

Hypoxie-Therapie für die Krebsnachbehandlung



Dr. med. Egor Egorov

Mehr als eine halbe Million Menschen erhalten in Deutschland jedes Jahr die Diagnose Krebs. Ihre Heilungschancen und Überlebenszeiten sind durch moderne und therapeutische Verfahren in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Doch wenn sie die reguläre Krebstherapie erfolgreich abgeschlossen haben, sind die meisten Betroffenen noch weit davon entfernt, ihr normales Leben wieder vollständig aufzunehmen. Unerwünschte Langzeitfolgen wie anhaltende Müdigkeit und Energielosigkeit beeinträchtigen ihre Lebensqualität enorm. Die Hypoxie-Therapie bietet sich als sichere und wissenschaftliche belegte Methode zur allgemeinen Leistungssteigerung an.

Etwa vier Millionen Menschen in Deutschland haben eine Krebserkrankung erfolgreich überstanden. Viele von ihnen sind vom Krebs geheilt, aber noch lange nicht gesund. Etwa die Hälfte der Krebsüberlebenden klagt über gesundheitliche Probleme, die eine Wiederaufnahme des normalen Alltags meist unmöglich machen. Vor allem die anhaltende Erschöpfung, der geschwächte Immunstatus, die mangelnde Stressresistenz und Schlafstörungen wirken sich belastend auf den Alltag der Betroffenen aus. Für Ärzte und Heilpraktiker werden die Beschwerden zur Herausforderung, wenn sie ihnen mit einzelnen Maßnahmen entgegenwirken wollen. Ein ganzheitlicher Behandlungsansatz wie beispielsweise die Intervall-Hypoxie-Therapie setzt dort an, wo die Krebstherapie ihre Spuren im Körper hinterlassen hat.

Bei einer Krebstherapie werden häufig nicht nur schädigende Körperzellen angegriffen, sondern auch gesunde Körperzellen. Das führt bei vielen Patienten z. B. zu einer unterschiedlich ausgeprägten Anämie. Die Organe können nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden, was den Organismus weiter schwächt. Es kommt zu einem deutlichen Abbau der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit. Dieser Zusammenhang zwischen einem niedrigem Hb-Wert und dem Auftreten eines Fatigue-Syndroms konnte in Studien vor allem bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung festgestellt werden.

