

INTERMITTERENDE
HOOGTE TRAINING
IN
**MITOCHONDRIALE
GENEESKUNDE**



Auteurs

Dr. med. Andrea Gartenbach & Dr. med. Robert Percy-Marshall

Speciale uitgave

WWW.DOCTARIS.COM



Impressum:

BPA Medizin Verlag GmbH

Regensburger Straße 15

10777 Berlin

Telefoon: +49 (0) 30 208 39 777

info@doctaris.com

www.doctaris.com

Uitgever: Mag. Patrick
Herzfeld



AUTEUR:
DR. ANDREA
GARTENBACH, MD

Medeoprichter en medisch
directeur bij AERA HEALTH
www.aera.health

1. INLEIDING

Intermitterende hypoxische training (IHT) is een integraal onderdeel geworden van veel medische praktijken. Het wordt gewaardeerd om zijn gezondheidsvoordelen als aanvullende therapie bij chronische ziekten en als essentieel onderdeel van preventieve geneeskunde. Het doel is om de weerstand van het lichaam op niet-specifieke wijze te verhogen door middel van gerichte mitofagie van beschadigde mitochondriën en optimalisatie van de celademhaling.

Oxidatieve schade aan mitochondriaal DNA (mtDNA), wat leidt tot mitochondriale disfunctie, is een van de belangrijkste factoren bij het verouderingsproces van de mens en het ontstaan van chronische ziekten [1]. Continue regeneratie van mitochondriën (mitofage en mitogenese) kan oxidatieve stress verminderen, de efficiëntie van het oxidatieve metabolisme verhogen, het verouderingsproces vertragen en het ontstaan van ouderdomsziekten voorkomen en/of vertragen [2]. De ontwikkeling van mitochondriale disfunctie is voornamelijk toe te schrijven aan hypercalorische, bewerkte voeding, een chronische ontstekingsaandoening, chronische metabole acidose en reguleringsstoornissen van het autonome vegetatieve zenuwstelsel [3, 4]. Dit leidt tot een ontregeling van het hele systeem met onvoldoende energieproductie ondanks voldoende beschikbare zuurstof (Warburg-syndroom) [5].

Fysiologische aanpassingsverschijnselen van het menselijk metabolisme op hoogte worden voornamelijk veroorzaakt door het verminderde zuurstofgehalte van de lucht die we inademen (hypoxie) en door de hypobare omgevingsdruk.

Alleen langere verblijven op overeenkomstige hoogtes leiden tot aanpassing van de nier-, hart-, long- en hematologische orgaansystemen. De bekendste fysiologische aanpassing aan blootstelling aan hoogte is ongetwijfeld de verhoogde afgifte van erytropoëetine, wat leidt tot een toename van zuurstofdragende rode bloedcellen (erythrocyten) en dus tot verbeterde aerobe prestaties [6].

Hoewel de toestand van 'intermitterende hypoxie' in de klimatotherapie als gunstig voor de gezondheid wordt beschouwd, zijn patiënten die lijden aan obstructieve slaapapneu, en dus aan ongewenste intermitterende hypoxie, meestal chronisch ziek en hebben ze meerdere organische probleemgebieden [7]. Hoewel dezelfde cellulaire sensoren en signaalwegen worden geactiveerd, lijken de intensiteit en duur van hypoxie van groot belang te zijn. Deze kunnen ook intra-individueel en in de loop van iemands leven variëren [8, 9].

Er wordt onderscheid gemaakt tussen intermitterende hypoxie in episodes, IHT met generatoren in minuutintervallen en permanente hypoxie [10]. We weten nu dat therapeutisch toegepaste intermitterende hypoxie een verscheidenheid aan positieve, gezondheidsbevorderende fysiologische aanpassingen kan genereren [11]. Deze reactie kan zelfs worden versterkt als de normoxische herstelfase wordt vervangen door een hyperoxische



AUTEUR:
DR. ROBERT PERCY
MARSHALL, MD

Hoofdtteamarts bij RB Leipzig,
specialist in fysische en
revalidatiegeneeskunde,
sportgeneeskunde en
regeneratieve geneeskunde

herstelfase [12–14]. Op basis van deze bevindingen is een nieuwe vorm van blootstelling aan hypoxie ontwikkeld (intermitterende hypoxie-hyperoxietraining, IHHT). De afwisseling van deze verschillende zuurstofniveaus is bijzonder effectief gebleken bij het stimuleren van mitochondriale biogenese en mitofagie [11, 15].

2. MOLECULAIRE MECHANISMEN

IHHT stimuleert het herstel van mitochondriën op cellulair niveau. Tijdgestuurde en intensiteitsgereguleerde hypoxie leidt tot een positieve verandering in de ademhalingsketen zonder een negatieve energiebalans te veroorzaken [16, 17]. In plaats daarvan is er een toename van vrije zuurstofradicalen in de positieve zin van mitohormese [18]. Een belangrijke factor hierbij is de hypoxie-induceerbare factor (HIF-1 α), die onder hypoxische omstandigheden binnen zeer korte tijd wordt geactiveerd [19, 20]. HIF-1 α zet verschillende reacties in gang die gericht zijn op het verbeteren van het zuurstofgebruik door het lichaam. HIF-1 α komt in bijna elk weefsel voor, maar er zijn bijzonder hoge concentraties aangetroffen in neuronen, wat het speciale effect van IHHT op neuronale structuren verklaart [21, 22]. HIF-1 α is een transcriptiefactor die de expressie van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en de VEGF-receptoren verhoogt en de expressie van genen die het glucosetransport regelen (via inductie van de GLUT-4-glucosetransporter) verandert. Bovendien induceert HIF-1 α de productie van de neurotransmitters serotonine, dopamine en GABA en leidt het tot een toename van de expressie van glycolytische enzymen zoals aldolase, lactaatdehydrogenase, fosfofructokinase en pyruvaatkinase, evenals erytropoëtiene (EPO)-genen [11].

Mitochondriale therapie verhoogt de cellulaire energieproductie door over te schakelen van het verbranden van suiker naar het verbranden van vet [23]. Hierdoor kan het lichaam aanzienlijk meer energie genereren om een stressadaptatiereactie het hoofd te bieden door oxidatieve fosforylatie te optimaliseren [24].

Zoals eerder vermeld, worden de overmatige zuurstofradicalen die bij dit proces worden geproduceerd, verminderd en wordt de mitochondriale ademhalingsketen geoptimaliseerd. Als gevolg hiervan kunnen alle voedingsstoffen die de cel nodig heeft beter worden aangevoerd en kunnen metabolische producten efficiënter worden afgevoerd [25].

Benadrukt moet worden dat kortdurende intermitterende hypoxische training waarschijnlijk slechts een geringe mate van erytropoëtische aanpassing veroorzaakt [12], aangezien een langere hypoxische stimulus nodig is om 'de erytropoëtische metabole route zodanig te stimuleren dat deze de uithoudingsprestaties na blootstelling aan hoogte verbetert' [26, 27]. Deze veronderstelling wordt ondersteund door het feit dat er in eerdere IHT-studies geen significante verandering in de totale hemoglobinemassa, het erythrocytenvolume of andere erythrocytenindexen werd waargenomen [12]. Evenzo lijken orgaanadaptaties (zoals renale, pulmonale of directe cardiale effecten) een intensere hypoxische stimulus te vereisen om een significante verandering te vertonen [6, 28].

IHHT optimaliseert de concentraties van stikstofmonoxide (NO) door de synthese ervan te stimuleren en tegelijkertijd de overproductie ervan te beperken [29]. NO-synthese activeert de expressie van cellulaire beschermende factoren, waaronder hiteshokproteïnen [30], antioxidanten, prostaglandinen en cyclo-oxygenase [30]. Dit resulteert in een verminderde aggregatie van bloedplaatjes, leukocyten en erythrocyten, evenals een vermindering van de adhesie van leukocyten aan de endotheelcellen. NO werkt in op de gladde spierwanden van de bloedvaten en ontspant deze. Hypoxietraining leidt tot een verbetering van de bloeddruk door tegelijkertijd overproductie en tekort aan NO te voorkomen [31].

