

Aus dem  
Zentrum für Weltraummedizin (ZWMB)  
Institut für Physiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Quantifizierung von schnellen Flüssigkeitsverschiebungen entlang  
der Körperachse während simulierter und realer  
Ultrakurzzeit-Mikrogravitation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Thilo Noack  
aus Räckelwitz

---

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H.-Chr. Gunga

2. Prof. Dr. med. L. Röcker

3. Prof. Dr. J. Titze

Datum der Promotion: 30. November 2012

---

Meinen lieben Eltern  
und  
meinem Freund *Rainer*  
gewidmet

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Symbole und Abkürzungen .....</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Mikrogravitation .....	3
1.1.1 Grundlagen der Mikrogravitation .....	3
1.1.2 Simulierte Mikrogravitation – die -6° Kopftieflage .....	5
1.1.3 Reale Mikrogravitation – der Parabelflug .....	5
1.2 Herz-Kreislauffunktion in Mikrogravitation.....	7
1.2.1 Grundlagen der Herz-Kreislauffunktion.....	7
1.2.2 Akute Effekte der Mikrogravitation auf die Herz-Kreislauffunktion .....	9
1.3 Flüssigkeitsverschiebung entlang der Körperachse.....	13
1.3.1 Grundlagen der Flüssigkeitsverschiebung während Mikrogravitation .....	13
1.3.2 Quantifizierung durch Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mittels A-Mode- und B-Mode-Sonographie .....	16
1.3.3 Quantifizierung zur Messung der kutanen Mikrozirkulation mittels Photo- Gewebespektrometrie .....	16
<b>2 Ziele der Arbeit.....</b>	<b>18</b>
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>19</b>
3.1 Studiendesign .....	19
3.2 Phase I – Kipptischstudie .....	19
3.2.1 Studienprotokoll .....	20
3.2.2 Probanden.....	21

3.2.3	Klimatische Bedingungen.....	22
3.3	Phase II – Parabelflugstudie PFS I a/b .....	22
3.3.1	Studienprotokoll .....	22
3.3.2	Probanden.....	24
3.3.3	Klimatische Bedingungen.....	25
3.4	Phase III – Parabelflugstudie II a/b .....	25
3.4.1	Studienprotokoll .....	25
3.4.2	Probanden.....	27
3.4.3	Klimatische Bedingungen.....	28
3.5	Anthropometrische Daten, Körperzusammensetzung und Kreislaufparameter .....	28
3.6	Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mit A- und B-Mode-Sonographie .....	29
3.6.1	A-Mode-Sonographie (A-Mode) .....	29
3.6.2	B-Mode-Sonographie (B-Mode) .....	30
3.7	Kutane Mikrozirkulation und postkapilläre Sauerstoffsättigung mit Gewebe- Photospektrometrie .....	33
3.7.1	Lichtausbreitung im Gewebe.....	34
3.7.2	Gewebespektrometrie .....	34
3.7.3	Laser-Doppler-Spektroskopie .....	35
3.8	Statistische Methoden .....	37
3.8.1	Deskriptive Statistik .....	37
3.8.2	Prüfstatistik.....	37
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
4.1	Phase I – Kipptischstudie.....	39
4.1.1	Anthropometrische Daten .....	39
4.1.2	Körperzusammensetzung .....	39
4.1.3	Kreislaufparameter .....	39
4.1.4	Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mit A-Mode-Sonographie.....	40
4.1.5	Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mit B-Mode-Sonographie.....	42
4.1.6	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	47
4.2	Phase II – Parabelflug-Studie I a/b .....	48
4.2.1	Anthropometrische Daten .....	48
4.2.2	Körperzusammensetzung .....	48
4.2.3	Kreislaufparameter .....	48
4.2.4	Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mit A-Mode-Sonographie.....	49

---

4.2.5	Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mit B-Mode-Sonographie.....	51
4.2.6	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	56
4.3	Phase III – Parabelflug-Studie PFS II a/b .....	57
4.3.1	Anthropometrische Daten .....	57
4.3.2	Körperzusammensetzung .....	57
4.3.3	Kreislaufparameter .....	57
4.3.4	Relative Hämoglobinmenge .....	58
4.3.5	Relativer Blutfluss .....	60
4.3.6	Relative Blutflussgeschwindigkeit .....	62
4.3.7	Postkapilläre Sauerstoffsättigung.....	64
4.3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	66
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>68</b>
5.1	Änderungen der Gewebeschichtdicken der Haut während simulierter und realer Ultrakurzzeit-Mikrogravitation.....	68
5.1.1	Änderungen der Gewebeschichtdicken der Haut während der Kopftieflage.....	69
5.1.2	Änderungen der Hautschichtdicke während des Parabelfluges.....	71
5.1.3	Vergleich der Ergebnisse zwischen Kopftieflage und Parabelflug .....	73
5.1.4	Vergleich zwischen A- und B-Mode-Sonographie.....	73
5.1.5	Limitationen .....	74
5.1.6	Schlussfolgerung.....	75
5.2	Kutane Mikrozirkulation in realer Mikrogravitation .....	75
5.2.1	Einfluss der Umgebungsbedingungen auf die kutane Mikrozirkulation.....	78
5.2.2	Relative Hämoglobinmenge .....	79
5.2.3	Relativer Blutfluss und relative Blutflussgeschwindigkeit.....	80
5.2.4	Postkapilläre Sauerstoffsättigung.....	82
5.2.5	Limitationen .....	83
5.2.6	Schlussfolgerung.....	84
5.3	Generelle Kritikpunkte der Studie .....	85
5.4	Bedeutung der Ergebnisse für die Weltraummedizin .....	86
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>88</b>

---

<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>90</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>96</b>
8.1	Lebenslauf.....	96
8.2	Publikationsliste .....	97
8.2.1	Veröffentlichungen .....	97
8.2.2	Konferenzbeiträge .....	97
8.3	Danksagung .....	98
8.4	Selbstständigkeitserklärung .....	100

---

## Symbole und Abkürzungen

°	Grad
°C	Grad Celsius
1D	1-Dimensional
2D	2-Dimensional
ACTH	Adrenocorticotopes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CW	Continuous Wave
d.h.	dass heißt
DLR	Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrttechnik e.V.
e <sub>r</sub>	Radialer Einheitsvektor
ECW	Extra Cellular Water (Extrazelluläres Wasser)
einschl.	einschließlich
EP	Esophageal Pressure (ösophagealer Druck)
F	Kraft
FM	Fettmasse
et al.	Et alii
g	Erdbeschleunigung
G	Gravitationskonstante
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDT	Head-Down-Tilt (Kopftieflage)
Hf	Herzfrequenz
hg	Hypergravitation
Hkt	Hämatokrit
HSD	Gesamthautschichtdicke
HUT	Head-Up-Tilt (Kopfhochlage)
Hz	Frequenzverschiebung
ISS	International Space Station (Internationale Raumstation)
ICP	Intrazerebraler Druck
JAR-FCL	Joint Aviation Requirements Flight Crew Licensing
kg	Kilogramm
KTV	Kipptischversich



---

l	Liter
LAD	Linksatrialer Durchmesser
LVED	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAD	Mittlerer arterieller Druck
μg	Mikrogravitation
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmH <sub>2</sub> O	Millimeter Wassersäule
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ηm	Nanometer
N	Probandenanzahl
ng	Normalgravitation
NASA	National Aeronautics and Space Administration
NO	Stickstoffmonoxid
P <sub>e</sub>	extravasaler Druck
PF	Parabelflug
PFS	Parabelflugstudie
P <sub>i</sub>	intravasaler Druck
P <sub>TM</sub>	transmuraler Druck
p <sub>z</sub>	z-te Perzentile
p	Signifikanzniveau
r	Radius
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rBF	Relativer Blutfluss
rBFG	Relative Blutflussgeschwindigkeit
rHb	Relative Hämoglobinmenge
RR <sub>dia</sub>	diastolischer Blutdruck
RR <sub>sys</sub>	systolischer Blutdruck
s	Sekunde
SDD	Schichtdicke Dermis
SDS	Schichtdicke Subkutis
SV	Schlagvolumen
t	Zeit
TBW	Total Body Water (Körperwasser)
u.	und

---

u.a.	unter anderem
US	Ultraschall
v	Geschwindigkeit
vs.	versus
z.B.:	zum Beispiel
ZVD	Zentraler Venendruck

# 1 Einleitung

Die Weltraummedizin gilt als eine Schlüsseldisziplin der Raumfahrt. Dabei stellt der Aufenthalt im Weltraum mit dem Fehlen der Erdatmosphäre, der Mikrogravitation oder anderen Gefahren wie die Strahlung eine extreme Umwelt und somit ein Gesundheitsrisiko für den Menschen dar.<sup>1</sup> Den Einfluss dieser extremen Umwelt auf den menschlichen Organismus untersucht die Weltraummedizin. Clément definiert 3 wesentliche Aufgaben dieser Disziplin:<sup>2</sup>

1. Weiterentwicklung des Wissens in der Zellbiologie und Humanphysiologie
2. Schutz der Gesundheit der Astronauten
3. Entwicklung von Technologien zur Forschung auf der Erde und im Weltraum

In den vergangenen 50 Jahren sind bei Flügen des Menschen in den Weltraum sowie bei humanphysiologischen Untersuchungen auf der Erde Adaptionsmechanismen des Menschen an die Mikrogravitation untersucht worden. Zu den wichtigsten Mechanismen und Risiken zählen die Gefährdung durch Strahlung, der Verlust der Knochendichte sowie die muskuläre und kardiovaskuläre Dekonditionierung.<sup>1</sup> Diese Risiken zu minimieren und Astronauten davor zu schützen ist eine Hauptaufgabe der Raumfahrtprogramme von Raumfahrtorganisationen.<sup>1</sup> Um aber adäquate Gegenmaßnahmen entwickeln zu können, müssen physiologische Adaptionsmechanismen verstanden werden. Einen wichtigen Beitrag dazu leistet die Humanphysiologie mit dem Teilgebiet der Gravitationsphysiologie. In ihr werden die fundamentalen Fragen der Rolle der Gravitation auf den menschlichen Organismus erforscht.<sup>2</sup> Dabei steht die Wirkung der Mikrogravitation auf den Menschen im Mittelpunkt der Wissenschaft.<sup>3</sup> Die Gravitationsphysiologie nutzt für ihre Untersuchungen die reale Mikrogravitation (Weltraumflüge, Parabelflüge) und simulierte Mikrogravitation (Kopftieflage, Immersion, Lower Body Negative Pressure).

Zahlreiche Autoren haben in den vergangenen 50 Jahren physiologische Veränderungen beim Menschen in Mikrogravitation untersucht.<sup>2-5</sup> Folgende Funktionen und Systeme werden primär durch die Mikrogravitation beeinflusst und sind in Abbildung 1.1 dargestellt: das Herz-Kreislauf-System, das Nervensystem, das Blut und Immunsystem, das muskuloskeletale System, der Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Hormonhaushalt. In den letzten Jahren gewannen neue Bereiche zunehmend an Bedeutung. Zu ihnen zählen: das Immunsystem, die Thermoregulation, die Ernährungsphysiologie, die Psychologie und Soziologie sowie die Pharmakologie und

Toxikologie.<sup>6-10</sup> Die Umgebung der Astronauten ist auch Gegenstand zahlreicher Studien. So wurden verstärkt Auswirkungen der Strahlung und der Isolation auf den Menschen untersucht.<sup>11-14</sup>

Die Veränderungen im menschlichen Körper können je nach Expositionsdauer zu klinisch relevanten Problemen führen. Zu den häufigsten Symptomen und Krankheitsbildern zählen: Muskel- und Knochenatrophie, Herzrhythmusstörungen, Orthostaseintoleranz, Dehydration, Barotraumata, chemisch bedingte Lungenentzündungen, Diarrhoen, Obstipation, Nystagmus, Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfung und Schlaflosigkeit, Angst, Depression, trockene Haut und entzündlich veränderte Haut, Infektionen, Pilzinfektionen.<sup>3</sup> Gunga et al. schreibt, dass das Spektrum aller möglichen Probleme noch gar nicht erfasst ist.<sup>4</sup>

Von besonderem Interesse und Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Wirkung der Mikrogravitation auf das kardiovaskuläre System.<sup>1, 15-20</sup> So kommt es infolge der Mikrogravitation und des damit fehlenden hydrostatischen Druckes im Herz-Kreislauf-System zu einer Flüssigkeitsverschiebung entlang der Körperachse von den unteren Extremitäten zum Kopf. Dies führt zu einem verringerten zentralen Venendruck, zu einem verringerten arteriellen Druck sowie einer Verringerung des Plasmavolumens.<sup>1</sup> Diese Mechanismen führen wiederum zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit der Astronauten im Weltraum und zu Problemen bei der Rückkehr auf die Erde (u.a. orthostatischen Intoleranz).<sup>1-3</sup> Die quantitative Erfassung solcher Vorgänge war bislang ein schwieriges methodisches Problem. Sie erfolgte bisher mit der Bestimmung der Hautschichtdicke mittels A-Mode-Sonographie und der Dehnungs-Photoplethysmographie.<sup>21, 22</sup> Methodische Verbesserungen zur Quantifizierung von Änderungen der Hautschichten stellen die B-Mode-Sonographie sowie die Mikrozirkulationsmessung mittels Gewebe-Photospektrometrie dar. Besonders mit der kontinuierlichen Bestimmung der mikrovaskulären Durchblutung der Haut können detaillierte Analysen über den Füllungszustand kutanen Gefäße und somit der Erfassung der Flüssigkeitsverschiebung erfolgen.<sup>23</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurde die Flüssigkeitsverschiebung in simulierter und realer Ultrakurzzeit-Mikrogravitation ( $t \leq 25$  s) während der Kopftieflage und des Parabelflugs untersucht. Umfassende Kenntnisse über das Phänomen der Flüssigkeitsverschiebung beim Menschen stellen wesentliche Voraussetzungen für erfolgreiche Raumflüge dar. Nur wer versteht, wie der menschliche Organismus unter Mikrogravitation funktioniert, kann pathophysiologische Veränderungen des Körpers erkennen, richtig interpretieren und so die Astronauten schützen.



$$F(r) = -G \frac{Mm}{r^2} e_r \quad (1.1)$$

$G$  ist die Gravitationskonstante,  $r$  der Abstand beider Masse,  $e_r$  bezeichnet den Einheitsvektor in radialer Richtung für den Fall, dass eine der beiden Massen im Zentrum des gewählten Koordinatensystems liegt.

Die Gravitationskraft versucht eine kleine Masse  $m$  in das Zentrum einer großen Masse  $M$  zu ziehen. Dies kann verhindert werden, wenn man die kleine Masse  $m$  in einer Kreisbahn um die große Masse  $M$  bewegt. Es entsteht die Zentrifugalkraft (1.2), welche mit folgender Formel beschrieben wird:

$$F_Z = \frac{mv^2}{r} \quad (1.2)$$

Setzt man der Gravitationskraft die Zentrifugalkraft im gleichen Betrag entgegen, so ist die Summe beider Kräfte im Massepunkt  $m$  gleich Null (freier Fall). Das Objekt ist schwerelos. In der Realität wie bei Raumfähren oder –stationen, ist die Summe aller Kräfte annähernd Null. Deshalb spricht man von Mikrogravitation. Auf der Internationalen Raumstation (ISS) wird die Mikrogravitation nicht durch ihren Abstand zur Erdoberfläche ( $\approx 370$  km) erzeugt, sondern mit Hilfe ihrer Fluggeschwindigkeit von ca. 28.000 km/h auf der Kreisbahn um die Erde, entsteht eine Zentrifugalkraft, die der Gravitationskraft entspricht.<sup>1</sup>

Die Erdbeschleunigung  $g$  ist die Fallbeschleunigung der Erde. Sie gibt an, welcher Beschleunigung ein Körper beim freien Fall im Gravitationsfeld unterliegt. An der Erdoberfläche beträgt ihr Mittelwert  $g = 9,81 \text{ m/s}^2$ , variiert regional aufgrund von Zentrifugalkraft, Erdabplattung und Höhenprofil um einige Promille. Die Mikrogravitation wird in ihrem Zahlenwert der Erdbeschleunigung ins Verhältnis gesetzt. Während eines Parabelfluges beträgt die Mikrogravitation  $10^{-2}g$  und auf der ISS ca.  $10^{-3}$ - $10^{-6}g$ .<sup>24</sup>

Für Experimente in Mikrogravitation kann zwischen simulierter und realer Mikrogravitation (Kopftieflage, Parabelflug), dem Mikrogravitationslevel ( $10^{-2}$ - $10^{-6} g$ ) sowie nach Expositionsdauer (Ultrakurzzeit-Mikrogravitation  $\leq 30$  s, Kurzzeit-Mikrogravitation  $\leq 2$  Wochen, Langzeit-Mikrogravitation  $\geq 2$  Wochen) unterschieden werden.<sup>3,24</sup>

### 1.1.2 Simulierte Mikrogravitation – die -6° Kopftieflage

Von simulierter Mikrogravitation spricht man, wenn durch einen experimentellen Aufbau die Effekte der realen Mikrogravitation beim menschlichen Organismus provoziert werden können, obwohl die Gravitationskraft auf den Menschen wirkt. Solche terrestrischen Simulationsmodelle sind die Kopftieflage, Lower Body Negative Pressure (LBNP) sowie die nasse Immersion. Terrestrische Simulationsmodelle stellen aufgrund ihrer Reproduzierbarkeit, dem geringeren Risiko für Probanden und ihrer geringeren finanziellen Kosten, einen wichtigen Grundpfeiler für humanphysiologische Untersuchungen in der Weltraummedizin dar. In zahlreichen Studien sind die Effekte der Kopftieflage in Ultrakurzzeit-, Kurzzeit- sowie Langzeitsimulationen auf das Herz-Kreislauf-System, das respiratorische System, das muskuloskeletale System, das Blut und das Immunsystem sowie das Nervensystem untersucht worden.<sup>18, 21, 25-28</sup>

Die Kopftieflage wird häufig mit einem Kipptisch durchgeführt. Mit Hilfe des Kipptisches ist es möglich, den Einfluss der Gravitationskraft  $g$  auf das Herz-Kreislauf-System zu untersuchen. Dabei besteht nachfolgend genannter mathematischer Zusammenhang zwischen der auf den Probanden wirkende Gravitationskraft  $g_z$  und dem Kipptischwinkel  $\alpha$ :

$$g_z = \sin \alpha \quad (1.3)$$

Bei einem aufrecht stehenden Menschen (90°-Kopfhochlage) wirkt so 1 g, wie auf der Erdoberfläche. Bei 22°-Kopfhochlage können 0,375 g simuliert werden, was der Gravitationskraft auf der Marsoberfläche entspricht. 10°-Kopfhochlage simulieren 0,167 g wie auf der Mondoberfläche. 0° entsprechen  $\mu g$ . Um jedoch den Einfluss der Thoraxform zu kompensieren, hat sich ein -6°-Kopftieflage-Modell in der Gravitationsphysiologie etabliert.<sup>29, 30</sup>

Die kopfwärts gerichtete Flüssigkeitsverschiebung ist bereits in einigen Studien zur Kopftieflage durch Quantifizierung von Gewebeschichtdicken der Haut mit A-Mode-Sonographie beschrieben worden.<sup>21</sup>

### 1.1.3 Reale Mikrogravitation – der Parabelflug

Von realer Mikrogravitation spricht man dann, wenn die Gravitationskraft durch die Zentrifugalkraft aufgehoben wird, wie bei Parabelflügen. Seit 1973 werden Parabelflüge durchgeführt. Dabei fliegt ein Flugzeug eine Kepler-Flugbahn, bei der für 20-30 s Schwerelosigkeit entsteht (Abbildung 1.2). Da sowohl vor als auch nach der Mikrogravitation Hypergravitation (hg) von annähernd 1.8 g herrscht, ist die Interpretation der Daten kompliziert.