Fatigue-Syndrom – häufig unterschätzt und unbehandelt

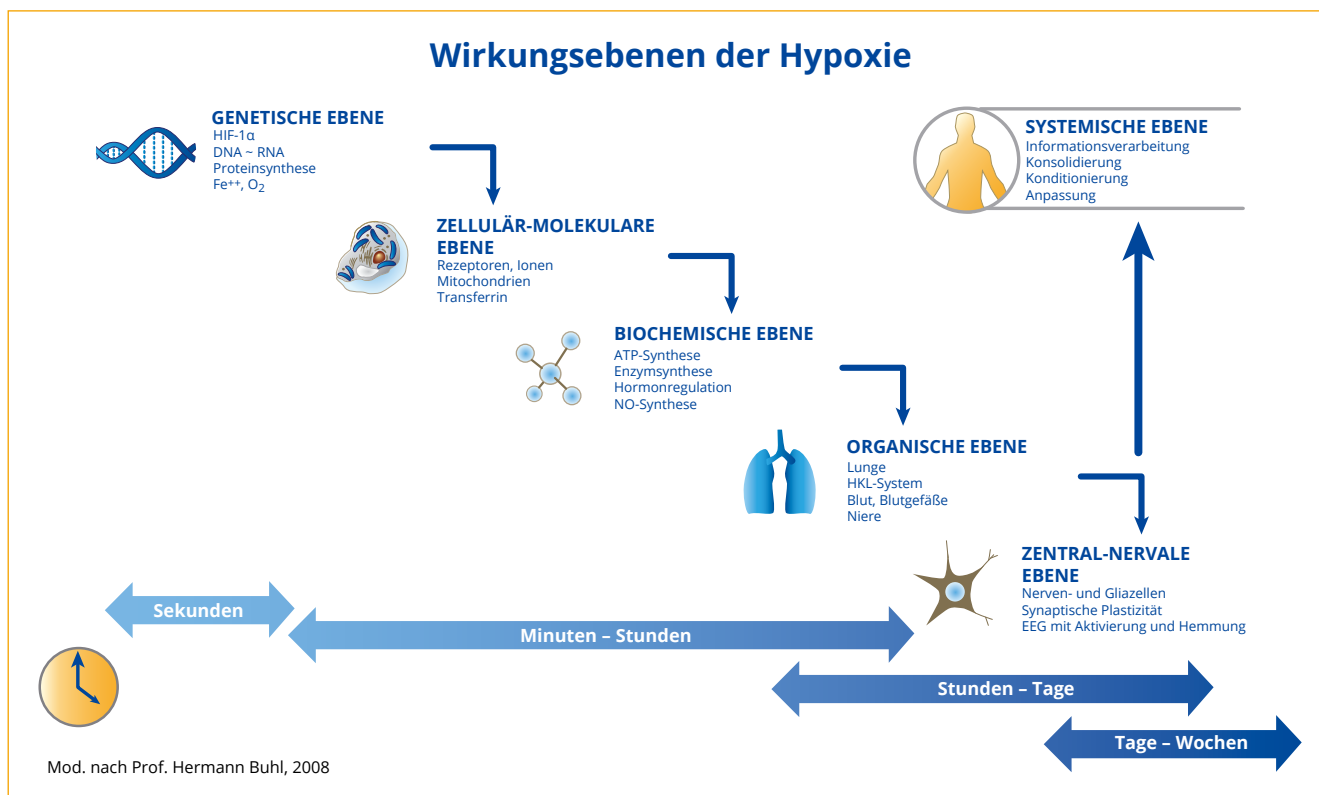
An den Auswirkungen auf den gesamten Zellstoffwechsel lässt sich erkennen, dass eine symptomatische Behandlung selten zur Wiederherstellung des

Energiestoffwechsels ausreicht. Welche Bedeutung er hat, zeigt sich beispielsweise am krebsassoziierten Fatigue-Syndrom. Während der Therapie tritt bei etwa 80 Prozent der Patienten ein Fatigue-Syndrom auf. Etwa die Hälfte aller Krebspatienten leiden über Wochen bis zu mehreren Jahren unter anhaltender seelischer und körperlicher Erschöpfung. Viele Betroffene können alltäglichen Verrichtungen, wie z. B. Hausarbeit und Einkaufen, nicht mehr nachkommen. Ihnen fehlt auch die Kraft, sich um ihre Familie zu kümmern. Viele müssen ihre Berufstätigkeit aufgeben oder sind häufig arbeitsunfähig.

Lange Zeit wurde das Fatigue-Syndrom in der Krebstherapie vernachlässigt. Einige Ärzte sehen es leider nach wie vor als eine hinnehmbare Begleiterscheinung an. Die Problematik, wie sie aus älteren Befragungen, wie beispielweise von Vogelzang 1997, bekannt wurde, besteht heute auch noch oft zwischen Onkologen und Patienten. Beide Gruppen haben unterschiedliche Vorstellungen, was die Behandlung begrifflich. Die meisten Ärzte sehen bei Krebspatienten eher die Notwendigkeit für eine Intervention bei Schmerzen als bei dem Fatigue-Syndrom. Die Patienten wünschen sich hingegen häufiger eine Behandlung ihrer ständigen Müdigkeit als ihrer Schmerzen.

Erschwerend kommt hinzu, dass bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt werden konnte, was die Ursache für ein krebsassoziiertes Fatigue-Syndrom ist. Als möglicher Auslöser gelten die psychische Belastung der Krebserkrankung sowie die körperlichen Veränderungen, die aufgrund der Erkrankung und der Therapie auftreten. Auch eine Kombination aus mehreren Faktoren ist vorstellbar. So unklar die Auslöser sind, so unstrittig ist, dass es sich beim Fatigue-Syndrom um ein multifaktorielles Geschehen handelt, was entsprechend behandelt werden sollte.

