Effect of Training on Enzyme Activity and Fiber Composition of Human Skeletal Muscle. *J.Appl.Physiol* 1973;34(1):107-11.
47. Gollnick, P. D., Piehl, K., and Saltin, B. Selective Glycogen Depletion Pattern in Human Muscle Fibres After Exercise of Varying Intensity and at Varying Pedalling Rates. *J.Physiol* 1974;241(1):45-57.
48. Goodpaster, B. H., He, J., Watkins, S., and Kelley, D. E. Skeletal Muscle Lipid Content and Insulin Resistance: Evidence for a Paradox in Endurance-Trained Athletes. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86(12):5755-61.
49. Goodpaster, B. H., Theriault, R., Watkins, S. C., and Kelley, D. E. Intramuscular Lipid Content Is Increased in Obesity and Decreased by Weight Loss. *Metabolism* 2000;49(4):467-72.
50. Graham, T. E. and Spriet, L. L. Performance and Metabolic Responses to a High Caffeine Dose During Prolonged Exercise. *J.Appl.Physiol* 1991;71(6):2292-8.

Literaturverzeichnis

51. Green, H. J., Houston, M. E., Thomson, J. A., Sutton, J. R., and Gollnick, P. D. Metabolic Consequences of Supramaximal Arm Work Performed During Prolonged Submaximal Leg Work. *J.Appl.Physiol* 1979;46(2):249-55.
52. Guo, Z., Burguera, B., and Jensen, M. D. Kinetics of Intramuscular Triglyceride Fatty Acids in Exercising Humans. *J.Appl.Physiol* 2000;89(5):2057-64.
53. Hales, C. N., Luzio, J. P., and Siddle, K. Hormonal Control of Adipose-Tissue Lipolysis. *Biochem.Soc.Symp.* 1978;(43):97-135.
54. Han, X. X. and Bonen, A. Effects of Epinephrine on Glucose Transport in Perfused Rat Muscles (Abstract). *Physiologist* 1996;39.
55. Hartmann, U. and Mester, J. Training and Overtraining Markers in Selected Sport Events. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2000;32(1):209-15.
56. Hermansen, L., Hultman, E., and Saltin, B. Muscle Glycogen During Prolonged Severe Exercise. *Acta Physiol Scand.* 1967;71(2):129-39.
57. Hickson, R. C., Rennie, M. J., Conlee, R. K., Winder, W. W., and Holloszy, J. O. Effects of Increased Plasma Fatty Acids on Glycogen Utilization and Endurance. *J.Appl.Physiol* 1977;43(5):829-33.
58. Hochachka, P. W., Beatty, C. L., Burelle, Y., Trump, M. E., McKenzie, D. C., and Matheson, G. O. The Lactate Paradox in Human High-Altitude Physiological Performance. *News Physiol Sci.* 2002;17:122-6.
59. Holloszy, J. O. and Coyle, E. F. Adaptations of Skeletal Muscle to Endurance Exercise and Their Metabolic Consequences. *J.Appl.Physiol* 1984;56(4):831-8.
60. Holmang, A. and Bjorntorp, P. The Effects of Cortisol on Insulin Sensitivity in Muscle. *Acta Physiol Scand.* 1992;144(4):425-31.
61. Hopkins, S. R., Bogaard, H. J., Niizeki, K., Yamaya, Y., Ziegler, M. G., and Wagner, P. D. Beta-Adrenergic or Parasympathetic Inhibition, Heart Rate and Cardiac Output During Normoxic and Acute Hypoxic Exercise in Humans. *J.Physiol* 15-7-2003;550(Pt 2):605-16.

Literaturverzeichnis

62. Hoppeler, H., Howald, H., Conley, K., Lindstedt, S. L., Claassen, H., Vock, P., and Weibel, E. R. Endurance Training in Humans: Aerobic Capacity and Structure of Skeletal Muscle. *J.Appl.Physiol* 1985;59(2):320-7.
63. Hoppeler, H., Kleinert, E., Schlegel, C., Claassen, H., Howald, H., Kayar, S. R., and Cerretelli, P. Morphological Adaptations of Human Skeletal Muscle to Chronic Hypoxia. *Int.J.Sports Med.* 1990;11 Suppl 1:S3-S9.
64. Hoppeler, H. and Vogt, M. Muscle Tissue Adaptations to Hypoxia. *J.Exp.Biol.* 2001;204(Pt 18):3133-9.
65. Hoppeler, H., Vogt, M., Weibel, E. R., and Fluck, M. Response of Skeletal Muscle Mitochondria to Hypoxia. *Exp.Physiol* 2003;88(1):109-19.
66. Horowitz, J. F. and Klein, S. Lipid Metabolism During Endurance Exercise. *Am.J.Clin.Nutr.* 2000;72(2 Suppl):558S-63S.
67. Howald, H., Boesch, C., Kreis, R., Matter, S., Billeter, R., Essen-Gustavsson, B., and Hoppeler, H. Content of Intramyocellular Lipids Derived by Electron Microscopy, Biochemical Assays, and (1)H-MR Spectroscopy. *J.Appl.Physiol* 2002;92(6):2264-72.
68. Howald, H., Pette, D., Simoneau, J. A., Uber, A., Hoppeler, H., and Cerretelli, P. Effect of Chronic Hypoxia on Muscle Enzyme Activities. *Int.J.Sports Med.* 1990;11 Suppl 1:S10-S14.
69. Howlett, K., Galbo, H., Lorentsen, J., Bergeron, R., Zimmerman-Belsing, T., Bulow, J., Feldt-Rasmussen, U., and Kjaer, M. Effect of Adrenaline on Glucose Kinetics During Exercise in Adrenalectomised Humans. *J.Physiol* 15-9-1999;519 Pt 3:911-21.
70. Hultman, E. Studies on Muscle Metabolism of Glycogen and Active Phosphate in Man With Special Reference to Exercise and Diet. *Scand.J.Clin.Lab Invest Suppl* 1967;94:1-63.
71. Hurley, B. F., Nemeth, P. M., Martin, W. H., III, Hagberg, J. M., Dalsky, G. P., and Holloszy, J. O. Muscle Triglyceride Utilization During Exercise: Effect of Training. *J.Appl.Physiol* 1986;60(2):562-7.
72. Issekutz, B., Jr. Role of Beta-Adrenergic Receptors in Mobilization of Energy Sources in Exercising Dogs. *J.Appl.Physiol* 1978;44(6):869-76.

