

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

**Hämodynamische und hämorheologische Veränderungen in kurzen Phasen von  
Schwereelosigkeit**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Thorben Knost  
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. Christian Jung

Zweitgutachter: Prof. Dr. Detlef Kindgen-Milles

Meinem Bruder Sören,  
der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Bimpong-Buta, N. Y., Jirak, P., Wernly B., Lichtenauer, M., Knost, T., Abusamrah, T., Kelm, M., Jung, C. (2018), Blood parameter analysis after short term exposure to weightlessness in parabolic flight. *Clinical hemorheology and microcirculation* 70.4: 477-486.

Bimpong-Buta, N. Y., Muessig, J. M., Knost, T., Masyuk, M., Binneboessel, S., Nia, A. M., Kelm, M. & Jung, C. 2020. Comprehensive Analysis of Macrocirculation and Microcirculation in Microgravity During Parabolic Flights. *Frontiers in Physiology*, 11, 960.

## Zusammenfassung

Für die Gesundheit von Astronauten im Weltraum ist ein genaues Verständnis (patho-) physiologischer Adaptationen an die Schwerelosigkeit unabdingbar. Bisherige Untersuchungen der Herz-Kreislauf-Physiologie in der Schwerelosigkeit haben zum Teil verschiedene Ergebnisse hervorgebracht. Darüber hinaus wurden in vorausgehenden Arbeiten hauptsächlich makrozirkulatorisch-hämodynamische Parameter adressiert. Um ein besseres Verständnis über Anpassungsmechanismen des Herz-Kreislauf-Systems an die Schwerelosigkeit zu erlangen, sollte jedoch auch die sog. Mikrozirkulation als unmittelbar gewebeversorgender Abschnitt des Gefäßsystems in Untersuchungen einbezogen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung und Beurteilung der sublingualen Mikrozirkulation mittels *sidestream dark field* (SDF)-Intravitalmikroskopie sowie die kontinuierliche, nicht-invasive Ableitung von Herz-Kreislauf-Parametern mittels CNAP®-Monitor in der Mikrogravitation. Hierfür wurde an Parabelflügen teilgenommen. Die Probanden befanden sich dabei zunächst in sitzender und anschließend in liegender Position. Aufgrund ihres Einflusses auf die Mikrozirkulation wurden zusätzlich anhand venöser Blutentnahmen Veränderungen hämorheologischer Parameter erfasst.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass kurze Phasen der Mikrogravitation signifikante Veränderungen makrozirkulatorisch-hämodynamischer Parameter hervorrufen. Diese Veränderungen sind im Sitzen deutlich stärker ausgeprägt als im Liegen und somit abhängig von der Körperposition. Neben einer Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks verringerte sich auch das kardiale Schlagvolumen in der Mikrogravitation. In Phasen der Hypergravitation (1,8g) kam es zu einem Anstieg der Herzfrequenz mit konsekutiver Erhöhung des Herzminutenvolumens. Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass eine Darstellung der sublingualen Mikrozirkulation mittels SDF-Intravitalmikroskopie in der Mikrogravitation möglich ist, jedoch zeigte sich keine Veränderung im Vergleich zu Messungen bei normaler Erdgravitation. Anhand der venösen Blutentnahmen konnte nach den Parabelflügen eine signifikante Steigerung der Nierenfunktion nachgewiesen werden, die auf eine in der Mikrogravitation auftretende Flüssigkeitsverschiebung im Körper zurückzuführen ist. Veränderungen von Leukozyten-Subpopulationen sind in Zusammenschau mit konstant gebliebenen Cortisolspiegeln durch eine physiologische

Stressreaktion auf die Parabelflüge begründet. Erhöhte Myoglobin- und LDH-Werte könnten auf eine geringgradige Myozytolyse während der Flüge hindeuten.

Die Ergebnisse der hämodynamischen Parameter zeigen sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede mit Resultaten vorheriger Untersuchungen. Letztere sind vornehmlich auf eine Verwendung verschiedener Messmethoden sowie unterschiedliche Körperpositionen während der Messungen zurückzuführen. Um das Verständnis physiologischer Adaptationen des Herz-Kreislauf-Systems in der Schwerelosigkeit weiter zu erhöhen, sollten zukünftige Untersuchungen der Mikrozirkulation unter Verwendung technisch verbesserter handgeführter Intravitalmikroskope stattfinden. Darüber hinaus sollten derartige Messungen in Zukunft möglichst in längeren Phasen der Mikrogravitation durchgeführt werden.

## Summary

A fundamental knowledge of physiological adaptations to microgravity is indispensable to ensure health of astronauts during manned space flights. To some extent, former studies on cardiovascular physiology in microgravity led to contradictory results. Furthermore, these trials only referred to the macrocirculation. To gain a better understanding of the cardiovascular system and its regulatory mechanisms in microgravity, the tissue-supplying part of the vessel system, the so-called microcirculation must be taken into account.

The main objective of the present dissertation was to evaluate the sublingual microcirculation using sidestream dark field (SDF)-intravital microscopy and to measure hemodynamic parameters via CNAP®-Monitor in microgravity. These measurements were done during parabolic flights. Each test subject was measured in seated as well as in supine posture. Furthermore, blood samples were taken before and after the flights in order to appraise alterations of hemorheologic parameters.

The results of this dissertation show that short periods of microgravity cause significant alterations in hemodynamic parameters. These effects were more distinct in sitting than in supine posture, which shows that the impact of microgravity on the cardiovascular system depends on body posture. Besides a significant decrease of systolic and diastolic blood pressure a reduced cardiac stroke volume was observed in microgravity. However, heart rate increased in periods of hypergravity (1,8g) which caused an increased cardiac output. Furthermore, the present dissertation shows that SDF imaging is suitable in microgravity even though no significant changes compared to measurements in steady flight could be observed. Hemorheologic parameters showed an increase in renal function most likely due to an upward fluid shift in microgravity. Alterations in leucocyte subsets and a lack of decrease in cortisol indicate a stress response to the parabolic flights. Increased myoglobin and LDH levels suggest a mild myocytolysis.

Some of these results show differences to former findings, which could refer to different methods or divergent body postures. Future investigations of the microcirculation should utilize novel hand-held microscope devices in order to enhance the knowledge about physiologic cardiovascular adaptation to microgravity. Furthermore, future measurements of the microcirculation should be done in longer periods of microgravity.

## Abkürzungsverzeichnis

ANP .....	atriales natriuretisches Peptid
DLR .....	Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt
HMV .....	Herzminutenvolumen
IQA .....	Interquartilsabstand
ISS.....	Internationale Raumstation
LED.....	lichtemittierende Diode
MW .....	Mittelwert
NC.....	<i>number of crossings</i>
PFK .....	Parabelflugkampagne
PNC.....	<i>perfused number of crossings</i>
PPV .....	<i>perfused proportion of vessels</i>
PVD .....	<i>perfused vessel density</i>
SD .....	Standardabweichungen
SDF .....	<i>sidestream dark field</i>
SV .....	Schlagvolumen
TPR .....	Totaler peripherer Gefäßwiderstand
TVD .....	<i>total vessel density</i>
μ-G.....	Mikrogravitation

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
1.1 Medizinische Konsequenzen der Raumfahrt.....	7
1.2 Das Blutgefäßsystem.....	9
1.3 Die Makrozirkulation .....	9
1.4 Die Mikrozirkulation.....	10
1.5 Die Hämodynamik.....	11
1.6 Gravitation.....	13
1.7 Einfluss der Gravitation auf das Herz-Kreislauf-System des Menschen .....	13
1.8 Ziele dieser Dissertation.....	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1 Material.....	16
2.1.1 Medikamente.....	16
2.1.2 Verbrauchs- und sonstige Materialien.....	16
2.1.3 Geräte .....	16
2.1.4 Software .....	17
2.1.5 Probanden.....	17
2.2 Versuchsaufbau .....	19
2.2.1 Der Parabelflug .....	19
2.2.2 Ablauf der Parabelflugkampagne.....	22
2.2.3 Die Versuchsanordnung im Flugzeug .....	23
2.2.4 Messung der Hämodynamik mittels CNAP®-Monitor.....	25
2.2.5 Bestimmung definierter Zeitpunkte für Auswahl der CNAP®-Messwerte .....	29

2.2.6	Messung der sublingualen Mikrozirkulation mittels Intravitalmikroskop .....	30
2.2.7	Erfassung hämorheologischer Parameter mittels venöser Blutentnahme .....	35
2.3	Statistik.....	37
3.	Ergebnisse.....	39
3.1	Ergebnisse der hämodynamischen Messungen in der Makrozirkulation .....	39
3.2	Ergebnisse der Intravitalmikroskopie.....	47
3.3	Ergebnisse der Erfassung hämorheologischer Parameter.....	50
3.3.1	Ergebnisse der hämatologischen Parameter.....	50
3.3.2	Ergebnisse der Parameter zur Hämostase .....	53
3.3.3	Ergebnisse der Parameter der klinischen Chemie .....	53
3.3.4	Ergebnisse der hormonologischen Parameter .....	56
4.	Diskussion .....	58
4.1	Veränderungen hämodynamischer Messparameter in der Mikrogravitation .....	59
4.2	Veränderungen hämorheologischer Messparameter in der Mikrogravitation.....	62
4.3	Limitationen der Arbeit .....	66
5.	Ausblick.....	69
	Abbildungsverzeichnis.....	71
	Tabellenverzeichnis .....	72
	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	73

# 1. Einleitung

## 1.1 Medizinische Konsequenzen der Raumfahrt

Mit der ersten bemannten Weltraummission im Jahr 1961, als der Russe Yuri Gagarin als erster Mensch in der Erdumlaufbahn die Erde einmal umrundete, ist ein internationaler Durchbruch in der Raumfahrt erzielt worden (Norsk & Epstein, 1991, Vernikos, 2008). Bereits auf diesem Flug haben erste Messungen der Humanphysiologie im Weltraum in Form eines Elektrokardiogramms bei Gagarin stattgefunden (Aubert et al., 2005). Auf diesen Meilenstein der Raumfahrt sind seitdem u.a. die erste Mondlandung (1969) und die Etablierung einer internationalen Raumstation (ISS) gefolgt (Vernikos, 2008, Norsk, 2014). Auf diesen und weiteren Expeditionen der letzten Jahrzehnte konnten vielfältige Erkenntnisse über (patho-)physiologische Adaptationen von verschiedenen Organsystemen an die Schwerelosigkeit gewonnen werden: So zeigt sich beispielsweise eine Demineralisierung und folglich ein Abbau der Knochensubstanz bei fehlendem Einfluss der Gravitation auf den Körper (Collet et al., 1997). Dies führt zu osteoporoseähnlichen Störungen des Skeletts (Nagaraja & Risin, 2013, Grimm et al., 2016) sowie zu Störungen der Calcium-Homöostase (Whitson et al., 2001). Darüber hinaus sind Beeinträchtigungen des vestibulären Systems (West, 2000) und Veränderungen des Blutbildes bei Aufenthalt in der Schwerelosigkeit beschrieben worden (Grigoriev et al., 1991, Alfrey et al., 1996b).

Ein weiteres Organsystem, das in der Schwerelosigkeit sowohl kurz- als auch langfristig messbare Veränderungen zeigt, ist das Herz-Kreislauf-System (Aubert et al., 2005). So konnte bereits gezeigt werden, dass es bei Eintritt in die Schwerelosigkeit zu einer Verschiebung des intra- und extravasalen Volumens von der unteren Körperextremität in den Oberkörper kommt (Aubert et al., 2005). Daraus resultiert zunächst eine erhöhte Vorlast des Herzens mit vermehrter Vorhofdehnung und konsekutiv vergrößertem enddiastolischen Volumen (Buckey et al., 1996, Videbaek & Norsk, 1997). Infolgedessen kommt es durch den Frank-Starling-Mechanismus (Pape, 2019b) zu einem erhöhten Schlagvolumen (SV) des Herzens (Norsk et al., 2006, Buckey et al., 1996), wodurch letztlich das Herzminutenvolumen (HMV) steigt (Norsk et al., 2006, Buckey et al., 1996). Gleichzeitig kommt es in der Schwerelosigkeit zu einer Zunahme des Lungenvolumens und einer Ausdehnung des Thorax (Norsk et al., 2006). Daraus entsteht ein verringerter intrathorakaler Druck, der zu einem erhöhten venösen Rückstrom und über oben genannte

Mechanismen letztlich zu einem erhöhten HMV führt (Norsk et al., 2006). Insgesamt kommt es somit trotz eines Anstiegs des zentralen Flüssigkeitsvolumens zu einer Abnahme des zentralen Venendrucks (Norsk et al., 2006, Buckey et al., 1996). Während die Veränderungen der makrozirkulatorischen Parameter in der Schwerelosigkeit in den oben genannten und weiteren Untersuchungen erfasst sind, ist über die korrespondierenden Mechanismen auf Ebene der Mikrozirkulation bisher wenig bekannt. Dies gibt Anlass für genauere Untersuchungen der physiologischen Adaptationsmechanismen der Mikrozirkulation in der Schwerelosigkeit.

Darüber hinaus sind jedoch auch diverse teils schwerwiegende medizinische Zwischenfälle bei Astronauten im Weltraum dokumentiert worden. Insbesondere stellen kardiovaskuläre Ereignisse wie zum Beispiel das Auftreten lebensgefährlicher Herz-Rhythmus-Störungen bei Astronauten ein durch Betrachtung der makrozirkulatorischen Parameter bislang nicht abschließend erklärbares Problem dar (Fritsch-Yelle et al., 1998). In Anbetracht dieser Datenlage sind weitere Studien zum besseren Verständnis des Herz-Kreislauf-Systems auf Ebene der Mikrozirkulation in der Schwerelosigkeit aus zwei Gründen wichtig: Erstens im Hinblick auf bevorstehende, länger andauernde Weltraummissionen, wie zum Beispiel einer bemannten Raumfahrt mit Landung auf dem Mars (Vernikos, 2008). Diese Reise wird Schätzungen zufolge pro Weg etwa drei Jahre dauern (Aubert et al., 2005). Bei einem solchen Unterfangen werden die beteiligten Astronauten länger der Schwerelosigkeit ausgesetzt sein, als dies bisher jemals der Fall gewesen ist (West, 2000). Zweitens sind weitere Untersuchungen des kardiovaskulären Systems in der Schwerelosigkeit auch in Anbetracht der bevorstehenden Kommerzialisierung von Raumfahrten, dem sog. Weltraumtourismus wichtig (Summers et al., 2005, Vernikos, 2008). Bislang gelten hohe medizinische Standards für Flüge in die Erdumlaufbahn, sodass Weltraumfahrten nahezu ausschließlich gesunden und gut vorbereiteten Teilnehmern vorbehalten sind (Bogomolov et al., 2007). Mit voranschreitenden technologischen Entwicklungen wird es jedoch in Zukunft aller Voraussicht nach auch Laien möglich sein den Weltraum zu bereisen. Um die Sicherheit dieser Weltraumtouristen zu erhöhen, ist ein genaueres Verständnis der physiologischen Zusammenhänge auch des Herz-Kreislauf-Systems von herausragender Bedeutung.

## 1.2 Das Blutgefäßsystem

Das Blutgefäßsystem ist ein geschlossener Kreislauf, in dem das Blut durch den Körper zirkuliert (Vaupel, 2015a). Antriebskraft für das Blut stellt die Kontraktion des Herzens dar (Vaupel, 2015a). Anhand der intravasalen Druckverhältnisse wird das Blutkreislaufsystem in ein Hoch- und ein Niederdrucksystem eingeteilt (Pape, 2019c, Steffel & Lüscher, 2014). Das Hochdrucksystem umfasst den linken Ventrikel während der systolischen Herzaktion und die Arterien des Körperkreislaufs (Vaupel, 2015a). Das Niederdrucksystem besteht aus den Kapillaren, Venolen und Venen, den Herzvorhöfen und dem rechten Ventrikel sowie der Lungenstrombahn und dem linken Ventrikel während der Diastole (Vaupel, 2015a). Im großen Kreislauf, auch Körperkreislauf genannt, wird sauerstoffreiches Blut durch den linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfen. Diese teilt sich im Verlauf in weitere Arterien auf. Durch weitere dichotome Aufzweigung der nachfolgenden Arterien nimmt der Gefäßdurchmesser in der Peripherie kontinuierlich ab, bis sie ab einem Durchmesser von  $< 100 \mu\text{m}$  als Arteriolen bezeichnet werden (Vaupel, 2015b). Anschließend durchläuft das Blut das Kapillarnetz und fließt in den Venolen zusammen. Diese vereinigen sich unter steter Zunahme des Gefäßdurchmessers zu Venen. Schließlich gelangt das Blut über die obere und untere Hohlvene in den rechten Herzvorhof. Von dort aus wird es über den rechten Ventrikel in den Lungenkreislauf geleitet. Dort wird das Blut reoxygeniert bevor es über die Lungenvenen dem linken Herzvorhof und anschließend erneut dem großen Kreislauf zugeführt wird.

## 1.3 Die Makrozirkulation

Die Makrozirkulation umfasst das Herz mitsamt aller Blutgefäße, die aufgrund ihrer Größe nicht zur Mikrozirkulation (s.u.) gezählt werden (vgl. Rubenstein, 2012, Caro & Parker, 1990). Laut Den Uil et al. (2008) findet der Übergang zwischen Makro- und Mikrozirkulation bei einem Gefäßdurchmesser von etwa  $100 \mu\text{m}$  statt. Aufgrund ihrer Größe weisen diese Gefäße im Vergleich zur Mikrozirkulation eine gute Zugänglichkeit auf (Sommer & Meiselman, 1993). Aus diesem Grund hat die Makrozirkulation seit Jahrzehnten einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems inne (Via et al., 2014). So ist beispielsweise die transthorakale bzw. transabdominale Ultraschalluntersuchung von Herz bzw. Aorta fest

in der kardiologisch-internistischen Routinediagnostik verankert (Wang et al., 2020, Via et al., 2014). Auch die Erfassung grundlegender Vitalparameter wie zum Beispiel des arteriellen Blutdrucks (Methode nach Riva-Rocci) oder der Herzfrequenz (Palpation der Arteria radialis) zielt folglich auf Gefäße der Makrozirkulation ab (Rao, 2019, Elliott & Coventry, 2012).

## 1.4 Die Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation stellt den Abschnitt des Herz-Kreislauf-Systems mit den kleinsten Blutgefäßen dar (vgl. Buchele et al., 2007). Durch diesen Begriff wird das Netzwerk aus Arteriolen, Kapillaren und Venolen, mit einem Gefäßdurchmesser von weniger als 100  $\mu\text{m}$  bezeichnet (Den Uil et al., 2008). Eine wesentliche Aufgabe der Mikrozirkulation besteht im Austausch von Gasen, Wasser, Nährstoffen, Hormonen und Abfallprodukten des Zellmetabolismus zwischen Blut und Gewebe (Bohlen, 1995, Buchele et al., 2007). Komplexität und Vielfältigkeit der Funktionen der Mikrozirkulation werden bei genauerer Betrachtung der einzelnen Bestandteile deutlich.

So sind die Arteriolen maßgeblich an der Aufrechterhaltung und Anpassung des totalen-peripheren-Gefäßwiderstandes (TPR) beteiligt (Bohlen, 1995). Das anatomische Korrelat für diese Fähigkeit liegt in der zirkulären Schicht glatter Muskelzellen, die sich in der Wand der Arteriolen befinden (Den Uil et al., 2008). Durch Einfluss zahlreicher lokal-chemischer, humoraler und neuronaler Faktoren auf die Arteriolen wird die Durchblutung der nachgeschalteten Kapillaren maßgeblich beeinflusst (Speckmann, 2019c). Zusätzlich stellt der Bayliss-Effekt einen Mechanismus der Autoregulation von Arteriolen dar (Speckmann, 2019b). Dieser ermöglicht eine nahezu konstante Organperfusion auch bei schwankendem arteriellen Blutdruck (Bohlen, 1995, Speckmann, 2019b). Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Perfusion und den Stoffaustausch in den nachgeschalteten Kapillaren und postkapillären Venolen, die in ihrer Gesamtheit auch als terminale Strombahn bezeichnet werden (Speckmann, 2019c).

Die Kapillaren stellen mit einem Innendurchmesser von ca. 4-8  $\mu\text{m}$  die kleinsten Gefäße des menschlichen Kreislaufsystems dar (Bohlen, 1995, Speckmann, 2019c). Sie ermöglichen einen Großteil des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe (Bohlen, 1995). Aus der dichotomen Aufzweigung des Gefäßsystems resultiert ein großer Gesamtquerschnitt auf Ebene der Kapillaren und postkapillären Venolen (Pape, 2019c). Dadurch entsteht eine vergleichsweise niedrige aber gleichmäßige

Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, wodurch der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe begünstigt wird (Speckmann, 2019a).

Die Endothelzellen der Kapillaren sind durch feste Zell-Zell-Verbindungen miteinander verankert (Bohlen, 1995). Die Kapillaren weisen lediglich eine einzelne Epithelschicht und eine Basalmembran als äußere Barriere auf (Den Uil et al., 2008). Daraus resultiert eine geringe Wanddicke, wodurch der Austausch zwischen Blut und Gewebe begünstigt wird (Jung et al., 2016). Diskontinuitäten unterschiedlichen Durchmessers in der Kapillarwand erlauben Molekülen wie Aminosäuren, Glucose und Wasser den Durchtritt (Bohlen, 1995). Die lipophile Beschaffenheit der Endothelzellmembran ermöglicht es auch fettlöslichen Stoffen wie zum Beispiel Kohlendioxid und Sauerstoff die Diffusionsbarriere zu passieren (Bohlen, 1995). Die postkapillären Venolen weisen zum Teil ebenfalls Poren in den Zell-Zell-Verbindungen der Endothelzellen auf und sind somit ebenfalls am Stoffaustausch beteiligt (Bohlen, 1995). Des Weiteren stellen die Venolen ein Blutreservoir dar, aus dem je nach Bedarf Blutvolumen für den systemischen Kreislauf mobilisiert werden kann (Bohlen, 1995). Über diesen Mechanismus wird die Vorlast des Herzens (Peters et al., 2001) und dadurch letztlich auch das Schlagvolumen des Herzens gesteuert (Sylvester et al., 1986). Aus diesen Zusammenhängen wird der maßgebende Anteil der Mikrozirkulation an den Regulationsmechanismen des systemischen Kreislaufs deutlich.

Die Mikrozirkulation ist in den letzten Jahren verstärkt Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen geworden (Jung et al., 2016). Diese Entwicklung ist unter anderem durch die technischen Fortschritte im Bereich der Intravitalmikroskopie begünstigt worden (Bezemer et al., 2012). So konnte bereits gezeigt werden, dass die Mikrozirkulation bei Vorliegen einer Sepsis in ihrer Funktion stark eingeschränkt ist (Ince, 2005, De Backer et al., 2002). Des Weiteren wurde eine gestörte Mikrozirkulation bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und im kardiogenem Schock nachgewiesen (De Backer et al., 2004, Jung, 2019). Diese Erkenntnisse zeigen, dass eine adäquate Funktion der peripheren Mikrozirkulation für eine physiologische Organperfusion und damit auch -funktion unerlässlich ist (Den Uil et al., 2008).

## **1.5 Die Häodynamik**

Im physiologischen Sinne beschreibt der Begriff der Häodynamik die physikalischen Gesetzmäßigkeiten, die dem Fließ- bzw. Strömungsverhalten des Blutes zugrunde liegen

(Behrends, 2017b). Maßgebliche Größen zur Beschreibung der Hämodynamik sind der Volumenstrom [l/min] und die Strömungsgeschwindigkeit [cm/sek] (Speckmann, 2019a). Im klinischen Alltag wird durch den Begriff Hämodynamik in der Regel der funktionelle Status des Herz-Kreislauf-Systems eines Patienten unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Messparameter beschrieben (Vincent et al., 2011). Das grundsätzliche Ziel der Ableitung hämodynamischer Parameter ist somit die Sicherstellung einer adäquaten Perfusion von Zielorganen (Janssens et al., 2016).

Im klinischen Alltag wird in diversen Situationen, wie zum Beispiel im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation nahezu ausschließlich auf eine Verbesserung der makrozirkulatorischen Parameter abgezielt (Ince, 2015). Die therapeutische Beeinflussung dieser Zielparameter soll den Perfusionsdruck im Gefäßsystem optimieren und somit durch eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gewebes eine normale Zellfunktion sicherstellen (Saugel et al., 2017). Hat eine Normalisierung makrozirkulatorischer Parameter (zum Beispiel des systemischen arteriellen Blutdrucks) eine gleichzeitige Verbesserung der Mikrozirkulation zur Folge, wird Kontinuität des Gefäßsystems als „hämodynamische Kohärenz“ bezeichnet (Ince, 2015). Es konnte jedoch bereits in mehreren Studien eine Entkopplung zwischen Makro- und Mikrozirkulation beobachtet werden, was als „Verlust der hämodynamischen Kohärenz“ bezeichnet wird (Ince et al., 2018): So konnte gezeigt werden, dass bei hypotensiven Patienten eine therapeutische Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks durch Verabreichung von Katecholaminen nicht zwangsläufig zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation führt (Dubin et al., 2009, Buijs et al., 2014). Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass die Mikrozirkulation eigenen, hochspezifischen Regulationsmechanismen unterliegt. Dies hätte zur Folge, dass der Funktionszustand der Mikrozirkulation durch die gängigen hämodynamischen Messparameter nicht ausreichend erfasst wird.

Zusammenfassend spielt das hämodynamische Patientenmonitoring im klinischen Alltag eine wichtige Rolle. Der Fokus liegt hierbei häufig auf Parametern der Makrozirkulation (Vincent et al., 2011). Ein Verlust der hämodynamischen Kohärenz kann das funktionelle Zusammenspiel zwischen Makro- und Mikrozirkulation beeinträchtigen (Bruno et al., 2020). Aus diesem Grund sind tiefere Erkenntnisse über die Physiologie der Mikrozirkulation notwendig.