Körperliche Aktivität gehört zu der wichtigsten Therapieempfehlung für Patienten mit Fatigue-Syndrom. Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit und auch die Deutsche Krebsgesellschaft empfiehlt ein moderates Ausdauertraining. Für viele, vor allem ältere und untrainierte Patienten ist körperliche Aktivität vor allem am Anfang nur schwer bis gar nicht durchführbar. Ein Hypoxie-Training stellt für geschwächte Patienten eine perfekte Alternative dar. Es ist weniger anstrengend und vollkommen ungefährlich. Die Wirkung ist mit der physischen Belastung vergleichbar, jedoch sind die zellulären und systemischen Effekte viel ausgeprägter.



Verbesserter Zellstoffwechsel – mehr Schutz, mehr Energie

Ähnlich wie ein körperliches Training wirkt sich das Hypoxie-Training vor allem auf den Zellstoffwechsel, insbesondere auf die Mitochondrien aus. Unter dem Einfluss der sauerstoffreduzierten Luft beginnen sich die Mitochondrien zu teilen. Nach welchen Regeln die Teilung erfolgt, ist bis jetzt noch nicht ganz geklärt. Bereits wissenschaftlich erwiesen ist, dass sich unter dem Einfluss der Hypoxie vor allem Mitochondrien mit weniger mitochondrialen Erbschäden vermehren. Sie sind sofort nach der Teilung voll funktionsfähig. Gleichzeitig setzt eine Mitoptose der alten und geschädigten Mitochondrien ein. Die Verjüngung des gesamten Zellstoffwechsels bedeutet, dass die Mitochondrien wieder mehr Adenosintriphosphat (ATP) produzieren können. Alle Organe profitieren von der gesteigerten Energieproduktion.

Gesunde Mitochondrien spielen auch eine Hauptrolle bei der Apoptose. Der programmierte Zelltod ist genetisch genau festgelegt und läuft über spezifische Signalwege ab. Die Mitochondrien bilden das Zentrum der Apoptoseregulation. Sie kontrollieren die Zellbestände und sorgen für die Eliminierung entarteter Zellen. Auch deshalb hat die Krebsforschung großes Interesse an der Apoptose.

Eine kontrollierte Hypoxie führt außerdem in Mitochondrien zu Veränderungen in der Atmungskette. Obwohl es zu keiner nennenswerten Reduktion der ATP-Produktion kommt, steigt die Menge der freien Superoxidanionen und damit der oxidative Stress. Für

den schwachen Zellstoffwechsel der Krebspatienten erscheint dies im ersten Moment paradox, aber es ist ein durchaus gewünschter Effekt. Die ausgelöste ROS-Bildung setzt einen oxidativen Stressreiz, der wiederum zur Erhöhung der Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase-Aktivität führt, was die antioxidativen Schutzsysteme des Körpers stärkt und die Patienten vor Infekten und Rückfällen schützt. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass in der Arbeit von Löffler et al. 2010 ein Q10-Anstieg von über 43 Prozent im Blutplasma nach zehn Hypoxie-Behandlungen festgestellt werden konnte. Leider wurde seine Arbeit nur im Rahmen einer Patentanmeldung publiziert.