Zahlreiche Studien haben jedoch nachgewiesen, dass sich der Parabelflug mit seiner Ultrakurzzeit-Mikrogravitation zur Untersuchung elementarer Körperfunktionen des Menschen in  $\mu\text{g}$  eignet.<sup>31, 32</sup> Aufgrund der kurzen Expositionsdauer sind in diesen Studien zumeist Körperfunktionen beschrieben worden, welche in dieser Zeitspanne bereits Veränderungen zeigen. Zu ihnen zählen das kardiovaskuläre System, das Vestibularsystem, das muskuloskeletale System und das neurologische System.<sup>1, 33-40</sup>

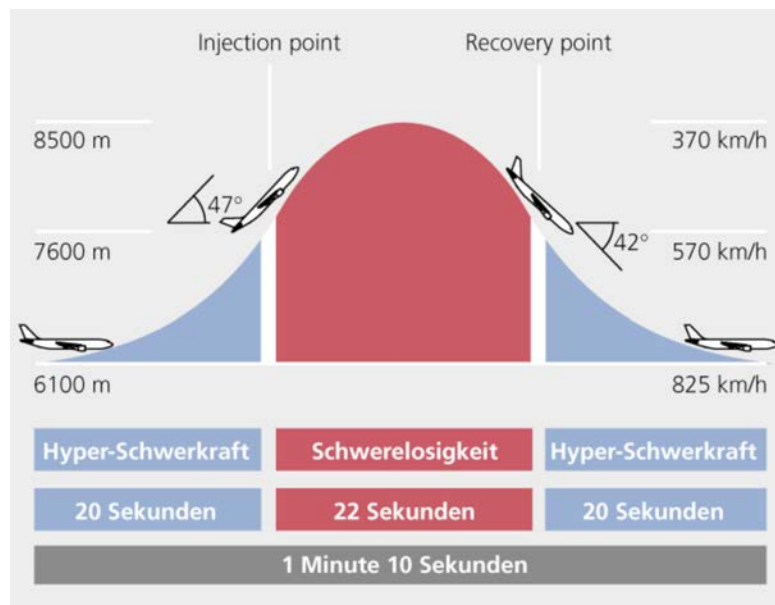


Abbildung 1.2: Ablauf einer Flugparabel während des Parabelfluges mit einem Airbus A300 ZERO-G. Beginn in einer horizontalen Flughöhe von 6100 m bei Normalgravitation (1 g), anschließend Änderung des Anstiegswinkels bis 47°. In dieser Phase Eintritt in die Hypergravitation (1.8 g). In ca. 7600 m Beginn der Kepler-Flugbahn (freier Fall) mit Eintritt der Mikrogravitation ( $< 0,05 \text{ g}$ ). Bei negativen Anstiegswinkel von -42° und einer Flughöhe von ca. 7600 m Ausleiten der Kepler-Flugbahn und Beginn der zweiten Hypergravitationsphase (1.8 g). Nach ca. 70 s Ende einer Flugparabel bei Normalgravitation. (abgeändert nach Grafik von Novespace®).

Die Beschreibung von Flüssigkeitsverschiebungen während Parabelflügen ist am Rande von Studien zum kardiovaskulären System sowie mit der Beschreibung der Abnahme des Beinolumens in Mikrogravitation durch Bailliart in Teilen bereits erfolgt (siehe Kapitel 1.3.2). Die Quantifizierung der Flüssigkeitsverschiebung durch Hautschichtdickenmessungen sowie Messung der mikrovaskulären Durchblutung der Haut sind bisher nicht erfolgt. Sie sind Bestandteil der Fragestellung der vorliegenden Arbeit.



## 1.2 Herz-Kreislauffunktion in Mikrogravitation

Im nachfolgenden Kapitel werden die wesentlichen Änderungen der Herz-Kreislauffunktionen in Mikrogravitation erläutert. Im besonderen Fokus stehen dabei die Änderungen infolge Ultrakurzzeit-Mikrogravitation.

### 1.2.1 Grundlagen der Herz-Kreislauffunktion in Mikrogravitation

Das kardiovaskuläre System generiert und reguliert den Blutdruck, welcher für die Durchblutung und damit auch zur Versorgung von Organen verantwortlich ist.<sup>32, 41</sup> Das Herz-Kreislauf-System des Menschen hat sich im Laufe der Evolution an die Erdanziehungskraft adaptiert. Im Allgemeinen führt die Gravitation beim stehenden Menschen zu einem arteriellen Druckunterschied zwischen dem Kopf (46-70 mmHg) und den Beinen (178-200 mmHg).<sup>15, 32, 42</sup> Zentrale und lokale Regulationsmechanismen sorgen dafür, dass es zu keiner zerebralen Minderdurchblutung oder Ausprägung von Ödemen an den unteren Extremitäten kommt. Durch Änderung der Körperlage, z.B. liegen, ändern sich die arteriellen Drücke an den verschiedenen Körperregionen. So stellt sich beim liegenden Menschen von Kopf bis Fuß ein nahezu gleicher arterieller Druck von 95-100 mmHg ein.

Die Hauptursache der Blutdruckdifferenz zwischen liegendem und stehendem Menschen ist der hydrostatische Druck  $p_{HS}$ . Der hydrostatische Druck ist abhängig von der Erdbeschleunigung und Distanz zur hydrostatischen Indifferenzebene. Der Verlust des hydrostatischen Drucks in Mikrogravitation führt zu einer kopfwärts gerichteten Blut- und Gewebeflüssigkeitsumverteilung, welche zahlreiche Änderungen im Herz-Kreislaufsystem nach sich ziehen.<sup>32</sup>

Besonderen Wert bei der Erläuterung dieses Effektes wurde in der Ausführung auf den (1) hydrostatischen Druck sowie (2) den transmuralen Druck gelegt, an denen die Bedeutung der Schwerkraft deutlich wird.

Die Bedeutung des intravasalen hydrostatischen Druck  $p_{HS}$  infolge der Erdanziehungskraft wurde bereits angesprochen. Dieser Druck setzt sich aus dem Produkt von (1) der Dichte des Blutes ( $\rho_{Blut} = 1.06 \text{ g/ml}$ ), (2) der Erdbeschleunigung ( $g = 9.81 \text{ m/s}^2$ ) und (3) der Distanz des Betrachtungspunktes  $h$  ober- oder unterhalb der hydrostatischen Indifferenzebene zusammen. Die Formel lautet:

$$p_{HS} = \rho gh \quad (1.4)$$

Die hydrostatische Indifferenzebene ist definiert als der Ort im Gefäßsystem, dessen Druck und damit auch Gefäßdurchschnitt bei Lagewechsel sich nicht ändert. Dieser Punkt befindet sich beim Menschen im arteriellen Gefäßsystem ca. 5-10 cm oberhalb des Diaphragma und hat einen Blutdruck von 100 mmHg. Der arterielle und der venöse Schenkel des Kreislaufsystems haben unterschiedliche hydrostatische Indifferenzebenen. So liegt die Indifferenzebene des Niederdrucksystems ca. 5-10 cm unterhalb des Diaphragmas und weist einen Druck von ca. 11 mmHg auf.<sup>32, 41, 42</sup>

Der Verlust der Gravitation führt zum Verlust des Blutdruckgradienten von Kopf zum Fuß. Der Körper nimmt laut Hypothese in allen Körperbereichen des Hochdrucksystems den Blutdruck der hydrostatischen Indifferenzebene ein (100 mmHg).<sup>2, 32</sup>

Änderungen des Blutdruckes (u.a. durch Mikrogravitation, Sport) haben unmittelbaren Einfluss auf das Gefäßsystem und werden mit ihrem passiven und aktiven Dehnungsverhalten in der Gefäßwandmechanik beschrieben. Entsprechend ihres Wandaufbaus verhalten sich arterielle und venöse Gefäße bei passiver Dehnung verschieden. Volumenänderungen von dünnwandigen Venen bei Änderungen des transmuralen Drucks sind größer als die von Arterien. Arterien reagieren bei Dehnung mit myogenen Kontraktionen; dies ist die Grundlage für die Autoregulation der Durchblutung, die besonders in der Niere, dem Gehirn und Darm ausgeprägt sind. Die passive Dehnung spielt für die Blutumverteilung im Niederdrucksystem eine große Rolle.<sup>42</sup>

Der passive Dehnungszustand eines Gefäßes wird von der Differenz zwischen intra- und extravasalem Druck ( $p_i$  bzw.  $p_e$ ) bestimmt und als transmuraler Druck  $p_{TM}$  bezeichnet:

$$P_{TM} = P_i - P_e \quad (1.5)$$

Watenpaugh und Hargens beschreiben den intravasalen Druck  $P_i$  in Abhängigkeit der Gravitation mit folgenden 4 Komponenten: (1) dem hydrodynamischen Druck, resultierend aus Blutfluss ( $Q$ ) und Widerstand des Blutfluss ( $R$ ); (2) dem hydrodynamischen Druck gegen die Trägheit ( $\rho ah$ ); (3) dem hydrodynamischen Druck zwischen den unterschiedlichen Volumen-/Druck-Systemen des Kreislaufsystems ( $V_b/(V/P_{comp})$ ); und (4) dem intravasalen hydrostatischen Druck ( $\rho gh$ ). Aus den oben genannten Beziehungen ergibt sich dann folgende nachstehende Gleichung für den transmuralen Druck  $p_{TM}$ :

$$p_{TM} = (Q \times R) + \frac{V_b}{\underbrace{V}_{P_{comp}}} + \rho a h + \rho g h - p_e \quad (1.6)$$

Während Mikrogravitation nimmt der transmurale Druck am Oberkörper zu und an den unteren Extremitäten ab. Der veränderte transmurale Druck beeinflusst die mikro- und makrovaskulären Strukturen und somit deren Funktionen (u.a. Durchblutung, Mikrozirkulation). Gerade akute Effekte der Mikrogravitation auf die kardiovaskuläre Hämodynamik können demzufolge indirekt von der mikrovaskulären Durchblutung der Haut abgeleitet werden.

Zur Beurteilung der Herzleistung und des Blutvolumens wird der zentrale Venendruck (ZVD) verwendet. ZVD ist dabei der im rechten Vorhof vorherrschende Blutdruck. Er ist den herznahen Venen praktisch gleich und beträgt 2-4 mmHg. Der zentralvenöse Druck hängt vor allem vom Füllungsvolumen des venösen Systems ab, d.h. von der Größe des Blutvolumens. Die Betrachtung des ZVD nimmt bei Erläuterungen der akuten Effekte der Mikrogravitation auf das Kreislaufsystem eine zentrale Rolle ein (siehe Kapitel 1.2.2).<sup>41, 42</sup>

Die Mikrogravitation führt zu zahlreichen Veränderungen im Kreislaufsystem. Es wird angenommen, dass sich nach ca. 3-4 Wochen Aufenthalt in Schwerelosigkeit ein neues Gleichgewicht einstellt. Watenpaugh und Hargens teilen den Adaptationsprozess grob in 3 Phasen ein:<sup>32</sup>

- I) akute Effekte nach Sekunden bis Stunden nach Eintritt der Schwerelosigkeit (z.B.: bei Ultrakurzzeit-Mikrogravitation);
- II) frühe Akklimatisierung nach Stunden bis Tagen nach Eintritt der Schwerelosigkeit (z.B.: bei Kurzzeit-Mikrogravitation); und
- III) späte Akklimatisierung nach Wochen bis Monate nach Eintritt der Schwerelosigkeit (z.B.: bei Langzeit-Mikrogravitation).

### 1.2.2 Akute Effekte der Mikrogravitation auf die Herz-Kreislauffunktion

Um die Dynamik der Flüssigkeitsverschiebung besser zu verstehen, muss die zentrale Zirkulation mit in die Überlegungen einbezogen werden. Ein kausales Schema über den aktuellen Stand der Wissenschaft ist in Abbildung 1.3 dargestellt.

Aubert schreibt, dass die Betrachtung des zentraler Venendruckes ZVD, diese Dynamik mit erklärt. Verschiedenen Forschungsgruppen ist es gelungen, einen überraschenden Abfall des ZVD um bis zu 60% (ZVD = 8,4 cmH<sub>2</sub>O sitzend vor dem Flug, ZVD = 15,0 cmH<sub>2</sub>O liegend und Beine hoch bei Start, ZVD = 2,5 cmH<sub>2</sub>O nach 10 min Mikrogravitation) bei Astronauten während des Eintritt in den Orbit (Skylab-Missionen) zu messen.<sup>1, 43-49</sup> Buckley nennt dabei 3 Ursachen für den Abfall des ZVD: (1) Abfall der Kontraktilität des Herzens; (2) Relaxation der glatten Muskulatur der Venen; und (3) Blutvolumenreduktion.<sup>43, 44</sup> Aubert führt aus, dass die Mikrogravitation ebenfalls zu einer Abnahme des pleuralen Druckes und somit zu einer Dehnung der Blutgefäße der Lunge führt. Aus beiden Annahmen resultiert die Abnahme des ZVD.<sup>50</sup>

Zusätzlich zur Änderung des ZVD wurden in Buckeys Experiment weitere kardiovaskulären Parameter bestimmt, teilweise echokardiographisch, welche folgende Veränderungen in Mikrogravitation zeigten: Zunahme des linken Vorhofdurchmesser LAD, des linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser LVED, des Herzschlagvolumen SV ( $SV_{\text{Preflight}} = 56 \text{ ml}$  auf  $SV_{\text{In-flight}} = 77 \text{ ml}$ ) sowie des Herzminutenvolumen HMV ( $HMV_{\text{Preflight}} = 4,0 \text{ l/min}$  auf  $HMV_{\text{In-flight}} = 5,0 \text{ l/min}$ ) und Abnahme der Herzfrequenz Hf ( $Hf_{\text{Preflight}} = 71 \text{ min}^{-1}$  auf  $Hf_{\text{In-flight}} = 66 \text{ min}^{-1}$ ).<sup>43, 51</sup> Norsk und Vidabaek fanden bei ihren Untersuchungen des ZVD und LAD beim stehenden Menschen während des Parabelfluges ähnliche Ergebnisse. So sank der ZVD in Mikrogravitation ab ( $5,8 \pm 1,5 \text{ mmHg}$  bei Normalgravitation 1g auf  $4,5 \pm 1,1 \text{ mmHg}$  in Mikrogravitation) und der LAD nahm in Mikrogravitation zu (LAD von  $26,8 \pm 1,2 \text{ mm}$  bei 1 g Normalgravitation auf  $30,4 \pm 0,7 \text{ mm}$  in Mikrogravitation).<sup>52, 53</sup>

Aubert schreibt, dass die Diskrepanz zwischen dem niedrigen ZVD sowie der Zunahme des intrathorakalen Blutvolumens und damit der Zunahme des SV nicht vollständig verstanden ist. Vidabaek und Norsk untersuchten das Phänomen und stellten während Parabelflügen fest, dass der intrathorakale Druckabfall (gemessen mittels ösophagealem Druck EP) zwischen Normalgravitation und Mikrogravitation größer war (EP von  $1,5 \pm 1,6 \text{ mmHg}$  auf  $-4,5 \pm 1,7 \text{ mmHg}$ ) als der Abfall des ZVD ( $5,8 \pm 1,5 \text{ mmHg}$  auf  $4,5 \pm 1,1 \text{ mmHg}$ ).<sup>50, 53</sup> Aus der Druckdifferenz zwischen EP und ZVD während der Mikrogravitation lässt sich die Zunahme des LAD erklären.<sup>1, 50, 53</sup>

Weitere Studien haben gezeigt, dass die Zunahme des intrathorakalen Blutvolumens zu einer Vorhofdehnung führt.<sup>43, 51</sup> Das Atriale natriuretische Peptid (ANP) wird bei erhöhtem Druck und Überdehnung der Herzvorhofwand vermehrt ausgeschüttet und ist an der Blutdruckregulation

(genauer an der Blutdrucksenkung) beteiligt. Es wirkt sowohl in der Niere als auch in der glatten Muskulatur der Arteriolen. Das ANP ist ein vasodilatatorischer Botenstoff. Es verursacht durch Aktivierung von membranständigen Guanylylcyclasen einen Anstieg des intrazellulären Second Messenger zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP). Dadurch kommt es zur Relaxation der glatten Muskulatur von Gefäßen. ANP-Rezeptoren finden sich auch an renalen Epithel.<sup>41</sup>

Durch die Dehnung der Vorhöfe des Herzens, wird via ANP auch ein Anstieg der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) vermittelt. Es kommt zu einer verstärkten Flüssigkeitsekretion. Durch das aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird die Flüssigkeitszufuhr und die Konzentration des Antidiuretischen Hormons (ADH) reduziert. Weiterhin ist bekannt, dass die Minderbeanspruchung der großen Muskeln in Schwerelosigkeit die Extravasation von Flüssigkeit und Salz begünstigen. Durch die Inaktivität der Muskulatur wird auch weniger Lymphflüssigkeit in den intravasalen Raum zurücktransportiert.<sup>54</sup>

Die Extravasation, der Anstieg von ANP, die Dehnung der Lungenblutgefäße sowie der Anstieg von Stickstoffmonoxid (NO) führen zu einer Vasodilatation, welche zu einer Reduzierung des Plasmavolumens führt. Kirsch und Röcker bestätigten dies durch die Messung des Anstiegs der Hämatokrit-Konzentration (Hkt) bei Astronauten während der D2-Spacelab-Mission.<sup>49</sup>

Die obigen Adaptationsprozesse führen zusammen mit der Abnahme des ZVD zu einem Abfall des arteriellen Blutdruckes in Mikrogravitation.<sup>1</sup>

Die Betrachtung des mittleren arteriellen Drucks (MAD) steht auch in Hargens Ausführungen im Mittelpunkt. Infolge der Mikrogravitation sind die Blutgefäße zwischen dem Herzen und dem Kopf einem höheren Blutdruck ausgesetzt. Gegensätzlich verhält es sich an den Beinen, wo während Mikrogravitation ein niedriger Blutdruck herrscht. Es ist bekannt, dass sich die Blutgefäße an die neuen Gegebenheiten anpassen. So führt es am Kopf zu einer Hypertrophie und an den unteren Extremitäten zu einer Atrophie der Muskulatur der Gefäße.<sup>15, 49, 55</sup>