Literaturverzeichnis

73. Issekutz, B., Jr., Shaw, W. A., and Issekutz, T. B. Effect of Lactate on FFA and Glycerol Turnover in Resting and Exercising Dogs. *J.Appl.Physiol* 1975;39(3):349-53.
74. Jackson, C. G. and Sharkey, B. J. Altitude, Training and Human Performance. *Sports Med.* 1988;6(5):279-84.
75. Jansson, E. On the Significance of the Respiratory Exchange Ratio After Different Diets During Exercise in Man. *Acta Physiol Scand.* 1982;114(1):103-10.
76. Jansson, E., Hjemdahl, P., and Kaijser, L. Epinephrine-Induced Changes in Muscle Carbohydrate Metabolism During Exercise in Male Subjects. *J.Appl.Physiol* 1986;60(5):1466-70.
77. Jansson, E. and Kaijser, L. Substrate Utilization and Enzymes in Skeletal Muscle of Extremely Endurance-Trained Men. *J.Appl.Physiol* 1987;62(3):999-1005.
78. Jensen, J., Brors, O., and Dahl, H. A. Different Beta-Adrenergic Receptor Density in Different Rat Skeletal Muscle Fibre Types. *Pharmacol.Toxicol.* 1995;76(6):380-5.
79. Jeukendrup, A. E. Regulation of Fat Metabolism in Skeletal Muscle. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2002;967:217-35.
80. Jeukendrup, A. E., Saris, W. H., and Wagenmakers, A. J. Fat Metabolism During Exercise: a Review--Part II: Regulation of Metabolism and the Effects of Training. *Int.J.Sports Med.* 1998;19(5):293-302.
81. Jeukendrup, A. E., Saris, W. H., and Wagenmakers, A. J. Fat Metabolism During Exercise: a Review. Part I: Fatty Acid Mobilization and Muscle Metabolism. *Int.J.Sports Med.* 1998;19(4):231-44.
82. Jones, N. L., Robertson, D. G., Kane, J. W., and Hart, R. A. Effect of Hypoxia on Free Fatty Acid Metabolism During Exercise. *J.Appl.Physiol* 1972;33(6):733-8.
83. Kanaley, J. A., Mottram, C. D., Scanlon, P. D., and Jensen, M. D. Fatty Acid Kinetic Responses to Running Above or Below Lactate Threshold. *J.Appl.Physiol* 1995;79(2):439-47.