Key-Facts

Die Hypoxie führt bei der Krebsnachbehandlung zu folgenden Veränderungen im Körper:

- Verbesserte Immunkompetenz
- Höherer Schutz vor freien Sauerstoffradikalen
- Steigerung der körperlichen Ausdauerfähigkeit
- Mobilisierung von körpereigenen mesenchymalen und hämatopoetischen Stammzellen
- Stärkung der psychischen Belastbarkeit
- Verbesserung der Endothelfunktion
- Erhöhung der Sauerstoffkapazität des Blutes
- Verbesserung der mitochondrialen Funktion
- Optimierung der ATP-Produktion in den Mitochondrien

An dieser Reaktion des Körpers wird das Wirkprinzip der Hypoxie-Therapie deutlich. Der Körper reagiert nach dem Prinzip der Hormesis. Was ihn nicht tötet, macht ihn härter – oder frei nach Paracelsus: „Die Dosis macht das Gift“. In diesem Zusammenhang muss selbstverständlich auch die Bedeutung des Hypoxie-Faktors HIF-1-alpha betrachtet werden. Einerseits liefert der Transkriptionsfaktor die Erklärung für die umfassende leistungssteigernde Hypoxie-Wirkung auf den Körper, andererseits darf seine Beteiligung bei manchen Tumorkrankheiten nicht übersehen werden. Mit der Entdeckung des Hypoxie-Faktors HIF-1-alpha konnte endlich die sauerstoffabhängige Genexpression aufgeklärt werden. Professor Gregg L. Semenza, der Entdecker des HIF-1-alpha und Nobelpreisträger 2019 für Medizin, spricht von über 1.000 Genen, die direkt oder indirekt von dem Hypoxie-Faktor beeinflusst werden. Unter hypoxischen Bedingungen kommt es zur Anreicherung des Hypoxie-Faktors und zur Aktivierung der Gene, die den Sauerstoff- und Energiemangel kompensieren können. Am bekanntesten ist Aktivierung der Erythropoetinsynthese. Das Endothel der arteriellen Blutgefäße reagiert mit einer Steigerung der Stickstoffmonoxidsynthese (NO) und vermehrt Freisetzung des Gefäßwachstumsfaktors VEGF. Er bewirkt langfristig eine Angiogenese der Kapillargefäße.

Bei soliden Tumoren entsteht eine lokal begrenzte Hypoxie. Der Einfluss des Hypoxie-Faktors HIF-1-alpha kehrt sich hier allerdings ins Negative um. Mit der gesteigerten EPO-Produktion und verbesserten Blutversorgung beschleunigt er das Krebswachstum. In der Krebsforschung sorgte die Entdeckung des Hypoxie-Faktors für die Entwicklung von neuen Krebsmedikamenten. Sie sollen die tumorinduzierte Angiogenese blockieren und das Krebswachstum stoppen. Ob der Hypoxie-Faktors HIF-1-alpha zum Übeltäter oder Wohltäter wird, hängt von der Dosis ab. Bei einer unkontrollierten Hypoxie, wie sie lokal bei Tumorerkrankungen oder bei einer obstruktiven Schlafapnoe vorkommt, wird der Transkriptionsfaktor zur Gefahr. Die Auswirkungen auf die Mitochondrien sind verheerend. Bei einer kontrollierten, individuell auf die Bedürfnisse des Anwenders angepassten Hypoxie bietet der Hypoxie-Faktor großen therapeutischen Nutzen. Die Wirkung ist nicht lokal begrenzt, sondern systemisch, was sich bei den Mitochondrien auf die Anzahl und Qualität positiv auswirkt. In der Praxis stellt sich bei Krebspatienten die Frage: Was ist bei der Anwendung größer, der Nutzen oder der Schaden? Es gibt positive Erfahrungsberichte aus der Praxis, aber Studien, die die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit während einer konventionellen Krebsbehandlung bescheinigen, liegen nicht vor. Dass die Intervall-Hypoxie-Therapie einen Nutzen hat, zeigt eine chinesische Arbeit. Vor der Embolisation eines Leberzellkarzinoms wurde

eine Intervall-Hypoxie-Therapie durchgeführt. Es kam zu einer signifikanten Verminderung der VEGF-Bildung und somit zu einer Unterbindung der Neoangiogenese im Tumor. Die ausgelöste Präkonditionierung weckt großes Interesse, auch in der Onkologie die Hypoxie zur Behandlung einzusetzen. Eine Intervall-Hypoxie-Therapie parallel zur Standardtherapie sollte gut überlegt werden, im Anschluss an eine konventionelle Behandlung ist sie jedoch für die Patienten ein großer Gewinn.