Weiterhin haben Studien belegt, dass es bei Astronauten während Kurzzeit-Mikrogravitation zu einer myokardialen Degeneration kommt. Diese setzt nach den akuten Anpassungsmechanismen ein und wird als chronische Adaptation beschrieben. Magnetresonanztomografie (MRT) - Untersuchungen während der *D2-Spacelab*-Mission 1993 haben gezeigt, dass die Herzmasse abnimmt. Der chronisch reduzierte Füllungsdruck (*preload*) in Mikrogravitation führt nach Zunahme wieder zu einer Abnahme des Schlagvolumens, währenddessen der konstante

Blutdruck (*after load*) vor der Abnahme der Herzwandstärke und damit der Kontraktilität schützt.<sup>43-45, 49, 56</sup>

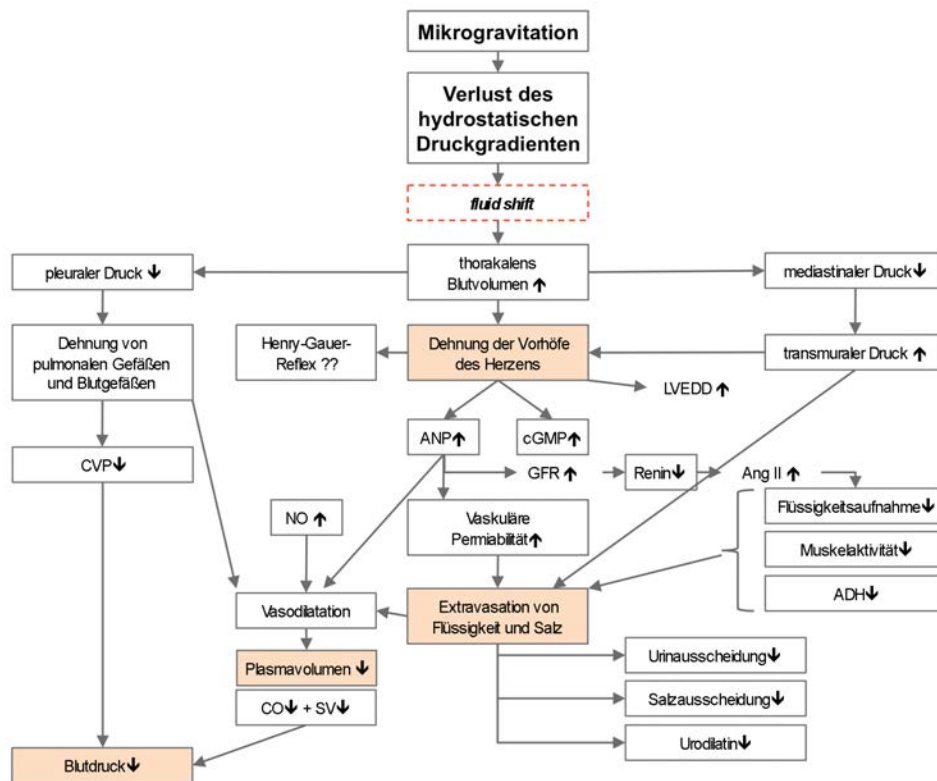


Abbildung 1.3: Physiologische Veränderungen des kardiovaskulären Systems bei Eintritt der Schwerelosigkeit (aus: Aubert AE, Beckers F, Verheyden B. Cardiovascular function and basics of physiology in microgravity. Acta Cardiol 2005,60:129-151.)

Parabelflüge eignen sich zur Untersuchung akuter Effekte. So führt die Ultrakurzzeit-Mikrogravitation zu einer Flüssigkeitsverschiebung mit Zunahme des thorakalen Blutvolumens, der kardialen Füllung, der Ejektionsfraktion, sowie Karotis- und Vorhofdehnungsdruck. Die Antwort des Kreislaufsystems während des Parabelfluges ist abhängig von der Körperlage. So wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen, dass die Hf beim liegenden Probanden im Vergleich 1g zu  $\mu$ g sich nicht signifikant änderten oder anstieg ( $\Delta$ Hf -1 % bis +22 %).<sup>16, 57, 58</sup> Bei sitzenden Probanden schwankt die HF im Vergleich zu 1 g und zeigte bisher keine eindeutige Tendenz ( $\Delta$ Hf -7 % bis +13 %).<sup>16, 57-59</sup> Dagegen nahm die Hf bei stehenden Probanden im Vergleich 1g zu  $\mu$ g signifikant ab.<sup>16, 19, 58, 60</sup>

Bei Langzeitaufenthalten in Mikrogravitation folgen weitere Anpassungsmechanismen (Phase II-III). Das totale Körperwasser sinkt um 2-4 % unterhalb seines Normwertes, das Plasmavolumen sinkt um 22 % sowie auch die extrazelluläre Flüssigkeit. Durch die forcierte Diurese adaptiert

sich das Herz-Kreislauf-System an die Mikrogravitation. Messungen ergaben, dass nach 3-5 Tagen Aufenthalt im All sich dieser Prozess stabilisiert hat.<sup>2</sup>

### 1.3 Flüssigkeitsverschiebung entlang der Körperachse

In dem nachfolgenden Kapitel soll das Phänomen der Flüssigkeitsverschiebung infolge der Mikrogravitation erläutert und der Stand der Wissenschaft dargelegt werden. Einen Schwerpunkt bildet die Methodik zur Quantifizierung der Flüssigkeitsverschiebung.

#### 1.3.1 Grundlagen der Flüssigkeitsverschiebung während Mikrogravitation

Die Flüssigkeitsverschiebung in Richtung Oberkörper ist eine erste Reaktion des kardiovaskulären Systems auf die Mikrogravitation und seit Beginn der Raumfahrt bekannt.<sup>5</sup> Das Phänomen ist erstmalig wissenschaftlich im Rahmen des *Gemini-* (1965-1966) und des *Skylab-* Raumfahrtprogramms (1973-1979) der NASA beschrieben worden.<sup>61</sup> Zahlreiche Studien in realer und simulierter Mikrogravitation zeigten folgende Ergebnisse:

Buckey schreibt, dass durch den Wegfall aller hydrostatischen Druckgradienten infolge der Mikrogravitation die zentrale Flüssigkeitsverschiebung einsetzt (siehe Abbildung 1.1).<sup>44</sup> Clément unterscheidet dabei zwischen einer frühen (entspricht Anpassungsphase I-II) und späten Flüssigkeitsverschiebung (entspricht Anpassungsphase II-III).<sup>2</sup> Beim Eintritt in die Mikrogravitation kommt es zu einer frühen Flüssigkeitsverschiebung.<sup>1, 21</sup> Die Flüssigkeit stammt aus Gefäßen und dem interstitiellen Gewebe der unteren Extremitäten, wobei die Gefäßflüssigkeit binnen Sekunden und die Gewebeflüssigkeit binnen Stunden mobilisiert wird.<sup>15,</sup><sup>62</sup> Es kommt an den Beinen zu einer Volumenabnahme mit Verringerung des kapillären Druckes und somit auch zu einer Umfangsverringerung zwischen 10-30 % sowie eine Verringerung der Hautschichtdicke von bis zu 15 %.<sup>1, 54, 63</sup> Moore und Thornton fanden während Shuttle-Flügen heraus, dass das Bein-Volumen bereits 1 min nach Eintritt der Mikrogravitation um 600 ml abnahm (entspricht ein Abfall von 7,7 % gegenüber der Preflight-Messung).<sup>64</sup> Dies wird als *Chicken Leg Syndrome* bezeichnet. Kipptischuntersuchungen führten zu dem Ergebnis, dass gemäß der Umfangsverringerung 0,5-2,0 l Flüssigkeit aus dem intravasalen und interstitiellen Raum der Beine kopfwärts mobilisiert werden.<sup>2, 21, 45</sup> Dabei entfallen 200 ml auf interstitielle Flüssigkeit des Hautgewebes der unteren Extremitäten.<sup>1</sup> Kirsch et al. schreiben, dass der

Hauptanteil der Flüssigkeit nach intrathorakal und ein kleiner Anteil nach kranial verschoben wird.<sup>65</sup>

Bailliart et al. fanden während Parabelflügen mittels Dehnungs-Photoplethysmographie heraus, dass es in  $\mu\text{g}$  zu einer Reduktion des Beinvolumens von ca. 225 ml pro Bein kommt.<sup>22, 66, 67</sup> Demnach werden ca. 450 ml in die obere Körperhälfte verschoben.

Die Flüssigkeitsverschiebung führt zu einer Zunahme des intrathorakalen Blutvolumens und aktiviert die in Kapitel 1.2 dargestellten Prozesse.<sup>2</sup> Lathers gelang es mittels der thorakalen Impedanzmessung den Anstieg des thorakalen Blutvolumens bei Mikrogravitation beim stehenden Menschen während des Parabelfluges nachzuweisen.<sup>16</sup>

Im Kontrast zu den Effekten an den unteren Extremitäten bewirkt die Flüssigkeitsverschiebung am Kopf eine Dilatation der Kopf- und Nackenvenen sowie ödematöse Schwellungen um die Augen, was als *puffy face* bezeichnet wird.<sup>5</sup> Die Hautschichtdicke an der Stirn nahm bei Astronauten um ca. 7 % zu.<sup>54, 63</sup> Durch die Verstreichung der Hautfalten sehen die Gesichter der Astronauten jünger aus. Die Astronauten beschrieben das Gefühl der Schwellungen als vollen Kopf.

Weiterhin berichteten sie über einen teilweise schmerzhaften Anstieg des Augeninnendruckes sowie Kopfschmerzen. Während der *German-Russian-MIR*-Mission wurde an Kosmonauten ein Anstieg des Augeninnendruckes um 92 % bereits 16 min nach Eintritt in den Orbit gemessen (Preflight-Messung unter 1g im Sitzen). Der Anstieg des Drucks reduzierte sich innerhalb der darauffolgenden 6 Stunden auf den Ausgangswert.<sup>68</sup> Zu den Kopfschmerzen trägt nach derzeitiger Hypothese auch die bereits in Studien festgestellte Erhöhung des intrakraniellen Blutflusses bei.<sup>3</sup> Wie vorher angeführt, steigt der Blutdruck kranialer Blutgefäße während der Mikrogravitation. In einer Reihe von Kipptischstudien ( $-6^\circ$ -Kopftieflage) wurden ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit der A. cerebialis media, des intrazerebralen Druckes (ICP von 2 mmHg auf 17 mmHg) sowie der kapillären Durchblutung gemessen.<sup>15</sup> Bondar bestätigte die Ergebnisse während des Parabelfluges, bei dem es ebenfalls in der Mikrogravitation zu einem Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit der A. cerebialis media um 25% kam. Diese reduzierte sich ca. 5-10 s nach Eintritt in Mikrogravitation auf Ausgangsniveau. Der Anstieg der zerebralen Durchblutung bewirkte auch ein Absinken der Herzfrequenz (Hf) und des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD). Die Ergebnisse zeigen, dass zur Kompensation der zerebralen Hyperämie die zerebrale Durchblutung autoregulierte wird (Vasokonstriktion).<sup>66, 69</sup>



Daraus leitet sich ab, dass die Ursachen des *puffy face* vor allem durch den Anstieg des kranialen Blutdruckes, des Blutflusses und des kapillären Blutdruckes bedingt sind.<sup>70</sup> Zusätzlich zu den genannten Mechanismen schreibt Parazynski, dass auch der Abfall des kolloidosmotischen Druckes während einer  $-6^\circ$ -Kopftieflage interstitielle Flüssigkeit in den unteren Extremitäten mobilisiert und damit den Effekt des Ödems am Kopf verstärkt.<sup>71</sup> Dieser Prozess erfolgt allerdings nicht in Minuten, sondern entwickelt sich ab 4 Stunden und wird als transkapilläre Flüssigkeitsverschiebung bezeichnet.<sup>71</sup>

Die frühe Flüssigkeitsverschiebung aktiviert die Barorezeptoren der Lunge, des Aortenbogens sowie des Karotissinus. Die nun aktivierten Regelkreise bewirken, dass der menschliche Körper Flüssigkeit ausscheidet (siehe Kapitel 1.2). Die späte Flüssigkeitsverschiebung setzt ein. Über Tage wird das Blutvolumen verringert, über die Niere verstärkt Flüssigkeit ausgeschieden. Das Durstgefühl der Astronauten lässt nach und führt zu einer reduzierten Trinkmenge.<sup>2</sup>

Es ist bekannt, dass dieses Phänomen der Flüssigkeitsverschiebung sofort bei Einsetzen der Schwerelosigkeit beginnt, und bei Astronauten während eines Raumfluges bereits 6-10 h nach dem Raketenstart vollständig ausgeprägt ist.<sup>3</sup>

Die oben genannten Flüssigkeitsverschiebungen sind während realer und simulierter Ultrakurzzeit, Kurzzeit- und Langzeit-Mikrogravitation untersucht worden. Studien, welche die Flüssigkeitsverschiebung während simulierter und realer Ultrakurzzeit-Mikrogravitation untersucht haben, liegen derzeit nicht vor.

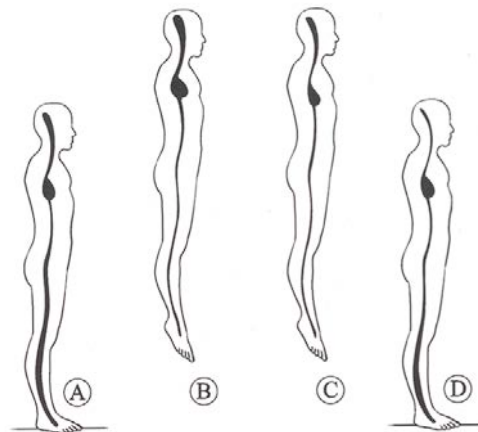


Abbildung 1.4: Flüssigkeitsverschiebung während des Raumfluges: A. unter Normalgravitation sammelt sich Blut aufgrund der Gravitationskraft in den unteren Extremitäten; B. Kurz nach Eintritt in die Mikrogravitation setzt die kopfwärts gerichtete Flüssigkeitsverschiebung ein; C. die Zunahme des intrathorakalen Blutvolumens aktiviert Mechanismen zur Reduzierung des Blutvolumens; D. bei der Rückkehr in Normalgravitation wird die Flüssigkeit wieder in die unteren Extremitäten verschoben, es resultiert anschließend ein Blutminderangebot im oberen Körperstamm, es begünstigt somit die orthostatische Intoleranz; A-B gehören zu den Anpassungsphasen I u. II; C-D gehören zu den Anpassungsphasen II u. III. (aus: Clément. Fundamentals of Space Medicine. Figure 4-08. 2003).

### 1.3.2 Quantifizierung durch Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mittels A-Mode- und B-Mode-Sonographie

Die Quantifizierung der Flüssigkeitsverschiebung durch Messung der Änderungen der Gewebeschichtdicken der Haut in Mikrogravitation mittels A-Mode-Sonographie stellt eine Methodik dar, welche in zahlreichen Studien gut belegt worden ist (siehe Kapitel 1.3.1).<sup>21, 64, 65, 71-75</sup> Diese Methode stellt neben der Dehnungs-Photoplethysmographie und Umfangsvermessung der unteren Extremitäten den derzeitigen Gold Standard dar. Durch die technische Entwicklung der B-Mode-Sonographie der Hautschichten gelingt es nun, die einzelnen kutanen Schichten wie Dermis und Subkutis zu vermessen. Die Anwendung der B-Mode-Sonographie in realer Mikrogravitation wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

### 1.3.3 Quantifizierung zur Messung der kutanen Mikrozirkulation mittels Photo-Gewebespektrometrie

Die kutane Mikrozirkulation ist in zwei horizontalen Plexus organisiert (Abbildung 1.5). Der eine ist ca. 1-1.5 mm unterhalb der Hautoberfläche und der andere ist am dermal-subkutanen Übergang lokalisiert. Aufsteigende Arteriolen und absteigende Venolen verbinden die zwei Plexus. Von der oberen Schicht reichen arterielle Kapillaren zu den dermal-papillären Schleifen und versorgen die Haut mit Nährstoffen (Abbildung 1.6). Die Arteriolen sind von sphinkterartigen glatten Muskelzellen umgeben. Am dermal-subkutanen Plexus sind Venen mit 2 Venenklappen angeschlossen und verhindern den retrograden Blutstrom. Laser-Doppler-Untersuchungen haben gezeigt, dass die aufsteigenden Arteriolen einer Vasomotorik unterliegen.<sup>76-78</sup>

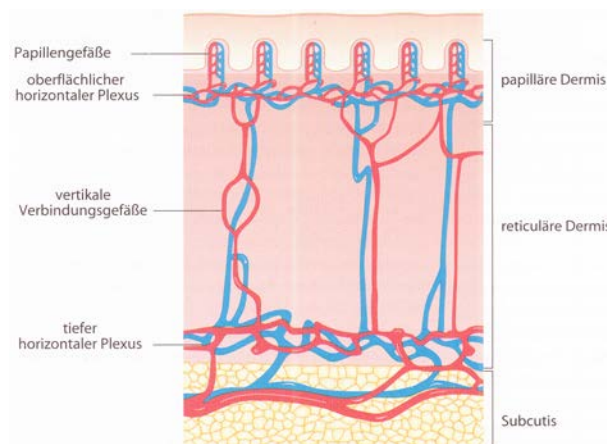


Abbildung 1.5: Mikrovaskulatur der Haut (aus: Fritsch P. Aufbau und Funktion der Haut. In: Dermatologie Venerologie. 2 ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 2004:4-42. Bild:1.28.).

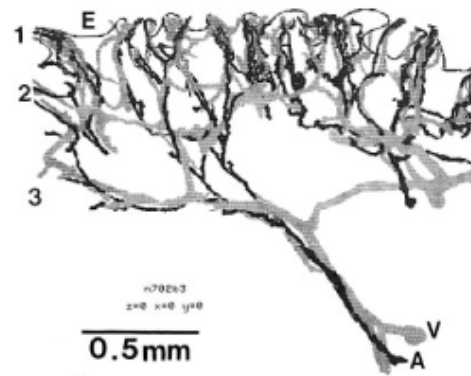


Abbildung 1.6: Computerrekonstruktion von Gefäßen der papillären Dermis; E, Epidermis; Zone 1-2, dermale kapilläre Gefäßschleifen; Zone 2-3, oberer horizontaler Gefäßplexus; A, Arteriolen; V, Venolen (aus: Braverman IM. The cutaneous microcirculation. J Investig Dermatol Symp Proc 2000,5:3-9. Figure 5.).

Die kutane Mikrozirkulation während Mikrogravitation ist bisher kaum erforscht. So existieren bisher wenige Kopftieflage-Studien. Hargens Arbeitsgruppe fand heraus, dass es bei Kopftieflage (60°-Kopfhochlage auf -6°-Kopftieflage) es zur Zunahme des kutanen Blutflusses am Kopf kommt und sich Gesichtsoedeme bildeten.<sup>70, 79</sup> Bei gegensätzlicher Kippbewegung führte dies zu einer Zunahme des Blutflusses an den unteren Extremitäten, aber keiner Ausbildung von peripheren Ödemen. Daraus schloss er, dass kutane Gefäße des Fußes im Gegensatz zum Kopf einer Autoregulation unterliegen und die Ausbildung von Ödemen beim aufrechten Gang verhindert.<sup>15, 62, 80</sup> Gregory konnte bei Kipptischversuchen zeigen (54°-Kopfhochlage auf -12°-Kopftieflage auf 54°-Kopfhochlage), dass die kutane Mikrozirkulation am Hals zentral (Zu- und wieder Abnahme des Blutfluss) und am Kopf regional (Zunahme des Blutfluss) reguliert wird.<sup>28, 81</sup> Studien zur kutanen Mikrozirkulation während realer Ultrakurzzeit-Mikrogravitation lagen derzeit nicht vor.