## 1.6 Gravitation

Gravitation ist eine ubiquitär im Universum existente physikalische Kraft (Morey-Holton, 2003). Die zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeiten sind durch das Gravitationsgesetz nach Isaac Newton beschrieben. Dieses Gesetz besagt, dass sich Objekte zweier Massen gegenseitig anziehen (Demtröder, 2006). Die Stärke der Anziehungskraft zwischen den zwei Objekten ist dabei proportional zu deren Massen  $m_{Objekt1}$  und  $m_{Objekt2}$  und umgekehrt proportional zum Quadrat der Entfernung  $r$  zwischen den beiden Objekten (Kosso, 2017, Morey-Holton, 2003). Unter Berücksichtigung der Gravitationskonstanten  $G$  ( $G = 6,67 \times 10^{-8} \text{ cm}^3/\text{g} \times \text{s}^2$ ) (Pace, 1977) gilt für die Gravitationskraft zwischen den zwei Objekten:

$$F_{Gravitation} = \frac{G \times m_{Objekt1} \times m_{Objekt2}}{r^2} \text{ (Kosso, 2017)}$$

Fügt man in diese Gleichung Masse ( $m_{Erde} = 5,97 \times 10^{27} \text{ g}$ ) und Radius ( $r_{Erde} = 6,37 \times 10^8 \text{ cm}$ ) der Erde ein, ergibt sich für die Stärke der Erdgravitation:

$$F_{Erdgravitation} = m_2 \times 981 \text{ cm/s}^2 \text{ (Pace, 1977)}$$

Für alle auf der Erdoberfläche befindlichen Objekte resultiert die Erdgravitation in einer konstanten Beschleunigung von  $9,81 \text{ m/s}^2$  (Pace, 1977). Diese Gravitationsbeschleunigung wird als  $1g$  bezeichnet (Morey-Holton, 2003, Kosso, 2017). Aus dieser permanent auf den Menschen einwirkenden, auf den Erdmittelpunkt ausgerichteten Beschleunigung entsteht das menschliche Körpergewicht (Pace, 1977).

## 1.7 Einfluss der Gravitation auf das Herz-Kreislauf-System des Menschen

Das menschliche Herz-Kreislauf-System ist in seiner Funktion stark durch die ubiquitär vorhandene Gravitation beeinflusst (Norsk, 2005). Im Laufe der Evolution hat sich der menschliche Körper sowohl anatomisch als auch durch Ausbildung komplexer physiologischer Regelmechanismen an diese Herausforderungen angepasst (Pantalos et al., 1998). Dies soll im Folgenden an zwei physiologischen Beispielen veranschaulicht werden.

Durch die Erdanziehungskraft entsteht der hydrostatische Druck im Gefäßsystem (Blomqvist & Stone, 1991). Dies ist besonders bei aufrechter Körperposition oder abrupten Positionswechseln für die Herz-Kreislauf-Tätigkeit relevant (Hinghofer-

Szalkay, 2011). Bei stehender Position muss dauerhaft ein Anteil des Blutvolumens entgegen der Schwerkraft zum Herzen zurücktransportiert werden, um eine adäquate Herzfüllung zu gewährleisten (Seymour et al., 1993). Die Venenklappen stellen eine anatomische Eigenschaft des Gefäßsystems zur Sicherung des unidirektionalen Blutstroms zurück zum Herzen dar (Arnoldi, 1964, Goldman & Fronek, 1989). Dies führt in Synergie mit der Wadenmuskulatur, die eine Kompression insbesondere der tiefen Beinvenen bewirkt, zu einem kranialwärts gerichteten Blutfluss im venösen System der unteren Extremität (Ludbrook, 1966, Bradley & Davis, 2003). Sind diese Mechanismen in ihrer Funktion eingeschränkt, beispielsweise durch eine Insuffizienz der Venenklappen, prädisponiert der Einfluss der Gravitation das venöse System zur Ausbildung einer Varikose (Jacobs et al., 2017). Darüber hinaus kann das Gefäßsystem durch Anpassung des TPR das intravasale Blutvolumen aktiv regulieren und einer orthostatischen Hypotension entgegen wirken (Grubb & Karas, 1999).

Die zahlreichen körpereigenen Regulationsmechanismen, die beim Übergang von liegender zu aufrechter Körperposition aktiv werden, verdeutlichen den massiven Einfluss der Gravitation auf das Herz-Kreislauf-System: Bedingt durch die Erdanziehungskraft kommt es unmittelbar nach dem Positionswechsel zu einer Umverteilung von ca. 500 bis 700 ml Blutvolumen in die untere Extremität, das Splanchnikusgebiet sowie in die Lungenstrombahn (Lipsitz, 1989). Daraus resultiert über einen verringerten venösen Rückstrom zum Herzen eine Abnahme der Herzvorlast mit konsekutiv erniedrigtem SV. Es folgt ein initialer Blutdruckabfall, der durch Pressorezeptoren im Carotissinus sowie im Aortenbogen registriert wird. Um dem Blutdruckabfall entgegen zu wirken, kommt es über neuronale Reflexbögen zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Sarnoff et al., 1960). In der Folge wird über einen Herzfrequenzanstieg sowie über eine vasokonstriktorisch vermittelte Erhöhung des TPR der arterielle Blutdruck annähernd konstant gehalten (Heymans, 1960).

Zusammengefasst ist das Herz mitsamt dem Gefäßsystem und speziellen Regelmechanismen in seiner Funktion darauf ausgelegt, unter der permanenten Einwirkung der Gravitation die Distribution von Blut in sämtliche Körperregionen zu gewährleisten (Shen & Frishman, 2019).

## 1.8 Ziele dieser Dissertation

Wie in den vorherigen Abschnitten dargestellt, beeinflusst die Gravitation das Herz-Kreislauf-System des Menschen. Bei Aufenthalt eines Menschen im Weltraum ist die Voraussetzung der Gravitation nicht mehr gegeben. Physiologie und Funktionsweise des menschlichen Körpers sind daher nicht mehr optimal für die Umgebungsbedingungen angepasst. Veränderungen der makrozirkulatorischen hämodynamischen Parameter in der Schwerelosigkeit sind bereits in der Vergangenheit beschrieben worden (siehe Kapitel 1.1). Die Mikrozirkulation als unmittelbar gewebe- und organversorgender Abschnitt des Herz-Kreislauf-Systems ist in der Schwerelosigkeit bisher jedoch noch nicht untersucht worden. Aus diesem Grund ist die Untersuchung der Auswirkungen von Schwerelosigkeit auf das Herz-Kreislauf-System mit Augenmerk auf die Mikrozirkulation erforderlich.

Dazu wird in der vorliegenden Arbeit im ersten Schritt die Eignung der *sidestream dark field* (SDF)-Intravitalmikroskopie zur Darstellung der sublingualen Mikrozirkulation in der Mikrogravitation verifiziert. Die Erzeugung der Mikrogravitation erfolgt durch Parabelflüge. Dann sollen qualitative und quantitative Aussagen über etwaige Unterschiede zu Messungen der sublingualen Mikrozirkulation bei normaler Erdgravitation getroffen werden. Darüber hinaus soll durch kontinuierliche, nicht-invasive Messung verschiedener hämodynamischer Parameter Veränderungen der Makrozirkulation in kurzen Phasen der Mikrogravitation beurteilt werden. Dabei soll beurteilt werden, ob Veränderungen der Mikrozirkulation mit Veränderungen der Makrozirkulation korrelieren. Schließlich soll anhand zusätzlich erfasster hämorheologischer Labor-Parameter beurteilt werden, ob und inwiefern ein Korrelat dieser Veränderungen der Mikrozirkulation auch im Blut der Probanden nachweisbar ist.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Material

#### 2.1.1 Medikamente

Um das Risiko für Kinetosen während der Parabelflüge zu minimieren, erhielt jeder Proband unmittelbar vor dem Abflug das Antiemetikum Scopolamin als Injektionslösung in den Oberarm. Die Verabreichung erfolgte durch den Flugarzt der Firma Novespace. Die Dosis wurde individuell für jeden Probanden anhand dessen Größe und Gewicht und vorheriger Anamnese auf das Auftreten von Kinetosen durch den Flugarzt festgelegt.

#### 2.1.2 Verbrauchs- und sonstige Materialien

Tabelle 1 zeigt eine Auflistung der Verbrauchsmaterialien sowie die zugehörigen Herstellerangaben.

**Tabelle 1: Verbrauchs- und sonstige Materialien**

Material	Hersteller
Kodan Tinktur forte farblos	Schülke & Mayr GmbH (Norderstedt, Deutschland)
Pur-Zellin Zellstofftupfer	Paul Hartmann AG (Heidenheim, Deutschland)
medimex Venenstauer classic	medimex GmbH (Limburg, Deutschland)
BD Vacutainer Safety-Lok	Becton Dickinson (Franklin Lakes, New Jersey, USA)
BD Vacutainer Einmalhalter	Becton Dickinson (Franklin Lakes, New Jersey, USA)
Blutentnahmeröhrchen	Becton Dickinson (Franklin Lakes, New Jersey, USA)
Abwurfbehälter für gebrauchte Punktionsnadeln (Multi-Safe quick S 2500)	Sarstedt AG & Co. KG (Nümbrecht, Deutschland)
Kappen für das Microscan®-Mikroskop	MicroVision Medical (Amsterdam, Niederlande)

#### 2.1.3 Geräte

In Tabelle 2 sind die verwendeten Versuchsgeräte sowie deren Herstellerangaben aufgelistet.

**Tabelle 2: Versuchsgeräte**

Material	Hersteller
CNAP® Monitor 500 HD	CNSystems Medizintechnik GmbH (Graz, Österreich)
Microscan®-Mikroskop	MicroVision Medical (Amsterdam, Niederlande)
Microsoft Surface	Microsoft Corporation (Redmond, USA)
Welch Allyn BP	Welch Allyn (Skaneateles Falls, USA)

### 2.1.4 Software

Tabelle 3 zeigt die verwendete Software mitsamt Herstellerangaben sowie den jeweiligen Verwendungszweck.

**Tabelle 3: Verwendete Software**

Software	Verwendung	Hersteller
AVA, Version 4.3 C	Zur Aufnahme und standardisierten Auswertung der Microscan®-Videos	MicroVision Medical (Amsterdam, Niederlande)
GraphPad Prism®, Version 6	Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten und Erstellung von Graphen	Graph Pad Software, Inc. (San Diego, California, USA)
GraphPad Prism®, Version 8.4.1	Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten und Erstellung von Graphen	Graph Pad Software, Inc. (San Diego, California, USA)
Endnote X9	Literaturverwaltungsprogramm	Alfasoft GmbH (Frankfurt am Main, Deutschland)
Microsoft Office 365	Erstellung von Tabellen und Textdokumenten	Microsoft Corporation (Redmond, USA)

### 2.1.5 Probanden

Insgesamt nahmen 14 gesunde, freiwillige Probanden an der Studie teil. Davon waren acht Probanden männlich und sechs Probandinnen weiblich. Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 29,1 Jahre, im Median 29,5 Jahre. Die Probanden wurden über öffentliche Ansprache rekrutiert. Bei allen 14 Probanden wurde für die Bestimmung der hämorheologischen Parameter venöses Blut entnommen. Das Ethikvotum durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studennummer 6007R, Registrierungs-ID: 2017054297) sowie das schriftliche Einverständnis aller Probanden lagen vor Durchführung der Studie vor. Ein weiterer

Ethikantrag zu dieser Studie ist in Frankreich gestellt worden (Institut: Centre Hospitalier Universitaire de Caen, avenue de la Côte de Nâcre, in 14033 Caen CEDEX, Frankreich).

Bei zwölf der 14 Probanden wurden darüber hinaus Messungen der Makro- und Mikrozirkulation während der Parabelflüge durchgeführt.

Die maximale Probandenanzahl von  $n = 12$  Probanden für diese Messungen errechnete sich wie folgt: Eine Parabelflugkampagne (PFK) besteht aus vier Flugtagen. Pro Flugtag wurden 31 Parabeln geflogen. Die jeweils erste Parabel eines Flugtages diente der Eingewöhnung aller Flugteilnehmer. Somit resultierten pro Flugtag 30 Parabeln für die Messungen der Makro- und Mikrozirkulation an den Probanden. Aufgrund der zeitlichen Abfolge der Parabelmanöver und der festgelegten Pausenzeiten zwischen den Parabeln (vgl. Kapitel 2.2.2), war eine Messung jedes Probanden während jeweils zehn aufeinanderfolgenden Parabeln sinnvoll. Folglich fanden diese Messungen pro Flugtag bei drei Probanden statt.

#### Einschlusskriterien

- Alter > 18 Jahre
- Nachgewiesene Flugtauglichkeit (nach Vorgaben der französischen Firma Novespace durch standardisierte Flugtauglichkeitsuntersuchung durch einen zertifizierten Flugarzt)
- Lungen- und Herzkreislauf-Gesundheit
- Spontankreislauf (mit Blutdruck systolisch 90-140 mmHg und diastolisch 60-90 mmHg sowie Herzfrequenz 50-100 Schläge/min.)
- Zugänglichkeit der sublingualen Mukosa
- Unterschriebene Einwilligungserklärung

#### Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahre
- pathologische Anamnese für Herz- und / oder Lungenerkrankungen
- regelmäßige Einnahme von Medikamenten mit Ausnahme der oralen Kontrazeption
- Keine Zugänglichkeit der sublingualen Mukosa
- Keine schriftliche Einwilligungserklärung oder Rückzug der unterschriebenen Einwilligungserklärung
- Nicht akkreditierte Flugtauglichkeit

## 2.2 Versuchsaufbau

### 2.2.1 Der Parabelflug

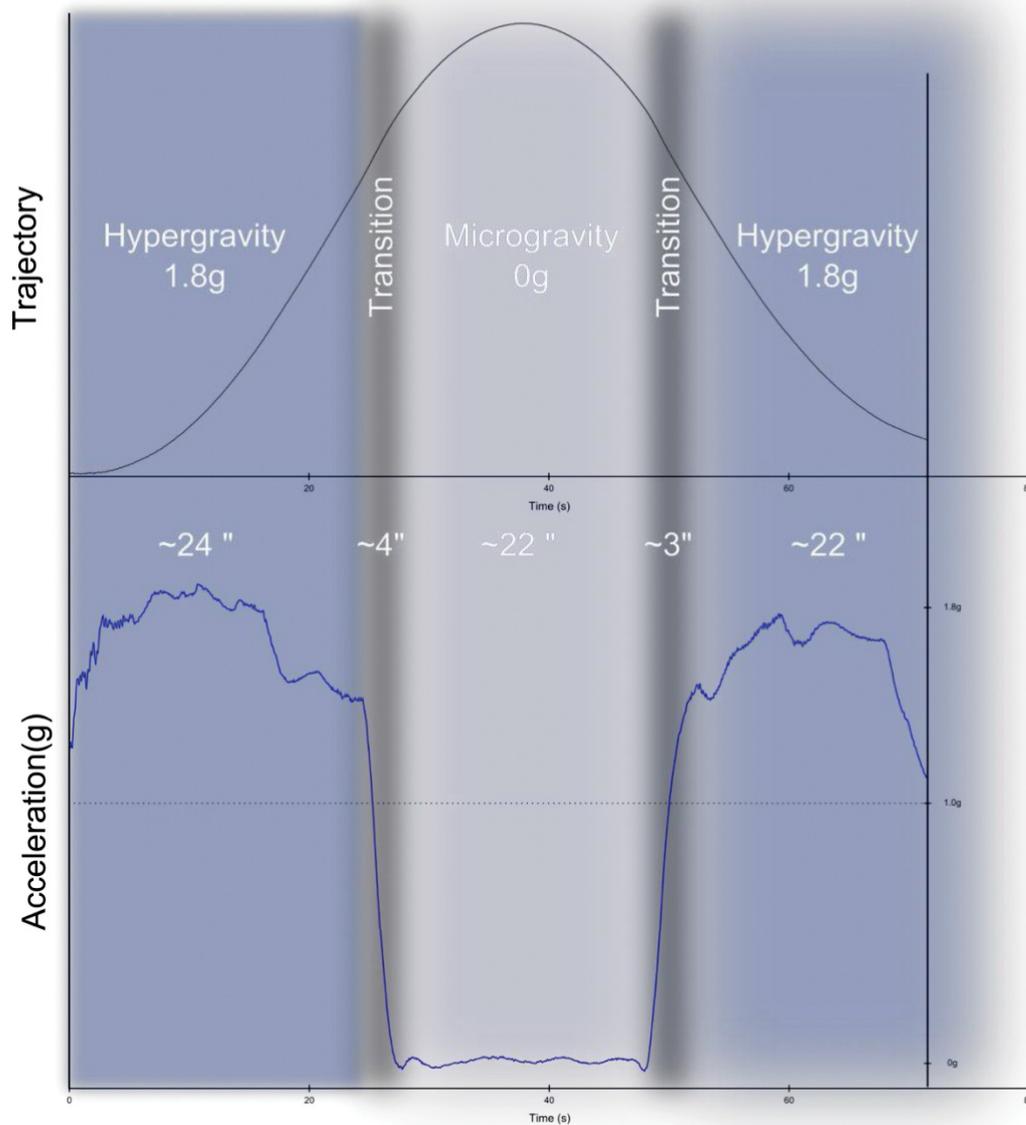
Der Parabelflug ist ein Flugmanöver mit dem Ziel der Erschaffung von freiem Fall (Shelhamer, 2016). Neben bemannten Weltraummissionen wie zum Beispiel der ISS bieten Parabelflüge die einzige flugbasierte Möglichkeit für Forschung am Menschen in der Schwerelosigkeit (Pletser et al., 2016). Der Parabelflug stellt damit ein essentielles Verfahren für das Training von Astronauten und wissenschaftliche Forschung in weltraumähnlichen Bedingungen bereit (Karmali & Shelhamer, 2008, Limper et al., 2013).

Da das Flugzeug während des Parabelfluges nach wie vor der Erdgravitation ausgesetzt ist, wird bei einem Parabelflug keine Schwerelosigkeit, sondern annähernd freier Fall erzeugt (Karmali & Shelhamer, 2008). Auch in diesen Phasen bleibt meist noch eine minimale Wirkung der Gravitation bestehen ( $10^{-2}$  bis  $10^{-3}$  g (Pletser, 2004)), sodass in diesem Zusammenhang oft der Begriff der Mikrogravitation ( $\mu$ -G) verwendet wird (Videbaek & Norsk, 1997).

Die Ursprünge des Parabelfluges entstammen dem Jahr 1950 (Haber & Haber, 1950). Bereits zu diesem Zeitpunkt beschrieben Haber und Haber, dass sich freier Fall im Gravitationsfeld der Erde nur auf kinematischem Wege realisieren lässt (Haber & Haber, 1950). Ein Körper, der sich im vertikalen Fall befindet, wird jedoch bereits nach ein bis zwei Sekunden durch den Luftwiderstand abgebremst und ist folglich nicht länger schwerelos (Haber & Haber, 1950). Daher ist es unerlässlich, den Luftwiderstand zu antagonisieren, um die Schwerelosigkeit für eine längere Dauer aufrechtzuerhalten (Haber & Haber, 1950). Seit ihrer Erfindung stellen Parabelflüge ein praktikables und im Vergleich zur bemannten Raumfahrt kostengünstiges Verfahren zur Erzeugung von Mikrogravitation in Erdnähe dar (Pletser et al., 2016). Daraus resultiert eine vergleichsweise hohe Zugänglichkeit für Forschungszwecke (Shelhamer, 2016). Darüber hinaus lassen sich bei einem Parabelflug unterschiedlichste Schwerkraftniveaus erzeugen (Haber & Haber, 1950), sodass zum Beispiel die Mond- oder Marsgravitation simuliert werden können (Pletser et al., 2012). Für Versuchsanordnungen, bei denen die Untersucher ihrem Experiment direkt beiwohnen müssen, beispielsweise um das Experiment zu steuern oder kurzfristig Veränderungen vorzunehmen, bietet der

Parabelflug eine einzigartige Versuchsumgebung für die Forschung im freien Fall (Shelhamer, 2016, Pletser et al., 2016).

Der Ablauf eines Parabelflugmanövers ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt: Das Flugzeug befindet sich zunächst im horizontalen Flug, dem sog. „*steady horizontal flight*“ (Pletser et al., 2016). Zu diesem Zeitpunkt herrscht im Inneren des Flugzeugs die normale Erdgravitation (1g). Aus dieser Position heraus beginnt das Flugzeug mit der sog. „*pull-up-Phase*“, einem Steigflug, bei dem ein maximaler Neigungswinkel von ca. 50° erreicht wird (Pletser et al., 2016). In dieser ca. 20 Sekunden andauernden Phase des Parabelmanövers herrschen im Inneren des Flugzeugs ca. 1,8g bis 2g vor (Pletser et al., 2016). Anschließend wird die Turbinenleistung schlagartig für ca. 20 Sekunden auf ein Minimum reduziert (Pletser, 2016). Während dieser Zeit ist der Schub soeben ausreichend, um den Luftwiderstand des Flugzeugs zu antagonisieren (Pletser et al., 2016). Dadurch ähnelt die Flugkurve des Flugzeugs der eines geworfenen Gegenstandes, der keinem Luftwiderstand ausgesetzt ist (Haber & Haber, 1950). Auf die Reduktion des Turbinenschubes folgt eine wenige Sekunden andauernde Transitionsphase (siehe Abbildung 1). Hier findet ein Übergang zwischen der Hypergravitation (ca. 1,8g) und der anschließenden Mikrogravitationsphase (ca.  $10^{-2}$  bzw.  $10^{-3}$  g) statt. Diese Phase des Parabelmanövers wird daher auch als „0g-Phase“ oder „*zero-g*“-Phase bezeichnet (Pletser & Kumei, 2015). Das Flugzeug geht dabei vom Steig- in einen steilen Sinkflug über (Pletser & Kumei, 2015). Dabei neigt es sich insgesamt um ca. 90° und befindet sich dann mit einer Neigung von ca. 40° im Sturzflug (Karmali & Shelhamer, 2008, Pletser et al., 2016). Durch Erhöhung der Turbinenleistung geht das Flugzeug aus einer 20 Sekunden andauernden *pull-out-Phase* in einen Horizontalflug über (Pletser et al., 2016). Im Flugzeuginneren wirkt dabei eine Beschleunigung von 1,8g bis 2g (Pletser et al., 2016). Sobald der stabile Horizontalflug wieder erreicht ist (sog. *steady flight-Phase*), herrschen im Flugzeug wieder 1g vor (Pletser et al., 2016). Die Dauer des Horizontalfluges beträgt wenige Minuten (Pletser et al., 2016). Anschließend beginnt die „*pull-up-Phase*“ der nachfolgenden Parabel (Pletser et al., 2016).



**Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Parabelmanövers und vorherrschende G-Kräfte**

Der obere Teil der Abbildung zeigt eine schematische Darstellung eines Parabelmanövers (graue Kurve). Dabei ist die Flugbahn (*Trajectory*) in Abhängigkeit der Zeit (*Time* (s)) dargestellt. Die weiße Beschriftung enthält die Parabelphasen mitsamt vorherrschender Erdbeschleunigung sowie die ungefähre Dauer der einzelnen Phasen. Auf den Horizontalflug (nicht Teil der Abbildung) folgt die erste Hypergravitationsphase (*Hypergravity*,  $1,8g$ ). Diese geht in einer kurzen Transitionsphase (*Transition*) in die Mikrogravitationsphase (*Microgravity*,  $0g$ ) über. Anschließend folgen erneut eine Transitions- (*Transition*) sowie eine Hypergravitationsphase (*Hypergravity*,  $1,8g$ ). Die blaue Kurve im unteren Teil der Abbildung stellt die korrespondierende Schwerkraft (*Acceleration*) im zeitlichen Verlauf der Parabel (*Time* (s)) dar. Nachgedruckt nach freundlichem Einverständnis von Novespace.

### 2.2.2 Ablauf der Parabelflugkampagne

Im Folgenden werden die zeitlichen Abläufe einer Parabelflugkampagne erläutert. Zusätzlich wird ein Überblick über die zeitliche Anordnung der Versuche dieser Arbeit gegeben.

Die Experimente wurden im Rahmen einer PFK in Bordeaux-Mérignac, Frankreich durchgeführt. Diese wird ein bis zwei Mal pro Jahr vom Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) organisiert. Das DLR beauftragt die französische Firma Novespace mit der Durchführung der PFK. Novespace ist die Tochtergesellschaft des französischen Zentrums für Weltraumforschung (CNES). Sie unterhält das Testflugzeug Airbus A310 „ZERO-G“ mit dem die Parabelmanöver durchgeführt werden (Pletser et al., 2016). Darüber hinaus beaufsichtigt und unterstützt Novespace die Vorbereitungen der Experimente im Vorfeld der PFKs und sorgt dadurch für einen sicheren Ablauf der Parabelflüge.

Die Dauer einer PFK beträgt zwei Wochen (Pletser et al., 2016). In der ersten Woche werden die Experimente unter Aufsicht der Novespace-Mitarbeiter auf die bevorstehenden Flugtage vorbereitet und der erforderliche Versuchsaufbau im Parabelflugzeug installiert (Pletser et al., 2016). In der zweiten Woche wird am Montagvormittag eine finale Sichtung aller Experimente an Board des A310 „ZERO-G“ durch die Firma Novespace durchgeführt, bei der die Sicherheit der Versuchsaufbauten und die jeweiligen Versuchsabläufe abschließend überprüft werden (Pletser et al., 2016). Am Montagnachmittag wird die finale Sicherheitsunterweisung durch die Firma Novespace durchgeführt. Die Flugteilnehmer werden dabei abschließend über die geplanten Parabelflugmanöver, Sicherheitshinweise sowie die verbalen Kommandos in der Flugzeugkabine aufgeklärt (Pletser et al., 2016). Die Tage Dienstag bis Freitag werden als „Flugtage“ bezeichnet (Pletser et al., 2016). Dabei werden jeweils 31 Parabelmanöver geflogen (Pletser et al., 2016).

Die Untersuchungen und Messungen wurden entsprechend der Darstellung in Tabelle 4 in der zweiten Woche der PFK durchgeführt. Zu Beginn jedes Flugtages erfolgte die venöse Blutentnahme bei den Probanden zwischen acht und neun Uhr morgens. Alle Blutentnahmen wurden am Boden in den Räumlichkeiten der Firma Novespace durchgeführt. Anschließend wurde den Flugteilnehmern durch den Flugarzt der Fa. Novespace das Antiemetikum Scopolamin als Injektionslösung in den Oberarm verabreicht. Während der Parabelflüge wurden bei insgesamt zwölf Probanden

Messungen der Makro- (siehe 2.2.4) und Mikro-zirkulation (siehe 2.2.6) durchgeführt. Pro Flugtag fanden diese Messungen bei drei Probanden statt.