Bessere Wirkung – untrainierte Patienten profitieren

Durch intensive Forschungsarbeit ist es gelungen, die Balance zwischen toxischer und therapeutischer Hypoxie-Dosis zu finden. Daraus wurden verschiedene Therapieregime generiert, bei denen negative Folgen ausgeschlossen werden können. Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Hypoxie-Therapie gibt es nicht nur Studien mit jungen, gesunden Studenten, sondern auch mit alten und kranken Menschen, die eine ähnliche Ausgangssituation wie Patienten mit einem Fatigue-Syndrom haben. Chronische Erkrankungen sind größtenteils eine Multisystemerkrankung, die sich aufgrund einer mitochondrialen Dysfunktion ausgebildet haben. Im Vordergrund steht immer ein Energiemangel, verbunden mit Müdigkeit und Erschöpfung.

Die Studie von Valery B. Shatilo et al (2008) gibt Aufschluss, sowohl zur Wirksamkeit als auch zur Sicherheit der intermittierenden Hypoxie-Anwendung (IHT). Untersucht wurden gesunde Männer im Alter von 60 bis 74 Jahren, die körperlich sowohl aktiv als auch inaktiv waren. Für alle Teilnehmer war das durchgeführte Training gut verträglich und wirksam. Interessanterweise war die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei den untrainierten Teilnehmern ausgeprägter als bei den trainierten. Die Daten lassen den Schluss zu, dass IHT vor allem bei älteren, sportlich inaktiven Personen besonders effektiv ist.

Empfehlenswerte Hypoxie-Seminare

Die Internationale Hypoxie-Hyperoxie Gesellschaft e.V. InterHypox (www.interhypox.de) bietet Aus- und Weiterbildungen an, um die Intervall-Hypoxie Therapie (IHT) weiter zu etablieren. In Basis-Seminaren werden die Grundlagen und Möglichkeiten der IHT vermittelt. Die darauf aufbauenden Experten-Seminare vertiefen die Kenntnisse bezüglich verschiedener Krankheitsbilder. Erfahrende Kollegen übertragen in den InterHypox-Seminaren aktuelle Forschungsergebnisse auf die Anwendung in der Praxis.

In Bezug auf ältere Patienten liefert die Arbeit von Burtcher et al. (2004) noch weitere Erkenntnisse. In dieser Untersuchung wurden sowohl gesunde Männer mittleren Alters als auch ältere Männer, zum Teil mit einer koronaren Herzerkrankung, einbezogen. In der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie von Burtcher et al. wurde festgestellt, dass eine über drei Wochen intermittierende Hypoxie (IHT) die körperliche Leistungsfähigkeit steigert. Aufgrund der besseren Sauerstoffversorgung erhöhte sich die aerobe Kapazität sowohl bei den Männern mit als auch ohne Erkrankung der Herzkranzgefäße. Aus der Praxis ist bekannt, dass Patienten mit Fatigue-Syndrom bei unterschiedlichen chronischen Erkrankungen von der Hypoxie-Therapie profitieren. Sie gewinnen mehr Lebensqualität. Außerdem verbessern sich ihre Schutzsystemen, die Körper vor Krankheiten bewahren.

Hypoxie-Training – einfache und praktische Durchführung

Das Hypoxie-Training muss mehrmals angewandt werden, um seine volle Wirksamkeit zu entfalten. Im Laufe der mehrwöchigen Behandlung kommt es zu einer systemischen und längerfristigen Anpassung an die Hypoxie (hypoxische Präkonditionierung) und dadurch zu den gewünschten therapeutischen Effekten.