## 2 Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Flüssigkeitsverschiebung entlang der Körperachse bei Menschen in simulierter und realer Ultrakurzzeit-Mikrogravitation mittels Messung der Gewebeschichtdicken der Haut und mikrovaskulären Durchblutung der Haut zu quantifizieren. In der ersten Phase der Arbeit sollte mit Hilfe des terrestrischer Simulationsmodell Kopftieflage einerseits die bestehenden Hypothesen der Flüssigkeitsverschiebung mit Bestimmung der Gewebeschichtdicken der Haut überprüft sowie andererseits ein Protokoll für Untersuchungen in realer Mikrogravitation (Parabelflug) entwickelt werden. In Phase zwei sollte die Flüssigkeitsverschiebung mit Messung der Hautschichtdickenänderung in realer Mikrogravitation, dem Parabelflug, untersucht werden. In der dritten Phase lag der Schwerpunkt der Arbeit in der Untersuchung der kutanen Mikrozirkulation in realer Ultrakurzzeit-Mikrogravitation. Aufgrund der unzureichenden Studienlage ist bisher wenig über Einfluss der Mikrogravitation auf die kutane Mikrozirkulation des Menschen bekannt. Hier sucht diese Arbeit nach eigenen Ergebnissen.

Ziele der vorliegenden Arbeit waren:

- I. Quantifizierung von Änderungen der Hautschichtdicke mit A-Mode-Sonographie als Folge schneller Flüssigkeitsverschiebungen entlang der Körperachse in simulierten und realen Ultrakurzzeit-Mikrogravitationsbedingungen.
- II. Quantifizierung von Änderungen der Hautschichtdicke und den einzelnen Hautschichten mit B-Mode-Sonographie als Folge schneller Flüssigkeitsverschiebungen entlang der Körperachse in simulierten und realen Ultrakurzzeit-Mikrogravitationsbedingungen.
- III. Quantifizierung von Änderungen der kutanen Mikrozirkulation und postkapillären Sauerstoffsättigung mit Gewebe-Photospektrometrie als Folge schneller Flüssigkeitsverschiebungen entlang der Körperachse in realen Ultrakurzzeit-Mikrogravitationsbedingungen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Die Studie wurde im Zeitraum Mai 2005 bis April 2008 durchgeführt und bestand aus 3 Phasen (Tabelle 3.1). Jede Studienphase erfolgte nach einem eigenen Studienprotokoll mit unterschiedlichen Probanden. Insgesamt sind 39 Probanden untersucht worden.

	Phase I	Phase II		Phase III	
	Kipptischstudie	Parabelflugstudie PFS I a/b		Parabelflugstudie PFS II a/b	
<b>Zeit (Monat/Jahr)</b>	11/05–01/06	10/05	05/06	11/07	04/08
<b>Studienteilnehmer (N)</b>	12	9	4	8	6
<b>Hautschichtdicke mit A-Mode-Sonographie</b>	•	•			
<b>Hautschichtdicke mit B-Mode-Sonographie</b>	•	•	•		
<b>Kutane Mikrozirkulation mit Gewebe-Photospektrometrie</b>				•	•

Tabelle 3.1: Studiendesign

Die Probanden nahmen je an einer Studienphase teil. Jeder Versuchsteilnehmer wurde über den Versuchsablauf und das Ziel der Studie mündlich und schriftlich unterrichtet und bestätigte seine Zustimmung durch seine Unterschrift. Eigen-, Familien-, Medikamentenanamnese sowie eine orientierende klinische Untersuchung wurden vom Studienarzt durchgeführt und die Eignung des Probanden durch ihn schriftlich festgehalten.

Zur Quantifizierung der Flüssigkeitsverschiebung erfolgte mittels A- und B-Mode-Sonographie sowie Photo-Gewebespektrometrie an der frontotemporalen Stirn rechts (Messpunkt S-A) sowie der medialen Tibiakante rechts (Messpunkt T-A). Die Auswahl der Messpunkte richtete sich nach den Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe aus vorausgegangenen Studien. Bestimmt wurden die Dicken der Hautgewebeschichten sowie die kutane Mikrozirkulation.

### 3.2 Phase I – Kipptischstudie

Phase I beinhaltete Versuche mit dem terrestrischen Simulationsmodell Kopftieflage mit Hilfe eines Kipptisches. Gemessen wurden die Änderungen der Gewebeschichten der Haut zur Quantifizierung schneller Flüssigkeitsverschiebungen.

### 3.2.1 Studienprotokoll

Die Versuche fanden jeweils zur selben Uhrzeit zwischen 8-12 Uhr statt. Pro Tag wurden 2 Probanden untersucht (erster Proband 8-10 Uhr, zweiter Proband 10-12 Uhr). Das Studienprotokoll ist in Tabelle 3.2 dargestellt.

	Voruntersuchung	Kipptischversuch
<b>Aufklärung</b>	●	
<b>Einverständnis</b>	●	
<b>Anamnese</b>	●	
<b>Anthropometrische Daten</b>	●	
<b>Körperzusammensetzung</b>	●	
<b>Kreislaufparameter</b>	●	
<b>Hautschichtdicke mit A-Mode-Sonographie</b>		●
<b>Hautschichtdicke mit B-Mode-Sonographie</b>		●

Tabelle 3.2: Studienprotokoll Kipptischversuch

Die Versuchsdurchführung erfolgte im Immersionslabor des Institutes für Physiologie der Charité Campus Benjamin Franklin in Berlin. Die Probanden trafen jeweils 45 Minuten vor Versuchsbeginn ein und es folgte die Voruntersuchung mit der Aufklärung über den Versuch, die Kontrolle der Einverständniserklärung und die Anamnese mit klinischer Untersuchung durch den Studienarzt. Nach Erfassung der anthropometrischen Daten, der Körperzusammensetzung sowie der Kreislaufparameter folgte der Kipptischversuch, welcher mit dem institutseigenen Kipptisch durchgeführt worden ist. Der Kipptisch mit einer Länge von 200 cm und einer Breite von 60 cm wurde manuell bedient. Die Probanden trugen kurze Sportbekleidung.

Der zeitliche Ablauf des Kipptischversuches sowie die Definition der Messzeitpunkte (P\_prae, P\_1, P\_2, P\_3, P\_post) erfolgte in Anlehnung an den zeitlichen Ablauf eines Parabelfluges und ist in Abbildung 3.1 dargestellt. Der Versuch begann mit einer 15 min andauernden 0°-horizontalen Ruhephase, zur deren Ende die Preflight-Messung (P\_prae) erfolgte. Diese beinhaltete die Bestimmung der Hautschichtdicke mit 1D- und B-Mode-Sonographie. Im Anschluss erfolgten drei aufeinanderfolgende Lagewechsel auf 65°-Kopfhochlage für 25 s (P\_1). Anschließend folgte eine -6°-Kopftiefelage für 25 s (P\_2) und nachfolgend eine 65°-Kopfhochlage für 25 s (P\_3). Es folgte eine 2 min Ruhephase in 0°-Horizontallage. Diese Prozedur wurde 5 mal wiederholt (Abbildung 3.1). Die Messdaten für die Hautschichtdicke wurden in den letzten 10 s der jeweiligen Körperlage erhoben. Während der 6 Zyklen wurden 3 komplette A-Mode-Sonographie- und B-Mode-Sonographie-Datensätze zur Bestimmung der HSD an Stirn und Tibia erhoben. Der Versuch endete mit einer 0°-horizontalen Ruhephase mit

abschließender Messung der HSD mit A-Mode- und B-Mode-Sonographie (P\_post). Der Versuch dauerte ca. 50 min pro Versuchstag.

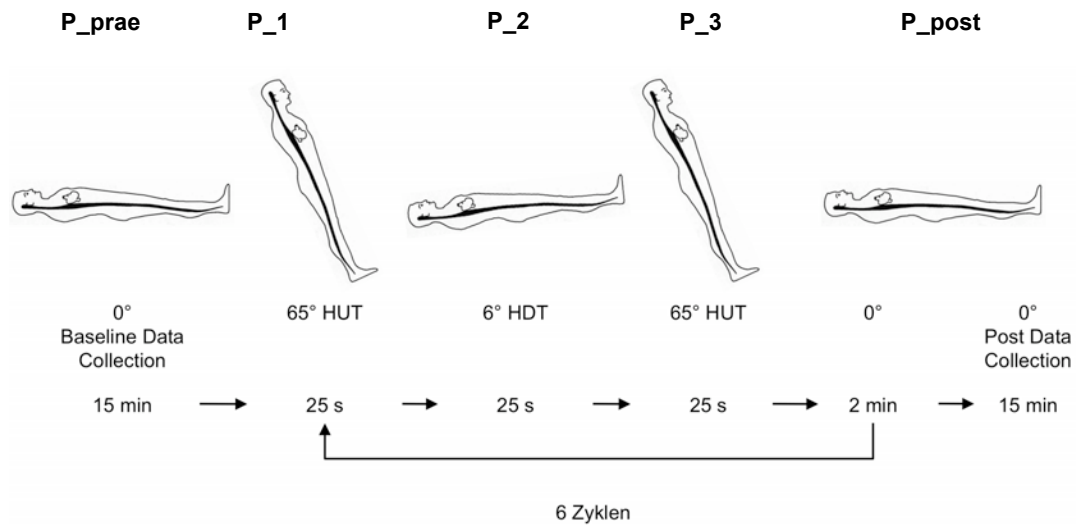


Abbildung 3.1: Ablauf des Kipptisch-Versuches in Anlehnung an den zeitlichen Ablauf eines Parabelfluges. Die Messungen erfolgten zu 5 Messzeitpunkten (P\_prae, P\_1, P\_2, P\_3, P\_post). HUT = Head-Up-Tilt (Kopfhochlage), HDT = Head-Down-Tilt (Kopftieflage).

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer EA4/034/06) genehmigt.

### 3.2.2 Probanden

An der Kipptischstudie nahmen 12 gesunde weibliche und männliche Probanden teil. Die Einschlusskriterien waren: gesunde männliche oder weibliche Probanden im Alter von 18-60 Jahren, Raucher oder Nicht-Raucher. Die Ausschlusskriterien waren: gleichzeitige Teilnahme an einem anderen biomedizinischen Experiment, chronische Erkrankungen des kardiovaskulären Systems einschl. Diabetes mellitus, Adipositas ( $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ ) sowie schwangere Frauen. Eigenanamnestisch berichtete 1 Proband über Neurodermitis, 2 Probanden über bestehende Allergien und ein Proband über Asthma bronchiale. 3 Probanden nahmen gelegentlich Aspirin. 8 Probanden tranken gelegentlich Alkohol und 4 waren Raucher.

Um Standardbedingungen zu gewährleisten, wurden die Probanden angewiesen folgende Maßnahmen einzuhalten: (1) ab 12 Stunden vor dem Versuch keinen Kaffee-, Alkohol- und Nikotingenuss; (2) leichtes Frühstück am Morgen; und (3) keine Medikamenteneinnahme (Ausnahme: Kontrazeptiva). Die Versuche fanden jeweils zur selben Tageszeit statt um den Einfluss zirkadianer Rhythmen zu vermeiden.

### 3.2.3 Klimatische Bedingungen

Die Raumtemperatur betrug im Median 24,0 °C (Minimum 21,5 °C, Maximum 25,7 °C). Während der gesamten Versuchsdauer empfanden die Probanden die Umgebungstemperatur als subjektiv angenehm. Die Temperatur wurde jeweils zu Beginn des Versuches aufgezeichnet.

## 3.3 Phase II – Parabelflugstudie PFS I a/b

Phase II beinhaltet die Durchführung von Versuchen während der 7. DLR-Parabelflugkampagne vom 12.-16.09.2005 auf dem Bordeaux-Mérignac International Airport (Frankreich) und der 8. DLR-Parabelflugkampagne vom 22.-27.05.2006 auf dem Köln-Bonn Airport. Gemessen wurden die Gewebeschichtdicken der Haut mit A-Mode- und B-Mode-Sonographie zur Quantifizierung der Flüssigkeitsverschiebung.

### 3.3.1 Studienprotokoll

Die Messungen fanden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen statt. Die Preflight-Messung erfolgte am Nachmittag des Tages vor dem Flug (Preflight, 14-18 Uhr). Die Inflight- und Postflight-Messungen erfolgten vormittags (Inflight, 9-13 Uhr) sowie direkt im Anschluss an den Flug (Postflight, 13-18Uhr). Alle Messungen wurde an Bord des Airbus A300 *ZERO-G* am arbeitsgruppeneigenen Versuchsplatz in liegender Position durchgeführt. Das Studienprotokoll ist in Tabelle 3.3 dargestellt.

	Preflight 1 Tag vor dem Flug	Inflight Flugtag	Postflight Flugtag
Flugtauglichkeit	●		
Aufklärung	●		
Einverständnis	●		
Anamnese	●		
Anthropometrische Daten	●		
Körperzusammensetzung	●		
Kreislaufparameter	●		●
Hautschichtdicke mit A-Mode-Sonographie	●	●	●
Hautschichtdicke mit B-Mode-Sonographie	●	●	●

Tabelle 3.3: Studienprotokoll Parabelflugstudie PFS I a/b.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer EA4/034/06) und des französischen Consulting Committee for the Protections of



Persons Participating in Biomedical Research Paris-Cochin (Antragsnummer 02127S) genehmigt.

Im Rahmen der Preflight-Messung einen Tag vor dem Flugtag wurden die anthropometrischen Daten, die Körperzusammensetzung sowie die Kreislaufparameter bestimmt. Des Weiteren erfolgte die Preflight-Messung für die Gewebeschichtdicken der Haut mit A- und B-Mode-Sonographie (P\_prae) nach einer 15 min andauernden Ruhephase. Die Messungen wurden zu 3 verschiedenen Zeitpunkten während des Parabelfluges durchgeführt (P\_1, P\_2, P\_3) und sind in Abbildung 3.2 dargestellt. Der Messzeitpunkt P\_1 beschreibt die erste Hypergravitationsphase (hg-Phase), P\_2 beschreibt die Mikrogravitationsphase ( $\mu$ g-Phase) und P\_3 die zweite hg-Phase. Im direkten Anschluss an den Parabelflug wurde die Postflight-Messung mit der Messung P\_post durchgeführt. Pro Parabelflug sind 31 Flugparabeln geflogen worden. Pro Flugtag sind 2 Probanden während 15 aufeinanderfolgenden Parabeln vermessen worden. Start des Fluges war um 9.30 Uhr und die Landung erfolgte zwischen 12.30 Uhr und 13.30 Uhr. Während des Fluges erfolgten die Messungen in den letzten 10 s der hg-,  $\mu$ g- und erneuter hg-Phasen, wobei jede Phase zwischen 20-25 s andauerte. Während des Versuches trugen die Probanden einen Overall.

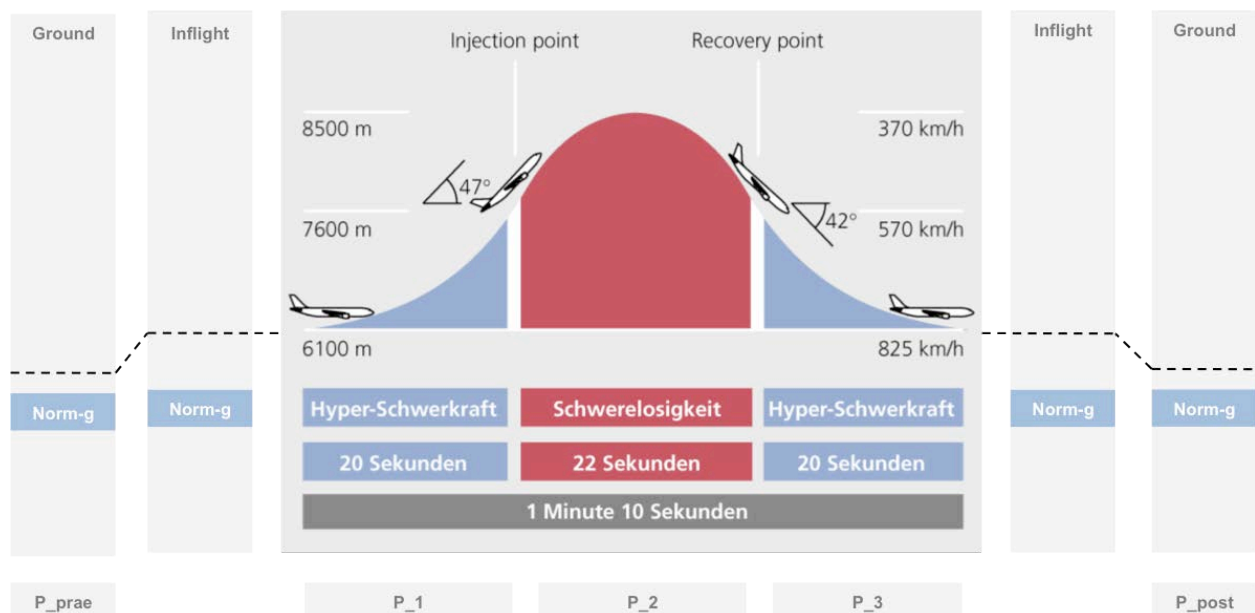


Abbildung 3.2: Ablauf der Parabelflugstudie I a/b. Die Messungen erfolgten zu 5 Messzeitpunkten (P\_prae, P\_1, P\_2, P\_3, P\_post).

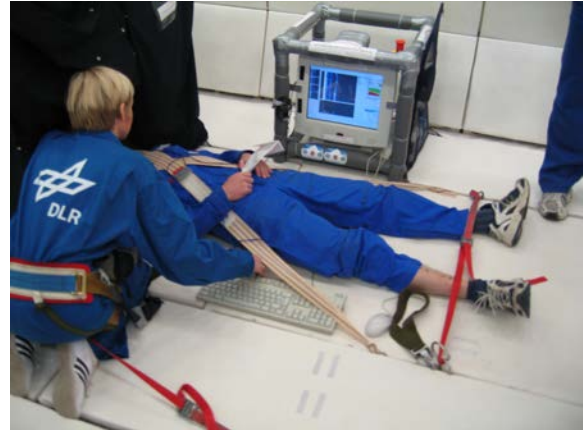
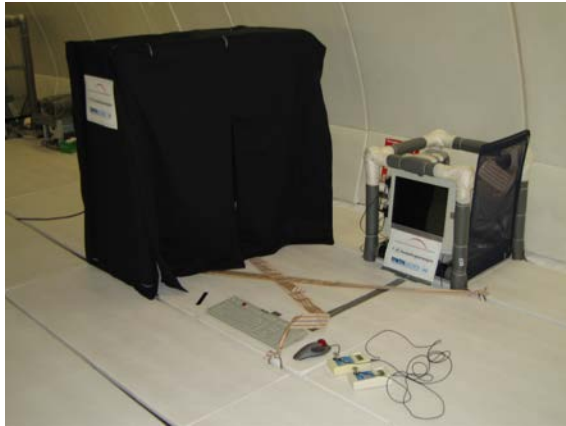


Abbildung 3.3: Linkes Bild: Messplatz im A300 ZERO-G mit A-Mode- und B-Mode-Sonographie. Rechtes Bild: Proband in liegender Position, Operator und B-Mode-Sonographie.