**Tabelle 4: Zeitplan der zweiten Woche der Parabelflugkampagne**

Uhrzeit	Montag (05.03.)	Dienstag (06.03.)	Mittwoch (07.03.)	Donnerstag (08.03.)	Freitag (09.03.)	Samstag (10.03.)
8:00-9:00	Finale Sichtung der Experimente	BE (BL) +SC	BE (BL, t3 von Flugtag 1) +SC	BE (BL, t3 von Flugtag 2) +SC	BE (BL, t3 von Flugtag 3) +SC	BE (t3 von Flugtag 4)
9:00-12:00		PF: MS- und CNAP®- Messungen	PF: MS- und CNAP®- Messungen	PF: MS- und CNAP®- Messungen	PF: MS- und CNAP®- Messungen	
12:00-13:00		BE (t2)	BE (t2)	BE (t2)	BE (t2)	
14:00-14:30	Sicherheits- unterweisung					

**Legende**

BE: Blutentnahme

BL: Baseline

SC: Scopolamingabe

PF: Parabelflug

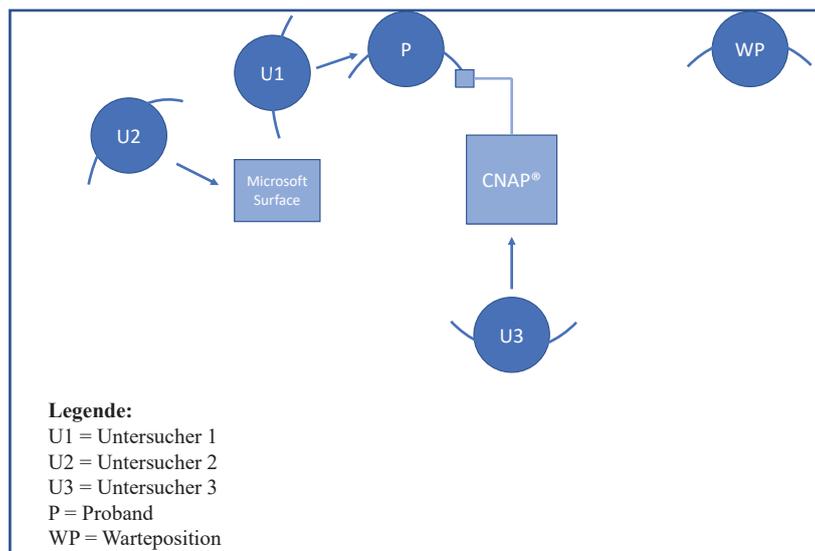
MS: Microscan®

Von den 31 Parabeln eines Flugtages diente die jeweils erste Parabel als Eingewöhnung für die Flugteilnehmer. Anschließend wurden jeweils fünf Parabeln nacheinander absolviert, mit jeweils ca. zwei Minuten Pause zwischen den Parabeln. Nach jeweils fünf Parabeln erfolgte eine fünfminütige Pause, während der sich das Flugzeug dauerhaft im Horizontalflug (1g) befand (Pletser et al., 2016). In dieser Zeit fanden folglich keine Parabelmanöver statt. Nach insgesamt 15 absolvierten Parabeln erfolgte eine zehnminütige Pause. Währenddessen befand sich das Flugzeug dauerhaft im Horizontalflug (1g). Die Flugdauer eines Flugtages betrug ca. zweieinhalb bis drei Stunden (Pletser et al., 2016). Während der Flüge war sowohl technisches Fachpersonal als auch ein Flugarzt der Firma Novespace an Board des A310 „ZERO-G“ (Pletser et al., 2016).

### 2.2.3 Die Versuchsanordnung im Flugzeug

Im Folgenden wird die räumliche Anordnung der Versuche im Parabelflugzeug erläutert. Darüber hinaus werden an dieser Stelle die allgemeinen Abläufe der Messungen mittels Microscan®-Mikroskop und CNAP®-Monitor beschrieben.

Der Versuchsaufbau im Parabelflugzeug ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Untersucher 1 führte die Darstellung der Mikrozirkulation mittels Microscan®-Intravitalmikroskop an der Sublingualschleimhaut des Probanden durch. Hierfür war das Mikroskop durch ein USB-Kabel mit einem Tablet (Microsoft-Surface) verbunden. Auf diese Weise wurde das durch die Microscan®-Kamera erzeugte Bild der Mikrozirkulation simultan auf das Tablet übertragen. Anschließend wurden kurze Videosequenzen der Mikrozirkulation vom Tablet aufgezeichnet. Um die Videoaufzeichnung zu starten, betätigte Untersucher 2 das Feld „capture“ auf dem Microsoft-Tablet. Gleichzeitig wurden kontinuierlich und nicht-invasiv hämodynamische Parameter des Probanden durch den CNAP®-Monitor erfasst. Hierfür war der Proband über eine Fingermanschette am linken Zeige- und Mittelfinger mit dem CNAP®-Monitor verbunden. Untersucher 3 bediente während des Fluges den CNAP®-Monitor. Ein weiterer Proband befand sich in Warteposition.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus im Parabelflugzeug A310 „ZERO-G“**

Untersucher 1 positionierte das Microscan®-Mikroskop zur Messung der sublingualen Mikrozirkulation im Mund des Probanden. Um die Videoaufnahme des Mikroskops zu starten, betätigte Untersucher 2 das Feld „capture“ auf dem Microsoft-Tablet. Zur Erfassung hämodynamischer Parameter war der Proband gleichzeitig über einen Fingerclip an den CNAP®-Monitor angeschlossen. Untersucher 3 bediente den CNAP® und nahm über die Bedienoberfläche des Monitors Markierungen der Parabelphasen vor. Ein weiterer Proband befand sich in Warteposition. Quelle: eigenes Design erstellt mit PowerPoint.

Die Abläufe im Parabelflugzeug erfolgten nach einem definierten Schema: Pro Flugtag wurden Microscan®- bzw. CNAP®-Messungen nacheinander bei drei Probanden während jeweils zehn aufeinanderfolgenden Parabeln durchgeführt. Davon befand sich der Proband während der ersten fünf Parabeln in sitzender Position und während der übrigen fünf Parabeln in Rückenlage. Nach zehn Parabeln wurden die Positionen von Proband, Warteposition und Untersucher 2 getauscht. Der Proband, der sich auf der Warteposition befand, wechselte auf die Position von Untersucher 2 und betätigte während der nächsten zehn Parabeln das Feld „capture“ auf dem Tablet. Untersucher 2 begab sich auf die Position des zu messenden Probanden und der soeben gemessene Proband nahm die Warteposition ein.

Im Sitzen war der Proband mit dem Rücken an die Innenwand der Flugzeugkabine angelehnt. Der Oberkörper befand sich in aufrechter Position. Die Beine waren nach vorne ausgestreckt. Die rechte Hand des Probanden, an dem die CNAP®-Fingermanschette angelegt war, wurde dabei auf Herzhöhe vor der Brust gehalten. Während der fünfminütigen Pause nach fünf Parabeln erfolgte ein Wechsel der Körperposition des Probanden vom Sitzen in Rückenlage. In dieser Position waren die Arme des Probanden seitlich am Körper angelegt, die Beine wurden lang ausgestreckt. Nach der Messung während fünf Parabeln in dieser liegenden Position wurde ein Probandenwechsel vollzogen und der nächste Proband in gleicher Weise gemessen. Damit es in Phasen der Mikrogravitation nicht zu unkontrolliertem Umherschweben bzw. zu Positionsänderungen von Untersucher und Probanden kommt, waren alle Personen während der Messungen durch jeweils zwei Sicherheitsgurte am Boden der Flugzeugkabine festgeschnallt: Ein Sicherheitsgurt befand sich in Beckenregion, ein weiterer oberhalb der Knöchel am Unterschenkel.

#### 2.2.4 Messung der Hämodynamik mittels CNAP®-Monitor

Während der Parabelflüge wurden makrozirkulatorisch-hämodynamische Parameter bei den Probanden erfasst. Hierfür wurde ein CNAP®-Monitor verwendet. Im Folgenden werden dessen Funktionsweise sowie der Messablauf im Parabelflugzeug beschrieben.

Der CNAP®-Monitor (*continuous-non-invasive-arterial-pressure*) ist ein medizinisches Messinstrument zur kontinuierlichen, nicht-invasiven Ableitung verschiedener Herz-Kreislauf-Parameter (vgl. Fortin et al., 2013). Der Monitor ist bereits in mehreren klinischen Studien auf seine Reliabilität getestet worden (Ilies et al., 2012, Smolle et al.,

2015, Wagner et al., 2014). Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die vom CNAP® gemessenen hämodynamischen Parameter. Zur Messung wird der Proband über eine Fingermanschette an den CNAP®-Monitor angeschlossen (siehe Abbildung 3). Diese Manschette besteht aus zwei unabhängigen Sensoren, von denen jeweils einer an Zeige- bzw. Mittelfinger lokalisiert ist. Bei einer Messung ist nur einer dieser beiden Sensoren aktiv. Die Messung findet folglich entweder am Zeige- oder am Mittelfinger statt. Durch die doppeläufige Fingermanschette wird bei längeren Messintervallen ein Wechsel zwischen diesen beiden Fingern ermöglicht.

Der Fingersensor besteht aus einer aufblasbaren Manschette, die ringförmig am Finger anliegt. Diese wird durch den CNAP®-Monitor automatisch mit Luft gefüllt, wodurch von außen Druck auf den Finger ausgeübt wird. Dieser Druck wirkt auf die Gefäßwand der Fingerarterie. Auf diese Weise wird der Gefäßinnendruck (der Blutdruck) durch den Druck der Manschette antagonisiert. Der Manschettendruck, der seitens des CNAP®-Monitors nötig ist um dem intraarteriellen Druck entgegenzuwirken, ohne dass dadurch eine Kompression der Arterie erfolgt, entspricht dem arteriellen Blutdruck (vgl. Wagner et al., 2016). Dieses Prinzip wird als „Gefäßwand-Entladungs-Technik“ (engl.: *vascular-unloading-technique*) bezeichnet (Wagner et al., 2014). Über infrarotes Licht wird zudem der Blutfluss im Finger des Probanden erfasst.

**Tabelle 5: Auflistung der Messparameter des CNAP®-Monitors**

Parameter	Abkürzung	Einheit
Systolischer arterieller Blutdruck		mmHg
Mittlerer arterieller Blutdruck		mmHg
Diastolischer arterieller Blutdruck		mmHg
Herzfrequenz	HF	Schläge/min
Herzminutenvolumen	CO	l/min
Herzindex	CI	l/min/m <sup>2</sup>
Schlagvolumen	SV	ml
Schlagindex	SI	ml/m <sup>2</sup>
Totaler peripherer Widerstand	TPR	dyn*s/cm <sup>5</sup>
Totaler peripherer Widerstand Index	TPR-I	dyn*s*m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup>
Pulsdruckvariation	PPV	%
Schlagvolumenvariation	SVV	%

Zuerst nahm der Proband seinen Platz neben Untersucher 1 ein. Anschließend legte Untersucher 3 dem Probanden die Fingermanschette an und trug die biometrischen Daten (Größe, Gewicht, Alter) des Probanden manuell über die Bedienoberfläche in den CNAP®-Monitor ein. Nun erfolgte durch ein externes Blutdruckmessgerät (Welch-Allyn BP) eine einmalige, manuelle, nicht-invasive Messung des arteriellen Blutdrucks am Oberarm des Probanden. Dieser Wert wurde ebenfalls durch Untersucher 3 manuell in den CNAP® eingegeben. Auf diese Weise wurde dem CNAP® ein aktueller Referenzwert für den Blutdruck des Probanden zugeführt und der CNAP® dadurch kalibriert. Von diesem Zeitpunkt an erfasste der CNAP®-Monitor selbstständig und kontinuierlich die in Tabelle 5 aufgelisteten Herz-Kreislauf-Parameter des Probanden. Je Herzschlag des Probanden wurde ein Messwert für jeden erfassten Parameter aufgezeichnet. Während der Messungen war an der Rückseite des CNAP®-Monitors ein USB-Datenträger eingesteckt. Das gesamte Messintervall wurde nach Abschluss der Messung in vollem zeitlichem Umfang automatisch darauf gespeichert. Aufgrund der relativ kurzen Dauer der Messintervalle (max. ca. 45 Minuten) und zur Vermeidung von Messunterbrechungen während des Parabelfluges, wurde bei dieser Studie kein Fingerwechsel durchgeführt. Die Messung fand bei allen Probanden ausschließlich am Zeigefinger statt. Die Manschette am Mittelfinger hatte somit für diese Arbeit keine Relevanz.



### Abbildung 3: CNAP®-Monitor mit Fingermanschette an Zeige- und Mittelfinger

Die Abbildung zeigt die Platzierung der Fingermanschette an Zeige- und Mittelfinger sowie den CNAP®-Monitor. Über eine Klettverschlussmanschette ist der Fingersensor am Handgelenk des Probanden befestigt. Auf dem Bildschirm des CNAP®-Monitors sind die aktuellen Werte der hämodynamischen Parameter des Probanden ablesbar. Nachgedruckt nach freundlichem Einverständnis von CNSystems Medizintechnik GmbH.

Während der Parabelflüge wurde durch den Piloten des Flugzeugs anhand akustischer Kabinendurchsagen die jeweilige Parabelphase angekündigt. Anhand dieser Kommandos wurden durch Untersucher 3 definierte Markierungen in das Messintervall des CNAP®-Monitors eingefügt. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die verschiedenen Markierungen im CNAP® sowie deren Bedeutungen. Diese Markierungen ermöglichten bei der Datenauswertung eine Zuordnung der CNAP-Messwerte zu den jeweiligen Flugphasen und den entsprechend vorherrschenden g-Kräften.

**Tabelle 6: Übersicht über Markierungen im CNAP®-Monitor und akustische Kabinenkommandos**

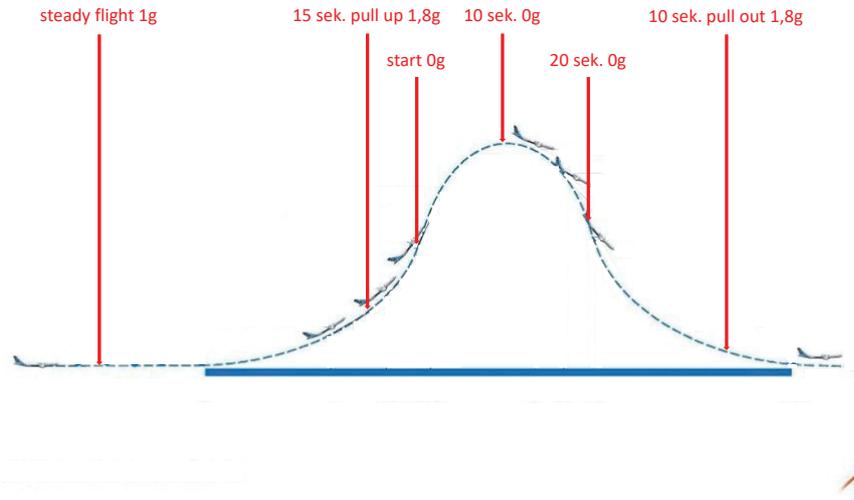
Name der Markierung im CNAP®	Erklärung	akustisches Kommando in der Flugzeugkabine
STEADY FLIGHT ENDE	ca. 60 sek. vor Ende des stabilen Horizontalfluges	„one minute“ (before pull-up)
START-0G	Beginn der Mikrogravitation	„injection“
ENDE-0G	Ende der Mikrogravitation und Beginn der Hypergravitation (1,8g)	„pull-out“
STEADY FLIGHT 1G START	Beginn stabiler Horizontalflug	„steady flight“

### 2.2.5 Bestimmung definierter Zeitpunkte für Auswahl der CNAP®-Messwerte

Für die Auswertung der CNAP®-Daten wurden sechs einheitliche Messzeitpunkte definiert. Diese stellen die Grundlage für die Auswahl der nachfolgend verwendeten Einzelmesswerte dar, die im Anschluss an die Parabelflüge stattgefunden hat. Im Folgenden soll die Definition dieser Zeitpunkte erläutert werden.

Wie bereits in Kapitel 2.2.4 dargestellt, wurde bei den Probanden eine kontinuierliche Messung hämodynamischen durchgeführt. Für die statistische Auswertung dieser Daten sollten daraus repräsentative Einzelmesswerte isoliert werden. Hierfür wurden sechs einheitliche Zeitpunkte definiert (siehe Abbildung 4, rote Pfeile). Im Nachgang an die Parabelflüge wurde je Parabelmanöver ein Messwert für jeden Parameter zu diesen sechs Zeitpunkten abgelesen.

Der Zeitpunkt „steady flight 1g“ befindet sich 70 Sekunden vor der Markierung „START 0G“ im CNAP®-Monitor (vgl. Tabelle 6). Die Messwerte dieses Zeitpunktes sind somit während des stabilen Horizontalfluges (1g) aufgezeichnet worden. Der Zeitpunkt „15 sek. pull up 1,8g“ befindet sich zehn Sekunden vor der Markierung „START 0G“. Bei diesem Zeitpunkt befindet sich das Flugzeug bereits ca. 15 Sekunden lang in der Hypergravitation (1,8g). Für „start 0g“ wurde der erste Messwert nach der Markierung „START 0G“ (siehe Tabelle 6) verwendet. Für die Zeitpunkte „10 sek. 0g“ bzw. „20 sek. 0g“, jeweils der Messwert, der zehn bzw. 20 Sekunden nach der Markierung „START 0G“ vom CNAP® gemessen wurde. Beim Zeitpunkt „10 sek. pull out 1,8 g“ wurde jeweils der Messwert abgelesen, der zehn Sekunden nach der Markierung „ENDE 0G“ (siehe Tabelle 6) aufgezeichnet wurde.



#### Abbildung 4: Übersicht der Messzeitpunkte zur CNAP®-Datenauswertung

Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung eines Parabelmanövers. Die roten Pfeile zeigen die sechs Zeitpunkte an, die im Rahmen der CNAP®-Datenauswertung anhand der in Tabelle 6 aufgelisteten Markierungen im CNAP®-Monitor definiert wurden. Bei jedem dieser Zeitpunkte wurde ein einzelner Messwert pro Parameter abgelesen. Auf diese Weise wurden für die statistische Auswertung der CNAP®-Daten für jeden gemessenen Parameter pro Parabel sechs Messwerte erfasst. Quelle: Modifiziert nach Novespace.

#### 2.2.6 Messung der sublingualen Mikrozirkulation mittels Intravitalmikroskop

In diesem Kapitel soll die Funktionsweise des verwendeten Intravitalmikroskops erläutert werden. Anschließend werden Ablauf bzw. Auswertung der Microscan®-Messungen dargestellt.

Zur Darstellung der sublingualen Mikrozirkulation wurde ein Microscan®-Mikroskop der niederländischen Firma MicroVision Medical verwendet. Dies ist eine handgeführte Mikroskop-Kamera, die unter Verwendung der SDF-Technologie eine *in-vivo*-Darstellung der sublingualen Gefäße auf Ebene der Mikrozirkulation ermöglicht. An der Spitze des Mikroskops befinden sich sechs ringförmig angeordnete lichtemittierende Dioden (LEDs) (Goedhart et al., 2007). Diese erzeugen stroboskopisches Licht mit einer Wellenlänge von ca. 540 nm (Goedhart et al., 2007, Microvisionmedical, 2014). Diese Wellenlänge korrespondiert mit dem Absorptionsspektrum von Oxy- und Desoxyhämoglobin (Zijlstra et al., 1991). Im Zentrum der LEDs befindet sich die Kameralinse, die eine fünffache Vergrößerung

erzeugt (Goedhart et al., 2007, Microvisionmedical, 2014). Daraus resultiert die Darstellung der Erythrozyten als dunkle, sich bewegende, rundliche Strukturen vor weiß-grauem Hintergrund (Goedhart et al., 2007). Durch die stroboskopisch blinkenden LEDs wird die Belichtungszeit reduziert (Goedhart et al., 2007). Dies ermöglicht eine erhöhte Darstellungsschärfe der Erythrozyten (Goedhart et al., 2007). Gleichzeitig wird dadurch eine artifizielle Bildinstabilität reduziert (Goedhart et al., 2007). Insgesamt wird eine Auflösung von 1,2 Megapixel (1280x960 Pixel) erreicht (Microvisionmedical, 2014). Der Kamerafokus lässt sich manuell über einen Drehregler am oberen Ende des Intravitalmikroskops anpassen. Über einen USB-Zugang am oberen Ende des Microscan®-Mikroskops wird die Kamera mit dem Microsoft-Tablet verbunden. Die Spitze des Microscan®-Mikroskops wird aus Hygienegründen mit einer sterilen, durchsichtigen Kappe überzogen und dann im Mund des Probanden unter der Zunge positioniert. Das von der Kamera aufgenommene Bild der sublingualen Mikrozirkulation wird simultan via USB-Verbindung auf das Microsoft-Tablet projiziert. Die Güte des aktuell aufgenommen Bildes wird unmittelbar von der „Automated Vascular Analysis (AVA)-Software“ überprüft: Hierfür befinden sich in der Oberfläche der AVA-Software drei Kontrollfelder, die automatisch den Fokus, die Bildstabilität und die Belichtung des aktuellen Bildes überprüfen und bewerten. Erfüllt der aktuelle Wert einer dieser drei Parameter nicht die Vorgaben, wird eine Bildaufnahme von der Software blockiert. Das jeweilige Kontrollfeld des mangelhaft erfüllten Gütekriteriums leuchtet rot. Erst wenn diese drei Kriterien gleichzeitig erfüllt sind, kann die Videoaufnahme durch einen Klick auf das Feld „capture“ auf dem Microsoft-Tablet gestartet werden. Die Videoaufnahme endet nach einer vorher festgelegten Videodauer automatisch. Anschließend wird das Video automatisch lokal auf dem Microsoft-Tablet gespeichert und eine weitere Videoaufnahme kann erfolgen.

Die Videoaufnahmen der sublingualen Mikrozirkulation erfolgten ausschließlich in 1g- und 0g-Phasen. Dabei öffnete der Proband seinen Mund und hob die Zunge an. Zudem erfolgte eine Kopfdrehung des Probanden um ca. 45° nach rechts, sodass sein Gesicht Untersucher 1 zugewandt war und dieser den Sublingualbereich des Probanden besser einsehen konnte. Anschließend führte der Untersucher 1 das Intravitalmikroskop in den Mund des Probanden ein und setzte die Spitze des Mikroskops lateral des Zungenbändchens auf der Sublingualschleimhaut auf. Sobald die oben beschriebenen drei Qualitätskriterien der AVA-Software erfüllt waren, wurden so viele Videos wie möglich bis zum Ende des Horizontalfluges bzw. der Mikrogravitationsphase akquiriert.

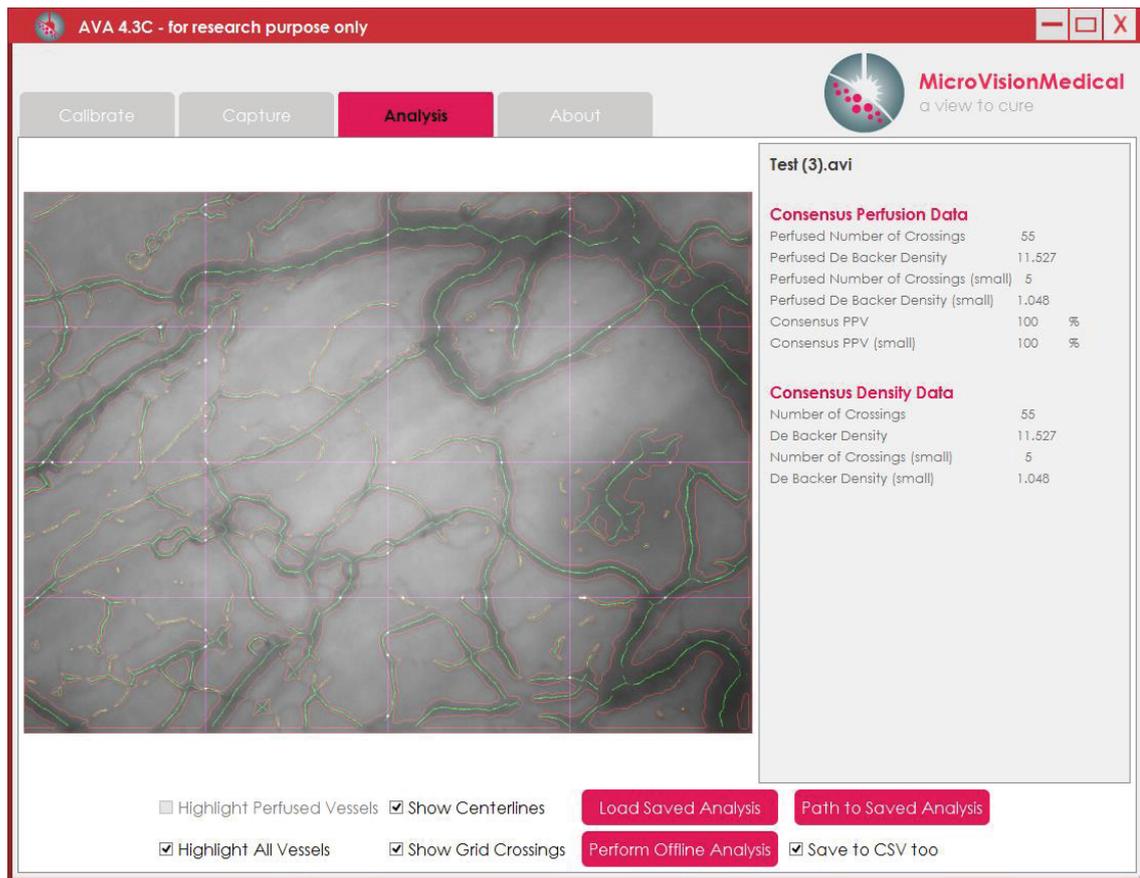
Die Dauer der Microscan®-Videos betrug jeweils ca. eine Sekunde, da sich längere Videosequenzen in den kurzen Phasen der Mikrogravitation als nicht praktikabel erwiesen haben. Kurz vor Ende der jeweiligen Flugphase entfernte der Untersucher das Mikroskop aus dem Mund des Probanden, damit beide während der nachfolgenden Hypergravitationsphase eine ruhige Kopfposition einnehmen konnten.