Literaturverzeichnis

84. Kanaley, J. A., Weltman, J. Y., Pieper, K. S., Weltman, A., and Hartman, M. L. Cortisol and Growth Hormone Responses to Exercise at Different Times of Day. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86(6):2881-9.
85. Kayser, B., Acheson, K., Decombaz, J., Fern, E., and Cerretelli, P. Protein Absorption and Energy Digestibility at High Altitude. *J.Appl.Physiol* 1992;73(6):2425-31.
86. Kayser, B., Narici, M., Milesi, S., Grassi, B., and Cerretelli, P. Body Composition and Maximum Alactic Anaerobic Performance During a One Month Stay at High Altitude. *Int.J.Sports Med.* 1993;14(5):244-7.
87. Keller, C., Steensberg, A., Pilegaard, H., Osada, T., Saltin, B., Pedersen, B. K., and Neufer, P. D. Transcriptional Activation of the IL-6 Gene in Human Contracting Skeletal Muscle: Influence of Muscle Glycogen Content. *FASEB J.* 2001;15(14):2748-50.
88. Kiens, B., Essen-Gustavsson, B., Christensen, N. J., and Saltin, B. Skeletal Muscle Substrate Utilization During Submaximal Exercise in Man: Effect of Endurance Training. *J.Physiol* 1993;469:459-78.
89. Kiens, B. and Richter, E. A. Utilization of Skeletal Muscle Triacylglycerol During Postexercise Recovery in Humans. *Am.J.Physiol* 1998;275(2 Pt 1):E332-E337.
90. Kimber, N. E., Heigenhauser, G. J., Spriet, L. L., and Dyck, D. J. Skeletal Muscle Fat and Carbohydrate Metabolism During Recovery From Glycogen-Depleting Exercise in Humans. *J.Physiol* 1-5-2003;548(Pt 3):919-27.
91. Kjaer, M., Bangsbo, J., Lortie, G., and Galbo, H. Hormonal Response to Exercise in Humans: Influence of Hypoxia and Physical Training. *Am.J.Physiol* 1988;254(2 Pt 2):R197-R203.
92. Kjaer, M., Christensen, N. J., Sonne, B., Richter, E. A., and Galbo, H. Effect of Exercise on Epinephrine Turnover in Trained and Untrained Male Subjects. *J.Appl.Physiol* 1985;59(4):1061-7.
93. Kjaer, M., Engfred, K., Fernandes, A., Secher, N. H., and Galbo, H. Regulation of Hepatic Glucose Production During Exercise in Humans: Role of Sympathoadrenergic Activity. *Am.J.Physiol* 1993;265(2 Pt 1):E275-E283.

Literaturverzeichnis

94. Kjaer, M. and Galbo, H. Effect of Physical Training on the Capacity to Secrete Epinephrine. *J.Appl.Physiol* 1988;64(1):11-6.
95. Klausen, T., Olsen, N. V., Poulsen, T. D., Richalet, J. P., and Pedersen, B. K. Hypoxemia Increases Serum Interleukin-6 in Humans. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 1997;76(5):480-2.
96. Klein, S., Young, V. R., Blackburn, G. L., Bistran, B. R., and Wolfe, R. R. Palmitate and Glycerol Kinetics During Brief Starvation in Normal Weight Young Adult and Elderly Subjects. *J.Clin.Invest* 1986;78(4):928-33.
97. Kreisman, S. H., Ah, Mew N., Arsenault, M., Nessim, S. J., Halter, J. B., Vranic, M., and Marliss, E. B. Epinephrine Infusion During Moderate Intensity Exercise Increases Glucose Production and Uptake. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab* 2000;278(5):E949-E957.
98. Krssak, M., Petersen, K. F., Bergeron, R., Price, T., Laurent, D., Rothman, D. L., Roden, M., and Shulman, G. I. Intramuscular Glycogen and Intramyocellular Lipid Utilization During Prolonged Exercise and Recovery in Man: a ¹³C and ¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2000;85(2):748-54.
99. Lager, I., Attvall, S., Eriksson, B. M., von Schenk, H., and Smith, U. Studies on the Insulin-Antagonistic Effect of Catecholamines in Normal Man. Evidence for the Importance of Beta 2-Receptors. *Diabetologia* 1986;29(7):409-16.
100. Langfort, J., Ploug, T., Ihlemann, J., Holm, C., and Galbo, H. Stimulation of Hormone-Sensitive Lipase Activity by Contractions in Rat Skeletal Muscle. *Biochem.J.* 1-10-2000;351(Pt 1):207-14.
101. Langfort, J., Ploug, T., Ihlemann, J., Saldo, M., Holm, C., and Galbo, H. Expression of Hormone-Sensitive Lipase and Its Regulation by Adrenaline in Skeletal Muscle. *Biochem.J.* 1-6-1999;340 (Pt 2):459-65.
102. Lundby, C. and Van Hall, G. Substrate Utilization in Sea Level Residents During Exercise in Acute Hypoxia and After 4 Weeks of Acclimatization to 4100 m. *Acta Physiol Scand.* 2002;176(3):195-201.
103. Marker, J. C., Hirsch, I. B., Smith, L. J., Parvin, C. A., Holloszy, J. O., and Cryer, P. E. Catecholamines in Prevention of Hypoglycemia

Literaturverzeichnis

During Exercise in Humans. *Am.J.Physiol* 1991;260(5 Pt 1):E705-E712.