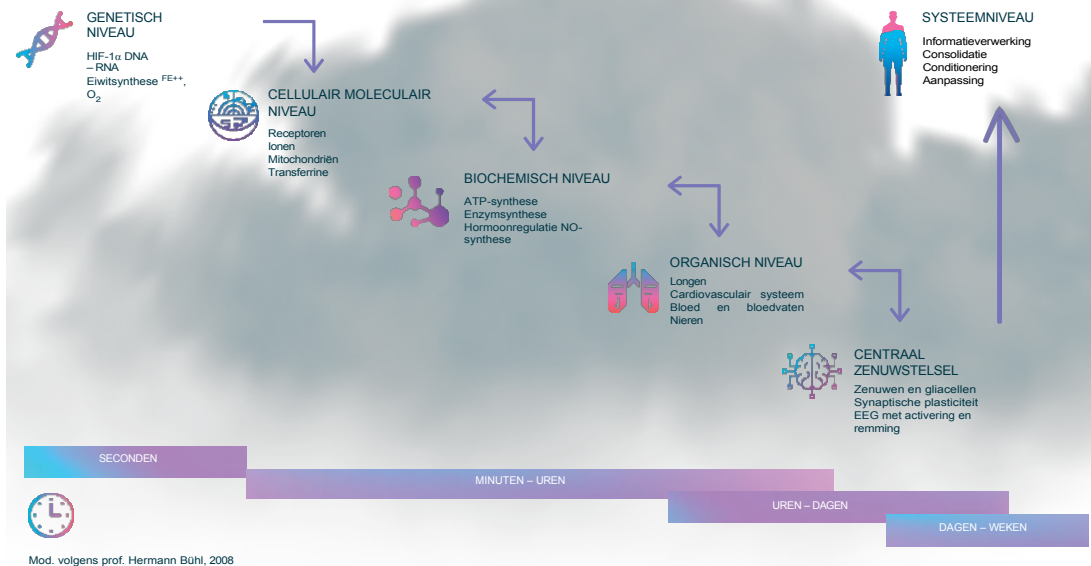
Het beoefenen van IHHT met behulp van de intervalmethode (gedurende meerdere uren, meerdere keren per week) induceert verschillende biologische aanpassingsprocessen.

Dit resulteert in verbeterde angiogenese en capillarisatie van het weefsel, aanpassing van de hartprestaties, modulatie van de longfunctie, regulering van het autonome zenuwstelsel en invloed op neurogene structuren.



**IHHT induceert
mitochondriaal herstel
op cellulair niveau.**

NIVEAUS VAN HYPOXIE EFFECTIVITEIT



HIF-1 α werd geïdentificeerd als de belangrijkste pro-angiogene factor onder hypoxische omstandigheden [32]. Hoewel de regulering van HIF-1 α een mogelijk therapeutisch doelwit is, moet dit verschillend worden beoordeeld, afhankelijk van het klinische beeld, wat van invloed is op mogelijke contra-indicaties van IHHT: bij ischemische aandoeningen zou opregulatie van HIF-1 α het doelwit zijn [33], terwijl bij endometriose en kanker downregulatie van HIF-1 α noodzakelijk is [34, 35].

HIF-1 α reguleert de positieve regulatie van BNIP3, dat de mitochondriale massa vermindert door autofagie door Beclin 1 te activeren [36, 37].

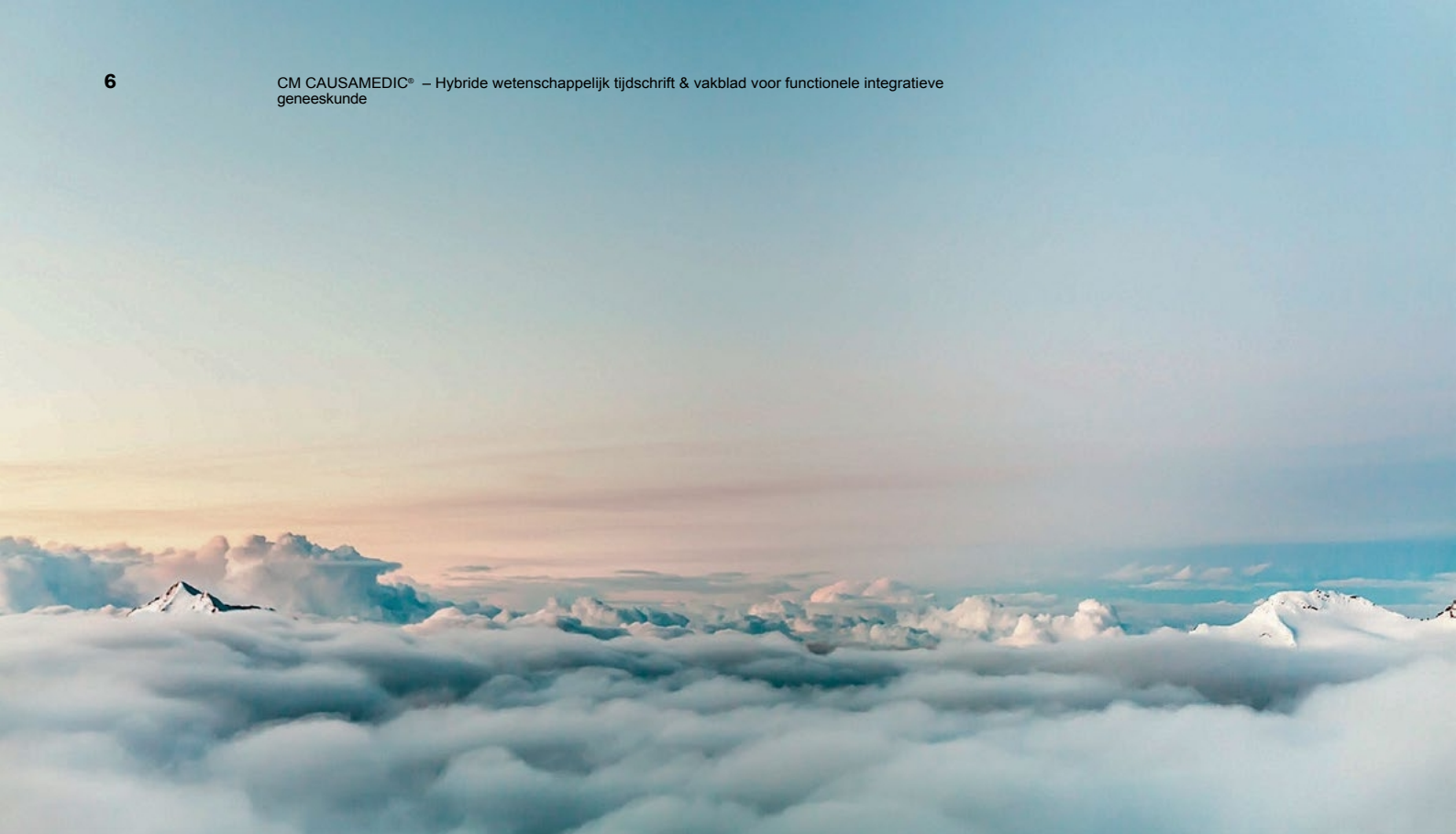
Dit leidt voornamelijk tot geprogrammeerde celdood van defecte mitochondriën, terwijl gezonde mitochondriën zich kunnen blijven vermenigvuldigen, die selectief worden beschermd door de activering van PGC1- α en stimulatie van superoxide-dismutase en glutathionperoxidase [38].

3. IHHT BIJ DE BEHANDELING VAN ZIEKTEN

Cardiologie

De cardioprotectieve effecten van IHHT zijn toe te schrijven aan het behoud van de mitochondriale functie en de apoptotische bescherming van cardiomyocyten door activering van ATP-gevoelige kaliumkanalen (mitoKATP) en remming van mitochondriale permeabiliteitstransitieporie (mPTP) [39-44]. In dierproeven werd aangetoond dat duurtraining onder hypoxische omstandigheden een gezond mitochondriaal celfenotype oplevert, wat leidt tot verminderde apoptose door remming van de mPTP [45, 46]. De experimenten toonden ook aan dat mitoKATP van intacte ventriculaire cardiomyocyten binnen 20-25 minuten onder matige hypoxie begint te openen [47].

Bovendien leidde de NO-afgifte als gevolg van regelmatige IHHT tot een verbetering van de hartfunctie door een verhoging van de ATP-snelheid van cardiomyocyten en een verbeterde coronaire perfusie [48-50].