**Abbildung 5: Microscan®-Mikroskop und Oberfläche der AVA-Software**

Die Abbildung zeigt das Microscan®-Mikroskop der Firma Microvision Medical, das durch eine USB-Verbindung an ein Tablet angeschlossen ist (Beispielbild). Auf dem Tablet ist die AVA-Software nach abgeschlossener Analyse eines Microscan®-Videos zu sehen. Ein solches Mikroskop wurde für die Messungen der sublingualen Mikrozirkulation verwendet. Hierfür wurde die Spitze der Mikroskop-Kamera auf die Sublingualschleimhaut der Probanden lateral des Zungenbändchens aufgesetzt. Am hinteren Ende der Kamera befindet sich der Drehregler zur Einstellung des Kamerafokusses. Nachgedruckt nach freundlichem Einverständnis von Microvision Medical.

Die Auswertung der Microscan®-Videos erfolgte im Anschluss an die Parabelflüge. Verwendet wurde hierfür die AVA-Software (siehe Abbildung 6). Diese Software ist von Microvision Medical speziell für die Aufnahme und Analyse der Microscan®-Videos entwickelt worden.



**Abbildung 6: Bildschirmfoto der AVA-Software nach abgeschlossener Analyse eines Microscan®-Videos.**

Im Zentrum des Bildschirmfotos ist ein Ausschnitt aus einem analysierten Microscan®-Video abgebildet (Beispielbild). Jeweils drei gleich weit voneinander entfernte horizontale und vertikale Linien wurden durch die AVA-Software in den Bildausschnitt eingefügt. Anhand dieser Gitterlinien wird der TVD- bzw. PVD-Wert berechnet. Die entsprechenden Schnittpunkte der mikrozirkulatorischen Blutgefäße mit den Gitterlinien sind durch die weißen Punkte hervorgehoben. Am rechten Bildrand des Bildschirmfotos sind die von der AVA-Software für das analysierte Video ermittelten Werte der mikrozirkulatorischen Parameter aufgelistet. Diese sind in die zwei Hauptkategorien „Perfusion“ und „Gefäßdichte“ eingeteilt. Nachgedruckt nach freundlichem Einverständnis von Microvision Medical.

Die AVA-Software führt eine offline-Analyse des entsprechenden Microscan®-Videos durch. Dabei werden objektiv und standardisiert Parameter zur Bewertung der Gefäßdichte und der Gefäßperfusion in der Mikrozirkulation bestimmt (siehe Abbildung 6). Diese Parameter sind im Folgenden detailliert erläutert.

Parameter zur Beurteilung der Gefäßdichte in der Mikrozirkulation:

*Number of crossings* (NC):

Dieser Parameter zeigt die absolute Anzahl der Blutgefäßkreuzungen im jeweiligen Video.

*Total vessel density* (TVD):

Dieser Parameter wurde von De Backer et al. (2002) entwickelt und wird daher auch als „De Backer Density“ oder „De Backer Score“ bezeichnet (De Backer et al., 2007). Er gibt Auskunft über die Dichte der mikrozirkulatorischen Blutgefäße im jeweiligen Microscan®-Video. Zur Bestimmung dieses Parameters werden bei der Analyse eines Videos durch die AVA-Software jeweils drei äquidistante horizontale und vertikale Linien in das Bild der Mikrozirkulation eingezeichnet (siehe Abbildung 6) (De Backer et al., 2007). Durch diese Gitterlinien wird das Bild in gleichgroße Rechtecke aufgeteilt. Zur Bestimmung der Gefäßdichte erfasst die AVA-Software die Anzahl der Kreuzungen zwischen Blutgefäßen der Mikrozirkulation und den Gitterlinien im Bildausschnitt. Die Anzahl dieser Kreuzungen wird anschließend durch die Gesamtlänge der eingezeichneten Gitterlinien dividiert (De Backer et al., 2002). Der TVD-Wert beruht folglich auf der Annahme, dass die Dichte der Blutgefäße im Microscan®-Video proportional zur Anzahl der Kreuzungen von Blutgefäßen mit den Gitterlinien ist (De Backer et al., 2007).

Parameter zur Beurteilung der Gefäßperfusion in der Mikrozirkulation:

*Perfused number of crossings* (PNC): Der Wert dieses Parameters zeigt die Anzahl der perfundierten Gefäßkreuzungen im Microscan®-Video. Es werden somit nicht alle Gefäßkreuzungen im Sichtfeld mit einbezogen, sondern lediglich diejenigen, die zum Zeitpunkt der Videoaufnahme von der AVA-Software als perfundiert registriert werden.

*Perfused vessel density* (PVD): Dieser Parameter entspricht einem TVD-Wert, bei dem jedoch ausschließlich perfundierte Gefäße von der AVA-Software mit einbezogen werden. Er wird deshalb auch als „*perfused De Backer Density*“ bezeichnet. Laut De Backer et al. (2007) wird der PVD wie folgt berechnet:

$$PVD = TVD * PPV$$

*Perfused proportion of vessels* (PPV [%]): Dieser Wert setzt die Anzahl perfundierter Blutgefäße ins Verhältnis aller sichtbaren Blutgefäße in einem Video. Der PPV wird laut De Backer et al. (2007) wie folgt berechnet:

$$PPV[\%] = \frac{100 \times (n_{BgV} - n_{BgeBf})}{n_{BgV}}$$

n = Anzahl, Index BgV = Blutgefäße im Video, Index BgeBf = Blutgefäße im Video mit eingeschränktem oder aufgehobenem Blutfluss

### 2.2.7 Erfassung hämorheologischer Parameter mittels venöser Blutentnahme

Zur Beurteilung von Veränderungen hämorheologischer Parameter nach Aufenthalt in der Mikrogravitation wurde allen 14 Probanden venöses Blut entnommen. Bei jedem Probanden erfolgten drei Blutentnahmen zu definierten Zeitpunkten (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Zeitpunkte der venösen Blutentnahmen**

Name des Abnahmezeitpunktes	Erklärung
Baseline	Eine Stunde vor dem Parabelflug zwischen 7 u. 8 Uhr morgens
t2	Innerhalb von 60 Minuten nach Ende des Parabelflugs
t3	24 Stunden nach der Baseline-Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte zu allen drei Zeitpunkten bei allen Probanden nach demselben Ablauf: Nach kurzer venöser Stauung wurde Blut durch Venenpunktion in der Armbeuge entnommen. Anschließend wurden die Proben zur Analyse in ein Labor verbracht (EXALAB, Mérignac, Frankreich). Es wurden die in Tabelle 8 aufgelisteten Blutröhrchen (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey, USA) verwendet.

**Tabelle 8: Auflistung verwendete Blutröhrchen**

Blut-röhrchen	Ref.-Nr.	Abmessungen (mm)	Blutvolumen/Röhrchen (ml)
EDTA	368861	75x13	4
SST	367957	75x13	3,5
SST	367955	100x13	5
Lithium-Heparin	368884	75x13	4
Natrium-Citrat	3683048	75x13	2,7

**Legende**

Ref.-Nr.: Referenznummer des Herstellers

Bei jedem Blutentnahmezeitpunkt wurden pro Proband 31 Blutparameter bestimmt, die in dieser Arbeit aus Gründen der Übersicht in die Kategorien Hämatologie (9 Parameter, Tabelle 9), Hämostase (2 Parameter, Tabelle 10), klinische Chemie (17 Parameter, Tabelle 11) sowie Hormonologie (3 Parameter, Tabelle 12) eingeteilt werden.

**Tabelle 9: Auflistung erfasster Blutparameter - Hämatologie**

Parameter	Einheit
Leukozyten	G/l
Hämoglobin	g/dl
Hämatokrit	%
Neutrophile Granulozyten	% (an allen Leukozyten)
Eosinophile Granulozyten	% (an allen Leukozyten)
Basophile Granulozyten	%
Lymphozyten	%
Monozyten	%
Thrombozyten	g/l

**Tabelle 10: Auflistung erfasster Blutparameter - Hämostase**

Parameter	Einheit
Fibrinogen	g/l
D-Dimere	ng/ml

**Tabelle 11: Auflistung erfasster Blutparameter - klinische Chemie**

Parameter	Einheit
Natrium	mmol/l
Kalium	mmol/l
Chlorid	mmol/l
<i>Base excess</i>	mmol/l
Kreatinin	μmol/l
Glomeruläre Filtrationsrate	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Blutzucker	g/l
Calcium	mmol/l
Phosphat	mmol/l
Magnesium	mmol/l
C-reaktives Protein	mg/l
<i>Brain natriuretic peptide</i>	pg/ml
Laktatdehydrogenase	UI/l
Kreatinkinase	U/l
Troponin I	ng/l
Myoglobin	μg/l
Laktat	mmol/l

**Tabelle 12: Auflistung erfasster Blutparameter - Hormonologie**

Parameter	Einheit
Insulin	pmol/l
Cortisol	nmol/l
Adrenocorticotropes Hormon	pmol/l

### 2.3 Statistik

Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgten mit der Statistik-Software GraphPad Prism Version 6 bzw. Version 8.4.1 (*Graph Pad Software, Inc. San Diego, USA*). Aufgrund der maximalen Probandenanzahl von  $n = 14$  für die Erfassung hämorheologischer Parameter sowie  $n = 12$  für die Messungen der Makro- und Mikrozirkulation wurde keine Gaußsche Normalverteilung für die Studienpopulation angenommen.

Zur statistischen Auswertung der Microscan®-Daten wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Hierbei wurden Paarvergleiche zwischen Messungen in normaler Gravitation (stabiler Horizontalflug) und Messungen in Mikrogravitation jeweils in sitzender und liegender Körperposition vorgenommen. Zur Auswertung der hämorrheologischen sowie hämodynamischen Parameter erfolgte ein Vergleich von drei bzw. sechs Zeitpunkten. Hierfür wurde in beiden Fällen zur Varianzanalyse (one-way ANOVA) der Friedman-Test durchgeführt. Anschließend erfolgte in beiden Fällen zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den Gruppen Dunn's multiple comparison-Test als post-hoc-Analyse. Bei allen drei statistischen Verfahren wurden die Ergebnisse als signifikant gewertet, wenn der P-Wert weniger als 0,05 betrug. Zur Darstellung der Ergebnisse aus den Messungen der Mikrozirkulation wurde eine Punktwolke mit Mittelwert (MW) und  $\pm$  Standardabweichungen (SD) verwendet. Die Ergebnisse der hämodynamischen Messungen in der Makrozirkulation wurden als Box-Whisker-Plot mit 10. bis 90. Perzentile dargestellt. Die Absolutwerte der hämorrheologischen Parameter wurden graphisch dargestellt.

### 3. Ergebnisse

Die Messungen der Makro- und Mikrozirkulation wurden an zwölf Probanden durchgeführt (vgl. Kapitel 2.1.5). In Tabelle 13 sind die Charakteristika dieser Probanden in absoluter Anzahl bzw. als Median mit Interquartilsabstand (IQA) dargestellt (vgl. Bimpong-Buta et al., 2020). Bei diesen zwölf sowie bei zwei weiteren Probanden wurden darüber hinaus hämorheologische Parameter bestimmt (vgl. Kapitel 2.1.5). Die Charakteristika der Studienpopulation für die Untersuchung hämorheologischer Parameter sind ebenfalls in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13: Charakteristika der Studienpopulation für Messungen der Makro- und Mikrozirkulation**

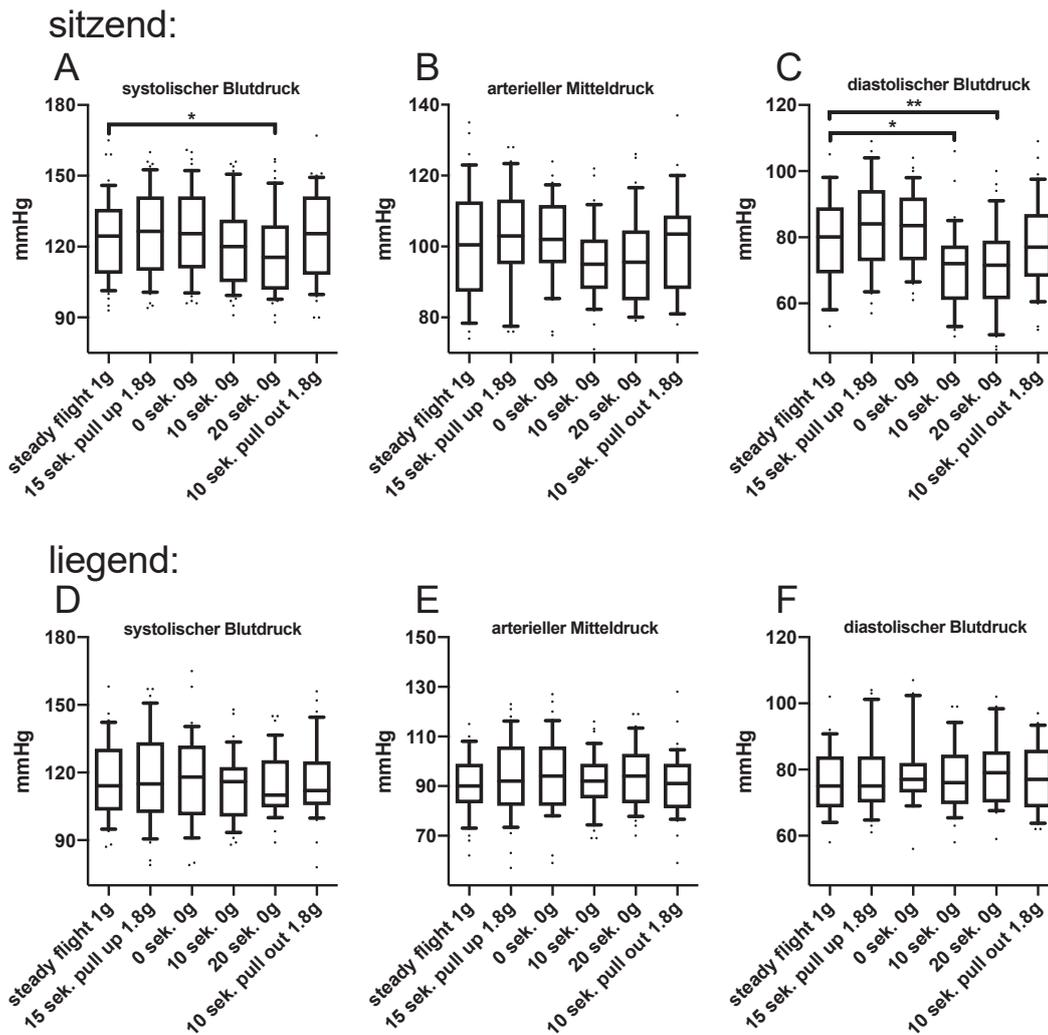
	<b>Studienpopulation für Messungen von Makro- und Mikrozirkulation</b>	<b>Studienpopulation der hämorheologischen Parameter</b>
Anzahl Probanden	12	14
Geschlecht	7 männlich, 5 weiblich	8 männlich, 6 weiblich
Alter	29 Jahre [23; 31]	29,5 Jahre [24; 31]
Größe	1,77 m [1,71; 1,90]	1,78 m [1,72; 1,87]
Gewicht	80 kg [62; 90]	80 kg [66; 86]
BMI	24,5 kg/m <sup>2</sup> [24; 25]	24,5 kg/m <sup>2</sup> [21; 25]
BSA	2 m <sup>2</sup> [1,72; 2,13]	2 m <sup>2</sup> [1,78; 2,11]
Systolischer Blutdruck	110 mmHg [106; 127]	110 mmHg [107; 126]
Mittlerer arterieller Blutdruck	92 mmHg [87; 94]	92 mmHg [87; 94]
Diastolischer Blutdruck	78 mmHg [69; 81]	78 mmHg [71; 81]
Herzfrequenz	79 Schläge/min [61; 95]	79 Schläge/min [71; 93]

#### 3.1 Ergebnisse der hämodynamischen Messungen in der Makrozirkulation

Im Folgenden sind die Ergebnisse der hämodynamischen Messungen in der Makrozirkulation graphisch dargestellt.

In Abbildung 7A-C sind die Ergebnisse für die Parameter systolischer Blutdruck, arterieller Mitteldruck und diastolischer Blutdruck in sitzender Körperposition dargestellt (vgl. Bimpong-Buta et al., 2020). Der systolische Blutdruck ist nach 20 Sekunden

Mikrogravitation signifikant niedriger als bei normaler Erdgravitation (Median 116 mmHg [102; 129] IQA vs. Median 125 mmHg [109; 136] IQA;  $p < 0,05$ ; vgl. Abbildung 7A) (Bimpong-Buta et al., 2020). Während sich beim arteriellen Mitteldruck keine signifikanten Änderungen im Vergleich zu den Werten bei 1g zeigen, lässt sich auch beim diastolischen Blutdruck eine signifikante Abnahme nach 10 Sekunden 0g (Median 72 mmHg [61; 78] IQA vs. Median 80 mmHg [69; 89] IQA;  $p < 0,05$ , vgl. Abbildung 7C) und 20 Sekunden in 0g beobachten (Median 72 mmHg [61; 79] IQA vs. Median 80 mmHg [69; 89] IQA;  $p < 0,01$ , vgl. Abbildung 7C) (Bimpong-Buta et al., 2020). In liegender Position (Abbildung 7D-F) zeigt sich bei keinem der drei Parameter ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu 1g (Bimpong-Buta et al., 2020).



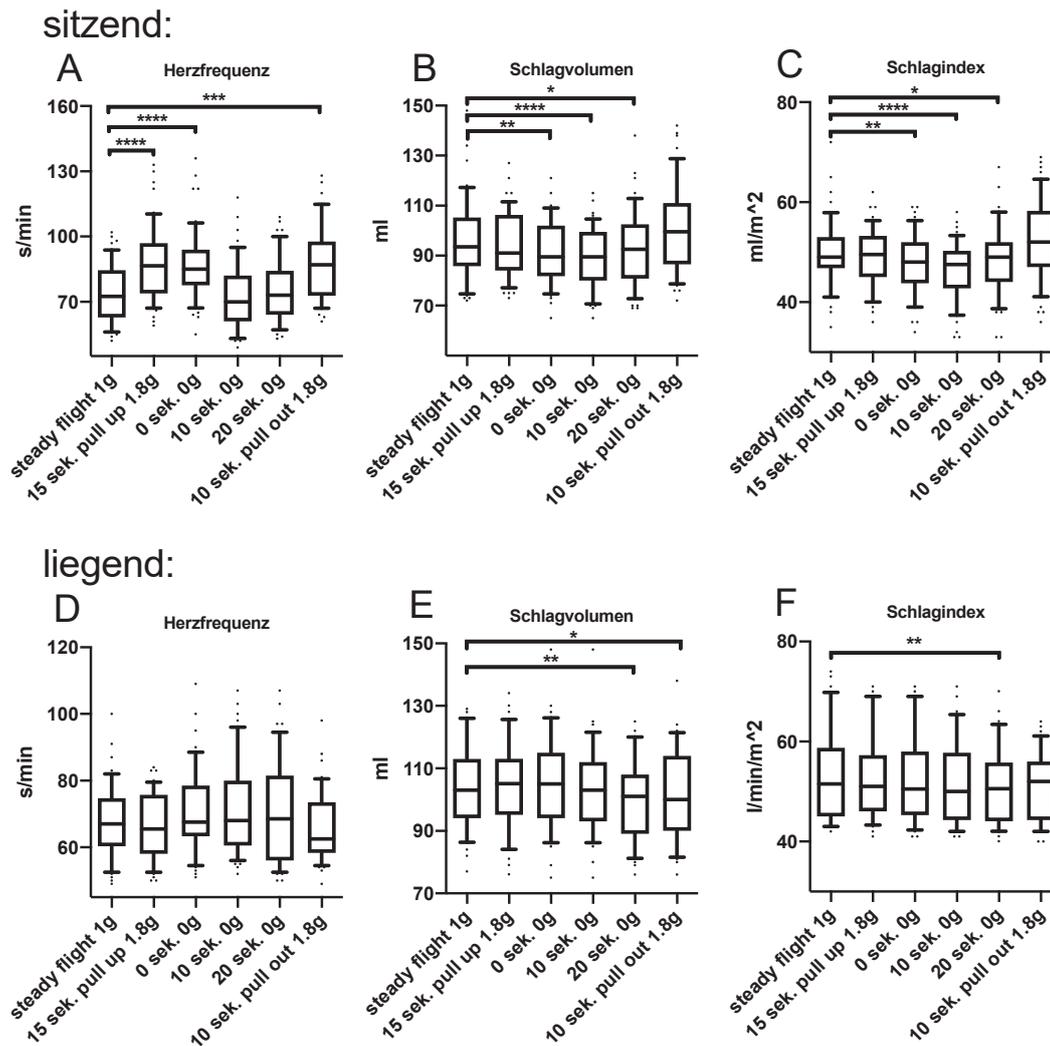
**Abbildung 7: Messergebnisse der Parameter systolischer Blutdruck, arterieller Mitteldruck und diastolischer Blutdruck**

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Parameter systolischer Blutdruck, arterieller Mitteldruck und diastolischer Blutdruck. Die Messwerte des Zeitpunktes „*steady flight 1g*“ wurden mit den Messwerten der übrigen fünf Zeitpunkte verglichen. Abbildung 7A-C zeigt die Messergebnisse der Parameter in sitzender Position, Abbildung 7D-E zeigt die Ergebnisse der Messungen in Rückenlage. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck zeigt in sitzender Position eine signifikante Abnahme gegenüber 1g. Im Liegen sind die Änderungen der drei Parameter nicht signifikant. Zur Auswertung wurde der Friedmann-Test durchgeführt, ein P-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Signifikanzen zwischen den Gruppen sind dargestellt. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  (vgl. Bimpong-Buta et al., 2020).

Die Ergebnisse der Parameter Herzfrequenz, Schlagvolumen und Schlagindex im Sitzen sind in Abbildung 8A-C dargestellt (vgl. Bimpong-Buta et al., 2020). Hierbei zeigt die Herzfrequenz zunächst eine signifikante Zunahme in der *pull-up*-Phase bei 1,8g (Median 87 Schläge/min [74; 97] IQA vs. Median 73 Schläge/min [63; 85] IQA,  $p < 0,0001$ , vgl. Abbildung 8A, die auch bei Eintritt in die Schwerelosigkeit (Zeitpunkt „0 sek. 0g“) noch

signifikant zum Ausgangsniveau erhöht ist (Median 85 Schläge/min [78; 94] IQA vs. Median 73 Schläge/min [63; 85] IQA,  $p < 0,0001$ ) (Bimpong-Buta et al., 2020). Nach 10 bzw. 20 Sekunden in 0g gleichen sich die Werte in etwa wieder dem Niveau von „*steady flight* 1g“ an, bevor sie in der anschließenden *pull-out*-Phase (1,8g) erneut signifikant gegenüber „*steady flight* 1g“ ansteigen (Median 87 Schläge/min [73; 98] IQA vs. Median 73 Schläge/min [63; 85] IQA,  $p < 0,001$ ) (Bimpong-Buta et al., 2020). Das Schlagvolumen (Abbildung 8B) zeigt eine signifikante Abnahme bei den Zeitpunkten „0 sek. 0g“ (Median 90 ml [82; 102] IQA vs. Median 94 ml [86; 105] IQA,  $p < 0,01$ ), „10 sek. 0g“ (Median 90 ml [80; 100] IQA vs. Median 94 ml [86; 105] IQA,  $p < 0,0001$ ) sowie „20 sek. 0g“ (Median 93 ml [81; 103] IQA vs. Median 94 ml [86; 105] IQA,  $p < 0,05$ ) im Vergleich zum Ausgangsniveau (Bimpong-Buta et al., 2020). In Phasen der Hypergravitation kann beim Schlagvolumen kein signifikanter Unterschied zu den Werten bei „*steady flight* 1g“ beobachtet werden (Bimpong-Buta et al., 2020). Der Schlagindex (Abbildung 8C) verhält sich analog zum Schlagvolumen: Hier kommt es ebenfalls zu einem signifikanten Abfall zum Zeitpunkt „0 sek. 0g“ im Vergleich zum Zeitpunkt „*steady flight* 1g“ (Median 48 ml/m<sup>2</sup> [44; 52] IQA vs. Median 49 ml/m<sup>2</sup> [47; 53] IQA,  $p < 0,01$ ). In der Mikrogravitation ist der Schlagindex sowohl nach 10 Sekunden (Median 48 ml/m<sup>2</sup> [43; 50] IQA vs. Median 49 ml/m<sup>2</sup> [47; 53] IQA,  $p < 0,0001$ ) als auch nach 20 Sekunden (Median 49 ml/m<sup>2</sup> [44; 52] IQA vs. Median 49 ml/m<sup>2</sup> [47; 53] IQA,  $p < 0,05$ ) vermindert. Bei Einwirkung von 1,8g zeigt der Schlagindex keine signifikante Veränderung.

Bei den Messungen im Liegen zeigt die Herzfrequenz zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zum Ausgangsniveau (Abbildung 8D) (Bimpong-Buta et al., 2020). Das Schlagvolumen ist im Liegen nach 20 Sekunden in Mikrogravitation signifikant gegenüber den Werten im Horizontalflug (1g) vermindert (Median 101 ml [89; 108] IQA vs. Median 103 ml [94; 113] IQA,  $p < 0,01$ , vgl. Abbildung 8E) (Bimpong-Buta et al., 2020). Während die Veränderungen des Schlagvolumens in der *pull-up*-Phase keine statistische Signifikanz aufweisen, ist das Schlagvolumen in der *pull-out*-Phase signifikant kleiner als im Horizontalflug (Median 100 ml [90; 114] IQA vs. Median 103 ml [94; 113] IQA,  $p < 0,05$ , vgl. Abbildung 8E) (Bimpong-Buta et al., 2020). Der Schlagindex (Abbildung 8F) zeigt im Liegen eine signifikante Abnahme nach 20 Sekunden in 0g im Vergleich zum Horizontalflug (Median 51 ml/m<sup>2</sup> [44; 56] IQA vs. Median 52 ml/m<sup>2</sup> [45; 59] IQA,  $p < 0,01$ ).



