

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

***Vergleich der kardiovaskulären Regulation und der
kardiovaskulären Auswirkungen in Ruhe und bei
Pressatmung bei akuter Gravitations- und Lageänderung***

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Rina Julia Latscha
aus Ludwigshafen am Rhein

promoviert am 20. Januar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch
2. Gutachterin oder Gutachter: Doktor med. habil. J. Heußner

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung der Publikation „Cardiovascular Regulation During Acute Gravitational Changes with Exhaling on Exertion“ habe ich minimale Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. Uwe Hoffmann, Prof. Dr. Wilhelm Bloch, Dr. Jessica Koschate und Dr. Andreas Werner

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in dem Institut für Trainingswissenschaften und Sportinformatik in der Abteilung Leistungsphysiologie der deutschen Sporthochschule Köln unter anderem durch Dr. Koschate und Dr. Hoffmann angelegt und mir von Dr. Hofmann als Rohdatensatz zur Verfügung gestellt. Der Datensatz ist Teil eines umfassenden Rahmenprojekts mit dem Titel „Gasaustausch- und kardiovaskuläre Regulationskinetiken – Auswirkungen kurzfristiger Gravitationsänderungen“. Das Erheben der Daten erfolgte durch das Projekt-Team mit Teilnehmern sowohl aus der deutschen Sporthochschule Köln (Institut für Anatomie und Physiologie sowie dem Institut für Trainingswissenschaften und Sportinformatik), als auch dem deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) in Köln. Die Untersuchungen auf dem Kipp-Sitz fanden im Institut für

Physiologie und Anatomie statt. Die Messungen in der Zentrifuge wurden am Flugphysiologischen Trainingszentrum in Königsbruck durchgeführt und die Parabelflüge starteten vom Flughafen Bordeaux-Mérignac unter der Leitung der Firma Novespace. Sowohl die Auswertung und Bereinigung der mir zur Verfügung gestellten Daten, als auch die Herstellung der Grafiken erfolgte allein durch mich. Die statistische Auswertung erfolgte durch IBM SPSS Statistik (SPSS Statistics 25, IBM Corporate, Armonk, USA), die graphische Darstellung der Daten erfolgte durch die Excel-Software von Microsoft (Excel 365, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Die Ideen zu den statistischen Analysen sowie die Interpretation der Ergebnisse und Schlussfolgerungen geschahen größtenteils durch mich.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18.08.2022

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end, written over a dotted line.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Uwe Hoffman und Prof. Dr. Wilhelm Bloch für die ausgezeichnete Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Jessica Koschate, Dr. Andreas Werner sowie der gesamten Arbeitsgruppe des Projektes „Gasaustausch- und kardiovaskuläre Regulationskinetiken – Auswirkungen kurzfristiger Gravitationsänderungen“ für die Durchführung der Experimente, die viele wertvollen Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben bedanken.

Für das Korrekturlesen und der Durchsicht dieser Dissertation gilt mein besonderer Dank Evelyn Ahrenbeck.

Bei meinen Eltern, Geschwistern und Freunden möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, Geduld und Ermutigungen während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 1. Zusammenfassung | 8 |
| 2. Einleitung | 10 |
| 3. Theoretischer Hintergrund | 13 |
| 3.1. Schwerkraft, Beschleunigung und Schwerelosigkeit | 13 |
| 3.2. Kurzfristige Herzkreislaufregulation | 15 |
| 3.3. Adaptation des Herzkreislaufsystems an Hyper- und Mikrogravitation | 17 |
| 3.4. Pressatmung/Valsalva Manöver | 18 |
| 3.5. Pulmonale Hypertonie | 19 |
| 4. Publikation: „Cardiovascular Regulation During Acute Gravitational Changes with Exhaling on Exertion“ | 21 |
| 5. Zusätzliche Ergebnisse | 31 |
| 6. Diskussion | 36 |
| 7. Literaturverzeichnis | 41 |
| 8. Anhang | 44 |
| 8.1. Abbildungsverzeichnis | 44 |
| 8.2. Tabellenverzeichnis | 44 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| a | Beschleunigung |
| F_{et}O₂ | End-Tidale O ₂ -Fraktion |
| F_{et}CO₂ | End-Tidale CO ₂ -Fraktion |
| F | Kraft |
| F_G | Gravitationskraft |
| FSM | Frank Starling Mechanismus |
| g | mittlere Erdbeschleunigung |
| G | Vielfaches der Erdbeschleunigung |
| G_K | Gravitationskonstante |
| G_z | Kopf – zu – Fuß Beschleunigung |
| HF | Herzfrequenz |
| Hyper2 | zweite Hypergravitations-Phase |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| m | Masse |
| MAP | Mittel arterieller Druck |
| Mikro | Mikrogravitations-Phase |
| mmHG | Millimeter Quecksilbersäule |
| laHC | Langarm humane Zentrifuge |
| PAH | Pulmonale arterielle Hypertonie |
| PF | Parabelflug |
| PH | Pulmonale Hypertonie |
| r | Radius |
| s | Sekunde |
| SV | Schlagvolumen |
| TPR | totaler peripherer Widerstand |

| | |
|-------------------------|------------------------------------|
| TS | Tilt Seat (Kipp-Sitz) |
| V. | Vena |
| V'CO₂ | Pulmonale Kohlenstoffdioxid-Abgabe |
| V'E | Ventilation |
| V'O₂ | Pulmonale Sauerstoff-Aufnahme |

1. Zusammenfassung

Einleitung: Flüssigkeitsverschiebungen spielen eine wichtige Rolle in der kardiovaskulären Regulationskinetik. Bei Gravitationsänderungen (Mikrogravitation oder Hypergravitation) oder Änderungen der Wirkungsrichtung in Bezug auf den Körper (relativer Gravitationsvektor) wie Positionsänderungen, Orthostase oder Beschleunigungssportarten (Autorennen oder Bobfahren) können Flüssigkeitsverlagerungen beobachtet werden. In besonderen Fällen (Übergang zur Hypergravitation, erhöhte G-Kräfte beim Rennfahren usw.) werden verschiedene Atemmanöver, z.B. das Pressatemmanöver, eingesetzt, um akuten Flüssigkeitsverschiebungen entgegenzuwirken. Es wird vermutet, dass das Pressatemmanöver die kardiovaskulären Anpassungen beim Übergang zur Mikrogravitation oder bei akuten Lageveränderungen verstärkt und dass es indirekte Hinweise (erhöhtes $\dot{V}O_2$ als indirekter Marker für eine erhöhte Lungendurchblutung) für einen kurzfristigen Unterschied zwischen der Auswurfleistung des rechten und des linken Ventrikels gibt.

Methoden: Acht gesunde männliche Probanden (32 ± 3 Jahre, 182 ± 7 cm, 82 ± 6 kg) wurden auf einem Kippsitz, in einer Langarm-Humanen-Zentrifuge und während Parabelflügen getestet. Die Schwerkraftveränderungen während des PF wurden für die Untersuchungen auf der laHC rekonstruiert und in den TS-Untersuchungen wurden verschiedene Körperpositionen dementsprechend verändert. Alle Teilnehmer wurden im Sitzen, im Ruhezustand und mit dem Pressatem-Manöver getestet. Während der Untersuchungen wurden kontinuierlich respiratorische, kardiovaskuläre und muskuläre Daten aufgezeichnet. Um den Einfluss der Pressatmung, eine mögliche Interaktion und einen Unterschied zwischen den Bedingungen zu überprüfen, werden die Parameter mithilfe einer drei-faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen analysiert (Faktoren: Bedingung (Kippsitz, Parabel, Zentrifuge)), Manöver (Ruhe, Pressatmung) und Zeit (-10 bis 40s)).

Ergebnisse: Die drei-faktorielle Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Einfluss aller drei Hauptfaktoren $p \leq 0,05$ (Zeit, Bedingung und Manöver) für die Parameter $\dot{V}O_2$, $F_{et}CO_2$, $\dot{V}E$, HF, und SV, für die Parameter $\dot{V}CO_2$, HZV und TPR konnte sich ein signifikanter Einfluss der Hauptfaktoren Zeit und Bedingung nachgewiesen werden. Für MAP und $F_{et}O_2$ zeigte sich ein signifikanter Einfluss für den Faktor Zeit. Darüber hinaus wies die drei-faktorielle Varianzanalyse eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Bedingung und den Faktoren Zeit und Manöver für alle Parameter nach.

Schlussfolgerung: Die Pressatmung beeinflusst die kardiovaskuläre Reaktion bei akuten Gravitations- und Lageveränderungen. Die Hypothese, dass die Pressatmung die kardiovaskuläre Anpassung bei Mikrogravitation- und Flüssigkeitsverschiebungen erhöht, konnte für einige Parameter bestätigt werden. Durch indirekte Marker konnte gezeigt werden, dass es Unterschiede zwischen der rechten und linken Auswurfleistung des Herzens gibt. Weitere Studien sind erforderlich, um die Anpassungsmechanismen zu verstehen, da die physiologische Komplexität der Anpassungsmechanismen bei einer Vielzahl von Gravitationsänderungen und Flüssigkeitsverschiebungen sehr groß ist.

Introduction: Fluid shifts play a significant role in cardiovascular regulatory kinetics. During gravitational changes (microgravity or hypergravity) or changes of the direction of action in relation to the body (relative gravitational vector) like positional changes, orthostasis, or acceleration sports (car racing or bobsleighting), fluid displacements can be observed. In special cases (transition to hypergravity, increased G-forces in race driving ect.), different breathing maneuvers, for example, exhaling on exertion, are used to counteract acute fluid shifts. It is suggested that exhaling on exertion enhances cardiovascular adaptations during the transition to microgravity or acute positional changes and that there is indirect evidence (increased $V'O_2$ as an indirect marker for increased lung perfusion) for a short-term difference between the ejection fraction of the right and left ventricle.

Methods: Eight healthy male subjects (32 ± 3 yr, 182 ± 7 cm, 82 ± 6 kg) were tested on a tilt seat (TS), in a long arm human centrifuge (laHC), and during parabolic flights (PF). The gravitational changes during PF were reconstructed by changing gravity in a laHC and different body positions on a TS. All participants were tested in the seated, resting and exhaling on exertion maneuver. During the examinations, respiratory, cardiovascular, and muscular data are continuously recorded. To check for the influence of exhaling on exertion, a possible interaction, and a difference between conditions, parameters are analyzed using a three-factor analysis of variance (ANOVA) with repeated measures (factors: Condition (tilt-seat, parabolic, centrifuge)), maneuver (rest, exhaling on exertion) and time (-10 to 40sec)).

Results: The three-factorial analysis of variance shows a significant influence of all three main factors $p\leq 0.05$ (time, condition, and maneuver) for the parameters $V'O_2$, $F_{et}CO_2$, $V'E$, HR, and SV, for parameters $V'CO_2$, CO and TPR, a significant influence of the main factors time and condition was shown. For MAP and $F_{et}O_2$, a significant influence for the factorial time is exhibited. Furthermore, the three-factor analysis of variance shows a significant interaction between the factors time and condition and the factors time and maneuver for all parameters.

Conclusion: The exhaling on exertion maneuver influences on the cardiovascular response during acute gravitational and positional changes. The hypothesis that exhaling on exertion enhances cardiovascular adaptation in micro-g and fluid shifts could be confirmed for some parameters. It could be shown by indirect markers that there are differences between the right and left ejection performance of the heart. Further studies are needed to understand the adaption mechanisms because of the physiological complexity of the adaption mechanisms in a wide variety of gravitational changes and fluid shifts.

2. Einleitung

Flüssigkeitsverschiebungen spielen eine wichtige Rolle in der kardiovaskulären Regulationskinetik. Bei Änderungen in der Schwerkraft (Mikrogravitation oder Hypergravitation) oder Änderungen in der Wirkungsrichtung in Bezug auf den Körper (relativer Gravitationsvektor) wie Orthostase bei Positionsänderungen oder Beschleunigungssportarten (Autorennen, Bobfahren oder Bahnradfahren) können Flüssigkeitsverschiebungen beobachtet werden.

Beim Übergang zur Schwerelosigkeit werden hydrostatische Druckunterschiede minimiert und es kommt zu einer Flüssigkeitsverschiebung in Richtung Thorax. Die Volumenrezeptoren werden zunehmend stimuliert und registrieren diese neue Situation als eine Überladung des zentralen Blutvolumens (Hypervolämie)^{1,2}. Durch den erhöhten venösen Rückstrom steigt die kardiale Vorlast, insbesondere im rechten Ventrikel, so dass ein vorübergehender Unterschied zwischen der rechts- und linksventrikulären Auswurfsleistung beobachtet werden kann. Kumulativ steigen mit der Zeit somit auch das SV und das HZV³.

Die HF und der MAP verhalten sich während des Überganges in die Mikrogravitation sehr unterschiedlich. Eine Mehrheit der Studien zeigt eine Verringerung der HF, wobei man davon ausgeht, dass dies als Konsequenz des erhöhten SV zu verstehen ist⁴⁻⁶. Je nach Messort bzw. Studiendesign werden sowohl eine Verringerung des MAPs, keine Veränderung, als auch eine Erhöhung des MAPs beschrieben^{5,7-9}.

Verschiedene Atemmanöver, wie zum Beispiel das Valsalva-Manöver, können zu einem gegenteiligen Effekt führen. Das Valsalva-Manöver ist ein Atemmanöver, das durch eine forcierte Ausatmung gegen eine geschlossene Glottis und/oder Nase gekennzeichnet ist^{10,11}. Dieses Manöver erhöht aufgrund des Widerstands den intrathorakalen und intraabdominalen Druck, wobei die hämodynamischen Effekte dieses Druckanstiegs in verschiedene Phasen unterteilt werden können. Aufgrund des erhöhten intrathorakalen Druckes kommt es in den ersten Sekunden nach Beginn des Manövers zu einem Anstieg des SV, was zu einem anfänglichen Anstieg des MAPs führt. Eine zusätzliche Stimulation des Barorezeptors führt zu einer Verringerung der HF. Wird der Ausatemungsdruck länger als 5 s aufrechterhalten, führt die Kombination aus erhöhtem intrathorakalem und vermindertem intraabdominalem Druck zu einem virtuellen Kollaps der V. cava zum rechten Vorhof des Herzens, wodurch der venöse Blutrückfluss zum Herzen verringert wird. Nach Abschluss des Manövers führen der plötzliche venöse Rückfluss und der weiterhin erhöhte periphere TPR zu einem erhöhten SV und infolgedessen zu einem schnellen Anstieg des MAP (Overshoot) mit Reflexbradykardie¹⁰⁻¹³. Um alle verschiedenen Phasen zu untersuchen, sollte die Dauer des Pressdruckes mindestens 10-15 s betragen. Beträgt die Dauer nur 4 bis 5 s, kann in der Regel nur der anfängliche hämodynamische Effekt beobachtet werden^{11,14}.

Diese hämodynamischen Veränderungen sind für das Pressatem-Manöver und damit für die erhöhte Toleranz gegenüber erhöhten g-Kräften relevant. In besonderen Fällen (z. B. Übergang zur Hypergravitation oder erhöhte G-Kräfte bei Hochgeschwindigkeitssportarten wie Formel 1) werden verschiedene Atemmanöver, z. B. ein modifiziertes Valsalva-Manöver oder ein Pressatem-Manöver eingesetzt, um akuten Flüssigkeitsverschiebungen entgegenzuwirken^{14,15}. Während der Hypergravitation werden hydrostatische Druckunterschiede vergrößert; aufgrund der hohen G-Kräfte kommt es zu einer Flüssigkeitsverschiebung in Richtung der unteren Extremitäten; außerdem sinken das HZV und der MAP aufgrund des fehlenden venösen Blutrückflusses. Die Barorezeptoren registrieren die Druck- und Volumenunterschiede. Die HF wird erhöht und es wird versucht, SV und MAP zu erhöhen^{4,16-18}. Die Pressatmung umfasst eine forcierte Ausatmung gegen die geschlossene Glottis und Nase für 4-5 s, gefolgt von einer schnellen Ausatmung und einer erneuten Einatmung für maximal eine Sekunde. Dieses Manöver wird mehrmals wiederholt, um den MAP zu erhöhen und einen ausreichenden venösen Rückfluss während der kurzen Unterbrechung zu gewährleisten¹⁴⁻¹⁶. Die kardiovaskuläre Regulation, während akuter Schwerkraftänderungen bei einem Pressatem-Manöver, ist bis jetzt wenig erforscht.

Schlegel et al. waren die ersten, die das Valsalva-Manöver während eines Parabelflugs in der Mikrogravitationsphase durchführten¹⁹. Ihr Experiment zeigte, dass die Stimulation der Volumenrezeptoren in der Schwerelosigkeit verringert ist. Darüber hinaus wird ein minimaler Unterschied zwischen der pulmonalen und der systemischen Blutzirkulation als Reaktion auf akute Schwerkraft-Veränderungen und Änderungen der Körperposition relativ zur Schwerkraft beobachtet³. Es wird angenommen, dass es einen vorübergehenden Unterschied zwischen der rechts- und linksventrikulären Auswurffraktion als Reaktion auf akute Schwerkraftunterschiede gibt^{3,20,21}. Der Unterschied zwischen den Auswurffraktionen der Ventrikel und das Verständnis der Auswirkungen des physischen Druckes (z. B. Pressatem-Manöver) auf das Lungengefäßsystem birgt Potenzial für die Diagnose und das weitere Verständnis von Lungengefäßkrankungen, wie z. B. der idiopathischen pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH). Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstands sind neben anderen Mechanismen eine pathophysiologische Erklärung für die idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie²²⁻²⁴. Weitere Erkenntnisse über diese Mechanismen könnten einen wertvollen Beitrag zu einer genaueren Diagnose und anderen therapeutischen Ansätzen leisten.