Longgeneeskunde

Net als bij patiënten met hartziekten kan blootstelling aan grote hoogtes in een stimulerend klimaat een aanzienlijke stressfactor zijn voor patiënten met acute longaandoeningen, wat kan leiden tot een aanvankelijke verslechtering van de symptomen. IHHT kan deze aanvankelijke verslechtering van de symptomen voorkomen. Regelmatig gebruik van IHHT bij longziekten leidt tot: (a) optimalisatie van het ademhalingspatroon [51], (b) mitochondriale optimalisatie van het zuurstofmetabolisme [52] en (c) een afname van vrije radicalen en een daarmee samenhangend ontstekingsremmend effect [51, 53-55]. De immunosuppressieve effecten die eerder op grote hoogte werden aangetoond, konden in verschillende studies met IHHT niet worden gereproduceerd, wat betekent dat de gunstige gezondheidsfactoren opnieuw aanzienlijk opwegen tegen de negatieve [56, 57].

Neurologie

Neurologische aanpassingen aan hypoxische training worden gereguleerd door de activering van Notch1 [58]. Notch1 is een transcriptiefactor in het neuronale membraan die neurogenese reguleert en de differentiatie van progenitorcellen tot astroglia bevordert [59]. Bijgevolg is IHHT een effectieve therapie gebleken voor neurodegeneratieve hersenziekten (NED's zoals Parkinson en Alzheimer) met weinig bijwerkingen, evenals voor andere neurologische aandoeningen (epilepsie, depressie) [29, 60-62]. Gerichte IHHT voor de behandeling van NED leidde tot een verbetering van de cognitieve vaardigheden en een positieve verandering in specifieke neurodegeneratieve biomarkers na slechts 3 weken training (5x/week met elk 4 cycli) [63]. Schega en collega's rapporteerden ook dat intermitterende hypoxie de positieve effecten van lichaamsbeweging op de cognitieve functie bij ouderen versterkt [64].

4. HRV, ANS EN REGENERATIE

Bij stress en sportgeneeskunde moet speciale aandacht worden besteed aan regeneratie en het ondersteunen van het regeneratievermogen.

Hypoxische training heeft een aanzienlijke invloed op het autonome zenuwstelsel (ANS). Tijdens IHHT is de meting van de hartslagvariabiliteit (HRV) dan ook een nuttige biofeedbackparameter gebleken [65-67]. Hartslagvariabiliteit (HRV) is een veelgebruikte marker die de cardiale modulatie door sympathische en vagale componenten weerspiegelt en daarmee de algemene activiteit van het ANS. HRV is de variatie in de intervallen tussen hartslagen (bloeddrukpieken) en wordt vaak gebruikt om de autonome modulatie van het hart te beoordelen, met name de interactie tussen het sympathische en parasympathische zenuwstelsel [68].

Wanneer het lichaam wordt blootgesteld aan een hypoxische stimulus, versnelt de hartslag aanvankelijk [69, 70]. Als gevolg van de verminderde zuurstofsaturatie en de activering van de perifere chemoreceptoren wordt het sympathische zenuwstelsel geactiveerd, wat ook leidt tot een verhoging van de polsslag en perifere vasoconstrictie [71, 72]. Bovendien leidt reflexieve parasympathische activiteit tot subjectieve ontspanning, wat vooral nuttig is voor de behandeling van stressgerelateerde aandoeningen [10, 73]. Deze blijvende verbetering in vagale aanpassingsvermogen kan worden gezien als een soort geïnduceerde vagustraining.

Hypoxische training heeft een aanzienlijke invloed op het autonome zenuwstelsel.

Het autonome zenuwstelsel (ANS) bestaat uit het parasympathische zenuwstelsel (PNS), het sympathische zenuwstelsel (SNS) en het enterische zenuwstelsel (ENS). Het reguleert de onwillekeurige reacties van het lichaam, vooral de gladde spieren van de organen en daarmee hun activiteit.

Het PNS (vooral de nervus vagus, de grootste zenuw van het parasympathische zenuwstelsel) beïnvloedt rechtstreeks het regulerende en regeneratieve vermogen van het lichaam door rust en spijsvertering fysiologisch te ondersteunen. De cardiale en gastro-intestinale vezels verlagen de hartslag en verhogen de spierspanning van de gladde darmspieren en de enzymafscheiding. De cervicale vezels vernauwen de pupillen en zorgen voor bescherming tegen storende factoren [74]. Het PNS heeft dus een directe invloed op de voedselinname, immunologische reacties en slaap.

Daarnaast vormt de nervus vagus de verbinding tussen het centrale zenuwstelsel (CZS) en het enterische zenuwstelsel. Deze verbinding staat ook bekend als de hersen-darm-as. Als bidirectionele verbinding heeft dit systeem een directe invloed op emoties en slaapkwaliteit [75].

Hier tegenover staat het sympathische zenuwstelsel, dat in de volksmond ook wel de vecht- of vluchtmodus wordt genoemd [76]. Het is daarom aannemelijk dat het sympathische zenuwstelsel voornamelijk actief is tijdens sportactiviteiten en het parasympathische zenuwstelsel tijdens regeneratie.

De hartslag wordt voornamelijk gereguleerd door het ANS. Het mechanisme van (door inspanning veroorzaakte) tachycardie lijkt zowel parasympathische als sympathische reflexcircuits te omvatten (Bainbridge-reflex). Het laatste mechanisme is belangrijk om te vermelden, aangezien sympatho-adrenale stimulatie tijdens inspanning overheerst [77].

Aan het einde van de inspanning worden de bovengenoemde ANS-circuits omgekeerd. De eerste snelle fase van het herstel van de hartslag (daling van de hartslag) wordt daarom vaak 'parasympathische reactivering' genoemd. Dit wordt gevolgd door een 'langzame fase' van hartfrequentievertraging, die waarschijnlijk wordt veroorzaakt door de combinatie van progressieve reactivering van het parasympathische zenuwstelsel en verminderde activering van het sympathische zenuwstelsel. Perifere metaboliëtklaring en vermindering van circulerende catecholamines en thermoregulatie lijken ook een rol te spelen in dit proces [78, 79].



Hoe hoger het fitnessniveau, hoe sneller de parasympathische reactivering plaatsvindt na de trainingsprikkel en hoe korter de totale tijd die nodig is voor herstel [80, 81].

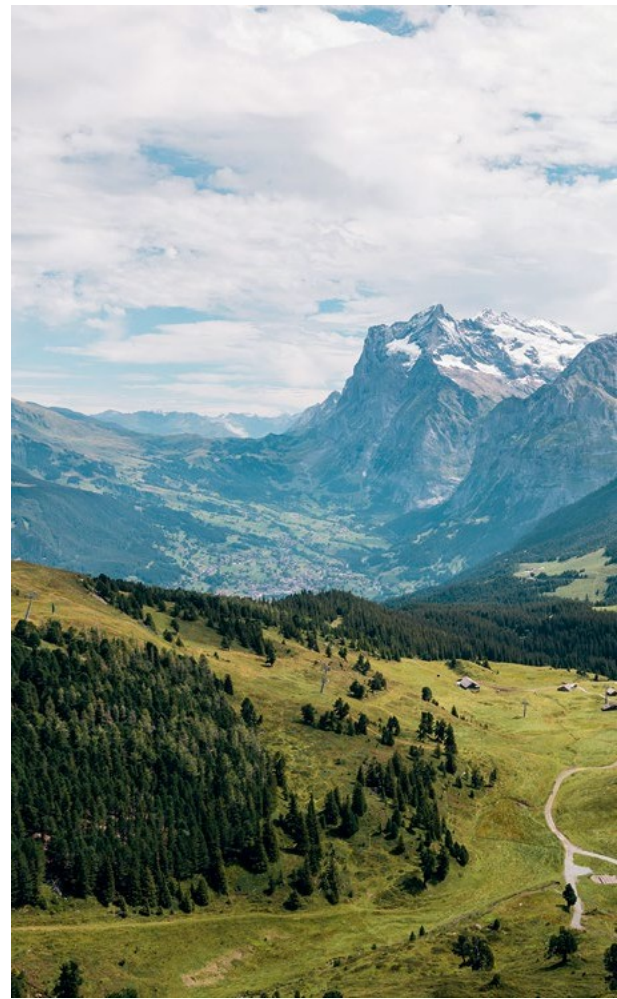
Het doel van de training is om fysiologische aanpassingen op gang te brengen die de fysieke prestaties verbeteren. Het cardiovasculaire systeem speelt een belangrijke rol bij het herstel na fysieke activiteit. De autonome regulering van de bloedstroom speelt een bijzonder cruciale rol bij de thermoregulatie, de toevoer van voedingsstoffen en de afvoer van afvalstoffen. Hartritmevariabiliteit (HRV) kan worden gebruikt als biomarker voor cardiovasculair herstel. De parasympathische reactivering van het hart na een trainingssessie varieert van persoon tot persoon en lijkt rechtstreeks te correleren met acuut en middellangetermijnherstel (supercompensatie) [82].