104. Martin, W. H., III, Coggan, A. R., Spina, R. J., and Saffitz, J. E. Effects of Fiber Type and Training on Beta-Adrenoceptor Density in Human Skeletal Muscle. *Am.J.Physiol* 1989;257(5 Pt 1):E736-E742.
105. Martin, W. H., III, Dalsky, G. P., Hurley, B. F., Matthews, D. E., Bier, D. M., Hagberg, J. M., Rogers, M. A., King, D. S., and Holloszy, J. O. Effect of Endurance Training on Plasma Free Fatty Acid Turnover and Oxidation During Exercise. *Am.J.Physiol* 1993;265(5 Pt 1):E708-E714.
106. Mazzeo, R. S., Donovan, D., Fleshner, M., Butterfield, G. E., Zamudio, S., Wolfel, E. E., and Moore, L. G. Interleukin-6 Response to Exercise and High-Altitude Exposure: Influence of Alpha-Adrenergic Blockade. *J.Appl.Physiol* 2001;91(5):2143-9.
107. Mazzeo, R. S. and Reeves, J. T. Adrenergic Contribution During Acclimatization to High Altitude: Perspectives From Pikes Peak. *Exerc.Sport Sci.Rev.* 2003;31(1):13-8.
108. McGilvery. The use of fuels for muscular work. Metabolic adaptation to prolonged physical exercise. Basel: Birkhauser Verlag; 1975. pp.12-30.
109. Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D. R., Miles, J. M., Yudkin, J. S., Klein, S., and Coppack, S. W. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, but Not Tumor Necrosis Factor-Alpha, in Vivo. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1997;82(12):4196-200.
110. Molé, P. A., Oscai, L. B., and Holloszy, J. O. Increase in Levels of Palmitoyl CoA Synthetase, Carnitine Palmitoyltransferase, and Palmitoyl CoA Dehydrogenase, and in the Capacity to Oxidize Fatty Acids. *J Clin Invest* 1971;(50):2323-30.
111. Nagaraju, K., Raben, N., Merritt, G., Loeffler, L., Kirk, K., and Plotz, P. A Variety of Cytokines and Immunologically Relevant Surface Molecules Are Expressed by Normal Human Skeletal Muscle Cells Under Proinflammatory Stimuli. *Clin.Exp.Immunol.* 1998;113(3):407-14.
112. Newsholme, E. A. Metabolic Causes of Fatigue in Track Events and the Marathon. John Libbey Eurotext Ltd 1989;263-71.

Literaturverzeichnis

113. Newsholme, E. A. Glucose/Fatty Acid Cycle: Regulatory System. *Nutrition* 1993;9(3):271-3.
114. Niess, A. M., Fehrenbach, E., Strobel, G., Roecker, K., Schneider, E. M., Buegler, J., Fuss, S., Lehmann, R., Northoff, H., and Dickhuth, H. H. Evaluation of Stress Responses to Interval Training at Low and Moderate Altitudes. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2003;35(2):263-9.
115. Niess, A. M., Fehrenbach, E., Strobel, G., Roecker, K., Schneider, E. M., Buegler, J., Fuss, S., Lehmann, R., Northoff, H., and Dickhuth, H. H. Evaluation of Stress Responses to Interval Training at Low and Moderate Altitudes. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2003;35(2):263-9.
116. Nybo, L., Nielsen, B., Pedersen, B. K., Moller, K., and Secher, N. H. Interleukin-6 Release From the Human Brain During Prolonged Exercise. *J.Physiol* 1-8-2002;542(Pt 3):991-5.
117. Oberholzer, F., Claassen, H., Moesch, H., and Howald, H. [Ultrastructural, Biochemical and Energy Analysis of Extreme Duration Performance (100km Run)]. *Schweiz.Z.Sportmed.* 1976;24(2):71-98.
118. Odland, L. M., Heigenhauser, G. J., Wong, D., Hollidge-Horvat, M. G., and Spriet, L. L. Effects of Increased Fat Availability on Fat-Carbohydrate Interaction During Prolonged Exercise in Men. *Am.J.Physiol* 1998;274(4 Pt 2):R894-R902.
119. Ostrowski, K., Schjerling, P., and Pedersen, B. K. Physical Activity and Plasma Interleukin-6 in Humans--Effect of Intensity of Exercise. *Eur.J.Appl.Physiol* 2000;83(6):512-5.
120. Pan, D. A., Lillioja, S., Kriketos, A. D., Milner, M. R., Baur, L. A., Bogardus, C., Jenkins, A. B., and Storlien, L. H. Skeletal Muscle Triglyceride Levels Are Inversely Related to Insulin Action. *Diabetes* 1997;46(6):983-8.
121. Pearce, F. J. and Connett, R. J. Effect of Lactate and Palmitate on Substrate Utilization of Isolated Rat Soleus. *Am.J.Physiol* 1980;238(5):C149-C159.
122. Pedersen, B. K. Special Feature for the Olympics: Effects of Exercise on the Immune System: Exercise and Cytokines. *Immunol.Cell Biol.* 2000;78(5):532-5.

