
Aus der medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik I

Am Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Direktor: Professor Dr. med. Steffen Massberg

***Einfluss der akuten Höhenexposition auf etablierte Methoden sowie auf
innovative EKG-basierte Methoden der Leistungsdiagnostik***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Florian Maximilian Maier

Aus

München

Jahr

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Brunner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Pohl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Wolfgang Hamm

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Sportmedizinische Leistungsdiagnostik	10
1.2 Laktat	10
1.2.1 Laktatkinetik	11
1.3 Laktatschwellenmodelle	16
1.3.1 Mader et al.	17
1.3.2 Dickhuth et al.	17
1.3.3 D _{max} -Methode	18
1.4 Spirometrische Bestimmung der ventilatorischen Schwellenpunkte.....	19
1.5 Elektrokardiographische Biosignalanalysen	21
1.5.1 Herzfrequenzvariabilität und Dezelerationskapazität.....	21
1.5.2 Periodic Repolarisation Dynamics und Zeitreihensignal dT°	23
1.5.3 Einflüsse auf die Periodic Repolarisation Dynamics	24
1.6 Akute Auswirkungen der Höhenexposition	26
2. Hypothese.....	29
3. Material und Methoden.....	30
3.1 Studiendesign und Population	30
3.2 Ergometrie	30
3.3 Spiroergometrie	31
3.4 Laktatdiagnostik	34
3.5 Berechnung der anaeroben Schwelle über das Zeitreihensignal dT°	34
3.6 Erhebung der klinischen Daten.....	36
3.7 Statistische Auswertung.....	37
4. Ergebnisse.....	38
4.1 Leistung	38
4.2 Laktatwerte	40
4.3 Laktatschwellen	41
4.4 Herzfrequenz	42
4.5 Spiroergometriedaten	43
4.6 Sauerstoffsättigung.....	45
4.7 Rate of Perceived Exertion	46
4.8 Bestimmung der anaeroben Schwelle über dT°	47
5. Diskussion.....	49
5.1 Patientenkollektiv	50
5.2 Analyse der Auswirkung akuter Höhenexposition auf die erbrachten Leistungsdaten sowie die subjektive Erschöpfung.....	50
5.3 Analyse der Laktatkinetik und Schwellenleistung	53

5.4	Bestimmung der anaeroben Schwelle über das Zeitreihensignal dT° - im Vergleich zu etablierten Methoden unter hypobarer Hypoxie	55
6.	Limitierungen	59
7.	Zusammenfassung	60
	Danksagung	63
	Affidavit	64
	Publikationsliste	65
	Literaturverzeichnis	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel einer Laktatkurve bei ansteigender Belastung (Y-Achse = Laktat in mmol/L, X-Achse Leistung in Watt)	13
Abbildung 2: Darstellung etablierter Laktatschwellenmodelle nach Jesse (2022)	16
Abbildung 3: 9-Felder-Tafel einer spiroergometrischen Untersuchung.....	32
Abbildung 4: Graphische Darstellung des dT°-Verlaufs (rot) verglichen zur Herzfrequenz (blau) während einer Leistungsdiagnostik (Zeitverlauf in Minuten) nach Hamm et al. (2019)	35
Abbildung 5: Graphische Darstellung des Testprotokolls nach Weckbach et al. (2019).....	37
Abbildung 6: Erbrachte Leistung (in Watt) zu den Schwellenwerten VT1, VT2 und VO ₂ max (B=Baseline, Z=Zugspitze).....	38
Abbildung 7: Physiologische Arbeitskapazität (PWC) 130 und PWC150 (in Watt).....	39
Abbildung 8: Absolute Laktatwerte (in mmol/L).....	40
Abbildung 9: Reduktion der anaeroben Schwellenleistung in den angewandten Laktatschwellenkonzepten Dickhuth, Mader und Dmax.....	41
Abbildung 10: Vergleich Herzfrequenz (in bpm) zu den Schwellenpunkten VT1, VT2 und zur VO ₂ max	42
Abbildung 11: Sauerstoffaufnahme in mL/kg/KG zu den Schwellenpunkten VT1, VT2 und zur VO ₂ max	43
Abbildung 12: VO ₂ / Herzfrequenz zu den Schwellenpunkten VT1, VT2 und zur VO ₂ max	44
Abbildung 13: Periphere Sauerstoffsättigung in Ruhe / bei Maximalbelastung (in %).....	45
Abbildung 14: Subjektive Erschöpfung (nach Borg) zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle in den angewandten Schwellenkonzepten Dickhuth, Mader und DMAX	46
Abbildung 15: Vergleich der Schwellenleistung in der Baselineuntersuchung: Ventilatory threshold (VT2), Laktatschwelle nach Dickhuth, Mader und dT°	47
Abbildung 16: Vergleich der Schwellenleistung (in Watt) auf der Zugspitze: Ventilatory threshold 2 (VT2), Laktatschwelle nach Dickhuth, Mader und dT°	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpopulation Intervention hypobare Hypoxie	30
Tabelle 2: Visuelle BORG Skala	32
Tabelle 3: Materialverbrauch und Chargennummer	33

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
B	Baseline
BMI	Body Mass Index kg/m ²
BPM	Beats per Minute
ca.	Circa
DC	Dezelerationskapazität / Deceleration Capacity
et al.	et altera
HF	Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität / Heartrate-Variability
HVR	Hypoxic ventilatory response
iANS	Individuelle anaerobe Schwelle
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Liter
LT	Lactate Threshold (Laktatschwelle)
MACCE	Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Event
max	Maximum
maxLASS	Maximaler Laktat-Steady-State
MCT	Monocarboxylat-Transport
mL	Milliliter
mL/kg/KG	Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht
mmol/L	Millimol pro Liter
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
ODC	O ₂ -Dissoziationskurve
PWC	Physical working capacity
P	Power (Leistung)
PCI	Percutane Coronarintervention

P _{max}	Maximale Leistung
PRD	Periodic Repolarisation Dynamics
PRSA	Phase Rectified Signal Averaging
RPE	Rate of Perceived Exertion
RPM	Revolutions per Minute
RQ	Respiratorischer Quotient
SANS	Sympathikotones Autonomes Nervensystem
TS	Turbulence Slope
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VT	Ventilatory Threshold
W	Watt
W/kg/KG	Watt pro Kilogramm Körpergewicht
Z	Zugspitze
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Die moderne Sportmedizin befasst sich mit unterschiedlichen Teilbereichen der Analyse und den Folgen von sportlicher Aktivität. Ziel dabei ist es, die positiven Aspekte von körperlicher Aktivität auszuarbeiten und Sport als „integralen Bestandteil der Gesundheitsförderung in Prävention, Rehabilitation und Therapie der Gesellschaft zu etablieren“ (Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin, o.J.). Daraus resultiert das Verständnis der Sportmedizin als Bindeglied unterschiedlichster medizinischer Teilbereiche, wie der Kardiologie, der Pneumologie, der Orthopädie, der Leistungsphysiologie, der Biochemie, der Biomechanik sowie der Psychologie und vielen weiteren (Deutsche Klinik für Prävention, o.J.). Vor allem die sportmedizinische Leistungsdiagnostik ist in den letzten Jahrzehnten immer stärker in den Mittelpunkt gerückt, da sich durch das Verstehen und die Analyse des aktuellen Formzustandes von Athleten wichtige Rückschlüsse auf die individuelle Belastungssteuerung und die Leistungskurve ziehen lassen (Röcker and Dickhuth, 1996).

Steigendes Interesse und Bewusstsein für psychische und physische Gesundheit bringen den Sport als Wohlfühlfaktor und Mittel zur Stressreduktion wieder zunehmend in den Fokus der breiten Bevölkerung. Die zunehmende Professionalisierung des Amateurbereichs, gepaart mit präziseren und zunehmend einfacher zugänglichen Methoden der Sportmedizinischen Leistungsdiagnostik sowie einem wachsenden Verständnis der Sportphysiologie führen dazu, dass die präzise Trainingssteuerung und individuelle Betreuung die ehemals Leistungssportlern vorenthalten war, vermehrt Einzug in den Breitensport erhalten.

Das Ziel der Leistungsdiagnostik, vor allem der spiroergometrischen Methoden, welche im Rahmen der Arbeit behandelt werden, ist es, individuelle Leistungsgrenzen mittels Messung der Atemgase sowie der Blutlaktatkonzentrationen in Ruhe und unter Belastung zu ermitteln. Die daraus resultierenden Daten erlauben vielfältige Rückschlüsse zur Leistungsbestimmung sowie die Auswirkungen von zuvor ausgeübten Interventionen. Neben dem Erfassen der maximalen Leistungsfähigkeit liefern moderne, nichtinvasive Methoden zudem präzise Aussagen über den trainingsinduzierten Erschöpfungszustand als auch über Zustände des sympathikotonen autonomen Nervensystems (SANS). Änderungen der Umgebungsbedingungen, vor allem eine verminderten Sauerstoffzufuhr, führen zu einer akut reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit, können jedoch durch gezielte Exposition auch langfristig positive Einflüsse haben (Domej and Schwabegger, 2018). In der vorliegenden Arbeit werden die Einflüsse einer moderaten Höhenexposition, welche verbunden ist mit einer verminderten pulmonalen Sauerstoffversorgung, auf

die individuelle anaerobe Schwelle und die Kinetik des Laktatstoffwechsels überprüft. Des Weiteren wird überprüft, ob sich die neuartige Methode der EKG-basierten und nichtinvasiven Bestimmung der anaeroben Schwelle, ebenfalls auf Messungen unter hypobarer Hypoxie übertragen lässt.

1.1 Sportmedizinische Leistungsdiagnostik

Eine umfassende sportmedizinische Betreuung ist mittlerweile zu einer multidisziplinären und hochkomplexen Aufgabe geworden. Durch das zunehmende Verständnis von sowohl biochemischen als auch zellulären Mechanismen, physiologischen Anpassungsvorgängen bei gezielter Belastungssteuerung, über die fokussierte orthopädisch / traumatische Betreuung bis hin zur steigenden Bedeutsamkeit einer engen und adäquaten psychologischen Betreuung können jedoch auch stets neue Rekorde und individuelle Bestleistungen erzielt werden. Als wichtigstes diagnostisches Werkzeug einer internistischen sportmedizinischen Statuserhebung, die vor allem für die individuelle Belastungssteuerung bei Ausdauersportarten von Bedeutung ist, steht jedoch nach wie vor die Spiroergometrie (Bassett, 2002). Diese ist ein diagnostisches Verfahren, „bei dem durch Messung der in- und expiratorischen Atemgase und -volumina sowie der Atem- und Herzfrequenz während zunehmender körperlicher Aktivität die Leistungsfähigkeit und das Zusammenspiel der Atmung, des Gasaustausches, der peripheren Sauerstoffausschöpfung und des kardiovaskulären Systems untersucht wird“ (Krüll, 2016b). Die erhaltenen Daten, die vor allem zur Bestimmung der ventilatorischen Schwelle genutzt werden, werden oftmals durch zusätzliche Laktatmessungen auf den einzelnen Stufen ergänzt. Hierdurch kann der Untersucher über verschiedene Systeme in der Analyse der Leistungsdiagnostik, die anaerobe Schwelle bestimmen und somit in einem zweiten Schritt für den Athleten genaue Trainingsbereiche definieren.

1.2 Laktat

Der entscheidende Energieträger des menschlichen Stoffwechsels ist das Adenosintriphosphat (ATP). Dieses Molekül kann auf unterschiedlichen Wegen aus den verschiedensten Substanzen umgebaut und produziert werden. Pro Tag werden von einem erwachsenen Menschen ca. 100 kg ATP produziert und hydrolysiert, bei Sportlern in Belastungssituationen sogar bis zu 300 kg pro Tag (Rassow, 2016b). Da zu einem definierten Zeitpunkt nicht mehr als 5 $\mu\text{mol/g}$ Muskel im Körper gespeichert werden kann,

ist eine dauerhafte Synthese notwendig, um die zelluläre Aktivität aufrecht zu erhalten (Boutellier, 2010). Aus den in der Glykolyse verstoffwechselten Glucose-Molekülen entsteht in mehreren, unter dem Strich exogenen Reaktionen, Pyruvat. Dies kann bei einer suffizienten Zellatmung, in der die Sauerstoffbereitstellung größer als der Sauerstoffverbrauch ist, zur weiteren Energiebereitstellung im nachgeschalteten Citratzyklus abgebaut werden (Rassow, 2016d).

In Zellen die grundsätzlich keine Mitochondrien besitzen sowie unter hypoxischen Bedingungen auf zellulärer Ebene, wird in Muskelzellen aus dem anfallenden Pyruvat, durch das Enzym Laktatdehydrogenase, die Reaktion zu Laktat katalysiert (Rassow, 2016a). Das somit in den Zellen akkumulierende Laktat wird in der Folge durch Isoformen des Membrantransportmoleküls Monocarboxylat-Transport (MCT) entlang des Konzentrationsgradienten in das Blutplasma freigesetzt (Juel, 2004).

Das Ziel des Körpers ist es, jegliche körperliche Aktivität und die damit verbundene Energiebereitstellung, so effektiv wie möglich zu gestalten. Die sich im Körperkreislauf befindlichen Laktatmoleküle können in verschiedene Stoffwechselorgane aufgenommen und dort wieder zu verwertbaren, energiereichen Molekülen umgewandelt werden. Den größten Teil dieser Stoffwechselaktivität übernimmt dabei die Leber, indem sie die Laktatmoleküle in die Gluconeogenese einspeist. Darüber hinaus besitzen auch Nieren und Herzmuskelzellen die nötigen Enzyme, um akkumuliertes Laktat zu verstoffwechseln (Krüll, 2016a). Der Cori-Zyklus beschreibt den Kreislauf zwischen Laktatproduktion in den Skelettmuskelzellen, dem An- und Abtransport durch das Blutplasma und die Verwertung des Laktats in der Gluconeogenese durch die Hepatozyten. Situationsbedingt kann die erzeugte Glucose über das Blutplasma zu den Muskelzellen transportiert werden, um den aktuellen Energiebedarf zu sättigen oder in der Leber in Form von Glykogen gespeichert werden.

1.2.1 Laktatkinetik

Durch die Tatsache, dass das unter anaeroben Bedingungen in den Skelettmuskelzellen produzierte Laktat an das Blut abgegeben wird, um in anderen Organen verarbeitet zu werden, lässt sich anhand der Blutlaktatkonzentration die metabolische Aktivität von Muskelzellen bestimmen. Auch in körperlicher Ruhe findet sich ein Baseline-Laktatlevel im Plasma. Dieses beträgt, je nach Ernährungsgewohnheiten und Fitnesszustand, zwischen 0,8 und 1,8 mmol/L (Herold, 2018). Mit steigender körperlicher Belastung findet sich, durch den höheren Energieumsatz, auch ein Anstieg des Plasmalaktats.

Die individuellen Laktatwerte sind von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Zu den kurzfristig beeinflussbaren Eigenschaften gehören vor allem Ernährungsgewohnheiten und körperliche Vorbelastungen in den Tagen vor der Laktatmessung. Eine allgemeine körperliche Erschöpfung und leere Glykogenspeicher führen durch das verminderte Substratangebot der Glykolyse zu einer geringeren Laktatproduktion, inklusive einer tieferen Baseline, submaximalen Laktatwerten und falsch hohen Schwellenwerten (Krüll, 2016a, Faude et al., 2009). Aus diesem Grund wird eine Regerationszeit von 48 Stunden vor der Belastungssituation empfohlen. Des Weiteren wirken sich diätische Maßnahmen, die mit weniger als 30% Kohlenhydratanteil in der Nahrung einhergehen, negativ auf die Füllung der Glykogenspeicher in Leber (ca. 300 g Speicherkapazität) und Skelettmuskeln (ca. 150 g) aus (Rassow, 2016c). Eine Steigerung des Kohlenhydratanteils der Nahrung auf >70% führt somit gezielt zu einer Auffüllung des Speichers (Carboloading). Allgemein sollten jedoch keine Veränderungen an der Ernährung im Vorlauf einer Leistungsdiagnostik vorgenommen werden, spezielle Diäten müssen lediglich anamnestisch erfasst und ggf. in die Auswertung einbezogen werden (Krüll, 2016a).

Je nach Belastungsintensität und -dauer steigen die Laktatwerte zunächst langsam an, bis zur sogenannten individuellen Laktatschwelle (IANS). Die Laktatschwelle beschreibt den Bereich, an dem die Menge der Produktion von Laktat, den Abbau übertrifft. Aus Sicht der Trainingslehre ist der Bereich der IANS diejenige Belastungsintensität, welche über einen längeren Zeitraum (i.d.R 60 Minuten) aufrechterhalten werden kann, ohne einen signifikanten Anstieg der Laktatwerte zu verzeichnen. Oberhalb dieser Reizintensität zeigt die Laktatkurve bei zunehmender Belastung einen exponentiellen Anstieg. Das Ziel körperlichen Trainings im Ausdauerbereich ist es, durch eine verbesserte Laktattoleranz sowie eine verminderte Laktatproduktion durch effektivere Energiebereitstellung, diesen Punkt auf der Laktatbildungskurve nach rechts zu verschieben, um eine größere Leistung bei gleichbleibender subjektiver und metabolischer Erschöpfung zu erreichen. Die IANS befindet sich bei jedem Athleten bei unterschiedlichen Laktatkonzentrationen, ist in der Regel aber zwischen 2,5 mmol/L bei sehr trainierten und 4 mmol/L bei weniger trainierten Menschen zu erwarten (Messonnier et al., 2013). In der Literatur wird dieser Bereich als Laktat-Steady-State bezeichnet.

Um genaue Laktatwerte zu messen und somit einen exakten Einblick über die metabolischen Zustände zu einem definierten Belastungszeitpunkt zu erhalten, müssen nach wie vor invasive Methoden genutzt werden. Atemgasanalysen werden jedoch oft zur Hilfe gezogen, um einen zusätzlichen Informationsgewinn zu erhalten. Dabei dienen vor allem der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidgehalt in der Ein- und Ausatemluft für Rückschlüsse auf die Stoffwechselaktivität.

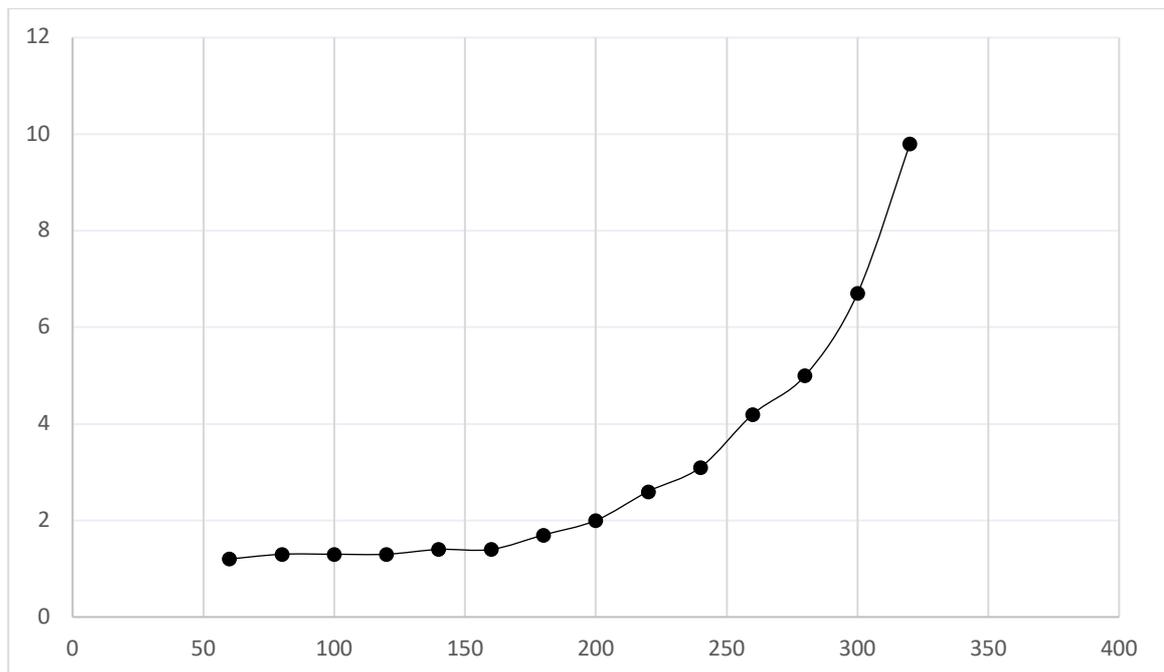


Abbildung 1: Beispiel einer Laktatkurve bei ansteigender Belastung (Y-Achse = Laktat in mmol/L, X-Achse Leistung in Watt)

Durch das zunehmende Verständnis über metabolische Vorgänge während körperlicher Belastungen konnten bereits wichtige Rückschlüsse auf die individuelle Belastungssteuerung gezogen werden. Jedoch ist immer noch nicht klar, in welchem Zusammenhang Sauerstoffmangel und Laktatproduktion durch (Muskel-) Zellen korrelieren. Bereits 1936 konnte Ole Bang nachweisen, dass sich bei Menschen, die sich einer 40-minütigen Dauerbelastung aussetzten nach circa 10 Minuten die höchsten Laktatkonzentrationen zeigen, welche im Verlauf kontinuierlich sinken, zum Teil sogar auf die Werte von vor Belastungsbeginn (Bang, 1936). Wendell N Stainsby machte es sich ab den 60er Jahren mit diversen Studien zur Aufgabe zu beweisen, dass die Laktatproduktion nicht maßgeblich durch das (Nicht-)Vorhandensein von Sauerstoff beeinflusst wird (Jöbsis and Stainsby, 1968, Welch and Stainsby, 1967). Auch andere Autoren konnten aufzeigen, dass Anoxie in Muskelgewebe nicht ausschlaggebend für die Laktatproduktion ist, da sich der kapilläre Blutfluss nach dem Beginn von Muskelkontraktionen rasch vermehrt (Grassi et al., 1996, Grassi et al., 1998, Kindig et al., 2002). Weitere Studien deuten darauf hin, dass die initiale Laktatproduktion nach Beginn der Muskelaktivität wohl individuell nur wenige Unterschiede aufweist. Die anschließende Phase der Laktatverwertung bei andauernder Belastung ist jedoch stark abhängig vom jeweiligen Trainingszustand des Menschen und der mitochondrialen Ausstattung (Stanley et al., 1986, Bergman et al., 1999). Pagliassotti & Donovan konnten in Versuchen mit Hasenmuskeln

zeigen, dass die Netto-Laktataufnahme und -wiederverwertung bei submaximalen Belastungen ansteigt, sobald es zu erhöhten Laktatkonzentrationen im arteriellen Gefäßsystem kommt - völlig unabhängig von der aktuellen Sauerstoffversorgung der Muskulatur (Pagliassotti and Donovan, 1990).

Grundlegend für die Weiterverarbeitung von Laktat ist die Oxidation zu CO_2 und H_2O . Diese kann jedoch nicht mehr stattfinden, sobald es zu einem relevanten Sauerstoffmangel kommt, was für eine Unabhängigkeit des Laktatstoffwechsels vom Sauerstoffangebot im Muskel spricht (Kelley et al., 2002). Keiner dieser Ansätze konnte jedoch je die Unabhängigkeit des Laktatmetabolismus vom Sauerstoffhaushalt beweisen, weshalb nach wie vor die kritischen Stimmen bezüglich einer vom Sauerstoffangebot entkoppelten Laktatproduktion überwiegen (Ferguson et al., 2018).

Gegeben der Annahme, dass die Laktatakkumulation in direktem Zusammenhang mit dem intrazellulären pO_2 steht, stellt sich die Frage, ab welchen Konzentrationen nicht mehr genügend Sauerstoff vorhanden ist, um die Oxidation durch Cytochrom C zu gewährleisten. Verschiedene Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es wohl unterhalb von einem intrazellulären paO_2 von 2 mmHg zu Beeinträchtigungen der oxidativen Phosphorylierung des mitochondrialen Stoffwechsels kommt (Wilson et al., 1988, Connett et al., 1990, Rumsey et al., 1990, Gnaiger et al., 1995, Gnaiger and Kuznetsov, 2002). Connett konnte mit seiner Arbeitsgruppe in mehreren Studien zeigen, dass trotz konstant suffizienten Sauerstoffpartialdrücken von stets über 2 mmHg zu Beginn der repetitiven Muskelkontraktionen die Laktatkonzentrationen von 1,2 mmol/kg auf 2,0 mmol/kg bei 10% der $\text{VO}_{2\text{max}}$ und auf 5,7 mmol/kg bei 70% der $\text{VO}_{2\text{max}}$ der maximalen Kontraktionsrate anstiegen (Connett et al., 1983, Connett et al., 1984, Connett et al., 1986). Ebenso konnten bei späteren Untersuchungen mit neueren Messverfahren für die periphere Myoglobinsauerstoffsättigung durch Richardson et al., keine verringerten intramuskulären Sauerstoffpartialdrücke bei steigenden Laktatkonzentrationen festgestellt werden (Richardson et al., 1998). Selbst wenn man den Probanden im Voraus Gasmischungen mit 12% O_2 -Gehalt verabreichte, wurden keine verminderten paO_2 -Konzentrationen gemessen, welche die oxidative Phosphorylierung limitieren könnte (Richardson et al., 1998).

Des Weiteren konnte in den genannten Studien keine Korrelation zwischen den paO_2 -Konzentrationen sowie der erzeugten Milchsäure bei Belastungen zwischen 50-100% der $\text{VO}_{2\text{max}}$ festgestellt werden. Die Ergebnisse aller Studien zeigten jedoch auch, dass in sämtlichen Untersuchungen der PiO_2 umso stärker abfiel desto höher die Belastung

war (Connett et al., 1983, Connett et al., 1984, Connett et al., 1986, Richardson et al., 1995, Richardson et al., 1998, Molé et al., 1999).

Als weitere Ursache für steigende Laktatkonzentrationen wird vermutet, dass der sinkende PiO_2 sowie die bei Belastung auftretende Verminderung von ATP und Steigerung von ADP, AMP, Pi als Stimulus für die Glykolyse wirken und somit vermehrt Laktat als Abfall- /Zwischenprodukt anfällt (Clanton et al., 2013, Ferguson et al., 2018). Aus diesen Resultaten ließe sich schlussfolgern, dass ein sinkender PiO_2 bei steigender Belastungsintensität ohne Dysoxie als Stimulus für die erhöhte Laktatproduktion dient (Poole D C et al., 2021).

Neue Erkenntnisse sprechen dem mitochondrialen Reticulum die Fähigkeit zu, einen chemischen Gradienten zwischen Zelloberflächen innerhalb von Muskelzellen zu schaffen, um ein „Energieverteilungsnetzwerk“ zu bilden (Glancy et al., 2015). Dadurch werden lokal absinkende PiO_2 -Spiegel und deren Effekt auf die Phosphorylierung von ADP zu ATP bestmöglich abgepuffert (Clanton, 2019).

Starke, überschwellige körperliche Anstrengung stimuliert über biochemische und hormonelle Signalwegen die Glykolyse und deren Enzyme – so auch die Laktatdehydrogenase. Somit akkumuliert folgenderweise Laktat als Stoffwechselendprodukt der Glykolyse, unabhängig vom vorherrschenden intrazellulären PiO_2 (Rogatzki et al., 2015, Brooks, 2018, Poole D C et al., 2021, Ferguson et al., 2018, Glancy et al., 2021). Die Laktatspiegel resultieren aus der Glykolyserate und dem nachgeschalteten, mitochondrialen Oxidationskomplex.