### 3.3.2 Probanden

An der Parabelflug-Studie I a/b nahmen 13 gesunde weibliche und männliche Probanden teil. Alle Probanden mussten sich im Vorfeld der Versuche einer flugmedizinischen Untersuchung gemäß JAR-FCL 3 (Joint Aviation Requirements Flight Crew Licensing – Vorschriften für die Medizinische Tauglichkeit von Cockpitpersonal) unterziehen. Jeder Proband wurde während 15 aufeinanderfolgenden Flugparabeln vermessen. Die Einschlusskriterien waren: gesunde männliche oder weibliche Probanden im Alter von 18-60 Jahren, Raucher oder Nicht-Raucher sowie flugmedizinische Tauglichkeit (JAR-FCL 3). Ausschlusskriterien waren: gleichzeitige Teilnahme an einem anderen biomedizinischen Experiment, chronische Erkrankungen des kardiovaskulären Systems einschl. Diabetes mellitus, Adipositas ( $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ ) sowie schwangere Frauen. Anamnestisch gaben 9 Probanden an, gelegentlich Alkohol zu trinken und 4 waren Raucher. Den Probanden war es während des Fluges gestattet, ein Antiemetikum (Scopolamin) gegen die bei Parabelflügen häufig eintretende Übelkeit einzunehmen. 11 Probanden nahmen Scopolamin. Gegen die Nebenwirkung von Scopolamin (u.a. Müdigkeit) war es den Probanden erlaubt, Coffein-Tabletten einzunehmen. Um Standardbedingungen zu gewährleisten, wurden die Probanden angewiesen folgende Maßnahmen einzuhalten: (1) ab 12 Stunden vor dem Versuch keinen Kaffee-, Alkohol- und Nikotingenuss; und (2) leichte Mahlzeiten am Abend und am Morgen.

### 3.3.3 Klimatische Bedingungen

Die Temperatur im Flugzeug betrug im Mittel 19,1 °C (Minimum 18,5 °C, Maximum 20,7°C). Während der gesamten Versuchsdauer empfanden die Probanden die Umgebungstemperatur als subjektiv angenehm. Die Klimadaten wurden jeweils zu Beginn des Versuches aufgezeichnet.

## 3.4 Phase III – Parabelflugstudie II a/b

Phase III beinhaltet die Durchführung von Versuchen während der 11. DLR-Parabelflugkampagne vom 20.-30.11.2007 und 12. DLR-Parabelflugkampagne vom 01.-11.04.2008 auf dem Bordeaux-Mérignac International Airport (Frankreich). Gemessen wurden die kutane Mikrozirkulation mit der relativen Hämoglobinmenge (rHb), der mikrovaskuläre Blutfluss (rBF) und Blutflussgeschwindigkeit (rBFG) sowie die postkapilläre Sauerstoffsättigung ( $S_{pO_2}$ ) mittels Gewebe-Photospektrometrie.

### 3.4.1 Studienprotokoll

Die Messungen fanden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen statt. Die Preflight-Messung erfolgte am Nachmittag des Tages vor dem Flug (Preflight, 14-18 Uhr). Die Inflight- und Postflight-Messungen erfolgten vormittags (Inflight, 9-13 Uhr) sowie direkt im Anschluss an den Flug (Postflight, 13-18Uhr). Alle Messungen wurde an Bord des Airbus A300 *ZERO-G* am arbeitsgruppeneigenen Versuchsplatz in stehender Position durchgeführt. Das Studienprotokoll ist in Tabelle 3.4 dargestellt.

	Preflight-Messung 1 Tag vor dem Flug	Parabelflug Flugtag	Postflight-Messung Flugtag
Flugtauglichkeit	●		
Aufklärung	●		
Einverständnis	●		
Anamnese	●		
Anthropometrische Daten	●		
Körperzusammensetzung	●		
Kreislaufparameter	●		●
Relative Hämoglobinmenge	●	●	●
Mikrovaskulärer Blutfluss	●	●	●
Mikrovaskuläre Blutfluss- geschwindigkeit	●	●	●
Postkapilläre Sauerstoffsättigung	●	●	●

Tabelle 3.4: Studienprotokoll Parabelflugstudie II a/b.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer EA4/034/06) und der französischen Consulting Committee for the Protections of Persons Participating in Biomedical Research Paris-Cochin (Antragsnummer 02127S) genehmigt.

Im Rahmen der Preflight-Messung einen Tag vor dem Flugtag wurden die anthropometrischen Daten, die Körperzusammensetzung sowie die Kreislaufparameter bestimmt. Des Weiteren erfolgte die Preflight-Messung mit Bestimmung der kutanen Mikrozirkulation und der postkapillären Sauerstoffsättigung (P\_prae) nach einer 15 min andauernden Ruhephase. Die Messungen während des Parabelfluges fanden zu 15 verschiedenen Zeitpunkten in 3 unterschiedlichen Gravitationsphasen statt und sind in Abbildung 3.4 dargestellt. Der Messzeitpunkt P\_00 beschreibt dabei die Messung während der Normalgravitation unmittelbar vor der Flugparabel (erste ng-Phase). Die Messzeitpunkte P\_05, P\_10, P\_15 sowie P\_19 beschreiben die erste hg-Phase, wobei der Variablenzusatz (05 etc.) für die Sekunden nach dem Beginn der Flugparabel steht. P\_21, P\_25, P\_30, P\_35 sowie P\_39 repräsentieren die Messungen während der Mikrogravitation. Die Messwerte P\_41, P\_45, P\_50 sowie P\_55 spiegeln die zweite hg-Phase wieder und P\_60 repräsentiert den Messzeitpunkt unmittelbar nach der Flugparabel unter ng-Bedingungen. Im direkten Anschluss an den Parabelflug wurde die Postflight-Messung mit der Messung P\_post durchgeführt. Pro Parabelflug sind 31 Flugparabeln geflogen worden. Pro Flugtag sind 2 Probanden während 15 aufeinanderfolgenden Parabeln vermessen worden. Start des Fluges war um 9.30 Uhr und die Landung erfolgte zwischen 12.30 Uhr und 13.30 Uhr. Während des Versuches trugen die Probanden einen Overall.

Zur Auswertung wurde jeweils ein erhobener Datensatz zwischen der 5. und 10. Flugparabel ausgewählt. Die Flugparabeln 1 bis 5 dienten zur Gewöhnung des Probanden an die unterschiedlichen Gravitationsbedingungen. Zwischen den Flugparabeln 10 bis 15 erfolgten weitere Messungen als Backup-Messungen.

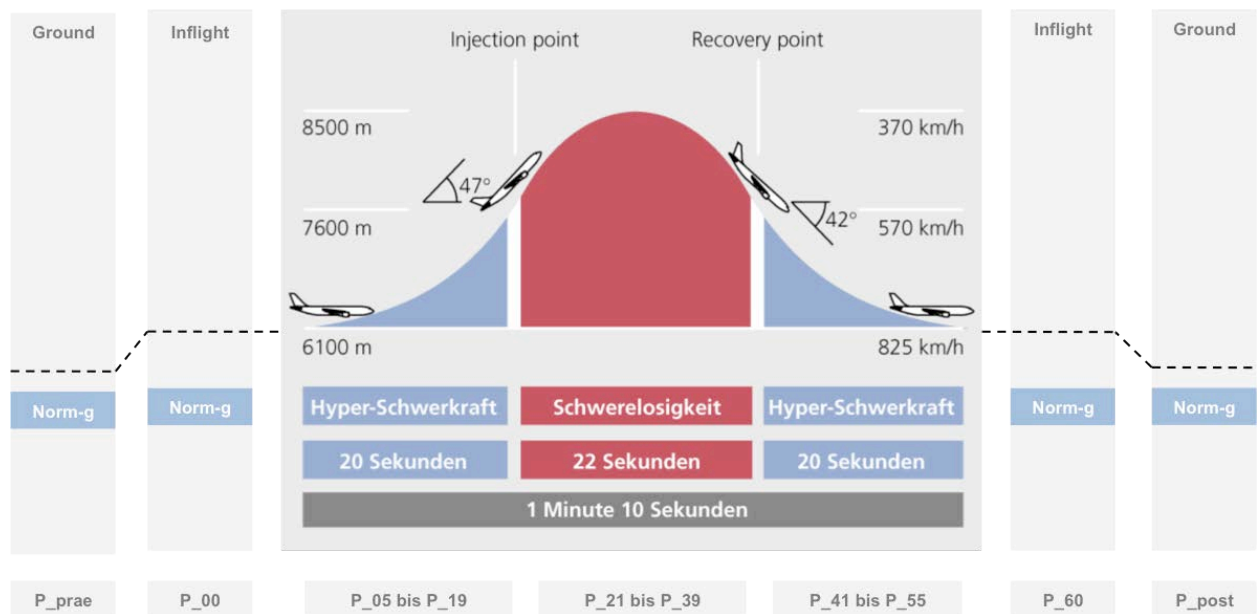


Abbildung 3.4: Ablauf der Parabelflugstudie II a/b. Die Messungen erfolgten zu 11 Messzeitpunkten (P\_prae, P\_00, P\_05, P\_10, P\_15, P\_19, P\_21, P\_25, P\_30, P\_35, P\_39, P\_41, P\_45, P\_50, P\_55, P\_60, P\_post).



Abbildung 3.5: Linkes Bild: Messplatz im Airbus A300 ZERO-G mit (1) Probandenstehplatz, (2) Gewebe-Photospektrometrie-Messgerät, (3) Infrarotwärmebildkamerastativ. Rechtes Bild: Proband mit Operator während Messung in Mikrogravitation.

### 3.4.2 Probanden

An der Parabelflugstudie II a/b nahmen 14 gesunde weibliche und männliche Probanden teil. Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen denselben wie in Kapitel 3.3.2 bereits dargestellt. Anamnestisch gaben 11 Probanden an, gelegentlich Alkohol zu trinken und 4 waren Raucher.

Den Probanden war es gestattet, das Antiemetikum Scopolamin gegen die bei Parabelflügen häufig auftretende Übelkeit einzunehmen. 12 Probanden wurde Scopolamin als intramuskuläre Injektion direkt vor dem Parabelflug appliziert. Gegen die Nebenwirkung der Müdigkeit durch Scopolamin war es den Probanden erlaubt, Koffein-Tabletten einzunehmen. Kein Proband machte von der Einnahme Gebrauch. Um Standardbedingungen zu gewährleisten, wurden die Probanden angewiesen, folgende Maßnahmen einzuhalten: (1) ab 12 Stunden vor dem Versuch keinen Kaffee-, Alkohol- und Nikotingenuss; und (2) leichte Mahlzeiten am Abend und am Morgen.

### **3.4.3 Klimatische Bedingungen**

Die Temperatur im Flugzeug betrug im Mittel 19,3 °C (Minimum 18,6 °C, Maximum 20,9°C). Während der gesamten Versuchsdauer empfanden die Probanden die Umgebungstemperatur als subjektiv angenehm. Die Klimadaten wurden jeweils zu Beginn des Versuches aufgezeichnet.

## **3.5 Anthropometrische Daten, Körperzusammensetzung und Kreislaufparameter**

Die Messungen von Körpergröße und -gewicht wurden jeweils vor dem Versuch durchgeführt. Die Kreislaufparameter wurden vor und nach den Versuchen erhoben.

Das Körpergewicht wurde auf  $\pm 100$  g genau mit einer Personenwaage (Seca®, Hamburg, Deutschland) bestimmt.

Blutdruck ( $RR_{\text{sys}}$ ,  $RR_{\text{dia}}$ ) und Herzfrequenz (Hf) wurden digital an der linken A. radialis mit Hilfe eines automatischen Blutdruckmessgerätes (Nais® Blood Pressure Watch Memory Fuzzy Logic, Pfaffenhofen, Deutschland) bestimmt.

Die Körperzusammensetzung wurde mit einem BIA-Gerät (BIA 101 Body Impedance Analyzer, Firma Akern) bestimmt und Software gestützt ausgewertet (BodyComp v8.2, MEDI CAL HealthCare GmbH, Karlsruhe, Deutschland). Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist ein nichtinvasives Messverfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Sie beruht auf einer Widerstandsmessung eines organischen Körpers. Die Messung wird in liegender Position durchgeführt. Die Beine waren leicht abduziert, so dass sie einander nicht berühren; die Arme liegen neben dem Körper, berühren ihn aber nicht.

Parameter	Referenzwert
Fettmasse (FM)	16 - 19 % vom Körpergewicht (gilt für Männer zwischen 20 - 29 Jahren)
Körperwasser (TBW)	vom Körpergewicht: 65 % (gilt für Männer < 30 Jahre)
Extrazellulärwasser (ECW)	41 - 44 % (gilt für Männer < 50 Jahre)

Tabelle 3.5: Referenzwerte der Körperzusammensetzung (Angaben vom Hersteller Firma Akern).

### 3.6 Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mit A- und B-Mode-Sonographie

Die Gewebeschichtdicken der Haut wurden mit der A- und B-Mode-Sonographie bestimmt und stellten den derzeitigen Standard zur Quantifizierung von Flüssigkeitsverschiebungen und Gewebecompliance in Mikrogravitation dar. Die Gewebeschichtdicken wurde in Millimeter ausgegeben. Mit der A-Mode-Sonographie wurde die Gesamthautschichtdicke (HSD) bestimmt. Mit der B-Mode-Sonographie konnten die Gesamthautschichtdicke (HSD) sowie die Schichtdicken der Dermis (SDD) und Subkutis (SDS) bestimmt werden.

Für die Messpunkte wurden die frontotemporale Stirn rechts (S-A) sowie die mediale Seite der Tibia in 20 cm Abstand von der Fußsohle (T-A) gewählt (siehe Abbildung 3.6). Die Messregionen wurden mit zwei zugeschnittenen Coloplast Comfeel plus<sup>®</sup>-Streifen markiert und dienten gleichzeitig als Führungsschiene für das A/B-Mode-Messgerät.

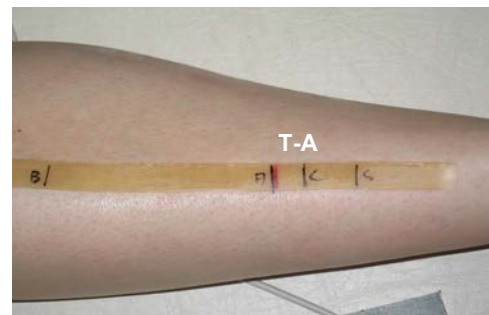


Abbildung 3.6: Linkes Bild: Messpunkte S-A an der frontotemporalen Stirn rechts. Rechtes Bild: Messpunkte T-A an der medialen Seite der rechten Tibia.

#### 3.6.1 A-Mode-Sonographie (A-Mode)

Die A-Mode-Sonographie (A-Mode) (Krautkramer Branson, Firma Krautkrämer & Co.) arbeitet in einem Frequenzbereich von 1 bis 5 MHz. Dabei sendet die Schallsonde einen kurzen

Schallimpuls aus, der in den Körper eindringt und an verschiedenen Grenzflächen reflektiert wird. Diese reflektierten Anteile kommen zurück zum Sender, der nun als Empfänger arbeitet und alle Signale aufnimmt. Das Verhältnis der Sendezeit zur Empfangszeit beträgt ungefähr 1:1000. Ein Sonographiegerät arbeitet im Pulsverfahren. Im A-Mode werden die Amplitudenpeaks zur Errechnung der Hautschichtdicke verwendet und die Gesamtschichtdicke von der Hautoberfläche bis zum Periost ausgegeben. Als Kontaktmittel zur Sonographie wurde Ultraschallgel Sonogel (Firma Sonogel Vertriebs GmbH) verwendet.

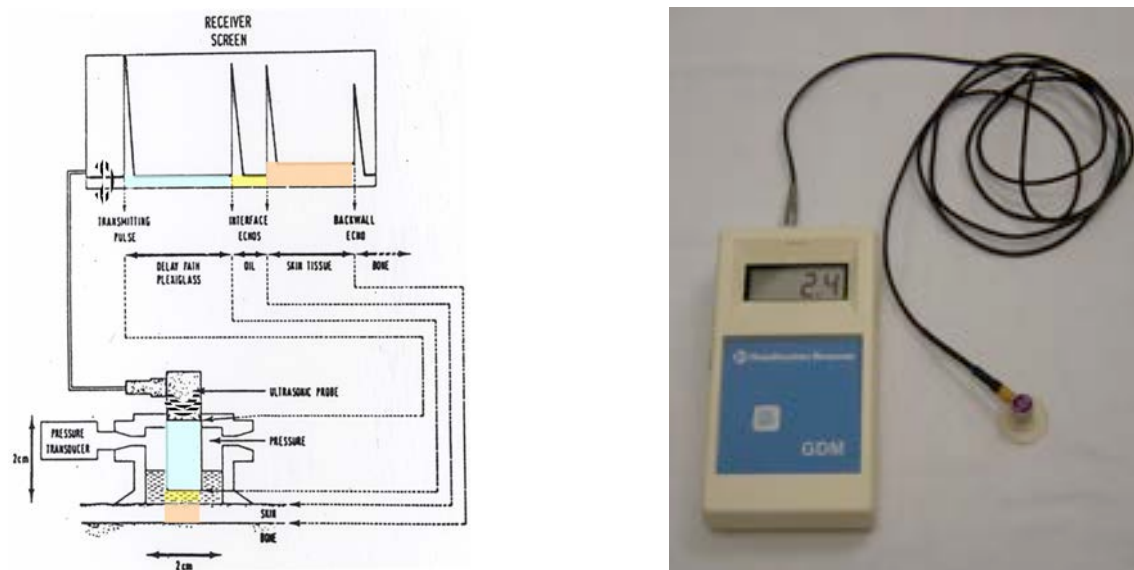


Abbildung 3.7: Linkes Bild: Messprinzip der A-Mode-Sonographie (Krautkramer Branson). Rechtes Bild: Messgerät mit Sonde.

### 3.6.2 B-Mode-Sonographie (B-Mode)

Die B-Mode-Sonographie (Collagenoson, Firma Minhorst GmbH & Co) ist ein Breitband-Hochfrequenz-Ultraschallgerät mit einer Mittenfrequenz von circa 22 MHz, welches sowohl im A- als auch im B-Mode-Verfahren misst. Zusätzlich zum A-Mode wird im B-Mode der Intensität der reflektierten Ultraschallimpulse ein unterschiedlich heller Bildpunkt hinzugefügt. Das dabei entstehende zweidimensionale Grauwertbild liefert Informationen über die unterschiedlichen Gewebeschichten zwischen Hautoberfläche und Periost des Knochens. Dies ermöglicht eine qualitative und quantitative Differenzierung verschiedener Hautstrukturen, wobei die Orientierung an kollagenhaltigen Grenzschichten erfolgt.