Nach unserem derzeitigen Kenntnisstand ist das Ausmaß, inwieweit die Pressatmung die kardiovaskuläre Regulation bei akuten Schwerkraftveränderungen unter verschiedenen Bedingungen und in verschiedenen Positionen beeinflusst, nur unzureichend untersucht worden.

Ziel dieser Arbeit ist es, zusätzlich zu den bereits aufbereiteten Daten zur Ruhesituation (siehe ³), den Einfluss des Pressatem-Manövers auf die kardiovaskuläre Regulation bei akuten Gravitationsänderungen im Vergleich zur Ruheatmung zu analysieren. Dabei werden die drei Bedingungen der Schwerkraftveränderung (Kipp-Sitz, Parabelflug und Langarm-Humanzentrifuge) auf den Körper miteinander verglichen.

Die Hypothese ist, dass die Pressatmung die kardiovaskulären Anpassungen, während des Übergangs in die Mikrogravitation oder bei akuten Lageveränderungen erhöht bzw. verstärkt. Wir vermuten, dass mit Beginn der Pressatmung die HF stärker ansteigen wird und auch der MAP im Verlauf der Pressatmung nur einen kleineren Abfall und sich dadurch stabiler als in der Ruhebedingung zeigen wird. Zum anderen ist die Hypothese, dass wenn durch die Pressatmung der initiale Anstieg des SV in der Mikrogravität deutlich abfällt. Wie in der Studie von Hoffmann et al. (2019)³ sollte dies auch Reaktionen in $\dot{V}O_2$ als indirekter Marker für eine erhöhte Lungenperfusion implizieren und der hier präsentierte Parameter $F_{et}O_2$ dies bestätigen.

3. Theoretischer Hintergrund

Im folgenden Kapitel werden die für die Studie relevanten theoretischen Grundlagen erläutert.

3.1. Schwerkraft, Beschleunigung und Schwerelosigkeit

Für diese Arbeit ist es wichtig, die physikalischen Begriffe zu den Themen Mikrogravitation und Beschleunigung kurz zu definieren und das Wirkprinzip der G-Kräfte zu verstehen. Die Beschleunigung (\vec{a}) ist die Änderung der Geschwindigkeit pro Zeiteinheit. Mit der Kraft \vec{F} wird jede Einwirkung auf den Körper beschrieben, welche dessen Bewegungszustand oder Form ändert. Die Kraft \vec{F} ist ein Vektor und definiert durch die Richtung, in die sie wirkt, durch ihre Größe und ihren Angriffspunkt. Newton hat in diesem Zusammenhang drei Grundgesetze formuliert ^{25,26}.

1. Newtonsches Axiom – Trägheitssatz: Es besagt, vereinfacht gesagt, dass jeder Körper bestrebt ist, seinen Bewegungszustand beizubehalten. Dies bezeichnet man als Trägheit. Um den Bewegungszustand zu verändern, muss die Kraft, die auf den Körper einwirkt, diese Trägheit überwinden. Je größer die Masse, desto größer ist die Trägheit.
2. Newtonsches Axiom – Newtonsches Grundgesetz: Die Kraft, mit der ein Körper beschleunigt wird, ist sowohl proportional zu der Beschleunigung selbst, als auch zu der Masse des beschleunigten Körpers. Daraus folgt das 2. Gesetz: Kraft gleich Masse mal Beschleunigung ($F = m \times a$)
3. Newtonsches Axiom – Actio=Reactio: Jede Kraft ruft eine Gegenkraft hervor. Diese sind einander entgegengesetzt und gleich groß.

Die Gravitationskraft \vec{F}_G wird von Newton als die Kraft beschrieben, mit der sich zwei Gegenstände gegenseitig anziehen. In seinem Gravitationsgesetz beschreibt er, dass sich zwei Massen m_1 und m_2 im Abstand r gegenseitig mit einer Kraft \vec{F} anziehen, die parallel zu der Verbindungslinie zwischen beiden Massen wirkt. Diese Kraft \vec{F} ist in ihrer Stärke proportional zum Produkt der beiden Massen, umgekehrt proportional zum Quadrat ihres Abstandes. Sie läuft entlang der Verbindungslinie beider Massepunkte ^{25,27}.

$$F_G = G \times \frac{m_1 \times m_2}{r^2}$$

In der theoretischen Physik wird mit G_K die Gravitationskonstante bezeichnet (definiert als $G=6,68 \cdot 10^{-11} \text{ Nm}^2 \cdot \text{kg}^{-2}$). Generell wirkt Gravitationskraft zwischen allen Massen, das heißt sie wirkt auch zwischen der Erde und dem Menschen. Diese Anziehungskraft bzw. Gewichtskraft, die in Richtung der Erdoberfläche wirkt, kann mit einer weiteren Konstanten, der

Erdbeschleunigung $g=9,81 \text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$, gemäß dem 2. Newtonschen Axiom berechnet werden und sorgt dafür, dass alle Körper von der Erde angezogen werden ^{25,27}.

$$F_G = m \times g$$

In der Weltraumforschung ist es hingegen gebräuchlich, G als Maß für die Kraft zu betrachten, die ein Körper aufgrund einer Beschleunigung erfährt, sogenannte G-Kräfte. Sie wird als Vielfaches der Erdbeschleunigung definiert. 1G ist die erfahrene Kraft bei einer Erdbeschleunigung von $9,81\text{m}\cdot\text{s}^{-2}$ ($G = \vec{a} \times g^{-1}$) ¹⁶. Da G wie die Kraft abhängig von der Richtung der Wirkung ist, wurde eine einheitliche Nomenklatur eingeführt, um die Wirkung auf den menschlichen Körper zu beschreiben.

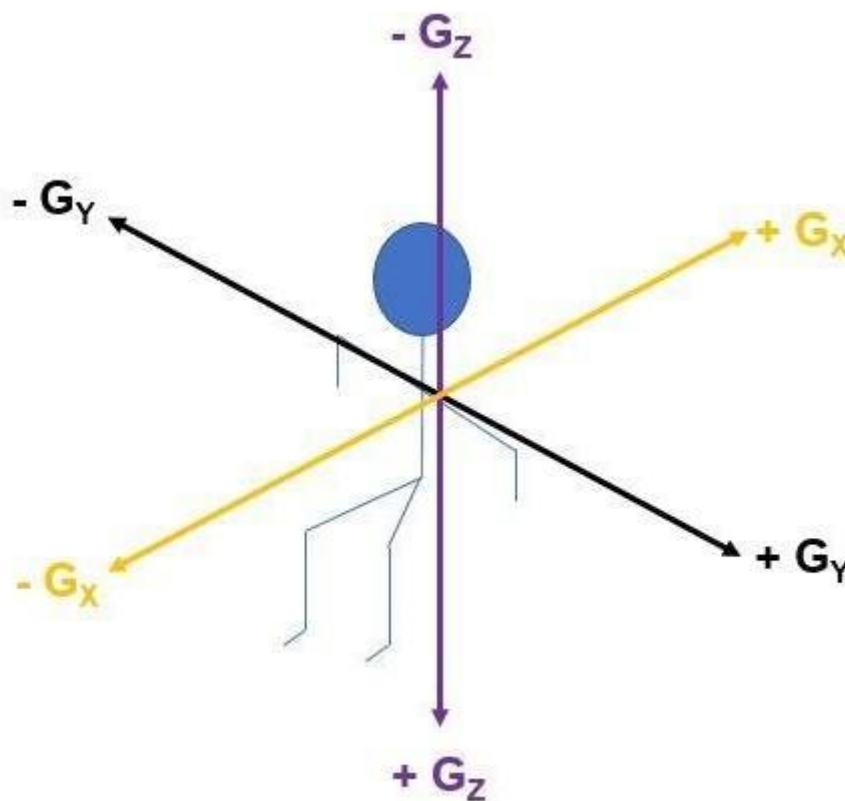


Abbildung 1: Beschleunigungsachsen des Körpers modifiziert nach Braddok ²⁸

Die Beschleunigungen können positiv wie negativ wirken und richten sich nach den drei Hauptachsen des Körpers ^{16,28}. In dieser Arbeit werden ausschließlich die G_z -Beschleunigungen, also die von Kopf zu Fuß Beschleunigungen betrachtet. Alle im Text angegebenen G-Kräfte beziehen sich auf die G_z .

Auf der Erde wirken auf den Menschen zum einen, wie oben erwähnt, die Gravitationskraft, die den Körper Richtung Erde zieht, zum anderen die entgegengerichtete Kraft, die Zentrifugalkraft, die durch die Erdrotation entsteht. Wenn beide Kräfte annähernd gleich groß

sind, ist der Körper „schwerelos“ bzw. in einem Zustand, in dem er Mikrogravitation erfährt. Dies ist ein Zustand, bei dem ein Körper so gut wie keinen Einfluss einer Kraft verspürt (0G). Schwerelosigkeit und Mikrogravitation werden im allgemeinen Sprachgebrauch häufig synonym verwendet, physikalisch korrekt ist jedoch der Begriff Mikrogravitation. Mikrogravitation beschreibt den Zustand von annähernder Schwerelosigkeit, das heißt die Schwerkraft ist nicht gänzlich null. Für die „echte“ Schwerelosigkeit muss die Gravitationskraft exakt null sein und dies ist aufgrund der Gravitationsfelder der Himmelskörper nur theoretisch möglich. Auf der Erde kann annähernde Schwerelosigkeit kurzzeitig bei einem freien Fall oder bei einem Parabelflug erzeugt werden ^{15,29}.

3.2. Kurzfristige Herz-Kreislaufregulation

Neben den physikalischen Grundlagen spielen auch die physiologischen Grundlagen eine wichtige Rolle um im Folgenden die Anpassungsmechanismen bei den Flüssigkeitsverschiebungen in der Hyper- und Mikrogravitation nachvollziehen zu können. Hauptaufgabe des Herzens sowie des Kreislaufes ist es, mit Hilfe der Herzaktion und des MAP eine adäquate Organdurchblutung zu gewährleisten. Über verschiedene Mechanismen kann sich das Herz-Kreislaufsystem sowohl kurzfristig als auch langfristig an die verschiedenen Bedürfnisse des Körpers im Alltag anpassen. Für diese Arbeit sind vor allem die kurzfristigen Mechanismen der Blutdruck- und Herzzeitvolumen-Regulation von Bedeutung ^{30,31}.

Das Herzzeit- bzw. Schlagvolumen wird bei kurzfristigen Änderungen vor allem über den Frank-Starling-Mechanismus reguliert. Ziel des FSM ist es, bei kurzfristigen Druck- und Volumenschwankungen, das SV beider Ventrikel möglichst konstant zu halten. Für das bessere Verständnis ist es wichtig, die Begriffe Vorlast und Nachlast kurz zu erläutern. Mit Vorlast ist das Volumen im Ventrikel gemeint, welches nach der Diastole noch im Ventrikel verbleibt und somit eine gewisse Vorspannung des Myokards erzeugt. Die Nachlast ist der mittlere Druck in der Aorta bzw. Pulmonalarterie. Sie steht somit für den Auswurfwiderstand der Ventrikel. Bei einer akuten Volumenbelastung z.B. durch einen vermehrten venösen Rückstrom, steigt das enddiastolische Volumen und somit die Vorlast. Die Herzmuskelzellen werden stärker vorgedehnt, dies steigert die Kontraktionskraft und dadurch wird automatisch das SV gesteigert, wodurch das enddiastolische Volumen für den nächsten Schlag-Zyklus wieder normalisiert wird. Bei einer akuten Druckbelastung, z.B. durch Vasokonstriktion der peripheren Gefäße, steigt die Nachlast. Aufgrund der erhöhten Nachlast ist das SV zunächst verkleinert und es verbleibt ein größeres Volumen im Ventrikel. Die Vorlast ist nun im nächsten Schlag-Zyklus aufgrund des verbleibenden Volumens und des unveränderten venösen Rückstroms erhöht und das Herz kann trotz Druckerhöhung ein normales SV auswerfen ^{30,31}.

Für die kurzfristige Regulation des Blutdruckes sind vor allem drei Messfühler verantwortlich, welche die Änderungen schnell detektieren können: Presso-, Volumen- und Chemorezeptoren.

Die Pressorezeptoren sind am Aortenbogen und im Karotissinus lokalisiert. Sie detektieren über Dehnungsänderungen der Gefäßwand Änderungen des Druckes. Bei einer Erhöhung des Blutdruckes beispielsweise steigt die Impulssequenz dieser Rezeptoren, wodurch der Parasympathikotonus erhöht und der Sympathikotonus gesenkt wird³⁰. In Folge sinken die HF sowie das SV und dadurch das HZV. Durch Dilatation der Gefäße sinkt auch der TPR. Dies zusammen führt zu einem Absinken des Blutdruckes. Die Regulation über diese Rezeptoren wird auch Barorezeptor-Reflex genannt^{17,31}.

Die Volumenrezeptoren liegen in den Herzvorhöfen und in der Pulmonalarterie und registrieren den Volumenstatus des Kreislaufes. Analog zum Barorezeptor-Reflex arbeitet der Vorhofdehnungsreflex. Bei erhöhtem Blutvolumen und damit vermehrter Vorhofdehnung wird der Parasympathikotonus erhöht und der Sympathikotonus gesenkt, zudem wird das Atriale natriuretische Peptid ausgeschüttet, welches eine vermehrte Wasserausscheidung durch die Niere bewirkt. Durch den Gauer-Henry-Reflex wird zusätzlich die Ausschüttung des Vasopressin im Hypothalamus gesteuert. Bei Blutdruckerhöhung wird über den Parasympathikus die Vasopressin Ausschüttung gehemmt und damit eine vermehrte Wasserausscheidung durch die Niere bewirkt. Diese Reflexe spielen sowohl für die kurzfristige als auch langfristige Regulation eine Rolle³⁰⁻³².

Antagonistisch zu diesen Reflexen arbeitet der Bainbridge-Reflex. Die Volumenrezeptoren die für diesen kardialen Reflex verantwortlich sind, liegen im rechten Herzvorhof und in den Venae cavae. Bei plötzlicher Steigerung des Blutvolumens wird der Sympathikotonus erhöht, damit dieser über den Sinusknoten eine schnelle Erhöhung der HF bewirkt. Durch die erhöhte Vorlast wird über den FSM das SV und der Blutdruck gesteigert, was wiederum den Barorezeptor-Reflex aktiviert. Je nach Kreislaufsituation bzw. Volumenstatus des Körpers überwiegt der Bainbridge- oder der Barorezeptor-Reflex. Bei schon vorab erhöhtem Blutvolumen bzw. erniedrigter HF überwiegt der Bainbridge-Reflex, um über die Erhöhung der HF das vermehrte Blutvolumen „abzupumpen“, während bei erniedrigtem Blutvolumen bzw. erhöhter HF der Barorezeptor-Reflex überwiegt^{17,33}. Die genauen physiologischen Zusammenhänge und Interaktionen zwischen den beiden Reflexen sind aktuell noch nicht genau geklärt.

Periphere arterielle Chemorezeptoren können den Blutdruck über ihren Einfluss auf den Sympathikus steuern. Sie reagieren auf Änderungen der Atemgase. Beispielsweise durch einen Abfall des O₂-Partialdruckes bzw. pH-Wertes und Anstieg des CO₂-Partialdruckes zu einer Erhöhung des Sympathikotonus und somit zu einer Erhöhung des Blutdruckes^{30,31}.

Die Einflüsse von Sympathikus und Parasympathikus sind nochmals zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt.

| Wirkort | Sympathikus-Stimulation | Parasympathikus-Stimulation |
|----------|------------------------------|------------------------------|
| Herz | Kontraktionskraft ↑, HF↑ | HF↓ |
| Arterien | Gefäßtonus ↑, TPR↑ | - |
| Venen | Gefäßtonus ↑, Vorlast ↑, SV↑ | Gefäßtonus ↓, Vorlast ↓, SV↓ |

Tabelle 1: Einflüsse des vegetativen Nervensystems auf das Herzkreislaufsystem ^{30,31}

3.3. Adaptation des Herzkreislaufsystems an Hyper- und Mikrogravitation

Der menschliche Körper hat sich nahezu perfekt an die Einflüsse der Schwerkraft auf der Erde angepasst. Bei aufrechter Körperhaltung hat die Schwerkraft einen erheblichen Einfluss auf die Drücke im Herz-Kreislauf-System. Während der Druck auf Herzebene im Stehen bei ca. 100 mmHg liegt, ist er auf Fußniveau bei ca. 200 mmHg ³⁴. Dieser hydrostatische Druckunterschied ändert sich linear zur Schwerkraft. Wenn die Schwerkraft von 1G auf 3G zunimmt verdreifacht sich auch der Druckunterschied ⁴. Bei steigenden G-Kräften wird das Blut aufgrund der vermehrten „Schwere“ in die untere Körperhälfte gedrückt. Der venöse Rückfluss zum Herzen sinkt und das SV fällt (Frank-Starling-Mechanismus). Aufgrund der verminderten Auswurfleistung fällt zudem der MAP. Durch die verminderte Dehnung der Pressorezeptoren steigen reflektorisch die HF und der TPR. Um vor allem eine cerebrale Hypoxie und die folgende Bewusstlosigkeit zu verhindern wird der MAP wieder gesteigert ³⁵. Bei gleichbleibender erhöhter Beschleunigung normalisiert sich der MAP auf Herzhöhe nach ca. 10-15s ¹⁶.