Andere Ursachen für einen Anstieg der Laktatkonzentration im Blut sind Schädel-Hirn-Traumata (Brooks and Martin, 2015), Sepsis mit einer einhergehenden Mikrozirkulationsstörung im peripheren Gewebe (Marik and Bellomo, 2016) sowie unterschiedliche Tumorerkrankungen (Semenza, 2008, San-Millán and Brooks, 2017). Für keine von ihnen gibt es jedoch beweisende Daten, dass die Laktatämie durch eine signifikante O_2 -Minderperfusion ausgelöst wird. So wird Laktat stets und unter vollständig aeroben Bedingungen im zellulären Energieversorgungsprozess produziert und weiterverwertet (Rogatzki et al., 2015). Demnach wird die Laktatproduktion nach neuesten Ergebnissen vor allem als physiologische Antwort auf Stress gewertet (Ferguson et al., 2018, Poole D C et al., 2021).

1.3 Laktatschwellenmodelle

Die Publikationen von Hollmann et al. (1959 und 1961) (Heck et al., 1985) sowie von Wassermann et al. (1964) zur „Anaerobic threshold in cardiac patients during exercise“ (Wassermann and McIlroy, 1964) markieren aus heutiger Sicht den Beginn der laktatbasierten Schwellenkonzepte. Die in den folgenden Jahren erforschten und publizierten Verfahren zur Bestimmung des Laktatschwellenwertes unterscheiden sich jedoch zum Teil erheblich in ihrer Art der Durchführung sowie den Ergebnissen der Auswertung. Seit Jahren wird eine kontroverse Diskussion über die Richtigkeit und Daseinsberechtigungen von verschiedenen Schwellenmodellen geführt, vor allem basierend auf den Verfahren ihrer Datenerhebung. Konventionell invasive Laktatmessung zu unterschiedlichen Zeitpunkten einer Belastung stehen der Kritik ausgesetzt, dass zu viele Variablen, wie Trittfrequenz, Ernährungs- und Fitnesszustand einen Einfluss auf die Ergebnisse haben und somit zu einer falschen Berechnung der Schwellenleistung führen (Heck and Bartmus, 2022). Im Folgenden werden einige, derzeit relevante Laktatschwellenkonzepte vorgestellt, welche hinsichtlich ihrer aktuellen Verwendung in der Leistungsdiagnostik sowie der Kompatibilität zu spiroergometrischen Tests ausgewählt wurden. Diese stellen im Ausdauerbereich den Goldstandard dar und finden in den von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Studien ebenfalls Anwendung.

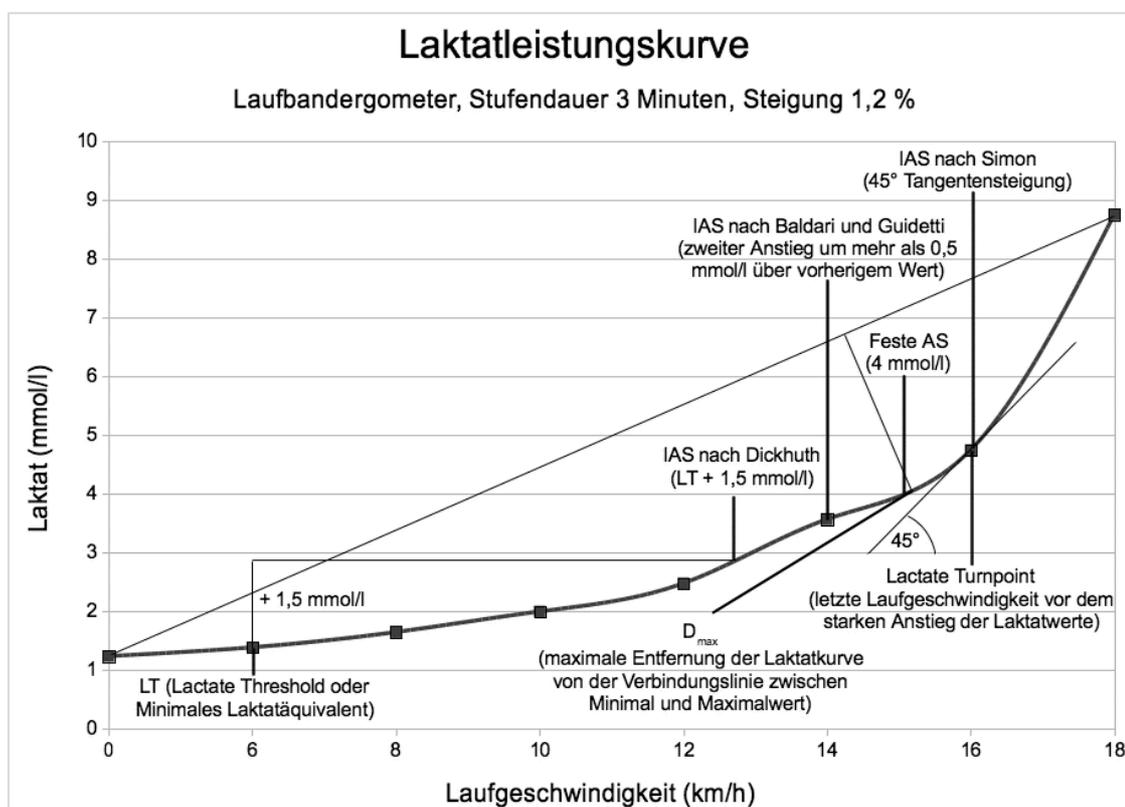


Abbildung 2: Darstellung etablierter Laktatschwellenmodelle nach Jesse (2022)

1.3.1 Mader et al.

Nach Mader et al. liegt keine individuelle Laktatschwelle vor, sondern jeder Sportler kann eine Belastung, die mit Plasmalaktatkonzentrationen von unter 4 mmol/l einhergeht, für mindestens eine Stunde oder länger aufrechterhalten (Heck et al., 1985). Die Ergebnisse seiner Untersuchungen zeigten, dass eine Belastungsintensität die zu Laktatwerten von über 4 mmol/L führten durch die Probanden vorzeitig abgebrochen wurden. Nachträglich wurden die Werte unterhalb und oberhalb der 4-mmol/L Grenze interpoliert. Dementsprechend konnte ein Wert auf der Abszisse zugeordnet werden, der als Schwellenleistung definiert wurde (Mader et al., 1976). Als Testverfahren wurden verschiedene Stufentests mit jeweils mindestens vier Minuten Stufendauer gewählt, um eine gleichmäßige Verteilung des Laktats im Kreislauf vorauszusetzen. Das Laktatschwellenkonzept von Mader gilt als gut validiert, stößt jedoch bei Sportlern, die ein höheres Leistungsniveau aufweisen an seine Grenzen. Grund hierfür ist die Tatsache, dass individuelle Faktoren, welche die Produktion und Elimination von Laktat beschleunigen bzw. verlangsamen nicht berücksichtigt werden (Dörr, 2010). Untersuchungen haben gezeigt, dass die Berechnung des anaeroben Übergangs mittels der 4 mmol/L-Methode dazu tendiert, den Maximaler-Laktat-Steady-State (MaxLASS) systematisch zu hoch anzusetzen. So konnten in einer Studie zur Überprüfung der Validität verschiedener Laktatschwellenkonzepte von Christian Dörr 2010 (Dörr, 2010) nur ca. 40% der Probanden die im Voraus errechnete Schwellenleistung für 60 Minuten erbringen. Die Erhebung der Laktatwerte erfolgt bei dieser Methode invasiv über eine Entnahme von Kapillarblut, jeweils am Ende der Belastungsstufen.

1.3.2 Dickhuth et al.

Anders als vorherige Autoren geht Dickhuth von einer individuellen Laktatschwelle aus. Dieser Schluss basiert auf diversen Einflussfaktoren auf die Laktatproduktion, wie Ernährungszustand, Stress, Muskelfaserzusammensetzung und Blutverteilungsphänomene, welche interindividuell stark variieren können. Beruhend auf den physiologischen Grundlagen der Laktatproduktion, beschreibt Dickhuth eine individuelle Laktatschwelle, welche einen „Basis-Laktat-Turnover“ voraussetzt. Hierzu werden zum individuellen Basislaktat jeweils 1,5 mmol/L addiert, um die Schwellenleistung zu bestimmen (Dickhuth et al., 1991). Dieser Punkt wird als MaxLASS definiert, also diejenige maximale Leistung, welche über einen längeren, vorher definierten Zeitraum, erbracht werden kann. Die Dickhuth-Schwelle zeichnet sich in der Praxis durch ihre leichte Anwendbarkeit sowie ihre hohe Validität bezüglich der errechneten anaeroben Schwellen aus. Als weiteren

Vorteil dieser Methode sehen einige Autoren, dass sich individuelle Faktoren (Muskefaserzusammensetzung, Ernährungszustand, Fitnesslevel) direkt auf die Baseline-Werte der Probanden auswirken und somit Einfluss auf die Laktatschwelle haben.

1.3.3 D_{\max} -Methode

Der Begriff „ D_{\max} “ steht für Deviations-Maximum und ist definiert als der Punkt der größtmöglichen Abweichung einer Geraden, zwischen den zwei extremen Punkten einer variablen Leistungskurve zum natürlichen Verlauf dieser Kurve. Die Grundlage der Bestimmungsmethode war die von James et al. 1989 (James et al., 1989) ausgearbeitete Methode, die als Bewertungskriterium die Atemfrequenz während einer Belastung nutzte. Dieses bereits bestehende Verfahren sollte objektiver und genereller anwendbar gemacht werden. Vorteile dieses Verfahrens sind vor allem die einfache Anwendbarkeit in der Auswertung der erhobenen Daten sowie eine präzise Bestimmung unterschiedlichster Schwellenwerte. Der erste Laktatmesswert, der während einer Belastung erhoben wird, wird als Anfangspunkt der Geraden festgelegt. Als Endpunkt wird der letzte gemessene Wert gewählt. Der Punkt, an dem die Gerade die größte Distanz zu der erstellten Laktatleistungskurve hat, wird als D_{\max} -Laktatschwelle bezeichnet (Cheng et al., 1992).

1.4 Spirometrische Bestimmung der ventilatorischen Schwellenpunkte

Die physiologischen Vorgänge der Energiebereitstellung und Zellatmung wirken sich direkt auf die O_2 - und CO_2 -Konzentrationen im Blut aus und lassen sich ebenso direkt in der Atemluft messen. Daraus resultiert, dass die zuvor besprochenen metabolischen Schwellenbereiche auch über respiratorische Messungen detektiert werden können. Die Atemgaskonzentrationen werden mittels einer kontinuierlichen Messung aufgezeichnet und zeigen bei steigenden Belastungsformen einen charakteristischen Verlauf im Sinne sinkender pO_2 - und steigender pCO_2 -Konzentrationen über die Dauer der ansteigenden Belastung. Über die Aufzeichnung der Atemstromstärke sowie der Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe und der Herzfrequenz lassen sich die Limits der Leistungsfähigkeit und eine Differenzierung leistungslimitierender Systeme erarbeiten.

Das Verhältnis der Atemgaskonzentrationen im Sinne des abgegebenen Kohlenstoffdioxidvolumens (VCO_2 l/min) durch das aufgenommenen Sauerstoffvolumen (VO_2 l/min) wird als respiratorischer Quotient (RQ) angegeben (Kraut et al., 1981, Macleod, 1927). Dieser ist nicht nur von der aktuellen körperlichen Ausbelastung abhängig, sondern ebenso von vorherrschenden Ernährungsgewohnheiten. Eine ausgewogene Ernährung führt in Ruhe zu einem respiratorischen Quotienten von ca. 0,8 – 0,85, reine Fettverbrennung lässt den RQ auf 0,7 sinken, maximale körperliche Anstrengung lässt sich über die Atemgase ab einem RQ von $>1,1$ erkennen (Kraut et al., 1981).

Die ventilatorische Schwelle gibt den metabolischen Zustand an, an dem die zelluläre CO_2 -Produktion die O_2 -Aufnahme ausgleicht (Poole et al., 2021, Rassow, 2016b). Somit ist das Abschätzen der Laktatschwellenbereiche durch das Definieren der ventilatorischen Schwelle (VT = Ventilatory threshold) möglich (Wassermann and McIlroy, 1964, Wasserman et al., 1967). Steigende Belastungsformen, wie sie in der vorliegenden Studie durchgeführt wurden, führen dazu, dass die metabolische Übersäuerung leicht versetzt zu der kompensatorischen Hyperventilation abläuft. Dies macht eine Unterscheidung möglich, ob das überschüssige CO_2 das an der anaeroben Schwelle auftritt aus dem Bicarbonat-Puffersystem, der metabolischen Azidose oder der Hyperventilation stammt (Poole et al., 2021).

Die ventilatorischen Schwellenmodelle, welche analog zu den gängigen Laktatschwellenkonzepten eingesetzt werden, fanden erstmals durch Wassermann et al. in den 60er Jahren ihre Anwendung (Wassermann and McIlroy, 1964). Hierbei dienen vor allem die respiratorischen Schwellenpunkte VT1 als aerober Schwellenwert und VT2 als respiratorischer Kompensationspunkt zur anaeroben Leistungsgrenze, sie beziehen sich somit

auf den Beginn und das Ende des aerob-anaeroben Übergangsbereichs. Die VT1 wird entsprechend definiert als Punkt, an dem die CO₂-Abgabe die O₂-Aufnahme überschreitet (Mora-Rodríguez et al., 2015, Reybrouck et al., 1986). Physiologisch ist dieser Prozess über den ersten signifikanten Laktatanstieg durch die einsetzende anaerobe Glykolyse zu erklären. Das hierbei freiwerdende CO₂ fungiert, wie bereits zuvor erklärt als Atemantreiber und somit zu einer Steigerung der Ventilation. Im Bereich der VT2 beginnt bei steigenden Belastungsformen eine Erschöpfung der Puffersysteme mit einer resultierenden metabolischen Azidose (Jones et al., 2008). Die entstehende Antwort des Körpers ist unter anderem eine massive Hyperventilation um Kohlenstoffdioxid in maximaler Menge abzuatmen (Martini et al., 2022).

Durch diese Methoden der Leistungsanalyse können gezielt VT-gesteuerte Trainingspläne erstellt und individuelle Leistungsveränderungen verfolgt werden (Esteve-Lanao et al., 2007, Wolpern et al., 2015). Diese VT-basierten Trainingsmethoden zeigten ein signifikant besseres Ergebnis bezüglich der Leistungs- sowie Sauerstoffaufnahme-fähigkeit gegenüber der Kontrollgruppe, welche herkömmliche Trainingsmethoden nutzten (Wolpern et al., 2015). Trotz der breiten Anwendung von Atemgasanalysen zur Leistungsdiagnostik, gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse über das Verhalten der respiratorischen Schwellenkonzepte unter akuter Höhenexposition. Neueste Studien deuten auf eine signifikante verminderte Laktatschwelle hin, vermutlich ausgelöst durch die geringere Sauerstoffversorgung periphere Gewebe und Muskeln (Valli et al., 2013, Weckbach et al., 2019). Bereits mehrfach konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass unter normobar-hypoxischen Bedingungen sowohl die maximale als auch die submaximalen Parameter der aeroben und anaeroben Leistungsfähigkeit vermindert sind (Bebout et al., 1989, Gallagher et al., 2014, Hammond et al., 1986, La Monica et al., 2018). Azvedo et al. konnten 2020 den verminderten respiratorischen Kompensationspunkt, welcher der VT2 entspricht, nach Hypoxieexposition zeigen (Azvedo et al., 2020).

1.5 Elektrokardiographische Biosignalanalysen

Das autonome Nervensystem, aufgeteilt in Sympathikus und Parasympathikus, hat durch die jeweiligen Effektorhormone einen direkten Einfluss auf kardiale Aktivität (Larsen, 2016b). So wird der steigenden Sympathikusaktivität eine positiv chronotrope, inotrope, dromotrope und bathmotrope Wirkung zugesagt (Aumüller et al., 2007). Diese sympathische Innervation erfolgt über die Nn. cardiaci und wirkt über eine Ausschüttung von Noradrenalin sowie eine Aktivierung der Beta-1-Rezeptoren (Benninghoff and Drenckhahn, 2004).

Aus bisherigen Studien ist bekannt, dass eine gesteigerte Aktivierung des sympathikotonen autonomen Nervensystems (SANS) die myokardiale Repolarisation destabilisieren und somit zu einem erhöhten Risiko für lebensbedrohliche kardiale Arrhythmien führen kann (Han et al., 1964, Kliks et al., 1975, Butrous et al., 1992). Grundsätzlich gibt es diverse Umstände, die zu einer gesteigerten sympathischen Innervation führen. Hierzu zählen unter anderem die zuvor beschriebene körperliche Belastung, Höhenexposition, Sepsis, kardiale sowie cerebrale Ischämien, Traumata, Stoffwechsellentgleisungen, psychosomatische Agitation sowie viele weitere.

1.5.1 Herzfrequenzvariabilität und Dezelerationskapazität

Als Parameter zur Darstellung eines gesteigerten SANS mit folglich erhöhtem Risiko des Auftretens schwerer ventrikulärer Arrhythmien bei kardial vorerkrankten Individuen, diene über einen langen Zeitraum unter anderem die Herzfrequenzvariabilität (HRV) (Schmidt et al., 1999). Grundlage hierfür ist die Empfehlung der „Task Force of the European Society of Cardiology“ und der „North American Society of Pacing and Electrophysiology“ (1996). Hierbei wird die Aktivität des sowohl sympathisch als auch parasympathisch innervierte Sinusknoten als „Schreiber der autonomen Funktion“ zur Auswertung genutzt (Rizas KD, 2017). Analysiert wird zur Berechnung der HRV die gemessene Varianz der RR-Intervalle, also die Zeit zwischen zwei R-Zacken auf Basis einer EKG-Untersuchung die mindestens über 24 Stunden aufgezeichnet werden sollte. Mehrere durchgeführte Studien validierten die Aussage, dass eine eingeschränkte HRV mit einer erhöhten Gesamtmortalität bei Patientin nach einem akuten Herzinfarkt assoziiert ist (Kleiger et al., 1987, Fei et al., 1996, La Rovere et al., 1998). Die Herzfrequenzvariabilität als Parameter der vagalen Innervation des Herzens sowie des Erholungszustandes des Körpers, ist aufgrund seiner einfachen Zugänglichkeit über Smartwatches bereits ein fester Bestandteil der Trainingssteuerung vieler Hobby- und Leistungssportler geworden

(Mishica et al., 2021). Somit zeigt eine höhere Herzfrequenzvariabilität einen besseren Erholungsstatus und somit eine bessere Belastbarkeit an (Tiwari et al., 2021). Erste Versuche die anaerobe Schwelle über die Herzfrequenzvariabilität abzuschätzen wurden bereits veröffentlicht, diese Ansätze sind im Verlauf jedoch nicht weiter untersucht worden (Ramos-Campo et al., 2017).

Kritikpunkt an diesen Untersuchungen ist die fehlende Differenzierungsmöglichkeit zwischen sympathischen und parasympathischen Einflussfaktoren sowie die mangelnde Aussagekraft über den Einfluss auf die ventrikuläre Erregungsausbreitung, die als zentraler Faktor bezüglich des Auftretens von postischämischen Herzrhythmusstörungen gesehen wird (Rizas et al., 2016, Rizas et al., 2014).

Die Dezelerationskapazität (Deceleration Capacity = DC) ist eine Weiterentwicklung der HRV-Parameter und entspricht einem Maß der vagalen Innervation des Herzens. Hierbei kann aus EKG-Signalen mithilfe der „Phase Rectified Signal Averaging“ (PRSA) ein bereinigtes Signal extrahiert werden, welches erlaubt zwischen verlangsamenden (parasympathikotonen) und beschleunigenden (sympathikotonen) Einflüssen zu unterscheiden (Kantelhardt et al., 2007, Bauer et al., 2006). Der zentrale Ausschlag des PRSA-Signals entspricht der generellen Fähigkeit des Herzens, die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten zu verlangsamen und wird quantifiziert als DC und in Millisekunden (ms) angegeben (Wenner, 2022).

Von klinischer Relevanz zeigte sich die DC, nachdem Bauer et al. in einer Studie an über 2.711 Patienten nach abgelaufenem Herzinfarkt beweisen konnte, dass eine DC von unter 2,5 ms einer LVEF mit $\leq 35\%$ als Prädiktor der Mortalität überlegen war (Bauer et al., 2006). In Kombination mit pathologischen Werten der Herzfrequenz-turbulenz, konnte eine erniedrigte DC bei Post-Infarkt-Patienten mit einer erhaltenen Pumpfunktion von $>30\%$ ein Mortalitätsrisiko detektieren, dass dem Risiko von Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF von $\leq 30\%$ entsprach (Bauer et al., 2009). In einer retrospektiv durchgeführten Studie bei Patienten mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) mit einer im Verlauf durchgeführten Koronarangiographie mit Stentimplantation (PCI), zeigte sich ein erhöhtes Risiko für erneute schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in der Zukunft (MACCE), bei postinterventionell gemessenen erniedrigten DC-Werten (Wang et al., 2022).

1.5.2 Periodic Repolarisation Dynamics und Zeitreihensignal dT°

Direkte Messungen der myokardialen Synapsen haben gezeigt, dass die sympathischen Entladungen (Innervation) in sogenannten „niederfrequenten Bursts“ geschehen ($>0,1$ Hz, entsprechende Zykluslänge >10 Sek.) (Furlan et al., 2000, Rizas KD, 2017, Malliani et al., 1991). Diese elektrokardiographischen Modulationen der kardialen Repolarisation, können mit Hilfe mathematischer Methoden dargestellt und nachvollzogen werden. Das somit projizierte Phänomen ist beschrieben als Periodic Repolarisation Dynamics (PRD) und unterliegt ebenso den zuvor beschriebenen Einflüssen des autonomen Nervensystems.

Zur Berechnung der PRD ist das Aufzeichnen eines hochauflösenden Oberflächen-EKGs in den drei orthogonalen Frank-Ableitungen X, Y und Z notwendig (siehe Abb. 3). Aus diesen Daten wird mittels vektorelektrokardiographischer Methoden in einem kartesischen Koordinatensystem ein entsprechender Hauptvektor von jedem Repolarisationsvorgang gebildet. In einem zweiten Schritt wird die berechnete Winkeländerung des Hauptvektors von Schlag zu Schlag als Zeitreihensignal dT° angegeben. Die Änderungen des Hauptvektors der Repolarisation beträgt in der Regel lediglich wenige Grad, über einen länger beobachteten Zeitraum demaskieren sich jedoch periodische dT° -Anstiege alle 15-30 Sekunden. Diese periodischen Schwankungen werden über bereits etablierte Algorithmen in eine Pseudofrequenz überführt. Von der PRD erfasst, wird der Bereich zwischen 0 und 0,1 Hz, dieser wird letztendlich als Quadratgrad (deg^2) ausgewertet (Rizas et al., 2014).

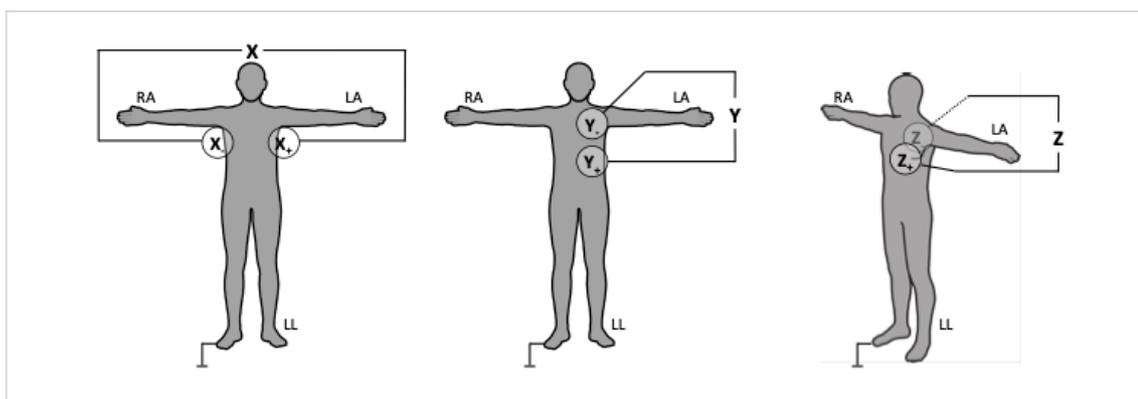


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Frank-Ableitung nach Stülpnagel (2020)

Eine Erhöhung des Sympathikotonus, führt zu einer Erhöhung des PRD und stellt somit eine erhöhte Instabilität der kardialen Repolarisation dar (Rizas et al., 2016). Wie zuvor bereits beschrieben, haben klinische sowie experimentelle Studien gezeigt, dass die de-

tektierten typischen niederfrequenten Oszillationen am ehesten den Einfluss der sympathischen Innervation widerspiegeln. Passend hierzu zeigten Patienten mit einer Beta-Blocker-Therapie eine erniedrigte PRD auf (Rizas et al., 2014). Eine Simulation des sympathikotonen Einflusses mittels Kipptischversuch zeigte hingegen einen signifikanten Anstieg der PRD (Rizas et al., 2016).

Die sympathische Stimulation führt zudem zu einer Verkürzung der Aktionspotenzialdauer der Kardiomyozyten. Durch den dreischichtigen Aufbau des Herzens mit endo-, myo- und epikardialen Zellen mit jeweils leicht unterschiedlichen elektrophysiologischen Eigenschaften, entsteht durch den wechselnden Einfluss, der auf die epikardiale Schicht den stärksten Effekt hat, eine transmurale Dispersion der Repolarisation (Shimizu and Antzelevitch, 1998). Die entstehenden, sich im Mikrovoltbereich befindlichen Änderungen der T-Wellen Morphologie, können mittels dem PRD quantifiziert werden.

Bezüglich der unter 1.5.1 diskutierten Zuteilung von Patienten zu Hochrisikogruppen, hat durch die nichtinvasive Darstellung der Repolarisationsinstabilität ein leicht zugängliches Analysetool den Einzug in den klinischen Alltag erhalten, mit dem eine genauere Klassifizierung der Patienten mit einem abgelaufenen Herzinfarkt in der Anamnese möglich ist, ohne sich dabei auf die isolierte Messung der LVEF stützen zu müssen (Schwartz et al., 1992, Bauer et al., 2022, Palacios et al., 2021). Bereits im Jahr 2019 konnte erstmals in einer klinisch prospektiven Studie die Validität der PRD bezüglich der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit einem durchgemachten Myokardinfarkt bestätigt werden (Rizas et al., 2019).

1.5.3 Einflüsse auf die Periodic Repolarisation Dynamics

Inwieweit sich die physiologischen und exogene Einflüsse auf die zuvor beschriebenen autonomen Biosignale auswirken, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Im Rahmen von Untersuchungen bezüglich der entkoppelten autonomen Funktion bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall, konnte eine reduzierte DC im Sinne einer herabgesetzten vagalen sowie sympathikotonen Stimulation detektiert werden (Xu et al., 2016). Kritisch kranke Patienten, die an einem terminalen Nierenversagen leiden, zählen zu einer Hochrisikogruppe bezüglich des Auftretens von kardialen Arrhythmien sowie dem plötzlichen Herztod – dieses Risiko wurde bisher den relevanten Elektrolyt- / Natriumschwankungen im Extrazellulärraum während des Dialysevorgangs zugeschrieben. Durch die Aufzeichnung der hochauflösenden Oberflächen-EKGs während der Dialyse konnte eine signifikante Relation zwischen übermäßigen Natriumschwankungen sowie

der Erhöhung der PRD gezeigt werden (Schüttler et al., 2021b). Ebenso zeigten sich bei Analyse normaler 12-Kanal EKGs bei Dialysepatienten eine signifikante Korrelation bezüglich der Veränderung der T-Wellen Morphologie und dem Ausmaß der Elektrolytschwankungen unter laufender Dialyse (Bukhari et al., 2022).

Die Auswirkung einer Stressexposition im Sinne einer akuten als auch bei verlängerten (>24h) hypobaren Höhenexposition zeigte bei Gesunden einen signifikanten Anstieg der PRD als auch einen Abfall der DC in einem Ruhe-EKG gemessen über 30 Minuten (Hamm et al., 2020, Hamm et al., 2018). Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass Adipositas mit einer erhöhten PRD in Ruhe einhergeht (Hernández-Vicente et al., 2021).