Literaturverzeichnis

123. Pedersen, B. K. and Steensberg, A. Exercise and Hypoxia: Effects on Leukocytes and Interleukin-6-Shared Mechanisms? *Med.Sci.Sports Exerc.* 2002;34(12):2004-13.
124. Pedersen, B. K., Steensberg, A., Keller, P., Keller, C., Fischer, C., Hiscock, N., Van Hall, G., Plomgaard, P., and Febbraio, M. A. Muscle-Derived Interleukin-6: Lipolytic, Anti-Inflammatory and Immune Regulatory Effects. *Pflugers Arch.* 2003;446(1):9-16.
125. Pedersen, B. K., Steensberg, A., and Schjerling, P. Exercise and Interleukin-6. *Curr.Opin.Hematol.* 2001;8(3):137-41.
126. Peters, S. J., Dyck, D. J., Bonen, A., and Spriet, L. L. Effects of Epinephrine on Lipid Metabolism in Resting Skeletal Muscle. *Am.J.Physiol* 1998;275(2 Pt 1):E300-E309.
127. Phillips, S. M., Green, H. J., Tarnopolsky, M. A., Heigenhauser, G. F., Hill, R. E., and Grant, S. M. Effects of Training Duration on Substrate Turnover and Oxidation During Exercise. *J.Appl.Physiol* 1996;81(5):2182-91.
128. Pugh, L. G. Athletes at Altitude. *J.Physiol* 1967;192(3):619-46.
129. RANDLE, P. J., GARLAND, P. B., Hales, C. N., and Newsholme, E. A. The Glucose Fatty-Acid Cycle. Its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus. *Lancet* 13-4-1963;1:785-9.
130. Reeves, J. T., Wolfel, E. E., Green, H. J., Mazzeo, R. S., Young, A. J., Sutton, J. R., and Brooks, G. A. Oxygen Transport During Exercise at Altitude and the Lactate Paradox: Lessons From Operation Everest II and Pikes Peak. *Exerc.Sport Sci.Rev.* 1992;20:275-96.
131. Rennie, M. J., Edwards, R. H., Davies, C. T., Krywawych, S., Halliday, D., Waterlow, J. C., and Millward, D. J. Protein and Amino Acid Turnover During and After Exercise. *Biochem.Soc.Trans.* 1980;8(5):499-501.
132. Richter, E. A., Ruderman, N. B., Gavras, H., Belur, E. R., and Galbo, H. Muscle Glycogenolysis During Exercise: Dual Control by Epinephrine and Contractions. *Am.J.Physiol* 1982;242(1):E25-E32.

Literaturverzeichnis

133. Rizza, R. A., Cryer, P. E., Haymond, M. W., and Gerich, J. E. Adrenergic Mechanisms for the Effects of Epinephrine on Glucose Production and Clearance in Man. *J.Clin.Invest* 1980;65(3):682-9.
134. Rizza, R. A., Mandarino, L. J., and Gerich, J. E. Cortisol-Induced Insulin Resistance in Man: Impaired Suppression of Glucose Production and Stimulation of Glucose Utilization Due to a Postreceptor Defect of Insulin Action. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1982;54(1):131-8.
135. Roberts, A. C., Butterfield, G. E., Cymerman, A., Reeves, J. T., Wolfel, E. E., and Brooks, G. A. Acclimatization to 4,300-m Altitude Decreases Reliance on Fat As a Substrate. *J.Appl.Physiol* 1996;81(4):1762-71.
136. Roberts, A. C., Reeves, J. T., Butterfield, G. E., Mazzeo, R. S., Sutton, J. R., Wolfel, E. E., and Brooks, G. A. Altitude and Beta-Blockade Augment Glucose Utilization During Submaximal Exercise. *J.Appl.Physiol* 1996;80(2):605-15.
137. Robinson, J. and Newsholme, E. A. Glycerol Kinase Activities in Rat Heart and Adipose Tissue. *Biochem.J.* 1967;104(1):2C-4C.
138. Romijn, J. A., Coyle, E. F., Hibbert, J., and Wolfe, R. R. Comparison of Indirect Calorimetry and a New Breath $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ Ratio Method During Strenuous Exercise. *Am.J.Physiol* 1992;263(1 Pt 1):E64-E71.
139. Romijn, J. A., Coyle, E. F., Sidossis, L. S., Gastaldelli, A., Horowitz, J. F., Endert, E., and Wolfe, R. R. Regulation of Endogenous Fat and Carbohydrate Metabolism in Relation to Exercise Intensity and Duration. *Am.J.Physiol* 1993;265(3 Pt 1):E380-E391.
140. Rooney, D. P., Neely, R. D., Cullen, C., Ennis, C. N., Sheridan, B., Atkinson, A. B., Trimble, E. R., and Bell, P. M. The Effect of Cortisol on Glucose/Glucose-6-Phosphate Cycle Activity and Insulin Action. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1993;77(5):1180-3.
141. Roskamm, H., Samek, L., and Weidemann, H., *Leistung und Höhe.* Ludwigshafen: Knoll AG; 1968.
142. Rostrup, M. Catecholamines, Hypoxia and High Altitude. *Acta Physiol Scand.* 1998;162(3):389-99.