Auch bei der Mikrogravitation ist die Flüssigkeitsverschiebung von großer Bedeutung. Mit Erreichen der Mikrogravitation spielt die Schwerkraft so gut wie keine Rolle mehr und die hydrostatischen Druckunterschiede im Körper werden minimiert bzw. abgeschafft. Ein Volumen von fast zwei Litern wird von der unteren Extremität in Richtung Thorax gedrückt. Die Volumenrezeptoren werden vermehrt stimuliert und registrieren diese neue Situation als eine Überladung des Blutvolumens (Hypervolämie) ²⁹. Durch den erhöhten venösen Rückstrom steigt die Vorlast und somit auch das SV und HZV. Die HF und der MAP verhalten sich sehr variabel. Ein Großteil der Untersuchungen zeigt eine Verringerung der HF, wobei man davon ausgeht, dass dies als Konsequenz des erhöhten SV zu verstehen ist ^{4,5,36}. Der MAP hingegen verhält sich sehr variabel. Je nach Messort bzw. Studiendesign werden sowohl eine Verringerung des MAP, keine Veränderung, als auch eine Erhöhung des MAP beschrieben ^{5,7-}

9.

3.4. Pressatmung/Valsalva-Manöver

Um physiologischen Adaptionen bei den Flüssigkeitsverschiebungen entgegenzuwirken können verschiedene Atemmanöver sowie technische Hilfsmittel (z.B. spezielle Anzüge) verwendet werden. Im Folgenden wird kurz das für die Studie relevante modifizierte Valsalva-Manöver kurz vorgestellt. Das Valsalva-Manöver ist ein Atemmanöver, das durch eine forcierte Ausatmung gegen eine geschlossene Stimmlippe und geschlossene Nase gekennzeichnet ist^{10,11}. Durch dieses Manöver wird durch den Widerstand der intrathorakale und intraabdominelle Druck erhöht. Die hämodynamischen Effekte dieser Druckerhöhung können in vier Phasen zusammengefasst werden. Aufgrund des erhöhten intrathorakalen Drucks kommt es in den ersten Sekunden nach Beginn des Manövers zu einer Erhöhung des MAP und dadurch initial zu einer Erhöhung des SV sowie durch die Stimulation des Pressorezeptors zu einer Verminderung der HF (Phase I). Bei anhaltendem Ausatemdruck über 5 Sekunden werden durch die erhöhten intrathorakalen und intraabdominellen Drücke der venöse Rückstrom zum Herzen verringert. Das SV und HZV sowie der MAP sinken aufgrund der verringerten Vorlast. Um das verringerte SV zu kompensieren, steigen die HF und der TPR deutlich an und dadurch mit Verzögerung auch der MAP (Phase II). Mit Beendigung des Atemmanövers fällt analog zu Phase I mit dem intrathorakalen Druck auch kurzzeitig der MAP und die HF bleibt reflektorisch erhöht (Phase III). Bevor sich das Herz-Kreislaufsystem wieder stabilisiert, führt der plötzliche venöse Rückstrom und der weiterhin erhöhte TPR zu einer Erhöhung des SV und dadurch zu einer schnellen Erhöhung des MAP (Overshoot) mit reflektorischer Bradykardie (Phase IV)¹⁰⁻¹³. Um alle vier Phasen zu beobachten, sollte die Dauer des Pressens mindestens 10-15 Sekunden betragen. Bei einer Dauer von circa 4-5 Sekunden kann meistens nur die Phase I beobachtet werden^{11,14}. Diese hämodynamischen Veränderungen in der ersten Phase sind für das Pressatem-Manöver und somit für eine erhöhte Toleranz gegenüber erhöhten g-Kräften relevant. Bei hohen Beschleunigungen wird, wie oben beschrieben, das Blut in die Füße „gedrückt“ und der MAP sinkt. Bei dem Pressatem-Manöver erfolgt eine forcierte Ausatmung gegen die geschlossene Stimmlippe und Nase für 4-5s, gefolgt von einer schnellen Aus- und wieder Einatmung für max. eine Sekunde. Dieses Manöver wird mehrmalig hintereinander wiederholt. Hierdurch soll der MAP, analog zur Phase I, steigen und gleichzeitig durch die kurze Unterbrechung der adäquate venöse Rückstrom gewährleistet werden¹⁴⁻¹⁶.

3.5. Pulmonale Hypertonie

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln erläutert, haben Flüssigkeitsverschiebungen in der Hyper- und Mikrogravitation einen großen Einfluss auf die physiologische Herz-Kreislauf-Adaptation. Durch verschiedene Atemmanöver können die Adaptionen verstärkt oder verringert werden. Das Verständnis dieser Anpassungsmechanismen kann Potential für die Diagnostik und das Verständnis der Pathogenese verschiedener pulmonaler und kardiovaskulärer Erkrankungen sein. In dieser Studie haben wir uns auf die pulmonale Hypertonie konzentriert. Die Pulmonale Hypertonie ist ein Überbegriff für eine Vielzahl an Krankheitsbildern, welche eine Erhöhung des Blutdrucks im pulmonalen Kreislauf gemeinsam haben. Sie ist definiert durch einen chronisch erhöhten pulmonal-arteriellen Mitteldruck von $\geq 25\text{mmHg}$ in Ruhe, ermittelt durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung. Klinisch wird die PH grob in fünf Untergruppen klassifiziert (Nizza-Klassifikation 2013), welche ihrerseits wieder je nach Ätiologie weiter unterteilt werden ^{22,37}:

- Pulmonal arterielle Hypertonie
- Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung
- Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
- Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
- Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus

Die pulmonale arterielle Hypertonie ist zusätzlich zum pulmonal-arteriellen Mitteldruck von $\geq 25\text{mmHg}$ durch einen pulmonal arteriellen Wedge-Druck definiert. Hierbei wird zwischen einer präkapillären pulmonalen Hypertonie (pulmonal arterieller Wedge-Druck $\leq 15\text{mmHg}$) sowie einer postkapillären pulmonalen Hypertonie (pulmonal arterieller Wedge-Druck $>15\text{mmHg}$) unterschieden ³⁷⁻³⁹. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen vor allem der idiopathischen PH sind weitestgehend unklar, generell liegt eine progrediente chronische Entzündung mit Okklusion der kleinen und mittleren Pulmonalarterien vor ^{24,40}. Bei sekundären PAH-Formen (infolge Lungenerkrankungen bzw. Linksherzerkrankungen) sind die Mechanismen besser untersucht. Durch Thromben bzw. Mikrothromben, Vasokonstriktion in Folge von Hypoxie (z.B. bei COPD) sowie Umbauprozessen auf Gewebeebene führen zu einer Erhöhung des Widerstandes in den Pulmonalgefäßen ^{37,40,41}. Unabhängig von der Ursache der PAH kommt es zu ähnlichen pathophysiologischen Folgen. Die Drucksteigerung im Lungenkreislauf führt zu einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast, dies führt bei chronisch erhöhter Nachlast im weiteren Verlauf zu einem Cor pulmonale ⁴². Die klinische Präsentation ist sehr variabel und unspezifisch. Hauptsächlich zeigt sich eine Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Thoraxschmerzen, Synkope und eine

Zunahme von Ödemen am ehesten als Folge des Cor pulmonale bei oftmals rechtsführender kardialer Dekompensation ^{22,42}. Um eine pulmonale Hypertonie zu diagnostizieren bzw. zu bestätigen und die Ätiologie weiter abzuklären, ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung notwendig. Zusätzlich werden zur Einschätzung des Schweregrades verschiedene Belastungstests, ein Elektrokardiogramm, eine Echokardiographie sowie verschiedene Labortests durchgeführt. Nach Einschätzung des Schweregrades sowie Erhebung des Patientenstatus werden individuelle Therapiekonzepte erstellt ^{22,42,43}.

4. Publikation: „Cardiovascular Regulation During Acute Gravitational Changes with Exhaling on Exertion“

Article published online: 2022-06-03

Physiology & Biochemistry

Thieme

Cardiovascular Regulation During Acute Gravitational Changes with Exhaling on Exertion



Authors

Rina Latscha¹, Jessica Koschate², Wilhelm Bloch³, Andreas Werner^{4, 5}, Uwe Hoffmann⁶

Affiliations

- 1 Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Basel, Switzerland
- 2 Health Services Research – Geriatric Medicine, Carl von Ossietzky University of Oldenburg, Oldenburg, Germany
- 3 Institute for Cardiovascular Research and Sports Medicine, Department for Molecular and Cellular Sport Medicine, German Sport University Cologne, Köln, Germany
- 4 Institute for Physiology and Center of Space Medicine and Extreme Environments, Charite Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- 5 Branch I 1, Aviation Physiology Diagnostic and Research, German Air Force – Centre of Aerospace Medicine, Königsbrück, Germany
- 6 Exercise Physiology, German Sport University Cologne, Köln, Germany

Key words

heart rate, blood pressure, weightlessness, breathing pressure

accepted 14.03.2022

published online 2022

Bibliography

Int J Sports Med

DOI 10.1055/a-1810-6646

ISSN 0172-4622

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Dr. Uwe Hoffmann
German Sport University Cologne
Exercise Physiology
Am Sportpark Müngersdorf, 6
50933 Köln
Germany
Tel.: +49 221 4982 2910, Fax: +49 221 4982 6790
u.hoffmann@dshs-koeln.de

ABSTRACT

During gravitational changes or changes in the direction of action in relation to the body, fluid displacements can be observed. In special cases different breathing maneuvers (e. g., exhaling on exertion; Ex-Ex) are used to counteract acute fluid shifts. Both factors have a significant impact on cardiovascular regulation. Eight healthy male subjects were tested on a tilt seat, long arm human centrifuge, and parabolic flight. The work aims to investigate the effect of exhaling on exertion on the cardiovascular regulation during acute gravitational changes compared to normal breathing. Possible interactions and differences between conditions (Ex-Ex, normal breathing) for the parameters $\dot{V}O_2$, V_E , HR, and SV were analysed over a 40 s period by a three-way ANOVA. Significant ($p \leq 0.05$) effects for all main factors and interactions between condition and time as well as maneuver and time were found for all variables. The exhaling on exertion maneuver had a significant influence on the cardiovascular response during acute gravitational and positional changes. For example, the significant increase of $\dot{V}O_2$ at the end of the exhalation on exertion maneuver indicates an increased lung circulation as a result of the maneuver.

Introduction

Fluid shifts play a significant role in cardiovascular regulation. During gravitational changes (microgravity or hypergravity) or changes of the direction of action in relation to the body (relative gravitational vector) like orthostasis during postural changes or acceleration sports (car racing or bobsleighting), fluid displacements can be observed.

Hydrostatic pressure difference are minimized during the transition to microgravity, and a fluid shift towards the thorax occurs. Volume receptors are stimulated and register this new situation as an overload of central blood volume (hypervolemia)[1, 2]. The raised venous return increases the cardiac preload, especially in the right ventricle, and therefore a transient difference between the

right and left ventricular ejection fraction can be observed. Cumulatively, the stroke volume (SV) and cardiac output (CO) also increase over time [3]. The heart rate (HR) and mean arterial blood pressure (MAP) behave highly variable during the transition to microgravity. Most studies show a decrease in HR, which is thought to be a consequence of an increased SV [4–6]. Depending on the measurement site or study design, a decrease in MAP, no change, or an increase in MAP are described [5, 7–9].

Various breathing maneuvers such as the Valsalva maneuver can have the opposite effect. The Valsalva maneuver is a breathing maneuver, characterized by forced exhalation against a closed glottis and/or nose [10, 11]. This maneuver increases intrathoracic and intraabdominal pressure due to resistance. The hemodynamic effects of this pressure increase can be separated into different phases. Due to the increased intrathoracic pressure, there is an increase in SV in the first seconds after the onset of the maneuver, resulting in an initial increase in MAP. A decrease in HR due to stimulation of the baroreceptor. In case, the exhalation pressure is maintained for more than 5 s, the combination of an increased intrathoracic and a decreased intraabdominal pressure cause a virtual collapse of the feeding veins to the right atrium, which reduces venous blood return to the heart. After completion of the maneuver, the sudden venous return and continued elevated total peripheral resistance (TPR) leads to an increased SV and, as a result, a rapid increase in MAP (overshoot) with reflex bradycardia [10–13]. To investigate all different phases, the duration of pressing should be at least 10–15 s. If the period is only 4 to 5 s, usually only the initial hemodynamic effect can be observed [11, 14].

These hemodynamic changes are relevant for the exhaling on exertion maneuver (Ex-Ex) and, therefore, increased tolerance to increased g-forces. In special cases (e. g. transition to hypergravity, increased G-forces in race driving), different breathing maneuvers, for example, a modified Valsalva maneuver or Ex-Ex, are used to counteract acute fluid shifts [14, 15]. During hypergravity, hydrostatic pressure differences are magnified; due to the high G-forces, a fluid shift toward the lower extremities occurs; furthermore, the CO and the MAP decrease due to the lack of venous blood return. The baroreceptors register the pressure and volume differences. The HR is increased, and, it is attempted to increase SV and MAP [4, 16–18]. The exhaling on exertion maneuver encompasses a forced exhalation against the closed glottis and nose for 4–5 s, followed by a rapid exhalation and re-inhalation for a maximum of one second. This maneuver is repeated several times to increase MAP, ensuring adequate venous return through the brief interruption [14–16].

There is only little no research about cardiovascular regulation during acute gravitational changes with Ex-Ex. Schlegel was the first to perform the Valsalva maneuver during a parabolic flight during the microgravity phase [19]. Their experiment showed that there is a decreased stimulation of volume receptors in microgravity. Furthermore, a minimal difference between pulmonary blood circulation and systemic blood circulation is seen in response to acute changes in gravity and body position relative to the force of gravity [3]. There are assumptions that there is a transient difference between right and left ventricular ejection fraction in response to acute gravity differences [3, 20, 21]. The difference between the ejection fractions of the ventricles and the understanding of the

effects of physical pressure (e. g., the Ex-Ex maneuver) on the pulmonary vasculature holds potential for diagnosis and further understanding of the pulmonary vascular disease, e. g. idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH). Changes in pulmonary vascular resistance, among other mechanisms, is a pathophysiological explanation of idiopathic pulmonary arterial hypertension [22–24]. Further insights into these mechanisms could provide a valuable contribution to more accurate diagnosis and other therapeutic approaches. To our current knowledge, the extent to which Ex-Ex influences cardiovascular regulation in acute gravitational changes in different conditions and positions has been poorly studied.

The aim of this study is, in addition to the already processed data concerning the resting situation (see [3]), to analyze the influence of Ex-Ex on the cardiovascular regulation after acute gravitational changes in comparison to resting breath situation. Three conditions of gravity changes to the body, tilt-seat, parabolic flight, and long-arm human centrifuge, will be compared. It is hypothesized that Ex-Ex enhances cardiovascular adaptations, i. e. HR, SV, and MAP, during the transition to microgravity or acute positional changes. Like in the study from Hoffmann et al. (2019) this also should imply reactions in $\dot{V}O_2$ as an indirect marker for increased lung perfusion.

Materials and Methods

Subjects

The study was reviewed and approved, following the Declaration of Helsinki, by the ethics committees of the Sport University Cologne and for the experiments in parabolic flight by the Center Hospitalier Universitaire de Caen, and by the Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Each subject gave written informed consent. The inclusion criteria for the participants were to be male, between 20–40 years old, have good physical health, and a have completed airworthiness examination. Fourteen subjects were included in the study; six had to be excluded due to incomplete data collection in the parabolic and long-arm human centrifuge study conditions. Data from eight subjects (32 ± 3 yr, 182 ± 7 cm, 82 ± 6 kg) were available for all three procedures: the parabolic flight (27th, 28th DLR campaign with the ZERO-G A310 [25]), the tilt seat (Institute of Anatomy and Physiology, German Sport University Cologne), and the long-arm human centrifuge (German Air Force Centre for Aerospace Medicine, Branch 11, Aviation Physiology Diagnostics and Research, Königsbrück).

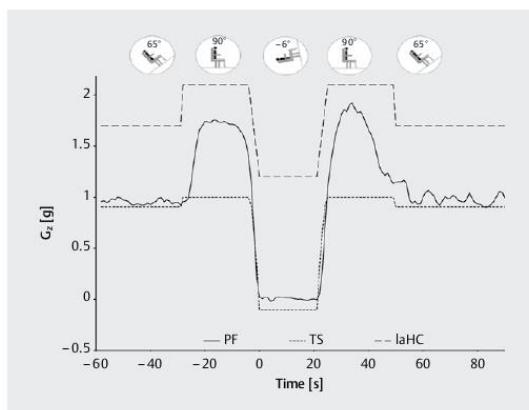
Examination conditions and maneuvers

Subjects were tested in 4 study conditions each (tilt-seat (TS), long-arm human centrifuge (laHC), parabolic flight (PF), control (65° sitting at rest)). The acceleration profiles (► Fig. 1) were aligned in “head to foot direction” (posGz profile).