Bezugnehmend auf die zuvor erläuterte sportmedizinische Diagnostik sowie Leistungsmessung zeigen sich die autonomen Biosignalanalysen als zunehmend valide Parameter zu Bestimmung definierter Leistungszonen als auch Schwellenbereichen. Hamm et al. konnten 2019 bei spiroergometrischen Untersuchungen in zeitgleich abgeleiteten oberflächen-EKGs erstmals einen charakteristischen Abfall des Zeitreihensignals dT° zum Zeitpunkt der aeroben sowie anaeroben Schwellenleistung zeigen (Hamm et al., 2019). In Folge konnte dies in einer weiteren Studie bestätigt werden. Unter 65 Probanden, davon 32 Leistungs- und 33 Amateursportler, zeigte die Bestimmung der anaeroben Schwelle mittels etablierter laktatbasierter Mess- und Berechnungsverfahren eine hochsignifikante Korrelation zwischen den etablierten, invasiv gemessenen Laktatschwelle zur berechneten anaeroben Schwelle über die dT° -Änderung auf dem abgeleiteten Oberflächen-EKG (Schüttler et al., 2021a).

1.6 Akute Auswirkungen der Höhenexposition

Das Zusammenspiel von Atmung, Stoffwechsel und unterschiedlichen äußeren Einflussfaktoren ist sehr komplex und unterliegt deutlichen individuellen und ortsgebundenen Schwankungen. Beim Aufenthalt in Höhe muss der Körper somit verschiedene Anpassungen vornehmen, um effektiv zu arbeiten.

Chemorezeptoren im Atmungszentrum in der Medulla oblongata erkennen die gegebene H^+ -Konzentration (pH-Wert) sowie den aktuellen P_aCO_2 -Gehalt des Blutes und steuern auf Grundlage dessen die Atemfrequenz und -tiefe. Eine zunehmende Azidose sowie steigende Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke führen zu einer Steigerung des Atemminutenvolumens (Larsen, 2016a). Des Weiteren unterliegen die Anpassungen der Atemregulation unterschiedlichen Hormonkonzentrationen (z.B. Katecholaminen, Progesteron und Schilddrüsenhormonen), der Körpertemperatur, emotional-kognitiven Faktoren (z.B. Stress oder Schmerz) und physiologischen Anpassungserscheinungen wie dem pulmonalen Hering-Breuer-Reflex (Domej and Schwabergger, 2018). Die in Höhe vorherrschenden verminderten O_2 -Partialdrücke führen über eine Stimulation der peripheren Chemorezeptoren zu einer reaktiv gesteigerten Atmung (Hypoxic ventilatory response - „HVR“) (Hoiland et al., 2018). Wie in Abbildung 4 dargestellt, steigt das Atemminutenvolumen exponentiell an mit gleichzeitig sinkendem pO_2 . Die kapillär gemessene Sauerstoffsättigung sinkt währenddessen linear ab.

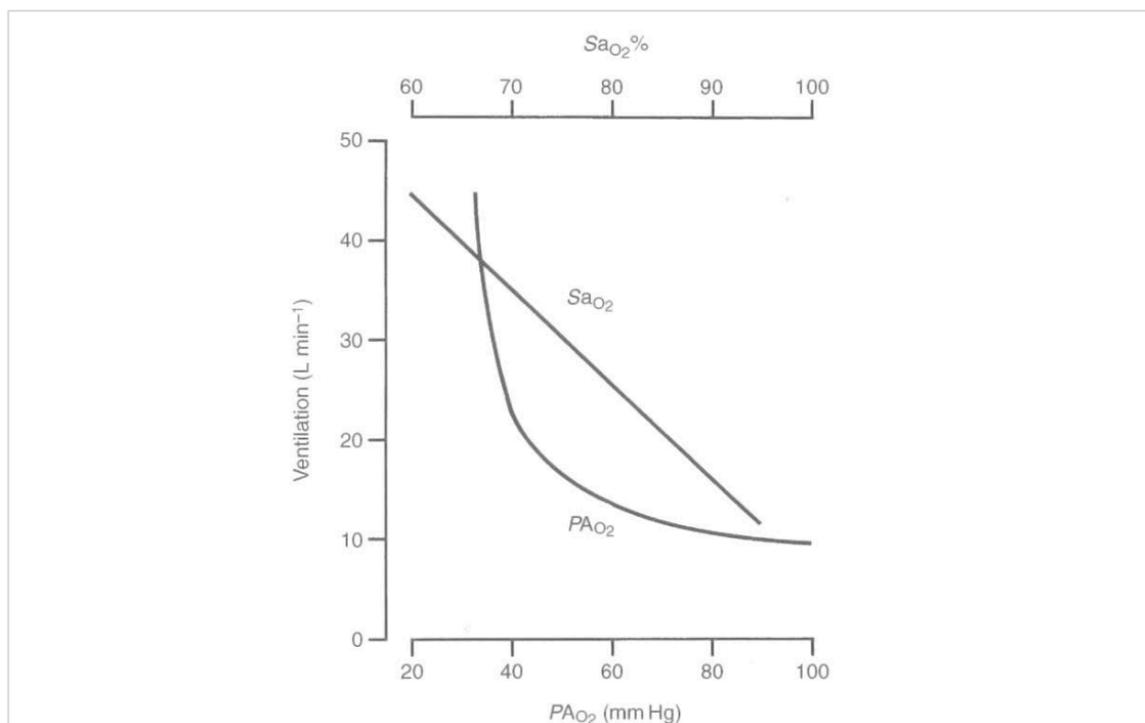


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen AMV, pO_2 und sO_2 nach Ward et al. (2000)

Operationen wie eine Neck-Dissektion oder HNO-Tumore können ähnlich wie Eingriffe an den Karotiden, die Chemosensoren im Glomus caroticum verletzen und folglich mit einer verminderten respiratorischen Anpassung in Höhe einhergehen (Roeggla et al., 1995). Physiologisch lässt sich die Beziehung zwischen Sauerstoffsättigung im Blut (SO_2) und Sauerstoffpartialdruck (pO_2) mittels der S-förmig gekrümmten Sauerstoffbindungskurve darstellen (O_2 -Dissoziationskurve – „ODC“). Wichtige Einflussfaktoren auf die ODC sind neben dem oben genannten pH-Wert und der Körpertemperatur die Konzentration des Glykolyseproduktes 2,3-Biphosphoglycerat (2,3-BPG) in den Erythrozyten. Eine Erhöhung der 2,3-BPG Konzentration geht einher mit einer Rechtsverschiebung; ein Abfall mit einer Linksverschiebung der ODC. Durch den verminderten pO_2 in Höhe kommt es initial zu einer hyperventilationsbedingten Hypokapnie und damit einhergehenden Höhenalkalose. Die daraus resultierende Linksverschiebung der ODC zeichnet sich durch eine erhöhte O_2 -Affinität und somit einer erschwerten Sauerstoffabgabe an periphere Gewebe aus. Dieser Effekt der akuten Höhenexposition gleicht sich nach wenigen Stunden durch steigende 2,3-BPG Spiegel wieder aus (Samaja, 1997, Liu et al., 2016). Bei kurzfristigen Höhenexpositionen überwiegt die Anpassung des Hämoglobinmoleküls durch allosterische Effekte an die zunehmende O_2 -Bindung. Dabei geht das Häm-Molekül von der niedrigaffinen T-Form („tense“) mit zunehmender Anzahl der Sauerstoffbindungen in die hochaffine R-Form („relaxed“) über (Domej and Schwabegger, 2018). Eine wichtige Kenngröße stellt in diesem Zusammenhang der p50 -Wert dar. Er beschreibt den Punkt, bei dem die im gesamten Kreislauf vorhandenen Häm-Gruppen zu 50% mit molekularem Sauerstoff gesättigt sind (Ahmed et al., 2020).

Akute Höhenexposition kann aus physiologischer Sicht mit einer Stressprovokation gleichgesetzt werden. Dieser Zustand geht einher mit einer sehr kurzfristigen Steigerung des parasympathischen Tonus, gefolgt von einer adrenergen Gegenregulation (Mazzeo et al., 1994, Hamm et al., 2020, Hamm et al., 2018). Zu den ersten kardiovaskulären Regulationsmechanismen auf die Hypoxämie zählen die Steigerung der Pulsfrequenz, des Herzminutenvolumens (HMV) und des systolischen Blutdrucks, wodurch es zu einer respiratorischen Alkalose im Blut-pH kommt (Bärtsch and Saltin, 2008, Grimminger et al., 2017, Grocott et al., 2007). Außerdem stimuliert akute Höhenexposition die Diurese und kann zur akuten Höhenkrankheit, diversen Schlafstörungen und anderen pathologischen neurologischen Zuständen führen (Bärtsch and Saltin, 2008, Grimminger et al., 2017, Hamm et al., 2020, Pun et al., 2018). Pulmonal kommt es ebenfalls zu einer progredienten Vasokonstriktion mit einer resultierenden pulmonalarteriellen Hypertonie (Moudgil et al., 2005). Der gesteigerte Sympathikotonus konnte bereits von unterschiedlichen Arbeitsgruppen über signifikant erhöhte Katecholaminspiegel im Urin bei Höhenexposition dargestellt werden (Mazzeo et al., 1991, Rostrup, 1998, Mazzeo et al., 1998).

Hierbei kam es in allen Untersuchungen jedoch zu einer raschen Normalisierung der Katecholaminspiegel nach erfolgter Akklimation binnen wenigen Tagen. Bei einer andauernden Höhenexposition kommt es durch die dauerhaft erhöhten Katecholaminspiegel zu einer Reduktion der kardialen Beta-adrenergen Rezeptordichte, was letztlich zu einer Verminderung der maximalen Herzfrequenz führt (Kacimi et al., 1992, Voelkel et al., 1981, León-Velarde et al., 2001). Hier konnte ebenfalls beobachtet werden, dass die Herzfrequenz sowie die kardiale Auswurfleistung nach einigen Tagen auf einer Höhenstufe eine rückläufige Tendenz zeigen. Aus respiratorischer Sicht kommt es im Rahmen der HVR initial bei akuter Höhenexposition zu einer alveolären Hyperventilation welche einen steigende PaO_2 sowie eine gesteigerte Sättigung des Hämoglobins zur Folge hat. Somit geht eine schwächer ausgeprägte HVR mit einer verminderten Leistungsfähigkeit in Höhe einher (Schoene et al., 1984). Bezüglich der zuvor beschriebenen Herzfrequenzvariabilität konnte eine deutliche Reduktion unter Höhenexposition dargestellt werden als Zeichen einer Verschiebung zugunsten der sympathischen Innervation bei erniedrigten parasympathischen Einflüssen (Kanai et al., 2001, Cornolo et al., 2004, Richalet et al., 2023).

Allgemein ist die individuelle Leistungsfähigkeit unter akut hypoxischen Bedingungen vermindert (Ulrich et al., 2017). Vor allem vor einer stattgefundenen Akklimation bei Höhenexposition ist die individuelle körperliche Leistungsfähigkeit herabgesetzt (Burtscher et al., 2006). Der abnehmende atmosphärische Druck führt über den sinkenden pO_2 und die dadurch vermittelte Hyperventilation auch zu einem verminderten PaCO_2 (Hartmann et al., 1974, Domej and Schwabergger, 2018). Dabei wirkt sich der verminderte Sauerstoffpartialdruck durch die S-förmige ODC in mittleren Höhen (1500-3000 m) noch kaum auf die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins aus. Ab 1.500 m ü. NN beträgt der Höhenleistungsverlust bei Gesunden ca. 10% pro 1000 m Anstieg (Buskirk et al., 1967). Mehrere Studien konnten bisher belegen, dass eine akute (moderate) Höhenexposition mit einer signifikanten Reduktion der $\text{VO}_{2\text{max}}$ einhergeht (Ferretti et al., 1997). Diese ist jedoch nicht in der verminderten ventilatorischen Leistung zu begründen. Trotz des deutlich verminderten Luftwiderstandes unter Höhenexposition sowie der verminderten Leistungsfähigkeit der quergestreiften Atemmuskulatur aufgrund der hypoxischen Zustände, konnten mehrere Studien keine relevante Veränderung des Atemminutenvolumens nachweisen (Forte et al., 1997, Sharma and Brown, 2007).

2. Hypothese

Die laktatbasierte Leistungsdiagnostik spielt in der Sportmedizin seit vielen Jahren eine elementare Rolle und wurde im Laufe der vergangenen Jahrzehnte hinreichend durch verschiedenste Arbeitsgruppen validiert und verbessert. Im Zuge des steigenden Verständnisses der metabolischen Vorgänge bei körperlicher Aktivität und jeglichen Formen von Stress auf zellulärer Ebene, konnten zentrale biochemische Prozesse der Laktatproduktion und unterschiedliche Einflussgrößen auf die Laktatkinetik bereits aufgeklärt werden. Kontrovers diskutiert wird jedoch seit vielen Jahren die Rolle des zellulären Sauerstoffangebots auf das Ausmaß sowie die Geschwindigkeit der Laktatakkumulation. Wie in Kapitel 1.2.1 bereits ausführlich diskutiert, tendieren aktuelle Studien zunehmend zu der Schlussfolgerung, dass die zelluläre Hypoxie zwar in Verbindung mit einer steigenden Laktatämie auftritt, diese zwei Parameter jedoch nicht ursächlich miteinander verbunden sind. Das Ziel dieser Arbeit ist, eine Antwort auf die Frage zu liefern inwiefern sich die individuelle Laktatproduktion, -kinetik und der Laktatmetabolismus unter körperlicher Belastung bei wechselnden äußeren Einflüssen im Sinne einer akuten Exposition in hypobarer Hypoxie verändert. Vor allem vor dem Hintergrund der zunehmenden Professionalisierung des Breitensports stellt sich die Frage, ob sich laktatschwellenbasierte Trainingskonzepte ohne weiteres auf Orte mit abweichenden Sauerstoffpartialdrücken übertragen lassen. Die zuvor erläuterten, elektrokardiographischen Biosignalanalysen gewinnen bezüglich der Risikoklassifizierung von kardialen Hochrisikopatienten zudem seit vielen Jahren an klinischer Relevanz. Das Verständnis und somit die Anwendbarkeit von PRD und DC unter wechselnden Einflüssen, vor allem bei einem maximal aktivierten SANS, ist Gegenstand aktueller Forschung und wird mittels der vorliegenden Arbeit weiter analysiert. Durch die simultane Erhebung der Daten zur Berechnung der Schwellenleistung über drei unterschiedliche körpereigene Systeme, ist erstmalig eine Überprüfung möglich, ob eine Bestimmung der anaeroben Schwelle über das EKG-basierte Zeitreihensignal dT° unter hypobar-hypoxischen Umgebungseinflüssen möglich ist.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Population

Die vorliegende Studie wurde von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Stefan Brunner an der Ludwigs-Maximilians-Universität über zwei Untersuchungen durchgeführt, welche im Folgenden genauer dargestellt werden (Kapitel 3.1.5). Bei den Untersuchungen wurden $n = 14$ (4 Frauen, 10 Männer) eingeschlossen. Es wurden dabei nur Personen in die Studien eingeschlossen, welche keine kardialen Vorerkrankungen aufwiesen und körperlich keine Einschränkungen zeigten.

Bei allen Probanden wurden vor Beginn der Untersuchung Basismerkmale wie Alter, Größe, Gewicht, BMI, Herzfrequenz in Ruhe sowie systolischer und diastolischer Blutdruck erhoben. Diese stellten sich im Mittelwert mit Standardabweichungen wie folgt dar.

Parameter	Einheit	Mittelwert \pm SA
Alter	Jahre	35,6 \pm 9,8
Größe	cm	177,3 \pm 8,9
Gewicht	kg	72,9 \pm 11,3
Body mass index	kg/m ²	23,1 \pm 2,6
Herzfrequenz	Bpm	78,7 \pm 14,3

Tabelle 1: Studienpopulation Intervention hypobare Hypoxie

3.2 Ergometrie

Alle Untersuchungen wurden auf geeichten Ergometern der Firma Ergoline durchgeführt. Das Belastungsprotokoll wurden von anderen Autoren evaluiert und gilt als aussagekräftig bezüglich der Testung der individuellen Laktatschwellen sowie Leistungsfähigkeit auf Radergometern. In den vorliegenden Untersuchungen (München / Zugspitze) besagte das Stufenprotokoll eine Anfangsbelastung von 40 Watt für Frauen und 60 Watt für Männer. Während der Belastungsphase wurde die gewählte Stufe für jeweils drei Minuten beibehalten, danach erfolgte eine Steigerung des Widerstandes um jeweils 20 Watt. Die Umdrehungszahl (RPM) wurde stets zwischen 70 und 80 gehalten. Dieses Protokoll wurde bis zur maximalen Erschöpfung der Teilnehmer durchgeführt (Krüll, 2016b).

3.3 Spiroergometrie

Die Messung der Atemgase O_2 und CO_2 erfolgte mittels dem Metalyzer 3B der Firma Cortex. Vor den jeweiligen Untersuchungen wurde das Gerät mit dem vom Hersteller mitgelieferten Kalibrier-Set den Vorgaben entsprechend kalibriert, um eine maximale Genauigkeit der Messung zu gewährleisten. Die Probanden erhielten eine gut abdichtende Gesichtsmaske mit einer einsetzbaren Einmalturbine sowie dem zugehörigen elektronischen Messmaterialien, über welche die Atemgase gemessen wurden. Zusätzlich erhoben wurden die Herzfrequenz mit einem Bluetooth-Brustgurt der Firma Polar sowie die kapilläre Sauerstoffsättigung an der Fingerkuppe mit einem stationären Pulsometer. Zusätzlich wurde bei den Probanden am Ende der jeweiligen Belastungsintervalle die objektive Dyspnoe anhand einer Borg-RPE-Skala mit Werten von 6 bis 20 abgefragt (Borg, 2004). Die Aufzeichnung und der gemessenen Daten sowie die Integration der unterschiedlichen Datensätze erfolgte über die Software MetaSoft Studio (Cortex Biophysik GmbH, o. J). Die Auswertung und Veranschaulichung der gemessenen und errechneten Spiroergometrie-Daten erfolgte über eine 9-Felder-Tafel ebenso über die oben genannte Software der Firma Cortex.

Vor Beginn der Untersuchungen wurden folgende Abbruchkriterien festgelegt: Angina Pectoris, respiratorisch Insuffizienz, Blutdruckabfall um >10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert, Hypertone RR-Werte von systolisch über 250 mmHg und diastolisch über 115 mmHg sowie kognitive Einschränkungen wie Koordinationsstörungen oder Schwindel. Objektive Kriterien die von den Untersuchern zur Hilfe gezogen wurden, um zu kontrollieren, ob tatsächlich eine maximale Ausbelastung stattgefunden hat, waren ein Erreichen von $>85\%$ der maximalen Herzfrequenz, ein Anstieg des respiratorischen Quotienten auf $>1,1$ sowie das Erreichen des Plateaubereichs in der $V'O_2$ -Kurve (Krüll, 2016b).

Die $VT1$ wurde festgelegt mittels der V-Slope-Methode, dem Anstieg des Atemäquivalents EqO_2 und dem Respiratorischen Quotient <1 . Die Festlegung der Werte der $VT2$ erfolgte über die VE-Slope Methode, dem Abfall des $PetCO_2$ sowie dem $RQ >1$.

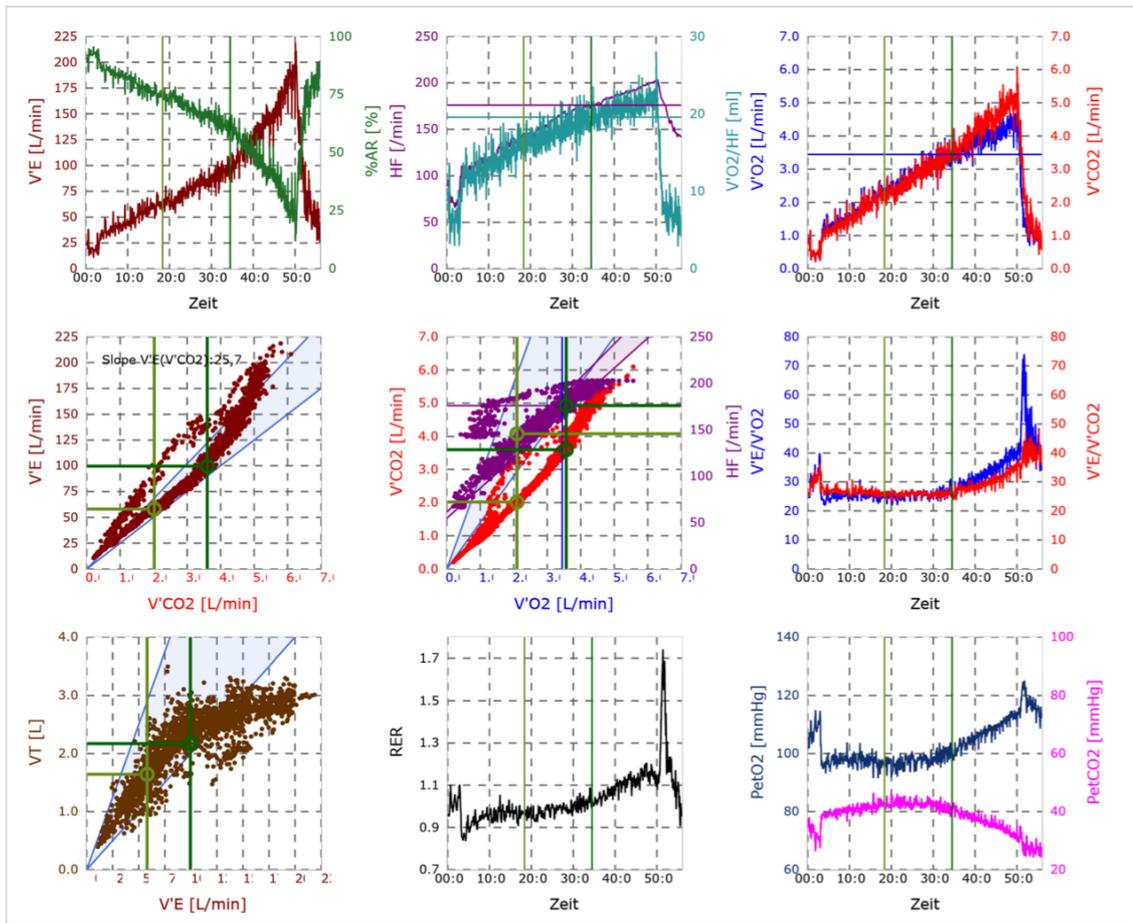


Abbildung 3: 9-Felder-Tafel einer spirometrischen Untersuchung

Skalenwert	Beschreibung
6	Überhaupt nicht anstrengend
7-8	Extrem leicht
9	Sehr leicht
10-11	Leicht
12-13	Etwas anstrengend
14-15	Anstrengend
16-17	Sehr anstrengend
18-19	Extrem anstrengend
20	Maximale Anstrengung

Tabelle 2: Visuelle BORG Skala

Material	Artikel- / Bestellnummer
Cortex Einwegturbine	010-15-500
Maskenadapter für Volumenstromsensor	010-00-101
Elektronik für Volumenstromsensor und Einwegturbine Metalyzer 3B	236-01-21
Kalibrierset mit Koffer	010-01-793
Cortex-Kalibrier-Gasflasche	010-00-005
Kalibrierpumpe 3,0 L	010-00-083
Gas-On-Demand-Ventil	010-01-898
MSS-Trainingsassistent	721-09-020
MSS-Spirometrie	721-09-028
MSS-Netzwerk-Lizenz-Basis	721-09-011
BT-Smart HF-Gurt	000-45-030

Tabelle 3: Materialverbrauch und Chargennummer nach Cortex Biophysik GmbH, o. J

3.4 Laktatdiagnostik

Die Erhebung und Dokumentation, der sich unter Belastung stark veränderten Laktatwerte, spielt eine zentrale Rolle in der modernen Sportmedizin und Leistungssteuerung, da sie eine präzise Angabe über die aktuelle metabolische Situation einer Person unter einer bestimmten körperlichen Belastung gibt. Zehn Minuten vor Beginn der Belastung wurde den Probanden das Ohrläppchen mit Finalgon-Creme hyperämisiert, um während der Belastungsphase einen leichten Zugang zu kapillären Blutproben zu bekommen. Es folgte eine Baseline-Messung der Laktatkonzentration vor Beginn des Stufenprotokolls. In den folgenden Intervallen wurde jeweils am Ende der dreiminütigen Belastungsstufen eine Blutprobe entnommen und auf den Teststreifen aufgetragen. Die Messung erfolgte mittels dem Lactate-Scout 4 und den dazu passenden Teststreifen der Firma EKF-Diagnostics. Die letzte Messung erfolgte unmittelbar nach Abbruch der Untersuchung bei der maximalen Erschöpfung der Probanden (Krüll, 2016a). Die erhobenen Laktatwerte wurden mithilfe der Schwellenkonzepte von Mader et al. (Heck et al., 1985) und Dickhuth et al. (Dickhuth et al., 1991) sowie der Dmax-Methode (Cheng et al., 1992) ausgewertet, in Relation zueinander gesetzt und im Folgenden in eine Laktat (mmol/L) -Watt Kurve eingetragen.

3.5 Berechnung der anaeroben Schwelle über das Zeitreihensignal dT°

Während den Belastungsuntersuchungen erfolgte die kontinuierliche, hochauflösende EKG-Aufzeichnung (2048 Hz) über die drei orthogonalen Frank-Ableitungen. Zudem wurde jeweils ein 15-minütiges Intervall vor und nach dem jeweilig absolvierten Stufenprotokoll aufgezeichnet. Die Rohdaten wurden exportiert und mittels der Software SMARTlab sowie etablierter Algorithmen analysiert (Pan and Tompkins, 1985, Laguna et al., 1994).

Die genaue Berechnung der PRD sowie der dT° wurde bereits ausführlich von anderen Autoren dargestellt (Rizas et al., 2016, Rizas et al., 2014). Vereinfacht erklärt, wird als erster Schritt für jeden einzelnen Repolarisationsvorgang ein dreidimensionaler Hauptvektor berechnet (T). Folgend wird der laufende Vergleich zwischen zwei aufeinanderfolgenden ventrikulären Repolarisationen gezogen und die dreidimensionale Änderung zwischen den Vektoren entsprechend als Winkel in Grad angegeben (dT°). Als dritter Schritt werden die fortlaufenden Repolarisationen über einen definierten Zeitraum ausgegeben – dieser Wert entspricht der Periodic Repolarisation Dynamics. Hier zeigen sich

in Ruhe die typischen niederfrequenten Oszillationen, bei Belastung kommt es jedoch zu einem anderen Verlaufsmuster (s. Kapitel 5.2.5)

Über eine graphische Aufarbeitung des PRD-Verlaufs im aufgezeichneten Intervall mittels der Computersoftware SMARTlab, konnte der charakteristische dreiphasige Verlauf dargestellt werden. Sowohl die Herzfrequenz als auch die Winkeländerung dT° wurden aus Gründen der Robustheit über jeweils 30 Sekunden dynamisch gemittelt.

Zur Bestimmung der anaeroben Schwelle definiert man den Punkt der maximalen Differenz der Dynamik zwischen der dT° sowie der gemessenen Herzfrequenz. Die zum jeweiligen Zeitpunkt erbrachte Leistung – bei gedachter linearer Steigerung des Widerstandes wurde als anaerobe Schwelle (AT) angegeben (s. Abb. 6).