Literaturverzeichnis

143. Rowell, L. B., Blackmon, J. R., Kenny, M. A., and Escourrou, P. Splanchnic Vasomotor and Metabolic Adjustments to Hypoxia and Exercise in Humans. *Am.J.Physiol* 1984;247(2 Pt 2):H251-H258.
144. Rowell, L. B., Johnson, D. G., Chase, P. B., Comess, K. A., and Seals, D. R. Hypoxemia Raises Muscle Sympathetic Activity but Not Norepinephrine in Resting Humans. *J.Appl.Physiol* 1989;66(4):1736-43.
145. Sahlin, K., Ekberg, K., and Cizinsky, S. Changes in Plasma Hypoxanthine and Free Radical Markers During Exercise in Man. *Acta Physiol Scand.* 1991;142(2):275-81.
146. Sahlin, K., Katz, A., and Broberg, S. Tricarboxylic Acid Cycle Intermediates in Human Muscle During Prolonged Exercise. *Am.J.Physiol* 1990;259(5 Pt 1):C834-C841.
147. Saito, M., Mano, T., Iwase, S., Koga, K., Abe, H., and Yamazaki, Y. Responses in Muscle Sympathetic Activity to Acute Hypoxia in Humans. *J.Appl.Physiol* 1988;65(4):1548-52.
148. Saltin, B.; Gollnick, P. D. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. *Handbook of physiology.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1983. pp.555-661.
149. Sandoval, D. A. and Matt, K. S. Gender Differences in the Endocrine and Metabolic Responses to Hypoxic Exercise. *J.Appl.Physiol* 2002;92(2):504-12.
150. Schick, F., Eismann, B., Jung, W. I., Bongers, H., Bunse, M., and Lutz, O. Comparison of Localized Proton NMR Signals of Skeletal Muscle and Fat Tissue in Vivo: Two Lipid Compartments in Muscle Tissue. *Magn Reson.Med.* 1993;29(2):158-67.
151. Schmidt, W., Dore, S., Hilgendorf, A., Strauch, S., Gareau, R., and Brisson, G. R. Effects of Exercise During Normoxia and Hypoxia on the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor I Axis. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 1995;71(5):424-30.
152. Schrauwen-Hinderling, V. B., Schrauwen, P., Hesselink, M. K., van Engelshoven, J. M., Nicolay, K., Saris, W. H., Kessels, A. G., and Kooi, M. E. The Increase in Intramyocellular Lipid Content Is a Very Early Response to Training. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2003;88(4):1610-6.

Literaturverzeichnis

153. Schrauwen-Hinderling, V. B., van Loon, L. J., Koopman, R., Nicolay, K., Saris, W. H., and Kooi, M. E. Intramyocellular Lipid Content Is Increased After Exercise in Nonexercising Human Skeletal Muscle. *J.Appl.Physiol* 2003;95(6):2328-32.
154. Shaw, W. A., Issekutz, T. B., and Issekutz, B., Jr. Interrelationship of FFA and Glycerol Turnovers in Resting and Exercising Dogs. *J.Appl.Physiol* 1975;39(1):30-6.
155. Sidossis, L. S., Gastaldelli, A., Klein, S., and Wolfe, R. R. Regulation of Plasma Fatty Acid Oxidation During Low- and High-Intensity Exercise. *Am.J.Physiol* 1997;272(6 Pt 1):E1065-E1070.
156. Sidossis, L. S., Wolfe, R. R., and Coggan, A. R. Regulation of Fatty Acid Oxidation in Untrained Vs. Trained Men During Exercise. *Am.J.Physiol* 1998;274(3 Pt 1):E510-E515.
157. Sjodin, B., Jacobs, I., and Svedenhag, J. Changes in Onset of Blood Lactate Accumulation (OBLA) and Muscle Enzymes After Training at OBLA. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 1982;49(1):45-57.
158. Spriet, L. L. Regulation of Fat/Carbohydrate Interaction in Human Skeletal Muscle During Exercise. *Adv.Exp.Med.Biol.* 1998;441:249-61.
159. Spriet, L. L., Heigenhauser, G. J., and Jones, N. L. Endogenous Triacylglycerol Utilization by Rat Skeletal Muscle During Tetanic Stimulation. *J.Appl.Physiol* 1986;60(2):410-5.
160. Stallknecht, B., Simonsen, L., Bulow, J., Vinten, J., and Galbo, H. Effect of Training on Epinephrine-Stimulated Lipolysis Determined by Microdialysis in Human Adipose Tissue. *Am.J.Physiol* 1995;269(6 Pt 1):E1059-E1066.
161. Stankiewicz-Choroszuca, B. and Gorski, J. Effect of Beta-Adrenergic Blockade on Intramuscular Triglyceride Mobilization During Exercise. *Experientia* 15-3-1978;34(3):357-8.
162. Strobel, G., Neureither, M., and Bartsch, P. Effect of Acute Mild Hypoxia During Exercise on Plasma Free and Sulphoconjugated Catecholamines. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 1996;73(1-2):82-7.
163. Sutton, J. R. Effect of Acute Hypoxia on the Hormonal Response to Exercise. *J.Appl.Physiol* 1977;42(4):587-92.