With a PF maneuver it was possible to create a phase of microgravity lasting about 22 s. During the pull-up, a PF maneuver consisted of increased gravity (1.7 Gz) phases. This hypergravity acted the beginning and end of the parabola and lasted about 22–24 s. The transitions between the phases of hypergravity and microgravity lasted about 3–4 s. The maneuver was initiated at about 6000 m and rose to about 8500 m at the apex of the parabola. Summarized:

each profile has a ≈ 60 s baseline phase (Base), a first ≈ 25 s hypergravity phase (Hyper1), a ≈ 22 s microgravity phase (μg), a second ≈ 25 s hypergravity phase (Hyper2), and a ≈ 50 s recovery phase. The centrifuge offered the possibility to accelerate test persons to increased $posGz$ -forces. The laHC has a 9.5 m rotation axis and can be accelerated to a maximum of + 15 $posGz$. The laHC had three rotational degrees of freedom that could be controlled independently. For comparison of data from the laHC to the data from PF, and for feasibility reasons, the acceleration amplitudes were halved. Hence, the baseline level for the laHC was set to 1.7 $posGz$ the hypergravity phases for the PF were simulated with 2.1 $posGz$, and the microgravity phase by 1.2 $posGz$. The transition phases between the different $posGz$ accelerations were also based on the $posGz$ profile of PF. The TS is a medical procedure mostly used to diagnose dysautonomia by simulate volume shift. The duration and tilt angle settings were based on the acceleration profile for the PF. The transition phases between the different tilt angles were in accordance with the parabolic flight from the 90° position to the -6° position four seconds and back to the 90° position three seconds. In the TS tests, subjects were tilted manually from 65° to 90° , to -6° , to 90° , and back to 65° . Here, fluid displacements simulated the acceleration and deceleration during the parabolic flights and centrifuge measurements (hereafter referred to as gravitational changes). Using the sinus transformation, the TS angles were fitted to the Gz profiles [26].

A PF contains 31 parabolas in two portions (16/15). The subjects were tested on seven flight days in two flight campaigns. The first subject was tested for each flight day during the first 16 flight maneuvers, and the second during the next 15. All subjects were tested in the study conditions a seated position. During the experiment, subjects completed the following maneuvers in random order with the onset of the microgravity phase: rest, exhaling on exertion, muscle contraction, exhaling on exertion, plus muscle contraction. Each maneuver had been performed a total of four times. Since the second subject completed only 15 flights on the PF, he completed the rest maneuver only three times. This paper presented only the rest and exhaling on exertion maneuvers. Except



► **Fig. 1** Acceleration profiles for parabolic flight (PF), centrifuge (laHC), and the tilt angle of the tilt seat (TS).

when performing the exhaling on exertion, muscle contraction, and exhaling on exertion plus muscle contraction maneuvers, the breathing rate was standardized to twelve breaths per minute by an external stimulus. In the exhaling on exertion maneuver, multiple cycles of 4 to 5 s of exhaling on exertion against a resistance (magnetic valve) of 20 mmHg and 1 s of explosive inspiration and expiration were repeated about four times.

The exhaling on exertion maneuver began at maximum inspiration to ensure the same starting position in terms of pulmonary filling. To create a pressure of 20 mmHg, the subject independently blocked the respiratory flow for 3 s using a joystick to a close magnetic valve. In addition, the subject received the verbal commands "Hold – Hold – Out – In" at the appropriate times.

Measuring instruments

In the following, the measuring instruments for the parameters relevant in this work are shown (see ► **Table 1**):

- Zan 680 Ergo Test Spiroergometric-System, Zan Messgeräte, Oberthubla, Germany: $V'O_2$, $V'CO_2$, $V'E$, BF, dFO_2et , FCO_2et
- Mobil-O-Graph, IEM, Stolberg, Germany: Oscillometric blood pressure according to Riva-Rocci
- Portapres M2, Finapres Medical Systems B.V., Amsterdam, Netherlands: HR, Bdsys, BDdia, MAP, SV, TPR

During the examinations, respiratory, cardiovascular, and muscular data, to control muscle contraction during the breathing maneuver, were continuously recorded. The respiratory data, were calculated breath-by-breath and corrected by the algorithm of Beaver et al. [27]. To prevent nasal breathing, the nose was occluded by a nose clip. The measurement principle of the Portapres M2 finger cuff was based on the volume compensation method according to Penaz and Wesseling [28, 29]. Using a height correction unit of the Portapres device, the hydrostatic pressure difference

► **Table 1** Overview of measured variables and measuring instruments of the relevant parameters

| Parameter | Unit | Measuring instrument/software | Method |
|--|--------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Pulmonary oxygen intake ($V'O_2$) | $L \cdot min^{-1}$ | Zan 680 | Measurement per breath |
| Pulmonary carbon dioxide delivery ($V'CO_2$) | $L \cdot min^{-1}$ | Zan 680 | Measurement per breath |
| Ventilation ($V'E$) | $L \cdot min^{-1}$ | Zan 680 | Measurement per breath |
| End-expiratory oxygen fraction (FO_2et) | % | Zan 680 | Measurement per breath |
| End-expiratory carbon dioxide fraction (FCO_2et) | % | Zan 680 | Measurement per breath |
| Heart rate (HR) | min^{-1} | Portapres M2 | Measurement per pulse beat |
| Mean arterial pressure (MAP) | mmHg | Portapres M2 | Measurement per pulse beat |
| Stroke volume (SV) | mL | Beatscope | Derived from MAP |
| Cardiac output (CO) | $L \cdot min^{-1}$ | Beatscope | Calculated ($CO = SV \times HR$) |

between heart level and finger artery was compensated. In addition, there was a correction between finger level and upper arm blood pressures (Mobil-O-Graph).

The continuously measured blood pressure was corrected, using linear regression, between the systolic and diastolic upper arm blood pressures values and the systolic and diastolic blood pressures of the Portapres M2 finger cuff. The stroke volume and cardiac output were computed using the Beatscope software (Beatscope 1.1a, Finapres Medical Systems B.V., Amsterdam, The Netherlands), applying the Modelflow Algorithm [30, 31]. Beat-to-beat HR was derived from a 3-channel electrocardiogram. Force sensors recorded a maximum voluntary isometric contraction of the leg extensor, and electromyographic (EMG) data were collected using an EMG amplifier (Biovision) and data storage (Varioport). In order to be able to assess the comparability of the measurements, the ambient temperature, air pressure and relative humidity were noted for all tests.

Data processing and statistical analysis

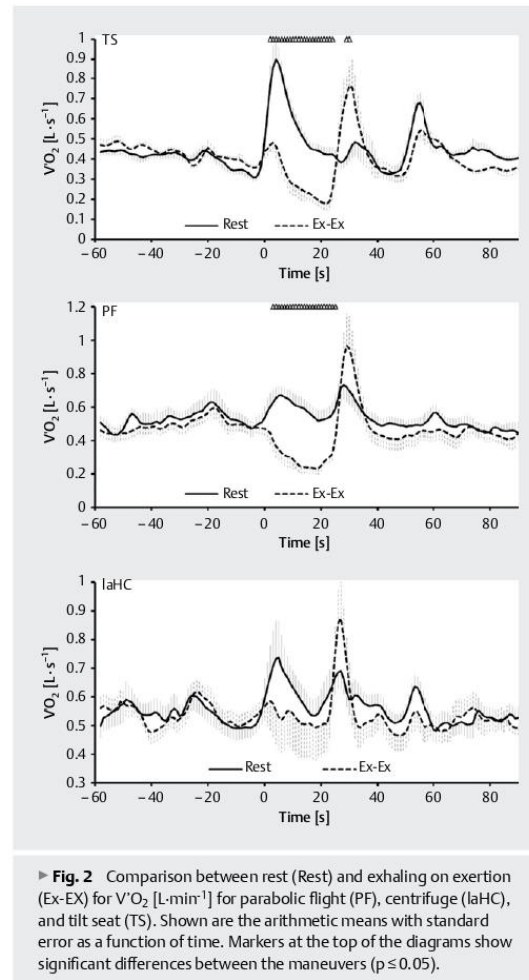
The breath-by-breath and beat-to-beat were synchronized to ensure a homogeneous recording rate, using trigger signals and interpolated to 1 s intervals. Each measurement sequence started at -58 s (58 s before the beginning of the micro-phase) and ended at 90 s. The data were manually inspected and cleaned for artifacts and outliers caused by, for example, coughing or swallowing.

The graphical representation of the data was done via Microsoft Excel (Excel 365, Microsoft Corporation, Redmond, USA). The arithmetic mean values with standard errors are shown as a function of time. In addition, all values given in the results section are the arithmetic means of the measurement repetitions of the maneuvers with associated standard deviation (mean \pm SD).

The statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics (SPSS Statistics 25, IBM Corporate, Armonk, USA). A three-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures (factors: Condition (tilt-seat, parabolic, centrifuge)), maneuver (rest, exhaling on exertion) and time (-10 to 40 s) was applied. If, the Mauchly test indicated a violation of sphericity ($p \leq 0.01$), the Greenhouse-Geisser correction of degrees of freedom was applied. As post-hoc the Bonferroni test for pairwise comparisons was used. Statistical significance was set to $\alpha = 0.05$. According to Cohen [32], effect sizes were estimated by partial eta squares (η_p^2).

Results

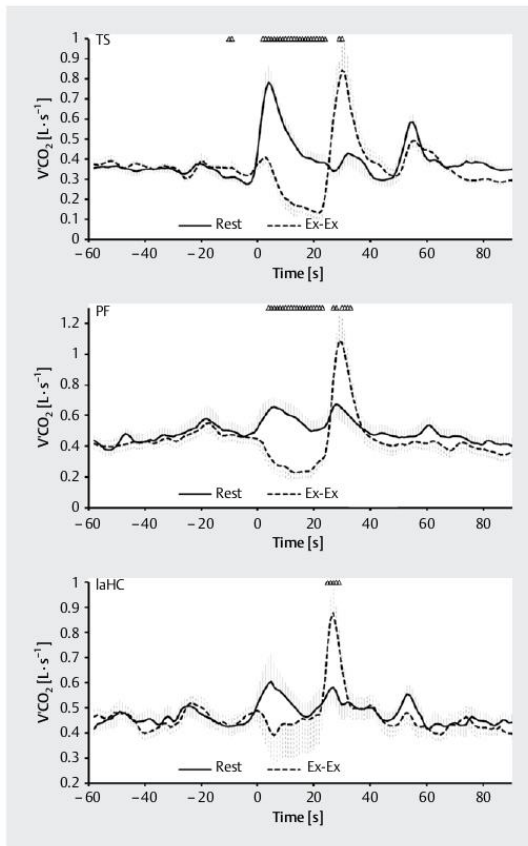
The cardiovascular and pulmonary changes for the resting and Ex-Ex maneuvers during the gravitational changes are presented in ► Fig. 2–8. Furthermore, the results of each intervention are presented separately (tilt-seat (TS), parabolic flight (PF), and long-arm centrifugation (laHC)). For all parameters, arithmetic means with standard errors of each maneuver for each condition as a function of time, and the significant differences between the ex-ex and resting maneuvers at the respective measurement times in the post hoc tests (corrected according to Bonferroni) are presented graphically (► Fig 2–8). The results presentation is restricted to a descriptive analysis of the measured and calculated parameters through the periods of experimental conditions and the maneuver. In general, the curves for exhaling on exertion and rest in the resting phas-



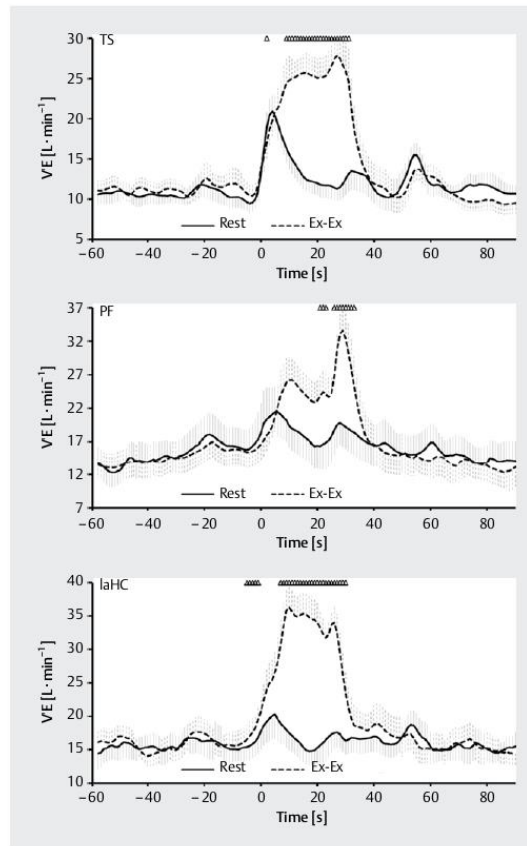
► **Fig. 2** Comparison between rest (Rest) and exhaling on exertion (Ex-Ex) for $V'O_2$ [$L \cdot \text{min}^{-1}$] for parabolic flight (PF), centrifuge (laHC), and tilt seat (TS). Shown are the arithmetic means with standard error as a function of time. Markers at the top of the diagrams show significant differences between the maneuvers ($p \leq 0.05$).

es showed an essentially simultaneous course. It was noticeable that the MAP and HR curves are higher for the PF and laHC conditions than for the TS. $V'O_2$ and $V'CO_2$ showed a significant decrease by starting Ex-Ex under all three conditions compared to the resting maneuver (see ► Fig 2 and 3, 0–20 s). At the end of the Ex-Ex maneuver and with the beginning of the Hyper2 phase there was an increase in $V'O_2$ and $V'CO_2$ in all three conditions; the difference was significant for the condition TS and PF (► Fig. 2 and 3, 25–30 s). In addition, the Ex-Ex maneuver resulted in a significant increase in ventilation in all three study conditions and again a little peak at the beginning of the Hyper2 phase, most pronounced in the condition PF (► Fig. 4).

In all three conditions and both maneuvers, the MAP increased with the beginning of the Microgravity. In the PF and laHC, there were hardly any differences between the maneuver and the resting condition. A significant increase in MAP was seen in the TS condition with the onset of the microgravity-phase, while Ex-Ex. A drop



► **Fig. 3** Comparison between rest (Rest) and exhaling on exertion (Ex-Ex) for $V\dot{CO}_2$ [$L \cdot \text{min}^{-1}$] for parabolic flight (PF), centrifuge (laHC), and tilt seat (TS). Shown are the arithmetic means with standard error as a function of time. Markers at the top of the diagrams show significant differences between the maneuvers ($p \leq 0.05$).



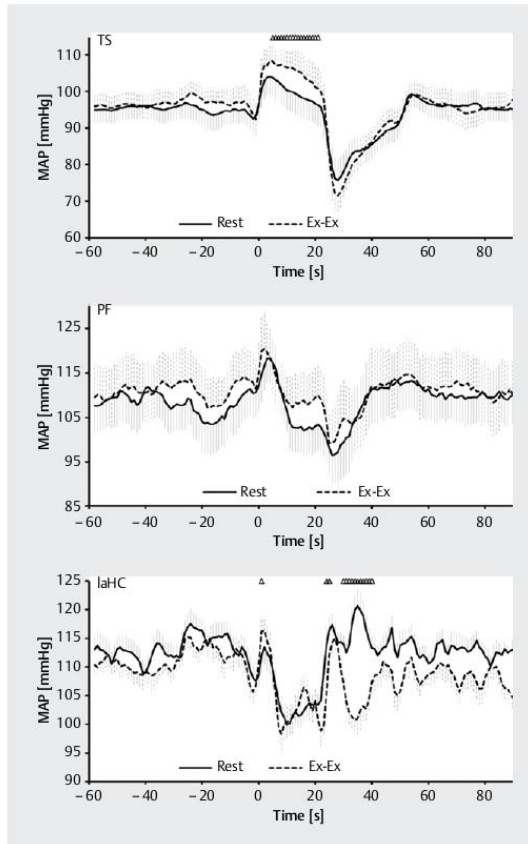
► **Fig. 4** Comparison between rest (Rest) and exhaling on exertion (Ex-Ex) for $V\dot{E}$ [$L \cdot \text{min}^{-1}$] for parabolic flight (PF), centrifuge (laHC), and tilt seat (TS). Shown are the arithmetic means with standard error as a function of time. Markers at the top of the diagrams show significant differences between the maneuvers ($p \leq 0.05$).

in MAP was perceived in all three examination conditions by the termination of Ex-Ex maneuver at the beginning of the Hyper2 phase. However, this drops significantly below the resting curve in the centrifuge examination (► **Fig. 5**). The HR showed an initial increase with the onset of Ex-Ex in all three conditions. A decrease followed the initial increase in HR with a subsequent steady increase. The resting curves also show this progression in PF and TS conditions. In the conditions TS and laHC the Ex-Ex-HR-curve was significant over the resting curve. In the TS experiment, HR during the Ex-Ex maneuver remained steadily above the HR during the resting curve; in the PF measurement, HR was significantly lower than the resting curve at the beginning of the maneuver. HR remains above the resting curve in the laHC and TS even after the end of the Ex-Ex maneuver in the Hyper 2 phase (► **Fig. 6**).