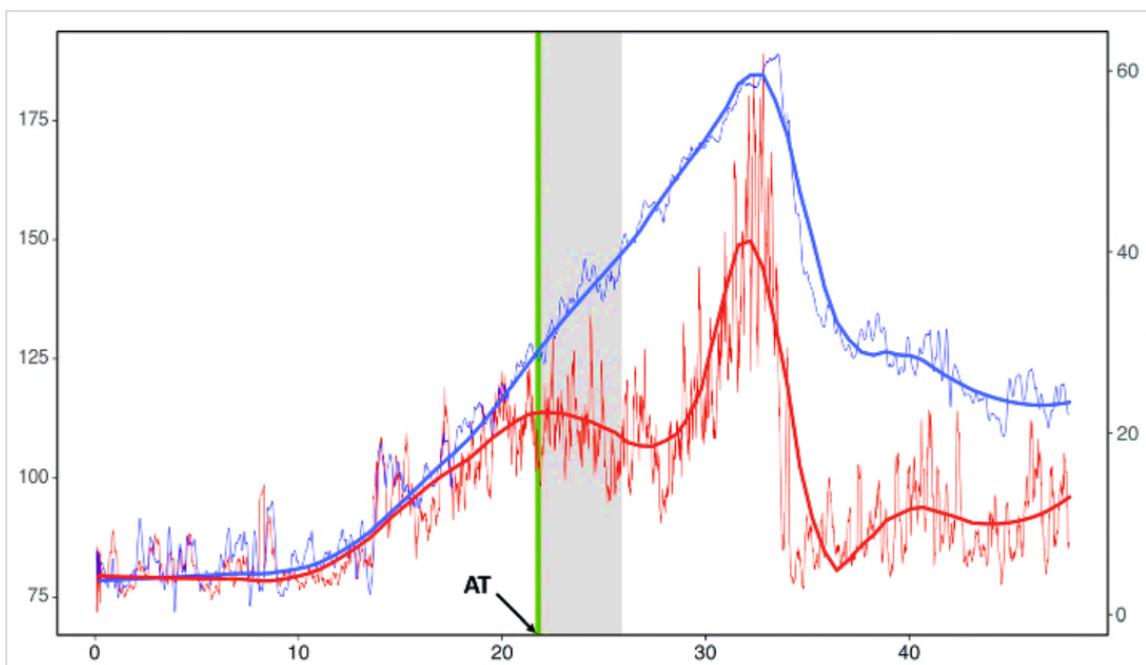


Abbildung 4: Graphische Darstellung des dT° -Verlaufs (rot) verglichen zur Herzfrequenz (blau) während einer Leistungsdiagnostik (Zeitverlauf in Minuten) nach Hamm et al. (2019)

3.6 Erhebung der klinischen Daten

Das Ziel der Untersuchungen war es, die Unterschiede verschiedener Einflüsse auf die individuelle Laktatschwelle unter Belastungen auszuarbeiten sowie die Überprüfung der Möglichkeit einer nichtinvasiven Laktatschwellenbestimmung. Dazu wurden zwei Testreihen durchgeführt, in denen die Probanden den gleichen Belastungstest absolvierten, jedoch unter anderen äußeren Einflüssen. Es wurde darauf geachtet, andere Einflüsse auf ein Minimum zu reduzieren. Alle Probanden erschienen zu den Untersuchungen körperlich ausgeruht und hatten in den letzten 48 Stunden vor Beginn der Belastung kein intensives Training absolviert. Jeder der Teilnehmer hatte drei Stunden vor der Untersuchung nüchtern zu bleiben, damit die erhobenen Laktatwerte und Atemgase keine falschen Werte anzeigen. Die Spiroergometrie fand jeweils unter Laborbedingungen statt.

Bei der ersten Versuchsreihe wurden alle Probanden zuerst in der Innenstadtlinik der LMU-München (526 Meter ü. NN) (Topographic-Map, o.J) untersucht. Die zweite Untersuchung fand in den Forschungsräumen des Schneefernerhaus auf der Zugspitze statt. Die in München genutzten Materialien wurden mit Ausnahme des Ergometers – von dem ein ähnliches Modell mit gültiger TÜV-Eichung im Schneefernerhaus vorhanden war – transferiert, um eine Verfälschung der Testwerte zu vermeiden. Alle Probanden wurden 48 bis 72 Stunden nach der Baseline-Messung in München auch auf der Zugspitze getestet. In dem Zeitintervall zwischen den Untersuchungen betätigte sich keiner der Testteilnehmer intensiv körperlich, damit ein gleicher körperlicher Leistungszustand zu Beginn der Belastung vorlag. Das Schneefernerhaus auf 2.650 Meter ü. NN (Schneefernerhaus, o.J) wurde mithilfe der Seilbahnen der Zugspitze erreicht. Die Teilnehmer kamen in Intervallen auf der Zugspitze an, um zu gewährleisten, dass die Untersuchung bei allen Testpersonen binnen zwei Stunden nach akuter Höhenexposition stattfindet. Nach der Ankunft wurde mit den Probanden der exakt gleiche Versuchsablauf wie zuvor in München durchgeführt. Die maximale Arbeitsleistung wurde definiert als jener Widerstand der Belastungsstufe, die abgeschlossen wurde, plus die Zeit der anschließenden Stufe bei der der Abbruch erfolgte.

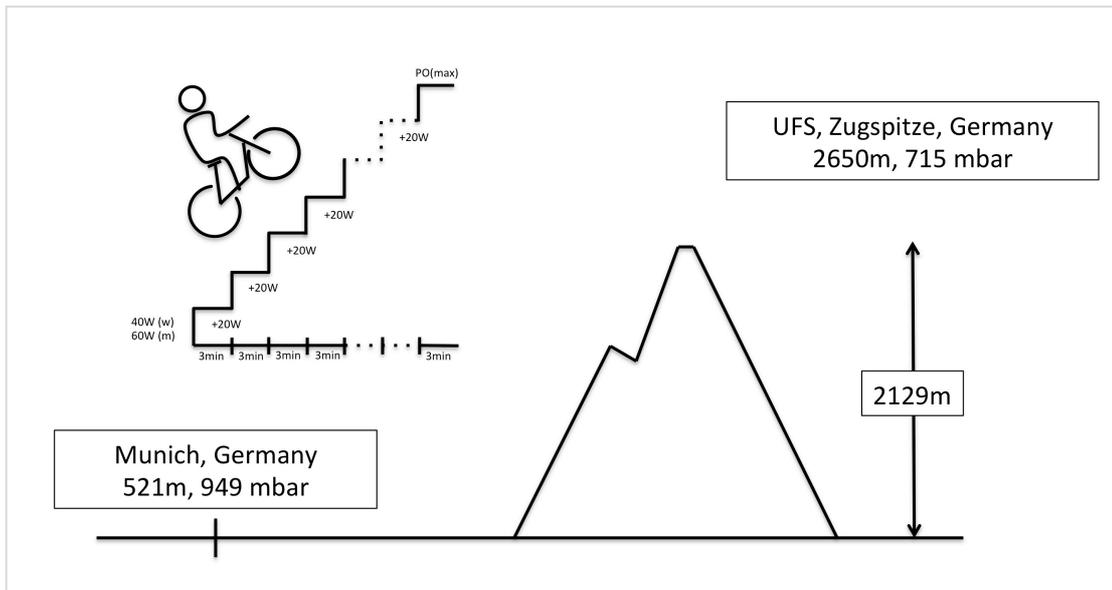


Abbildung 5: Graphische Darstellung des Testprotokolls nach Weckbach et al. (2019)

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel, GraphPad Prism sowie R. Zudem wurden Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests bei Nicht-Normalverteilung der Daten durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Baseline- sowie den Kontrolluntersuchungen durchzuführen (Statistische Signifikanz stets $p < 0.05$). Bei Normalverteilung der Daten erfolgte die Ermittlung des Mittelwertes + Standardabweichung sowie des Median zum Vergleich zwischen Kontrolle und Intervention mittels t-Test. Interclasscorrelations (ICC) wurden auf die ermittelten Werte der Gruppen angewandt. Wenn mehrere Gruppen verglichen wurden, wurde eine einfaktorielles Anova Analyse und nachfolgende multiple Comparison Tests (Tukey) angewandt.

4. Ergebnisse

4.1 Leistung

Die maximale Leistung der Probanden zeigt sich auf der Zugspitze im Vergleich zu den Baseline-Untersuchungen um 10,6% vermindert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p=0,0051$). Im Median verringerte sie sich von 220 Watt (200;260) auf 200 W (185;220).

Die aerobe Schwelle VT1, welche mittels Atemgasanalyse gemessen wurden, zeigten sich um 12,3% (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p=0,032$) von ursprünglich 111,5 W (91,8;126,8) auf 105,0 W (98,0;108,5) vermindert. Die Schwellenleistung VT2 hat sich unter dem akuten Höheneinfluss um 13,1% (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p=0,0014$) von 184,5 W (163,3;204,8) auf 170,5 W (142,5;183,0) reduziert.

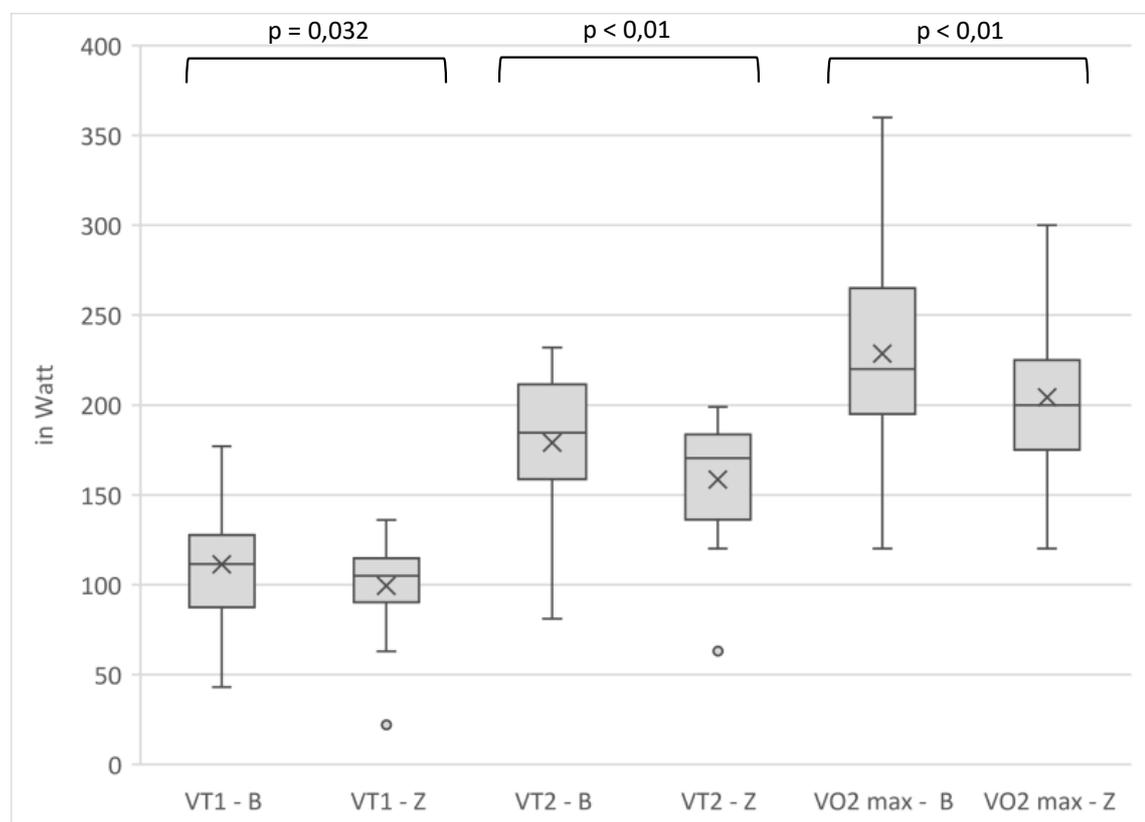


Abbildung 6: Erbrachte Leistung (in Watt) zu den Schwellenwerten VT1, VT2 und VO₂ max (B=Baseline, Z=Zugspitze)

Die Ergebnisse der physiologischen Arbeitskapazität (PWC = physical working capacity) – also diejenige Leistung, die bei einem definierten Puls von 130 (PWC130) respektive 150 (PWC150) dauerhaft erbracht werden kann – waren auf der Zugspitze signifikant niedriger im Vergleich zur Baseline Messung in München. Die PWC130 sank um 10,7% (0,9;19,3) (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p=0,043$) von 98 W (81;117) auf 94 W

(66;111). Fast das gleiche Bild ergaben die Daten der PWC150. Hier reduzierte sie sich um 11,0% (5,6;15,8) (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p=0,016$) von 129 W (108;162) auf 125 W (96;149).

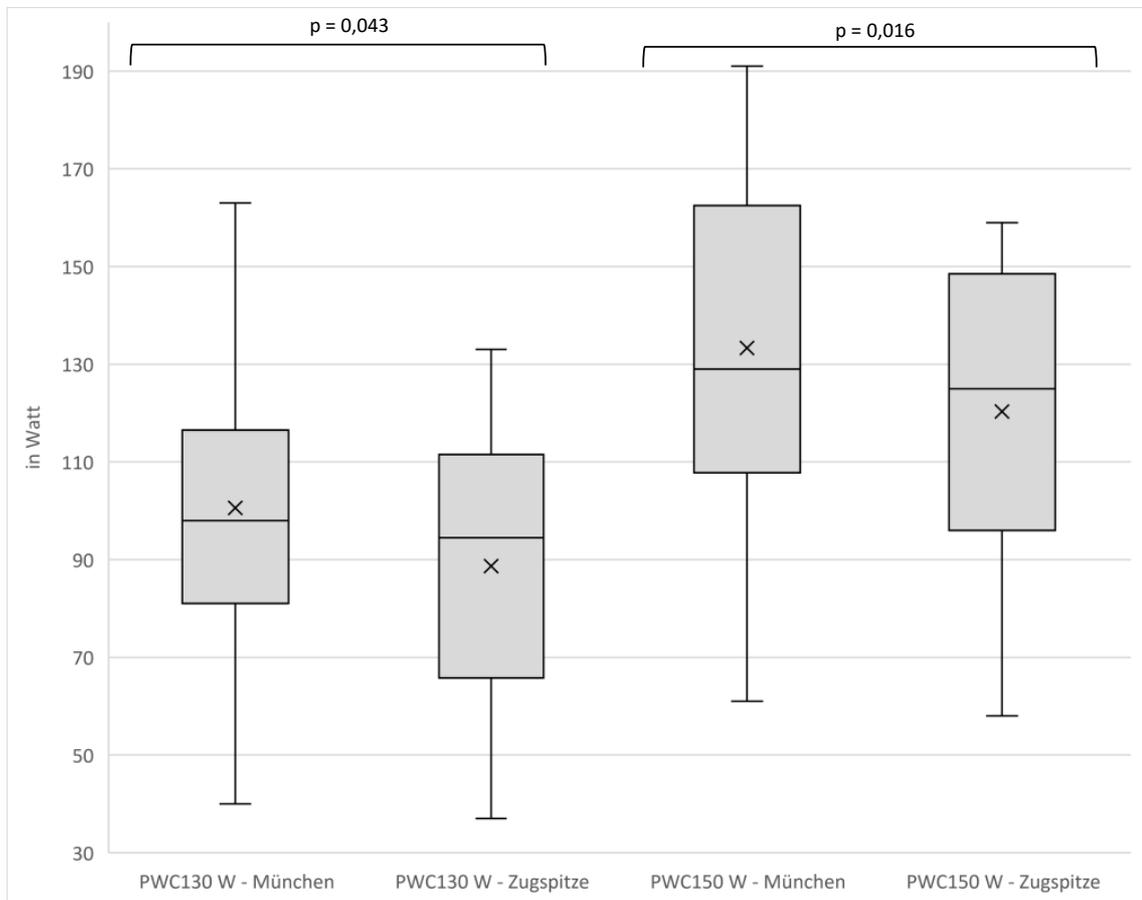


Abbildung 7: Physiologische Arbeitskapazität (PWC) 130 und PWC150 (in Watt)

4.2 Laktatwerte

Bezüglich der absoluten Laktatwerte zeigte sich folgendes Bild. In München lagen die Laktatwerte in Ruhe bei 1 mmol/L (0,85;1,2), verglichen mit 1,35 mmol/L (1,125;1,5) auf der Zugspitze. Diese Differenz ist statistisch signifikant im t-Test mit $p \leq 0,001$. Die Laktatwerte bei Maximalbelastung zeigen mit 11,25 mmol/L (9,07;14,23) in der Baseline-Messung und 11,8 mmol/L (9,67;14,48) unter dem Einfluss hypobarer Hypoxie keine signifikante Veränderung (t-Test $p=0,64$).

Die in der Erholungsphase fünf Minuten nach Belastungsende gemessenen Laktatwerte lagen in München bei 10,8 mmol/L (7,5;12,3), verglichen mit 10,15 mmol/L (8,63;14,25) ($p=0,25$).

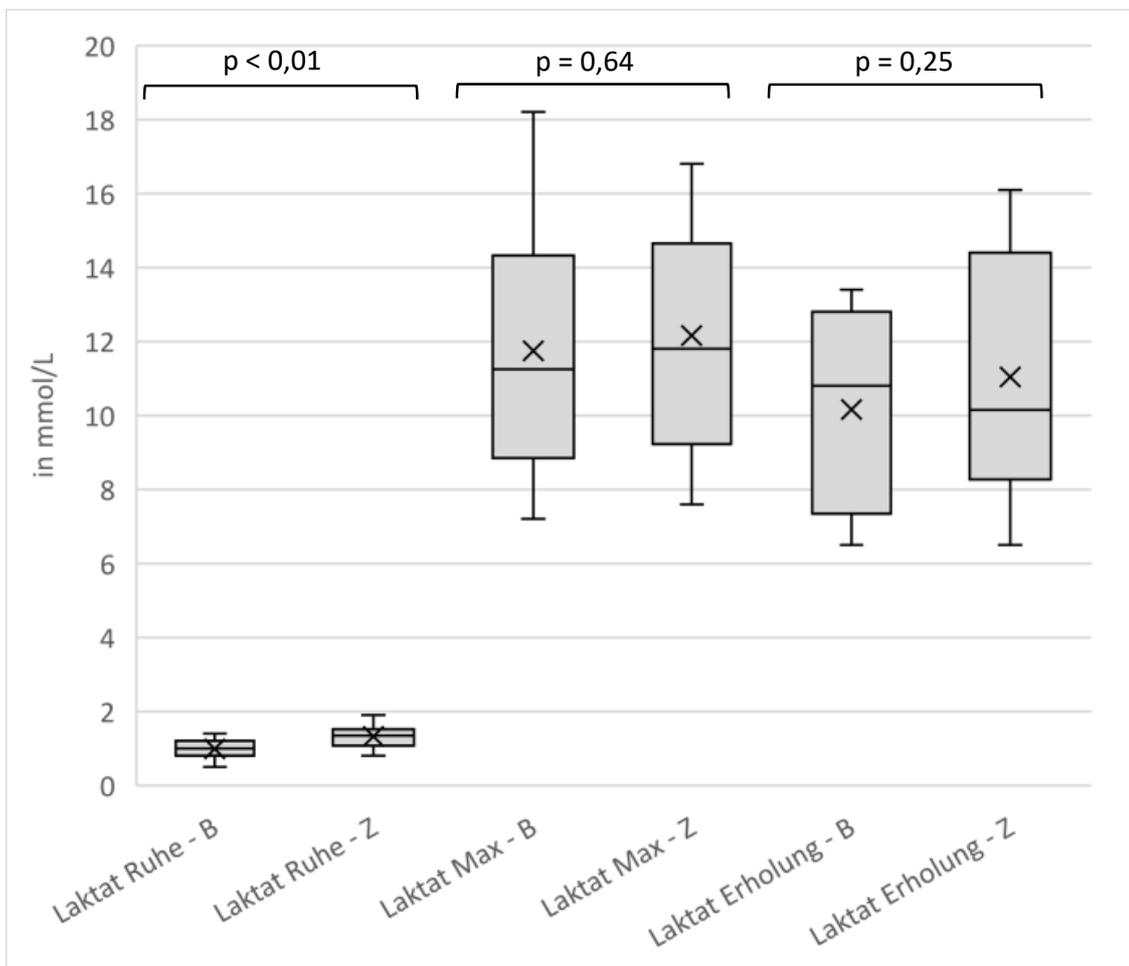


Abbildung 8: Absolute Laktatwerte (in mmol/L)

4.3 Laktatschwellen

Die Messungen der Laktatwerte und deren Auswertungen ergaben eine signifikante Reduktion der Laktatschwellen in allen angewandten Schwellenkonzepten. Nach Dickhuth et al. ergab sich eine Reduktion nach Höhenexposition um 11,2% (6,6%;18,9%) (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p=0,002$) von 137 W (120;181) auf 121 W (110;150). Ähnliche Ergebnisse zeigt die Berechnung nach Mader et al. die eine Verminderung der Laktatschwelle um 17,4% (14,3%;24,6%) von 146 W (124;209) auf 128 W (111;163) ergeben. Gleiche signifikante Ergebnisse liefern die Berechnungen der D_{\max} -Schwelle. Hier ist eine Reduktion um 14,5% (8,9;19,9) (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p=0,011$) zu sehen. Die Laktatschwellen sanken nach Berechnungen der D_{\max} in München im Mittel von 158 W (127;189) auf 140 W (120;157) auf der Zugspitze ab.

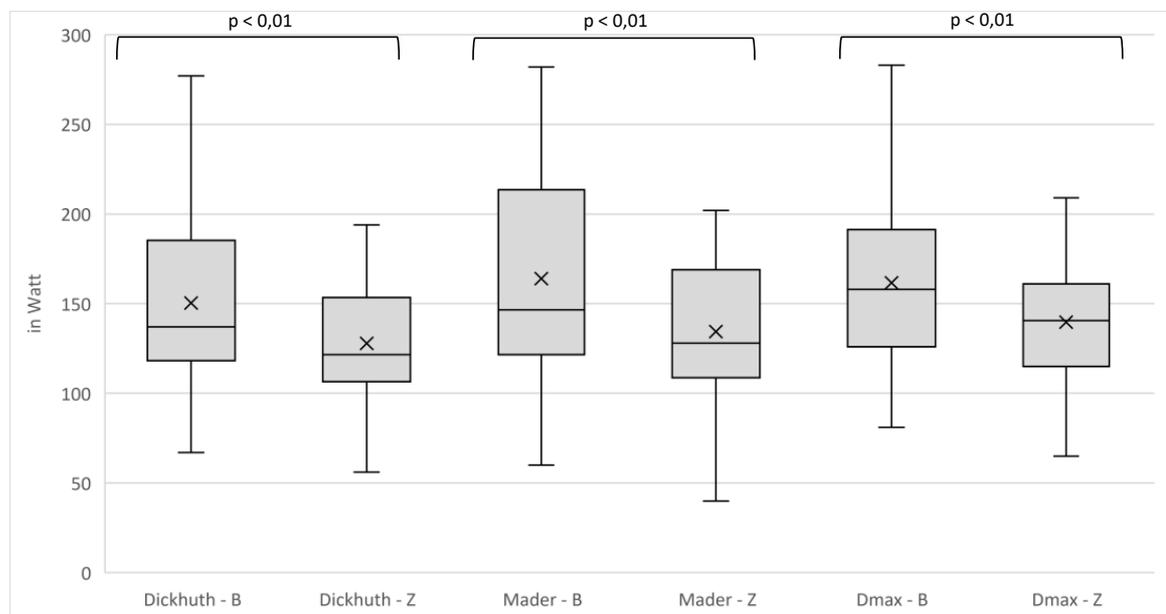


Abbildung 9: Reduktion der anaeroben Schwellenleistung in den angewandten Laktatschwellenkonzepten Dickhuth, Mader und Dmax

4.4 Herzfrequenz

Die maximale Herzfrequenz zum Zeitpunkt der VO₂-Max zeigt eine Verminderung um 2,2% (t-Test, $p=0,0026$) bei akuter Höhenexposition mit 185 bpm (180,0;187,8) verglichen mit den Werten auf Normalhöhe 187 bpm (183,0;194,0).

Für die Schwellenbelastungen VT1 und VT2 zeigten sich keine signifikanten Abweichungen der Herzfrequenz. Die Herzfrequenz im Bereich der VT1 war mit 144 bpm (135,3;149,5) in der Baseline Untersuchung und 138,5 bpm (133,3;142,8) bei akuter Höhenexposition nicht signifikant verändert (t-Test, $p=0,83$). Für die VT2 zeigten die Herzfrequenzdaten eine Abweichung um 2,4% (-5,2;0,5) (t-Test, $p=0,050$) von 178 bpm (170,3;183,0) in München auf 171,5 bpm (165;176,5) in der Intervention auf der Zugspitze.

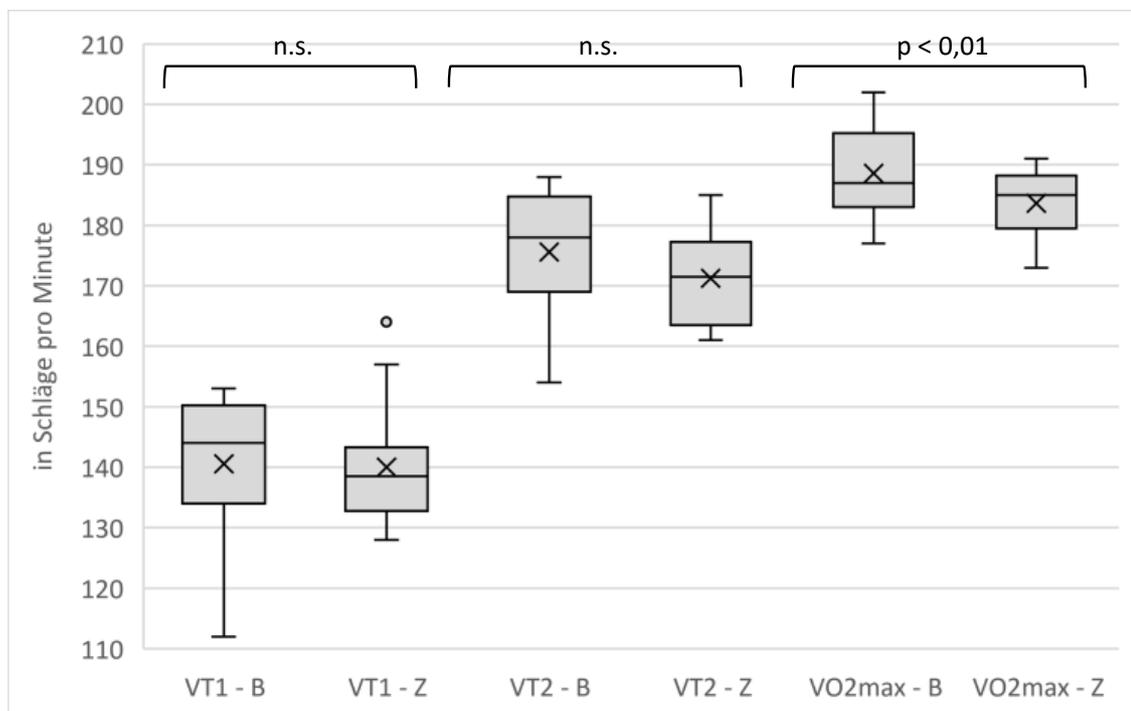


Abbildung 10: Vergleich Herzfrequenz (in bpm) zu den Schwellenpunkten VT1, VT2 und zur VO2max

4.5 Spiroergometriedaten

Bei den Untersuchungen wurden die Atemgase hinsichtlich aeroben Schwellenleistung VT1, dem Respiratorischen Kompensationspunkt / anaerobe Schwellenleistung VT2 sowie $VO_2\max$ analysiert. Die $VO_2\max$ zeigt sich signifikant vermindert mit -8,5% (t-Test, $p=0,032$). Der allgemeine Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht bei Maximalbelastung zeigt sich im Mittel mit 39 ml/min/kg (34,3;42,8) in Höhe vermindert zu den gemessenen Werten in München mit 42,5 ml/min/kg (37,5;46,8). Für den VT1 Schwellenbereich zeigt sich die VO_2/kg um 9,5% (-13,4;0,0) (t-Test, $p=0,0159$) vermindert von 24,0 ml/min/kg (21,3;27,8) auf 24,0 ml/min/kg (19,3;24,8) in Höhe verglichen mit den Daten aus München. Die VT2 Daten zeigen eine Reduktion der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle um -10,1% (-14,4;-6,6) (t-Test, $p=0,0015$) von 36,0 ml/min/kg (31,0;40,0) auf nunmehr 34,0 (28,5;35,8).