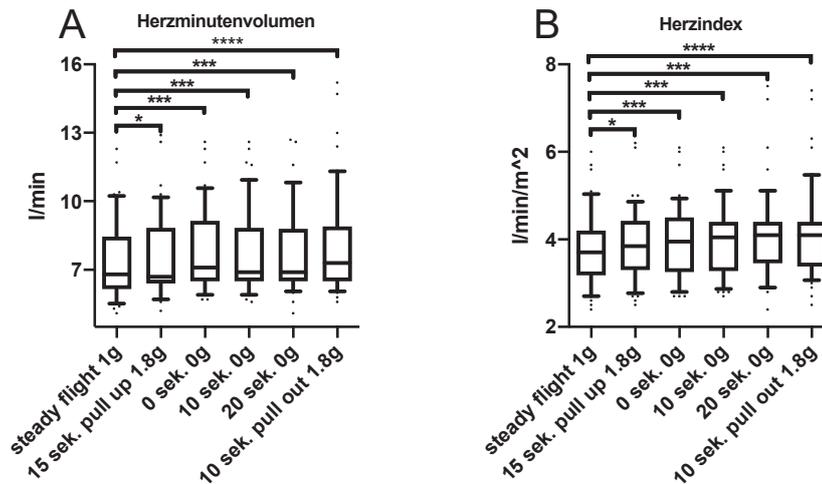
**Abbildung 8: Messergebnisse der Parameter Herzfrequenz, Schlagvolumen und Schlagindex**

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Parameter Herzfrequenz, Schlagvolumen und Schlagindex. Die Messwerte des Zeitpunktes „*steady flight 1g*“ wurden mit den Messwerten der übrigen fünf Zeitpunkte verglichen. Abbildung 8A-C zeigt die Messergebnisse der Parameter in sitzender Position, Abbildung 8D-E zeigt die Ergebnisse der Messungen in Rückenlage. In sitzender Position steigt die Herzfrequenz in den Hypergravitationsphasen und zum Zeitpunkt „0 sek. 0g“ signifikant gegenüber den Werten bei „*steady flight 1g*“ an. In liegender Position zeigt die Herzfrequenz keine signifikanten Änderungen. In sitzender Position nehmen Schlagvolumen und Schlagindex signifikant in Phasen der Mikrogravitation ab. Auch im Liegen zeigen beide Parameter eine signifikante Abnahme in der Mikrogravitation. Zur Auswertung wurde der Friedmann-Test durchgeführt, ein P-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Signifikanzen zwischen den Gruppen sind dargestellt. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  (vgl. Bimpong-Buta et al., 2020).

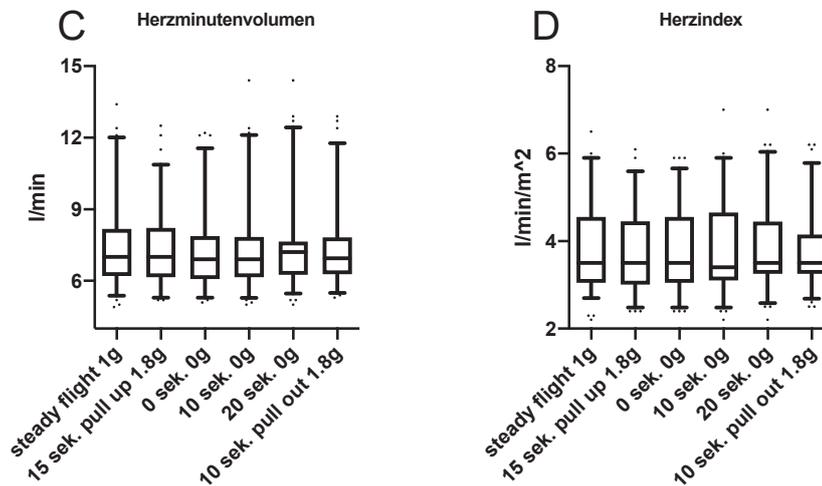
Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse der Parameter HMV und Herzindex in sitzender (Abbildung 9A/B) sowie in liegender Position (Abbildung 9C/D) (vgl. Bimpong-Buta et

al., 2020). Im Sitzen kommt es in den Hypergravitationsphasen gegenüber dem Horizontalflug zu einer signifikanten Veränderung: So zeigen die Messergebnisse in der *pull-up*-Phase (Median 6,7 l/min [6,4; 8,9] IQA,  $p < 0,05$ ) und in der *pull-out*-Phase (Median 7,3 l/min [6,5; 8,9] IQA,  $p < 0,0001$ ) eine signifikante Erhöhung gegenüber den Messwerten bei 1g (Median 6,8 l/min [6,2; 8,5] IQA) (Bimpong-Buta et al., 2020). Auch zu Beginn (Median 7,1 l/min [6,5; 9,2] IQA,  $p < 0,001$ ) sowie bei 10 Sekunden (Median 6,9 l/min [6,5; 8,9] IQA,  $p < 0,001$ ) und 20 Sekunden nach Beginn der Mikrogravitationsphase (Median 6,9 l/min [6,5; 8,8] IQA,  $p < 0,001$ ) ist das HMV im Vergleich zum Ausgangsniveau erhöht (Bimpong-Buta et al., 2020). In gleicher Weise verhält sich auch der Herzindex (Abbildung 9B): Hier kommt es ebenfalls in der *pull-up*-Phase zu einem Anstieg gegenüber dem Horizontalflug (Median 3,9 l/min/m<sup>2</sup> [3,3; 4,4] IQA, vs. Median 3,7 l/min/m<sup>2</sup> [3,2; 4,2] IQA,  $p < 0,05$ ). In der Mikrogravitation ist der Herzindex sowohl zu Beginn (Median 4 l/min/m<sup>2</sup> [3,3; 4,5] IQA,  $p < 0,001$ ) als auch bei 10 Sekunden (Median 4 l/min/m<sup>2</sup> [3,3; 4,4] IQA,  $p < 0,001$ ) und nach 20 Sekunden (Median 4,1 l/min/m<sup>2</sup> [3,5; 4,4] IQA,  $p < 0,001$ ) signifikant gegenüber dem Horizontalflug erhöht. Anschließend bleibt der Herzindex auch zum Zeitpunkt „10 sek. *pull out* 1,8g“ (Median 4,1 l/min/m<sup>2</sup> [3,4; 4,4] IQA,  $p < 0,0001$ ) signifikant gegenüber 1g erhöht. In liegender Position zeigt sowohl das HMV als auch der Herzindex keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Horizontalflug (Abbildung 9C/D) (vgl. Bimpong-Buta et al., 2020).

sitzend:



liegend:

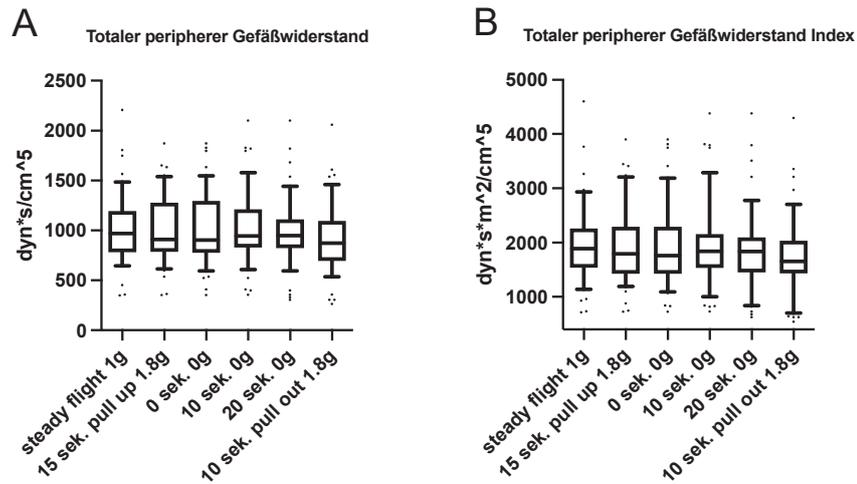


### Abbildung 9: Messergebnisse der Parameter Herzminutenvolumen und Herzindex

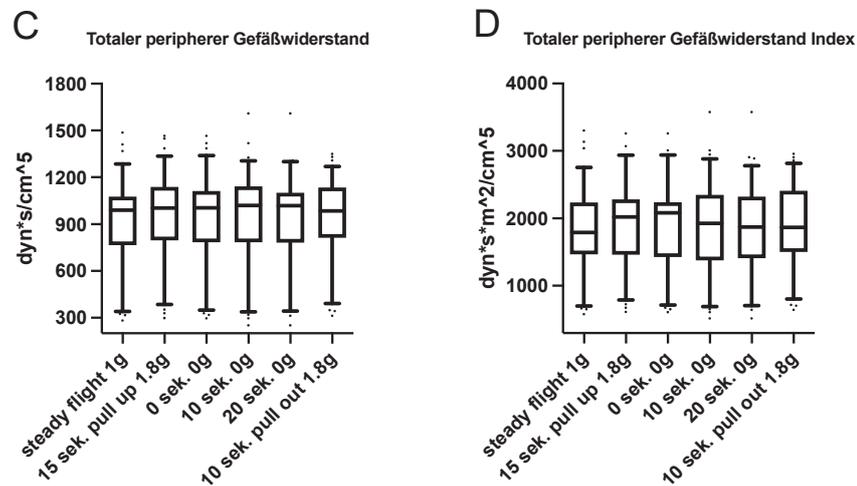
Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Parameter Herzminutenvolumen und Herzindex. Die Messwerte des Zeitpunktes „*steady flight 1g*“ wurden mit den Messwerten der übrigen fünf Zeitpunkte verglichen. Abbildung 9A-C zeigt die Messergebnisse der Parameter in sitzender Position, Abbildung 9D-E zeigt die Ergebnisse der Messungen in Rückenlage. In sitzender Position zeigen beide Parameter eine statistisch signifikante Zunahme gegenüber den Werten bei 1g. Im Liegen sind die Veränderungen beider Parameter nicht signifikant. Zur Auswertung wurde der Friedmann-Test durchgeführt, ein P-Wert von < 0,05 zeigt statistische Signifikanz an. Die Signifikanzen zwischen den Gruppen sind dargestellt. \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001, \*\*\*\*p < 0,0001 (vgl. Bimpong-Buta et al., 2020).

In Abbildung 10 sind die Ergebnisse der Parameter TPR und TPR-Index in sitzender (Abbildung 10A/B) und in liegender Position (Abbildung 10C/D) dargestellt. Bei beiden kann keine statistisch signifikante Veränderung beobachtet werden.

sitzend:



liegend:



### Abbildung 10: Messergebnisse der Parameter totaler peripherer Gefäßwiderstand und totaler peripherer Gefäßwiderstand-Index

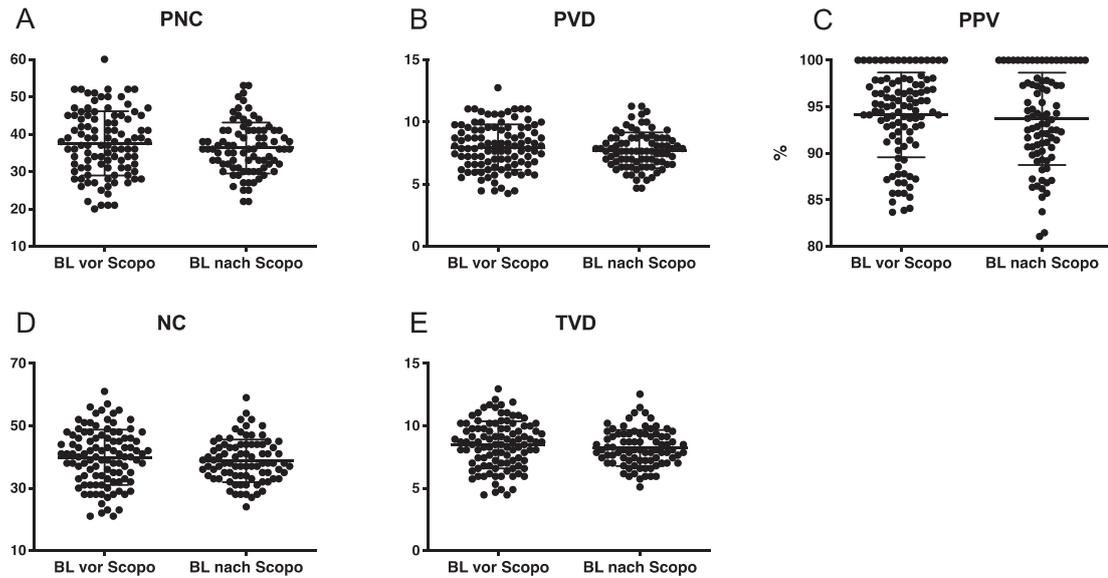
Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Parameter totaler peripherer Widerstand und totaler peripherer Gefäßwiderstand-Index. Die Messwerte des Zeitpunktes „*steady flight 1g*“ wurden mit den Messwerten der übrigen fünf Zeitpunkte verglichen. Die Abbildung 10A-C zeigt die Messergebnisse der Parameter in sitzender Position, Abbildung 10D-E zeigt die Ergebnisse der Messungen in Rückenlage. Bei beiden Parametern kann keine signifikante Veränderung beobachtet werden. Zur Auswertung wurde der Friedmann-Test durchgeführt, ein P-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an.

Aufgrund einer lückenhaften Datenaufzeichnung des CNAP®-Monitors für die Parameter PPV und SVV haben diese beiden Parameter keinen Einzug in die statistische Auswertung erhalten.

## 3.2 Ergebnisse der Intravitalmikroskopie

Im Folgenden sind die Ergebnisse der SDF-Intravitalmikroskopie graphisch gezeigt. Alle Messwerte sind als Punktwolke mit MW und den jeweiligen SD dargestellt. Zur Beurteilung der sublingualen Mikrozirkulation wurden bei jedem Microscan®-Video fünf Parameter erfasst (vgl. Kapitel 2.2.6). Diese sind in Abbildung 11 bis Abbildung 13 jeweils unter A-E mit einem eigenen Graphen dargestellt.

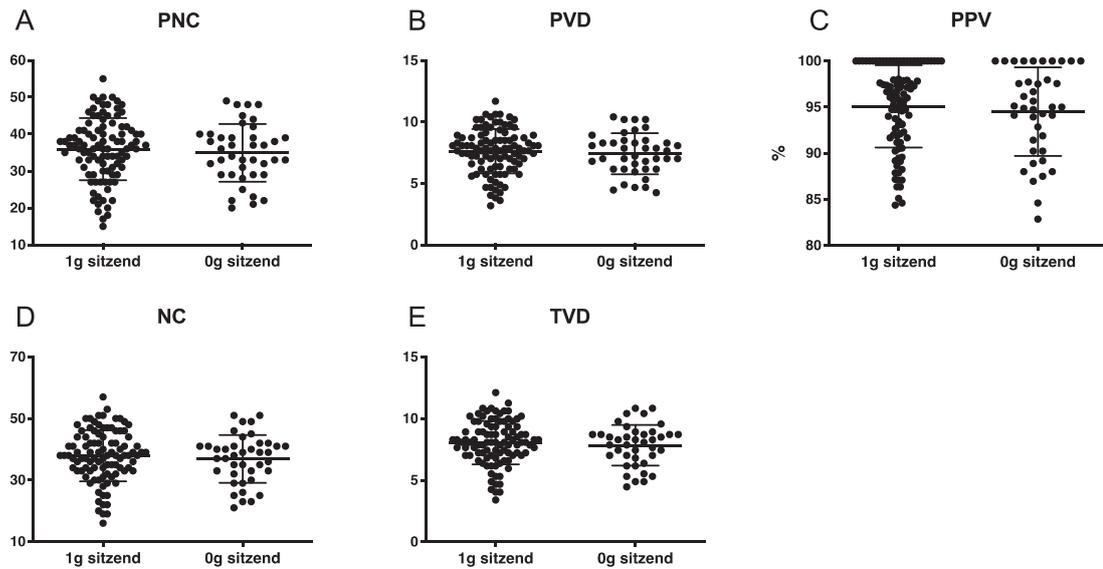
Im ersten Schritt wurde ein Einfluss des Scopolamins auf die sublinguale Mikrozirkulation ausgeschlossen. Hierfür wurden am Tag vor dem ersten Flugtag bei den zwölf Probanden Baseline-Messungen der Mikrozirkulation in körperlicher Ruhe und in sitzender Position durchgeführt. Die Baseline-Messungen nach Scopolamingabe wurden am jeweiligen Flugtag des Probanden innerhalb von zwei Stunden nach Scopolamin-Injektion durchgeführt. Die Grafiken in Abbildung 11A-E zeigen die Vergleiche der Messungen vor- und nach subkutaner Gabe von Scopolamin. Keiner der erfassten Parameter zeigt einen Unterschied zwischen Messungen nach Verabreichung von Scopolamin im Vergleich zu den Messungen vor Scopolamingabe.



### Abbildung 11: Vergleich der Mikrozirkulation vor und nach Gabe von Scopolamin

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Baseline Microscan®-Messungen vor (BL vor Scopo) und nach (BL nach Scopo) Injektion von Scopolamin. Die Auswertung dieser Messungen erfolgte durch offline-Analyse mittels AVA-Software. Dargestellt sind die gemessenen Werte für PNC (Abbildung 11A), PVD (Abbildung 11B), PPV (Abbildung 11C), NC (Abbildung 11D) sowie für TVD (Abbildung 11E). Kein Parameter zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Messungen vor und nach Scopolamingabe. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Ein p-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SD dargestellt.

In Abbildung 12 sind die Ergebnisse der Messungen mittels Intravitalmikroskopie in sitzender Position dargestellt. Weder im Hinblick auf die Parameter der mikrozirkulatorischen Gefäßperfusion (Abbildung 12A-C) noch bei Parametern der Gefäßdichte (Abbildung 12D/E) kann ein signifikanter Unterschied zwischen Messungen in der Mikrogravitation und normaler Erdgravitation beobachtet werden (Bimpong-Buta et al., 2020).

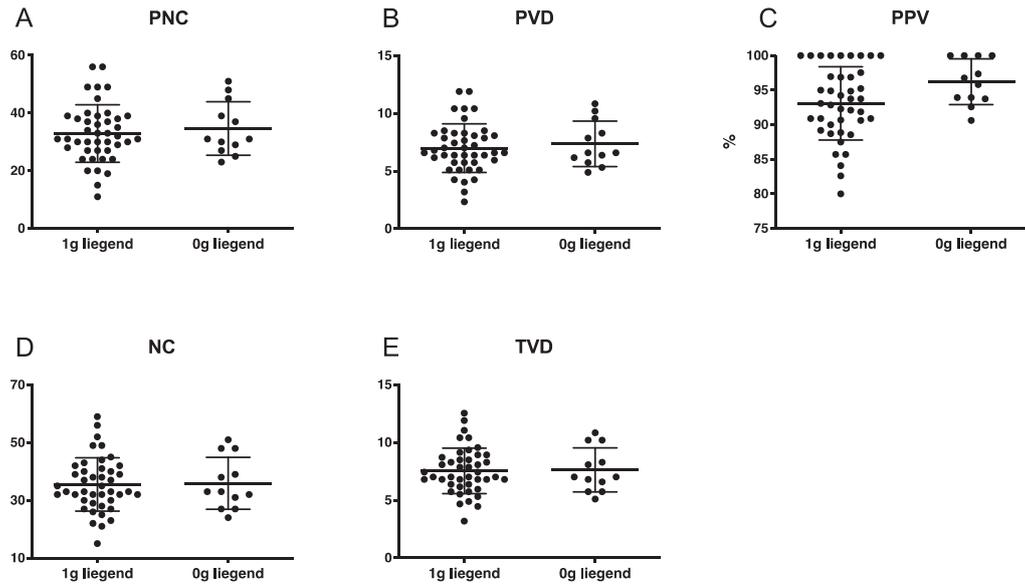


### Abbildung 12 Vergleich der Mikrozirkulation bei 1g vs. 0g in sitzender Position

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Microscan®-Messungen während des Parabelfluges in sitzender Position. Verglichen wurden Messungen im stabilen Horizontalflug bei normaler Erdgravitation (1g sitzend) mit Messungen in Mikrogravitation (0g sitzend). Die Auswertung dieser Messungen erfolgte durch offline-Analyse mittels AVA-Software. Dargestellt sind die Werte für PNC (Abbildung 12A), PVD (Abbildung 12B), PPV (Abbildung 12C), NC (Abbildung 12D) sowie für TVD (Abbildung 12E). Kein Parameter zeigt in sitzender Position einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Messungen in 1g vs. Messungen in Mikrogravitation. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Ein p-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SD dargestellt (vgl. Bimpong-Buta et al., 2020).

Analog zu den Ergebnissen in sitzender Position zeigt sich auch im Liegen bei keinem der erfassten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen Mikrogravitation und normaler Erdgravitation (Abbildung 13A-E) (Bimpong-Buta et al., 2020).

Zusammenfassend kann somit weder in sitzender noch in liegender Körperposition eine signifikante Änderung der Gefäßdichte bzw. -perfusion in der Mikrogravitation beobachtet werden (Bimpong-Buta et al., 2020).



### Abbildung 13: Vergleich der Mikrozirkulation bei 1g vs. 0g in liegender Position

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Microscan®-Messungen während des Parabelfluges in liegender Position. Verglichen wurden Messungen im stabilen Horizontalflug bei normaler Erdgravitation (1g liegend) mit Messungen in Mikrogravitation (0g liegend). Die Auswertung dieser Messungen erfolgte durch offline-Analyse mittels AVA-Software. Dargestellt sind die Werte für PNC (Abbildung 13A), PVD (Abbildung 13B), PPV (Abbildung 13C), NC (Abbildung 13D) sowie für TVD (Abbildung 13E). Kein Parameter zeigt in liegender Position einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Messungen in 1g vs. Messungen in Mikrogravitation. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Ein p-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SD dargestellt (vgl. Bimpong-Buta et al., 2020).

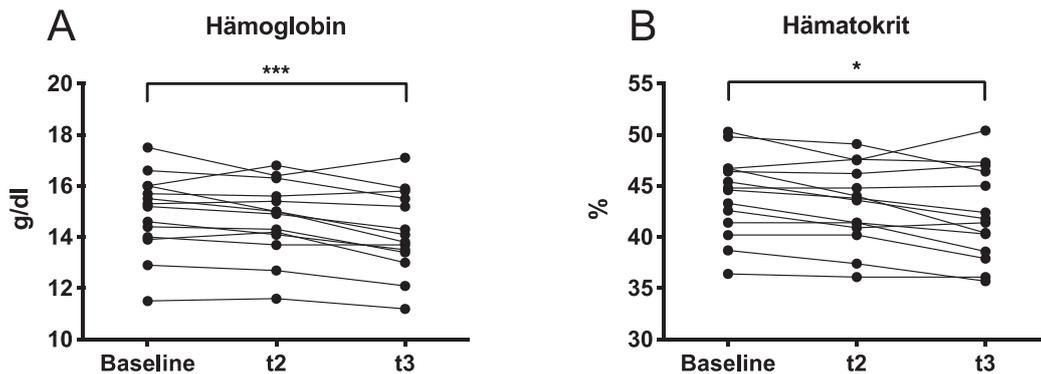
## 3.3 Ergebnisse der Erfassung hämorrheologischer Parameter

Im Folgenden sind die Ergebnisse der hämorrheologischen Parameter in graphischer Darstellung gezeigt. Auf der Y-Achse ist der jeweils erhobene Messwert des Blutparameters und auf der X-Achse die in Tabelle 7 erläuterten Blutentnahmezeitpunkte dargestellt. Die Darstellung ist auf Messreihen mit statistisch signifikanten Änderungen fokussiert ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.1 Ergebnisse der hämatologischen Parameter

In Abbildung 14 sind die Ergebnisse der in Tabelle 9 aufgeführten Blutparameter dargestellt. Hämoglobin- (Abbildung 14A) und Hämatokrit-Werte (Abbildung 14B) zeigen keine signifikante Veränderung zwischen Baseline-Untersuchung und Zeitpunkt

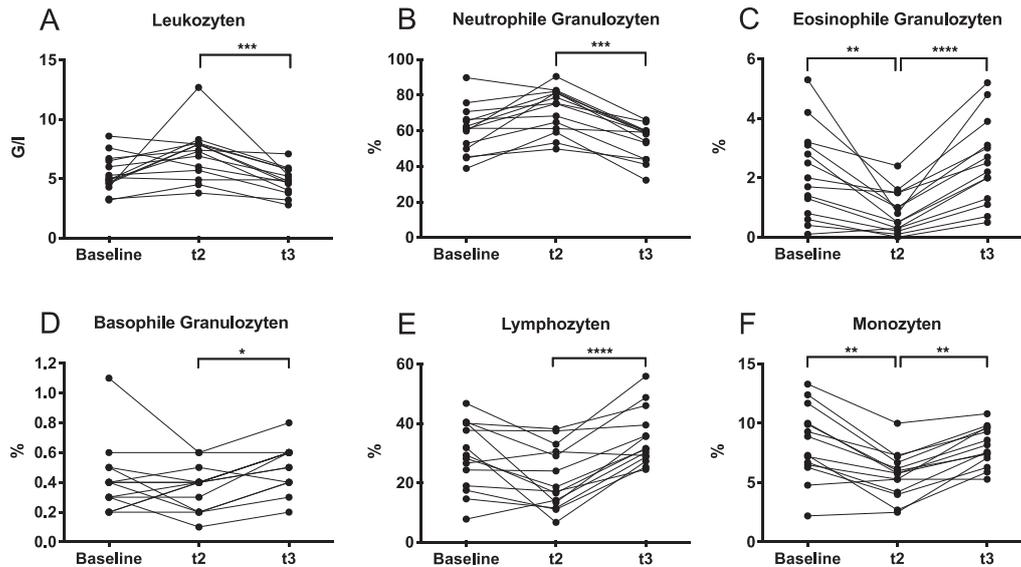
t2 sowie zwischen t2 und t3 (Bimpong-Buta et al., 2018). Jedoch liegen die Hämoglobin-Werte bei der Baseline-Blutentnahme mit einem Median von 15 g/dl [14; 16] IQA signifikant höher als 24 Stunden später (Median 14 g/dl [13; 16] IQA,  $p < 0,001$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018). Auch die Hämatokrit-Werte zeigen eine signifikante Abnahme beim Vergleich von Baseline und t3 (Median 45 % [41; 47] IQA, vs. Median 42 % [38; 47] IQA,  $p < 0,05$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018).



**Abbildung 14: Ergebnisse der Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte**

Die Abbildung zeigt den Vergleich von Hämoglobin (g/dl) und Hämatokrit-Werten (%) der Probanden zu jeweils drei Zeitpunkten (Baseline, t2 (innerhalb einer Stunde nach Parabelflug) und t3 (24 Stunden nach Baseline)). Sowohl Hämoglobin (Abbildung 14A) als auch Hämatokrit (Abbildung 14B) zeigen eine signifikante Abnahme zum Zeitpunkt t3 im Vergleich zur Baseline-Blutentnahme. Zur Auswertung wurde der Friedmann-Test (one-way ANOVA) durchgeführt, ein P-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Signifikanzen zwischen den Gruppen sind dargestellt.  $*p < 0,05$ ,  $***p < 0,001$  (Bimpong-Buta et al., 2018).