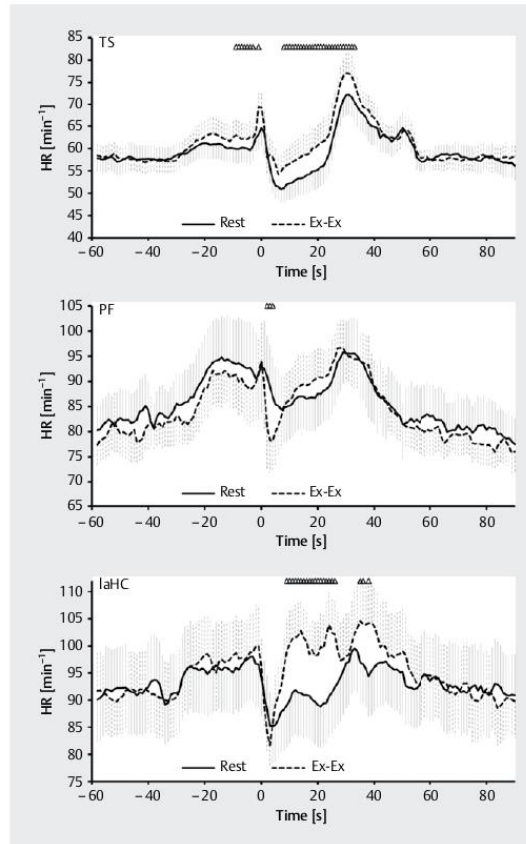
In the PF and the TS examination, an initial drop in SV was seen with the onset of the microgravity phase in the resting and ex-ex-conditions. In the ex-ex curves, the SV was always below the rest-

ing curve. For the PF, there was no significant difference in the microgravity. In the laHC, both maneuvers (rest and ex-ex) led to an increase in SV at the beginning of the microgravity. While in the resting condition, the SV increases in the microgravity. The SV dropped after the initial increase at the beginning of the ex-ex phase and only levels off again at the end of the Hyper2 phase of the resting curve (► **Fig. 7**). No change was seen for CO in the TS experiment. The rest and ex-ex curves run almost simultaneously during all phases. In the PF and laHC conditions, there was a drop in CO during Ex-Ex after an initial increase, which increases significantly shortly, after the end of the maneuver in the Hyper2 phase (► **Fig. 8**).

The analysis of variance showed a significant influence of all three main factors $p \leq 0.05$ (time, condition, and maneuver) for the parameters $V\dot{O}_2$, $V\dot{E}$, HR, and SV. Also, the effect size, the partial eta squares (η_p^2) showed a massive effect for these parameters (► **Table 2**.) For the parameters $V\dot{CO}_2$ and CO, a significant influ-



► **Fig. 5** Comparison between rest (Rest) and exhaling on exertion (Ex-Ex) for MAP [mmHg] for parabolic flight (PF), centrifuge (laHC), and tilt seat (TS). Shown are the arithmetic means with standard error as a function of time. Markers at the top of the diagrams show significant differences between the maneuvers ($p \leq 0.05$).



► **Fig. 6** Comparison between rest (Rest) and exhaling on exertion (Ex-Ex) for HR [min^{-1}] for parabolic flight (PF), centrifuge (laHC), and tilt seat (TS). Shown are the arithmetic means with standard error as a function of time. Markers at the top of the diagrams show significant differences between the maneuvers ($p \leq 0.05$).

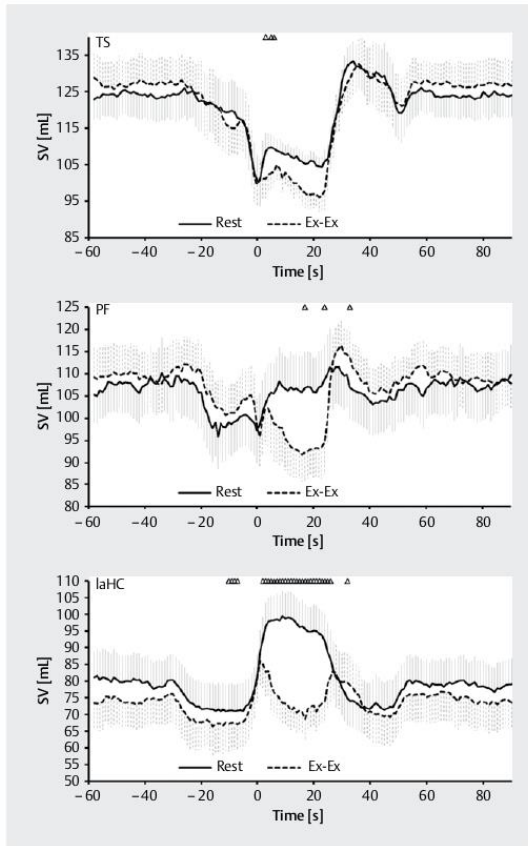
ence and a considerable effect of the main factors time and condition was shown. For MAP, a substantial influence for the factorial time is exhibited (► **Table 2**). Furthermore, the three-factor analysis of variance showed a significant interaction between the factors time and condition and the factors time and maneuver for all parameters. For the parameter V'_E , a significant interaction between the factors condition and maneuver was documented. A significant interaction between all three main factors was demonstrated for V'_E , MAP, and SV (► **Table 2**), and large effect sizes were observed. For the significant influence of the factor maneuver, the most apparent effect size was calculated for the parameters $V'O_2$ and V'_E followed by the significant interaction between time and maneuver for the parameter SV.

Between conditions a pairwise comparison showed significant differences between TS and laHC for the parameters $V'O_2$ ($p = 0.028$), V'_E ($p = 0.007$), MAP ($p = 0.018$), HR ($p = 0.001$) and SV ($p = 0.001$), and between PF and laHC for the parameter SV ($p = 0.023$) and between TS and PF for HR ($p = 0.013$) (see ► **Table 3**).

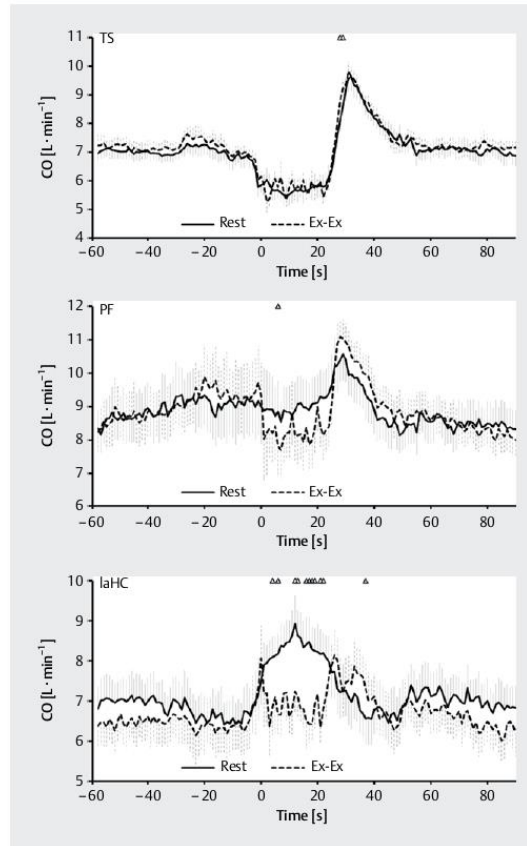
Discussion

This study investigated the influences of Ex-Ex on the cardiovascular system during fluid shifts and gravitational changes in the three study conditions. An effect of Ex-Ex on cardiovascular regulation was observed for almost all parameters. In addition, there were significant differences between the individual study conditions.

Even though the Ex-Ex is a modified Valsalva maneuver, the cardiovascular adaptations can be compared with the classical phases, described by Hamilton [10]. With the onset of the Ex-Ex maneuver, MAP increases in all three study conditions at the beginning of the maneuver. This increase results from the greater intra-abdominal and intra-thoracic pressure with the initially increased return flow to the heart. The high intra-thoracic and intra-abdominal pressure reduce venous return [11, 13, 33]. The HR behaves analogously. After an initial increase, a significant HR decrease occurs due to the activation of the baroreceptor reflex in the PF and TS experiments. The reflex tachycardia can only be observed during the laHC. Analogous to the changes in MAP and HR, due to physiological regulation and



► **Fig. 7** Comparison between rest (Rest) and exhaling on exertion (Ex-Ex) for the parameter SV [mL] for parabolic flight (PF), centrifuge (laHC), and tilt seat (TS). Shown are the arithmetic means with standard error as a function of time. Markers at the top of the diagrams show significant differences between the maneuvers ($p \leq 0.05$).



► **Fig. 8** Comparison between rest (Rest) and exhaling on exertion (Ex-Ex) for the parameter CO [L·min⁻¹] for parabolic flight (PF), centrifuge (laHC), and tilt seat (TS). Shown are the arithmetic means with standard error as a function of time. Markers at the top of the diagrams show significant differences between the maneuvers ($p \leq 0.05$).

the omission of venous return, SV and CO are shown to be decreased [11, 13, 17, 33, 34].

With the onset of microgravity, venous return increases causing hypervolemia anterior to the right ventricle. Due to the Frank-Starling mechanism and activation of the baroreceptor and Brainbridge reflex, leads to an increased SV and a reduction in HR [4, 5, 17, 19]. In the PF condition, there are no significant changes in MAP. The resting and Ex-Ex curves are almost identical. A trend towards an increased MAP is visible at the end of Ex-Ex. Schlegel et al. (1998) [19] and Linnarsson et al. (2015) [2] already independently describe a high MAP variability at the onset of microgravity. They represent a decreased sensitivity of cardiac reflexes as the cause of micro-g. The significant increase in MAP during exhaling on exertion in the TS condition supports this assumption.

During PF, the HR shows a significant decrease with the onset of Ex-Ex. It seems that Ex-Ex enhances cardiovascular adaptation in response to microgravity. Because of the hypervolemia due to mi-

crogravity and an increased intrathoracic pressure due to Ex-Ex, there is an initial increase in SV and a compensatory decrease in HR. Due to the venous collapse and the reduced SV caused by Ex-Ex, there is slow increase in HR due to less baroreceptor and Brainbridge reflex stimulation. The cardiovascular adaptations allow the excess volume to be removed [5, 10, 35, 36].

The study results show that during the exhaling on exertion, the cardiovascular changes only rudimentarily correspond to the phases of Hamilton. Looga (2005) [11] and Pstras (2016) [13] studies included forced expiration against resistance for approximately 15 s. A modified maneuver is used in our research: the pressure is maintained for only 4 s, followed by an explosive inspiration and expiration. In addition, the breathing maneuver was performed during various gravitational changes in the different conditions (TS, laHC, PF). Schlegel et al. (1998) [19] showed that the classical phases of Hamilton's Valsalva maneuver could not be reproduced entirely in microgravity.

► **Table 2** Level of significance of the within-subject factors of the three-way ANOVA (main factors, condition, time, maneuver) and the partial eta squares (η_p^2) for the significant results depending on the parameter. *: $p \leq 0.05$.

| | Condition | Time | Maneuver | Condition x Maneuver | Condition x Time | Time x Maneuver | Condition x Time x Maneuver |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| $V'O_2$ | $p=0.011^*$ $\eta_p^2=0.497$ | $p=0.001^*$ $\eta_p^2=0.558$ | $p=0.002^*$ $\eta_p^2=0.770$ | $p=0.292$ | $p=0.018^*$ $\eta_p^2=0.352$ | $p=0.017^*$ $\eta_p^2=0.474$ | $p=0.173$ |
| $V'CO_2$ | $p=0.042^*$ $\eta_p^2=0.374$ | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.606$ | $p=0.133$ | $p=0.394$ | $p=0.013^*$ $\eta_p^2=0.362$ | $p=0.004^*$ $\eta_p^2=0.579$ | $p=0.106$ |
| V'_E | $p=0.027^*$ $\eta_p^2=0.459$ | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.703$ | $p=0.001^*$ $\eta_p^2=0.784$ | $p=0.019^*$ $\eta_p^2=0.448$ | $p=0.018^*$ $\eta_p^2=0.326$ | $p=0.001^*$ $\eta_p^2=0.630$ | $p=0.010^*$ $\eta_p^2=0.343$ |
| MAP | $p=0.060$ | $p=0.004^*$ $\eta_p^2=0.575$ | $p=0.668$ | $p=0.165$ | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.692$ | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.535$ | $p=0.031^*$ $\eta_p^2=0.280$ |
| HR | $p=0.001^*$ $\eta_p^2=0.769$ | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.652$ | $p=0.044^*$ $\eta_p^2=0.460$ | $p=0.114$ | $p=0.023^*$ $\eta_p^2=0.356$ | $p=0.022^*$ $\eta_p^2=0.373$ | $p=0.269$ |
| SV | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.754$ | $p=0.019^*$ $\eta_p^2=0.445$ | $p=0.013^*$ $\eta_p^2=0.612$ | $p=0.212$ | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.668$ | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.773$ | $p=0.009^*$ $\eta_p^2=0.365$ |
| CO | $p=0.027^*$ $\eta_p^2=0.442$ | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.742$ | $p=0.315$ | $p=0.458$ | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.665$ | $p=0.000^*$ $\eta_p^2=0.511$ | $p=0.076$ |

► **Table 3:** Level of significance of the pairwise comparison of the condition (parabolic flight (PF), centrifuge (laHC), and tilt seat (TS)) over the time (-10s - 40s) depending on the parameter. *: $p \leq 0.05$.

| | laHC to TS | TS to PF | PF to laHC |
|----------|-------------|-------------|-------------|
| $V'O_2$ | $p=0.028^*$ | $p=0.242$ | $p=0.252$ |
| $V'CO_2$ | $p=0.068$ | $p=0.161$ | $p>0.99$ |
| V'_E | $p=0.007^*$ | $p=0.28$ | $p>0.99$ |
| MAP | $p=0.018^*$ | $p=0.312$ | $p>0.99$ |
| HR | $p=0.001^*$ | $p=0.013^*$ | $p=0.331$ |
| SV | $p=0.001^*$ | $p=0.138$ | $p=0.023^*$ |
| CO | $p>0.99$ | $p=0.113$ | $p=0.072$ |

Another indicator of cardiovascular regulation is pulmonary O_2 uptake. Regarding gas exchange, a significant decrease in O_2 uptake and CO_2 release was observed with the onset of the exhaling on exertion maneuver compared to the resting curve in TS and PF conditions. This decrease results from the prescribed exhaling on the exertion maneuver itself. Due to the pressing and the forced inspiration and expiration, the intrapulmonary pressure and thus also the airway resistance increases, a part of the alveoli collapse, and the pulmonary gas exchange is reduced [13, 37]. With the termination of the Ex-Ex in the Hyper2 phase despite normal breathing, pulmonary O_2 uptake increases dramatically. It shows a significant difference in the TS and PF compared to the resting condition. According to the Fick principle, due to the previous venous congestion, massive perfusion of the lung occurs in the subsequent recovery phase. The SV, CO, and HR are also briefly elevated in this Hyper2 phase, confirming the assumption of short-term hypervolemia despite the transition from microgravity to hypergravity.

Another influence on the regulatory mechanisms could be the results shown by Hoffmann et al. (2019), demonstrating a difference between right and left ejection fractions of the heart during the first seconds of the micro-phase during resting maneuver. The increased venous return led to an increased right ventricular SV during micro-phase. In addition, the hydrostatic pressure to the

left ventricle was reduced and thus initially led to a reduced filling pressure of the left ventricle. This resulted in short-term congestion of blood in the pulmonary venous system and an ejection difference between the right and left ventricle [3, 21, 38]. Because the pulmonary venous system has increased compliance and operates at lower pressures than the arterial system, it can serve as a blood reservoir [39, 40]. In this study, the stroke volumes for the respective ventricles were not determined as in Hoffmann et al. (2019) [3]. For this reason, the influence of microgravity and pressor breathing on the ejection fraction of the heart cannot be accurately determined. Still, there is evidence that Ex-Ex increases the short-term ejection difference between the right and left ventricles. This is visible in the Micro to Hyper2 transition as described above. The multivariate analyses also showed a significant interaction between condition and time and maneuver and time for all variables. Also the large observed effect sizes suggest that the significant interactions did not occur "by chance" [32]. Even though the absolute Gz differences were the same for all conditions, except for $V'CO_2$, $V'O_2$ and the deliberately induced differences in V'_E , there are significant differences between the study conditions. This is demonstrated graphically and shown to be significant by the statistical analysis. This observation can support the hypothesis that there is a relationship between the volume changes, Gz level and the Gz direction.

This assumption may be relevant to patients with pulmonary vascular disease. The different pathophysiological causes of pulmonary hypertension may lead to diverse ejection differences during simulated microgravity [3]. The regulatory mechanisms and adaptation of SV and HR during this phase may also be relevant for further understanding in PAH. Groepenhoff et al. (2010) [41] hypothesize that patients with PAH have a smaller SV response to exercise compared with left heart failure patients, but a more extensive answer in HR [41]. In their study, Jain et al. (2019) [23] suggest that pulmonary vascular capacity during exercise may be a potential early marker for diagnosing PAH [23].

Limitations

In this experiment, inexperienced subjects (Maneuver and Condition) were tested. Newman (2015) [42] shows that experienced subjects' data are more reliable than inexperienced subjects [42]. This could be one reason why baseline MAP and HR values are lower in the TS test than in the parabola and centrifuge conditions. The possible cognitive influence and the increased sympathetic activity may have a decisive impact on the measured values. Another aspect is the higher posGz level in the laHC experiment as baseline (1.7 g). This led to a slightly increased pressure in the lower extremities and a different baseline value regarding the central blood volume and thus to other stroke volumes [43]. The three conditions can be expected to induce different cardiovascular adaptation responses based on the differences. This complicates the comparison of the test conditions.

For the statistical analysis of the time series analysis, although the condition of normal distribution was not met for some parameters, a three-factor analysis of variance with repeated measures was used. Regression models are generally considered robust to deviation from the normal distribution [44, 45]. For this reason, potentially different p-values could have been obtained. Another limitation was the availability of seats in parabolic flights. The sample was tiny with only eighth subjects, but there was a very good comparability of the samples due to the complete data sets. Even though no power analysis was performed beforehand, the results showed clear influences of the Ex-Ex maneuver on cardiovascular regulation across all conditions.