Bei Patienten mit leichten Beschwerden sind normalerweise 10 bis 15 Behandlungen für eine nachhaltige Wirkung notwendig. Betroffene mit einem Fatigue-Syndrom brauchen deutlich mehr Anwendungen. Wegen des sanften Therapieeinstiegs sind mindestens 20 bis 30 Behandlungen empfehlenswert. Eine Sitzung umfasst vier bis fünf hypoxische Phasen von jeweils zwei bis sechs Minuten Dauer. Die Intensität der Hypoxie richtet sich nach dem gesundheitlichen Zustand des Patienten und nach der individuellen Hypoxie-Toleranz. Sie wird vor der ersten Anwendung mit einem Hypoxie-Test ermittelt.

Mit modernen Geräten kann die Reduzierung des Sauerstoffanteils in der Atemluft in einem Bereich von 18 bis 9 Prozent eingestellt werden. Bei einem Fatigue-Syndrom sollte mit einer milden Hypoxie von etwa 13 bis 15 Prozent Sauerstoffanteil in der Atemluft begonnen werden und erst bei einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinzustands eine weitere Reduzierung vorgenommen werden.

Zum Erreichen des therapeutischen Effekts atmen die Patienten im Intervall Luft mit einem reduzierten Sauerstoffgehalt in der hypoxischen Phase und in der Hyperoxie-Phase zur Reoxygenierung ein Luftgemisch von etwa 25 Prozent Sauerstoffanreicherung. Normalerweise wird beim Intervall-Hypoxie-Training das Hypoxie-Phase mit einer Normoxie-Phase abgewechselt. Bei Krebsüberlebenden soll die Hyperoxie-Phase dafür sorgen, dass der Hypoxie-Faktor HIF sicher

und schnell in den Zellen wieder abgebaut wird. Die Gefahr eines Überhangs wird so ausgeschlossen.

Die automatische Umschaltung zwischen den hypoxischen und hyperoxischen Luftgemischen wird von der Geräte-Software gesteuert. Während der Therapie-sitzung werden bei den Patienten die Vitalparameter wie periphere Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Herzratenvariabilität und Atemminutenvolumen (optional) kontinuierlich überwacht und aufgezeichnet. Eine weitere Sicherheitsvorkehrung während des Trainings ist die Festlegung einer sogenannten Safety-Cut-Off-Grenze (Sicherheitsabschaltung). Sollte die periphere Sauerstoffsättigung aus medizinischen oder technischen Gründen unterhalb dieses Wertes fallen, schaltet das Hypoxie-Gerät automatisch in den Hyperoxie-Modus.

Während der Anwendung sind die Patienten in der Regel sehr entspannt und teilweise schlafen sie auch kurz ein. In dieser Zeit durchlaufen die Zellen und Mitochondrien mehrere Oszillationen von Sauerstoffpartialdruck-Veränderungen. Im Gegensatz zu verschiedenen physischen Trainingseinheiten ist das Hypoxie-Training körperlich weder anstrengend noch stellt es bei einer sachgemäßen Anwendung eine Gefahr für den Patienten dar.

Fazit

Die Intervall-Hypoxie-Therapie stellt eine wertvolle und sichere Methode für die Nachbehandlung von Krebspatienten dar. Die Symptome infolge einer Krebsbehandlung, wie etwa Erschöpfung, Anämie und Leistungseinschränken, können im Anschluss an die konventionelle Behandlung mit der Intervall-Hypoxie-Therapie effizient behandelt werden. Darüber hinaus stärkt sie die körpereigenen Schutzsysteme. Denn bekanntlich schwindet das Risiko, erneut zu erkranken, mit jedem Jahr ohne Rückfall. Die Hypoxie ist eine Trainingsmethode, die dafür die Rahmenbedingungen schafft.