Literaturverzeichnis

164. Tarnopolsky, L. J., MacDougall, J. D., Atkinson, S. A., Tarnopolsky, M. A., and Sutton, J. R. Gender Differences in Substrate for Endurance Exercise. *J.Appl.Physiol* 1990;68(1):302-8.
165. Thamer, C., Machann, J., Bachmann, O., Haap, M., Dahl, D., Wietek, B., Tschritter, O., Niess, A., Brechtel, K., Fritsche, A., Claussen, C., Jacob, S., Schick, F., Haring, H. U., and Stumvoll, M. Intramyocellular Lipids: Anthropometric Determinants and Relationships With Maximal Aerobic Capacity and Insulin Sensitivity. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2003;88(4):1785-91.
166. Trudeau, F., Bernier, S., de Glisezinski, I, Crampes, F., Dulac, F., and Riviere, D. Lack of Antilipolytic Effect of Lactate in Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue During Exercise. *J.Appl.Physiol* 1999;86(6):1800-4.
167. Turcotte, L. P., Kiens, B., and Richter, E. A. Saturation Kinetics of Palmitate Uptake in Perfused Skeletal Muscle. *FEBS Lett.* 25-2-1991;279(2):327-9.
168. Turcotte, L. P., Swenberger, J. R., Tucker, M. Z., and Yee, A. J. Training-Induced Elevation in FABP(PM) Is Associated With Increased Palmitate Use in Contracting Muscle. *J.Appl.Physiol* 1999;87(1):285-93.
169. Urhausen, A. and Kindermann, W. Diagnosis of Overtraining: What Tools Do We Have? *Sports Med.* 2002;32(2):95-102.
170. van Loon, L. J., Koopman, R., Stegen, J. H., Wagenmakers, A. J., Keizer, H. A., and Saris, W. H. Intramyocellular Lipids Form an Important Substrate Source During Moderate Intensity Exercise in Endurance-Trained Males in a Fasted State. *J.Physiol* 1-12-2003;553(Pt 2):611-25.
171. van Loon, L. J., Schrauwen-Hinderling, V. B., Koopman, R., Wagenmakers, A. J., Hesselink, M. K., Schaart, G., Kooi, M. E., and Saris, W. H. Influence of Prolonged Endurance Cycling and Recovery Diet on Intramuscular Triglyceride Content in Trained Males. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab* 2003;285(4):E804-E811.
172. Vock, R., Weibel, E. R., Hoppeler, H., Ordway, G., Weber, J. M., and Taylor, C. R. Design of the Oxygen and Substrate Pathways. V. Structural Basis of Vascular Substrate Supply to Muscle Cells. *J.Exp.Biol.* 1996;199 (Pt 8):1675-88.

Literaturverzeichnis

173. Wahrenberg, H., Engfeldt, P., Bolinder, J., and Arner, P. Acute Adaptation in Adrenergic Control of Lipolysis During Physical Exercise in Humans. *Am.J.Physiol* 1987;253(4 Pt 1):E383-E390.
174. Wasserman, D. H., Lacy, D. B., Goldstein, R. E., Williams, P. E., and Cherrington, A. D. Exercise-Induced Fall in Insulin and Increase in Fat Metabolism During Prolonged Muscular Work. *Diabetes* 1989;38(4):484-90.
175. Watt, M. J., Heigenhauser, G. J., Dyck, D. J., and Spriet, L. L. Intramuscular Triacylglycerol, Glycogen and Acetyl Group Metabolism During 4 h of Moderate Exercise in Man. *J.Physiol* 15-6-2002;541(Pt 3):969-78.
176. Watt, M. J., Heigenhauser, G. J., and Spriet, L. L. Intramuscular Triacylglycerol Utilization in Human Skeletal Muscle During Exercise: Is There a Controversy? *J.Appl.Physiol* 2002;93(4):1185-95.
177. Watt, M. J., Howlett, K. F., Febbraio, M. A., Spriet, L. L., and Hargreaves, M. Adrenaline Increases Skeletal Muscle Glycogenolysis, Pyruvate Dehydrogenase Activation and Carbohydrate Oxidation During Moderate Exercise in Humans. *J.Physiol* 1-7-2001;534(Pt 1):269-78.
178. Wendling, P. S., Peters, S. J., Heigenhauser, G. J., and Spriet, L. L. Variability of Triacylglycerol Content in Human Skeletal Muscle Biopsy Samples. *J.Appl.Physiol* 1996;81(3):1150-5.
179. White, L. J., Ferguson, M. A., McCoy, S. C., and Kim, H. Intramyocellular Lipid Changes in Men and Women During Aerobic Exercise: a (1)H-Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2003;88(12):5638-43.
180. Winder, W. W., Hickson, R. C., Hagberg, J. M., Ehsani, A. A., and McLane, J. A. Training-Induced Changes in Hormonal and Metabolic Responses to Submaximal Exercise. *J.Appl.Physiol* 1979;46(4):766-71.
181. Wolfe, R. R., Klein, S., Carraro, F., and Weber, J. M. Role of Triglyceride-Fatty Acid Cycle in Controlling Fat Metabolism in Humans During and After Exercise. *Am.J.Physiol* 1990;258(2 Pt 1):E382-E389.