Conclusion

In conclusion, the exhaling on exertion maneuver influences on the cardiovascular response during acute gravitational and positional changes. The hypothesis that exhaling on exertion enhances cardiovascular adaptation in microgravity and fluid shifts could be confirmed for some parameters: The HR showed in the first seconds a more considerable increase (significant at the condition PF). Also, the MAP was at the conditions PF and TS more stable than when performing the exhaling on exertion maneuver. Even though not explicitly investigated in this study, it could be shown by indirect markers, the significant increase of the $\dot{V}O_2$ at the end of the Ex-Ex maneuver, that there are differences between the right and left ejection performance of the heart, as already described by Hoffmann et al. (2019). Further studies are needed to understand the adaption mechanisms because of the physiological complexity of the adaption mechanisms in a wide variety of gravitational changes and fluid shifts. Also, the neuronal and humoral mechanisms that were not analyzed in this study need further attention in the circulatory regulation in gravitational changes and fluid shifts. The presented results can provide relevant hints for a better understanding of PAH and its impacts on physiological regulation and a valuable input for further concepts on new study design.

Acknowledgments

We thank the teams of DLR and Novespace for their support during the measurements. We thank the German Air Force Centre of Aerospace Medicine, Aviation Physiology Training Centre, the crew

of the human centrifuge, all the physicians on duty, and we appreciate for logistics of the team "Ausbildung/Steuerung". Also, we thank Lutz Thieschäfer for helping with the data clearing.

Funding

This research was supported by the founding of the German Aerospace Center (DLR e.V.;FKZ:50WB1426).

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Convertino V, Hoffer GW. Cardiovascular physiology. Effects of microgravity. *J Fla Med Assoc* 1992; 79: 517–524
- [2] Linnarsson D, Hughson RL, Fraser KS et al. Effects of an artificial gravity countermeasure on orthostatic tolerance, blood volumes and aerobic power after short-term bed rest (BR-AG1). *J Appl Physiol* (1985) 2015; 118: 29–35. doi:10.1152/jappphysiol.00061.2014
- [3] Hoffmann U, Koschate J, Appell Coriolano HJ et al. Adaptation of systemic and pulmonary circulation to acute changes in gravity and body position. *Aerosp Med Hum Perform* 2019; 90: 688–695. doi:10.3357/amhp.5300.2019
- [4] Blomqvist CG, Stone HL. Cardiovascular adjustments to gravitational stress. In: Terjung R (Ed). *Comprehensive Physiology, Supplement 8: Handbook of Physiology, The Cardiovascular System, Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*. Wiley Online Library 2011: 1025–1063. doi:10.1002/cphy.cp020328
- [5] Fritsch-Yelle JM, Charles JB, Jones MM et al. Microgravity decreases heart rate and arterial pressure in humans. *J Appl Physiol* (1985) 1996; 80: 910–914. doi:10.1152/jappl.1996.80.3.910
- [6] Gunga H-C. *Cardiovascular System, Red Blood Cells, and Oxygen Transport in Microgravity*. Cham: Springer International Publishing; 2016
- [7] Kramer BK, Mang JF, Schubert R. The effect of microgravity on central aortic blood pressure. *Am J Hypertens* 2018; 31: 1180–1182. doi:10.1093/ajh/hpy133
- [8] Pump B, Videbaek R, Gabrielsen A et al. Arterial pressure in humans during weightlessness induced by parabolic flights. *J Appl Physiol* (1985) 1999; 87: 928–932. doi:10.1152/jappl.1999.87.3.928
- [9] Seibert FS, Bernhard F, Stervbo U et al. The effect of microgravity on central aortic blood pressure. *Am J Hypertens* 2018; 31: 1183–1189. doi:10.1093/ajh/hpy119
- [10] Junqueira LF Jr. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver. *Adv Physiol Educ* 2008; 32: 100–106. doi:10.1152/advan.00057.2007
- [11] Looga R. The Valsalva manoeuvre – cardiovascular effects and performance technique: a critical review. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 147: 39–49. doi:10.1016/j.resp.2005.01.003
- [12] Ghazal SN. Valsalva maneuver in echocardiography. *J Echocardiogr* 2017; 15: 1–5. doi:10.1007/s12574-016-0310-8
- [13] Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J et al. The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta Physiol (Oxf)* 2016; 217: 103–119. doi:10.1111/apha.12639
- [14] Shubrooks SJ Jr., SD Leverett Jr. Effect of the Valsalva maneuver on tolerance to +G z acceleration. *J Appl Physiol* 1973; 34: 460–466. doi:10.1152/jappl.1973.34.4.460

- [15] Seedhouse E, Pulling G. *Human Responses to High and Low Gravity*. New York, NY: Springer; 2013
- [16] Banks RD, Brinkley JW, Allnutt R et al. Human Response to Acceleration. In: *Fundamentals of Aerospace Medicine*. Fourth edition Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011: 83–109
- [17] Crystal GJ, Salem MR. The Bainbridge and the "reverse" Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. *Anesth Analg* 2012; 114: 520–532. doi:10.1213/ANE.0b013e3182312e21
- [18] Hargens AR, Watenpaugh DE. Cardiovascular adaptation to spaceflight. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 977–982
- [19] Schlegel TT, Benavides EW, Barker DC et al. Cardiovascular and Valsalva responses during parabolic flight. *J Appl Physiol* (1985) 1998; 85: 1957–1965. doi:10.1152/jappl.1998.85.5.1957
- [20] Peterson K, Ozawa ET, Pantalos GM et al. Numerical simulation of the influence of gravity and posture on cardiac performance. *Ann Biomed Eng* 2002; 30: 247–259. doi:10.1114/1.1451075
- [21] Toska K, Walløe L. Dynamic time course of hemodynamic responses after passive head-up tilt and tilt back to supine position. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 92: 1671–1676. doi:10.1152/japplphysiol.00465.2000
- [22] Galè N, Humbert M, Vachieri JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
- [23] Jain P, Rao S, Macdonald P et al. Diagnostic performance of pulmonary capacitance at rest and during exercise in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung Circ* 2019; 28: 289–294. doi:10.1016/j.hlc.2017.10.019
- [24] Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ et al. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2018; 360: j5492. doi:10.1136/bmj.j5492
- [25] Pletzer V, Rouquette S, Friedrich U et al. The first European parabolic flight campaign with the Airbus A310 ZERO-G. *Microgravity Sci Technol* 2016; 28: 587–601
- [26] Lamb LE, Roman J. The head-down tilt and adaptability for aerospace flight. *Aerosp Med* 1961; 32: 473–486
- [27] Beaver WL, Lamarra N, Wasserman K. Breath-by-breath measurement of true alveolar gas exchange. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981; 51: 1662–1675. doi:10.1152/jappl.1981.51.6.1662
- [28] Novak L, Penaz J, Kotovskaya AR et al. Perspectives for the application of the Penaz's method for a non-invasive continuous blood pressure measurement in space medicine. *Physiologist* 1991; 34: S230–S231
- [29] Wesseling KH. A century of noninvasive arterial pressure measurement: from Marey to Peñáz and Finapres. 1995; 36: 50–66. *Homeost Health Dis* 1995; 36: 50–66
- [30] Harms MP, Wesseling KH, Pott F et al. Continuous stroke volume monitoring by modelling flow from non-invasive measurement of arterial pressure in humans under orthostatic stress. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 291–301
- [31] Jellema WT, Imholz BP, Oosting H et al. Estimation of beat-to-beat changes in stroke volume from arterial pressure: a comparison of two pressure wave analysis techniques during head-up tilt testing in young, healthy men. *Clin Auton Res* 1999; 9: 185–192
- [32] Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale, N.J. L. Erlbaum Associates; 1988
- [33] Srivastav S, Zeltser R. Valsalva Maneuver. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2018
- [34] Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 1983; 63: 1281–1342. doi:10.1152/physrev.1983.63.4.1281
- [35] Hakumaki MO. Seventy years of the Bainbridge reflex. *Acta Physiol Scand* 1987; 130: 177–185. doi:10.1111/j.1748-1716.1987.tb08126.x
- [36] Heesch CM. Reflexes that control cardiovascular function. *Am J Physiol* 1999; 277: S234–S243. doi:10.1152/advances.1999.277.6.S234
- [37] Looga R. Reflex cardiovascular responses to lung inflation: a review. *Respir Physiol* 1997; 109: 95–106
- [38] Rohdin M, Linnarsson D. Differential changes of lung diffusing capacity and tissue volume in hypergravity. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 93: 931–935. doi:10.1152/japplphysiol.01271.2001
- [39] Qureshi MU, Vaughan GD, Sainsbury C et al. Numerical simulation of blood flow and pressure drop in the pulmonary arterial and venous circulation. *Biomech Model Mechanobiol* 2014; 13: 1137–1154. doi:10.1007/s10237-014-0563-y
- [40] Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. *Compr Physiol* 2016; 6: 897–943. doi:10.1002/cphy.c140049
- [41] Groepenhoff H, Westerhof N, Jacobs W et al. Exercise stroke volume and heart rate response differ in right and left heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 716–720. doi:10.1093/eurjhf/hfq062
- [42] Newman APDG. *High G Flight: Physiological Effects and Countermeasures*. Ashgate Publishing Limited 2015
- [43] Goswami N, Blaber AP, Hinghofer-Szalkay H et al. Lower body negative pressure: Physiological effects, applications, and implementation. *Physiol Rev* 2019; 99: 807–851. doi:10.1152/physrev.00006.2018
- [44] Brosius F. *SPSS: Umfassendes Handbuch zu Statistik und Datenanalyse*. 8. Auflage. Aufl. Frechen: MITP Verlags GmbH & Co KG; 2018
- [45] Wilcox RR. *Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing*. 3. Auflage. Aufl. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2012

5. Zusätzliche Ergebnisse

Die nicht in der Publikation veröffentlichten kardiovaskulären und pulmonalen Veränderungen für die Manöver Ruhe und Pressatmung während der Gravitationsänderungen werden in den Abbildungen 2-4 präsentiert. Des Weiteren erfolgte die Präsentation für jede Intervention (Kipp-Sitz, Parabelfug und Lang-Armzentrifuge) separat. Für alle Parameter wurden graphisch die arithmetischen Mittel mit den Standardfehlern des jeweiligen Manövers für die jeweilige Bedingung in Abhängigkeit der Zeit, sowie die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Manövern, dargestellt (Abb. 2-4). Generell zeigten in den Ruhephasen die Kurven für Pressatmung und Ruhe einen weitestgehend simultanen Verlauf. Die Parameter $F_{et}O_2$ sowie $F_{et}CO_2$ zeigten mit Beginn der Pressatmung in allen drei Bedingungen im Vergleich zum Ruhemanöver einen deutlichen Abfall sowie mit Beendigung der Pressatmung einen kontinuierlichen Anstieg in der Hyper2-Phase. Erst nach Beendigung der Hyper2-Phase glichen sich die Kurven der Ruhe- und Pressatmung wieder an (siehe Abb. 2 und 3). Mit Beginn des Pressatemmanövers stieg der TPR an und lag über der Ruhekurve, wobei sich dies am deutlichsten bei den Bedingungen PF und laHC zeigte (siehe Abb. 4). Mit Beenden der Pressatmung und Beginn der Hyper2-Phase, fiel der TPR rapide und verlief in den Bedingungen TS und PF leicht unterhalb der Ruhekurve und Bedingung laHC deutlich unterhalb der Ruhekurve.

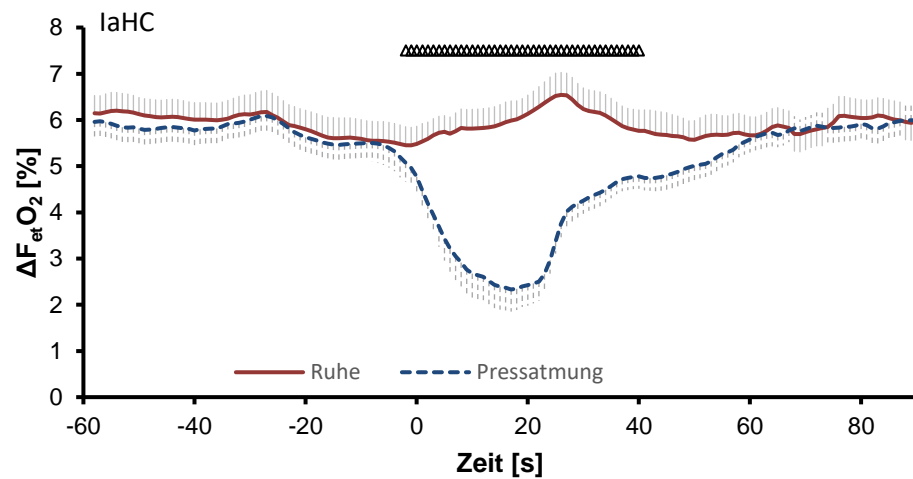
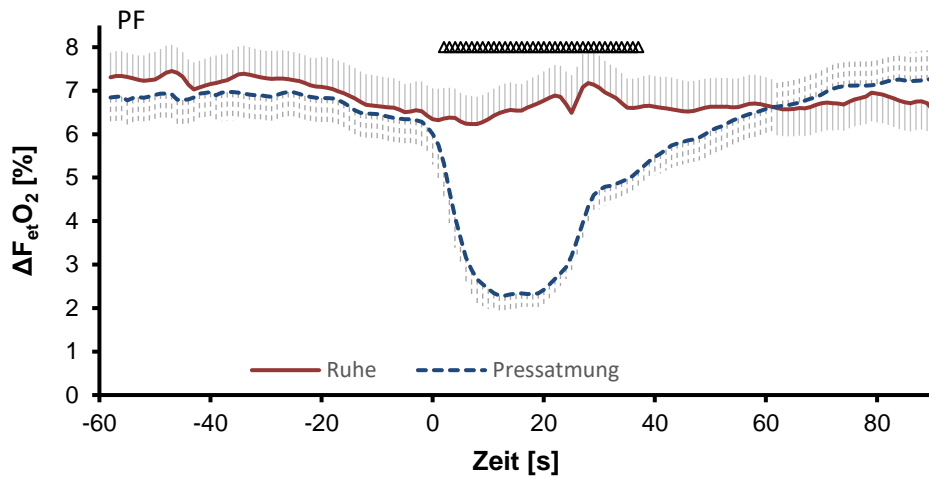
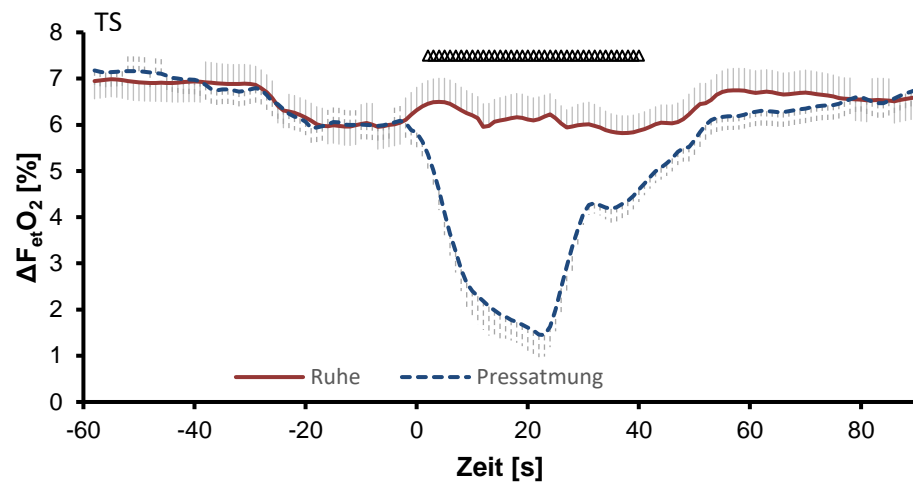


Abbildung 2: Vergleich zwischen Ruhe und Pressatmung für den Parameter $\Delta F_{et}O_2$ [%]. TS (Kipp-Sitz), PF (Parabel), laHC (Zentrifuge). Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte mit Standardfehler in Abhängigkeit der Zeit. Markierungen am oberen Bildrand zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Manövern ($p < 0,05$)