Die Ergebnisse der Gesamt-Leukozyten und der sub-Populationen der Leukozyten sind in Abbildung 15A-F dargestellt (vgl. Bimpong-Buta et al., 2018). Die Zahl der Gesamt-Leukozyten unterliegt keiner signifikanten Änderung von Baseline zu t2 und von Baseline zu t3 (Abbildung 15A) (Bimpong-Buta et al., 2018). Jedoch zeigt sich ein signifikanter Abfall der Gesamt-Leukozytenzahl beim Zeitpunkt t3 im Vergleich zu t2 (Median 4,9 G/l [4,0; 5,8] IQA vs. Median 5,0 G/l [4,5; 6,6] IQA,  $p < 0,001$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018).



### Abbildung 15: Ergebnisse der Leukozytenzahl

Die Abbildung zeigt den Vergleich der Werte für Leukozyten (Abbildung 15A), neutrophilen Granulozyten (Abbildung 15B), eosinophilen Granulozyten (Abbildung 15C), basophilen Granulozyten (Abbildung 15D), Lymphozyten (Abbildung 15E) sowie Monozyten (Abbildung 15F) der Probanden zu jeweils drei Zeitpunkten (Baseline, t2 (innerhalb einer Stunde nach Parabelflug) und t3 (24 Stunden nach Baseline)). Zur Auswertung wurde der Friedmann-Test (one-way ANOVA) durchgeführt, ein P-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Signifikanzen zwischen den Gruppen sind dargestellt. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  (vgl. Bimpong-Buta et al., 2018).

Bei den neutrophilen Granulozyten (Abbildung 15B) zeigt sich kein Unterschied zwischen Baseline und t2 bzw. zwischen Baseline und t3, jedoch kann ein signifikanter Abfall von t2 (Median 75 % [61; 82] IQA) zu t3 (Median 59 % [44; 60] IQA) beobachtet werden ( $p < 0,001$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018). Bei eosinophilen Granulozyten (Abbildung 15C) zeigt sich zum Zeitpunkt t2 eine signifikante Abnahme im Vergleich zum Baseline-Niveau ( $p < 0,01$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018). Der Median sinkt hierbei von 1,9 % [0,8; 3,1] IQA auf 0,7 % [0,3; 1,5] IQA (Bimpong-Buta et al., 2018). Von t2 zu t3 kann ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten beobachtet werden (Median 0,7 % [0,3; 1,5] IQA vs. Median 2,4 % [1,3; 3,3] IQA,  $p < 0,0001$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018).

Bei den Monozyten (Abbildung 15F) zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Abfall ( $p < 0,01$ ) von der Baseline-Blutentnahme (Median 8,1 % [6,5; 10] IQA) zu t2 (Median 5,8 % [4,2; 6,8] (Bimpong-Buta et al., 2018). Von t2 zu t3 (Median 7,9 % [6,9; 9,6] IQA) zeigt sich anschließend ein signifikanter Anstieg der Monozyten ( $p < 0,01$ ), sodass zwischen Baseline-Blutentnahme und t3 kein signifikanter Unterschied vorliegt (Bimpong-Buta et al., 2018).

Bei den basophilen Granulozyten (Abbildung 15D) ist die Veränderung von Baseline zu t2 bzw. von Baseline zu t3 nicht signifikant (Bimpong-Buta et al., 2018). Es kommt jedoch zu einem signifikanten Anstieg der basophilen Granulozyten von t2 zu t3 (Median 0,4 % [0,2; 0,4] IQA, vs. Median 0,6 % [0,4; 0,6] IQA,  $p < 0,05$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018).

Lymphozyten (Abbildung 15E) verhalten sich analog zu den basophilen Granulozyten, auch hier kann ein signifikanter Anstieg von Zeitpunkt t2 zu t3 beobachtet werden (Median 18 % [13; 31] IQA, vs. Median 32 % [28; 41] IQA,  $p < 0,0001$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018).

Die Thrombozyten zeigen keine signifikanten Veränderungen (Bimpong-Buta et al., 2018).

### 3.3.2 Ergebnisse der Parameter zur Hämostase

Die untersuchten hämostatischen Parameter (Fibrinogen und D-Dimere, siehe Tabelle 10) zeigen keine signifikanten Änderungen (Bimpong-Buta et al., 2018).

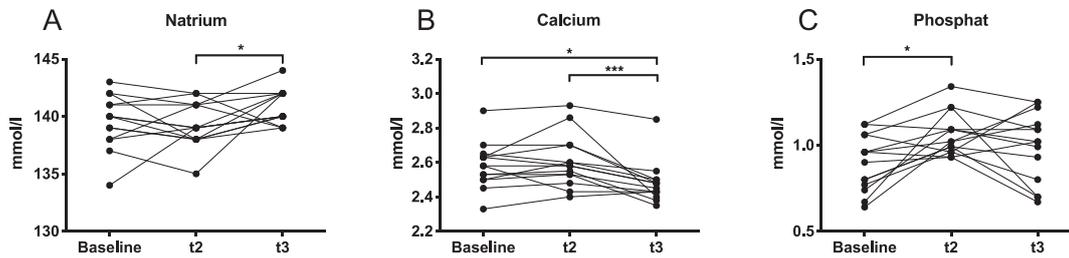
### 3.3.3 Ergebnisse der Parameter der klinischen Chemie

An dieser Stelle werden die Ergebnisse derjenigen Parameter aus Tabelle 11 graphisch gezeigt, bei denen statistisch signifikante Veränderungen beobachtet werden können.

Bei den Elektrolyt-Parametern zeigen Natrium, Calcium und Phosphat signifikante Veränderungen (Abbildung 16A-C). Natrium (Abbildung 16A) zeigt keine signifikante Veränderung von Baseline zu t2 bzw. t3, jedoch kann ein signifikanter Anstieg von t2 zu t3 beobachtet werden (Median 139 mmol/l [138; 141] IQA, vs. Median 140 mmol/l [140; 142] IQA,  $p < 0,05$ ).

Calcium (Abbildung 16B) zeigt keine signifikante Veränderung von Baseline zu t2, jedoch ist eine signifikante Abnahme von t3 gegenüber der Baseline-Blutentnahme zu beobachten (Median 2,5 mmol/l [2,4; 2,5] IQA vs. Median 2,6 mmol/l [2,5; 2,6] IQA,  $p < 0,05$ ). Darüber hinaus ist auch die Abnahme der Werte von t2 zu t3 statistisch signifikant (Median 2,6 mmol/l [2,5; 2,7] IQA vs. Median 2,5 mmol/l [2,4; 2,5] IQA,  $p < 0,001$ ). Phosphat (Abbildung 16C) zeigt zwar einen signifikanten Anstieg von Baseline zu t2 (Median 0,9 mmol/l [0,8; 1,1] IQA vs. Median 1 mmol/l [1; 1,1] IQA,

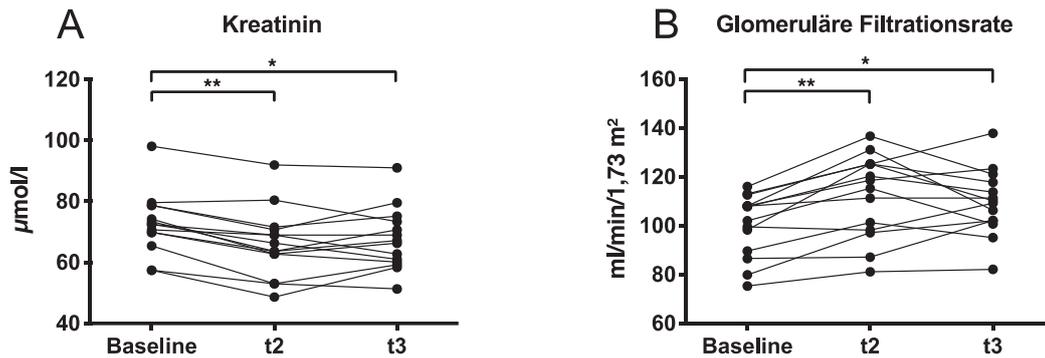
$p < 0,05$ ), jedoch keine signifikante Veränderung im Vergleich von Baseline- und t3-Werten. Auch der Vergleich der Werte von t2 und t3 ist statistisch nicht signifikant.



**Abbildung 16: Ergebnisse von Natrium, Calcium und Phosphat (C)**

Die Abbildung zeigt den Vergleich der Werte für Natrium (Abbildung 16A), Calcium (Abbildung 16B) sowie Phosphat (Abbildung 16C) der Probanden zu jeweils drei Zeitpunkten (Baseline, t2 (innerhalb von einer Stunde nach Parabelflug) und t3 (24 Stunden nach Baseline)). Zur Auswertung wurde der Friedman-Test (one-way ANOVA) durchgeführt, ein P-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Signifikanzen zwischen den Gruppen sind dargestellt. \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

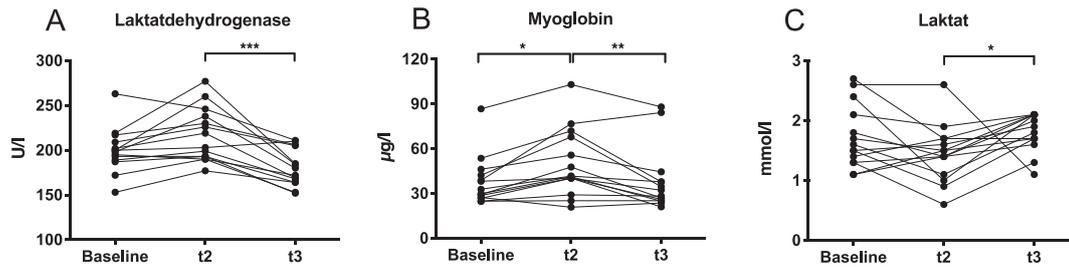
In Abbildung 17 sind die Ergebnisse der untersuchten renalen Parameter gezeigt (vgl. Bimpong-Buta et al., 2018). Die Kreatininkonzentration (Abbildung 17A) nimmt eine Stunde nach dem Parabelflug signifikant ( $p < 0,01$ ) gegenüber den Baseline-Werten ab (Median  $65 \mu\text{mol/l}$  [60; 71] IQA vs. Median  $72 \mu\text{mol/l}$  [69; 79] IQA) (Bimpong-Buta et al., 2018). Auch 24 Stunden nach der Baseline-Blutentnahme ist die Kreatininkonzentration signifikant gegenüber dem Ausgangsniveau erniedrigt (Median  $67 \mu\text{mol/l}$  [60; 74] IQA vs. Median  $72 \mu\text{mol/l}$  [69; 79] IQA,  $p < 0,05$ ), ohne signifikanten Unterschied zwischen t2 und t3 (Bimpong-Buta et al., 2018). Die GFR (Abbildung 17B) verhält sich gegensätzlich zur Kreatininkonzentration (Bimpong-Buta et al., 2018). Eine Stunde nach dem Parabelflug zeigt sich ein signifikanter Anstieg der GFR (Median  $117 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [98; 125] IQA vs. Median  $105 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [89; 109] IQA,  $p < 0,01$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018). Auch 24 Stunden nach der Baseline-Blutentnahme ist die GFR signifikant gegenüber dem Baseline-Niveau erhöht (Median  $110 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [102; 119] IQA vs. Median  $105 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [89; 109] IQA,  $p < 0,05$ ), wiederum ohne signifikante Veränderung zwischen t2 und t3 (Bimpong-Buta et al., 2018).



**Abbildung 17: Ergebnisse von Kreatinin (A) und GFR (B)**

Die Abbildung zeigt den Vergleich der Werte für Kreatinin (Abbildung 17A) sowie die GFR (Abbildung 17B) der Probanden zu jeweils drei Zeitpunkten (Baseline, t2 (innerhalb einer Stunde nach Parabelflug) und t3 (24 Stunden nach Baseline)). Zur Auswertung wurde der Friedmann-Test (one-way ANOVA) durchgeführt, ein P-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Signifikanzen zwischen den Gruppen sind dargestellt. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  (vgl. Bimpong-Buta et al., 2018).

Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse von LDH, Myoglobin und Laktat. Die LDH (Abbildung 18A) zeigt keine signifikante Veränderung von Baseline zu t2, jedoch ist ein signifikanter Abfall von t2 zu t3 zu beobachten (Median 211 U/l [192; 240] IQA vs. Median 176 U/l [164; 205] IQA,  $p < 0,001$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018). Baseline- und t3-Werte sind nicht signifikant verschieden (Bimpong-Buta et al., 2018). Myoglobin (Abbildung 18B) zeigt einen signifikanten Anstieg von Baseline zu t2 (Median 31 µg/l [27; 43] IQA vs. Median 42 µg/l [37; 69] IQA,  $p < 0,05$ ) und fällt dann signifikant von t2 zu t3 (Median 42 µg/l [37; 69] IQA vs. 30 µg/l [25; 40] IQA,  $p < 0,01$ ) ab (Bimpong-Buta et al., 2018). Das Laktat verändert sich nicht signifikant von Baseline zu t2, steigt dann jedoch von t2 zu t3 signifikant an (Median 1,5 mmol/l [1,1; 1,7] IQA vs. Median 1,9 mmol/l [1,7; 2,1] IQA,  $p < 0,05$ ) (Bimpong-Buta et al., 2018). Baseline- und t3-Werte des Myoglobins sind nicht signifikant verschieden (Bimpong-Buta et al., 2018).



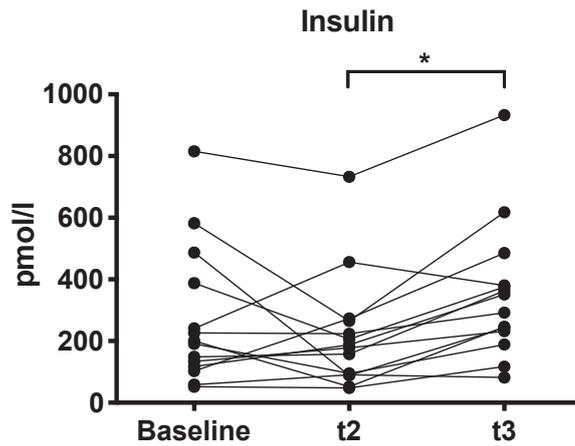
**Abbildung 18: Ergebnisse der Parameter LDH, Myoglobin und Laktat**

Die Abbildung zeigt den Vergleich der Werte für LDH (Abbildung 18A), Myoglobin (Abbildung 18B) sowie Laktat (Abbildung 18C) der Probanden zu jeweils drei Zeitpunkten (Baseline, t2 (innerhalb einer Stunde nach Parabelflug) und t3 (24 Stunden nach Baseline)). Zur Auswertung wurde der Friedman-Test (one-way ANOVA) durchgeführt, ein P-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Signifikanzen zwischen den Gruppen sind dargestellt. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (vgl. Bimpong-Buta et al., 2018).

Bei den weiteren in Tabelle 11 aufgezählten Parametern aus dem Bereich der klinischen Chemie (Kalium, Chlorid, Magnesium, BE, Blutzucker, CRP, BNP, CK, Troponin I) können keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden (Bimpong-Buta et al., 2018).

### 3.3.4 Ergebnisse der hormonologischen Parameter

Von den untersuchten hormonologischen Parametern (siehe Tabelle 12) zeigt nur Insulin eine statistisch signifikante Veränderung (Abbildung 19). So lässt sich ein Anstieg der Insulin-Werte von Zeitpunkt t2 zu t3 beobachten (Median 183 pmol/l [90; 267] IQA, vs. Median 322 pmol/l [221; 406] IQA,  $p < 0,05$ ). Die Vergleiche der Werte von Baseline mit t2 bzw. Baseline mit t3, zeigen keine statistische signifikante Änderung. Cortisol und ACTH veränderten sich nicht signifikant (Bimpong-Buta et al., 2018).



### Abbildung 19: Ergebnis von Insulin

Die Abbildung zeigt den Vergleich der Insulinwerte der Probanden zu jeweils drei Zeitpunkten (Baseline, t2 (innerhalb einer Stunde nach Parabelflug) und t3 (24 Stunden nach Baseline)). Zur Auswertung wurde der Friedmann-Test (one-way ANOVA) durchgeführt, ein P-Wert von  $< 0,05$  zeigt statistische Signifikanz an. Die Signifikanzen zwischen den Gruppen sind dargestellt.  $*p < 0,05$ .

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Veränderungen der Mikrozirkulation sowie hämodynamischer und hämorheologischer Parameter in kurzen Phasen der Schwerelosigkeit untersucht.

Studien der Humanphysiologie in der Schwerelosigkeit reichen bis in die 1950er Jahre zurück (Bushnell, 1958). Parabelflüge stellen hierfür seit Jahrzehnten ein probates Mittel zur künstlichen Erschaffung von weltraumähnlichen Bedingungen in Erdnähe dar (Pletser & Kumei, 2015). Aufgrund der essentiellen Bedeutung eines funktionstüchtigen Herz-Kreislauf-Systems für die Integrität des menschlichen Gesamtorganismus stand dieses Organsystem bei Untersuchungen in der Mikrogravitation schon früh im Fokus der Wissenschaft. Im Rahmen bisheriger Arbeiten wurden während Parabelflügen und Weltraumfahrten sowohl kurz- als auch langfristige Adaptationen der Makrozirkulation an die Schwerelosigkeit adressiert (Pletser, 2004, Shen & Frishman, 2019). Bisherige Untersuchungen des Herz-Kreislauf-Systems in der Schwerelosigkeit beschränken sich größtenteils auf die Makrozirkulation (Bimpong-Buta et al., 2020). Als direkt an der Zellperfusion beteiligter Gefäßabschnitt ist jedoch auch die Mikrozirkulation relevant. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig auch die Mikrozirkulation via SDF-Intravitalmikroskopie in der Mikrogravitation erfasst. Dies soll in Zusammenschau mit den makrozirkulatorisch-hämodynamischen Parametern eine umfassende Beurteilung akuter Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems auf kurze Phasen der Mikrogravitation ermöglichen. Anschließend kann diese anhand zusätzlich bestimmter hämorheologischer Parameter mit Adaptationen verschiedener Organsysteme verknüpft werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine kontinuierliche, nicht-invasive Ableitung hämodynamischer Parameter bei den Probanden vorgenommen. Dieses Messverfahren bietet folglich die Möglichkeit, die Parameter und deren Veränderungen in einem zeitlichen Verlauf während der Parabel zu betrachten (Bimpong-Buta et al., 2020). Unter Berücksichtigung der vergleichsweise schnellen Abfolge von Hyper- und Mikrogravitationsphasen während der Flüge (ca. 20 Sekunden pro Parabelphase) lassen sich vorwiegend kurzfristig auftretende Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems darstellen.

## **4.1 Veränderungen hämodynamischer Messparameter in der Mikrogravitation**

Die Versuche dieser Arbeit stellen die erste Messung mittels CNAP®-Monitor in der Mikrogravitation dar. Dies gilt es bei Vergleichen der Ergebnisse dieser Arbeit mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zu berücksichtigen. Zwar wurden schon mehrfach in der Vergangenheit Messungen kardiovaskulärer Funktionsparameter während Parabelflügen durchgeführt, jedoch stets unter Verwendung anderer Messmethoden.

Während der Parabelflüge konnten signifikante Veränderungen der hämodynamischen Parameter nachgewiesen werden (Bimpong-Buta et al., 2020). Hier zeigen sich zum einen erhebliche Veränderungen der erfassten Parameter unter Betrachtung verschiedener Gravitationsbeschleunigungen. Zum anderen ist die Intensität dieser Änderungen bei nahezu allen gemessenen Parametern abhängig von der Körperposition (Bimpong-Buta et al., 2020). Die einzige Ausnahme hierbei bildet der mittlere arterielle Blutdruck, der sich weder im Sitzen noch im Liegen signifikant verändert hat. Die Ergebnisse aller weiteren untersuchten Parameter zeigen eine stärkere Beeinflussung des Herz-Kreislauf-Systems durch wechselnde Schwerkraft-Niveaus in sitzender Position als im Liegen (Bimpong-Buta et al., 2020). Die Beobachtung einer Aggravation hämodynamischer Veränderungen bei aufrechter Körperposition unter wechselnden Gravitationsbeschleunigungen während Parabelflügen stimmt mit Ergebnissen früherer Untersuchungen von Lathers et al. (1989) und Beckers et al. (2003) überein.

Untersuchungen des Blutdrucks in der Schwerelosigkeit haben in der Vergangenheit zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt (Shen & Frishman, 2019, Bimpong-Buta et al., 2020). Eine mögliche Erklärung hierfür kann der Vergleich von Ergebnissen aus Messungen in verschiedenen Körperpositionen sein (Bimpong-Buta et al., 2020). Zum anderen können jedoch auch Unterschiede in der Dauer der einwirkenden Mikrogravitation bzw. Schwerelosigkeit einen Unterschied zwischen Ergebnissen verschiedener Studien bedingen (Verheyden et al., 2009). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks nach zehn bzw. 20 Sekunden in der Mikrogravitation (Bimpong-Buta et al., 2020). Eine ähnliche Tendenz, wenn auch ohne statistische Signifikanz, zeigt auch der arterielle Mitteldruck. Verheyden et al. (2009) konnten bei Astronauten eine Abnahme des arteriellen Blutdrucks in den ersten neun Tagen im Weltall gegenüber Messwerten in stehender Position auf der Erde nachweisen. Somit bestätigen die Ergebnisse der

vorliegenden Arbeit die Resultate von Verheyden et al. (2009) zum einen im Hinblick auf die Abhängigkeit der Blutdruckänderung von der Körperposition. Zum anderen stimmt auch die Beobachtung der Abnahme des arteriellen Blutdrucks in der Mikrogravitation prinzipiell überein.

Bei Betrachtung der Herzfrequenz von Astronauten wiesen Verheyden et al. (2009) eine Abnahme in den ersten neun Tagen des Weltraumaufenthalts im Vergleich zu Messungen in stehender Körperposition auf der Erde nach. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen in sitzender Position einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz in Phasen der Hypergravitation (1,8g) und eine Rückkehr zu Baseline-Werten in der Mikrogravitation ohne statistisch signifikante Veränderung zum Ausgangsniveau (siehe Abbildung 8, Kapitel 3.1). Während der Anstieg der Herzfrequenz in der Hypergravitation folglich den Ergebnissen von Verheyden et al. (2009) nicht widerspricht, kann die im Vergleich zu 1g nicht signifikant abnehmende Herzfrequenz in der Mikrogravitation durch die unmittelbar vorher durchlaufene Hypergravitationsphase begründet werden (Bimpong-Buta et al., 2020). Zudem ist eine Zunahme der Herzfrequenz in Phasen der Hypergravitation vor dem Hintergrund eines in dieser Phase verminderten venösen Rückstroms mit konsekutiver Sympathikusaktivierung und Inhibition der Pressorezeptoren plausibel (Petersen et al., 2011). Diese Begründung wird durch die nicht-signifikante Veränderung der Herzfrequenz in liegender Position bestärkt, da im Liegen eine geringere Belastung durch den hydrostatischen Druck vorliegt, als dies in aufrechter Körperposition der Fall ist (Behrends, 2017a).

Neben dem arteriellen Blutdruck nehmen auch Schlagvolumen und Schlagindex in der Mikrogravitation signifikant ab (siehe Abbildung 8, Kapitel 3.1). Dies gilt sowohl für die sitzende als auch für die liegende Körperposition. Eine mögliche Begründung für diese Beobachtung können Ergebnisse von Hoffmann et al. (2019) sein, die ebenfalls auf Parabelflügen in den ersten Sekunden der Mikrogravitation eine latente, wenn auch nicht-signifikante Reduktion des linksventrikulären Schlagvolumens verzeichneten. Weiterhin wiesen Hoffmann et al. (2019) in der Mikrogravitation ein vermehrtes Blutvolumen in der pulmonalen Strombahn nach. Dies kann über eine verringerte linksventrikuläre Vorlast ein vermindertes Schlagvolumen zur Folge haben (Hoffmann et al., 2019).

Dennoch spricht der überwiegende Teil bisheriger Forschungsergebnisse gegen eine Abnahme und für eine Zunahme des Schlagvolumens in der Mikrogravitation. So konnte bei Astronauten durch Buckey et al. (1996) nach zweitägigem bzw. durch Norsk et al.

(2015) auch nach mehrmonatigem Aufenthalt in der Schwerelosigkeit ein Anstieg des kardialen Schlagvolumens nachgewiesen werden. Auch im Rahmen des Parabelfluges deutet der bisherige Stand der Forschung eher auf eine Zunahme des Schlagvolumens hin (Petersen et al., 2011).

Übereinstimmende Ergebnisse gibt es dennoch im Hinblick auf das Verhalten des HMV. So zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit einen Anstieg des HMV in der Mikrogravitation gegenüber 1g (siehe Abbildung 9, Kapitel 3.1) (Bimpong-Buta et al., 2020). Auch Buckey et al. (1996) wiesen einen Anstieg des HMV in der Mikrogravitation nach. Darüber hinaus kommt es auch in Phasen der Hypergravitation zu einem erhöhten HZV gegenüber der 1g-Phase (Bimpong-Buta et al., 2020). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist der gleichzeitige Anstieg der Herzfrequenz in dieser Parabelphase (Bimpong-Buta et al., 2020).

Wie in Abbildung 10 dargestellt, zeigten TPR und TPR-Index sowohl in sitzender Position als auch im Liegen keine signifikante Veränderung. In einer Untersuchung von Hoffmann et al. (2019) konnte während Parabelflügen eine Verringerung des TPR in der Mikrogravitation, die sich bis in die *pull-out*-Phase fortsetzte, beobachtet werden. Auch Norsk et al. (2006) wiesen sowohl während Parabelflügen als auch bei Astronauten nach sechs bzw. sieben Tagen im Weltraum eine Abnahme des TPR in der Mikrogravitation nach. Diese Ergebnisse von Norsk et al. (2006) stimmen mit Resultaten anderer Arbeitsgruppen (z.B. Limper et al., 2014) überein. In Anbetracht dieser Datenlage sind die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnisse bezüglich des TPR kritisch zu betrachten. Möglicherweise können die Unterschiede zu Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen auf die Verwendung verschiedener Messmethoden zurückzuführen sein. Darüber hinaus könnte auch die deutlich längere Expositionszeit in der Mikrogravitation während der Versuche von Norsk et al. (2006) unterschiedliche Ergebnisse begünstigt haben. Aus diesem Grund resultiert letztlich auch eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen von Norsk et al. (2006).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine Messung der sublingualen Mikrozirkulation mittels SDF-Intravitalmikroskopie in der Mikrogravitation grundsätzlich möglich ist (Bimpong-Buta et al., 2020). So konnten zahlreiche Microscan®-Videos in der Mikrogravitation akquiriert und im Nachgang an die Parabelflüge durch die AVA-Software erfolgreich ausgewertet werden. Es konnte jedoch in der Mikrogravitation keine signifikante Veränderung der Mikrozirkulation gegenüber

der normalen Erdgravitation beobachtet werden (Bimpong-Buta et al., 2020). Dies trifft sowohl auf die mikrozirkulatorischen Parameter zur Gefäßperfusion (PNC, PVD und PPV [%]), als auch auf die Parameter der Gefäßdichte (NC und TVD) zu.