Het regeneratieve vermogen van het ANS hangt samen met de individuele trainingsstatus, waarbij een geoptimaliseerde regulering van het ANS gepaard gaat met een hoger prestatieniveau [83].

Naast een geoptimaliseerd regeneratievermogen speelt ook een verhoogde tolerantie voor externe psycho-emotionele stressfactoren een belangrijke rol bij prestaties.

Onder adequate stresstolerantie wordt verstaan het vermogen van het organisme om op een regulerende manier te reageren op negatieve pathogene externe prikkels [84]. Stressfactoren kunnen niet worden vermeden, maar door het parasympathische zenuwstelsel te activeren, kan de impact van stress tijdens de wedstrijdassen snel worden geminimaliseerd [85, 86].

Dit leidde tot het besef dat de vagale controle van het hart moet worden gezien als een vermogen dat de kracht van zelfregulering weerspiegelt. Deze kracht kan worden uitgeput of geregenereerd, afhankelijk van de belasting en de regeneratietechnieken. De groep van Laborde introduceerde daarom de term 'vagale tank' [87].



De vagale controle van het hart komt overeen met een barometer die weergeeft hoe efficiënt zelfreguleringsmiddelen kunnen worden geactiveerd [88]. Dit vermogen komt dus overeen met het aanpassingsvermogen van de zelfreguleringsmechanismen van het organisme [89, 90].

Lange tijd was het onmogelijk om de vraag te beantwoorden of een toename van het parasympathische zenuwstelsel een gevolg is van het regeneratievermogen of dat de activiteit van de nervus vagus mogelijk een directe invloed heeft op het reguleringsvermogen van het individu. De ontwikkeling van HRV-biofeedbacktraining heeft nu een antwoord op deze vraag gegeven: HRV-biofeedbackbehandeling blijkt een effect te hebben op biologische, psychologische en prestatiegerelateerde gebieden [91]. Er is aangetoond dat interventies die een direct positief effect hebben op HRV-metingen het herstel van het hartregulerend vermogen verbeteren en de hersteltijd na training verkorten [92, 93].



Intermitterende hypoxie-hyperoxietra training en klinische toepassing

Tijdens de behandeling ligt de proefpersoon meestal en draagt hij een ademhalingsmasker waardoor afwisselend zuurstofarme ademlucht (18% – 9% O₂) en, afhankelijk van de instelling, normoxie of hyperoxie (ca. 30% O₂) worden ingeademd. De proefpersoon draagt een borstband om de HRV te meten en twee pulsoximeters om de perifere zuurstofsaturatie te meten. De proefpersoon wordt gevraagd om te ontspannen en zich niet te laten afleiden (bijvoorbeeld door een mobiele telefoon), omdat dit een aanzienlijk effect heeft op het ANS.

Het autonome systeem en de arteriële zuurstofsaturatie zijn de eerste die direct reageren op de hypoxische stimulus. In de acute fase van hypoxie is vooral het sympathische zenuwstelsel actief. De monitoring van de hartslagvariabiliteit (HRV) en de verandering in SpO₂ worden daarom gebruikt als indicatoren voor het beoordelen van de effectiviteit van de behandeling [11]. Dit zorgt ervoor dat de proefpersoon niet aan te veel stress wordt blootgesteld.

Om echter een voldoende hoge fysiologische stressprikkel in te stellen, wordt een SpO₂-waarde van minder dan 90% nagestreefd. Een SpO₂ van 73% wordt gedefinieerd als de minimumdrempel. De SpO₂-grenzen kunnen vóór elke trainingssessie opnieuw worden gedefinieerd om de prikkel te verhogen of te verlagen. Als het niveau onder de grenzen daalt, gaat het systeem dit tegen en wordt een hoger zuurstofgehalte ingeademd.

Welke reacties kunnen direct na IHHT in het lichaam van de proefpersoon worden waargenomen? Een positieve fysiologische reactie is al na 15-30 minuten zichtbaar. Patiënten beschrijven het begin van een staat van algemene rust, vaak gepaard gaande met ontspanning en slaperigheid, evenals een tragere ademhaling en hartslag. Slaap en stemming verbeteren al na één of twee sessies [11]. IHHT bij atleten met overtrainingssyndroom blijkt al na enkele sessies het stressniveau te verlagen (d.w.z. lagere sympathische tonus en sterkere parasympathische drive) [14]

5. GEBRUIK VAN IHHT VOOR TOPSPORTERS

IHHT biedt een overvloed aan kortdurende fysiologische aanpassingen die we kunnen gebruiken voor onze topsporter en atleten. Er moet worden benadrukt dat intermitterende hoogtetra training niet leidt tot een aanpassing van de erythropoëse [12]. Omgekeerd hebben zelfs korte hypoxische trainingssessies een positief effect op een aanzienlijk aantal genen, voornamelijk HIF-1 α en andere groeifactoren, wat een indirecte invloed heeft op de atleet door de inspanningstolerantie te verhogen [94-96]. Het leidt ook tot regulering van de vasculaire tonus en de zuurgraad van het weefsel (pH) en de cellulaire glycolytische capaciteit [97]. In de praktijk zou dit een grotere buffercapaciteit, een verhoogde melkzuurtolerantie en een grotere intramusculaire zuurstofcapaciteit betekenen.

IHHT kan ook regeneratief worden gebruikt. Zware lichamelijke inspanning leidt tot een lokale toename van lactaat en een algemene afgifte van zuurstofradicalen. Het verhogen van de antioxidantcapaciteit van de mitochondriën kan daarom leiden tot betere fysieke prestaties [98]. Bovendien stimuleert IHHT een snellere capillaire dilatatie in weefsels en organen met een veel lagere pH en een verhoogde concentratie van melkzuur (lactaat) in vergelijking met niet-verzuurde, gezonde weefsels [11]. Over het algemeen is aangetoond dat atleten die hypoxische training gebruiken beter regenereren, dat atletische prestaties effectiever kunnen worden verbeterd als gevolg van training en dat er een lager stressniveau ontstaat [57].

Het belang van slaap als regeneratieve factor en cruciaal element voor prestaties is in de medische wereld al meerdere malen uitvoerig besproken [99-101]. Vooral professionele atleten en topsporter met internationale prestaties worden regelmatig blootgesteld aan tijdsverschillen, wat leidt tot een aanzienlijk verstoord slaappatroon en een verminderd regeneratievermogen [102-104]. IHHT is zeer effectief gebleken, vooral in stressvolle fasen waarin patiënten klagen over uitputting, vermoeidheid en slaapstoornissen. Patiënten beschrijven een vrijwel onmiddellijk optredende slaperigheid, een gevoel van innerlijke rust en een verbeterde slaapkwaliteit.



6. SAMENVATTING

De prestaties van de mens worden rechtstreeks bepaald door de mitochondriale energieproductie van onze cellen. Ons vermogen om te regenereren en adequaat te reageren op nieuwe uitdagingen wordt in belangrijke mate gereguleerd door ons autonome zenuwstelsel. Gezonde mitochondriën en een goed functionerend autonoom zenuwstelsel zijn daarom uiterst belangrijk (voor high performers en atleten).

Zelfs korte hypoxische trainingssessies hebben een positief effect op een aanzienlijk aantal genen (voornamelijk HIF-1 α en andere groeifactoren), wat een indirect effect heeft op de inspanningstolerantie [94-96].

De invloed op het regeneratievermogen van cellen en zenuwen (ANS) is enorm belangrijk voor de prestaties van sporters. Naast het positief ondersteunen van de parasympathische activiteit en zelfregulering van het ANS, kan IHHT ook actief worden ingezet om regeneratie en het circadiane ritme te ondersteunen.

IHHT is daarom een nuttig en effectief preventief hulpmiddel voor het behoud van prestaties, het optimaliseren van het regeneratievermogen en het behandelen van ziekten.