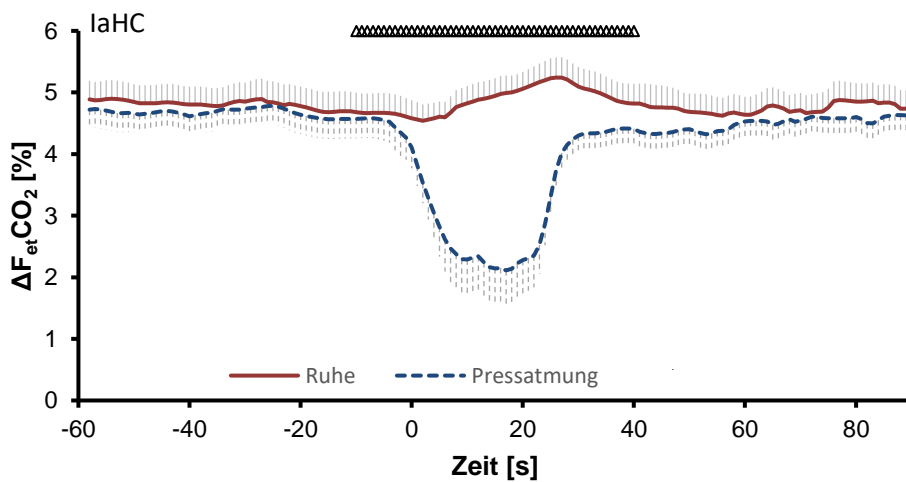
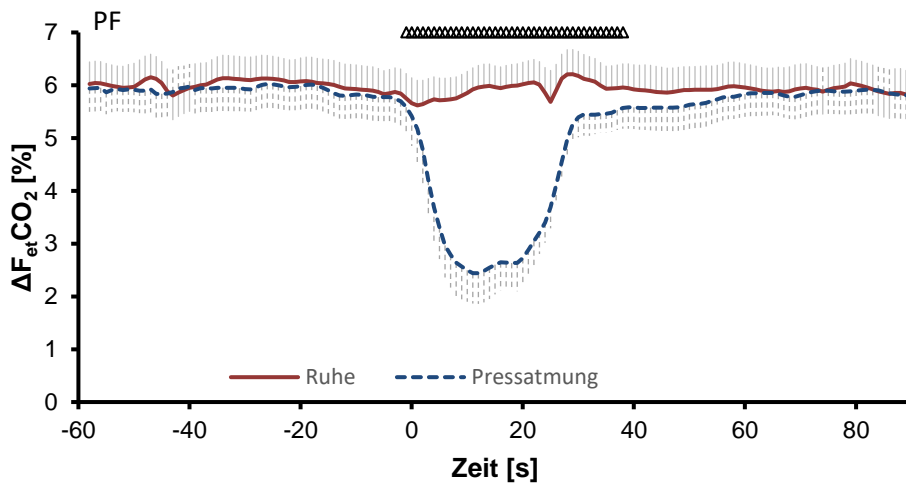
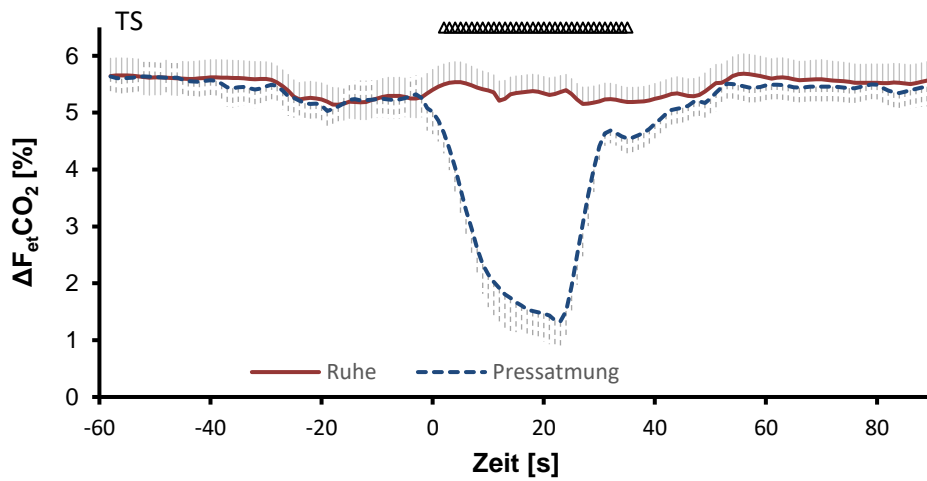


Abbildung 3: Vergleich zwischen Ruhe und Pressatmung für den Parameter $\Delta F_{et}CO_2$ [%]. TS (Kipp-Sitz), PF (Parabel), laHC (Zentrifuge). Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte mit Standardfehler in Abhängigkeit der Zeit. Markierungen am oberen Bildrand zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Manövern ($p < 0,05$)

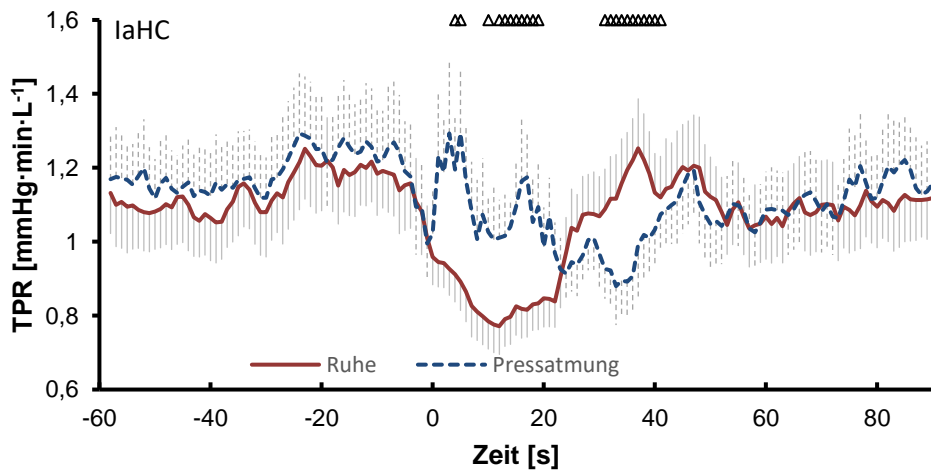
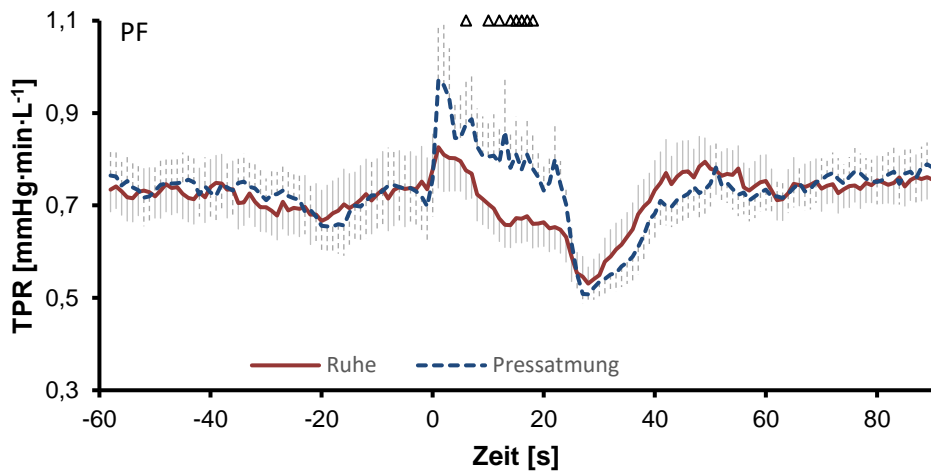
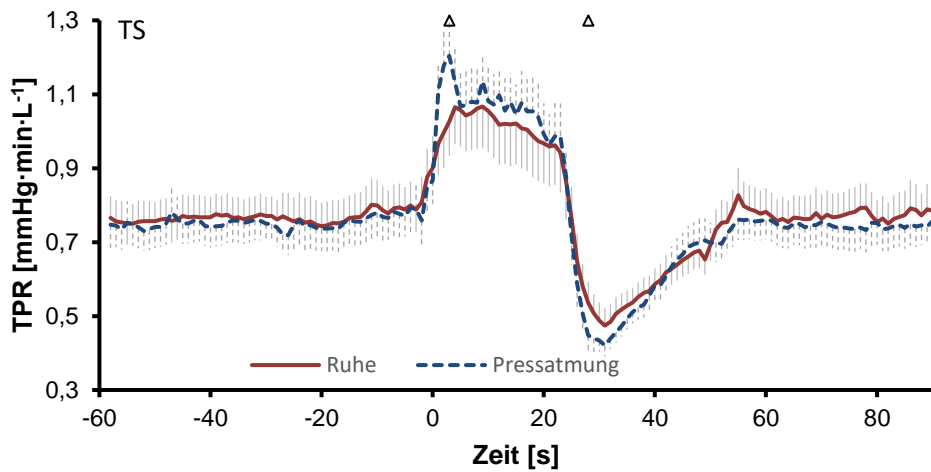


Abbildung 4: Vergleich zwischen Ruhe und Pressatmung für den Parameter TPR [mmHg·min·L⁻¹]. TS (Kipp-Sitz), PF (Parabel), laHC (Zentrifuge). Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte mit Standardfehler in Abhängigkeit der Zeit. Markierungen am oberen Bildrand zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Manövern ($p < 0,05$)

Die Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Einfluss aller drei Hauptfaktoren $p \leq 0,005$ (Bedingung, Zeit und Manöver) für den Parameter $F_{et}CO_2$. Für den Parameter $F_{et}O_2$ stellte sich ein signifikanter Einfluss für die Hauptfaktoren Zeit und Manöver und auch für den Parameter TPR stellte sich ein signifikanter Einfluss bei den Hauptfaktoren Bedingung und Zeit dar (vgl. Tbl. 2). Auch die Effektgröße, das partielle eta-Quadrat (η_p^2) zeigte einen großen Effekt für die signifikanten Parameter. Darüber hinaus konnten wir durch die drei-faktorielle Varianzanalyse eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Manöver für alle drei Parameter ($F_{et}O_2$, $F_{et}CO_2$, TPR) aufzeigen, zudem ließ sich eine signifikante Interaktion zwischen Bedingung und Zeit für die Parameter $F_{et}O_2$ und TPR darstellen (vgl. Tbl 2). Für die signifikanten Interaktionen konnten deutliche Effektgrößen nachgewiesen werden. Zwischen den Bedingungen zeigte ein paarweiser Vergleich signifikante Unterschiede zwischen PF und laHC für die Parameter $F_{et}CO_2$ und TPR (siehe Tbl. 3).

| | Bedingung | Zeit | Manöver | Bedingung x Manöver | Bedingung x Zeit | Zeit x Manöver | Bedingung x Zeit x Manöver |
|--------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| $F_{et}O_2$ | $p=0,215$ | $p=0,000^*$ $\eta_p^2=0,781$ | $p=0,000^*$ $\eta_p^2=0,864$ | $p=0,580$ | $p=0,041^*$ $\eta_p^2=0,312$ | $p=0,000^*$ $\eta_p^2=0,800$ | $p=0,585$ |
| $F_{et}CO_2$ | $p=0,004^*$ $\eta_p^2=0,593$ | $p=0,000^*$ $\eta_p^2=0,761$ | $p=0,000^*$ $\eta_p^2=0,887$ | $p=0,481$ | $p=0,057$ | $p=0,000^*$ $\eta_p^2=0,800$ | $p=0,344$ |
| TPR | $p=0,014^*$ $\eta_p^2=0,417$ | $p=0,000^*$ $\eta_p^2=0,731$ | $p=0,187$ | $p=0,486$ | $p=0,000^*$ $\eta_p^2=0,702$ | $p=0,000^*$ $\eta_p^2=0,602$ | $p=0,016$ $\eta_p^2=0,330$ |

Tabelle 2: statistische Signifikanz der Innersubjektfaktoren der dreifaktoriellen ANOVA (Hauptfaktoren: Bedingung, Zeit, Manöver) und die partialen Eta-Quadrat (η_p^2) für die signifikanten Ergebnisse abhängig der Parameter, *: $p \leq 0,05$

| | laHC zu TS | TS zu PF | PF zu laHC |
|--------------|------------|----------|------------|
| $F_{et}O_2$ | >0,99 | 0,642 | 0,463 |
| $F_{et}CO_2$ | 0,663 | 0,102 | 0,004* |
| TPR | 0,235 | 0,798 | 0,013* |

Tabelle 3: statistische Signifikanz des paarweisen Vergleichs der Bedingungen (PF, laHC & TS) über die Zeit (-10s - 40s) abhängig der Parameter, *: $p \leq 0,05$

6. Diskussion

In dieser Studie wurden bei den drei Untersuchungsbedingungen die Einflüsse der Pressatmung auf das kardiovaskuläre System während Flüssigkeitsverschiebungen und Schwerkraftveränderungen untersucht. Es konnte für fast alle Parameter ein Einfluss der Pressatmung auf die Herz-Kreislauf-Regulation festgestellt werden. Darüber hinaus gab es signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsbedingungen.

Auch wenn das Pressatem-Manöver ein modifiziertes Valsalva-Manöver ist, lassen sich die kardiovaskulären Anpassungen mit den klassischen Phasen von Hamilton vergleichen¹⁰. Mit dem Beginn des Pressatem-Manövers steigt der MAP zu Beginn des Manövers in allen drei Untersuchungsbedingungen an. Dieser Anstieg resultiert aus dem höheren intraabdominalen und intrathorakalen Druck mit dem initial kurzfristig erhöhten venösen Rückfluss zum Herzen. Dieser hohe intrathorakale und intraabdominale Druck verhindert im Verlauf den weiteren venösen Rückfluss^{11,13,44}. Analog dazu verhält sich die HF. Nach einem initialen Anstieg kommt es aufgrund der Aktivierung des Barorezeptor-Reflexes in den Untersuchungsbedingungen PF und TS zu einem signifikanten HF Abfall. Die reflektorische Tachykardie kann nur in der laHC nachgewiesen werden. Analog zu den Veränderungen von MAP und HF, die auf die physiologische Regulation sowie den Wegfall des venösen Rückflusses zurückzuführen sind, zeigt sich eine Abnahme von SV und HZV. Der TPR weist in allen drei Bedingungen, bis auf den steilen Anstieg zu Beginn der Pressatmung (bedingt durch den erhöhten Druck), einen sehr variablen Verlauf auf^{11,13,17,32,44}.

Mit Beginn der Mikrogravitation erhöht sich der venöse Rückstrom, was zu einer Hypervolämie vor dem rechten Ventrikel führt. Aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus und der Aktivierung des Barorezeptor- und des Brainbridge-Reflexes führt dies zu einem erhöhten SV und zu einer Reduktion der HF^{4,5,17,19}. In der PF-Bedingung gibt es keine signifikanten Veränderungen des MAP. Die Kurven in Ruhe und bei dem Pressatem-Manöver verlaufen fast identisch. Am Ende der Pressatmung ist ein Trend zu einem erhöhten MAP erkennbar. Schlegel et al. (1998)¹⁹ und Linnarsson et al. (2015)² beschreiben bereits unabhängig voneinander mit Beginn der Mikrogravitation eine hohe MAP-Variabilität. Als Ursachen beschreiben sie eine verringerte Empfindlichkeit der kardialen Reflexe in Mikrogravitation. Der signifikante Anstieg des MAP während der Pressatmung in der TS-Bedingung unterstützt diese Vermutung.

Während der PF zeigt sich die HF mit Beginn der Pressatmung signifikant verringert. Es scheint, dass die Pressatmung die kardiovaskuläre Anpassungsreaktion auf die Mikrogravitation verstärkt. Zum einen kommt es zur Hypervolämie, erzeugt durch die Mikrogravitation und zum anderen durch die Pressatmung erzeugten erhöhten intrathorakalen Drücke zu einem anfänglichen Anstieg des SV und einem kompensatorischen Rückgang der

HF. Aufgrund des venösen Kollapses und des durch die Pressatmung verringerten SV kommt es folgend durch die Unterstimulierung des Barorezeptors und Stimulierung des Brainbridge-Reflexes zu einer langsamen Steigerung der HF. Diese kardiovaskulären Anpassungen ermöglichen den Abtransport des überschüssigen Volumens^{5,10,33,45}.

Die Studienergebnisse zeigen, dass die kardiovaskulären Veränderungen während der Pressatmung nur ansatzweise den Phasen von Hamilton entsprechen. In den Studien von Looga (2005)¹¹ und Pstras (2016)¹³ wurde eine forcierte Ausatmung gegen einen Widerstand von etwa 15 s durchgeführt. In unserer Studie wird ein modifiziertes Manöver verwendet: Der Druck wird nur vier Sekunden lang aufrechterhalten, gefolgt von einer explosiven Ein- und Ausatmung. Darüber hinaus wurde das Atemmanöver während verschiedener Gravitations- und Lageänderungen in den unterschiedlichen Bedingungen (TS, laHC, PF) durchgeführt. Schlegel et al. (1998)¹⁹ zeigten, dass die klassischen Phasen des Valsalva-Manövers in der Mikrogravitation nicht vollständig reproduziert werden können.

Weitere Indikatoren für die kardiovaskuläre Regulierung sind die pulmonale O₂-Aufnahme sowie das endexpiratorische O₂. Hinsichtlich des Gasaustauschs wurde eine signifikante Abnahme der O₂-Aufnahme und der CO₂-Freisetzung mit Beginn der Pressatmung im Vergleich zur Ruhekurve unter TS- und PF-Bedingungen beobachtet. Diese Abnahme resultiert aus dem vorgeschriebenen Pressatem-Manöver an sich. Durch das Pressen und die forcierte Ein- und Ausatmung steigt der intrapulmonale Druck und damit auch der Atemwegwiderstand, ein Teil der Alveolen kollabiert, und der pulmonale Gasaustausch wird reduziert^{13,46}. Mit der Beendigung der Pressatmung steigt trotz normaler Atmung die pulmonale O₂-Aufnahme in der Hyper2-Phase dramatisch an. Im Vergleich zum Ruhezustand zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Untersuchungsbedingung TS und PF. Aufgrund der vorangegangenen venösen Stauung kommt es in der anschließenden Erholungsphase gemäß dem Fick'schen-Prinzip zu einer massiven Perfusion der Lunge. Zudem zeigt das endexpiratorische O₂ sowie das CO₂ nach Beendigung des Pressatemmanövers einen signifikanten Unterschied zu den Ruhekurven in allen Bedingungen. Auch SV, HZV und HF sind in dieser Hyper2-Phase kurzzeitig erhöht, was die Annahme einer kurzfristigen Hypervolämie trotz des Übergangs von Mikro- zu Hypergravitation bestätigt.