Die fehlende Veränderung der Mikrozirkulation in der Mikrogravitation könnte auf die geringe Dauer der Mikrogravitationsphasen zurückgeführt werden (Bimpong-Buta et al., 2020). So ist der Blutkreislauf in seiner Funktion darauf ausgelegt, eine adäquate Gewebepfusion durch eine funktionstüchtige Mikrozirkulation jederzeit zu gewährleisten. Hierfür werden Veränderungen der Kreislaufsituation durch verschiedene, oft in der Makrozirkulation angesiedelte Sensoren detektiert und innerhalb kürzester Zeit anhand diverser Effektoren regulierend beeinflusst. Folglich wäre denkbar, dass Veränderungen der Mikrozirkulation in den lediglich 20 Sekunden andauernden Mikrogravitationsphasen des Parabelfluges durch Regulierung makrozirkulatorischer Stellgrößen verhindert werden. Darüber hinaus ist auch ein Einfluss der vergleichsweise schnellen Abfolge von Hyper- und Mikrogravitationsphasen möglich.

## **4.2 Veränderungen hämorheologischer Messparameter in der Mikrogravitation**

In der vorliegenden Arbeit wurden hämorheologische Parameter zu drei verschiedenen Zeitpunkten (Baseline, eine Stunde nach Flug sowie 24 Stunden nach der Baseline-Blutentnahme) im Blut der Probanden bestimmt. Dadurch sollte untersucht werden, ob bereits nach kurzen Phasen von Mikrogravitation Veränderungen der Parameter im Blut der Probanden beobachtet werden können. Wie in Kapitel 1.1 beispielhaft aufgeführt, gibt es bereits einige Untersuchungen von Blutparametern, die bei Astronauten nach einer Weltraumfahrt oder bei freiwilligen Probanden im Anschluss an Parabelflüge durchgeführt wurden. Dennoch ist die aktuelle Datenlage im Hinblick auf das Verhalten einiger Blutparameter in der Schwerelosigkeit uneinheitlich (vgl. Bimpong-Buta et al., 2018).

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zeigen eine signifikante Abnahme des Hämoglobin- und des Hämatokritwertes zum Zeitpunkt t3 im Vergleich zur Baseline-Blutentnahme (vgl. Abbildung 14, Kapitel 3.3.1) (Bimpong-Buta et al., 2018). Da der Hämatokritwert maßgeblich durch die Zahl der vorhandenen Erythrozyten bestimmt wird (Pape, 2019a), kann ein verringerter Hämatokritwert auf eine Abnahme der Erythrozytenzahl zurückgeführt werden. Ein erniedrigter Hämoglobinwert und eine

Verringerung der Erythrozytenzahl nach Aufenthalt in der Schwerelosigkeit wurden in der Vergangenheit häufig bei Astronauten beobachtet (Smith, 2002). Des Weiteren stimmt das Ergebnis der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Abnahme von Hämoglobin- und Hämatokritwerten mit vorausgehenden Untersuchungen von Alfrey et al. (1996b) überein: Diese konnten eine Abnahme von Hämoglobinkonzentration, Hämatokritwert und Erythrozytenzahl bei Astronauten im Anschluss an einen mehrtätigen Weltraumaufenthalt nachweisen (Alfrey et al., 1996b). Bereits nach relativ kurzer Zeit in der Schwerelosigkeit kam es hierbei zu einer Reduktion des Plasmavolumens mit konsekutiver Erhöhung des Hämoglobinwertes bei den Astronauten (Alfrey et al., 1996b). In der Folge zeigte sich ein verminderter Erythropoetinspiegel (Leach et al., 1988, Alfrey et al., 1996b). Dieser könnte laut Alfrey et al. (1996a) einen Abbau vorwiegend junger Erythrozyten durch das retikuloendotheliale System der Milz zur Folge haben. Im Nachgang an diesen Weltraumaufenthalt kam es über eine Normalisierung des Plasmavolumens zu einer Abnahme von Hämoglobinkonzentration, Hämatokritwert und Erythrozytenzahl (Alfrey et al., 1996b). Diese Beobachtungen stimmen folglich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein. Darüber hinaus traten die Beobachtungen von Alfrey et al. (1996b) bereits nach kurzem Aufenthalt in der Schwerelosigkeit in Erscheinung. Da die Gesamtdauer der Mikrogravitation mit ca. elf Minuten pro Flugtag während der Parabelflüge ebenfalls relativ kurz war (Bimpong-Buta et al., 2018), sind die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Alfrey et al. (1996b) in Einklang zu bringen. Dass oben genannte Mechanismen prinzipiell auch im Rahmen eines Parabelfluges auftreten können, wird durch Ergebnisse von Limper et al. (2014) bestätigt, die eine signifikante Reduktion des Plasmavolumens bereits nach einem absolvierten Parabel-Flugtag nachweisen konnten. Dennoch sollte in Betracht gezogen werden, dass die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Abnahme von Hämoglobin- und Hämatokritwerten zumindest anteilsweise auf die bei den Probanden durchgeführten Blutentnahmen zurückzuführen sind, da jedem Probanden ca. 37 ml venöses Blut pro Blutabnahmezeitpunkt entnommen wurde. Diese Annahme beruht auf Untersuchungen von Thavendiranathan et al. (2005), die einen Zusammenhang zwischen venösen Blutentnahmen und einem Abfall der Hämatokritwerte hospitalisierter Patienten nachweisen konnten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen Veränderungen der Leukozyten-Subpopulationen im Anschluss an den Parabelflug. Während bzw. unmittelbar nach Weltraumfahrten konnten in der Vergangenheit ähnliche Beobachtungen bei Astronauten

gemacht werden (Stowe et al., 1999, Meehan et al., 1992). Besonders häufig wurden dabei erhöhte Zahlen der Gesamtleukozyten festgestellt, die vor allem auf einen Anstieg der neutrophilen Granulozyten zurückzuführen waren (Stowe et al., 1999, Meehan et al., 1992). Auch nach Parabelflügen sind derartige Veränderungen der Leukozyten bereits beschrieben worden (Stervbo et al., 2018). Hierbei konnten ebenfalls Anstiege der Gesamt-Leukozyten verzeichnet werden, die vorwiegend durch erhöhte neutrophile Granulozyten sowie verminderte eosinophile und basophile Granulozyten bedingt waren (Stervbo et al., 2018). Eine ähnliche Tendenz zeigen auch die Ergebnisse der Blutentnahmen in der vorliegenden Dissertation: Sowohl Gesamt-Leukozyten als auch der prozentuale Anteil der neutrophilen Granulozyten waren eine Stunde nach dem Parabelflug gegenüber den Baseline-Werten tendenziell (jedoch nicht statistisch signifikant) erhöht und darüber hinaus signifikant gegenüber der 24 Stunden Blutentnahme erhöht (vgl. Abbildung 15, Kapitel 3.3.1) (Bimpong-Buta et al., 2018). Dieser Anstieg der neutrophilen Granulozyten kann als Ursache für die verminderten Anteile von eosinophilen Granulozyten und Monozyten zum Zeitpunkt t2 gesehen werden (Bimpong-Buta et al., 2018). In ihrer Gesamtschau deuten die dargestellten Veränderungen der Leukozyten-Subpopulationen auf eine Stressreaktion infolge des Parabelfluges hin (Bimpong-Buta et al., 2018, Stowe et al., 1999). Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse der Cortisolspiegel bestärkt, die zum Zeitpunkt t2 keine signifikante Veränderung zu Baseline bzw. t3 zeigten (Bimpong-Buta et al., 2018). Unter physiologischen Bedingungen steigt der Cortisolspiegel zwischen sieben und acht Uhr morgens auf ein Maximum an und fällt anschließend ab (Edwards et al., 2001, Gamble et al., 2014). Die Blutentnahmen „Baseline“ und „t3“ erfolgten somit in etwa zum Zeitpunkt der höchsten Cortisolausschüttung (siehe Tabelle 7). Aus diesem Grund wäre ein Abfall zum Zeitpunkt t2 im Vergleich zur Baseline-Blutentnahme zu erwarten gewesen (Bimpong-Buta et al., 2018). Folglich hat der Parabelflug eine Stressreaktion bei den Probanden hervorgerufen, wodurch ein Abfall des Cortisolspiegels zum Zeitpunkt t2 verhindert wurde (Bimpong-Buta et al., 2018). Diese Beobachtung ist durchaus mit Ergebnissen früherer Untersuchungen während Parabelflügen in Einklang zu bringen. Auch Schneider et al. (2007) konnten während Parabelflügen einen Anstieg der Cortisolspiegel ihrer Probanden nachweisen. Durch die alternierenden Hyper- und Mikrogravitationsphasen kann jedoch keine Kausalität zwischen der Mikrogravitation und den tendenziell erhöhten Cortisolspiegeln hergestellt werden (Schneider et al., 2007).

Die Ergebnisse der renalen Parameter Kreatinin und GFR (vgl. Abbildung 17, Kapitel 3.3.3) lassen auf eine kurzfristig auftretende Erhöhung der Nierenleistung in der Mikrogravitation schließen (Bimpong-Buta et al., 2018). Dieser Anstieg kann zum einen auf eine gesteigerte Nierendurchblutung infolge der HVMV-Erhöhung in der Mikrogravitation zurückgeführt werden (vgl. Abbildung 9, Kapitel 3.1) (Bimpong-Buta et al., 2018). Zum anderen führt die kopfwärtsgerichtete Flüssigkeitsverschiebung in der Mikrogravitation über eine Erhöhung des zentralen Blutvolumens zur Dehnung von atrialen Pressorezeptoren (Henry et al., 1956, Videbaek & Norsk, 1997). In der Folge kommt es über eine Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) zu einer vermehrten Flüssigkeitsausscheidung (Liakopoulos et al., 2012). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei den oben beschriebenen Mechanismen um akute Anpassungserscheinungen handelt, die in den ersten Stunden bis Tagen in der Mikrogravitation auftreten (Kirsch et al., 1984).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen statistisch signifikante Veränderungen einzelner Elektrolyt-Parameter (vgl. Abbildung 16, Kapitel 3.3.3). Bei der Interpretation dieser Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass Untersuchungen von Elektrolytveränderungen bei Astronauten in der Vergangenheit zu äußerst verschiedenen Resultaten geführt haben (Norsk & Epstein, 1991). Aus diesem Grund ist die aktuelle Datenlage diesbezüglich uneinheitlich (Norsk & Epstein, 1991). Um die Auswirkungen von Langzeitraumfahrten auf Elektrolytveränderungen zu simulieren, wurden in der Vergangenheit vor Allem Langzeit-Bettruhe-Studien durchgeführt, da diese eine deutlich längere Exposition gegenüber der (simulierten) Mikrogravitation ermöglichen als dies auf Parabelflügen der Fall ist.

Besonders nach längeren Weltraumaufenthalten konnte in der Vergangenheit jedoch ein Anstieg der Calciumkonzentration im Blut von Astronauten mit konsekutiv erhöhter renaler Calciumexkretion nachgewiesen werden (Grigoriev et al., 1994). Dies ist auf einen Abbau der Knochensubstanz durch fehlende Belastung des Stützapparates in der Schwerelosigkeit zurückzuführen (Grimm et al., 2016). Derartige Veränderungen gehören jedoch zu den Folgen von Langzeit-Raumfahrten und treten somit erst nach mehrwöchigem bzw. mehrmonatigem Aufenthalt in der Schwerelosigkeit in Erscheinung (Grimm et al., 2016, Smith et al., 2012). Im Gegensatz dazu ist die Expositionsdauer während eines Parabelfluges verschwindend gering. Aus diesem Grund konnten in der vorliegenden Arbeit keine derartigen Veränderungen des Calciumstoffwechsels im Blut der Probanden festgestellt werden. Dies gilt gleichermaßen für die Ergebnisse von

Kalium, Natrium und Chlorid, bei denen vermutlich aufgrund der kurzen Einwirkung der Mikrogravitation keine Veränderungen festgestellt wurden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen zum Zeitpunkt t2 eine leichte, jedoch statistisch nicht signifikante Erhöhung der LDH gegenüber den Baseline-Werten (vgl. Abbildung 18, Kapitel 3.3.3) sowie eine signifikante Erhöhung gegenüber t3 (Bimpong-Buta et al., 2018). Darüber hinaus war das Myoglobin unmittelbar nach dem Flug signifikant gegenüber Ausgangswerten erhöht (Bimpong-Buta et al., 2018). In Zusammenschau mit der ebenfalls nach dem Flug leicht erhöhten Phosphatkonzentration sprechen die Veränderungen dieser Parameter für eine leichte Myozytolyse (Bimpong-Buta et al., 2018). Dies ist durch eine vermehrte Beanspruchung des muskulären Stützapparates in den Phasen der Hypergravitation erklärbar (Bimpong-Buta et al., 2018). Moriya et al. (2002) konnten bereits eine gesteigerte Expression des LDH-Gens bei wechselnden Erdbeschleunigungen an menschlichen Zellen demonstrieren. Dennoch deuten die Ergebnisse von Moriya et al. darauf hin, dass eher die Mikro- statt der Hypergravitation ausschlaggebend für die vermehrte LDH-Genexpression ist (Moriya et al., 2002). Aus diesem Grund bleibt die genaue physiologische Bedeutung dieser LDH-Erhöhung in der Mikrogravitation unklar (Moriya et al., 2002).

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Veränderung des NT-proBNPs festgestellt werden. Limper et al. (2014) führten eine Bestimmung des NT-proBNPs in kürzeren Abständen während eines Parabelfluges durch. Dabei konnte unmittelbar nach der 16 bzw. 31. Parabel eine starke Tendenz des NT-proBNPs in Richtung einer Erhöhung gegenüber Baseline-Werten festgestellt werden (Limper et al., 2014). Nach Landung des Parabelflugzeugs war diese Tendenz jedoch aufgehoben, das NT-proBNP zeigte keinen Unterschied zu Baseline-Werten (Limper et al., 2014). Unter Betrachtung dieser Ergebnisse von Limper et al. (2014) ist es möglich, dass auch bei den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit innerhalb von einer Stunde nach der Landung eine Normalisierung des NT-proBNPs aufgetreten ist, sodass am Blutentnahmezeitpunkt t2 keine Erhöhung nachgewiesen werden konnte.

### **4.3 Limitationen der Arbeit**

In der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, dass die Darstellung der sublingualen Mikrozirkulation mittels SDF-Intravitalmikroskopie in der Mikrogravitation möglich ist. Darüber hinaus konnten kurzfristig auftretende

Veränderungen hämodynamischer sowie hämorheologischer Parameter während bzw. nach Aufenthalt in der Mikrogravitation erfasst werden. Die Untersuchungen der vorliegenden Dissertation dienen dem Ziel, genauere Erkenntnisse über humanphysiologische Funktionsweisen in der Mikrogravitation zu erlangen. Dies soll die Sicherheit von Astronauten auf bemannten Weltraumfahrten verbessern. Zur Erzeugung der Mikrogravitation wurden Parabelflüge durchgeführt. Diese Methode stellt seit Jahrzehnten eine essentielle Versuchsumgebung für wissenschaftliche Forschung im freien Fall bereit (Shelhamer, 2016). Dennoch weist der Parabelflug einige Limitationen auf, die im Folgenden dargestellt werden.

Zum einen ist zu bedenken, dass die Dauer der erzeugten Mikrogravitation mit 20 bis 22 Sekunden pro Parabel respektive elf Minuten pro Flugtag im Vergleich zur Raumfahrt stark limitiert ist (Beckers et al., 2003). Aus diesem Grund können auf einem Parabelflug nur rasch auftretende Reaktionen des Körpers auf die Mikrogravitation erfasst werden (Shelhamer, 2016). Gleichzeitig resultiert daraus eine eingeschränkte Vergleichbarkeit von Ergebnissen der vorliegenden Arbeit mit Resultaten aus mehrwöchigen oder gar mehrmonatigen Weltraumfahrten. Dieser Zusammenhang ist auch an den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ersichtlich: Während ein Großteil der kardiovaskulären Messparameter innerhalb weniger Sekunden in der Mikrogravitation messbare Veränderungen zeigt, bedarf es für eine Veränderung einiger hämorheologischer Parameter eines längeren Aufenthaltes in der Mikrogravitation. Aus diesem Grund wurden Elektrolytveränderungen in der Vergangenheit vorwiegend in Langzeit-Bettruhe-Studien durchgeführt (vgl. Grimm et al., 2016).

Des Weiteren muss beachtet werden, dass jede Mikrogravitationsphase von zwei Hypergravitationsphasen umgeben ist (Pletser et al., 2016). Sollen Veränderungen in der Mikrogravitationsphase untersucht werden, stellen die Hypergravitationsphasen somit einen wichtigen Störfaktor dar, der im Rahmen des Parabelfluges nicht vermeidbar ist (Shelhamer, 2016). So zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass das Herz-Kreislauf-System bereits in der *pull-up*-Phase einige Anpassungsreaktionen zeigt (Bimpong-Buta et al., 2020). Dies kann in Zusammenschau mit den auf ca. 20 Sekunden begrenzten Mikrogravitationsphasen dazu führen, dass physiologische Anpassungen an die Mikrogravitation durch die vorausgehende Hypergravitation verschleiert werden.

Die oben genannten Limitationen stellen allgemeine Einschränkungen der Versuchsmethode dar. Darüber hinaus können jedoch noch Limitationen der speziellen

Versuchsanordnung dieser Arbeit betrachtet werden. Bezüglich der SDF-Intravitalmikroskopie wurden in dieser Arbeit kurze Videosequenzen mit einer Dauer von ca. einer Sekunde aufgezeichnet (vgl. Kapitel 2.2.6). Laut aktueller Empfehlungen sollen diese Aufzeichnungen jedoch eine Dauer von vier bis zwanzig Sekunden pro Video aufweisen, um ein möglichst repräsentatives Bild des Perfusionszustandes zu erfassen (Ince et al., 2018). Für manuell durchgeführte Messungen in der Mikrogravitation resultiert daraus jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten artefaktbehafteter Messungen.

Die Bestimmung der hämorheologischen Parameter war in der vorliegenden Arbeit auf drei Blutentnahmezeitpunkte beschränkt. Folglich kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich einzelne Parameter zum Zeitpunkt  $t_2$  bereits normalisiert haben und somit keine Veränderung nachweisbar war. Ergebnisse von Hoffmann et al. (2019) deuten beispielsweise darauf hin, dass sich das NT-proBNP relativ kurzfristig verändert. Gleichmaßen scheint sich dieser Parameter jedoch ebenso rasch zu normalisieren (Hoffmann et al., 2019). Durch zusätzliche Blutentnahmen während der Parabelflüge hätten derartige Veränderungen in der vorliegenden Arbeit möglicherweise erfasst werden können. Vor dem Hintergrund der gleichzeitig durchgeführten Messungen der Makro- und Mikrozirkulation waren zusätzliche Blutentnahmen während der Parabelflüge jedoch nicht durchführbar.

## 5. Ausblick

Diese Dissertation zeigt, dass es in kurzen Phasen der Mikrogravitation zu einer akuten Beeinflussung diverser Herz-Kreislauf-Parameter kommt. Darüber hinaus konnten anhand venöser Blutentnahmen eine erhöhte Nierenfunktion sowie Veränderungen auf hormoneller und zellulärer Ebene nach dem Parabelflug nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit konnte keine Veränderung der Mikrozirkulation in der Mikrogravitation beobachtet werden. Um physiologische Adaptationen auch auf dieser Ebene des Gefäßsystems zu erforschen, sind weitere Untersuchungen nötig. In Zukunft können hierfür möglicherweise neuere Generationen der handgeführten Intravitalmikroskope, wie zum Beispiel die *incident dark field*-Intravitalmikroskope, verwendet werden. Diese Geräte verfügen im Vergleich zu den SDF-Intravitalmikroskopen unter anderem über eine verbesserte Auflösungsschärfe, ein vergrößertes Sichtfeld und eine höhere Bildqualität (Gilbert-Kawai et al., 2016, Ince et al., 2018). Darüber hinaus sollten zukünftige Untersuchungen der Mikrozirkulation in der Mikrogravitation idealerweise längere Videosequenzen mit einer Dauer von bis zu 20 Sekunden aufzeichnen. Dies würde die Aussagekraft der Videos deutlich erhöhen (Ince et al., 2018). Um eine Aufnahme derart langer Videos während eines Parabelfluges zu ermöglichen, könnte die Weiterentwicklung der Bildstabilisierungs-Software nötig sein, da ansonsten Stabilitäts- bzw. Druckartefakte die Videoaufnahme verhindern.

Eine weitere Möglichkeit für eine Untersuchung der Mikrozirkulation in der Mikrogravitation stellen Langzeit-Bett-Ruhe-Studien mit Kopftieflage dar. Diese Methode ist gegenüber dem Parabelflug mit dem Nachteil verbunden, dass kein tatsächlicher freier Fall generiert wird. Dennoch bieten diese Untersuchungen die Möglichkeit, Langzeitfolgen von Mikrogravitation zu untersuchen (Hargens & Vico, 2016). Dies ist in Anbetracht der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sinnvoll, da Auswirkungen von länger einwirkender Mikrogravitation im Rahmen eines Parabelfluges nicht untersucht werden können. Darüber hinaus existiert in Bett-Ruhe-Studien keine repetitive Abfolge von Hyper- und Mikrogravitationsphasen, sodass im Vergleich zum Parabelflug eine isoliertere Betrachtung von Reaktionen auf die Mikrogravitation möglich ist.

In Anbetracht bisheriger Forschungsergebnisse sowie den Resultaten der vorliegenden Arbeit, verbleibt eine Restunklarheit bezüglich der genauen Veränderung

hämodynamischer Parameter sowie hämorheologischer Parameter in der Mikrogravitation. Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen auch in diesen Bereichen sinnvoll. Der Parabelflug stellt insbesondere für kurzfristige hämodynamische Veränderungen eine gute, reproduzierbare Untersuchungsmethode dar. Hier könnten weitere Untersuchungen der Herz-Kreislauf-Physiologie über eine Erhöhung der Gesamtstichprobenzahl fundiertere Aussagen ermöglichen und so die Sicherheit von Astronauten erhöhen. Dennoch sollten sowohl für die Herz-Kreislauf- als auch für hämorheologische Parameter weitere Langzeituntersuchungen folgen. Aktuell sind für derartige Untersuchungen entweder bemannte Raummissionen oder ebenfalls Langzeit-Bettruhe-Studien geeignet. Während bei Forschungsarbeiten im Weltraum auf die realen Umgebungsbedingungen zurückgegriffen werden kann, verbleibt die Zahl der maximal untersuchten Probanden klein. Bettruhe-Studien dagegen können zwar eine größere Anzahl an Studienteilnehmern aufnehmen, jedoch ist die Aussagekräftigkeit mangels realer Umgebungsbedingungen eingeschränkt.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit zum Teil übereinstimmende Ergebnisse mit vorangegangenen Forschungsarbeiten. Es zeigen sich jedoch auch vereinzelt Unterschiede, die durch Verwendung verschiedener Messmethoden bedingt sein können. Zukünftige Untersuchungen der Mikrozirkulation können dabei helfen, ein genaueres Verständnis physiologischer Adaptationen an die Mikrogravitation zu erlangen.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Parabelmanövers und vorherrschende G-Kräfte .....	21
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus im Parabelflugzeug A310 „ZERO-G“ .....	24
Abbildung 3: CNAP®-Monitor mit Fingermanschette an Zeige- und Mittelfinger .....	28
Abbildung 4: Übersicht der Messzeitpunkte zur CNAP®-Datenauswertung .....	30
Abbildung 5: Microscan®-Mikroskop und Oberfläche der AVA-Software .....	32
Abbildung 6: Bildschirmfoto der AVA-Software nach abgeschlossener Analyse eines Microscan®-Videos .....	33
Abbildung 7: Messergebnisse der Parameter systolischer Blutdruck, arterieller Mitteldruck und diastolischer Blutdruck .....	41
Abbildung 8: Messergebnisse der Parameter Herzfrequenz, Schlagvolumen und Schlagindex .....	43
Abbildung 9: Messergebnisse der Parameter Herzminutenvolumen und Herzindex .....	45
Abbildung 10: Messergebnisse der Parameter totaler peripherer Gefäßwiderstand und totaler peripherer Gefäßwiderstand-Index .....	46
Abbildung 11: Vergleich der Mikrozirkulation vor und nach Gabe von Scopolamin .....	48
Abbildung 12 Vergleich der Mikrozirkulation bei 1g vs. 0g in sitzender Position .....	49
Abbildung 13: Vergleich der Mikrozirkulation bei 1g vs. 0g in liegender Position .....	50
Abbildung 14: Ergebnisse der Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte .....	51
Abbildung 15: Ergebnisse der Leukozytenzahl .....	52
Abbildung 16: Ergebnisse von Natrium, Calcium und Phosphat (C) .....	54
Abbildung 17: Ergebnisse von Kreatinin (A) und GFR (B) .....	55
Abbildung 18: Ergebnisse der Parameter LDH, Myoglobin und Laktat .....	56
Abbildung 19: Ergebnis von Insulin .....	57

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verbrauchs- und sonstige Materialien .....	16
Tabelle 2: Versuchsgeräte .....	17
Tabelle 3: Verwendete Software .....	17
Tabelle 4: Zeitplan der zweiten Woche der Parabelflugkampagne .....	23
Tabelle 5: Auflistung der Messparameter des CNAP®-Monitors.....	26
Tabelle 6: Übersicht über Markierungen im CNAP®-Monitor und akustische Kabinenkommandos .....	29
Tabelle 7: Zeitpunkte der venösen Blutentnahmen .....	35
Tabelle 8: Auflistung verwendete Blutröhrchen pro Blutentnahmezeitpunkt pro Proband .....	36
Tabelle 9: Auflistung erfasster Blutparameter - Hämatologie.....	36
Tabelle 10: Auflistung erfasster Blutparameter - Hämostase.....	36
Tabelle 11: Auflistung erfasster Blutparameter - klinische Chemie.....	37
Tabelle 12: Auflistung erfasster Blutparameter - Hormonologie .....	37
Tabelle 13: Charakteristika der Studienpopulation für Messungen der Makro- und Mikrozirkulation .....	39

## Literatur- und Quellenverzeichnis

- Alfrey, C. P., Udden, M. M., Huntoon, C. L. & Driscoll, T. 1996a. Destruction of newly released red blood cells in space flight. *Med Sci Sports Exerc*, 28, S42-4.
- Alfrey, C. P., Udden, M. M., Leach-Huntoon, C., Driscoll, T. & Pickett, M. H. 1996b. Control of red blood cell mass in spaceflight. *J Appl Physiol (1985)*, 81, 98-104.
- Arnoldi, C. C. 1964. The Venous Return from the Lower Leg in Health and in Chronic Venous Insufficiency. A Synthesis. *Acta Orthop Scand Suppl*, 64, SUPPL64:1-75.
- Aubert, A. E., Beckers, F. & Verheyden, B. 2005. Cardiovascular function and basics of physiology in microgravity. *Acta Cardiol*, 60, 129-51.
- Beckers, F., Seps, B., Ramaekers, D., Verheyden, B. & Aubert, A. E. 2003. Parasympathetic heart rate modulation during parabolic flights. *Eur J Appl Physiol*, 90, 83-91.
- Behrends, J. C. 2017a. Einfluss des hydrostatischen Drucks auf den arteriellen und venösen Blutdruck. In: Behrends, J. C. (ed.) *Physiologie*. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme.
- Behrends, J. C. 2017b. Häodynamik. In: Behrends, J. C. (ed.) *Physiologie*. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme.
- Bezemer, R., Bartels, S. A., Bakker, J. & Ince, C. 2012. Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill--where do we stand? *Crit Care*, 16, 224.
- Bimpong-Buta, N. Y., Jirak, P., Wernly, B., Lichtenauer, M., Knost, T., Abusamrah, T., Kelm, M. & Jung, C. 2018. Blood parameter analysis after short term exposure to weightlessness in parabolic flight. *Clin Hemorheol Microcirc*, 70, 477-486.
- Bimpong-Buta, N. Y., Muessig, J. M., Knost, T., Masyuk, M., Binneboessel, S., Nia, A. M., Kelm, M. & Jung, C. 2020. Comprehensive Analysis of Macrocirculation and Microcirculation in Microgravity During Parabolic Flights. *Frontiers in Physiology*, 11, 960.
- Blomqvist, C. G. & Stone, H. L. 1991. Cardiovascular adjustments to gravitational stress.
- Bogomolov, V. V., Castrucci, F., Comtois, J. M., Damann, V., Davis, J. R., Duncan, J. M., Johnston, S. L., Gray, G. W., Grigoriev, A. I., Koike, Y., Kuklinski, P., Matveyev, V. P., Morgun, V. V., Pochuev, V. I., Sargsyan, A. E., Shimada, K., Straube, U., Tachibana, S., Voronkov, Y. V., Williams, R. S., Canadian Space, A., European Space, A., Federal Space Agency of, R., Japan Aerospace Exploration, A., Aeronautics, U. S. N. & Space, A. 2007. International Space Station medical standards and certification for space flight participants. *Aviat Space Environ Med*, 78, 1162-9.