Literatuur

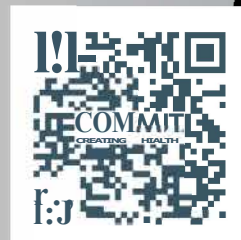
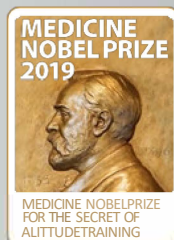
1. Picard, M.; Turnbull, D.M. Linking the Metabolic State and Mitochondrial DNA in Chronic Disease, Health, and Aging. *Diabetes* 2013, 62, 672–678, doi:10.2337/db12-1203.
2. Marshall, R.P.; Droste, J.-N.; Giessing, J.; Kreider, R.B. De rol van creatinesuppletie bij aandoeningen waarbij sprake is van mitochondriale disfunctie: een narratief overzicht. *Nutrients* 2022, 14, 529.
3. Diaz-Vegas, A.; Sanchez-Aguilera, P.; Krycer, J.R.; Morales, P.E.; Mon-salves-Alvarez, M.; Cifuentes, M.; Rothermel, B.A.; Lavandero, S. Is mitochondriale disfunctie een veelvoorkomende oorzaak van niet-overdraagbare chronische ziekten? *Endocrine Reviews* 2020, 41, 491–517, doi:10.1210/edrv/bnaa005.
4. Devic, S. Het Warburg-effect – een gevolg of de oorzaak van carcinogenese? *J Cancer* 2016, 7, 817–822, doi:10.7150/jca.14274.
5. Vander Heiden, M.G.; Cantley, L.C.; Thompson, C.B. Inzicht in het Warburg-effect: de metabolische vereisten van celproliferatie. *Science* 2009, 324, 1029–1033, doi:10.1126/science.1160809.
6. Droste, J.-N. Omgevingsfactoren. In *Sportwetenschap*; Elsevier, 2022; pp. 261–269.
7. Viscor, G.; Ricart, A.; Pages, T.; Corral, L.; Javierre, C.F.; Ventura, J.L. Intermitterende hypoxie voor obstructieve slaapapneu? *High Altitude Medicine & Biology* 2014, 15, 520–521.
8. Canoui-Poitine, F.; Veerabudun, K.; Larmignat, P.; Letournel, M.; Bas-tuji-Garin, S.; Richalet, J.-P. Risicovoorspellingsscore voor ernstige hoogteziekte: een cohortstudie. *PLoS One* 2014, 9, e100642.
9. Richalet, J.-P.; Lhuissier, F.J. Veroudering, tolerantie voor grote hoogte en cardiorespiratoire reactie op hypoxie. *High altitude medicine & biology* 2015, 16, 117–124.
10. Viscor, G.; Torrella, J.R.; Corral, L.; Ricart, A.; Javierre, C.; Pages, T.; Ventura, J.L. Fysiologische en biologische reacties op kortdurende intermitterende blootstelling aan hypobare hypoxie: van sport- en bergmedicijn tot nieuwe biomedische toepassingen. *Frontiers in Physiology* 2018, 9.
11. Voronina, T.; Grechko, N.; Shikhlyarova, A.; Bobkova, N. Intermitterende hypoxische training als effectieve methode voor activeringstherapie. *Cardiom-etry* 2017.
12. Faiss, R.; Girard, O.; Millet, G.P. Vooruitgang in hypoxische training in teamsporten: van intermitterende hypoxische training tot herhaalde sprinttraining in hypoxie. *British journal of sports medicine* 2013, 47, i45–i50.
13. Sanchez, A.M.J.; Borrani, F. Effecten van intermitterende hypoxische training op hoog hypoxisch niveau op de trainingsprestaties van goed getrainde hardlopers. *Journal of Sports Sciences* 2018, 36, 2045–2052, doi:10.1080/02640414.2018.1434747.
14. Susta, D.; Dudnik, E.; Glazachev, O.S. Een programma gebaseerd op herhaalde blootstelling aan hypoxie-hyperoxie en lichte lichaamsbeweging verbetert de prestaties van atleten met overtrainingssyndroom: een pilotstudie. *Clin Physiol Funct Imaging* 2017, 37, 276–281, doi:10.1111/cpf.12296.
15. Lukyanova, L.D.; Dudchenko, A.V.; Germanova, E.L.; Tsybina, T.A.; Kapaladze, R.A.; Ehrenbourg, I.V.; Tkatchouk, E.N. Mitochondriale signalering bij de vorming van lichaamsweerstand tegen hypoxie. In *Intermitterende hypoxie: van moleculaire mechanismen tot klinische toepassingen*; 2011; pp. 391–417.
16. Semenza, G.L. Regulering van zuurstofhomeostase door hypoxie-induceerbare factor 1. *Fysiologie (Bethesda)* 2009, 24, 97–106, doi:10.1152/physiol.00045.2008.
17. Fukuda, R.; Zhang, H.; Kim, J.; Shimoda, L.; Dang, C.V.; Semenza, G.L. HIF-1 reguleert cytochroomoxidase-subeenheden om de efficiëntie van de ademhaling in hypoxische cellen te optimaliseren. *Cell* 2007, 129, 111–122, doi:10.1016/j.cell.2007.01.047.
18. Ristow, M. De waarheid over antioxidanten ontrafeld: mitohormese verklaart de gezondheidsvoordelen van ROS. *Nat Med* 2014, 20, 709–711, doi:10.1038/nm.3624.
19. Jiang, B.H.; Semenza, G.L.; Bauer, C.; Marti, H.H. Hypoxia-Inducible Factor 1-niveaus variëren exponentieel over een fysiologisch relevant bereik van O₂-spanning. *Am J Physiol* 1996, 271, C1172–1180, doi:10.1152/ajp-cell.1996.271.4.C1172.
20. Wang, G.L.; Jiang, B.H.; Rue, E.A.; Semenza, G.L. Hypoxie-induceerbare factor 1 is een basisch-helix-lus-helix-PAS-heterodimeer dat wordt gereguleerd door cellulaire O₂-spanning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, 92, 5510–5514, doi:10.1073/pnas.92.12.5510.
21. Semenza, G.L. Hydroxylatie van HIF-1: zuurstofdetectie op moleculair niveau. *Physiology* 2004, 19, 176–182.
22. Yu, A.Y.; Frid, M.G.; Shimoda, L.A.; Wiener, C.M.; Stenmark, K.; Semenza, G.L. Tijdelijke, ruimtelijke en zuurstofgereguleerde expressie van hypoxie-induceerbare factor-1 in de longen. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 1998, 275, L818–L826.
23. Zhao, Y.-C.; Guo, W.; Gao, B.-H. Hypoxische training verhoogt de mitochondriale omzet en angiogenese van skeletspieren bij muizen. *Life Sci* 2022, 291, 119340, doi:10.1016/j.lfs.2021.119340.
24. Tsai, H.-H.; Chang, S.-C.; Chou, C.-H.; Weng, T.-P.; Hsu, C.-C.; Wang, J.-S. Lichaamsbeweging verlicht door hypoxie veroorzaakte mitochondriale disfunctie in de lymfocyten van sedentaire mannen. *Sci Rep* 2016, 6, 35170, doi:10.1038/srep35170.
25. Kim, J.; Tchernyshyov, I.; Semenza, G.L.; Dang, C.V. HIF-1-gemedieerde expressie van pyruvaatdehydrogenasekinase: een metabolische schakelaar die nodig is voor cellulaire aanpassing aan hypoxie. *Cell Metab* 2006, 3, 177–185, doi:10.1016/j.cmet.2006.02.002.
26. Levine, B.D.; Stray-Gundersen, J. Dosis-respons van hoogtetraiding: hoeveel hoogte is genoeg? *Hypoxia and Exercise* 2006, 233–247.
27. Wilber, R.L.; Stray-Gundersen, J.; Levine, B.D. Effect van hypoxische 'dosis' op fysiologische reacties en prestaties op zeeniveau. *Geneeskunde en wetenschap in sport en lichaamsbeweging* 2007, 39, 1590–1599.
28. Rozova, K.; Mankovska, I. Het effect van intermitterende hypoxische training op long- en hartweefsel van gezonde ratten. *Pneumonol Alergol Pol* 2012, 80, 296–300.
29. Manukhina, E.B.; Downey, H.F.; Shi, X.; Mallet, R.T. Intermitterende hypoxietraiding beschermt de cerebrovasculaire functie bij de ziekte van Alzheimer. *Experimentele biologie en geneeskunde* 2016, 241, 1351–1363.
30. Davidge, S.T.; Baker, P.N.; McLaughlin, M.K.; Roberts, J.M. Stikstofmonoxide geproduceerd door endotheelcellen verhoogt de productie van eicosanoiden door activering van prostaglandine H-synthase. *Circulation research* 1995, 77, 274–283.
31. Manukhina, E.B.; Downey, H.F.; Mallet, R.T. De rol van stikstofmonoxide bij cardiovasculaire aanpassing aan intermitterende hypoxie. *Experimental Biology and Medicine* 2006, 231, 343–365.
32. Rey, S.; Semenza, G.L. Hypoxia-Inducible Factor-1-Dependent Mechanisms of Vascularization and Vascular Remodelling. *Cardiovascular research* 2010, 86, 236–242.
33. Li, X.; Zhao, H.; Wu, Y.; Zhang, S.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J.; Wang, J.; Liu, H. Up-regulatie van hypoxie-induceerbare factor-1a versterkte de cardioprotectieve effecten van ischemische postconditioning bij hyperlipidemische ratten. *Acta Biochim Biophys Sin* 2014, 46, 112–118.
34. Zhou, S.; Yi, T.; Liu, R.; Bian, C.; Qi, X.; He, X.; Wang, K.; Li, J.; Zhao, X.; Huang, C. Proteomische identificatie van annexine A2 als belangrijke mediator in de metastase en proangiogenese van endometriumcellen bij humane adenomyose. *Molecular & cellular proteomics* 2012, 11, M112-017988.
35. Bhattarai, D.; Xu, X.; Lee, K. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) remmers uit het afgelopen decennium (2007 tot 2016): een perspectief vanuit de 'structuur-activiteitsrelatie'. *Medicinal research reviews* 2018, 38, 1404–1442.