Dr. med. Egor Egorov
doc.egorov@interhypox.com



Buchtipps

„Zell-Training – Entspannt mehr Energie gewinnen“ ist das erste Buch, das sich umfassend mit dieser natürlichen und gut erforschten Heilmethode beschäftigt. Es erklärt alle medizinischen Hintergründe, bietet viel ärztliches Know-how und einen sicheren Einstieg in das Hypoxie-Training (29,90 Euro, www.go.interhypox.de/buch-zelltraining.de)



Literatur

- [1] Iryna M. Mankovska & Tetyana V. Serebrovska: Mitochondria as a Target of Intermittent Hypoxia. *International Journal of Physiology and Pathophysiology* (2015); 6(4): 1–17
- [2] Olga A. Gonchar, Irina N. Mankovska: Moderate intermittent hypoxia/hyperoxia: implication for correction of mitochondrial dysfunction. *Cent. Eur. J. Biol.* 2012; 7(5) 801–809
- [3] Ludmila D. Lukyanova, Alexandr V. et al.: MITOCHONDRIAL SIGNALING IN FORMATION OF BODY RESISTANCE TO HYPOXIA; In *Intermittent Hypoxia (From Molecular Mechanisms To Clinical Applications)* Editors Lei Xi Tatiana V. Serebrovska, Nova Science Publishers 2009
- [4] Tatiana V. Serebrovska and Lei Xi: Individualized Intermittent Hypoxia Training – Principles and Practices. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*, Springer-Verlag London 2012; P. 281–289
- [5] Zoya O. Serebrovska, Elisa Y. Chong et al.: Hypoxia, HIF-1, and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacologica Sinica* October 2020; 41(12)
- [6] Valery B. Shatilo, Oleg V. Korkushko et al.: Effects of Intermittent Hypoxia Training on Exercise Performance, Hemodynamics, and Ventilation in Healthy Senior Men. *HIGH ALTITUDE MEDICINE & BIOLOGY* Volume 9, Number 1, 2008 Mary Ann Liebert, Inc.
- [7] Martin Burtscher, Otmar Pachinger et al.: Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* 96 (2004); 247–254
- [8] Samarmar Chacaroun et al.: Physiological Responses to Two Hypoxic Conditioning Strategies in Healthy Subjects. *Frontiers in Physiology ORIGINALRESEARCH* published: 10. January 2017
- [9] Urike Bayer, Rudolf Likar et al.: Intermittent hypoxic–hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients. *Alzheimer's & Dementia – Translational Research & Clinical Interventions* 3 (2017); 114–122
- [10] CA Lizamore, Y Kathiravel, J Elliott, J Hellemans, MJ Hamlin: The effect of short-term intermittent hypoxic exposure on heart rate variability in a sedentary population. *Physiology International* (2016); Vol. 103 (1), pp. 75–85
- [11] Samuel Verges, Samarmar Chacaroun, Diane Godin-Ribuot and Sébastien Baillieux: Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality. *Frontiers in Physiology REVIEW* published: 22 June 2015
- [12] L. Xi, T.V. Serebrovska (eds.): Beneficial Effects of Intermittent Normobaric Hypoxic Training on Respiratory Function in Patients with Chronic Pulmonary Diseases. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*; Springer-Verlag London 2012; doi 10.1007/978–1-4471–2906–6_9,
- [13] Tatiana V Serebrovska and Lei Xi: Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases – Practical analysis on methods and equipment. *Experimental Biology and Medicine* 2016; 241: 1708–1723. doi: 10.1177/1535370216657614
- [14] Haider T, Casucci G et al.: Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Hypertens.* 2009 Aug; 27(8):1648–54. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832c0018.
- [15] Guillaume Costalat, Frederic Lemaitre, Barbara Tobin, Gillian Renshaw: Intermittent hypoxia revisited: a promising non-pharmaceutical strategy to reduce cardio-metabolic risk factors? *Sleep Breath*; doi 10.1007/s11325–017–1459–8
- [16] Robert T. Mallet et al.: Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. *REVIEW Novel Mechanisms of Myocardial Ischemia, Ischemia-Reperfusion, and Protection by Myocardial Conditioning*; *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018, first published April 13, 2018; 315: H216–H232, doi:10.1152/ajpheart.00060.2018.
- [17] Susanne Wiesner et al.: Influences of Normobaric Hypoxia Training on Physical Fitness and Metabolic Risk Markers in Overweight to Obese Subjects. *Obesity* (2009); 18, 116–120. doi:10.1038/oby.2009.193
- [18] Eugenia B Manukhina, H Fred Downey, Xiangrong Shi and Robert T Mallet: Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Experimental Biology and Medicine* 2016; 241: 1351–1363. doi: 10.1177/1535370216649060
- [19] Miguel Aguilar, Alejandro González-Candia et al.: Mechanisms of Cardiovascular Protection Associated with Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure in a Rat Model: Role of Oxidative Stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19, 288; doi:10.3390/ijms19010288
- [20] Tetiana V Serebrovska, Alla G Portnychenko et al.: Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression. *Experimental Biology and Medicine* 2017; 0: 1–11. doi: 10.1177/1535370217723578
- [21] Rizo-Roca D, Santos-Alves E et al.: Intermittent Hypoxia Increases Mitochondrial Dynamics and Biogenesis After Eccentric Exercise-Induced Muscle Damage in Trained Rats. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 May; 48(5 Suppl 1): 899–900.
- [22] T. V. Serebrovska, Z. O. Serebrovska, E. Egorov: FITNESS AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF INTERMITTENT HYPOXIA TRAINING: A MATTER OF DOSE. *Fiziol Zh*, 2016; 62(3): 78–91
- [23] Yun Wang, Li Wen et al.: Effects of four weeks intermittent hypoxia intervention on glucose homeostasis, insulin sensitivity, GLUT4 translocation, insulin receptor phosphorylation, and Akt activity in skeletal muscle of obese mice with type 2 diabetes. *PLOS ONE* September 10, 2018; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203551>
- [24] Tetiana V. Serebrovska, Alla G. Portnychenko et al.: Effects of intermittent hypoxia training on leukocyte pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK-1) mRNA expression and blood insulin level in prediabetes patients. *European Journal of Applied Physiology*; <https://doi.org/10.1007/s00421–019–04072–2>