- Bohlen, H. 1995. The Microcirculation and the Lymphatic System. *Medical Physiology*. Boston (Mass): Little, Brown and Company.
- Bradley, J. G. & Davis, K. A. 2003. Orthostatic hypotension. *Am Fam Physician*, 68, 2393-8.
- Bruno, R. R., Reed, M., Bimpong-Buta, N. Y., Muessig, J. M., Masyuk, M., Binneboessel, S., Franz, M., Kelm, M. & Jung, C. 2020. Sublingual microcirculation in prehospital critical care medicine: A proof-of-concept study. *Microcirculation*.
- Buchele, G., De Backer, D. & Vincent, J. L. 2007. The microcirculation in critically-ill patients. *Acta Clin Belg*, 62, 15-20.
- Buckey, J. C., Jr., Gaffney, F. A., Lane, L. D., Levine, B. D., Watenpaugh, D. E., Wright, S. J., Yancy, C. W., Jr., Meyer, D. M. & Blomqvist, C. G. 1996. Central venous pressure in space. *J Appl Physiol (1985)*, 81, 19-25.
- Buijs, E. A., Reiss, I. K., Kraemer, U., Andrinopoulou, E.-R., Zwiers, A. J., Ince, C. & Tibboel, D. 2014. Increasing mean arterial blood pressure and heart rate with catecholaminergic drugs does not improve the microcirculation in children with congenital diaphragmatic hernia: a prospective cohort study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15, 343-354.
- Bushnell, D. 1958. *History of research in subgravity and zero-G at the Air Force Missile Development Center: Holloman Air Force Base, New Mexico, 1948-1958*, Historical Division, Office of Information Services, Air Force Missile ....
- Caro, C. G. & Parker, K. H. 1990. Mechanics and imaging of the macrocirculation. *Magn Reson Med*, 14, 179-86.
- CNSystems 2015. Abbildung CNAP-Monitor der Firma CNSystems Medizintechnik GmbH. Graz, Österreich.
- Collet, P., Uebelhart, D., Vico, L., Moro, L., Hartmann, D., Roth, M. & Alexandre, C. 1997. Effects of 1- and 6-month spaceflight on bone mass and biochemistry in two humans. *Bone*, 20, 547-51.
- De Backer, D., Creteur, J., Dubois, M. J., Sakr, Y. & Vincent, J. L. 2004. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J*, 147, 91-9.
- De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J. C., Dubois, M. J. & Vincent, J. L. 2002. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 98-104.
- De Backer, D., Hollenberg, S., Boerma, C., Goedhart, P., Buchele, G., Ospina-Tascon, G., Dobbe, I. & Ince, C. 2007. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care*, 11, R101.
- Demtröder, W. 2006. Newtons Gravitationsgesetz. In: Demtröder, W. (ed.) *Experimentalphysik 1 : Mechanik und Wärme [Elektronische Ressource]*. Vierte,

neu bearbeitete und aktualisierte Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- den Uil, C. A., Klijn, E., Lagrand, W. K., Brugts, J. J., Ince, C., Spronk, P. E. & Simoons, M. L. 2008. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 51, 161-70.
- Dubin, A., Pozo, M. O., Casabella, C. A., Pálizas, F., Murias, G., Moseinco, M. C., Edul, V. S. K., Estenssoro, E. & Ince, C. 2009. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Critical Care*, 13, R92.
- Edwards, S., Clow, A., Evans, P. & Hucklebridge, F. 2001. Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sci*, 68, 2093-103.
- Elliott, M. & Coventry, A. 2012. Critical care: the eight vital signs of patient monitoring. *Br J Nurs*, 21, 621-5.
- Fortin, J., Wellisch, A. & Maier, K. 2013. CNAP—evolution of continuous non-invasive arterial blood pressure monitoring. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*.
- Fritsch-Yelle, J. M., Leuenberger, U. A., D'Aunno, D. S., Rossum, A. C., Brown, T. E., Wood, M. L., Josephson, M. E. & Goldberger, A. L. 1998. An episode of ventricular tachycardia during long-duration spaceflight. *Am J Cardiol*, 81, 1391-2.
- Gamble, K. L., Berry, R., Frank, S. J. & Young, M. E. 2014. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol*, 10, 466-75.
- Gilbert-Kawai, E., Coppel, J., Bountziouka, V., Ince, C., Martin, D., Caudwell Xtreme, E. & Xtreme Everest 2 Research, G. 2016. A comparison of the quality of image acquisition between the incident dark field and sidestream dark field video-microscopes. *BMC Med Imaging*, 16, 10.
- Goedhart, P. T., Khalilzada, M., Bezemer, R., Merza, J. & Ince, C. 2007. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*, 15, 15101-14.
- Goldman, M. P. & Fronek, A. 1989. Anatomy and pathophysiology of varicose veins. *J Dermatol Surg Oncol*, 15, 138-45.
- Grigoriev, A. I., Bugrov, S. A., Bogomolov, V. V., Egorov, A. D., Kozlovskaya, I. B., Pestov, I. D., Polyakov, V. V. & Tarasov, I. K. 1991. Preliminary medical results of the Mir year-long mission. *Acta Astronaut*, 23, 1-8.
- Grigoriev, A. I., Morukov, B. V. & Vorobiev, D. V. 1994. Water and electrolyte studies during long-term missions onboard the space stations SALYUT and MIR. *Clin Investig*, 72, 169-89.

- Grimm, D., Grosse, J., Wehland, M., Mann, V., Reseland, J. E., Sundaresan, A. & Corydon, T. J. 2016. The impact of microgravity on bone in humans. *Bone*, 87, 44-56.
- Grubb, B. P. & Karas, B. 1999. Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance: an overview of classification, clinical evaluation, and management. *Pacing Clin Electrophysiol*, 22, 798-810.
- Haber, F. & Haber, H. 1950. Possible methods of producing the gravity-free state for medical research. *J Aviat Med*, 21, 395-400.
- Hargens, A. R. & Vico, L. 2016. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *J Appl Physiol (1985)*, 120, 891-903.
- Henry, J. P., Gauer, O. H. & Reeves, J. L. 1956. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res*, 4, 85-90.
- Heymans, C. 1960. Reflexogenic areas of the cardiovascular system. *Perspect Biol Med*, 3, 409-17.
- Hinghofer-Szalkay, H. 2011. Gravity, the hydrostatic indifference concept and the cardiovascular system. *Eur J Appl Physiol*, 111, 163-74.
- Hoffmann, U., Koschate, J., Appell Coriolano, H. J., Drescher, U., Thieschafer, L., Dumitrescu, D. & Werner, A. 2019. Adaptation of Systemic and Pulmonary Circulation to Acute Changes in Gravity and Body Position. *Aerosp Med Hum Perform*, 90, 688-695.
- Ilies, C., Bauer, M., Berg, P., Rosenberg, J., Hedderich, J., Bein, B., Hinz, J. & Hanss, R. 2012. Investigation of the agreement of a continuous non-invasive arterial pressure device in comparison with invasive radial artery measurement. *Br J Anaesth*, 108, 202-10.
- Ince, C. 2005. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*, 9 Suppl 4, S13-9.
- Ince, C. 2015. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*, 19 Suppl 3, S8.
- Ince, C., Boerma, E. C., Cecconi, M., De Backer, D., Shapiro, N. I., Duranteau, J., Pinsky, M. R., Artigas, A., Teboul, J. L., Reiss, I. K. M., Aldecoa, C., Hutchings, S. D., Donati, A., Maggiorini, M., Taccone, F. S., Hernandez, G., Payen, D., Tibboel, D., Martin, D. S., Zarbock, A., Monnet, X., Dubin, A., Bakker, J., Vincent, J. L., Scheeren, T. W. L. & Cardiovascular Dynamics Section of the, E. 2018. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 44, 281-299.
- Jacobs, B. N., Andraska, E. A., Obi, A. T. & Wakefield, T. W. 2017. Pathophysiology of varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 5, 460-467.
- Janssens, U., Jung, C., Hennersdorf, M., Ferrari, M., Fuhrmann, J., Buerke, M., Ebelt, H., Graf, T., Thiele, H., Kelm, M. & Simonis, G. 2016. Empfehlungen zum

- hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*, 10, 149-169.
- Jung, C. 2019. Assessment of microcirculation in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*, 25, 410-416.
- Jung, C., Kelm, M. & Ferrari, M. 2016. Beurteilung der Mikrozirkulation beim kritisch kranken Patienten. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 111, 605-609.
- Karmali, F. & Shelhamer, M. 2008. The dynamics of parabolic flight: flight characteristics and passenger percepts. *Acta Astronaut*, 63, 594-602.
- Kirsch, K. A., Rocker, L., Gauer, O. H., Krause, R., Leach, C., Wicke, H. J. & Landry, R. 1984. Venous pressure in man during weightlessness. *Science*, 225, 218-9.
- Kosso, P. 2017. Basic Newtonian Theory. *What goes up... gravity and scientific method*. Cambridge University Press.
- Lathers, C. M., Charles, J. B., Elton, K. F., Holt, T. A., Mukai, C., Bennett, B. S. & Bungo, M. W. 1989. Acute hemodynamic responses to weightlessness in humans. *J Clin Pharmacol*, 29, 615-27.
- Leach, C. S., Johnson, P. C. & Cintron, N. M. 1988. The endocrine system in space flight. *Acta Astronaut*, 17, 161-6.
- Liakopoulos, V., Leivaditis, K., Eleftheriadis, T. & Dombros, N. 2012. The kidney in space. *Int Urol Nephrol*, 44, 1893-901.
- Limper, U., Beck, P., Gauger, P. & Beck, L. E. J. 2013. Das menschliche Herz-Kreislauf-System auf Parabelflügen - Aktuelle Erkenntnisse zu gesundheitlichen Risiken. *Flugmedizin · Tropenmedizin · Reisemedizin - FTR*, 20, 166-171.
- Limper, U., Gauger, P., Beck, P., Krainski, F., May, F. & Beck, L. E. 2014. Interactions of the human cardiopulmonary, hormonal and body fluid systems in parabolic flight. *Eur J Appl Physiol*, 114, 1281-95.
- Lipsitz, L. A. 1989. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med*, 321, 952-7.
- Ludbrook, J. 1966. The musculovenous pumps of the human lower limb. *Am Heart J*, 71, 635-41.
- Meehan, R. T., Neale, L. S., Kraus, E. T., Stuart, C. A., Smith, M. L., Cintron, N. M. & Sams, C. F. 1992. Alteration in human mononuclear leucocytes following space flight. *Immunology*, 76, 491-7.
- MicroVisionMedical. 2014. Amsterdam, Niederlande. Available: <https://www.microvisionmedical.com> [Accessed 02.03.2020, 14:50 Uhr].
- MicroVisionMedical 2016. Abbildung Microscan-Mikroskop der Firma MicroVision Medical. Amsterdam, Niederlande.
- MicroVisionMedical 2017. Abbildung AVA-Software der Firma MicroVision Medical. Amsterdam, Niederlande.

- Morey-Holton, E. R. 2003. The impact of gravity on life. *Evolution on Planet Earth*. Elsevier.
- Moriya, T., Kita, K., Sugaya, S., Wano, C. & Suzuki, N. 2002. Enhanced expression of the LDH-A gene after gravity-changing stress in human RSa cells. *Biol Sci Space*, 16, 12-7.
- Nagaraja, M. P. & Risin, D. 2013. The current state of bone loss research: data from spaceflight and microgravity simulators. *J Cell Biochem*, 114, 1001-8.
- Norsk, P. 2005. Cardiovascular and fluid volume control in humans in space. *Curr Pharm Biotechnol*, 6, 325-30.
- Norsk, P. 2014. Blood pressure regulation IV: adaptive responses to weightlessness. *Eur J Appl Physiol*, 114, 481-97.
- Norsk, P., Asmar, A., Damgaard, M. & Christensen, N. J. 2015. Fluid shifts, vasodilatation and ambulatory blood pressure reduction during long duration spaceflight. *J Physiol*, 593, 573-84.
- Norsk, P., Damgaard, M., Petersen, L., Gybel, M., Pump, B., Gabrielsen, A. & Christensen, N. J. 2006. Vasorelaxation in space. *Hypertension*, 47, 69-73.
- Norsk, P. & Epstein, M. 1991. Manned space flight and the kidney. *Am J Nephrol*, 11, 81-97.
- Novespace 2020a. Abbildung Parabelmanöver der Firma Novespace. Mérignac, Frankreich.
- Novespace 2020b. Abbildung Parabelmanöver und vorherrschende G-Kräfte der Firma Novespace. Mérignac, Frankreich.
- Pace, N. 1977. Weightlessness: a matter of gravity. *New England Journal of Medicine*, 297, 32-37.
- Pantalos, G. M., Sharp, M. K., Woodruff, S. J., O'Leary, D. S., Lorange, R., Everett, S. D., Bennett, T. E. & Shurfranz, T. 1998. Influence of gravity on cardiac performance. *Ann Biomed Eng*, 26, 931-43.
- Pape, H.-C. 2019a. Blut: Ein flüssiges Organsystem. In: Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S., Klinke, R. & Brenner, B. (eds.) *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Pape, H.-C. 2019b. Das Herz. In: Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S., Klinke, R. & Brenner, B. (eds.) *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Pape, H.-C. 2019c. Das Kreislaufsystem. In: Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S., Klinke, R. & Brenner, B. (eds.) *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Peters, J., Mack, G. W. & Lister, G. 2001. The importance of the peripheral circulation in critical illnesses. *Intensive Care Med*, 27, 1446-58.

- Petersen, L. G., Damgaard, M., Petersen, J. C. & Norsk, P. 2011. Mechanisms of increase in cardiac output during acute weightlessness in humans. *J Appl Physiol (1985)*, 111, 407-11.
- Pletser, V. 2004. Short duration microgravity experiments in physical and life sciences during parabolic flights: the first 30 ESA campaigns. *Acta Astronaut*, 55, 829-54.
- Pletser, V. 2016. European aircraft parabolic flights for microgravity research, applications and exploration: A review. *Reach*, 1, 11-19.
- Pletser, V. & Kumei, Y. 2015. Parabolic flights. In: Beysens D. A. & J.J.W.A., V. L. (eds.) *Generation and Applications of Extra-Terrestrial Environments on Earth*. Aalborg, Dänemark: River Publisher.
- Pletser, V., Rouquette, S., Friedrich, U., Clervoy, J. F., Gharib, T., Gai, F. & Mora, C. 2016. The First European Parabolic Flight Campaign with the Airbus A310 ZERO-G. *Microgravity Science and Technology*, 28, 587-601.
- Pletser, V., Winter, J., Duclos, F., Bret-Dibat, T., Friedrich, U., Clervoy, J. F., Gharib, T., Gai, F., Minster, O. & Sundblad, P. 2012. The First Joint European Partial-G Parabolic Flight Campaign at Moon and Mars Gravity Levels for Science and Exploration. *Microgravity Science and Technology*, 24, 383-395.
- Rao, V. D. 2019. Blood Pressure Measurement in Clinical Practice Methods and Emerging Options. *Hypertension*, 5, 93.
- Rubenstein, D. 2012. Macrocirculation. In: Rubenstein, D., Yin, W. & Frame, M. D. (eds.) *Biofluid mechanics : an introduction to fluid mechanics, macrocirculation, and microcirculation [Elektronische Ressource]*. Amsterdam u.a.: Elsevier, Acad. Press.
- Sarnoff, S. J., Gilmore, J. P., Brockman, S. K., Mitchell, J. H. & Linden, R. J. 1960. Regulation of ventricular contraction by the carotid sinus. Its effect on atrial and ventricular dynamics. *Circ Res*, 8, 1123-36.
- Saugel, B., Vincent, J. L. & Wagner, J. Y. 2017. Personalized hemodynamic management. *Curr Opin Crit Care*, 23, 334-341.
- Schneider, S., Brummer, V., Carnahan, H., Dubrowski, A., Askew, C. D. & Struder, H. K. 2007. Stress hormone stability: processing of blood samples collected during parabolic flight. A pre-flight comparison of different protocols. *Clin Biochem*, 40, 1332-5.
- Seymour, R. S., Hargens, A. R. & Pedley, T. J. 1993. The heart works against gravity. *Am J Physiol*, 265, R715-20.
- Shelhamer, M. 2016. Parabolic flight as a spaceflight analog. *J Appl Physiol (1985)*, 120, 1442-8.
- Shen, M. & Frishman, W. H. 2019. Effects of Spaceflight on Cardiovascular Physiology and Health. *Cardiol Rev*, 27, 122-126.

- Smith, S. M. 2002. Red blood cell and iron metabolism during space flight. *Nutrition*, 18, 864-6.
- Smith, S. M., McCoy, T., Gazda, D., Morgan, J. L., Heer, M. & Zwart, S. R. 2012. Space flight calcium: implications for astronaut health, spacecraft operations, and Earth. *Nutrients*, 4, 2047-68.
- Smolle, K. H., Schmid, M., Pretenthaler, H. & Weger, C. 2015. The Accuracy of the CNAP(R) Device Compared with Invasive Radial Artery Measurements for Providing Continuous Noninvasive Arterial Blood Pressure Readings at a Medical Intensive Care Unit: A Method-Comparison Study. *Anesthesia and Analgesia*, 121, 1508-1516.
- Somer, T. & Meiselman, H. J. 1993. Disorders of blood viscosity. *Ann Med*, 25, 31-9.
- Speckmann, E.-J. 2019a. Allgemeine Hämodynamik. In: Speckmann, E.-J., Hescheler, J. & Köhling, R. (eds.) *Physiologie : das Lehrbuch*. 7. Auflage ed. München: Elsevier.
- Speckmann, E.-J. 2019b. Kreislaufregulation. In: Speckmann, E.-J., Hescheler, J. & Köhling, R. (eds.) *Physiologie : das Lehrbuch*. 7. Auflage ed. München: Elsevier.
- Speckmann, E.-J. 2019c. Mikrozirkulation. In: Speckmann, E.-J., Hescheler, J. & Köhling, R. (eds.) *Physiologie : das Lehrbuch*. 7. Auflage ed. München: Elsevier.
- Steffel, J. & Lüscher, T. 2014. Anatomie und Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems. *Herz-Kreislauf*.
- Stervbo, U., Roch, T., Kornprobst, T., Sawitzki, B., Grutz, G., Wilhelm, A., Lacombe, F., Allou, K., Kaymer, M., Pacheco, A., Vigne, J., Westhoff, T. H., Seibert, F. S. & Babel, N. 2018. Gravitational stress during parabolic flights reduces the number of circulating innate and adaptive leukocyte subsets in human blood. *PLoS One*, 13, e0206272.
- Stowe, R. P., Sams, C. F., Mehta, S. K., Kaur, I., Jones, M. L., Feedback, D. L. & Pierson, D. L. 1999. Leukocyte subsets and neutrophil function after short-term spaceflight. *J Leukoc Biol*, 65, 179-86.
- Summers, R. L., Johnston, S. L., Marshburn, T. H. & Williams, D. R. 2005. Emergencies in space. *Ann Emerg Med*, 46, 177-84.
- Sylvester, J. T., Goldberg, H. S. & Permutt, S. 1986. The Role of the Vasculature in the Regulation of Cardiac Output. *Cardiology Clinics*, 4, 333-348.
- Thavendiranathan, P., Bagai, A., Ebidia, A., Detsky, A. S. & Choudhry, N. K. 2005. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostic phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *Journal of general internal medicine*, 20, 520-524.
- Vaupel, P. S., H.G.; Mutschler, E. 2015a. Aufgaben und Aufbau des kardiovaskulären Systems. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.

- Vaupel, P. S., H.G.; Mutschler, E. 2015b. Mikrozirkulationsgefäße. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Verheyden, B., Liu, J., Beckers, F. & Aubert, A. E. 2009. Adaptation of heart rate and blood pressure to short and long duration space missions. *Respir Physiol Neurobiol*, 169 Suppl 1, S13-6.
- Vernikos, J. 2008. Human Exploration of Space: why, where, what for? *Hippokratia*, 12, 6.
- Via, G., Hussain, A., Wells, M., Reardon, R., ElBarbary, M., Noble, V. E., Tsung, J. W., Neskovic, A. N., Price, S., Oren-Grinberg, A., Liteplo, A., Cordioli, R., Naqvi, N., Rola, P., Poelaert, J., Gulic, T. G., Sloth, E., Labovitz, A., Kimura, B., Breitkreutz, R., Masani, N., Bowra, J., Talmor, D., Guarracino, F., Goudie, A., Xiaoting, W., Chawla, R., Galderisi, M., Blaivas, M., Petrovic, T., Storti, E., Neri, L., Melniker, L., International Liaison Committee on Focused Cardiac, U. & International Conference on Focused Cardiac, U. 2014. International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*, 27, 683 e1-683 e33.
- Videbaek, R. & Norsk, P. 1997. Atrial distension in humans during microgravity induced by parabolic flights. *J Appl Physiol (1985)*, 83, 1862-6.
- Vincent, J. L., Rhodes, A., Perel, A., Martin, G. S., Della Rocca, G., Vallet, B., Pinsky, M. R., Hofer, C. K., Teboul, J. L., de Boode, W. P., Scolletta, S., Vieillard-Baron, A., De Backer, D., Walley, K. R., Maggiorini, M. & Singer, M. 2011. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care*, 15, 229.
- Wagner, J. Y., Grond, J., Fortin, J., Negulescu, I., Schofthaler, M. & Saugel, B. 2016. Continuous noninvasive cardiac output determination using the CNAP system: evaluation of a cardiac output algorithm for the analysis of volume clamp method-derived pulse contour. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30, 487-493.
- Wagner, J. Y., Prantner, J. S., Meidert, A. S., Hapfelmeier, A., Schmid, R. M. & Saugel, B. 2014. Noninvasive continuous versus intermittent arterial pressure monitoring: evaluation of the vascular unloading technique (CNAP device) in the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 22, 8.
- Wang, Y., Yu, H., Cao, Y. & Wan, Z. 2020. Early Screening for Aortic Dissection With Point-of-Care Ultrasound by Emergency Physicians: A Prospective Pilot Study. *J Ultrasound Med*.
- West, J. B. 2000. Physiology in microgravity. *J Appl Physiol*, 89, 379-384.
- Whitson, P. A., Pietrzyk, R. A., Morukov, B. V. & Sams, C. F. 2001. The risk of renal stone formation during and after long duration space flight. *Nephron*, 89, 264-70.
- Zijlstra, W. G., Buursma, A. & Meeuwse-van der Roest, W. P. 1991. Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. *Clin Chem*, 37, 1633-8.

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Jung, meinem Doktorvater, für seine Betreuung und die Ermöglichung der Promotion an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie bedanken. Das Forschungsprojekt wird mir immer positiv in Erinnerung bleiben.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Nana-Yaw Bimpong-Buta, der mich stets unterstützt, mir Fragen beantwortet und mich mit seiner positiven Art motiviert hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder Sören und seiner Frau Lisa sowie meiner Freundin Neele bedanken, die mir stets Mut gemacht und mich während meines gesamten Studiums unterstützt haben.