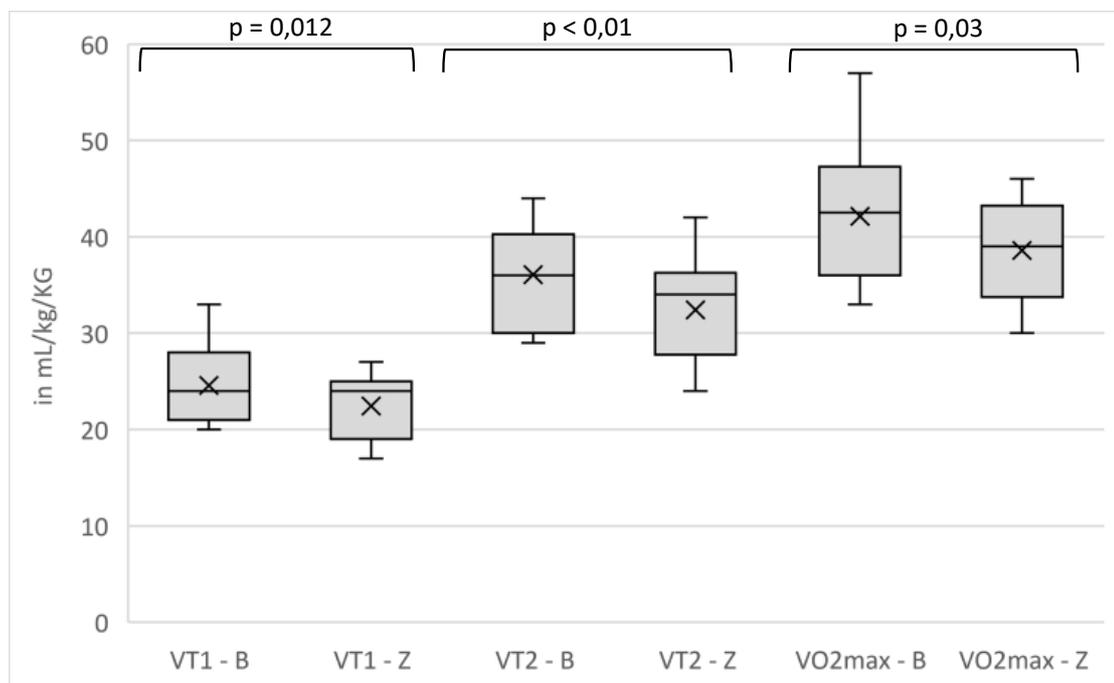


Abbildung 11: Sauerstoffaufnahme in mL/kg/KG zu den Schwellenpunkten VT1, VT2 und zur $VO_2\max$

Eine ähnliche Verminderung der Daten war zu sehen, wenn der absolute Sauerstoffverbrauch pro Herzfrequenz ($VO_2/\text{Herzfrequenz}$ in Litern) analysiert wurde. Hierbei zeigt sich eine Reduktion der Werte um 5% (t-Test, $p=0,0215$) bei der erbrachten Maximalleistung.

Der O_2 -Verbrauch (in Liter) sank von 16,0 (15,3;18,8) auf 16,0 (14,0;17,8). Für die Daten der VT1 zeigt sich eine Verminderung um -10,5% (-15,4;-1,6) (t-Test, $p=0,0119$) von

13,0 L (11,3;14,5) auf 12,0 L (11,0;13,0). Eine ähnliche, statistisch signifikante Reduktion ist im Bereich der VT2 zu sehen. Hier sind die Daten um -8,7% (-12,2;-5,7) (t-Test, $p=0,0020$) vermindert. Die Werte sanken von 16,0 L (14,0;17,5) auf 14,0 L (13,0;16,0) ab.

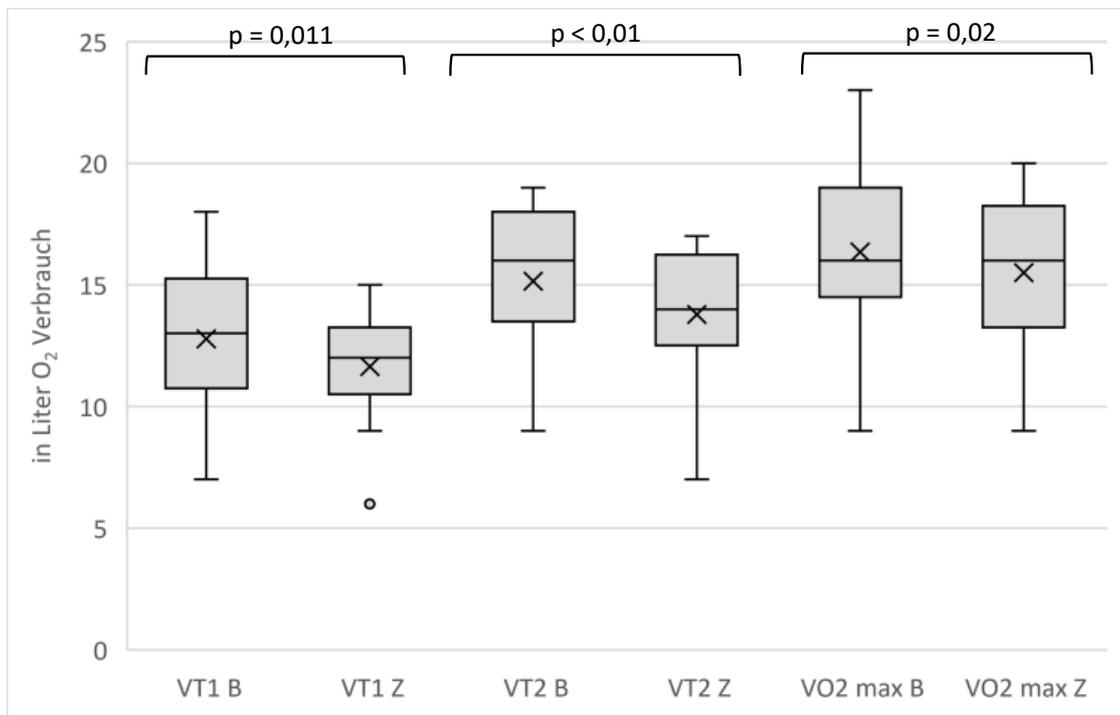


Abbildung 12: VO_2 / Herzfrequenz zu den Schwellenpunkten VT1, VT2 und zur VO_{2max}

Keine statistisch signifikanten Veränderungen fanden sich bei der Analyse der Atemfrequenz pro erbrachte Leistung, ebenso wenig wie bei dem Tidalvolumen der Atemzüge.

Die Atemfrequenz zum Zeitpunkt der maximalen Belastung blieb mit 3,8% (-3,3;16,6) (t-Test, $p=0,27$) Abweichung von $45,5 \text{ min}^{-1}$ (40,0;54,5) auf $47,0 \text{ min}^{-1}$ (44,3;53,8) nicht von statistischer Signifikanz. An der VT1 zeigten sich die Werte ebenso konstant mit 7,9% (-8,3;14,3) (t-Test, $p=0,65$) Abweichung von $25,5 \text{ min}^{-1}$ (23,0;30,0) zu $26,0 \text{ min}^{-1}$ (24,3;29,0). Gleiche Ergebnisse zeigen die Daten der VT2. Hier ist eine nicht signifikante Veränderung um 5,1% (-2,4;12,2) (t-Test, $p=0,14$) von $33,5 \text{ min}^{-1}$ (31,3;38,5) in München zu $34,5 \text{ min}^{-1}$ (32,3;39,0) auf der Zugspitze zu verzeichnen. Das Tidalvolumen der Atemzüge blieb mit einer Abweichung um -0,7% (-4,7%;1,4%) (t-Test, $p=0,96$) von 2,9 L (2,4;3,2) auf 2,8 L (2,4;3,2) zum Zeitpunkt der Maximalbelastung konstant. Für die VT1 zeigten die Tidalvolumina eine nicht signifikante Erhöhung um 4,3% (-8,8;11,0) (t-Test, $p=0,51$) von 1,8 L (1,6;2,1) auf 2,0 L (1,6;2,3). Ebenso nicht statistisch signifikant sind die Ergebnisse an der VT2 mit gleichbleibenden Ergebnissen von 2,6 L (2,3;2,9) und 2,7 L (2,1;2,8) (t-Test, $p=0,49$).

4.6 Sauerstoffsättigung

Die Auswertung der gemessenen Sauerstoffsättigung zeigt bei allen verglichenen Zeitpunkten signifikante Unterschiede von $p < 0,01$ im t-Test zwischen den Messungen in München und auf der Zugspitze. In Ruhe lag der Mittelwert in München bei 97,5% ($\pm 1,2$), auf der Zugspitze bei 92,2% ($\pm 2,4$). Die gemessenen Werte zum Zeitpunkt der Maximalbelastung lagen bei der Baseline-Messung bei 94,9% ($\pm 1,1$), auf der Zugspitze zeigten sie sich verringert auf 84,6% ($\pm 3,9$). Nach der 5-minütigen Erholungsphase normalisierte sich die Sättigung wieder auf 95,7% ($\pm 0,6$) in München und auf 91,9% ($\pm 1,24$) bei Höhenexposition.

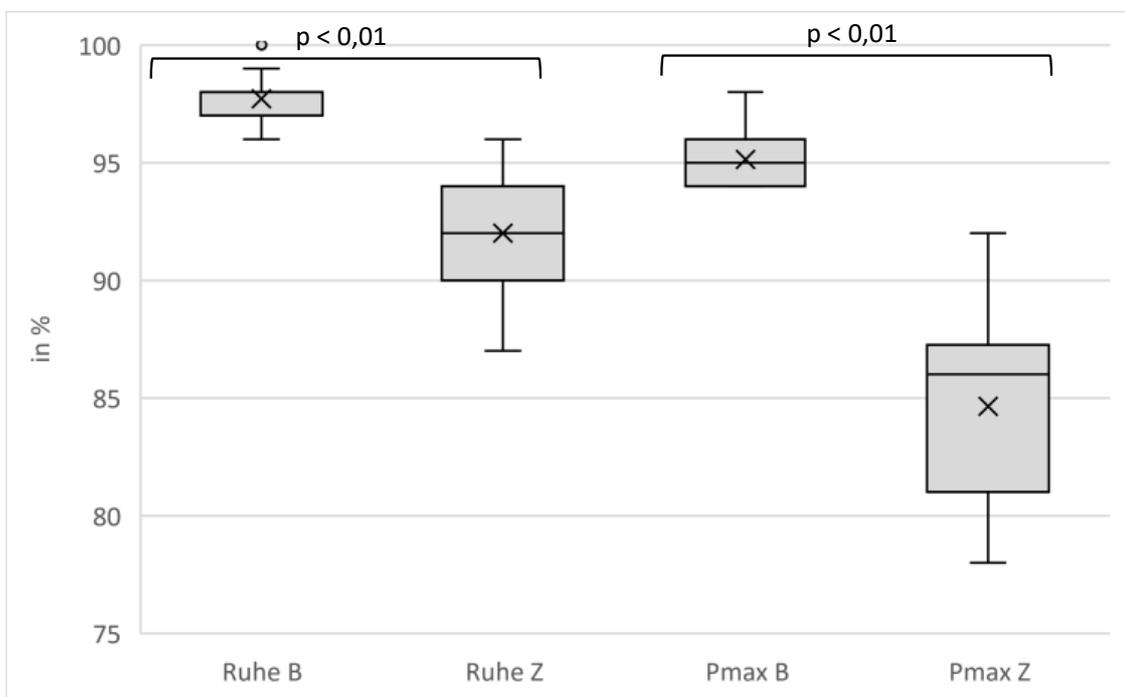


Abbildung 13: Periphere Sauerstoffsättigung in Ruhe / bei Maximalbelastung (in %)

4.7 Rate of Perceived Exertion

Da die Belastungsprotokolle bis zur subjektiven Maximalbelastung gefahren wurden, hat sich an der Rate of Perceived Exertion (RPE) zum Ende der Tests nichts verändert. Genauer analysiert wurden das subjektive Belastungs- / Dyspnoeempfinden an den berechneten Laktatschwellen nach Dickhuth, Mader und D_{max} . Hierbei waren bei allen angewandten Schwellenkonzepten statistisch signifikante Unterschiede zu erkennen. Zu Beginn der Belastungsphase auf der niedrigsten Stufe lag keine Abweichung der subjektiv empfundenen Anstrengung vor. Die RPE-Werte lagen bei 7,2 (+/-1,4) in München und bei 6,9 (+/- 1,0) auf der Zugspitze.

Bei Verwendung des Schwellenkonzept nach Dickhuth waren die zugehörigen RPE Werte um 6,45% (-10,7;7,1) (t-Test, $p=0,03$) kleiner. Die Werte reduzierten sich von 14,5 (14,0;15,8) in München auf 14,0 (12,2;15,0) auf der Zugspitze. Nach Mader verkleinerten sich die RPE-Daten um 6,9% (-20;0,0) (t-Test, $p=0,018$) von ursprünglich 15,5 (14,3;17,0) auf 15,0 (12,3;15,8). Auch bei den Berechnungen der Laktatschwelle mittels der D_{max} -Methode fanden sich am Schwellenpunkt um 9,75% (-11,8;-5,7) (t-Test, $p=0,00059$) niedrigere Werte in Höhe als in München. Sie sanken im Median von 16,0 (15;17) auf 15,0 (14;15) ab.

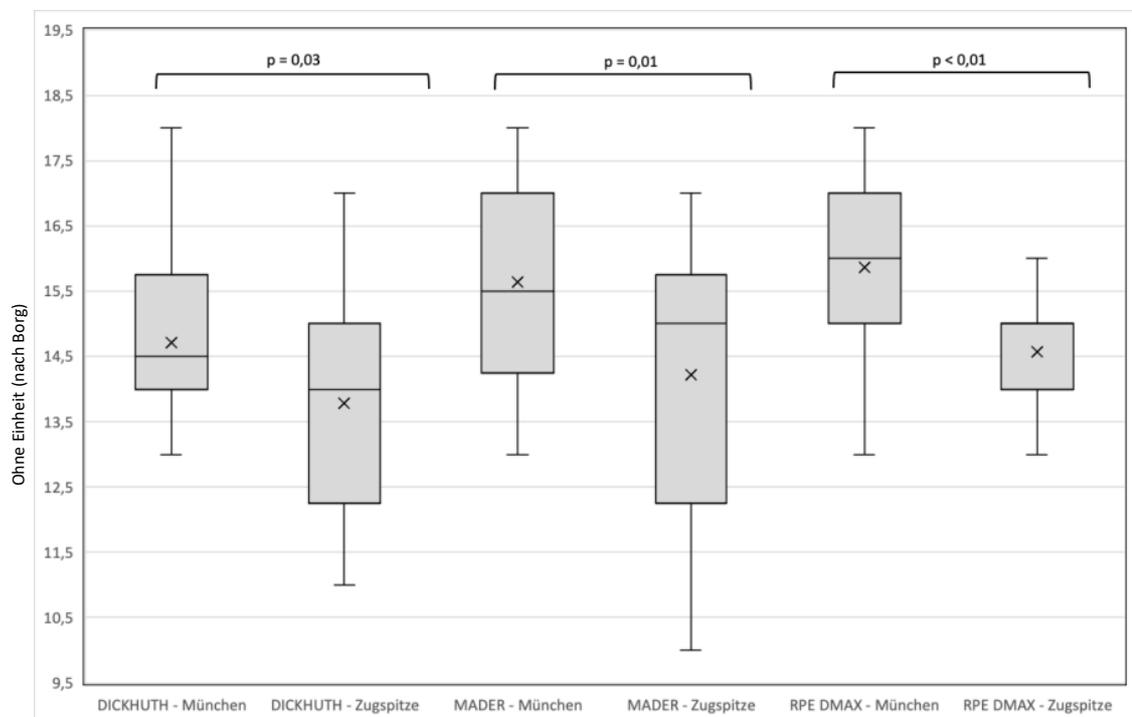


Abbildung 14: Subjektive Erschöpfung (nach Borg) zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle in den angewandten Schwellenkonzepten Dickhuth, Mader und DMAX

4.8 Bestimmung der anaeroben Schwelle über dT°

Die ermittelte anaerobe Schwelle dT° betrug bei der Baseline-Messung 156 W (130;205), in der Kontrolluntersuchung zeigte sich eine Reduktion um 10,9% auf 140 W (121;155) (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p < 0,05$). Im Vergleich mit der zuvor erläuterten ventilatorischen Schwellenleistung sowie den etablierten Laktatschwellenkonzepten zeigte sich in den vorgestellten Baseline-Untersuchungen ein Korrelationskoeffizient (ICC) von 0,87 im Vergleich der dT° zur VT2 sowie von 0,93 im Vergleich der Laktatschwelle nach Dickhuth und Mader zur dT° .

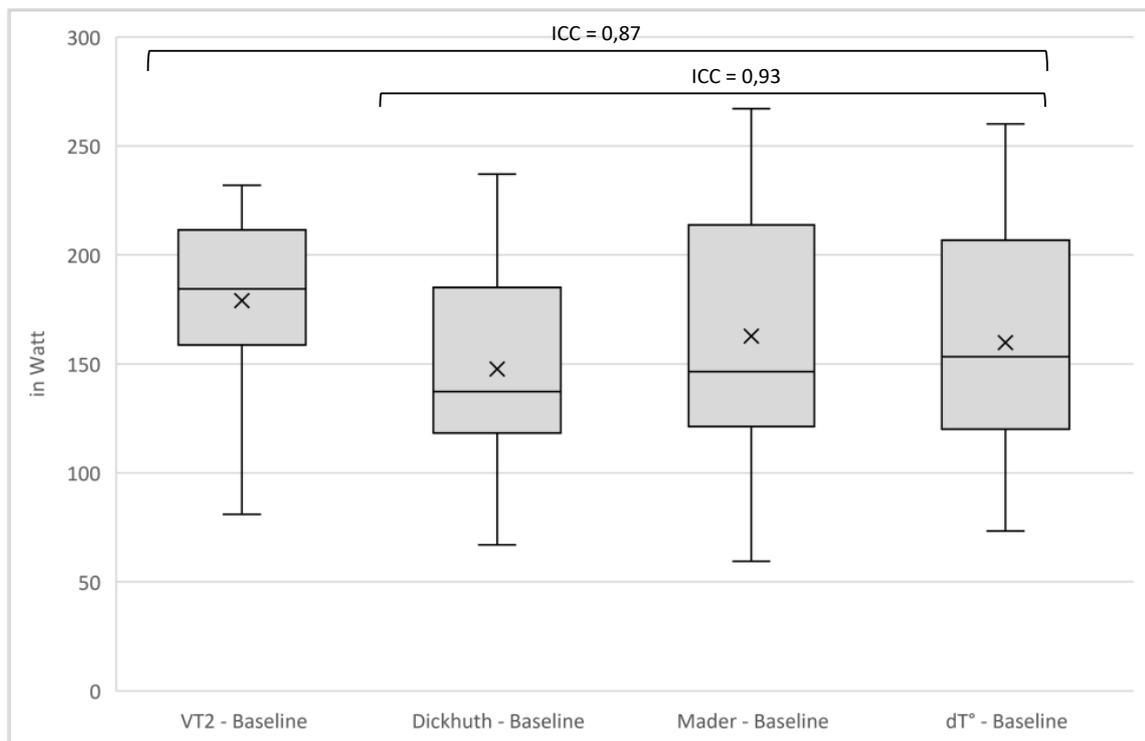


Abbildung 15: Vergleich der Schwellenleistung in der Baselineuntersuchung: Ventilatory threshold (VT2), Laktatschwelle nach Dickhuth, Mader und dT°

In den Messungen unter dem Einfluss hypobarer Hypoxie zeigte sich im Vergleich der VT2 mit der dT° ein Korrelationskoeffizient von 0,76, im Vergleich der Laktatschwellenkonzepte Mader & Dickhuth zur dT° von 0,94. Im durchgeführten Mann-Whitney-U Test zeigte sich in allen Messungen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Art der Bestimmung der Laktatschwelle nach Mader, Dickhuth und dT° besteht.

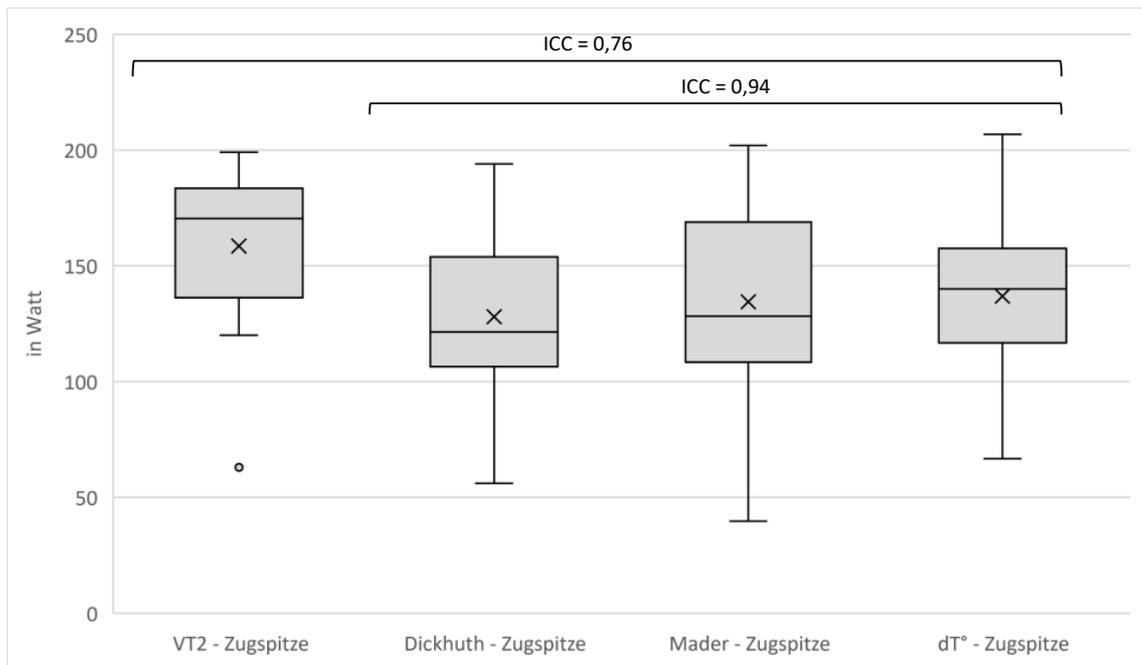


Abbildung 16: Vergleich der Schwellenleistung (in Watt) auf der Zugspitze: Ventilatory threshold 2 (VT2), Laktatschwelle nach Dickhuth, Mader und dT°

5. Diskussion

Das Ziel der Untersuchungen war es, den Effekt der akuten Höhenexposition im Sinne einer hypobaren Hypoxie auf die Sauerstoffaufnahme und die damit einhergehenden physiologischen Adaptationsprozesse zu untersuchen. Ein besonderes Augenmerk galt dabei der Überprüfung, ob eine nichtinvasive Bestimmung der anaeroben Schwelle über den Verlauf der Repolarisationsinstabilität (dT°) im Verhältnis zur Herzfrequenz unter dem Einfluss akuter hypobarer Hypoxie möglich ist. Hierdurch soll die Frage weiter beantwortet werden, inwieweit eine gesteigerte Aktivierung des SANS, getriggert durch Hypoxie, die kardiale Repolarisation beeinflusst und ob das bisher nur unter ‚normalen‘ Umgebungseinflüssen getestete Verfahren, der nichtinvasiven Schwellenleistungsbestimmung unter hypobaren Zuständen valide ist. Des Weiteren wurden die Veränderungen der individuellen Laktatkinetik untersucht, um weitere Rückschlüsse auf die Frage zu erlangen, ob und wenn ja in wieweit, die Laktatproduktion durch steigende pCO_2 - und fallende pO_2 -Spiegel beeinflusst wird.

In der Studie haben wir die Auswirkungen akuter Höhenexposition auf 2.650 Meter ü. NN ohne eine vorher stattgefundene Akklimatisation untersucht. Dabei zeigten sich die gemessenen Parameter maximale Leistungsfähigkeit, anaerobe Schwellenleistung, VT1- und VT2-Schwellenwerte sowie die zugehörigen Herzfrequenzdaten zu den berechneten Leistungsdaten signifikant verändert. Ebenso hat der erniedrigte Sauerstoffpartialdruck deutliche Veränderungen der Laktatkinetik verursacht. Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse genauer diskutiert und hinterfragt.

5.1 Patientenkollektiv

Die Testpopulation stellte ein heterogenes Bild gesunder Probanden dar. Bei keinem der Teilnehmer lag eine chronische Erkrankung vor, die zu einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit führt. Somit lassen die gewonnenen Daten Rückschlüsse auf physiologische Adaptationsprozesse unter dem Einfluss verschiedener Stressfaktoren zu. Bei Betrachtung der Fitnesslevel der teilnehmenden Probanden zeigen sich in den Untersuchungen zum Teil erhebliche Unterschiede bezüglich der erbrachten Leistung sowie des Zeitpunktes der VT und LT. Bisher gibt es noch keine vergleichbaren Studien in der Literatur zu den Unterschieden der Auswirkung von akuter Höhenexposition auf die Leistungsfähigkeit von Leistungs- und Breitensportlern. Die von uns erhobenen Daten zeigten allerdings, dass das relative Ausmaß der individuellen Leistungsminderung mit steigendem Fitnesslevel prozentual zur Kontrolluntersuchung keine Unterschiede aufweist.

5.2 Analyse der Auswirkung akuter Höhenexposition auf die erbrachten Leistungsdaten sowie die subjektive Erschöpfung

Es zeigte sich, dass die körperliche Leistungsfähigkeit unter dem Einwirken der hypobaren Hypoxie im Vergleich zu den Baseline-Messungen unter normalen Bedingungen stark reduziert war. Alle erfassten Leistungsdaten bestätigen die Ergebnisse vorheriger Arbeiten, dass die körperliche Leistungsfähigkeit nicht nur unter normobarer Hypoxie (Azevedo et al., 2020, Gallagher et al., 2014, La Monica et al., 2018), sondern ebenso unter akuter Höhenexposition signifikant vermindert ist (Saugy et al., 2016). Vorherige Untersuchungen fanden jedoch zumeist unter künstlich generierten Bedingungen in Höhenkammern statt. In diesen Arbeiten veränderten sich die Werte der VT1 und VT2, anders als in den vorliegenden Versuchen – unabhängig von den simulierten Höhen (100m bis 4.000m ü. NN) mit verminderten Sauerstoffpartialdrücken der Umgebungsluft, nicht. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen eine klare Linksverschiebung der Leistungsfähigkeit als auch des maximalen Sauerstoffumsatzes unter akuter Höhenexposition. Dies legt den Verdacht nahe, dass die physiologische Reaktion auf Hypoxie eine andere ist als auf hypobare Hypoxie (Boos et al., 2016).