- [25] Jason H. Mateika, Dragana Komnenov: Intermittent hypoxia initiated plasticity in humans: A multipronged therapeutic approach to treat sleep apnea and overlapping comorbidities. *Experimental Neurology* (2016); doi: 10.1016/j.expneurol.2016.05.011
- [26] Dong G, Lin XH, Liu HH, Gao DM, Cui JF, Ren ZG, Chen RX.: Intermittent hypoxia alleviates increased VEGF and pro-angiogenic potential in liver cancer cells. *Oncol Lett.* 2019 Aug; 18(2):1831–1839. doi: 10.3892/ol.2019.10486. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31423251; PMCID: PMC6607353.
- [27] Muscari C, Giordano E, Bonafè F, Govoni M, Pasini A, Guarnieri C. : Molecular mechanisms of ischemic preconditioning and postconditioning as putative therapeutic targets to reduce tumor survival and malignancy. *Med Hypotheses.* 2013 Dec;81(6):1141–5. doi: 10.1016/j.mehy.2013.10.022. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24230458.
- [28] Schumann M, Schulz H, Hackney AC, Bloch W.: Feasibility of high-intensity interval training with hyperoxia vs. intermittent hyperoxia and hypoxia in cancer patients undergoing chemotherapy - Study protocol of a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2017 Nov 6; 8:213–217. doi: 10.1016/j.conctc.2017.11.002. PMID: 29696212; PMCID: PMC5898540.
- [29] Hunyor I, Cook KM.: Models of intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: molecular pathways and their contribution to cancer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018 Oct 1; 315(4):R669-R687. doi: 10.1152/ajpregu.00036.2018. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29995459.
- [30] Almendros I, Gozal D.: Intermittent hypoxia and cancer: Undesirable bed partners? *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2018 Oct; 256:79–86. doi: 10.1016/j.resp.2017.08.008. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28818483.