Literaturverzeichnis

182. Yamauchi-Takahara, K., Ihara, Y., Ogata, A., Yoshizaki, K., Azuma, J., and Kishimoto, T. Hypoxic Stress Induces Cardiac Myocyte-Derived Interleukin-6. *Circulation* 1-3-1995;91(5):1520-4.
183. Yan, S. F., Tritto, I., Pinsky, D., Liao, H., Huang, J., Fuller, G., Brett, J., May, L., and Stern, D. Induction of Interleukin 6 (IL-6) by Hypoxia in Vascular Cells. Central Role of the Binding Site for Nuclear Factor-IL-6. *J.Biol.Chem.* 12-5-1995;270(19):11463-71.
184. Yeaman, S. J. Hormone-Sensitive Lipase--a Multipurpose Enzyme in Lipid Metabolism. *Biochim.Biophys.Acta* 9-4-1990;1052(1):128-32.
185. Young, A. J., Young, P. M., McCullough, R. E., Moore, L. G., Cymerman, A., and Reeves, J. T. Effect of Beta-Adrenergic Blockade on Plasma Lactate Concentration During Exercise at High Altitude. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 1991;63(5):315-22.
186. Zderic, T. W., Davidson, C. J., Schenk, S., Byerley, L. O., and Coyle, E. F. High-Fat Diet Elevates Resting Intramuscular Triglyceride Concentration and Whole Body Lipolysis During Exercise. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab* 2004;286(2):E217-E225.

Danksagung

10. Danksagung

In besonderem Maße will ich Prof. Dr. med. Andreas Nieß danken, der mir meine Arbeit an der Sportmedizin Tübingen ermöglicht hat. Ohne seine Geduld und fachliche Betreuung wären die Versuche und die Ausarbeitung des Themas nicht möglich gewesen. Außerdem möchte ich mich bei ihm bedanken, dass er sich trotz seiner zahlreichen Tätigkeiten als Proband für unseren Versuch zur Verfügung gestellt hat.

Meinem Kollegen Stefan Schlick, mit dem ich die ganzen Versuche durchführte, mit dem ich mich durch die Daten und Artikel gekämpft habe und der mir bei der Arbeit während meines Aufenthaltes in Frankreich eine große Hilfe war, will ich ebenfalls besonders danken.

Vielen Dank auch an Dr. rer. nat. Elvira Fehrenbach, die uns bei vielen Fragen und Problemen zur Seite stand. Den Mitarbeitern der Sportmedizin Tübingen, besonders Frau Opavski und Frau Schumacher, die uns halfen uns in die verschiedenen Untersuchungstechniken einzuarbeiten und die sich im Labor bei vielen kleinen Problemen zur Verfügung gestellt haben. Des weiteren bei Kai Röcker für die Auswertung einiger Daten meiner Arbeit. Auch vielen Dank an die Blutbank Tübingen für die Bereitstellung ihrer Räume und die Ausarbeitung vieler Proben, an die radiologische Abteilung für die Durchführung und Ausarbeitung der Kernspinuntersuchungen und natürlich bei allen Sportlern, ohne die die Studie nicht durchführbar gewesen wäre.

Nicht zu vergessen meine Eltern, die mir nicht nur das Studium ermöglicht haben, sondern die mir auch bei fachlichen Fragen und sonstigen Problemen bei der Arbeit immer eine große Hilfe waren und sich viel Zeit für meine Arbeit genommen haben.

Nun bleiben noch alle zu erwähnen, die mich sonst während dem langen Weg begleitet und unterstützt haben. Danke an Euch alle!

Curriculum Vitae

11. Curriculum Vitae

Georg Johannes Isbary

geboren am

10.02.1978 in München

Familie

Familienstand ledig
Eltern Dr. Med. Jobst Egon Isbary – Internist, Kardiologe, Nephrologe
 Dr. Elisabeth Isbary (geb. Venhofen) – praktische Ärztin
Geschwister Jobst Tobias Isbary – Arzt, Anästhesie
 Maria Elisabeth Isbary – Medizinstudentin

Schulbildung

1998 Allgemeine Hochschulreife, Wieland Gymnasium Biberach

Zivildienst

1998-1999 Rettungsdienst beim Deutschen Roten Kreuz Biberach

Studium

WS1999-WS2001 Vorklinik an der Universität Tübingen
13.09.2001 Beendigung der Vorklinik mit dem Physikum in Tübingen
29.08.2002 1. Staatsexamen an der Universität Tübingen
WS2003-WS2004 Auslandsjahr (ERASMUS) an der Universität Aix-Marseille II,
Marseille
24.03.2005 2. Staatsexamen an der Universität Tübingen
12.05.2006 3. Staatsexamen an der Universität Tübingen

Famulaturen

März 2002 Abt. Sportmedizin Tübingen (2 Wochen)
September 2002 Viszeralchirurgie Kreiskrankenhaus Lübbecke (4 Wochen)
Februar 2003 Gemeinschaftspraxis HNO Biberach (5 Wochen)
März 2004 Dermatologie CHU Timone Marseille (2 Monate)
Mai 2004 Notfallambulanz CHU Conception Marseille (6 Wochen) und
Hubschrauber SAMU (2 Wochen)

Praktisches Jahr

Dermatologie *Hôpital Hôtel Dieu Lyon, Prof. Luc Thomas*
Chirurgie *Hôpital La Croix Rouse, Prof. Jacques Baulieux*
 Chirurgie générale, viscéraux et transplantation hépatique
Innere Medizin *Kreiskliniken Reutlingen, Prof. Bernd Braun, Diabetologie*