Die erste physiologische Reaktion auf Hypoxie durch akute Höhenexposition, um die Sauerstoffversorgung peripherer Gewebe zu gewährleisten, ist die Hyperventilation (Esteve-Lanao et al., 2007, Valli et al., 2013). Beim Vergleich der Daten zwischen normobaren und hypobaren Umgebungszuständen zeigten sich keine physiologischen Anpassungsunterschiede bei den Messungen in Ruhe, jedoch abweichende Ergebnisse der

Reaktion auf körperliche Anstrengung. Subudhi et al. konnten 2006 zeigen, dass sich sowohl die ventilatorische Schwelle (-28%), als auch die VO_2 -max (-42%) unter der Einwirkung von hypobarer Hypoxie auf 4.000m ü. NN signifikant reduzieren. Jedoch konnte ein Rückgang der Differenz mit zunehmender Akklimatisierung beobachtet werden (Subudhi et al., 2006). Die Experimente unserer Arbeitsgruppe wurden unmittelbar innerhalb der ersten Stunde nach Erreichen der Höhe von 2650 m über NN durchgeführt, um die Auswirkungen einer möglichen Akklimatisation so gering wie möglich zu halten. Die erhobenen Ergebnisse zeigen die gleichen Tendenzen, wie die von Subudhi et al. auf, jedoch mit weniger extremen Werten. Die VT_1 verringerte sich um 12%, bei der VO_{2max} zeigte sich eine Reduktion von 11% im Vergleich zu den Baseline Messungen. Die Ursache hierfür liegt in der um 1.400 Meter geringeren Höhe über dem Meeresspiegel des Versuchsortes sowie dem niedrigeren Fitnesslevel der Probanden (Mediane Leistungsfähigkeit in München 220W). Damit erfüllte sich jedoch genau der Zweck der Studie welcher darin lag, die allgemeinen Anpassungen und Leistungsfähigkeiten von Breitensportlern in moderater Höhe zu untersuchen. Diese Ergebnisse entsprechen ebenfalls ähnlichen Arbeiten, welche erst unter HH bei 5.200 m ü. NN einen Anstieg des Atemminutenvolumens sowie des expiratory peak flow darstellen konnten (Netzer et al., 2022)

Die reduzierte Leistungsfähigkeit zeigt sich nicht nur in den veränderten Maximalleistungen sowie herabgesetzten Schwellenleistungen, sondern auch in den deutlich erniedrigten PWC130 und PWC150 Ergebnissen. Während sich die Leistungsdaten deutlich reduziert zeigten, konnte beobachtet werden, dass die Herzfrequenzdaten, die zu den neu berechneten Schwellenwerten in Höhe passen, nicht verändert waren. Die physiologische Reaktion des Körpers auf körperlichen Stress bleibt also unverändert, unterliegt jedoch lediglich einer Linksverschiebung. Die gezeigte Linksverschiebung der Leistungsdaten und Schwellenwerte unter dem akuten Höheneinfluss legen nahe, dass die evidenzbasierten Trainingsprogramme, welche unter normobaren Bedingungen evaluiert wurden, eine Adaption für das Training unter veränderten äußeren Umständen benötigen. Diese Anpassung kann über die Betrachtung der Herzfrequenzzonen vorgenommen werden, welche sich in Höhe unverändert zeigten (Weckbach et al., 2019, Schüttler et al., 2021c, Takezawa et al., 2021). Das Ausmaß der Leistungsminderung und die damit einhergehende physiologische Reaktion unter dem Einfluss hypobarer Hypoxie, zeigte sich übereinstimmend mit den in der Literatur beschriebenen Referenzwerten von circa 10% Leistungsminderung pro 1.000 Höhenmeter ab dem Überschreiten einer Höhe von 1.500 Meter ü. NN (Schommer and Bärtsch, 2011).

Wie bereits beschrieben, hat sich der gesamte Sauerstoffverbrauch, gemessen pro Kilogramm Körpergewicht, im Vergleich zur Kontrolluntersuchung vermindert. Unabhängig ob die Messungen der Atemgase in Relation zur erbrachten Maximalleistung, zur Schwellenleistung oder zu vergleichbaren Herzfrequenzen dargestellt wurde, zeigte sich eine deutliche Linksverschiebung aller Parameter. Diese Reduktion der Atemgaskonzentrationen erklärt sich durch das verminderte O₂-Angebot bei sinkenden Partialdrücken. Das unveränderte Atemzeitvolumen, repräsentiert durch Atemfrequenz und Tidalvolumen, zeigt dass die Atemarbeit unter Belastung bei unterschiedlichen Umgebungseinflüssen keiner Adaption respektive Steigerung unterliegt und die Sauerstoffversorgung durch die vorherrschenden Partialdrücke limitiert ist (Grocott et al., 2009). Korrelierend zu den erniedrigt gemessenen Atemgasen, zeigte sich die periphere Sauerstoffversorgung zu allen Zeitpunkten, wie erwartet und ebenso in der Literatur beschrieben, signifikant erniedrigt (Schirlo et al., 2002, Kapus et al., 2017). Die deutliche Reduktion der maximalen physischen Leistungsfähigkeit lässt sich letztlich auf das verminderte periphere Sauerstoffangebot an den Myozyten zurückführen.

Die Daten der subjektiven Belastung / Atemnot, zeigen vor allem für die jeweils ermittelten Schwellenbereiche niedrigere Werte auf. Dabei zeigen sich für alle verwendeten Schwellenkonzepte herabgesetzte RPE-Werte in Höhe als zu vergleichbaren Belastungszeitpunkten ohne den Einfluss hypobarer Hypoxie. Zu Beginn der Belastung, war trotz abweichender Laktatwerte, erniedrigtem pO₂ sowie höheren Herzfrequenzen bei den Probanden noch keine veränderte subjektive Anstrengung zu erkennen. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass eine subjektive Erschöpfung nicht direkt mit den alveolären Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidkonzentrationen zusammenhängen (Nakano et al., 2015). Davon unterschied sich das signifikant niedrigere Erschöpfungsempfinden an den individuellen Schwellenpunkten. Die beobachtete Linksverschiebung der anaeroben Schwellenbereiche zeigte eine erniedrigte, absolut erbrachte Leistung an der physiologischen anaeroben Schwelle. Gepaart mit den zuvor dargestellten reduzierten Blutgaskonzentrationen, lassen die erhobenen Ergebnisse die Vermutung naheliegen, dass die alveolären Blutgaskonzentrationen zwar als zentraler Hypoxietrigger und Atemantrieb fungieren (Buchanan and Richerson, 2009, Wasserman and Casaburi, 1988), die subjektive Erschöpfung jedoch durch andere Faktoren maßgeblich beeinflusst wird. Hierfür kommen beispielsweise psychosoziale Faktoren sowie die individuelle Motivation zur Erbringung einer Leistung (Rudi et al., 2022, Hu et al., 2007), die zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegende Herzfrequenz des Athleten (Soriano-Maldonado et al., 2014) aber auch der individuelle Trainingszustand und somit das subjektiv richtige Einschätzen einer erbrachten Leistung im Verhältnis zur absoluten körperlichen Leistungsfähigkeit (Soriano-Maldonado et al., 2014, Hassmén, 1990, Braun-Trocchio et al., 2021). Dass

die körperliche Aktivität unter Höhenexposition oft als massiv erschwert wahrgenommen wird, kann zudem an der systematischen Überschätzung der individuellen Leistungsfähigkeit bei hypobar-hypoxischen Bedingungen liegen. Des Weiteren ist die kurzfristige Regenerationsfähigkeit unter hypoxischen Umgebungszuständen deutlich reduziert, so dass die erschwerte Erholung nach dem Belastungsende retrospektiv durch den Sportler der Belastung selbst zugeordnet wird und diese somit im Vergleich zu einer ähnlichen Ausbelastung unter normobaren Zuständen als erschwert wahrgenommen wird (Jeffries et al., 2019, Park et al., 2022a, Kipp et al., 2022). Wie zuvor erläutert, geht eine Höhenexposition mit einer signifikanten Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve als auch einer Reduktion des VT einher. Wie groß das Ausmaß dieses Effekts ist, wird am ehesten von Breitensportlern systematisch unterschätzt und führt zur raschen Erschöpfung in moderater bis hoher Höhe.

5.3 Analyse der Laktatkinetik und Schwellenleistung

Eines der entscheidenden Ziele der Untersuchung auf dem Schneefernerhaus war es, die Einflüsse von Hypoxie auf den Laktatstoffwechsel zu überprüfen. Durch die andauernde Debatte, ob der Laktatstoffwechsel ursächlich durch hypoxische Zustände auf zellulärer Ebene beeinflusst wird, bedarf es weiteren Untersuchungen und der Erhebung aussagekräftiger Parameter, die eine These unterstützen können. Neue Studien zeigen, dass eher mitochondriale Netzwerke sowie die Botenfunktion wichtiger Energiesubstrate wie ADP, ATP und unterschiedlicher Enzyme der Glykolyse einen erheblichen Einfluss auf die Laktatproduktion bei muskulären Kontraktionen haben (Glancy et al., 2015, Clanton, 2019).

Bei Betrachtung der Laktatwerte in Ruhe zeigt sich eine signifikante Abweichung der Daten der Baseline-Messung, zu den Ergebnissen auf der Zugspitze. Die Laktatwerte sind unter akutem Höheneinfluss in Ruhe im Median um 35% erhöht. Bei Betrachtung der maximalen Laktatwerte in mmol/L fand sich kein aussagekräftiger Unterschied bei Höhenexposition, trotz der stark verminderten Sauerstoffsättigung (11,25 mmol/L zu 11,8 mmol/L). Gepaart mit den Daten der peripheren Sauerstoffsättigung, gemessen am hyperämisierten Ohrläppchen, die sowohl in Ruhe als auch in der Belastungsphasen signifikante Unterschiede aufweisen, stützen die von uns erhobenen Daten die These der hypoxieunabhängigen Laktatproduktion. Die Sättigungswerte fielen unter Maximalbelastung bei akuter Höhenexposition im Mittel bis auf 84,6% ab. Dies sind Werte, die

unter normobaren nicht hypoxischen Bedingungen stark besorgniserregend sind. Jedoch ging die stark verminderte periphere O₂-Sättigung nicht mit einer erhöhten Laktatakkumulation einher.

Wie entsteht diese Diskrepanz zwischen der gesteigerten Aktivität der Laktatdehydrogenase und somit erhöhten Laktatkonzentrationen in Ruhe, jedoch gleichbleibenden Werten bei submaximaler und maximaler Belastung? Der isolierte Faktor Hypoxie ist nach unseren Erkenntnissen nicht ursächlich verbunden mit der absoluten Laktatproduktion bei körperlicher Anstrengung. Diese Ergebnisse zeigen auch andere Studien, die in Untersuchungen den Einfluss von hypobarer Hypoxie auf die Laktatakkumulation bei unterschiedlichen Belastungsformen untersucht haben (Jang et al., West, 1986, Hochachka et al., 2002, Park et al., 2022b). Wie in Kapitel 1.6 erläutert, ist die Adaptation an Höhe eine systemische Anpassungsreaktion und einer Stressreaktion des Körpers gleichzusetzen (Mazzeo et al., 1994).

Der reaktiv gesteigerte Sympathikotonus aktiviert unter anderem die Energiebereitstellung und somit auch jene Enzyme der Glykolyse, die im Verdacht stehen einen steigernden Einfluss auf den Laktatstoffwechsel zu haben (Clanton et al., 2013, Ferguson et al., 2018). Aus metabolischer Sicht sind die Messungen in Ruhe somit nicht direkt zu vergleichen. Die Daten vor Belastungsbeginn auf der Zugspitze sind durch den erhöhten PaCO₂ eher mit dem Einfluss einer moderaten Belastung unter normobaren Umständen gleichzusetzen.

Bei der Betrachtung der Messungen zu submaximalen und maximalen Belastungszeitpunkten zeigte sich keine Korrelation zwischen den unter Höhenexposition gemessenen niedrigeren O₂-Sättigungen und erhöhten CO₂-Werten der Spiroergometriedaten, bei gleichen Laktatwerten zu vergleichbaren Belastungszeitpunkten unter abweichenden äußeren Einflüssen. Diese Linksverschiebung der Laktatproduktion, bezogen auf die erbrachte Leistung ohne signifikant erhöhte Laktatspiegel unter Maximalbelastung, ist in der Literatur als Laktat-Paradoxon beschrieben (Hochachka et al., 2002, Lundby et al., 2000, Swenson, 2016). Aus diesen Erkenntnissen lässt sich schlussfolgern, dass die einwirkende hypobare Hypoxie zwar ursächlichen Einfluss auf die sympathikotone Up-Regulation hat, jedoch nicht führend die Laktatproduktion steuert.

Zudem zeigt sich, dass je nach angewandtem Laktatschwellenmodell zum Teil große Unterschiede in der Validität der Ergebnisse auftraten. Gröbner et al. konnten dabei in einer Pilotstudie zeigen, dass sich Laktatschwellenmodelle mit einer fixierten Laktatschwelle (z.B. Dickhuth et al. bei 4 mmol/l) nur bedingte auf Umgebungen hypobarer Hypoxie übertragen lassen (Faulhaber et al., 2021). In folgenden Untersuchungen

bleibt die Frage zu klären, ob bereits unter normobarer Hypoxie die Laktatproduktion das individuelle Maximum erreicht, sodass es bei weiter steigenden PaCO₂-Konzentrationen keine Steigerung der anaeroben Glykolyse erfolgen kann.

5.4 Bestimmung der anaeroben Schwelle über das Zeitreihensignal dT° - im Vergleich zu etablierten Methoden unter hypobarer Hypoxie

In der vorliegenden Untersuchung wurde die anaerobe Schwelle erstmalig über die Bestimmung des Zeitreihensignals dT° unter standardisierten Fahrradergometer-Testprotokollen unter dem Einfluss akuter hypobarer Hypoxie untersucht. Hierbei zeigten alle Aufzeichnungen einen charakteristischen dreiphasigen Verlauf (siehe Abbildung 4). Beginnend mit einem konstanten Anstieg der Repolarisationsinstabilität, parallel zur gemessenen Herzfrequenz, zeigte sich im Verlauf ein Abfall des Zeitreihensignals dT° bei weiter steigender Herzfrequenz sowie Belastungswiderstand. Der Moment der größten Differenz der Verlaufstendenz zwischen der Repolarisationsinstabilität dT° und der Herzfrequenz zeigt eine hochsignifikante Korrelation zu der invasiv gemessenen und im Anschluss berechneten anaeroben Schwelle über die angewandten Laktatschwellenkonzepte. Bei Betrachtung des weiteren Verlaufs zeigte sich erneut ein Anstieg des Zeitreihensignals dT° und der Herzfrequenz im gleichen Ausmaß bis zur Maximalbelastung sowie ein rascher Abfall nach Belastungsende. In der anschließenden Erholungsphase kommt es rasch zu einer Reduktion der Repolarisationsinstabilität auf das Niveau von vor der Belastung. Wie in Kapitel 1.5.3 dargestellt, unterstützen die bisherigen Untersuchungen die These, dass eine Aktivierung des SANS zu einer erhöhten PRD führt. Korrelierend hierzu, zeigten sich die Baseline Level der PRD in Ruhe unter hypobarer Hypoxie signifikant erhöht (Hamm et al., 2018). Überraschend erscheint daher die Beobachtung, dass trotz steigender sympathikotoner Erregung, im Verlauf nach dem initialen Anstieg ein kurzzeitiger Abfall der Repolarisationsinstabilität zu erkennen ist. Diese Beobachtung konnte beim Versuch mit einer fixierten atrialen Stimulation bei einer steigenden Herzfrequenz ohne körperliche Belastung von der Ruhe- bis maximalen Herzfrequenz nicht gemacht werden (Hamm et al., 2019). Trotz nicht klarer Genese des charakteristischen PRD-Verlaufs, konnte dieser jedoch bereits mehrfach unter wechselnden Einflüssen sowie in unterschiedlich fitten Individuen aufgezeigt werden (Milagro et al., 2021, Schüttler et al., 2021a, Hernández-Vicente et al., 2021). Auch durch die Durchführung eines autonomen Stimulus im Sinne eines Valsalva-Manövers, konnte bereits eine gesteigerter Repolarisationsinstabilität detektiert werden (Porter et al., 2018).

Bisher sind die Erkenntnisse über die sympathikotone kardiale Innervation unter körperlicher Belastung limitiert. Die zuvor bereits diskutierte gesteigerte Laktatproduktion bei körperlicher Aktivität, hat einen Einfluss auf die kardiale Energieproduktion und Verwertung und somit auf die myokardiale Aktivität (Kolwicz et al., 2013, Kodde et al., 2007, Ferguson et al., 2018). Zudem zeigte sich, dass die Atemfrequenz sowie die Herzfrequenzvariabilität keine Korrelation zum PRD und somit zur Repolarisationsinstabilität aufweist (Rizas et al., 2014). Grundsätzlich geht man davon aus, dass die SANS mit einer steigenden körperlichen Belastung zunimmt. Hier geht man von einer Verschiebung des Verhältnisses der vagalen zur sympathikotonen kardialen Innervation von 4:1 in Ruhe zu 1:4 unter maximaler körperlicher Anstrengung aus (White and Raven, 2014a). Die erste Phase mit dem Erreichen eines Plateaus kann pathophysiologisch durch die sinkenden vagale Innervation des kardialen autonomen Nervensystems erklärt werden (White and Raven, 2014b). Erst ab dem Erreichen von ca. 50 – 60% der VO_{2max} kommt es zu einer relevanten Steigerung der sympathikotonen kardialen Innervation (Tulppo et al., 1996, Michael et al., 2017, Tulppo et al., 1998). Ab dem Erreichen des zweiten Schwellenpunktes kommt es zu einer überschießenden Aktivierung des SANS mit einer einhergehenden Steigerung der Repolarisationsinstabilität (Schüttler et al., 2021a). Im Belastungsverlauf kommt es zwar zu einer deutlichen Umkehr der Balance aus sympathischer und parasympathischer Innervation, eine 100% Verschiebung zugunsten des SANS wird allerdings nie erreicht (White and Raven, 2014a). Da die individuelle anaerobe Schwelle jedoch bei ca. 80% - 90% der maximalen Herzfrequenz liegt (Karapetian et al., 2008), ist davon auszugehen, dass weitere Einflussfaktoren neben der vagalen und sympathischen Innervation die veränderte Repolarisationsinstabilität verursachen. In vorherigen Studien zum Einfluss des SANS sowie PSNS auf die kardiale Aktivität unter Belastung zeigte sich zudem, dass weitere Einflussfaktoren über die barorezeptor vermittelte Blutdrucksteuerung sowie eine erhöhte Vorlast über die Aktivierung der Muskelpumpe zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens führen (Williamson, 2010, DiCarlo and Bishop, 1992). Die steigende sympathische Innervation des Herzens während einer körperlichen Anstrengung ist hierbei direkt assoziiert mit einem ebenfalls steigenden zentralen Sympathikotonus (Fadel and Raven, 2012, McIlveen et al., 2001).

Als das SANS präsentierender Parameter, zeigt der typische dT° -Verlauf, dass zum Zeitpunkt der anaeroben Schwellenleistung eine signifikante Veränderung der autonomen Innervation vorliegen muss. Bereits vorherige Studien kamen zu dem Schluss, dass die PRD speziell die Intensität der sympathischen Innervation des ventrikulären Myokards darstellt (Pueyo et al., 2016). Die Zeit bis zur messbaren Antwort des Myokards im Sinne einer erhöhten Repolarisationsinstabilität auf eine gesteigerte sympathische Innervation, schwankt interindividuell z.T. stark von Sekunden bis zu maximal drei Minuten

(Sampedro-Puente et al., 2019). Der charakteristische dT° -Verlauf bleibt aufgrund der begrenzten Information über die myokardiale Energieversorgung sowie die komplexen Innervationsstrukturen über Hormonlevel und Beta-Rezeptor-Aktivität unter Belastung zum aktuellen Zeitpunkt nicht vollständig zu erklären. Dass eine akute Höhenexposition mit einer Erhöhung der kardialen Stresshormonlevel einhergeht, wurde anhand der Herzfrequenzvariabilität bereits nachgewiesen (Zhang et al., 2014, Zhang et al., 2015, Perini et al., 1996).

Durch die vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Validität der nichtinvasiven Bestimmung der anaeroben Schwelle über das Zeitreihensignal dT° sowie der Herzfrequenz auch unter Bedingungen, die mit einem grundsätzlich erhöhten Sympathikotonus einhergehen, gegeben ist. Die Ergebnisse legen die sehr hohe Korrelation zwischen der konventionellen, invasiven Laktatschwellenbestimmung und der dT° -Methode dar. Größere Abweichungen zeigten sich jedoch im Vergleich der dT° -Schwelle mit der ventilatorischen Schwelle. Hierfür könnte die abweichende Schwellenbestimmung über die Atemgase bei vermindertem Sauerstoffpartialdruck durch die moderate Höhenexposition verantwortlich sein (Schüttler et al., 2021c). Die in der Spiroergometrie gemessenen in- und expiratorischen Atemgase unterliegen im Vergleich zum dT° sowie zur Laktatkinetik am wenigsten den physiologischen Anpassungsmechanismen und sind somit die am meisten beeinflussbare Methode der Bestimmung der anaeroben Schwelle. Bereits unter normobaren Umgebungseinflüssen, zeigte die VT_2 im Vergleich zu den zwei verglichenen Methoden etwas höhere Schwellenwerte. Diese Tendenz verstärkte sich zunehmend im Sinne einer gesteigerten Abweichung bei akuter Höhenexposition. Bereits vorherige Studien sowie Metaanalysen haben im Vergleich der ventilatorischen Schwellen zu den unterschiedlichen Laktatschwellenmodellen gezeigt, dass bestimmte Laktatschwellenmodelle von den ventilatorischen Schwellenmodellen unter- bzw. überschätzt werden (Lucía et al., 2000, Pallarés et al., 2016). So korreliert die 4 mmol/l-Schwelle (Mader et al.) mehr mit der VT_1 (Amann et al., 2006, Sjödin and Jacobs, 1981, Wasserman et al., 1973). Die VT_2 entspricht keinem relevanten Laktatschwellenmodell, da sie die maximale Schwellenleistung beschreibt, bevor es zu einer signifikanten Laktatakkumulation kommt. In Einzelfällen wird in der Literatur die D_{max} -Methode zum Äquivalent der VT_2 zitiert, hierbei kommt es jedoch wie auch in unseren Daten, regelhaft zu einer Überschätzung der Schwellenleistung (Pallarés et al., 2016, Smekal et al., 2012). Die vergleichbaren Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass zum Erstellen eines individuellen Trainingsplans zur Verbesserung der Ausdauerschwelleleistung die einfacher zugänglichen und etablierten Laktatschwellenkonzepte, den ventilatorischen Schwellenpunkten ebenbürtig sind (Hauser et al., 2014, Beneke, 1995). Zur Bestimmung

der metabolischen Vorgänge bei steigenden Belastungsformen bleibt die Spiroergometrie jedoch das präziseste Analysetool in der modernen Sportmedizin.

Vorteilhaft an der dT° -Methode ist die einfache Zugänglichkeit bei sehr niedrigen Kosten der Anwendung. Des Weiteren sind keine aufwendigen Untersuchungen mit hohem materiellem Einsatz notwendig, wodurch eine Übertragbarkeit ins häusliche Umfeld zum täglichen Gebrauch möglich wäre. Für den Fall, dass es in Zukunft in Kooperation mit einem Sportartikel / Medizinproduktehersteller möglich ist, über einen entsprechenden Pulsgurt die Frank-Ableitungen abzuleiten, kann man das individuelle Training „live“ über die dT° -basierte anaerobe Schwelle gestalten. Da die Trainingsperformance vielen Schwankungen unterliegt und tagesformabhängig ist, könnte man somit eine deutlich gezieltere Trainingssteuerung, entsprechend bestimmten Leistungszonen, gestalten.

In weiteren Untersuchungen wird zu klären sein, ob sich nicht nur bei steigenden Belastungen sowie Laktatwerten eine valide Bestimmung der anaeroben Schwellenleistung festlegen lässt, sondern ob bei gleichbleibenden Belastungsintensitäten im Bereich der Laktatschwelle die dT° ebenso kontinuierlichen verläuft und sich ein Abflachen der graphischen dT° -Kurve aufzeichnen lässt. Zum weiteren Verständnis der autonomen Biosignalanalysen zu sportmedizinischen Zwecken, werden zudem weiterführende Untersuchungen zu anderen Einflüssen wie Nahrung, Erholungszustand, Fitnesslevel, exogene Einflüsse und weitere physiologische Adaptationsprozesse notwendig sein.

6. Limitierungen

Diese Studie stellt eine erste Überprüfung von Hypothesen dar und ist mit $n=14$ von zu geringer Stichprobengröße, um eine allgemeine Schlussfolgerung zu schließen. Dafür müssen weitere Untersuchungen in größerem Umfang folgen. Allerdings sind die in der Literatur zu vergleichenden Arbeiten, vor allem bezüglich der Einflüsse hypobarer Hypoxie, mit ähnlich großen Kohorten durchgeführt worden und somit lassen die Ergebnisse durchaus einen Vergleich der Ergebnisse mit anderen Arbeiten zu (Park et al., 2022b, Bergman et al., 2000, Boos et al., 2016, Burtcher et al., 2006, Gallagher et al., 2014, Grocott et al., 2009, La Monica et al., 2018, Wolpern et al., 2015, Takezawa et al., 2021). Des Weiteren bleiben nach der Studie zur Überprüfung des Einflusses von hypobarer Hypoxie an der $n=4$ Frauen-Teilnahmen fraglich, wie sich intersexuelle Unterschiede auf die Anpassungen bei akuter Höhenexposition auswirken. Die Untersuchungen unter dem Einfluss akuter hypobarer Hypoxie fanden lediglich auf einer Höhe statt. Um Aussagen über andere, extremere, Bedingungen treffen zu können, müssen weitere Testungen in Zukunft folgen. Außerdem zeigten sich Unterschiede in den Fitnesszuständen und somit der körperlichen Leistungsfähigkeit der Probanden, welche eine direkte Vergleichbarkeit erschweren. Durch die gewählten Ausschlusskriterien, welche Personen mit chronischen Erkrankungen nicht zu den Untersuchungen zuließen, lassen sich lediglich Rückschlüsse auf physiologische Anpassungsmechanismen in gesunden Individuen schließen.

Durch die Ableitung des Oberflächen-EKGs bei körperlicher Belastung sind die exportierten Daten z.T. durch die starke Muskelkontraktion durch Artefakte überlagert. Diese konnten durch die anschließende Bearbeitung über spezialisierte Programme zwar größtenteils bereinigt werden, eine leichte Messungenauigkeit verbleibt jedoch.

7. Zusammenfassung

Hintergrund:

Der Laktatstoffwechsel gilt seit vielen Jahren als ein zentrales Element im Monitoring sowie in der Steuerung von körperlichen Belastungen, vor allem im Bereich des Ausdauersports. Trotz großer Fortschritte im Verständnis von zellulären Adaptationsprozessen auf äußere Reize wie veränderte Umweltbedingungen oder Trainingseffekte ist noch nicht endgültig geklärt, welche Faktoren, wie zum Beispiel die Sauerstoff- oder Kohlenstoffdioxidkonzentration in der Umgebungsluft, unterschiedliche Atemgaspartialdrücke, psychosomatische Faktoren, individuelle Belastungssteuerung und der Fitnesszustand, sich auf die Laktatkinetik auswirken. Mit dieser Arbeit soll die These überprüft werden, ob und wenn ja wie, sich bei den untersuchten Probanden die Laktatschwellenwerte und die Laktatkinetik unter dem Einfluss hypobarer Hypoxie verändern oder ob eine gesteigerte Laktatproduktion als physiologische Antwort auf Stress gewertet werden kann (Ferguson et al., 2018, Poole et al., 2021). Als zweites Ziel der Arbeit werden etablierte Verfahren zur Bestimmung der anaeroben Schwelle mit der neuartigen und nichtinvasiven EKG-basierten Methode über die Bestimmung des Zeitreihensignals dT° unter dem Einfluss hypobarer Hypoxie verglichen. Hierbei soll die Frage beantwortet werden, ob trotz einer Aktivierung des SANS die Berechnung der anaeroben Schwelle über dT° valide Ergebnisse liefert.