Zur Messung musste die Sonde mit einer konstanten Bewegung (Vorschub ca. 0.5-1 cm/s) und konstantem Druck bewegt werden. Die Sensitivität wurde standardisiert (OSTEOSON-Hautschicht-Dicken OHD). Die Signal- und Scankontrolle wurde wie folgt eingestellt:

Signal- und Scankontrolle	Wert
Verstärkung	20
Position	variabel
Scantiefe	variabel
Scanzeilen	300-400
Scanzeit	1s
Scananzahl	4

Tabelle 3.6: Signal- und Scankontrolle der B-mode-Sonographie.

Zur Messung wurde der Sondenkopf manuell entlang eines Führungstreifens bewegt. Als Kontaktmittel zur Sonographie wurde Ultraschallgel Sonogel (Firma Sonogel Vertriebs GmbH) verwendet.

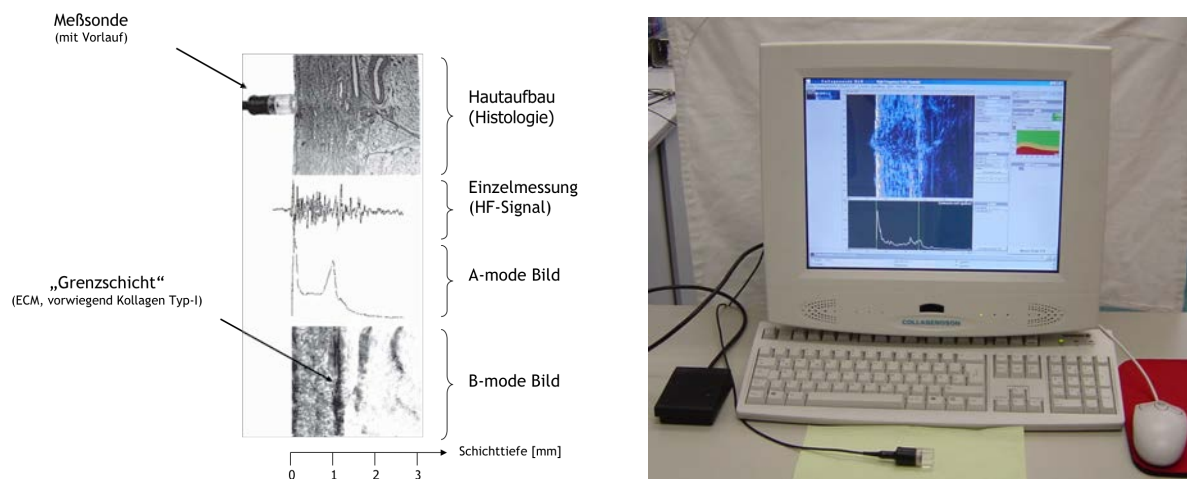


Abbildung 3.8: B-Mode-Sonographie (Collagenoson, Firma Minhorst GmbH & Co). Links Messprinzip. Rechts Messgerät mit Sonde.

Die Ausgabe der B-Mode-Sonographie erfolgte in einem farbigen 2-dimensionalen Bild (Abbildung 3.9). Ein Problem der Methode ist die Analyse des Ultraschallbildes, da die obigen Bewegungskriterien nicht immer durchführbar waren (Bewegungsartefakte), aber gegenüber der

Praxis keine Möglichkeit zur Messwiederholung bestand. Aus diesem Grund wurde zusammen mit dem Hersteller eigens eine Software entwickelt, die uns die Möglichkeit gab, die Bewegungsartefakte herauszuschneiden. Es wurde definiert, dass pro Scanbild ein Abschnitt mit einer Scanzeilenanzahl 100 zur Vermessung der einzelnen Gewebeschichten genutzt wird (Voreinstellung Scanzeilen 300-400).

Mit der B-Mode-Sonographie wurden die Gesamthautschichtdicke (HSD), die Schichtdicke der Dermis (SDD, schließt Epidermis mit ein) und der Subkutis (SDS) vermessen.

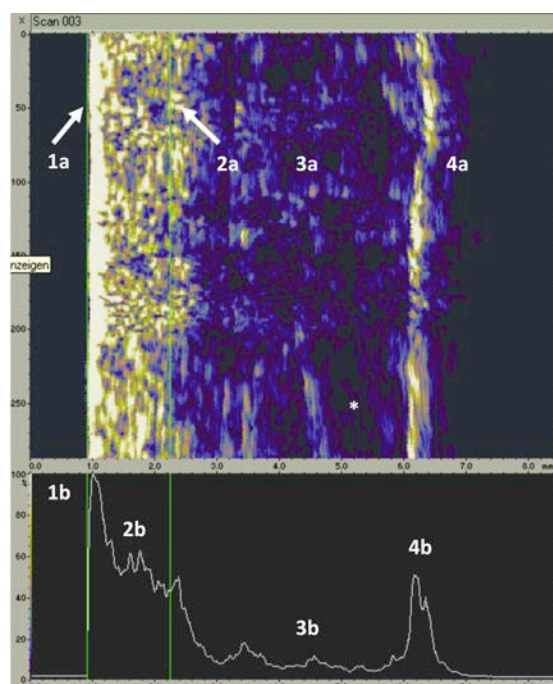


Abbildung 3.9: B-Mode-Sonographie des Hautgewebes an der Tibia. Oberes Bild: y-Achse Scanzeilen, x-Achse Scantiefe. (1a) Epidermis; (2a) Dermis; (3a) Subkutis; (4a) Periost; (\*) Bewegungsartefakt. Unteres Bild: y-Achse: Signalstärke, x-Achse: (1b) Signalintensität 80-100%; (2b) Signalintensität 40-80%; (3b) Signalintensität 0-40%; (4b) Signalintensität >40%.

### 3.7 Kutane Mikrozirkulation und postkapilläre Sauerstoffsättigung mit Gewebe-Photospektrometrie

Die Bestimmung der kutanen Mikrozirkulation sowie postkapillären Sauerstoffsättigung kann mit der Methodik der Gewebe-Photospektrometrie (LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) erfolgen. Es ist ein physikalisches optisches Messsystem, welches die orts- und zeitgleiche Bestimmung von dem relativen Blutfluss (rBF), der relativen Blutflussgeschwindigkeit (rBFG), der relativen Hämoglobinmenge (rHb) sowie der postkapillären Sauerstoffsättigung ( $S_pO_2$ ) [%] in einem Messgerät erlaubt und als Gewebe-Photospektrometrie bezeichnet wird (siehe Abbildung 3.10). Es kombiniert dabei die Weißlichtspektrometrie mit der Laser-Doppler-Spektroskopie. Bei den Messwerten rBF, rBFG und rHB handelt es sich um relative Messungen, so dass die Werte in arbitrary units [AU] ausgegeben werden.

Des Weiteren besteht mit der Gewebe-Photospektrometrie die Möglichkeit, mittels 2 Sonden zeitgleich an 2 verschiedenen Körperregionen Messungen durchzuführen. Die Messungen erfolgten bis in eine Detektionstiefe von 8 mm. In der vorliegenden Studie zur Quantifizierung schneller Flüssigkeitsverschiebungen wurden die Sonden an der frontotemporalen Stirn rechts (S-A) sowie an der medialen Seite der Tibia rechts (T-A) befestigt (siehe Abbildung 3.12).



Abbildung 3.10: Gewebe-Photospektrometrie mit einer Messsonde (LEA Medizintechnik GmbH).

### 3.7.1 Lichtausbreitung im Gewebe

Mit Gewebe-Photospektrometrie wird Licht mit einem kontinuierlichen Spektrum (Weißlichtspektrometrie) und Licht mit einer definierten Wellenlänge (Laser-Doppler-Spektroskopie) in das Gewebe eingestrahlt. Dies wird als Illumination bezeichnet. Das eingestrahlte Licht wird durch das Gewebe spezifisch verändert und an Mitochondrien gestreut. Dabei wird durch die Streuung die Intensität und durch die Blutfarbstoffe in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung die Farbe des Lichts verändert. Dieses veränderte und gestreute Licht kann an der Gewebeoberfläche detektiert werden. Der Abstand zwischen Illumination und Detektion legt die Detektionstiefe fest (bananenförmige Ausbreitung des Lichts im Gewebe) und wird auch als Separation bezeichnet.

### 3.7.2 Gewebespektrometrie

Die Gewebespektrometrie basiert auf der Weißlichttechnologie. Dabei wird das weiße Licht mit einer 20-W-Xenon-Glühbirne erzeugt und mit einem Lichtbereich von 450 – 1000 nm in das Gewebe emittiert. Das Weißlicht wird an den Mitochondrien gestreut und kann in einem kleinen Teil an der Gewebeoberfläche detektiert werden. Dabei kann die Farbe des Lichts durch die Farbe des Blutes im Messvolumen verändert werden. Die Farbänderung ist abhängig von der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Das gestreute und gefärbte Licht wird mit Hilfe einer Glasfasersonde aufgefangen. Anschließend wird das gefärbte Licht spektral gemessen und mit einem Mustererkennungsverfahren mit den Referenzspektren des Hämoglobins und den dazugehörigen Sauerstoffsättigungen verglichen. Es folgt die Ausgabe der postkapillären Sauerstoffsättigung ( $S_pO_2$ ) [%] des Blutes. Die Gewebespektrometrie bestimmt die venuläre (postkapilläre) Sauerstoffsättigung, da das Licht durch große Blutmengen, die sich im venösen System befinden (bis 75%), am stärksten beeinflusst wird.

Des Weiteren kann durch die detektierte Lichtabschwächung (Absorption) eine Aussage über die lokale Blutmenge getroffen werden. Je mehr Blut im Messbereich vorhanden ist, desto schwächer wird das detektierte Licht. Dabei wird ebenfalls das detektierte Licht spektral vermessen und über ein Mustererkennungsverfahren mit den Referenzspektren verglichen. Anschließend erfolgt die Ausgabe als relative Hämoglobinmenge (rHb) [AU]. Die Methodik der Gewebespektrometrie ist ausführlich in Abbildung 3.11 dargestellt.

### 3.7.3 Laser-Doppler-Spektroskopie

Die Laser-Doppler-Spektroskopie basiert auf nah infrarotem Licht und ist charakterisiert durch eine einzige Wellenlänge bei 820 nm. Dieses wird durch einen Diodenlaser im CW-Modus (Continuous Wave Modus) mit einer Leistung von 30 mW betrieben. Das Licht wird in das Gewebe eingestrahlt, an den Mitochondrien gestreut und verhält sich ähnlich der Weißlichtausbreitung. Aufgrund der Streuung des Lichtes in alle Raumrichtungen existieren Lichtvektoren, welche den Bewegungsvektoren der Erythrozyten entsprechen. Trifft das Laserlicht auf einen sich bewegenden Erythrozyten, so werden die Lichtwellen in ihrer Frequenz verschoben. Dieses Phänomen wird als Doppler-Shift ( $\text{Hz}_{\text{Dopplershift}}$ ) bezeichnet und kann detektiert werden. Aus der Dopplerfrequenzverschiebung  $\text{Hz}_{\text{Dopplershift}}$  lässt sich die Geschwindigkeit der Erythrozyten  $v_i$  bestimmen, da die gemessene Frequenzverschiebung der Erythrozytengeschwindigkeit proportional ist ( $\text{Hz}_{\text{Dopplershift}} \approx v_i$ ). Diese Methodik ist in Abbildung 3.11 dargestellt.

Zusätzlich kann durch die Detektion der Laserlichtintensität ein Korrelat der Anzahl der Erythrozyten  $N_i$  errechnet werden. Dabei wird dieses Licht nicht frequenzverschoben und nicht an bewegten Erythrozyten gestreut. Dieser Laserlichtanteil repräsentiert die Gewebeparameter, welche auf das Lasersignal bewegter Erythrozyten normiert sind. Der relative Blutfluss kann anschließend aus dem Produkt der Geschwindigkeit und Anzahl der Erythrozyten berechnet werden. Mit der Laser-Doppler-Spektroskopie können orts- und zeitgleich der mikrovaskuläre Blutfluss (rBF) [AU] und die mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit (rBFG) [AU] bestimmt werden, welche einen Rückschluss auf die lokale Gewebemikrozirkulation ermöglichen.

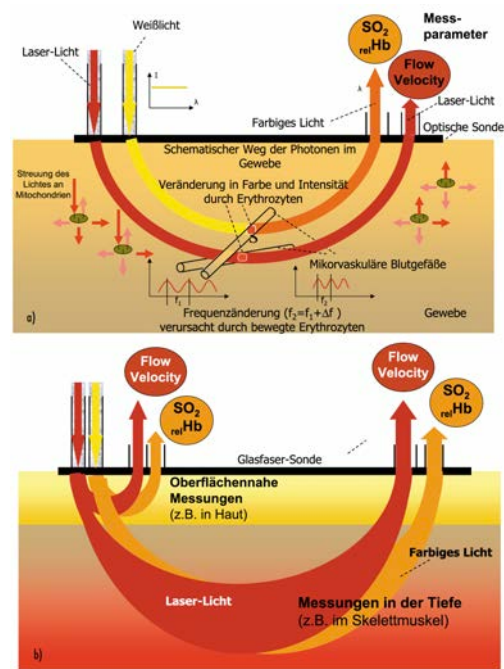


Abbildung 3.11: Lichtausbreitung im Gewebe. (a) spektrometrische Oxygenierungsbestimmung mit Weißlicht und Bestimmung des Blutflusses aus der Doppler-Messung an bewegten Erythrozyten. (b) Messung in verschiedenen Tiefen durch Veränderung der Separation (aus: Krug A. Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung Methode des sogenannten O2C (oxygen to see). In: Phlebologie. Schattauer GmbH; 2006:300-312. Abb. 2).



Abbildung 3.12: Linkes Bild: Befestigung der Messsonde an der frontotemporalen Stirn rechts. Rechtes Bild: Befestigung der Messsonde an der medialen Seite der Tibia rechts.

## 3.8 Statistische Methoden

Die Aufarbeitung der Ergebnisse erfolgte auf der Grundlage der deskriptiven Statistik und der Prüfstatistik. Die Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 19<sup>®</sup> (München, Deutschland) durchgeführt.

### 3.8.1 Deskriptive Statistik

Die Darstellung der anthropometrischen Daten erfolgte mit dem arithmetischen Mittelwert (MW) und der Standardabweichung (SD). Alle anderen Werte wurden mit Median und Perzentilen (P25, P75) angegeben. Die z-te Perzentile (Pz) zeigt jenen Wert an, unter dem sich (z-%) und über dem sich ((100 – z)-%) der Werte befinden. Der kleinste Messwert wurde als Minimum (Min) und der größte als Maximum (Max) angegeben. Die Anzahl (gültige N) der jeweils beschriebenen Versuchspersonen wurde in den Tabellen und Diagrammen vermerkt. Die grafische Ausgabe erfolgte im Boxplot. Die Höhe der Box zeigt das Intervall zwischen P25 und P75. Der mittige schwarze Balken in der Box stellt den Median dar. Die Linien außerhalb der Box (*whiskers*) beschreiben das Minimum und das Maximum. Die statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen wurden im Textteil der Ergebnisse beschrieben. Die Signifikanzen hinsichtlich der statistischen Veränderungen über die Zeit innerhalb der Gruppe sind aus den jeweiligen Diagrammen direkt ersichtlich und wurden im Text nicht mehr gesondert erwähnt. Eine Auflistung sämtlicher Signifikanzen der Paarvergleiche befindet sich im Anhang.

### 3.8.2 Prüfstatistik

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der damit nicht sichergestellten Normalverteilung, wurde ein nichtparametrisches Testverfahren benutzt. Das Signifikanzniveau (p) betrug 5 %. Damit hatten alle Werte mit einem  $p < 0,05$  eine als signifikant bezeichnete Änderung. Alle Werte mit einem  $p \geq 0,05$  galten als nicht signifikant. Es wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für den Vergleich von 2-abhängigen Stichproben verwendet.

Es gilt darauf hinzuweisen, dass aufgrund der hohen Datenmenge nicht zwischen jeden einzelnen Stichproben das Signifikanzniveau berechnet worden ist. Dies gilt insbesondere für die statistischen Analysen der Mikrozirkulation in der Studienphase III. Folgende Signifikanzniveaus sind zur Berechnung ausgewählt worden: (i) in den Studienphasen I und II P\_prae vs. P\_1, P\_prae vs. P\_2, P\_prae vs. P\_3, P\_prae vs. P\_post sowie P\_1 vs. P\_2 und P\_2 vs. P\_3 für die Gesamtgruppe und die Subgruppen männliche und weibliche Probanden; (ii) in der

Studienphase III P\_prae vs. P\_00, P\_prae vs. P\_19, P\_prae vs. P\_39, P\_prae vs. P\_60, P\_prae vs. P\_post, P\_00 vs. P\_39, P\_00 vs. P\_60 sowie P\_19 vs. P\_39 für die Gesamtgruppe.

Einschränkend muss gesagt werden, dass aufgrund des relativ kleinen Stichprobenumfanges die beobachteten Signifikanzen nur Hypothesen darstellen können. Die Beweisführung muss dann in weiteren Studien erfolgen.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Phase I – Kipptischstudie

#### 4.1.1 Anthropometrische Daten

In Tabelle 4.1 sind die anthropometrischen Daten der Probanden dargestellt. Dabei wurden die Versuchsteilnehmer als Gesamtgruppe sowie nach Geschlechtern getrennt betrachtet.

Parameter	Gesamtgruppe (N=12)			Männlich (N=7)			Weiblich (N=5)		
	MW±SD	Min	Max	MW±SD	Min	Max	MW±SD	Min	Max
<b>Alter</b> [Jahre]	26,3±7,6	23	50	28,6±9,6	23	50	23,2±0,4	23	24
<b>Körpergröße</b> [cm]	175±8	167	189	181±5	173	189	167±5	167	168
<b>Körpergewicht</b> [kg]	67,5±3,4	54,0	86,0	75,9±7	65,1	86,0	55,8±1,5	54,0	58,0
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	21,8±2,4	19,1	26,0	23,2±2,2	20,4	26,0	19,9±0,6	19,1	20,8

Tabelle 4.1: Anthropometrische Daten der Probanden.

#### 4.1.2 Körperzusammensetzung

In Tabelle 4.2 ist die Körperzusammensetzung der Versuchgruppe aus Fettmasse (FM), Körperwasser (TBW) sowie Extrazellulärwasser (ECW) dargestellt. Dabei wurden die Versuchsteilnehmer ebenfalls als Gesamtgruppe sowie nach Geschlechtern getrennt betrachtet.