36. Wang, Y.; Pu, L.; Li, Z.; Hu, X.; Jiang, L. Hypoxia-Inducible Factor-1 α -genexpressie en apoptose bij ischemie-reperfusieschade: een rattenmodel van drukulcera in een vroeg stadium. *Nurs Res* 2016, 65, 35–46, doi:10.1097/NNR.000000000000132.
37. Zhang, H.; Bosch-Marce, M.; Shimoda, L.A.; Tan, Y.S.; Baek, J.H.; Wesley, J.B.; Gonzalez, F.J.; Semenza, G.L. Mitochondriale autofagie is een HIF-1-afhankelijke adaptieve metabole reactie op hypoxie. *J Biol Chem* 2008, 283, 10892–10903, doi:10.1074/jbc.M800102200.
38. Semenza, G.L. Hypoxia-Inducible Factors: Coupling Glucose Metabolism and Redox Regulation with Induction of the Breast Cancer Stem Cell Phenotype. *EMBO J* 2017, 36, 252–259, doi:10.15252/embj.201695204.
39. Ostádal, B.; Kolár, F.; Pelouch, V.; Bass, A.; Samánek, M.; Procházka, J. Het effect van chronische hypoxie op het zich ontwikkelende cardiopulmonale systeem. *Biomed Biochim Acta* 1989, 48, S58-62.
40. Asemu, G.; Papousek, F.; Ostádal, B.; Kolár, F. Aanpassing aan hypoxie op grote hoogte beschermt het hart van ratten tegen door ischemie veroorzaakte aritmieën. Betrokkenheid van mitochondriaal K(ATP)-kanaal. *J Mol Cell Cardiol* 1999, 31, 1821–1831, doi:10.1006/jmcc.1999.1013.
41. Chouabe, C.; Ricci, E.; Amsellem, J.; Blaineau, S.; Dalmaz, Y.; Favier, R.; Pequignot, J.-M.; Bonvallet, R. Effecten van veroudering op de hartremodellering veroorzaakt door chronische hypoxie op grote hoogte bij ratten. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, 287, H1246-1253, doi:10.1152/ajpheart.00199.2004.
42. Ostadal, B.; Kolar, F. Cardiac Adaptation to Chronic High-Altitude Hypoxia: Beneficial and Adverse Effects. *Respir Physiol Neurobiol* 2007, 158, 224–236, doi:10.1016/j.resp.2007.03.005.
43. Bu, H.; Yang, C.; Wang, M.; Ma, H.; Sun, H.; Zhang, Y. K(ATP)-kanalen en MPTP zijn betrokken bij de cardioprotectie die wordt geboden door chronische intermitterende hypobare hypoxie bij de zich ontwikkelende rat. *J Physiol Sci* 2015, 65, 367–376, doi:10.1007/s12576-015-0376-5.
44. Mallet, R.T.; Manukhina, E.B.; Ruelas, S.S.; Caffrey, J.L.; Downey, H.F. Cardioprotectie door intermitterende hypoxieconditionering: bewijs, mechanismen en therapeutisch potentieel. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2018, 315, H216–H232, doi:10.1152/ajpheart.00060.2018.
45. Magalhães, J.; Falcão-Pires, I.; Gonçalves, I.O.; Lumini-Oliveira, J.; Marques-Aleixo, I.; Dos Passos, E.; Rocha-Rodrigues, S.; Machado, N.G.; Moreira, A.C.; Miranda-Silva, D.; et al. Synergistische impact van duurtraining en intermitterende hypobare hypoxie op de hartfunctie en mitochondriale energie en signalering. *Int J Cardiol* 2013, 168, 5363–5371, doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.001.
46. Magalhães, J.; Gonçalves, I.O.; Lumini-Oliveira, J.; Marques-Aleixo, I.; Passos, E.; Rocha-Rodrigues, S.; Machado, N.G.; Moreira, A.C.; Rizo, D.; Vis-cor, G.; et al. Modulatie van cardiale mitochondriale permeabiliteitstransitie en apoptotische signalering door duurtraining en intermitterende hypobare hypoxie. *Int J Cardiol* 2014, 173, 40–45, doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.011.
47. Babenko, A.P.; Kazantseva, S.T.; Romanova, Y.V. De mechanismen van activering van de ATP-gevoelige kaliumkanalen van het sarcolemma van cardiomyocyten bij hypoxie. In *Proceedings of the Materials of the VII All-Russian Symposium on Ecological and Physiological Problems of Adaptation*; M; 1994.
48. Reynafarje, B.D.; Marticorena, E. Bio-energetica van het hart op grote hoogte: omgevingshypoxie brengt ingrijpende veranderingen teweeg in het myocardiale proces van ATP-synthese. *J Bioenerg Biomembr* 2002, 34, 407–412, doi:10.1023/a:1022597523483.
49. del Pilar Valle, M.; García-Godos, F.; Woolcott, O.O.; Marticorena, J.M.; Rodriguez, V.; Gutiérrez, I.; Fernández-Dávila, L.; Contreras, A.; Valdivia, L.; Robles, J.; et al. Verbetering van myocardiale perfusie bij coronaire patiënten na intermitterende hypobare hypoxie. *J Nucl Cardiol* 2006, 13, 69–74, doi:10.1016/j.nuclcard.2005.11.008.
50. Panisello, P.; Torrella, J.R.; Pagés, T.; Viscor, G. Capillaire toevoer en vezelmorfometrie in het myocardium van ratten na intermitterende blootstelling aan hypobare hypoxie. *High Alt Med Biol* 2007, 8, 322–330, doi:10.1089/ham.2007.1030.
51. Serebrovskaya, T.V.; Swanson, R.J.; Kolesnikova, E.E. Intermitterende hypoxie: werkingsmechanismen en enkele toepassingen bij de behandeling van bronchiale astma. *J Physiol Pharmacol* 2003, 54 Suppl 1, 35–41.
52. Levett, D.Z.; Radford, E.J.; Menassa, D.A.; Graber, E.F.; Morash, A.J.; Hoppeler, H.; Clarke, K.; Martin, D.S.; Ferguson-Smith, A.C.; Montgomery, H.E.; et al. Acclimatisatie van mitochondriën in skeletspieren aan hypoxie op grote hoogte tijdens een beklimming van de Everest. *FASEB J* 2012, 26, 1431–1441, doi:10.1096/fj.11-197772.
53. Simon, H.U.; Grotzer, M.; Nikolaizik, W.H.; Blaser, K.; Schöni, M.H. Hoogteklimateertherapie vermindert de activering van T-lymfocyten in het perifere bloed, eosinofilie en bronchiale obstructie bij kinderen met allergische astma door huisstofmijt. *Pediatr Pulmonol* 1994, 17, 304–311, doi:10.1002/ppul.1950170507.
54. Ohta, A.; Diwanji, R.; Kini, R.; Subramanian, M.; Ohta, A.; Sitkovsky, M. In vivo T-celactivatie in lymfoïde weefsels wordt geremd in de zuurstofarme micro-omgeving. *Front Immunol* 2011, 2, 27, doi:10.3389/fimmu.2011.00027.
55. Oliver, S.J.; Macdonald, J.H.; Harper Smith, A.D.; Lawley, J.S.; Gallagher, C.A.; Di Felice, U.; Walsh, N.P. High Altitude Impairs in Vivo Immunity in Humans. *High Alt Med Biol* 2013, 14, 144–149, doi:10.1089/ham.2012.1070.
56. Meehan, R.T. Immunosuppressie op grote hoogte. *Ann Emerg Med* 1987, 16, 974–979, doi:10.1016/s0196-0644(87)80743-6.
57. Jung, W.-S.; Kim, S.-W.; Park, H.-Y. Interval Hypoxic Training Enhances Athletic Performance and Does Not Adversely Affect Immune Function in Middle- and Long-Distance Runners. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, 17, 1934, doi:10.3390/ijerph17061934.
58. Gustafsson, M.V.; Zheng, X.; Pereira, T.; Gradin, K.; Jin, S.; Lundkvist, J.; Ruas, J.L.; Poellinger, L.; Lendahl, U.; Bondesson, M. Hypoxie vereist Notch-signalerings om de ongedifferentieerde celtoestand te behouden. *Dev Cell* 2005, 9, 617–628, doi:10.1016/j.devcel.2005.09.010.
59. Zhang, K.; Zhao, T.; Huang, X.; Wu, L.; Wu, K.; Zhu, L.; Fan, M. Notch1 bemiddelt postnatale neurogenese in hippocampus, versterkt door intermitterende hypoxie. *Neurobiol Dis* 2014, 64, 66–78, doi:10.1016/j.nbd.2013.12.010.
60. Manukhina, E.B.; Goryacheva, A.V.; Pshennikova, M.G.; Malyshov, I.Y.; Mallet, R.T.; Downey, H.F. Beschermende effecten van aanpassing aan hypoxie bij experimentele ziekte van Alzheimer. In *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*; Springer, 2012; pp. 155–171.
61. Belikova, M.V.; Kolesnikova, E.E.; Serebrovskaya, T.V. Intermitterende hypoxie en experimentele ziekte van Parkinson. In *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*; Springer, 2012; pp. 147–153.
62. Correia, S.C.; Moreira, P.I. Hypoxia-Inducible Factor 1: een nieuwe hoop om neurodegeneratie tegen te gaan? *J Neurochem* 2010, 112, 1–12, doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06443.x.
63. Serebrovskaya, Z.O.; Serebrovskaya, T.V.; Kholin, V.A.; Tumanovskaya, L.V.; Shysh, A.M.; Pashevina, D.A.; Goncharov, S.V.; Stroy, D.; Grib, O.N.; Shatylo, V.B.; et al. Intermitterende hypoxie-hyperoxietraining verbetert de cognitieve functie en vermindert circulerende biomarkers van de ziekte van Alzheimer bij patiënten met milde cognitieve stoornissen: een pilotstudie. *Int J Mol Sci* 2019, 20, E5405, doi:10.3390/ijms20215405.
64. Schega, L.; Peter, B.; Törpel, A.; Mutschler, H.; Isermann, B.; Hamacher, D. Effecten van intermitterende hypoxie op cognitieve prestaties en kwaliteit van leven bij oudere volwassenen: een pilotstudie. *Gerontology* 2013, 59, 316–323, doi:10.1159/000350927.
65. Hainsworth, R.; Drinkhill, M.J.; Rivera-Chira, M. Het autonome zenuwstelsel op grote hoogte. *Clin Auton Res* 2007, 17, 13–19, doi:10.1007/s10286-006-0395-7.
66. Kanai, M.; Nishihara, F.; Shiga, T.; Shimada, H.; Saito, S. Veranderingen in de autonome zenuwcontrole van de hartslag bij toeristen op 2700 en 3700 meter boven zeeniveau. *Wilderness & Environmental Medicine* 2001, 12, 8–12, doi:10.1580/1080-6032(2001)012[0008:AIANCO]2.0.CO;2.
67. Farinelli, C.C.; Kayser, B.; Binzoni, T.; Cerretelli, P.; Girardier, L. Autonomic Nervous Control of Heart Rate at Altitude (5050 m). *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994, 69, 502–507, doi:10.1007/BF00239867.