Methodik:

Für die vorliegende Untersuchungen wurden $n = 14$ in die Studie eingeschlossen. Als Ausschlusskriterien galten chronische Erkrankungen des Herzkreislaufsystems sowie andere Einschränkungen, die zu einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit führen. In den Untersuchungen zur Überprüfung des Einflusses von hypobarer Hypoxie auf die Laktatkinetik wurden an den nüchternen Probanden zuerst die Baseline-Untersuchungen in München durchgeführt. Danach erfolgte die Testung im Schneesportzentrum auf 2.650 m ü. NN auf der Zugspitze. Alle Teilnehmer wurden binnen zwei Stunden nach Ankunft auf der Zielhöhe mittels des in Kapitel 3.2 dargestellten Protokolls getestet, um mögliche Einflüsse einer Akklimation so gering wie möglich zu halten. Die Laktatschwellenbestimmung erfolgte einerseits invasiv über die regelmäßige Entnahme von Kapillarblut sowie nichtinvasiv durch das Ableiten eines dreidimensionalen EKG-Signals über die Frank-Ableitungen. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels Microsoft Excel, Graph Pad Prism sowie R. Wenn nicht anders angegeben lag die statistische Signifikanz stets bei $p < 0,05$.

Ergebnisse:

Die maximal erbrachte Leistung zeigte sich im Median um 10,6% reduziert. Ebenso verminderte sich die Schwellenleistung, nach Dickhuth et al. um 11,2% (6,6%;18,9%) ($p=0,002$) von 137 W (120;181) auf 121 W (110;150). Ähnliche Ergebnisse zeigt die Berechnung nach Mader et al. die eine Verminderung der Laktatschwelle um 17,4% (14,3%;24,6%) von 146 W (124;209) auf 128 W (111;163). Die gemessenen Laktatwerte zu Belastungsbeginn waren unter dem Höheneinfluss mit 1,35 mmol/L (1,125;1,5) signifikant erhöht im Vergleich zur Baseline Untersuchung bei 1 mmol/L (0,85;1,2). Die maximal gemessenen Laktatwerte zeigten keine signifikanten Abweichungen zwischen Kontrolluntersuchung und Intervention. Durch den verminderten Sauerstoffpartialdruck auf 2.650 M über NN reduzierte sich der Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht signifikant zum Zeitpunkt der VT1, VT2 und der VO_2 max. Als Folge der verminderten O_2 -Zufuhr zeigte sich die peripher gemessene Sauerstoffsättigung zu allen Interventionszeitpunkten signifikant erniedrigt. Die individuell angegebene subjektive Erschöpfung an den berechneten Laktatschwellenwerten war in der Intervention in allen angewandten Schwellenkonzepten signifikant niedriger als in der Baseline-Untersuchung. Die EKG-basierte Laktatschwellenbestimmung zeigte zu allen verglichenen Laktatschwellenmodellen eine hochsignifikante Korrelation der Ergebnisse mit einem Korrelationskoeffizienten zwischen den Schwellenmodellen nach Mader und Dickhuth zum dT° Signal von 0,93 in der Baseline-Messung sowie 0,94 unter dem Einfluss hypobarer Hypoxie.

Schlussfolgerung:

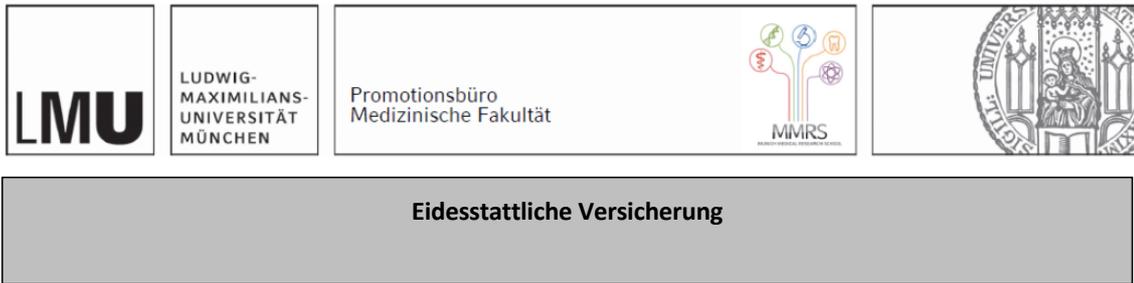
Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass trotz eines gesteigerten SANS durch den Einfluss einer akuten Höhenexposition, eine nichtinvasive Bestimmung der anaeroben Schwelle durch den Verlauf der Repolarisationsinstabilität dT° möglich ist. Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zu allen angewandten Laktatschwellenmodellen. Dies bedeutet einen neuen großen Schritt im Bereich der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik. Neben den klinischen Studien zur Nutzbarkeit der autonomen Biosignale bezüglich der prädiktiven Wertigkeit zur Klassifizierung kardialer Hochrisikopatienten, werden weitere Studien notwendig sein, um die Robustheit sowie die vielseitige Anwendbarkeit der Repolarisationsinstabilität dT° zur optimierten Trainingssteuerung weiter zu untersuchen. Hier öffnet sich jedoch die Möglichkeit ein Analyseverfahren zu entwickeln, was vom Athleten während der Belastung genutzt wird, um entsprechende Schwellenbereiche zu erkennen und entsprechend eine Trainingssteuerung vornehmen zu können.

Die Ergebnisse der Intervention zeigen erniedrigte periphere Sättigungen sowie erniedrigte pO_2 - und pCO_2 -Spiegel. Dies weist auf eine größere Sauerstoffmangelversorgung als in der Kontrolluntersuchung hin. Die gleichbleibenden absoluten Laktatwerte unter maximaler körperlicher Anstrengung unter dem Einfluss hypobarer Hypoxie stützen die These einer bedingt Hypoxie-unabhängigen Laktatproduktion bei körperlicher Belastung von gesunden Individuen. Die veränderten Borg-Werte lassen auf eine erhöhte sympathikotone Aktivierung schließen. Dass sich hierbei das erhöhte Stresslevel mit einhergehend gesteigerten Katecholaminspiegeln und einer gesteigerten Aktivierung der aeroben als auch anaeroben Glykolyse, bei erniedrigter zellulärer Sauerstoffversorgung, in einem erhöhten Laktatumsatz mit einer reaktiv stärker gesteigerten Laktat-Clearance im Vergleich zur Laktat-Produktion äußert, wird in weiteren Untersuchungen mit größerer Stichprobenanzahl durch gezieltes metabolisches Monitoring zu bestätigen sein.

Danksagung

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Ich, Florian Maximilian Maier, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Einfluss der akuten Höhenexposition auf etablierte Methoden sowie auf innovative EKG-basierte Methoden der Leistungsdiagnostik

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Florian Maximilian Maier

München, 12.10.2024

Publikationsliste

2019 **“Impact of Acute Altitude Exposure on Lactate Threshold”**

Weckbach LT, Kassem S, **Maier F**, Hamm W, Schüttler D, Kellnar A, Lackermair K, Brunner S.

High Altitude Medicine & Biology. Sep 2019;32:322-323.

2020 **”Deceleration capacity of heart rate and periodic repolarisation dynamics during normobaric hypoxia”**

Hamm W, **Maier F**, Kassem S, Schüttler D, Bauer A, Rizas KD, von Stülpnagel L, Brunner S.

Scand J Med Sci Sports. 2020 Jun;30(6):1087-1089

2021 **”Deceleration capacity and Periodic Repolarisation Dynamics As Predictors of Acute Mountain Sickness”**

Hamm W, Kassem S, Von Stülpnagel L, **Maier F**, Klemm M, Schüttler D, Grabher F, Weckbach LT, Huber BC, Bauer A, Rizas KD, Brunner S.

High Alt Med Biol. 2020 Dec;21(4):417-422

2021 **“Effect of acute altitude exposure on ventilatory thresholds in recreational athletes”**

Schüttler D, Weckbach LT, Hamm W, **Maier F**, Kassem S, Schier J, Lackermair K, Brunner S.

Respir Physiol Neurobiol. 2021 Nov; 293: 103723.

2022 **“Impact of Face Masks on Exercise Capacity and Lactate Thresholds in healthy Young Adults”**

Rudi WS, **Maier F**, Schüttler D, Kellnar A, Strüven AK, Hamm W, Brunner S.

Int J Sports Physiol Perform. 2022 Apr 1;17(4):655-658

Literaturverzeichnis

1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93, 1043-65.
- AHMED, M. H., GHATGE, M. S. & SAFO, M. K. 2020. Hemoglobin: Structure, Function and Allosteric. *Subcell Biochem*, 94, 345-382.
- AMANN, M., SUBUDHI, A. W. & FOSTER, C. 2006. Predictive validity of ventilatory and lactate thresholds for cycling time trial performance. *Scand J Med Sci Sports*, 16, 27-34.
- AUMÜLLER, G., AUST, G. & ENGELE, J. 2007. *Duale Reihe Anatomie*, Stuttgart, Thieme.
- AZEVEDO, R. D. A., J, E. B., INGLIS, E. C., IANNETTA, D. & MURIAS, J. M. 2020. Hypoxia equally reduces the respiratory compensation point and the NIRS-derived [HHb] breakpoint during a ramp-incremental test in young active males. *Physiol Rep*, 8, e14478.
- BANG, O. 1936. The lactate content of the blood during and after muscular exercise in man. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie*, 74, 51-82.
- BÄRTSCH, P. & SALTIN, B. 2008. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports*, 18 Suppl 1, 1-10.
- BASSETT, D. R., JR. 2002. Scientific contributions of A. V. Hill: exercise physiology pioneer. *J Appl Physiol (1985)*, 93, 1567-82.
- BAUER, A., BARTHEL, P., SCHNEIDER, R., ULM, K., MÜLLER, A., JOEINIG, A., STICH, R., KIVINIEMI, A., HNATKOVA, K., HUIKURI, H., SCHÖMIG, A., MALIK, M. & SCHMIDT, G. 2009. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J*, 30, 576-583.
- BAUER, A., KANTELHARDT, J. W., BARTHEL, P., SCHNEIDER, R., MÄKIKALLIO, T., ULM, K., HNATKOVA, K., SCHÖMIG, A., HUIKURI, H., BUNDE, A., MALIK, M. & SCHMIDT, G. 2006. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*, 367, 1674-1681.
- BAUER, A., SAPPLER, N., VON STÜLPNAGEL, L., KLEMM, M., SCHREINLECHNER, M., WENNER, F., SCHIER, J., AL TAWIL, A., DOLEJSI, T., KRASNIQI, A., EIFFENER, E., BONGARTH, C., STÜHLINGER, M., HUEMER, M., GORI, T., WAKILI, R., SAHIN, R., SCHWINGER, R., LUTZ, M., LUIK, A., GESSLER, N., CLEMMENSEN, P., LINKE, A., MAIER, L. S., HINTERSEER, M., BUSCH, M. C., BLASCHKE, F., SACK, S., LENNERZ, C., LICKA, M., TILZ, R. R., UKENA, C., EHRlich, J. R., ZABEL, M., SCHMIDT, G., MANSMANN, U., KÄÄB, S., RIZAS, K. D. & MASSBERG, S. 2022. Telemedical cardiac risk assessment by implantable cardiac monitors in patients after myocardial infarction with autonomic dysfunction (SMART-MI-DZHK9): a prospective investigator-initiated, randomised, multicentre, open-label, diagnostic trial. *Lancet Digit Health*, 4, e105-e116.
- BEBOUT, D. E., STORY, D., ROCA, J., HOGAN, M. C., POOLE, D. C., GONZALEZ-CAMARENA, R., UENO, O., HAAB, P. & WAGNER, P. D. 1989. Effects of altitude acclimatization on pulmonary gas exchange during exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 67, 2286-95.
- BENEKE, R. 1995. Anaerobic threshold, individual anaerobic threshold, and maximal lactate steady state in rowing. *Med Sci Sports Exerc*, 27, 863-7.
- BENNINGHOFF, A. & DRENCKHAHN, D. 2004. *Anatomie Band 2*, München, Elsevier Urban & Fischer.
- BERGMAN, B. C., BUTTERFIELD, G. E., WOLFEL, E. E., LOPASCHUK, G. D., CASAZZA, G. A., HORNING, M. A. & BROOKS, G. A. 1999. Muscle net glucose uptake and glucose kinetics after endurance training in men. *Am J Physiol*, 277, E81-92.
- BERGMAN, B. C., HORNING, M. A., CASAZZA, G. A., WOLFEL, E. E., BUTTERFIELD, G. E. & BROOKS, G. A. 2000. Endurance training increases gluconeogenesis during rest and exercise in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 278, E244-251.

- BOOS, C. J., O'HARA, J. P., MELLOR, A., HODKINSON, P. D., TSAKIRIDES, C., REEVE, N., GALLAGHER, L., GREEN, N. D. & WOODS, D. R. 2016. A Four-Way Comparison of Cardiac Function with Normobaric Normoxia, Normobaric Hypoxia, Hypobaric Hypoxia and Genuine High Altitude. *PLoS One*, 11, e0152868.
- BORG, G. 2004. Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität *Deutsches Ärzteblatt*, 1016-1021.
- BOUTELLIER, U. 2010. Sport- und Arbeitsphysiologie *In: SCHMIDT, R., LANG, F. & HECKMANN, M. (eds.) Physiologie des Menschen*. Berlin: Springer Verlag GmbH.
- BRAUN-TROCCHIO, R., WILLIAMS, A., HARRISON, K., WARFIELD, E. & RENTERIA, J. 2021. The Effects of Heart Rate Monitoring on Ratings of Perceived Exertion and Attention Allocation in Individuals of Varying Fitness Levels. *Front Sports Act Living*, 3, 798941.
- BROOKS, G. A. 2018. The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. *Cell Metab*, 27, 757-785.
- BROOKS, G. A. & MARTIN, N. A. 2015. Cerebral metabolism following traumatic brain injury: new discoveries with implications for treatment. *Frontiers in Neuroscience*, 8.
- BUCHANAN, G. F. & RICHERSON, G. B. 2009. Role of chemoreceptors in mediating dyspnea. *Respir Physiol Neurobiol*, 167, 9-19.
- BUKHARI, H. A., SÁNCHEZ, C., RUIZ, J. E., POTSE, M., LAGUNA, P. & PUEYO, E. 2022. Monitoring of Serum Potassium and Calcium Levels in End-Stage Renal Disease Patients by ECG Depolarization Morphology Analysis. *Sensors (Basel)*, 22.
- BURTSCHER, M., FAULHABER, M., FLATZ, M., LIKAR, R. & NACHBAUER, W. 2006. Effects of short-term acclimatization to altitude (3200 m) on aerobic and anaerobic exercise performance. *Int J Sports Med*, 27, 629-635.
- BUSKIRK, E. R., KOLLIAS, J., AKERS, R. F., PROKOP, E. K. & REATEGUI, E. P. 1967. Maximal performance at altitude and on return from altitude in conditioned runners. *J Appl Physiol*, 23, 259-266.
- BUTROUS, G. S., GOUGH, W. B., RESTIVO, M., YANG, H. & EL-SHERIF, N. 1992. Adrenergic effects on reentrant ventricular rhythms in subacute myocardial infarction. *Circulation*, 86, 247-254.
- CHENG, B., KUIPERS, H., SNYDER, A. C., KEIZER, H. A., JEUKENDRUP, A. & HESSELINK, M. 1992. A new approach for the determination of ventilatory and lactate thresholds. *Int J Sports Med*, 13, 518-22.
- CLANTON, T. L. 2019. Managing the power grid: how myoglobin can regulate PO₂ and energy distribution in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 126, 787-790.
- CLANTON, T. L., HOGAN, M. C. & GLADDEN, L. B. 2013. Regulation of cellular gas exchange, oxygen sensing, and metabolic control. *Compr Physiol*, 3, 1135-1190.
- CONNETT, R. J., GAYESKI, T. E. & HONIG, C. R. 1983. Lactate production in a pure red muscle in absence of anoxia: mechanisms and significance. *Adv Exp Med Biol*, 159, 327-335.
- CONNETT, R. J., GAYESKI, T. E. & HONIG, C. R. 1984. Lactate accumulation in fully aerobic, working, dog gracilis muscle. *Am J Physiol*, 246, H120-128.
- CONNETT, R. J., GAYESKI, T. E. & HONIG, C. R. 1986. Lactate efflux is unrelated to intracellular PO₂ in a working red muscle in situ. *J Appl Physiol (1985)*, 61, 402-428.
- CONNETT, R. J., HONIG, C. R., GAYESKI, T. E. & BROOKS, G. A. 1990. Defining hypoxia: a systems view of VO₂, glycolysis, energetics, and intracellular PO₂. *J Appl Physiol (1985)*, 68, 833-842.
- CORNOLO, J., MOLLARD, P., BRUGNIAUX, J. V., ROBACH, P. & RICHALET, J. P. 2004. Autonomic control of the cardiovascular system during acclimatization to high altitude: effects of sildenafil. *J Appl Physiol (1985)*, 97, 935-40.
- CORTEX BIOPHYSIK GMBH. o. J. *Erweiterungen und Zubehör Cortex Spiroergometrie* [Online]. Available: https://cortex-medical.com/media/userfiles/Broschueren/2018/CORTEX%20Broschüre%20Erweiterungen%20und%20Zubehör_DE_s.pdf [Accessed 26.01.2021].

- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR SPORTMEDIZIN. o.J. *Leitbild der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin* [Online]. Available: <https://www.dgsp.de/seite/277055/leitbild.html> [Accessed 15.03.2021].
- DEUTSCHE KLINIK FÜR PRÄVENTION. o.J. *Sportmedizin und Trainingslehre* [Online]. Available: <https://www.deutscheklinik.de/therapie/sportmedizin.html> [Accessed 15.03.2021 2021].
- DICARLO, S. E. & BISHOP, V. S. 1992. Onset of exercise shifts operating point of arterial baroreflex to higher pressures. *Am J Physiol*, 262, H303-7.
- DICKHUTH, H.-H., HUONKER, M., MÜNZEL, T., DREXLER, H., BERG, A. & KEUL, J. 1991. Individual anaerobic threshold for evaluation of competitive athletes and patients with left ventricular dysfunction. In: BACHL, N. (ed.) *Advances in ergometry*. Springer.
- DOMAJ, W. & SCHWABERGER, G. 2018. Physiologie der mittleren, großen und extremen Höhen. In: BERGHOLD, F., BRUGGER, H., BURTSCHER, M., DOMAJ, W., DURRER, B., FISCHER, R., PAAL, P., SCHAFFERT, W., SCHOBERSBERGER, W. & SUMANN, G. (eds.) *Alpin- und Höhenmedizin*. 2 ed. Berlin: Springer.
- DÖRR, C. 2010. *Untersuchung der Validität verschiedener Laktatschwellenkonzepte an Ausdauersportlern*. Doktorgrad Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades, Justus-Liebig Universität Gießen.
- ESTEVE-LANAO, J., FOSTER, C., SEILER, S. & LUCIA, A. 2007. Impact of training intensity distribution on performance in endurance athletes. *J Strength Cond Res*, 21, 943-9.
- FADEL, P. J. & RAVEN, P. B. 2012. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol*, 97, 39-50.
- FAUDE, O., KINDERMANN, W. & MEYER, T. 2009. Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Med*, 39, 469-90.
- FAULHABER, M., GRÖBNER, K., RAUSCH, L., GATTERER, H. & MENZ, V. 2021. Effects of Acute Hypoxia on Lactate Thresholds and High-Intensity Endurance Performance-A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*, 18.
- FEI, L., COPIE, X., MALIK, M. & CAMM, A. J. 1996. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 77, 681-684.
- FERGUSON, B. S., ROGATZKI, M. J., GOODWIN, M. L., KANE, D. A., RIGHTMIRE, Z. & GLADDEN, L. B. 2018. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *Eur J Appl Physiol*, 118, 691-728.
- FERRETTI, G., MOIA, C., THOMET, J. M. & KAYSER, B. 1997. The decrease of maximal oxygen consumption during hypoxia in man: a mirror image of the oxygen equilibrium curve. *J Physiol*, 498 (Pt 1), 231-237.
- FORTE, V. A., JR., LEITH, D. E., MUZA, S. R., FULCO, C. S. & CYMERMAN, A. 1997. Ventilatory capacities at sea level and high altitude. *Aviat Space Environ Med*, 68, 488-93.
- FURLAN, R., PORTA, A., COSTA, F., TANK, J., BAKER, L., SCHIAVI, R., ROBERTSON, D., MALLIANI, A. & MOSQUEDA-GARCIA, R. 2000. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*, 101, 886-892.
- GALLAGHER, C. A., WILLEMS, M. E., LEWIS, M. P. & MYERS, S. D. 2014. Effect of acute normobaric hypoxia on the ventilatory threshold. *Eur J Appl Physiol*, 114, 1555-62.
- GLANCY, B., HARTNELL, L. M., MALIDE, D., YU, Z. X., COMBS, C. A., CONNELLY, P. S., SUBRAMANIAM, S. & BALABAN, R. S. 2015. Mitochondrial reticulum for cellular energy distribution in muscle. *Nature*, 523, 617-620.
- GLANCY, B., KANE, D. A., KAVAZIS, A. N., GOODWIN, M. L., WILLIS, W. T. & GLADDEN, L. B. 2021. Mitochondrial lactate metabolism: history and implications for exercise and disease. *J Physiol*, 599, 863-888.
- GNAIGER, E. & KUZNETSOV, A. V. 2002. Mitochondrial respiration at low levels of oxygen and cytochrome c. *Biochem Soc Trans*, 30, 252-258.

- GNAIGER, E., STEINLECHNER-MARAN, R., MÉNDEZ, G., EBERL, T. & MARGREITER, R. 1995. Control of mitochondrial and cellular respiration by oxygen. *J Bioenerg Biomembr*, 27, 583-596.
- GRASSI, B., GLADDEN, L. B., SAMAJA, M., STARY, C. M. & HOGAN, M. C. 1998. Faster adjustment of O₂ delivery does not affect V(O₂) on-kinetics in isolated in situ canine muscle. *J Appl Physiol (1985)*, 85, 1394-1403.
- GRASSI, B., POOLE, D. C., RICHARDSON, R. S., KNIGHT, D. R., ERICKSON, B. K. & WAGNER, P. D. 1996. Muscle O₂ uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. *J Appl Physiol (1985)*, 80, 988-998.
- GRIMMINGER, J., RICHTER, M., TELLO, K., SOMMER, N., GALL, H. & GHOFRANI, H. A. 2017. Thin Air Resulting in High Pressure: Mountain Sickness and Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Can Respir J*, 2017, 8381653.
- GROCOTT, M., MONTGOMERY, H. & VERCUEIL, A. 2007. High-altitude physiology and pathophysiology: implications and relevance for intensive care medicine. *Crit Care*, 11, 203.
- GROCOTT, M. P., MARTIN, D. S., LEVETT, D. Z., MCMORROW, R., WINDSOR, J. & MONTGOMERY, H. E. 2009. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med*, 360, 140-9.
- HAMM, W., KASSEM, S., VON STÜLPNAGEL, L., MAIER, F., KLEMM, M., SCHÜTTLER, D., GRABHER, F., WECKBACH, L. T., HUBER, B. C., BAUER, A., RIZAS, K. D. & BRUNNER, S. 2020. Deceleration Capacity and Periodic Repolarization Dynamics As Predictors of Acute Mountain Sickness. *High Alt Med Biol*, 21, 417-422.
- HAMM, W., L, V. O. N. S., RIZAS, K. D., VDOVIN, N., KLEMM, M., BAUER, A. & BRUNNER, S. 2019. Dynamic Changes of Cardiac Repolarization Instability during Exercise Testing. *Med Sci Sports Exerc*, 51, 1517-1522.
- HAMM, W., VON STÜLPNAGEL, L., KLEMM, M., BAYLACHER, M., RIZAS, K. D., BAUER, A. & BRUNNER, S. 2018. Deceleration Capacity of Heart Rate After Acute Altitude Exposure. *High Alt Med Biol*, 19, 299-302.
- HAMMOND, M. D., GALE, G. E., KAPITAN, K. S., RIES, A. & WAGNER, P. D. 1986. Pulmonary gas exchange in humans during normobaric hypoxic exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 61, 1749-57.
- HAN, J., GARCIADEJALON, P. & MOE, G. K. 1964. ADRENERGIC EFFECTS ON VENTRICULAR VULNERABILITY. *Circ Res*, 14, 516-524.
- HARTMANN, B., UNGER, M., DEBELIĆ, M. & HILPERT, P. 1974. Blutgaswerte und Atemwegswiderstand bei Gesunden und Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen vor und nach Höhenadaptation. *Respiration*, 31, 7-20.
- HASSMÉN, P. 1990. Perceptual and physiological responses to cycling and running in groups of trained and untrained subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 60, 445-451.
- HAUSER, T., ADAM, J. & SCHULZ, H. 2014. Comparison of selected lactate threshold parameters with maximal lactate steady state in cycling. *Int J Sports Med*, 35, 517-21.
- HECK, H. & BARTMUS, U. 2022. Einflussfaktoren auf die Laktatleistungskurve. In: HECK, H., BARTMUS, U. & GRABOW, V. (eds.) *Laktat: Stoffwechselgrundlagen, Leistungsdiagnostik, Trainingssteuerung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- HECK, H., MADER, A., HESS, G., MÜCKE, S., MÜLLER, R. & HOLLMANN, W. 1985. Justification of the 4-mmol/l lactate threshold. *Int J Sports Med*, 6, 117-130.
- HERNÁNDEZ-VICENTE, A., HERNANDO, D., VICENTE-RODRÍGUEZ, G., BAILÓN, R., GARATACHEA, N. & PUEYO, E. 2021. ECG Ventricular Repolarization Dynamics during Exercise: Temporal Profile, Relation to Heart Rate Variability and Effects of Age and Physical Health. *Int J Environ Res Public Health*, 18.
- HEROLD, G. 2018. *Innere Medizin*, Köln, Dr med. Gerd Herold.