Einen weiteren Einfluss auf die Regulationsmechanismen könnten die Ergebnisse von Hoffmann et al. (2019)³ haben, die einen Unterschied zwischen der rechten und der linken Auswurffraktion des Herzens in den ersten Sekunden der Mikrophase während des Ruhemanövers nachweisen konnten. Während der Mikrophase führte der erhöhte venöse Rückfluss zu einem erhöhten rechtsventrikulären SV. Darüber hinaus wurde der hydrostatische Druck auf den linken Ventrikel verringert, was zunächst zu einem verringerten Füllungsdruck des linken Ventrikels führte. Dies führte zu einer kurzfristigen Stauung des

Blutes im pulmonalvenösen System und zu einer Auswurfdifferenz zwischen rechtem und linkem Ventrikel^{3,21,47}. Da das pulmonal venöse System eine erhöhte Compliance besitzt und im Vergleich zum arteriellen System mit niedrigerem Drücken arbeitet, ist es in der Lage als Blutreservoir zu dienen^{48,49}. In dieser Studie wurden nicht, wie bei Hoffmann et al. (2019)³, die Schlagvolumina für die jeweiligen Ventrikel bestimmt. Aus diesem Grund kann der Einfluss von Mikrogravitation und Pressatmung auf die Auswurffraktion des Herzens nicht genau bestimmt werden. Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass die Pressatmung die kurzfristige Auswurfdifferenz zwischen rechtem und linkem Ventrikel erhöht. Dies zeigt sich vor allem, wie oben beschrieben, im Übergang von Micro zu Hyper2. Die Multivarianzanalysen zeigten auch, dass es eine signifikante Interaktion zwischen Bedingung und Zeit sowie Manöver und Zeit für fast alle Variablen gibt. Auch die großen beobachteten Effektgrößen deuten darauf hin, dass die signifikanten Interaktionen nicht "zufällig" entstanden sind⁵⁰. Auch wenn die absoluten Gz-Unterschiede für alle Bedingungen gleich waren, gibt es mit Ausnahme von V'_{CO_2} , V'_{O_2} , $F_{et}O_2$, $F_{et}CO_2$ und den absichtlich herbeigeführten Unterschieden in V'_E signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsbedingungen. Dies wird nicht nur grafisch demonstriert, sondern auch durch die statistische Analyse als signifikant erwiesen. Diese Beobachtung kann die Hypothese stützen, dass es einen Zusammenhang zwischen den Volumenänderungen und dem Gz-Level und der Gz-Richtung gibt.

Diese Annahme kann für Patienten mit pulmonalen Gefäßerkrankungen relevant sein. Die normale physiologische Reaktion des pulmonalen Gefäßsystems auf Anstrengung besteht in einer Erweiterung der pulmonalen Arterien sowie der Rekrutierung eines zuvor ungenutzten Gefäßbettes. Der Druck in den Lungenarterien steigt aufgrund erhöhten Blutflusses an und der pulmonale Gefäßwiderstand sinkt. Diese Mechanismen sind im Verlauf der PAH beeinträchtigt³⁸. Unter anderem zeigt sich ein Perfusionsversagen der belüfteten Lunge, was zu einem Anstieg des physiologischen Totraums und des Beatmungsbedarfs führt; auch ein Unvermögen das HZV als Reaktion auf dieses Perfusionsversagen zu erhöhen wird beschrieben^{38,51,52}. Die unterschiedlichen pathophysiologischen Ursachen der pulmonalen Hypertonie können zu verschiedenen Auswurfdifferenzen während der simulierten Mikrogravitation führen³. Die Regulationsmechanismen und die Anpassung von SV und HF während dieser Phase könnten für das weitere Verständnis der PAH ebenfalls von Bedeutung sein. Groepenhoff et al. (2010)⁵¹ stellen die Hypothese auf, dass PAH-Patienten im Vergleich zu Patienten mit Linksherzinsuffizienz eine geringere SV-Antwort auf körperliche Anstrengung, aber eine stärkere Reaktion der Herzfrequenz aufweisen⁵¹. In ihrer Studie weisen Jain et al. (2019)²³ darauf hin, dass die pulmonale Gefäßkapazität bei Belastung ein potenzieller Frühmarker für die Diagnose von PAH sein könnte²³.

Limitationen

In diesem Experiment wurden unerfahrene Probanden (Manöver und Untersuchungsbedingung) getestet. Newman (2015)⁵³ zeigt, dass Daten von erfahrenen Probanden im Vergleich zu unerfahrenen Probanden zuverlässiger sind⁵³. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass die Baseline-Werte für MAP und HF in der TS-Untersuchung niedriger sind, als bei den Bedingungen Parabel und Zentrifuge. Der mögliche kognitive Einfluss und die erhöhte Sympathikus-Aktivität können einen entscheidenden Einfluss auf die Messwerte haben. Ein weiterer Aspekt ist der höhere posGz-Wert im laHC-Experiment als Baseline (1,7g). Dies führte zu einem leicht erhöhten Druck in den unteren Extremitäten und zu einem anderen Ausgangswert bezüglich des zentralen Blutvolumens und damit zu anderen Schlagvolumina⁵⁴. Aufgrund der Unterschiede ist es zu erwarten, dass die drei Bedingungen unterschiedliche kardiovaskuläre Anpassungsreaktionen hervorrufen. Dies erschwert den Vergleich der Testbedingungen.

Für die statistische Zeitreihenanalyse wurde, obwohl die Bedingung der Normalverteilung für einige Parameter nicht erfüllt war, eine drei-faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung verwendet. Regressionsmodelle gelten im Allgemeinen als robust gegenüber Abweichungen von der Normalverteilung^{55,56}. Aus diesem Grund hätten sich potenziell andere p-Werte ergeben können. Eine weitere Einschränkung war die Verfügbarkeit der Sitzplätze in Parabelflügen. Die Stichprobe war mit nur acht Probanden sehr klein, aber aufgrund der vollständigen Datensätze war eine sehr gute Vergleichbarkeit der Stichproben gegeben. Obwohl im Vorfeld keine Power-Analyse durchgeführt wurde, zeigten die Ergebnisse deutliche Einflüsse des Pressatem-Manövers auf die kardiovaskuläre Regulation unter allen Bedingungen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Pressatmung die kardiovaskuläre Reaktion bei akuten Schwerkraft- und Lageveränderungen beeinflusst. Die Hypothese, dass die Pressatmung die kardiovaskuläre Anpassung bei Mikrogravitation und Flüssigkeitsverschiebungen verbessert, konnte für einige Parameter bestätigt werden:

Die Herzfrequenz zeigte in den ersten Sekunden einen stärkeren Anstieg (signifikant unter der Bedingung PF). Auch der MAP war unter den Bedingungen PF und TS bei der Durchführung der Pressatmung stabiler als in der Ruhebedingung. Auch die Hypothese, dass das SV in der Pressatmung im Vergleich zur Ruhebedingung abfällt konnte für alle Parameter bestätigt werden. Ein teils signifikanter Abfall zeigt sich in allen Bedingungen.

Auch wenn in dieser Studie nicht explizit untersucht, konnte durch indirekte Marker der signifikante Anstieg des $\dot{V}O_2$ am Ende des Pressatem-Manövers, wie bereits von Hoffmann et al. (2019) beschrieben, gezeigt werden, dass es Unterschiede zwischen der rechten und linken Auswurfleistung des Herzens gibt. Aufgrund der physiologischen Komplexität der Anpassungsmechanismen bei einer Vielzahl von Schwerkraftänderungen und Flüssigkeitsverschiebungen sind weitere Studien erforderlich, um die Anpassungsmechanismen zu verstehen. Auch die neuronalen und humoralen Mechanismen, die in dieser Studie nicht analysiert wurden, bedürfen weiterer Aufmerksamkeit bei der Kreislaufregulation bei Schwerkraftänderungen und Flüssigkeitsverschiebungen. Die vorgestellten Ergebnisse können relevante Hinweise für ein besseres Verständnis der PAH und ihrer Auswirkungen auf die physiologische Regulation liefern und einen wertvollen Beitrag für weitere Konzepte zu neuen Studiendesigns leisten.

7. Literaturverzeichnis

1. Convertino V, Hoffler GW. Cardiovascular physiology. Effects of microgravity. *The Journal of the Florida Medical Association* 1992; **79**(8): 517-24.
2. Linnarsson D, Hughson RL, Fraser KS, et al. Effects of an artificial gravity countermeasure on orthostatic tolerance, blood volumes and aerobic power after short-term bed rest (BR-AG1). *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2015; **118**(1): 29-35.
3. Hoffmann U, Koschate J, Appell Coriolano HJ, et al. Adaptation of Systemic and Pulmonary Circulation to Acute Changes in Gravity and Body Position. *Aerospace medicine and human performance* 2019; **90**(8): 688-95.
4. Blomqvist CG, Stone HL. Cardiovascular Adjustments to Gravitational Stress. In: Terjung R, ed. *Comprehensive Physiology, Supplement 8: Handbook of Physiology, The Cardiovascular System, Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*; 2011: 1025-63.
5. Fritsch-Yelle JM, Charles JB, Jones MM, Wood ML. Microgravity decreases heart rate and arterial pressure in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 1996; **80**(3): 910-4.
6. Gunnar Blomqvist C, Lowell Stone H. *Cardiovascular Adjustments to Gravitational Stress*. 2011.
7. Kramer BK, Mang JF, Schubert R. The Effect of Microgravity on Central Aortic Blood Pressure. *American journal of hypertension* 2018; **31**(11): 1180-2.
8. Pump B, Videbaek R, Gabrielsen A, Norsk P. Arterial pressure in humans during weightlessness induced by parabolic flights. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 1999; **87**(3): 928-32.
9. Seibert FS, Bernhard F, Stervbo U, et al. The Effect of Microgravity on Central Aortic Blood Pressure. *American journal of hypertension* 2018; **31**(11): 1183-9.
10. Junqueira LF, Jr. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver. *Advances in physiology education* 2008; **32**(1): 100-6.
11. Looga R. The Valsalva manoeuvre--cardiovascular effects and performance technique: a critical review. *Respiratory physiology & neurobiology* 2005; **147**(1): 39-49.
12. Ghazal SN. Valsalva maneuver in echocardiography. *Journal of echocardiography* 2017; **15**(1): 1-5.
13. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F. The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta physiologica (Oxford, England)* 2016; **217**(2): 103-19.
14. Shubrooks SJ, Jr., Leverett SD, Jr. Effect of the Valsalva maneuver on tolerance to +G z acceleration. *Journal of applied physiology* 1973; **34**(4): 460-6.
15. Seedhouse E. Pulling G : *Human Responses to High and Low Gravity*. New York, NY: Springer; 2013.
16. Banks RD, Brinkley JW, Allnutt R, Harding RM. Human response to acceleration. *Fundamentals of aerospace medicine: Fourth edition*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011: 83-109.
17. Crystal GJ, Salem MR. The Bainbridge and the "reverse" Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. *Anesthesia and analgesia* 2012; **114**(3): 520-32.
18. Hargens AR, Watenpaugh DE. Cardiovascular adaptation to spaceflight. *Medicine and science in sports and exercise* 1996; **28**(8): 977-82.
19. Schlegel TT, Benavides EW, Barker DC, et al. Cardiovascular and Valsalva responses during parabolic flight. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 1998; **85**(5): 1957-65.
20. Peterson K, Ozawa ET, Pantalos GM, Sharp MK. Numerical simulation of the influence of gravity and posture on cardiac performance. *Annals of biomedical engineering* 2002; **30**(2): 247-59.
21. Toska K, Walløe L. Dynamic time course of hemodynamic responses after passive head-up tilt and tilt back to supine position. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2002; **92**(4): 1671-6.
22. Galiè N, Humbert M, Vachier JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and

Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal* 2016; **37**(1): 67-119.

23. Jain P, Rao S, Macdonald P, et al. Diagnostic Performance of Pulmonary Capacitance at Rest and During Exercise in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart, lung & circulation* 2019; **28**(2): 289-94.
24. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ (Clinical research ed)* 2018; **360**: j5492.
25. Harten U. Physik : Eine Einführung für Ingenieure und Naturwissenschaftler. 7., bearbeitete und aktualisierte Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer Vieweg; 2017.
26. Schatz J, Tammer R. Erste Hilfe - Physik und Chemie für Mediziner. 2., korrigierte Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
27. Fischer K. Relativitätstheorie in einfachen Worten : ein Einstieg ohne komplizierte Mathematik. 1. Auflage ed. Berlin: Springer Spektrum; 2016.
28. Braddock M. Artificial Gravity: Small Steps on the Journey to the Giant Leap. *J of Space Exploration* 2016; **6**: 137.
29. Pletser V. Gravity, Weight and Their Absence. Singapore: Springer; 2018.
30. Behrends JC. Physiologie. 3.,vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2017.
31. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R, Alzheimer C. Physiologie. 5. Auflage ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.
32. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiological reviews* 1983; **63**(4): 1281-342.
33. Hakumaki MO. Seventy years of the Bainbridge reflex. *Acta physiologica Scandinavica* 1987; **130**(2): 177-85.
34. Rowell LB. Human circulation regulation during physical stress. New York (N.Y.): Oxford university press; 1986.
35. Pendergast DR, Olszowka A, Farhi LE. Cardiovascular and pulmonary responses to increased acceleration forces during rest and exercise. *Aviation, space, and environmental medicine* 2012; **83**(5): 488-95.
36. Gunga H-C. Cardiovascular System, Red Blood Cells, and Oxygen Transport in Microgravity. Cham: Springer International Publishing; 2016.
37. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Deutsches Arzteblatt international* 2017; **114**(5): 73-84.
38. Montani D, Günther S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet journal of rare diseases* 2013; **8**: 97.
39. Opitz C. Pulmonale Hypertonie: Was ist neu? *Dtsch Arztebl International* 2017; **114**(13): [4].
40. Sharifi Kia D, Kim K, Simon MA. Current Understanding of the Right Ventricle Structure and Function in Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in physiology* 2021; **12**: 641310.
41. Opitz C, Rosenkranz S, Ghofrani HA, et al. ESC-Leitlinie 2015: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; **141**(24): 1764-9.
42. Waxman AB, Loscalzo J. Pulmonary Hypertension. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2014.
43. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Schranz D, Rosenkranz S. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2010; **64**(7): 401-14.
44. Srivastav S, Zeltser R. Valsalva Maneuver. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2018.
45. Heesch CM. Reflexes that control cardiovascular function. *The American journal of physiology* 1999; **277**(6 Pt 2): S234-43.
46. Looga R. Reflex cardiovascular responses to lung inflation: a review. *Respiration physiology* 1997; **109**(2): 95-106.

47. Rohdin M, Linnarsson D. Differential changes of lung diffusing capacity and tissue volume in hypergravity. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2002; **93**(3): 931-5.
48. Qureshi MU, Vaughan GD, Sainsbury C, et al. Numerical simulation of blood flow and pressure drop in the pulmonary arterial and venous circulation. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 2014; **13**(5): 1137-54.
49. Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. *Comprehensive Physiology* 2016; **6**(2): 897-943.
50. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988.
51. Groepenhoff H, Westerhof N, Jacobs W, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Exercise stroke volume and heart rate response differ in right and left heart failure. *European journal of heart failure* 2010; **12**(7): 716-20.
52. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; **106**(3): 319-24.
53. Newman APDG. High G Flight: Physiological Effects and Countermeasures: Ashgate Publishing Limited; 2015.
54. Goswami N, Blaber AP, Hinghofer-Szalkay H, Convertino VA. Lower Body Negative Pressure: Physiological Effects, Applications, and Implementation. *Physiological reviews* 2019; **99**(1): 807-51.
55. Brosius F. SPSS: Umfassendes Handbuch zu Statistik und Datenanalyse. 8. Auflage ed. Frechen: MITP Verlags GmbH & Co KG; 2018.
56. Wilcox RR. Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing: Elsevier Science; 2016.

8. Anhang

8.1. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Beschleunigungsachsen des Körpers modifiziert nach Braddock ²⁸ | 14 |
| Abbildung 2: Vergleich zwischen Ruhe und Pressatmung für den Parameter $\Delta F_{et}O_2$ [%]. TS (Kipp-Sitz), PF (Parabel), laHC (Zentrifuge). Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte mit Standardfehler in Abhängigkeit der Zeit. Markierungen am oberen Bildrand zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Manövern ($p < 0,05$)..... | 32 |
| Abbildung 3: Vergleich zwischen Ruhe und Pressatmung für den Parameter $\Delta F_{et}CO_2$ [%]. TS (Kipp-Sitz), PF (Parabel), laHC (Zentrifuge). Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte mit Standardfehler in Abhängigkeit der Zeit. Markierungen am oberen Bildrand zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Manövern ($p < 0,05$)..... | 33 |
| Abbildung 4: Vergleich zwischen Ruhe und Pressatmung für den Parameter TPR [$mmHg \cdot min \cdot L^{-1}$]. TS (Kipp-Sitz), PF (Parabel), laHC (Zentrifuge). Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte mit Standardfehler in Abhängigkeit der Zeit. Markierungen am oberen Bildrand zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Manövern ($p < 0,05$)..... | 34 |

8.2. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Einflüsse des vegetativen Nervensystems auf das Herzkreislaufsystem ^{30,31} | 17 |
| Tabelle 2: statistische Signifikanz der Innersubjektfaktoren der dreifaktoriellen ANOVA (Hauptfaktoren: Bedingung, Zeit, Manöver) und die partialen Eta-Quadrat (η_p^2) für die signifikanten Ergebnisse abhängig der Parameter, *: $p \leq 0,05$ | 35 |
| Tabelle 3: statistische Signifikanz des paarweisen Vergleichs der Bedingungen (PF, laHC & TS) über die Zeit (-10s - 40s) abhängig der Parameter, *: $p \leq 0,05$ | 35 |