Parameter	Gesamtgruppe (N=12)	Männlich (N=7)	Weiblich (N=5)
	MW±SD	MW±SD	MW±SD
<b>FM</b> [%]	17,2 ± 5,4	13,6 ± 6,1	19,3 ± 4,2
<b>TBW</b> [l]	39,1 ± 9,2	49,4 ± 5,9	32,8 ± 1,3
<b>ECW</b> [l]	16,5 ± 3,9	21,0 ± 1,4	13,8 ± 1,1

Tabelle 4.2: Körperzusammensetzung der Probanden.

#### 4.1.3 Kreislaufparameter

In Tabelle 4.3 sind die Kreislaufparameter Blutdruck (RR<sub>sys</sub>, RR<sub>dia</sub>) und Herzfrequenz (Hf) der Probanden vor (P<sub>prae</sub>) und nach dem Kipptischversuch (P<sub>post</sub>) dargestellt. Dabei wurden die Versuchsteilnehmer ebenfalls als Gesamtgruppe sowie nach Geschlechtern getrennt betrachtet.

Parameter	Gesamtgruppe (N=12)		Männlich (N=7)		Weiblich (N=5)	
	P_prae	P_post	P_prae	P_post	P_prae	P_post
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
RR <sub>sys</sub> [mmHg]	120 ± 5	119 ± 3	118 ± 4	118 ± 4	122 ± 5	119 ± 2
RR <sub>dia</sub> [mmHg]	76 ± 6	75 ± 7	75 ± 3	76 ± 7	77 ± 9	75 ± 7
Hf [min <sup>-1</sup> ]	65 ± 9	61 ± 7	61 ± 5	58 ± 4	71 ± 11	66 ± 7

Tabelle 4.3: Kreislaufparameter der Probanden vor (P\_prae) und nach (P\_post) dem Kipptischversuch.

#### 4.1.4 Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mit A-Mode-Sonographie

Die Messungen der Gesamthautschichtdicke (HSD) mit A-Mode-Sonographie (A-Mode) an der Stirn und an der Tibia sind in Abbildung 4.1 und Abbildung 4.2 dargestellt. Alle angegebenen Messwerte sind die Mediane der jeweiligen Messzeitpunkte.

Die HSD an der Stirn betrug vor dem Kipptischversuch 4,7 mm (P\_prae). In der anschließenden 65°-Kopfhochlage betrug die HSD 4,6 mm (P\_1) und während der -6°-Kopftieflage 4,7 mm (P\_2). Die Änderung der HSD von Kopfhoch- zu Kopftieflage zeigte dabei einen signifikanten Anstieg (4,6 vs. 4,7 mm;  $p = 0,004$ ). In der anschließenden zweiten 65°-Kopfhochlage betrug die HSD 4,4 mm (P\_3). Diese war signifikant niedriger als in der vorausgegangenen Kopftieflage (4,7 vs. 4,4 mm;  $p = 0,003$ ). Des Weiteren zeigte der in der zweiten Kopftieflage gemessene Wert einen signifikant niedrigeren Wert als in der Preflight-Messung (4,6 vs. 4,4 mm;  $p = 0,011$ ). In der letzten Messphase in liegender Position betrug die HSD 4,5 mm (P\_post).

Die HSD an der Tibia betrug vor dem Kipptischversuch 3,9 mm (P\_prae). In der ersten 65°-Kopfhochlage betrug die HSD 3,3 mm (P\_1), in der nachfolgenden -6°-Kopftieflage 3,5 mm (P\_2) sowie in der erneuten 65°-Kopfhochlage 3,9 mm (P\_3). In der letzten Messphase in liegender Position betrug die HSD 3,6 mm (P\_post). Zwischen den einzelnen Messwerten bestand kein signifikanter Unterschied der HSD.

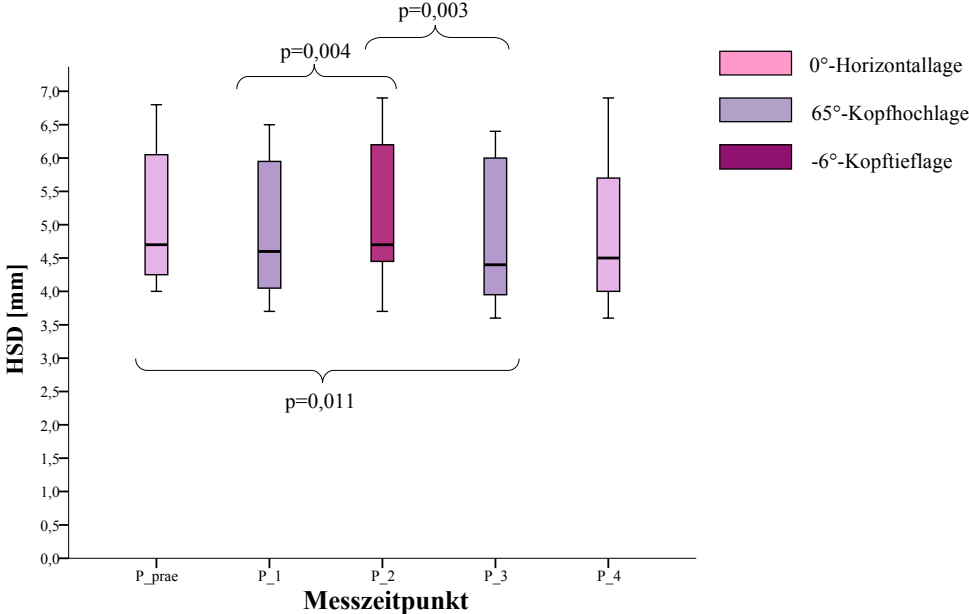


Abbildung 4.1: Gesamthautschichtdicke HSD [mm] an der Stirn gemessen mit A-Mode-Sonographie (N=11).

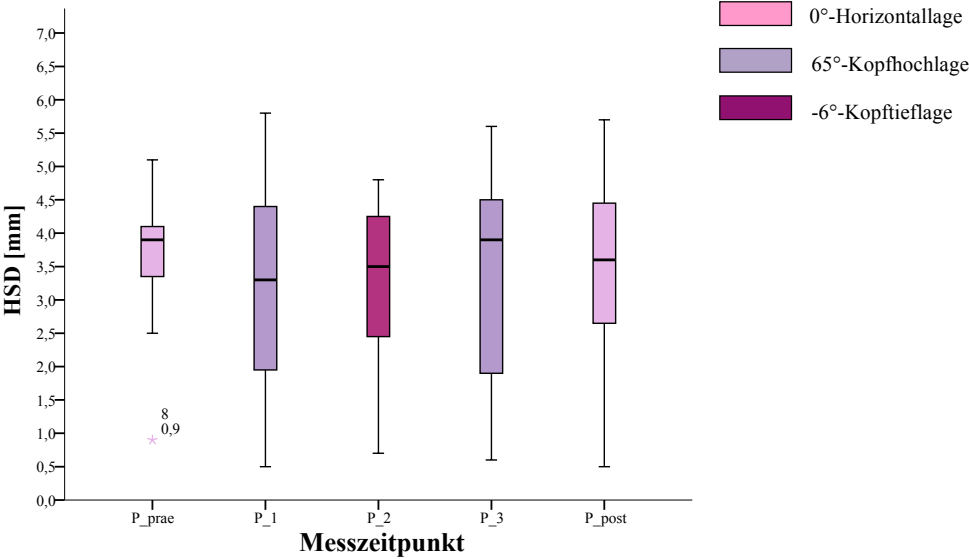


Abbildung 4.2: Gesamthautschichtdicke HSD [mm] an der Tibia gemessen mit A-Mode-Sonographie (N=11).

#### 4.1.5 Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mit B-Mode-Sonographie

Die Messungen der Gesamthautschichtdicke (HSD), der Schichtdicke der Dermis (SDD) sowie die Schichtdicke der Subkutis (SDS) mit B-Mode-Sonographie (B-Mode) an der Stirn und an der Tibia sind in Abbildung 4.3 bis Abbildung 4.8 dargestellt. Die Aufarbeitung der Ergebnisse erfolgt für die jeweiligen Schichtdicken für Stirn und Tibia nacheinander, d.h. zuerst HSD für Stirn und Tibia, anschließend SDD und zuletzt SDS. Alle angegebenen Messwerte sind die Mediane der jeweiligen Messzeitpunkte.

Die HSD an der Stirn betrug vor dem Kipptischversuch 4,3 mm (P\_prae). In der ersten 65°-Kopfhochlage nahm sie auf 4,1 mm ab (P\_1) und in der nachfolgenden -6°-Kopftieflage auf 4,3 mm zu (P\_2). In der anschließenden zweiten 65°-Kopfhochlage nahm sie erneut auf 4,1 mm ab (P\_3). Die Messung nach dem Versuch betrug in 0°-Horizontallage 4,1 mm (P\_post). Zwischen den einzelnen Phasen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die HSD an der Tibia betrug vor dem Kipptischversuch 4,2 mm (P\_prae). In der ersten 65°-Kopfhochlage betrug die HSD 4,2 mm (P\_1) und nahm in der nachfolgenden -6°-Kopftieflage auf 4,1 mm ab (P\_2). In der anschließenden zweiten 65°-Kopfhochlage nahm sie auf 4,3 mm zu (P\_3). Die Messung nach dem Versuch betrug in 0°-Horizontallage 4,0 mm (P\_post). Die weibliche Probandin 4 zeigte überdurchschnittlich hohe HSD in allen Phasen des Versuchs. Zwischen den einzelnen Phasen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die SDD an der Stirn betrug vor dem Kipptischversuch 1,8 mm (P\_prae). In der ersten 65°-Kopfhochlage nahm sie auf 2,0 mm zu (P\_1) und zeigte eine signifikante Zunahme gegenüber der Preflight-Messung (1,8 vs. 2,0 mm;  $p = 0,041$ ). In der nachfolgenden -6°-Kopftieflage nahm die SDD auf 1,9 mm ab (P\_2) und zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied gegenüber der Preflight-Messung (1,8 vs. 1,9 mm;  $p = 0,004$ ). In der anschließenden zweiten 65°-Kopfhochlage nahm die SDD auf 2,0 mm zu (P\_3) und zeigte gegenüber der Preflight-Messung einen signifikanten Unterschied (1,8 vs. 2,0 mm;  $p = 0,028$ ). Die Messung nach dem Versuch betrug in 0°-Horizontallage 2,0 mm (P\_post).

Die SDD an der Tibia betrug vor dem Kipptischversuch 1,3 mm (P\_prae) und blieb in den nachfolgenden 3 Kipptischphasen unverändert bei 1,3 mm (P\_1, P\_2, P\_3). Die Messung nach dem Versuch betrug in 0°-Horizontallage 1,4 mm (P\_post). Die weibliche Probandin 8 zeigte

überdurchschnittlich hohe SDD-Werte in den Phasen P\_prae bis P\_3 des Versuchs. Zwischen den einzelnen Phasen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die SDS an der Stirn betrug vor dem Kipptischversuch 2,4 mm (P\_prae). In der ersten 65°-Kopfhochlage nahm sie auf 2,1 mm ab (P\_1) und in der nachfolgenden -6°-Kopftieflage auf 2,2 mm zu (P\_2). In der anschließenden zweiten 65°-Kopfhochlage nahm sie auf 2,3 mm zu (P\_3). Die Messung nach dem Versuch betrug in 0°-Horizontallage 2,2 mm (P\_post). Zwischen den einzelnen Phasen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die SDS an der Tibia vor dem Kipptischversuch 2,8 mm (P\_prae). In der ersten 65°-Kopfhochlage nahm die SDS auf 2,9 mm (P\_1) zu und zeigte in der nachfolgenden -6°-Kopftieflage denselben Wert von 2,9 mm (P\_2). In der anschließenden zweiten 65°-Kopfhochlage nahm sie auf 2,7 mm ab (P\_3). Die Messung nach dem Versuch betrug in 0°-Horizontallage 2,9 mm (P\_post). Die weibliche Probandin 4 zeigte überdurchschnittlich hohe SDS in allen Phasen des Versuchs. Zwischen den einzelnen Phasen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

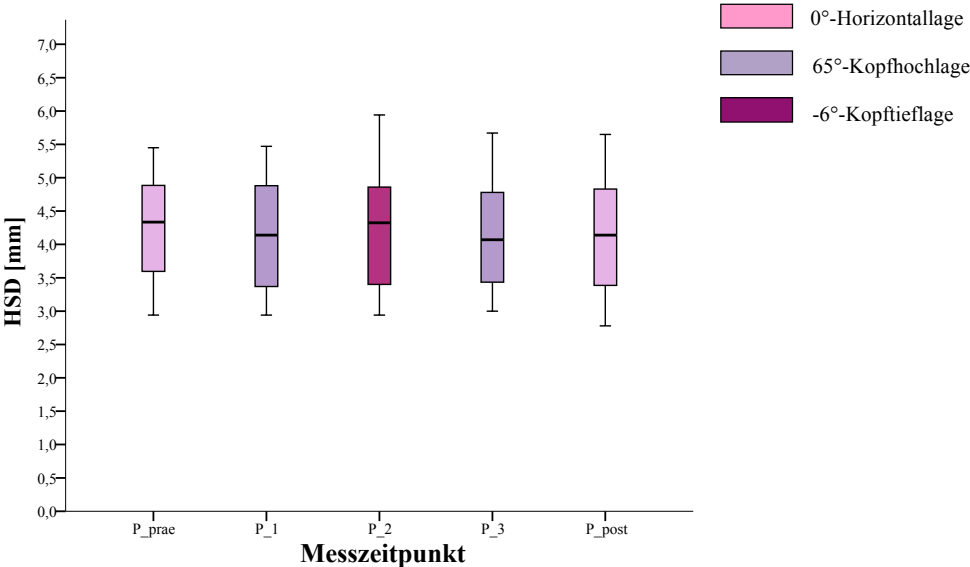


Abbildung 4.3: Gesamthautschichtdicke HSD [mm] an der Stirn gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=12).

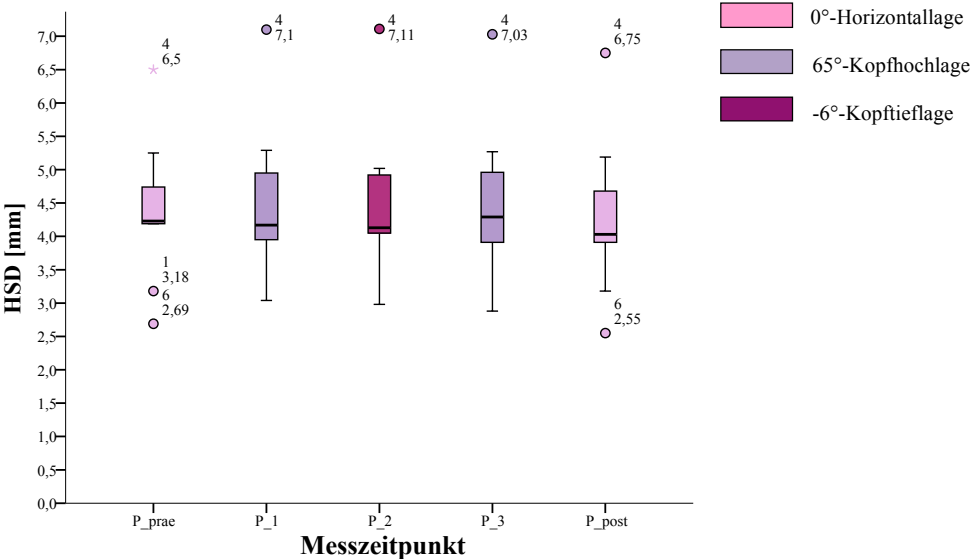


Abbildung 4.4: Gesamthautschichtdicke HSD [mm] an der Tibia gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=11).

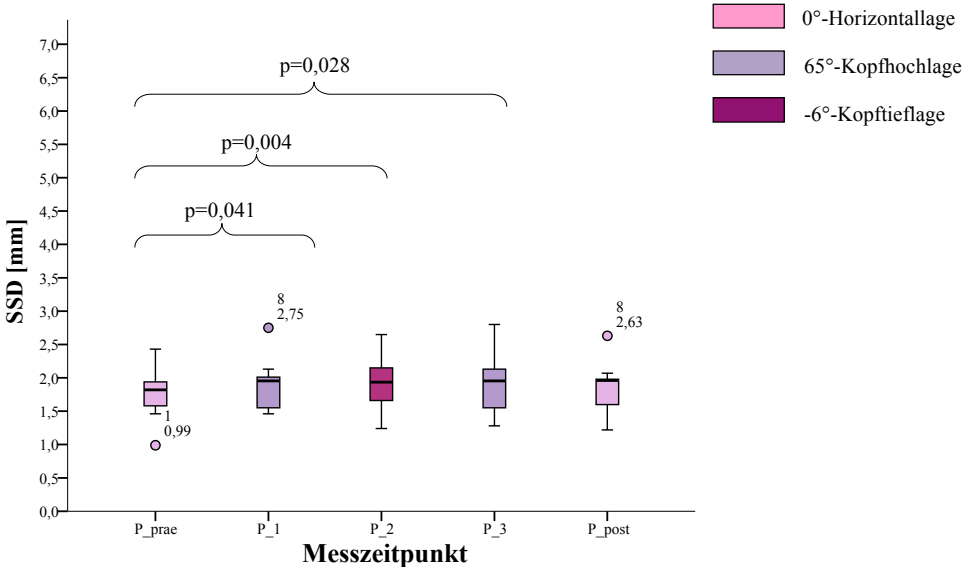


Abbildung 4.5: Schichtdicke der Dermis SDD [mm] an der Stirn gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=12).

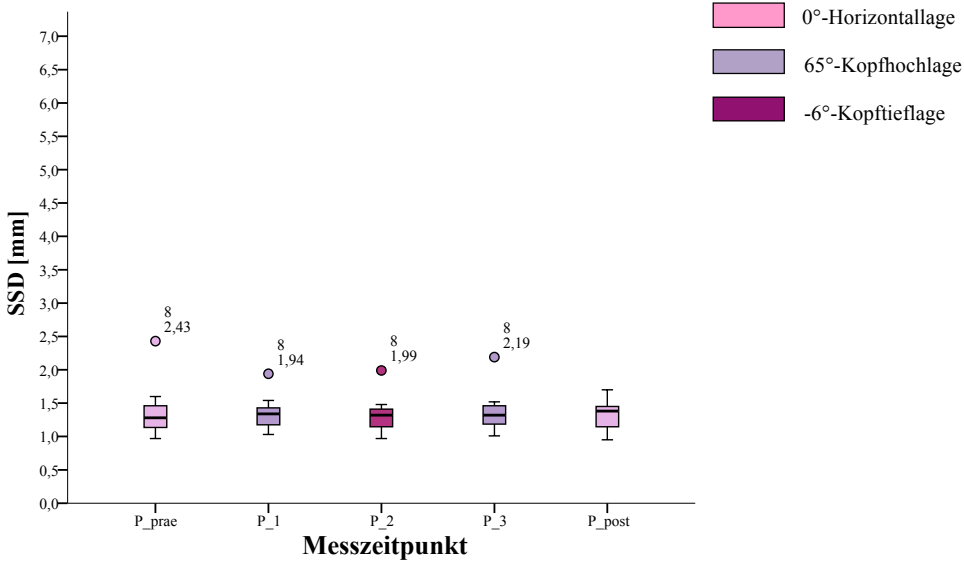


Abbildung 4.6: Schichtdicke der Dermis SDD [mm] an der Tibia gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=11).