- HOCHACHKA, P. W., BEATTY, C. L., BURELLE, Y., TRUMP, M. E., MCKENZIE, D. C. & MATHESON, G. O. 2002. The lactate paradox in human high-altitude physiological performance. *News Physiol Sci*, 17, 122-126.
- HOILAND, R. L., HOWE, C. A., COOMBS, G. B. & AINSLIE, P. N. 2018. Ventilatory and cerebrovascular regulation and integration at high-altitude. *Clin Auton Res*, 28, 423-435.
- HU, L., MCAULEY, E., MOTL, R. W. & KONOPACK, J. F. 2007. Influence of self-efficacy on the functional relationship between ratings of perceived exertion and exercise intensity. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 27, 303-308.
- JAMES, N. W., ADAMS, G. M. & WILSON, A. F. 1989. Determination of anaerobic threshold by ventilatory frequency. *Int J Sports Med*, 10, 192-6.
- JANG, J., CHAN, Y., WANG, Y. & CHEN, J. Über den Einfluss von Hypoxie-und Normoxie-Umgebung auf hämodynamische und metabolische Parameter bei Stufenbelastung und Dauerlauf.
- JEFFRIES, O., PATTERSON, S. D. & WALDRON, M. 2019. The effect of severe and moderate hypoxia on exercise at a fixed level of perceived exertion. *Eur J Appl Physiol*, 119, 1213-1224.
- JÖBSIS, F. F. & STAINSBY, W. N. 1968. Oxidation of NADH during contractions of circulated mammalian skeletal muscle. *Respir Physiol*, 4, 292-300.
- JONES, A. M., WILKERSON, D. P., DIMENNA, F., FULFORD, J. & POOLE, D. C. 2008. Muscle metabolic responses to exercise above and below the "critical power" assessed using 31P-MRS. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 294, R585-93.
- JUEL, C. 2004. Laktattransport im Skelettmuskel *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 55, 157-160.
- KACIMI, R., RICHALET, J. P., CORSIN, A., ABOUSAHL, I. & CROZATIER, B. 1992. Hypoxia-induced downregulation of beta-adrenergic receptors in rat heart. *J Appl Physiol (1985)*, 73, 1377-82.
- KANAI, M., NISHIHARA, F., SHIGA, T., SHIMADA, H. & SAITO, S. 2001. Alterations in autonomic nervous control of heart rate among tourists at 2700 and 3700 m above sea level. *Wilderness Environ Med*, 12, 8-12.
- KANTELHARDT, J. W., BAUER, A., SCHUMANN, A. Y., BARTHEL, P., SCHNEIDER, R., MALIK, M. & SCHMIDT, G. 2007. Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. *Chaos*, 17, 015112.
- KAPUS, J., MEKJAVIC, I. B., MCDONNELL, A. C., UŠAJ, A., VODIČAR, J., NAJDENOV, P., JAKOVLJEVIĆ, M., JAKI MEKJAVIĆ, P., ŽVAN, M. & DEBEVEC, T. 2017. Cardiorespiratory Responses of Adults and Children during Normoxic and Hypoxic Exercise. *Int J Sports Med*, 38, 627-636.
- KARAPETIAN, G. K., ENGELS, H. J. & GRETEBECK, R. J. 2008. Use of heart rate variability to estimate LT and VT. *Int J Sports Med*, 29, 652-7.
- KELLEY, K. M., HAMANN, J. J., NAVARRE, C. & GLADDEN, L. B. 2002. Lactate metabolism in resting and contracting canine skeletal muscle with elevated lactate concentration. *J Appl Physiol (1985)*, 93, 865-872.
- KINDIG, C. A., RICHARDSON, T. E. & POOLE, D. C. 2002. Skeletal muscle capillary hemodynamics from rest to contractions: implications for oxygen transfer. *J Appl Physiol (1985)*, 92, 2513-2520.
- KIPP, S., LEAHY, M. G., HANNA, J. A. & SHEEL, A. W. 2022. Perceived exertion and dyspnea while cycling during a hypoxic and hyperoxic placebo. *Appl Physiol Nutr Metab*, 47, 1134-1142.
- KLEIGER, R. E., MILLER, J. P., BIGGER, J. T., JR. & MOSS, A. J. 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59, 256-262.

- KLIKS, B. R., BURGESS, M. J. & ABILDSKOV, J. A. 1975. Influence of sympathetic tone on ventricular fibrillation threshold during experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol*, 36, 45-49.
- KODDE, I. F., VAN DER STOK, J., SMOLENSKI, R. T. & DE JONG, J. W. 2007. Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 146, 26-39.
- KOLWICZ, S. C., JR., PUROHIT, S. & TIAN, R. 2013. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res*, 113, 603-616.
- KRAUT, H., KOFRÁNYI, E., MOHR, E. & WIRTHS, W. 1981. Respiratorischer Quotient. *Der Nahrungsbedarf des Menschen: Stoffwechsel, Ernährung und Nahrungsbedarf Energiebedarf Proteinbedarf*. Heidelberg: Steinkopff.
- KRÜLL, M. 2016a. Ausdauerleistungsdiagnostik, Laktatleistungsdiagnostik. In: RASCHKA, C. & NITSCHKE, L. (eds.) *Praktische Sportmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- KRÜLL, M. 2016b. Ausdauerleistungsdiagnostik, Spiroergometrie. In: RASCHKA, C. & NITSCHKE, L. (eds.) *Praktische Sportmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- LA MONICA, M. B., FUKUDA, D. H., STARLING-SMITH, T. M., WANG, R., HOFFMAN, J. R. & STOUT, J. R. 2018. Effects of normobaric hypoxia on upper body critical power and anaerobic working capacity. *Respir Physiol Neurobiol*, 249, 1-6.
- LA ROVERE, M. T., BIGGER, J. T., JR., MARCUS, F. I., MORTARA, A. & SCHWARTZ, P. J. 1998. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 351, 478-484.
- LAGUNA, P., JANÉ, R. & CAMINAL, P. 1994. Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: validation with the CSE database. *Comput Biomed Res*, 27, 45-60.
- LARSEN, R. 2016a. Physiologie der Atmung. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*, 696-708.
- LARSEN, R. 2016b. Physiologie des Herzens und des Kreislaufs. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*, 646-63.
- LEÓN-VELARDE, F., BOURIN, M. C., GERMACK, R., MOHAMMADI, K., CROZATIER, B. & RICHALET, J. P. 2001. Differential alterations in cardiac adrenergic signaling in chronic hypoxia or norepinephrine infusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 280, R274-81.
- LIU, H., ZHANG, Y., WU, H., D'ALESSANDRO, A., YEGUTKIN, G. G., SONG, A., SUN, K., LI, J., CHENG, N. Y., HUANG, A., EDWARD WEN, Y., WENG, T. T., LUO, F., NEMKOV, T., SUN, H., KELLEMS, R. E., KARMOUTY-QUINTANA, H., HANSEN, K. C., ZHAO, B., SUBUDHI, A. W., JAMESON-VAN HOUTEN, S., JULIAN, C. G., LOVERING, A. T., ELTZSCHIG, H. K., BLACKBURN, M. R., ROACH, R. C. & XIA, Y. 2016. Beneficial Role of Erythrocyte Adenosine A2B Receptor-Mediated AMP-Activated Protein Kinase Activation in High-Altitude Hypoxia. *Circulation*, 134, 405-421.
- LUCÍA, A., HOYOS, J., PÉREZ, M. & CHICHARRO, J. L. 2000. Heart rate and performance parameters in elite cyclists: a longitudinal study. *Med Sci Sports Exerc*, 32, 1777-82.
- LUNDBY, C., SALTIN, B. & VAN HALL, G. 2000. The 'lactate paradox', evidence for a transient change in the course of acclimatization to severe hypoxia in lowlanders. *Acta Physiol Scand*, 170, 265-269.
- MACLEOD, J. J. R. 1927. *Der respiratorische Quotient. Kohlehydratstoffwechsel und Insulin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- MADER, A., LIESEN, H., HECK, H., PHILIPPI, H. & ROST, R. 1976. Zur Beurteilung der sportartspezifischen Ausdauerleistungsfähigkeit im Labor. *Sportarzt und Sportmedizin*, 27, 80-88.
- MALLIANI, A., PAGANI, M., LOMBARDI, F. & CERUTTI, S. 1991. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84, 482-492.

- MARIK, P. & BELLOMO, R. 2016. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth*, 116, 339-349.
- MARTINI, A. D., DALLECK, L. C., MEJUTO, G., LARWOOD, T., WEATHERWAX, R. M. & RAMOS, J. S. 2022. Changes in the Second Ventilatory Threshold Following Individualised versus Standardised Exercise Prescription among Physically Inactive Adults: A Randomised Trial. *Int J Environ Res Public Health*, 19.
- MAZZEO, R. S., BENDER, P. R., BROOKS, G. A., BUTTERFIELD, G. E., GROVES, B. M., SUTTON, J. R., WOLFEL, E. E. & REEVES, J. T. 1991. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am J Physiol*, 261, E419-24.
- MAZZEO, R. S., CHILD, A., BUTTERFIELD, G. E., MAWSON, J. T., ZAMUDIO, S. & MOORE, L. G. 1998. Catecholamine response during 12 days of high-altitude exposure (4,300 m) in women. *J Appl Physiol (1985)*, 84, 1151-7.
- MAZZEO, R. S., WOLFEL, E. E., BUTTERFIELD, G. E. & REEVES, J. T. 1994. Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines. *Metabolism*, 43, 1226-1232.
- MCILVEEN, S. A., HAYES, S. G. & KAUFMAN, M. P. 2001. Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280, H1454-63.
- MESSONNIER, L. A., EMHOFF, C.-A. W., FATTOR, J. A., HORNING, M. A., CARLSON, T. J. & BROOKS, G. A. 2013. Lactate kinetics at the lactate threshold in trained and untrained men. *Journal of Applied Physiology*, 114, 1593-1602.
- MICHAEL, S., GRAHAM, K. S. & DAVIS, G. M. O. 2017. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals-A Review. *Front Physiol*, 8, 301.
- MILAGRO, J., HERNÁNDEZ-VICENTE, A., HERNANDO, D., CASAJÚS, J. A., GARATACHEA, N., BAILÓN, R. & PUEYO, E. 2021. Estimation of the second ventilatory threshold through ventricular repolarization profile analysis. *Scand J Med Sci Sports*, 31, 339-349.
- MISHICA, C., KYRÖLÄINEN, H., HYNYNEN, E., NUMMELA, A., HOLMBERG, H. C. & LINNAMO, V. 2021. Relationships between Heart Rate Variability, Sleep Duration, Cortisol and Physical Training in Young Athletes. *J Sports Sci Med*, 20, 778-788.
- MOLÉ, P. A., CHUNG, Y., TRAN, T. K., SAILASUTA, N., HURD, R. & JUE, T. 1999. Myoglobin desaturation with exercise intensity in human gastrocnemius muscle. *Am J Physiol*, 277, R173-180.
- MORA-RODRÍGUEZ, R., PALLARÉS, J. G., LÓPEZ-GULLÓN, J. M., LÓPEZ-SAMANES, Á., FERNÁNDEZ-ELÍAS, V. E. & ORTEGA, J. F. 2015. Improvements on neuromuscular performance with caffeine ingestion depend on the time-of-day. *J Sci Med Sport*, 18, 338-42.
- MOUDGIL, R., MICHELAKIS, E. D. & ARCHER, S. L. 2005. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol (1985)*, 98, 390-403.
- NAKANO, T., IWAZAKI, M., SASAO, G., NAGAI, A., EBIHARA, A., IWAMOTO, T. & KUWAHIRA, I. 2015. Hypobaric hypoxia is not a direct dyspnoegenic factor in healthy individuals at rest. *Respir Physiol Neurobiol*, 218, 28-31.
- NETZER, N. C., RAUSCH, L. K., FRIES, M., STROHL, K. P., SCHILZ, R., DECKER, M. & PRAMSOHLER, S. 2022. Expiratory Peak Flow and Minute Ventilation Are Significantly Increased at High Altitude versus Simulated Altitude in Normobaria. *Life (Basel)*, 12.
- PAGLIASSOTTI, M. J. & DONOVAN, C. M. 1990. Role of cell type in net lactate removal by skeletal muscle. *Am J Physiol*, 258, E635-642.
- PALACIOS, S., CYGANKIEWICZ, I., BAYÉS DE LUNA, A., PUEYO, E. & MARTÍNEZ, J. P. 2021. Periodic repolarization dynamics as predictor of risk for sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Sci Rep*, 11, 20546.

- PALLARÉS, J. G., MORÁN-NAVARRO, R., ORTEGA, J. F., FERNÁNDEZ-ELÍAS, V. E. & MORARODRIGUEZ, R. 2016. Validity and Reliability of Ventilatory and Blood Lactate Thresholds in Well-Trained Cyclists. *PLOS ONE*, 11, e0163389.
- PAN, J. & TOMPKINS, W. J. 1985. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng*, 32, 230-6.
- PARK, H. Y., JUNG, W. S., KIM, S. W., SEO, J., SUN, Y., CHOI, J. H., KIM, J. & LIM, K. 2022a. Effects of Acute Moderate Hypoxia versus Normoxia on Metabolic and Cardiac Function and Skeletal Muscle Oxygenation during Endurance Exercise at the Same Heart Rate Level. *Metabolites*, 12.
- PARK, H. Y., KIM, J. W. & NAM, S. S. 2022b. Metabolic, Cardiac, and Hemorheological Responses to Submaximal Exercise under Light and Moderate Hypobaric Hypoxia in Healthy Men. *Biology (Basel)*, 11.
- PERINI, R., MILESI, S., BIANCARDI, L. & VEICSTEINAS, A. 1996. Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in resting humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 73, 521-8.
- POOLE D C, ROSSITER H, BROOKS G & L, G. 2021. The Anaerobic Threshold: 50+ Years of Controversy. *The Journal of Physiology*,.
- POOLE, D. C., ROSSITER, H. B., BROOKS, G. A. & GLADDEN, L. B. 2021. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *The Journal of Physiology*, 599, 737-767.
- PORTER, B., VAN DUIJVENBODEN, S., BISHOP, M. J., ORINI, M., CLARIDGE, S., GOULD, J., SIENIEWICZ, B. J., SIDHU, B., RAZAVI, R., RINALDI, C. A., GILL, J. S. & TAGGART, P. 2018. Beat-to-Beat Variability of Ventricular Action Potential Duration Oscillates at Low Frequency During Sympathetic Provocation in Humans. *Front Physiol*, 9, 147.
- PUEYO, E., ORINI, M., RODRÍGUEZ, J. F. & TAGGART, P. 2016. Interactive effect of beta-adrenergic stimulation and mechanical stretch on low-frequency oscillations of ventricular action potential duration in humans. *J Mol Cell Cardiol*, 97, 93-105.
- PUN, M., HARTMANN, S. E., FURIAN, M., DYCK, A. M., MURALT, L., LICHTBLAU, M., BADER, P. R., RAWLING, J. M., ULRICH, S., BLOCH, K. E. & POULIN, M. J. 2018. Effect of Acute, Subacute, and Repeated Exposure to High Altitude (5050 m) on Psychomotor Vigilance. *Front Physiol*, 9, 677.
- RAMOS-CAMPO, D. J., RUBIO-ARIAS, J. A., ÁVILA-GANDÍA, V., MARÍN-PAGÁN, C., LUQUE, A. & ALCARAZ, P. E. 2017. Heart rate variability to assess ventilatory thresholds in professional basketball players. *J Sport Health Sci*, 6, 468-473.
- RASSOW, J. 2016a. Abbau der Kohlenhydrate zu Pyruvat bzw. Laktat. In: RASSOW, J., HAUSER, K., NETZEKER, R. & DEUTZMANN, R. (eds.) *Biochemie, Duale Reihe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- RASSOW, J. 2016b. Der Energiestoffwechsel im Überblick. In: RASSOW, J., HAUSER, K., NETZEKER, R. & DEUTZMANN, R. (eds.) *Biochemie, Duale Reihe*. 4 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- RASSOW, J. 2016c. Glykogensynthese. In: RASSOW, J., HAUSER, K., NETZEKER, R. & DEUTZMANN, R. (eds.) *Biochemie, Duale Reihe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- RASSOW, J. 2016d. Oxidativer Abbau von Pyruvat: Die Reaktionen der Pyruvatdehydrogenase und des Citratzyklus. In: RASSOW, J., HAUSER, K., NETZEKER, R. & DEUTZMANN, R. (eds.) *Biochemie, Duale Reihe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- REYBROUCK, T., GHESQUIERE, J., WEYMANS, M. & AMERY, A. 1986. Ventilatory threshold measurement to evaluate maximal endurance performance. *Int J Sports Med*, 7, 26-9.
- RICHALET, J. P., HERMAND, E. & LHUISSIER, F. J. 2023. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude. *Nat Rev Cardiol*.
- RICHARDSON, R. S., NOYSZEWSKI, E. A., KENDRICK, K. F., LEIGH, J. S. & WAGNER, P. D. 1995. Myoglobin O₂ desaturation during exercise. Evidence of limited O₂ transport. *J Clin Invest*, 96, 1916-1926.

- RICHARDSON, R. S., NOYSZEWSKI, E. A., LEIGH, J. S. & WAGNER, P. D. 1998. Lactate efflux from exercising human skeletal muscle: role of intracellular PO₂. *J Appl Physiol* (1985), 85, 627-634.
- RIZAS KD. 2017. *Neue Ansätze zur Risikostratifizierung und Verbesserung der Therapie bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und struktureller Herzerkrankung*. PD. Dr. med., Ludwig-Maximilians-Universität München.
- RIZAS, K. D., DOLLER, A. J., HAMM, W., VDOVIN, N., VON STUELPNAGEL, L., ZUERN, C. S. & BAUER, A. 2019. Periodic repolarization dynamics as a risk predictor after myocardial infarction: Prospective validation study. *Heart Rhythm*, 16, 1223-1231.
- RIZAS, K. D., HAMM, W., KÄÄB, S., SCHMIDT, G. & BAUER, A. 2016. Periodic Repolarisation Dynamics: A Natural Probe of the Ventricular Response to Sympathetic Activation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 5, 31-6.
- RIZAS, K. D., NIEMINEN, T., BARTHEL, P., ZÜRN, C. S., KÄHÖNEN, M., VIIK, J., LEHTIMÄKI, T., NIKUS, K., EICK, C., GREINER, T. O., WENDEL, H. P., SEIZER, P., SCHREIECK, J., GAWAZ, M., SCHMIDT, G. & BAUER, A. 2014. Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *J Clin Invest*, 124, 1770-1780.
- RÖCKER, K. & DICKHUTH, H.-H. 1996. Spiroergometrische Messgrößen in der sportartspezifischen Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung. *Leistungssport*, 26, 44-48.
- ROEGGLA, G., ROEGGLA, M., WAGNER, A. & LAGNER, A. N. 1995. Poor ventilatory response to mild hypoxia may inhibit acclimatization at moderate altitude in elderly patients after carotid surgery. *Br J Sports Med*, 29, 110-112.
- ROGATZKI, M. J., FERGUSON, B. S., GOODWIN, M. L. & GLADDEN, L. B. 2015. Lactate is always the end product of glycolysis. *Front Neurosci*, 9, 22.
- ROSTRUP, M. 1998. Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiol Scand*, 162, 389-99.
- RUDI, W. S., MAIER, F., SCHÜTTLER, D., KELLNAR, A., STRÜVEN, A. K., HAMM, W. & BRUNNER, S. 2022. Impact of Face Masks on Exercise Capacity and Lactate Thresholds in Healthy Young Adults. *Int J Sports Physiol Perform*, 17, 655-658.
- RUMSEY, W. L., SCHLOSSER, C., NUUTINEN, E. M., ROBIOLIO, M. & WILSON, D. F. 1990. Cellular energetics and the oxygen dependence of respiration in cardiac myocytes isolated from adult rat. *J Biol Chem*, 265, 15392-15402.
- SAMAJA, M. 1997. Blood gas transport at high altitude. *Respiration*, 64, 422-428.
- SAMPEDRO-PUENTE, D. A., FERNANDEZ-BES, J., SZENTANDRÁSSY, N., NÁNÁSI, P., TAGGART, P. & PUEYO, E. 2019. Time Course of Low-Frequency Oscillatory Behavior in Human Ventricular Repolarization Following Enhanced Sympathetic Activity and Relation to Arrhythmogenesis. *Front Physiol*, 10, 1547.
- SAN-MILLÁN, I. & BROOKS, G. A. 2017. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis*, 38, 119-133.
- SAUGY, J. J., RUPP, T., FAISS, R., LAMON, A., BOURDILLON, N. & MILLET, G. P. 2016. Cycling Time Trial Is More Altered in Hypobaric than Normobaric Hypoxia. *Med Sci Sports Exerc*, 48, 680-688.
- SCHIRLO, C., PAVLICEK, V., JACOMET, A., GIBBS, J. S., KOLLER, E., OELZ, O., SEEBAUER, M. & KOHL, J. 2002. Characteristics of the ventilatory response in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema during acute and prolonged hypoxia. *High Alt Med Biol*, 3, 267-76.
- SCHMIDT, G., MALIK, M., BARTHEL, P., SCHNEIDER, R., ULM, K., ROLNITZKY, L., CAMM, A. J., BIGGER, J. T., JR. & SCHÖMIG, A. 1999. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*, 353, 1390-1396.

- SCHNEEFERNERHAUS, U. o.J. *Schneefernerhaus Höhe* [Online]. Available: <https://schneefernerhaus.de/station/schneefernerhaus/> [Accessed 27.01.2021].
- SCHOENE, R. B., LAHIRI, S., HACKETT, P. H., PETERS, R. M., JR., MILLEDGE, J. S., PIZZO, C. J., SARNQUIST, F. H., BOYER, S. J., GRABER, D. J., MARET, K. H. & ET AL. 1984. Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 56, 1478-1483.
- SCHOMMER, K. & BÄRTSCH, P. 2011. Basiswissen für die höhenmedizinische Beratung. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108, 839-848.
- SCHÜTTLER, D., KRAMMER, S., VON STÜLPNAGEL, L., SAMS, L., BAUER, A., HAMM, W. & BRUNNER, S. 2021a. Estimation of anaerobic threshold by cardiac repolarization instability: a prospective validation study. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 13, 85.
- SCHÜTTLER, D., SCHÖNERMARCK, U., WENNER, F., TOEPFER, M., RIZAS, K. D., BAUER, A., BRUNNER, S. & HAMM, W. 2021b. Large potassium shifts during dialysis enhance cardiac repolarization instability. *J Nephrol*, 34, 1301-1305.
- SCHÜTTLER, D., WECKBACH, L. T., HAMM, W., MAIER, F., KASSEM, S., SCHIER, J., LACKERMAIR, K. & BRUNNER, S. 2021c. Effect of acute altitude exposure on ventilatory thresholds in recreational athletes. *Respir Physiol Neurobiol*, 293, 103723.
- SCHWARTZ, P. J., LA ROVERE, M. T. & VANOLI, E. 1992. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*, 85, 177-91.
- SEMENZA, G. L. 2008. Tumor metabolism: cancer cells give and take lactate. *J Clin Invest*, 118, 3835-3837.
- SHARMA, S. & BROWN, B. 2007. Spirometry and respiratory muscle function during ascent to higher altitudes. *Lung*, 185, 113-21.
- SHIMIZU, W. & ANTZELEVITCH, C. 1998. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome: effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation*, 98, 2314-2322.
- SJÖDIN, B. & JACOBS, I. 1981. Onset of blood lactate accumulation and marathon running performance. *Int J Sports Med*, 2, 23-6.
- SMEKAL, G., VON DUVILLARD, S. P., POKAN, R., HOFMANN, P., BRAUN, W. A., ARCIERO, P. J., TSCHAN, H., WONISCH, M., BARON, R. & BACHL, N. 2012. Blood lactate concentration at the maximal lactate steady state is not dependent on endurance capacity in healthy recreationally trained individuals. *Eur J Appl Physiol*, 112, 3079-86.
- SORIANO-MALDONADO, A., ROMERO, L., FEMIA, P., ROERO, C., RUIZ, J. R. & GUTIERREZ, A. 2014. A learning protocol improves the validity of the Borg 6-20 RPE scale during indoor cycling. *Int J Sports Med*, 35, 379-384.
- STANLEY, W. C., GERTZ, E. W., WISNESKI, J. A., NEESE, R. A., MORRIS, D. L. & BROOKS, G. A. 1986. Lactate extraction during net lactate release in legs of humans during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 60, 1116-1120.
- SUBUDHI, A. W., JACOBS, K. A., HAGOBIAN, T. A., FATTOR, J. A., MUZA, S. R., FULCO, C. S., CYMERMAN, A. & FRIEDLANDER, A. L. 2006. Changes in ventilatory threshold at high altitude: effect of antioxidants. *Med Sci Sports Exerc*, 38, 1425-1431.
- SWENSON, E. R. 2016. Hypoxia and Its Acid-Base Consequences: From Mountains to Malignancy. *Adv Exp Med Biol*, 903, 301-323.
- TAKEZAWA, T., DOBASHI, S. & KOYAMA, K. 2021. Cardiorespiratory Response and Power Output During Submaximal Exercise in Normobaric Versus Hypobaric Hypoxia: A Pilot Study Using a Specific Chamber that Controls Environmental Factors. *High Alt Med Biol*, 22, 201-208.
- TIWARI, R., KUMAR, R., MALIK, S., RAJ, T. & KUMAR, P. 2021. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev*, 17, e160721189770.

- TOPOGRAPHIC-MAP. o.J. *Topographie München* [Online]. Available: <https://de-de.topographic-map.com/maps/64z0/München/> [Accessed 27.01.2021].
- TULPPO, M. P., MÄKIKALLIO, T. H., SEPPÄNEN, T., LAUKKANEN, R. T. & HUIKURI, H. V. 1998. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol*, 274, H424-9.
- TULPPO, M. P., MÄKIKALLIO, T. H., TAKALA, T. E., SEPPÄNEN, T. & HUIKURI, H. V. 1996. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*, 271, H244-52.
- ULRICH, S., SCHNEIDER, S. R. & BLOCH, K. E. 2017. Effect of hypoxia and hyperoxia on exercise performance in healthy individuals and in patients with pulmonary hypertension: a systematic review. *J Appl Physiol (1985)*, 123, 1657-1670.
- VALLI, G., INTERNULLO, M., FERRAZZA, A. M., ONORATI, P., COGO, A. & PALANGE, P. 2013. Minute ventilation and heart rate relationship for estimation of the ventilatory compensation point at high altitude: a pilot study. *Extrem Physiol Med*, 2, 7.
- VOELKEL, N. F., HEGSTRAND, L., REEVES, J. T., MCMURTY, I. F. & MOLINOFF, P. B. 1981. Effects of hypoxia on density of beta-adrenergic receptors. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 50, 363-6.
- WANG, J., LIU, C., GUO, F., ZHOU, Z., ZHOU, L., WANG, Y., CHEN, H., ZHOU, H., LIU, Z., DUAN, S., SUN, J., DENG, Q., XU, S., JIANG, H. & YU, L. 2022. Deceleration Capacity Improves Prognostic Accuracy of Relative Increase and Final Coronary Physiology in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Front Cardiovasc Med*, 9, 848499.
- WASSERMAN, K. & CASABURI, R. 1988. Dyspnea: physiological and pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Med*, 39, 503-515.
- WASSERMAN, K., VAN KESSEL, A. L. & BURTON, G. G. 1967. Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol*, 22, 71-85.
- WASSERMAN, K., WHIPP, B. J., KOYL, S. N. & BEAVER, W. L. 1973. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*, 35, 236-43.
- WASSERMANN, K. & MCILROY, M. B. 1964. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *The American Journal of Cardiology*, 14, 844-852.
- WECKBACH, L. T., KASSEM, S., MAIER, F., HAMM, W., SCHÜTTLER, D., KELLNAR, A., LACKERMAIR, K. & BRUNNER, S. 2019. Impact of Acute Altitude Exposure on Lactate Threshold. *High Alt Med Biol*, 20, 322-323.
- WELCH, H. G. & STAINSBY, W. N. 1967. Oxygen debt in contracting dog skeletal muscle in situ. *Respir Physiol*, 3, 229-242.
- WENNER, F. 2022. *EKG-basierte Biomarker als Maß des kardialen autonomen Tonus in einer Bevölkerungsstichprobe*. Dissertation, LMU München.
- WEST, J. B. 1986. Lactate during exercise at extreme altitude. *Fed Proc*, 45, 2953-7.
- WHITE, D. W. & RAVEN, P. B. 2014a. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *J Physiol*, 592, 2491-2500.
- WHITE, D. W. & RAVEN, P. B. 2014b. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *J Physiol*, 592, 2491-500.
- WILLIAMSON, J. W. 2010. The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. *Exp Physiol*, 95, 1043-8.
- WILSON, D. F., RUMSEY, W. L., GREEN, T. J. & VANDERKOOI, J. M. 1988. The oxygen dependence of mitochondrial oxidative phosphorylation measured by a new optical method for measuring oxygen concentration. *J Biol Chem*, 263, 2712-2718.
- WOLPERN, A. E., BURGOS, D. J., JANOT, J. M. & DALLECK, L. C. 2015. Is a threshold-based model a superior method to the relative percent concept for establishing individual exercise intensity? a randomized controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 7, 16.

- XU, Y. H., WANG, X. D., YANG, J. J., ZHOU, L. & PAN, Y. C. 2016. Changes of deceleration and acceleration capacity of heart rate in patients with acute hemispheric ischemic stroke. *Clin Interv Aging*, 11, 293-298.
- ZHANG, D., SHE, J., YANG, J. & YU, M. 2015. Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability in the process of exposure to 3600 m in 10 min. *Australas Phys Eng Sci Med*, 38, 263-70.
- ZHANG, D., SHE, J., ZHANG, Z. & YU, M. 2014. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization. *Biomed Eng Online*, 13, 73.