68. Taralov, Z.; Terziyski, K.; Dimov, P.; Marinov, B.; Tarvainen, M.P.; Perini, R.; Kostianev, S. Beoordeling van de acute impact van normobare hypoxie als onderdeel van een intermitterende hypoxische training op de hartslagvariabiliteit. *Cor et Vasa* 2015, 57, e251–e256, doi:10.1016/j.crvasa.2015.05.010.
69. Paralikar, S.J.; Paralikar, J.H. High-Altitude Medicine. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2010, 14, 6, doi:10.4103/0019-5278.64608.
70. Peacock, A.J. Oxygen at High Altitude. *BMJ* 1998, 317, 1063–1066, doi:10.1136/bmj.317.7165.1063.
71. BERNARDI, L.; PASSINO, C.; SPADACINI, G.; CALCIATI, A.; ROBERGS, R.; GREENE, R.; MARTIGNONI, E.; ANAND, I.; APPENZELLER, O. Cardiovasculaire culaire autonome modulatie en activiteit van carotisbaroreceptoren op hoogte. *Clinical Science* 1998, 95, 565–573, doi:10.1042/cs0950565.
72. Marshall, J.M. Chemoreceptoren en cardiovasculaire controle bij acute en chronische systemische hypoxie. *Braz J Med Biol Res* 1998, 31, 863–888, doi:10.1590/S0100-879X1998000700002.
73. Bobyleva, O.V.; Glazachev, O.S. Veranderingen in autonome respons en weerstand tegen acute gradiënte hypoxie tijdens intermitterende hypoxische training. *Hum Physiol* 2007, 33, 199–206, doi:10.1134/S0362119707020107.
74. T, B.; Kn, B. De rol van vagale neurocircuits bij de regulering van misselijkheid en braken. *European journal of pharmacology* 2014, 722, doi:10.1016/j.ejphar.2013.08.047.
75. Breit, S.; Kupferberg, A.; Rogler, G.; Hasler, G. De nervus vagus als modulator van de hersen-darm-as bij psychiatrische en inflammatoire aandoeningen. *Front Psychiatry* 2018, 9, 44, doi:10.3389/fpsyt.2018.00044.
76. LeBouef, T.; Yaker, Z.; Whited, L. Fysiologie, autonoom zenuwstelsel. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2022.
77. Aubert, A.E.; Seps, B.; Beckers, F. Hartslagvariabiliteit bij atleten. *Sports Med* 2003, 33, 889–919, doi:10.2165/00007256-200333120-00003.
78. Michael, S.; Graham, K.S.; Davis, G.M. Cardiale autonome reacties tijdens inspanning en herstel na inspanning met behulp van hartslagvariabiliteit en systolische tijdsintervallen - Een overzicht. *Front Physiol* 2017, 8, 301, doi:10.3389/fphys.2017.00301.
79. Buchheit, M.; Papelier, Y.; Laursen, P.B.; Ahmaidi, S. Niet-invasieve beoordeling van de parasympathische hartfunctie: herstel van de hartslag na inspanning of hartslagvariabiliteit? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 293, H8-10, doi:10.1152/ajpheart.00335.2007.
80. Cipryan, L. Het effect van conditie op cardiale autonome regulatie, IL-6, totale antioxidantcapaciteit en spierbeschadigingsreacties op een enkele sessie van intensieve intervaltraining. *J Sport Health Sci* 2018, 7, 363–371, doi:10.1016/j.jshs.2016.11.001.
81. Dixon, E.M.; Kamath, M.V.; McCartney, N.; Fallen, E.L. Neurale regulatie van hartslagvariabiliteit bij duursporters en sedentaire controlegroepen. *Cardiovasc Res* 1992, 26, 713–719, doi:10.1093/cvr/26.7.713.
82. Stanley, J.; Peake, J.M.; Buchheit, M. Cardiale parasympathische reactivering na inspanning: implicaties voor trainingsvoorschriften. *Sports Med* 2013, 43, 1259–1277, doi:10.1007/s40279-013-0083-4.
83. Seiler, S.; Haugen, O.; Kuffel, E. Autonomic Recovery after Exercise in Trained Athletes: Intensity and Duration Effects. *Med Sci Sports Exerc* 2007, 39, 1366–1373, doi:10.1249/mss.0b013e318060f17d.
84. Korobeynikov, G.; Korobeynikova, L.; Potop, V.; Nikonorov, D.; Semenenko, V.; Dakal, N.; Mischuk, D. Hartslagvariabiliteitssysteem bij topsporters met verschillende niveaus van stressbestendigheid. *Journal of Physical Education and Sport* 2018, 18, 550–554.
85. Barbas, I.; Fatouros, I.G.; Douroudos, I.I.; Chatzinikolaou, A.; Michailidis, Y.; Draganidis, D.; Jamurtas, A.Z.; Nikolaidis, M.G.; Parotsidis, C.; Theo-dorou, A.A.; et al. Fysiologische en prestatieaanpassingen van elite Grieks-Romeinse worstelaars tijdens een eendaags toernooi. *Eur J Appl Physiol* 2011, 111, 1421–1436, doi:10.1007/s00421-010-1761-7.
86. Vladimir, P. Beoordeling van het fysieke en technische trainingsniveau in de basisspecialisatiefase bij artistieke gymnastiek voor vrouwen. *Journal of physical education and sport* 2013, 13, 114.
87. Laborde, S.; Mosley, E.; Mertgen, A. Vagale tanktheorie: de drie R's van de werking van de vagale hartcontrole - rust, reactiviteit en herstel. *Front Neurosci* 2018, 12, 458, doi:10.3389/fnins.2018.00458.
88. Hottenrott, L.; Ketelhut, S.; Hottenrott, K. Commentaar: Vagal Tank Theory: De drie R's van de werking van de cardiale vagale controle - Rust, Reactiviteit en Herstel. *Front Neurosci* 2019, 13, 1300, doi:10.3389/fnins.2019.01300.
89. Porges, S.W. Het polyvagale perspectief. *Biol Psychol* 2007, 74, 116–143, doi:10.1016/j.biopsycho.2006.06.009.
90. Thayer, J.F.; Ahs, F.; Fredrikson, M.; Sollers, J.J.; Wager, T.D. A Meta-Analysis of Heart Rate Variability and Neuroimaging Studies: Implications for Heart Rate Variability as a Marker of Stress and Health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012, 36, 747–756, doi:10.1016/j.neubiorev.2011.11.009.
91. Leher, P.; Kaur, K.; Sharma, A.; Shah, K.; Huseby, R.; Bhavsar, J.; Sgobba, P.; Zhang, Y. Biofeedback van hartritmevariabiliteit verbetert emotionele en fysieke gezondheid en prestaties: een systematische review en meta-analyse. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2020, 45, 109–129.
92. Peçanha, T.; Bartels, R.; Brito, L.C.; Paula-Ribeiro, M.; Oliveira, R.S.; Goldberger, J.J. Methoden voor de beoordeling van het herstel van de cardiale autonomie na inspanning: een methodologisch overzicht. *Int J Cardiol* 2017, 227, 795–802, doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.057.
93. Perez-Gaido, M.; Lanza, J.F.; Parrado, E.; Capdevila, L. Kan HRV-biofeedback het herstel na kortdurende inspanning verbeteren? Implicaties voor sporten met intermitterende belasting. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2021, 46, 215–226, doi:10.1007/s10484-020-09495-8.
94. Semenza, G.L.; Shimoda, L.A.; Prabhakar, N.R. Regulering van genexpressie door HIF-1. *Novartis Found Symp* 2006, 272, 2–8; discussie 8-14, 33–36.
95. Vogt, M.; Puntschart, A.; Geiser, J.; Zuleger, C.; Billeter, R.; Hoppeler, H. Moleculaire aanpassingen in menselijke skeletspieren aan duurtraining onder gesimuleerde hypoxische omstandigheden. *J Appl Physiol* (1985) 2001, 91, 173–182, doi:10.1152/jappl.2001.91.1.173.
96. Brocherie, F.; Millet, G.P.; D'Hulst, G.; Van Thienen, R.; Deldicque, L.; Girard, O. Herhaalde hypoxische training met maximale intensiteit in combinatie met verblijf in hypoxische omstandigheden versterkt de transcriptionele reacties van skeletspieren bij topsporters in teamsporten. *Acta Physiol (Oxf)* 2018, 222, doi:10.1111/apha.12851.
97. Girard, O.; Brocherie, F.; Goods, P.S.R.; Millet, G.P. Een geactualiseerd overzicht van 'Living Low-Training High'-hoogte-/hypoxiemethoden. *Frontiers in Sports and Active Living* 2020, 2.
98. Finaud, J.; Lac, G.; Filaire, E. Oxidatieve stress: relatie met lichaamsbeweging en training. *Sports Med* 2006, 36, 327–358, doi:10.2165/00007256-200636040-00004.
99. Venter, R.E. De rol van slaap bij prestaties en herstel van atleten: een overzichtartikel. *South African Journal for Research in Sport, Physical Education and Recreation* 2012, 34, 167–184.
100. Walsh, N.P.; Halson, S.L.; Sargent, C.; Roach, G.D.; Nédélec, M.; Gup-ta, L.; Leeder, J.; Fullagar, H.H.; Coutts, A.J.; Edwards, B.J.; et al. Slaap en de atleet: narratief overzicht en aanbevelingen van deskundigen voor 2021. *Br J Sports Med* 2020, bjsports-2020-102025, doi:10.1136/bjsports-2020-102025.
101. Nédélec, M.; Halson, S.; Abaidia, A.-E.; Ahmaidi, S.; Dupont, G. Stress, slaap en herstel bij topvoetballers: een kritisch literatuuroverzicht. *Sports Med* 2015, 45, 1387–1400, doi:10.1007/s40279-015-0358-z.
102. Fullagar, H.H.K.; Skorski, S.; Duffield, R.; Julian, R.; Bartlett, J.; Meyer, T. Slaapstoornissen en herstel na avondwedstrijden bij topvoetballers. *J Sports Sci* 2016, 34, 1333–1339, doi:10.1080/02640414.2015.1135249.
103. Swinbourne, R.; Gill, N.; Vaile, J.; Smart, D. Prevalentie van slechte slaapkwaliteit, slaperigheid en risicofactoren voor obstructieve slaapapneu bij atleten. *Eur J Sport Sci* 2016, 16, 850–858, doi:10.1080/17461391.2015.1120781.
104. Carriço, S.; Skorski, S.; Duffield, R.; Mendes, B.; Calvete, F.; Meyer, T. Slaapgedrag na wedstrijden op basis van het wedstrijdsschema gedurende een seizoen bij topvoetballers. *Science and Medicine in Football* 2018, 2, 9–

INTERMITTENT HYPOXIC-HYPEROXIA TRAINING

ALTITUDE TRAINING IN A RELAXED
RESTING SITUATION



What happens during
training with MITOVIT®?
Watch the video now!



MITOVIT[®]

HYPOXIC TRAINING

GEMAKKELIJK.KEUZEVRIG.VEILIG.



HET DOELGERICHT GEBRUIK VAN HYPOXIE

- + VERHOOGT DE MITOCHONDRIALE PRESTATIES
- + ACTIVEERT HIF-LA
- + VERKORT DE HERSTELTIJD
- + VERHOOGT DE PARASYMPATHISCHE ACTIVITEIT
- + VERBETERT DE SLAAP EN HET CIRCADIANE RITME
- + MAAKT HET MAKKELIJKE OM TE RELAXEN
- + VERMINDERT STRESS



CM
CAUSAMEDIC

Hybride tijdschrift en
gespecialiseerde instantie voor
functionele integratieve geneeskunde

BPA Medizin Verlag GmbH
Regensburger Straße 15
10777 Berlin

www.doctaris.com