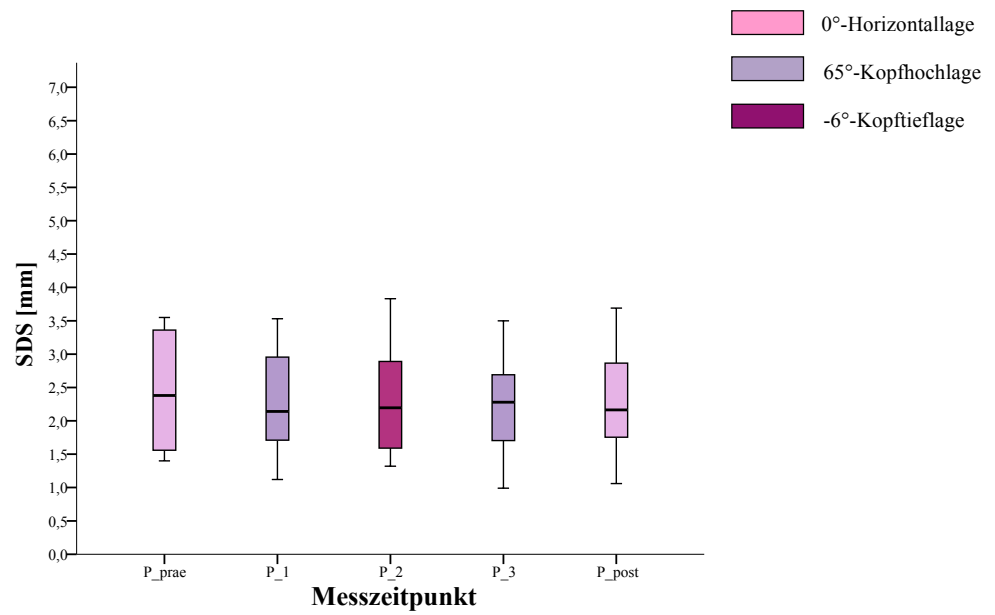


Abbildung 4.7: Schichtdicke der Subkutis SDS [mm] an der Stirn gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=12).

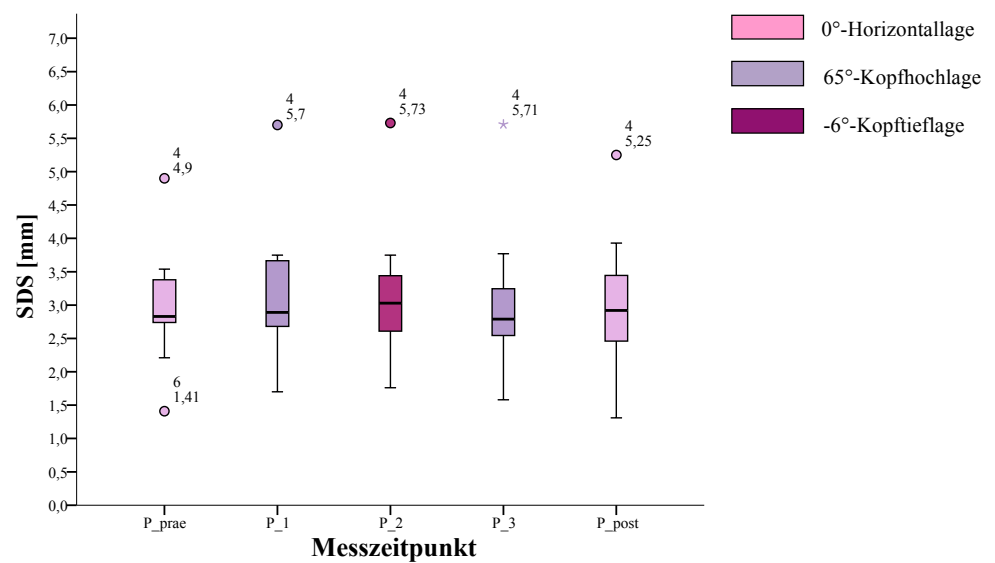


Abbildung 4.8: Schichtdicke der Subkutis SDS [mm] an der Tibia gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=11).



#### 4.1.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Zielstellung dieser Phase der Studie bestand darin, die Änderungen der Gesamthautschichtdicke (HSD), der Schichtdicke der Dermis (SDD) und Subkutis (SDS) im Ultrakurzzeit-Kopftieflagemodell mittels A- und B-Mode-Sonographie zu quantifizieren. In der Zusammenfassung wurden die Messwerte zu den Zeitpunkten P\_prae (ng), P\_39 ( $\mu\text{g}$ ) und P\_post (ng) betrachtet.

Im A-Mode an der Stirn zeigte sich vor dem Versuch eine HSD von 4,7 mm. Die HSD zeigte in Kopftieflage keine Änderung und betrug ebenfalls 4,7 mm. Nach dem Versuch betrug sie 4,5 mm. Dies entspricht einer Verringerung von 4,3 % ( $p = 0,436$ ). An der Tibia betrug die HSD vor dem Versuch 3,9 mm und in Kopftieflage 3,5 mm. Dies entspricht einer Abnahme um 10,3 % ( $p = 0,241$ ). Nach dem Versuch betrug die HSD 3,6 mm, was einer Abnahme von 7,7 % entspricht ( $p = 0,789$ ).

Im B-Mode zeigte sich an der Stirn eine HSD von 4,3 mm. In Kopftieflage betrug sie ebenfalls 4,3 mm. Nach dem Versuch zeigte sich eine HSD von 4,1 mm, was einer Abnahme um 4,7 % entspricht ( $p = 0,637$ ). An der Tibia zeigte sich vor dem Versuch eine HSD von 4,2 mm. Diese nahm in Kopftieflage auf 4,1 mm um 2,4 % ab ( $p = 0,937$ ). Nach dem Versuch zeigte sich eine HSD von 4,0 mm, was einer Abnahme um 4,8 % entspricht ( $p = 0,508$ ).

Die SDD betrug an der Stirn vor dem Versuch 1,8 mm und zeigte eine Zunahme auf 1,9 mm in Kopftieflage. Dies entspricht einer Zunahme um 5,6 % ( $p = 0,004$ ). Nach dem Versuch betrug sie 2,0 mm und zeigte eine Zunahme um 11,1 % ( $p = 0,083$ ). An der Tibia betrug die SDD vor dem Versuch 1,3 mm und zeigte keine Änderung in Kopftieflage. Nach dem Versuch betrug sie 1,4 mm, was einer Zunahme um 7,7 % entspricht ( $p = 0,442$ ).

Die SDS betrug an der Stirn vor dem Versuch 2,4 mm und nahm in Kopftieflage auf 2,2 mm um 8,3 % ab ( $p = 0,824$ ). Nach dem Versuch betrug sie ebenfalls 2,2 mm, was einer Abnahme um 8,3 % entspricht ( $p = 0,177$ ). An der Tibia betrug die SDS 2,8 mm und nahm in Kopftieflage auf 2,9 mm um 3,6 % zu ( $p = 0,505$ ). Nach dem Versuch betrug sie ebenfalls 2,9 mm, was einer Zunahme um 3,6 % entspricht ( $p = 1,0$ ).

Alle Messung konnten ordnungsgemäß in den kurzen Zeitintervallen durchgeführt werden. Die adäquate Durchführung der Methodik vorbereitend für den Parabelflug, stellte das zweite Ziel der ersten Phase der Studie dar und konnte damit erfüllt werden.

## 4.2 Phase II – Parabelflug-Studie I a/b

Die Ergebnisse der Parabelflug-Studie I a/b (PFS-I-a/b) sind in Abbildung 4.9 bis Abbildung 4.16 dargestellt. An dem ersten Teil der Studie, der PFS-I-a, nahmen 9 Probanden teil und an dem zweiten Teil der Studie, der PFS-II-b, nahmen 4 Probanden teil.

### 4.2.1 Anthropometrische Daten

In Tabelle 4.4 sind die anthropometrischen Daten der Probanden der PFS-Ia/b aufgezeigt. Dabei wurden die Versuchsteilnehmer als Gesamtgruppe sowie nach Geschlechtern getrennt betrachtet.

Parameter	Gesamtgruppe (N=13) <sup>1,2</sup>			Männlich (N=10) <sup>3</sup>			Weiblich (N=3) <sup>4</sup>		
	MW±SD	Min	Max	MW±SD	Min	Max	MW±SD	Min	Max
Alter [Jahre]	35,8±12,6	18	62	37,3±13,5	18	62	28,5±0,7	28	29
Körpergröße [cm]	177±11	164	193	181±9	170	193	164±3	161	166
Körpergewicht [kg]	76,4±18,4	52,0	108,9	85,1±12,7	69	108,9	53,2±1,0	52	54
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,2±4,0	18,9	29,0	25,8±3,4	18,9	29,0	19,8±0,7	19,3	20,6

Tabelle 4.4: Anthropometrische Daten der Probanden. (1) für Alter N=12, (2) für Körpergröße, -gewicht und BMI N=11, (3) für Körpergröße, -gewicht und BMI N=8, (4) für Alter N=2.

### 4.2.2 Körperzusammensetzung

In Tabelle 4.5 ist die Körperzusammensetzung der Versuchgruppe aus Fettmasse (FM), Körperwasser (TBW) sowie Extrazellulärwasser (ECW) dargestellt. Dabei wurden die Versuchsteilnehmer ebenfalls als Gesamtgruppe sowie nach Geschlechtern getrennt betrachtet.

Parameter	Gesamtgruppe (N=13) <sup>1</sup>	Männlich (N=10) <sup>1</sup>	Weiblich (N=3)
	MW±SD	MW±SD	MW±SD
FM [%]	16,6 ± 7,1	17,6 ± 6,7	13,9 ± 8,8
TBW [l]	46,9 ± 9,7	50,7 ± 6,0	36,6 ± 11,3
ECW [l]	20,0 ± 4,8	22,0 ± 3,3	15,0 ± 4,6

Tabelle 4.5: Körperzusammensetzung der Probanden. (1) männliche Probanden N=8.

### 4.2.3 Kreislaufparameter

In Tabelle 4.6 sind die Kreislaufparameter Blutdruck (RR<sub>sys</sub>, RR<sub>dia</sub>) und Herzfrequenz (Hf) der Probanden vor (P<sub>prae</sub>) und nach dem Parabelflug (P<sub>post</sub>) dargestellt. Dabei wurden die Versuchsteilnehmer ebenfalls als Gesamtgruppe sowie nach Geschlechtern unterteilt betrachtet.

Paramter	Gesamtgruppe (N=13)		Männlich (N=10)		Weiblich (N=3)	
	P_prae <sup>1</sup>	P_post	P_prae	P_post	P_prae <sup>2</sup>	P_post
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
RR <sub>sys</sub> [mmHg]	130 ± 14	122 ± 13	133 ± 14	125 ± 14	116 ± 2	115 ± 5
RR <sub>dia</sub> [mmHg]	79 ± 11	73 ± 9	81 ± 11	75 ± 10	71 ± 6	68 ± 5
Hf [min <sup>-1</sup> ]	68 ± 10	68 ± 9	67 ± 11	70 ± 11	71 ± 7	65 ± 2

Tabelle 4.6: Kreislaufparameter der Probanden vor (P\_prae) und nach (P\_post) dem Parabelflug. (1) N=12, (2) N=2.

#### 4.2.4 Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mit A-Mode-Sonographie

Die Messungen der Gesamthautschichtdicke (HSD) mit A-Mode-Sonographie (A-Mode) an der Stirn und an der Tibia sind in Abbildung 4.9 und Abbildung 4.10 dargestellt. Alle angegebenen Messwerte sind die Mediane der jeweiligen Messzeitpunkte. Die A-Mode-Sonographietechnologie wurde aufgrund der hohen Ausfallrate des Messsystems nur in PFS-Ia eingesetzt. Gründe für die Ausfallrate und die für die weitere Studie notwendigen Änderungen des Studienprotokolls sind im Kapitel 5.1.5 der Diskussion ausführlich dargelegt. Aus diesem Grund konnten für HSD-Messungen an der Stirn nur 7 der 9 Probanden und an der Tibia nur 3 der 9 Probanden in die statistische Auswertung eingeschlossen werden.

Die HSD an der Stirn betrug vor dem Parabelflug 3,7 mm (P\_prae). In der ersten hg-Phase wurde eine HSD von 4,0 mm gemessen (P\_1). In der  $\mu$ g nahm die HSD auf 4,3 mm zu (P\_2). Dies zeigte einen signifikanten Anstieg gegenüber der Preflight-Messung (3,7 vs. 4,3 mm;  $p = 0,018$ ). Ebenfalls ein signifikanter Anstieg bestand zur vorausgegangenen ersten hg-Phase (4,0 vs. 4,3 mm;  $p = 0,036$ ). In der anschließenden zweiten hg-Phase kam es zur Abnahme der HSD auf 4,1 mm (P\_3). Dieser Messwert zeigte einen signifikant erhöhten Wert gegenüber der Preflight-Messung (3,7 vs. 4,1 mm;  $p = 0,043$ ). Nach dem Parabelflug betrug die HSD 3,7 mm (P\_post).

Die HSD an der Tibia betrug in der Preflight-Messung 4,0 mm (P\_prae). In der anschließenden hg-Phase nahm die HSD auf 3,7 mm ab (P\_1). In der nachfolgenden  $\mu$ g nahm sie nochmals auf 3,6 mm ab (P\_2). In der zweiten hg-Phase kam es zu einer Zunahme 3,9 mm (P\_3). Nach dem Parabelflug betrug die HSD 4,1 mm (P\_post). Signifikante Änderungen zwischen den einzelnen Phasen konnten nicht ermittelt werden.

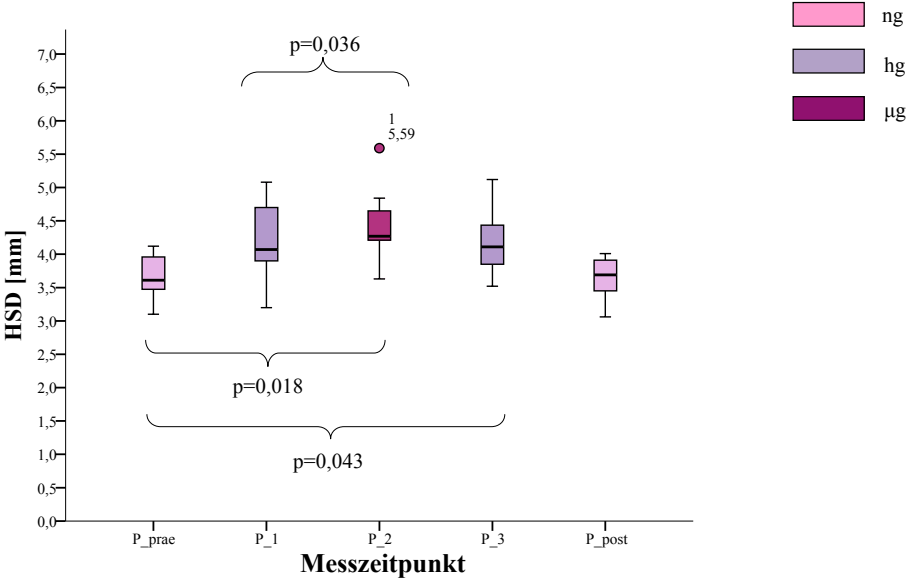


Abbildung 4.9: Gesamthautschichtdicke HSD [mm] an der Stirn gemessen mitA-Mode-Sonographie (N=7).

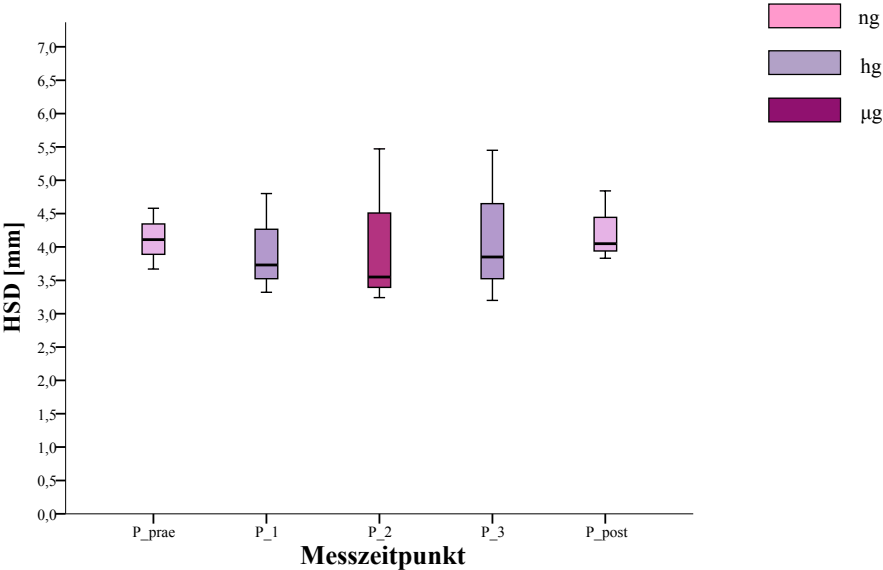


Abbildung 4.10: Gesamthautschichtdicke HSD [mm] an der Tibia gemessen mitA-Mode-Sonographie (N=3).

#### 4.2.5 Messung der Gewebeschichtdicken der Haut mit B-Mode-Sonographie

Die Messungen der Gesamthautschichtdicke (HSD), der Schichtdicke der Dermis (SDD) sowie die Schichtdicke der Subkutis (SDS) mit B-Mode-Sonographie (B-Mode) an der Stirn und an der Tibia sind in Abbildung 4.11 bis Abbildung 4.16 dargestellt. Die Aufarbeitung der Ergebnisse erfolgt für die jeweiligen Schichtdicken für Stirn und Tibia nacheinander. Alle angegebenen Messwerte sind die Mediane der jeweiligen Messzeitpunkte.

Die HSD an der Stirn vor dem Parabelflug betrug 3,8 mm (P\_prae). Während des Fluges zeigte sich in der ersten hg-Phase (P\_1) keine Änderung der HSD. In der  $\mu$ g (P\_2) kam es zu einer Zunahme der HSD auf 4,0 mm. Im Vergleich zur Preflight-Messung war die HSD signifikant höher (3,8 vs. 4,0 mm;  $p = 0,017$ ). In der anschließenden zweiten hg-Phase kam es zur Abnahme der HSD auf 3,9 mm (P\_3). Die HSD nach dem Parabelflug betrug 3,8 mm (P\_post) und entsprach dem Ausgangswert der HSD vor dem Parabelflug.

Die HSD an der Tibia vor dem Parabelflug betrug 3,7 mm (P\_prae). Während des Fluges zeigte sich in der ersten hg-Phase (P\_1) eine Abnahme der HSD auf 3,4 mm. In der  $\mu$ g kam es zu einer weiteren Abnahme der HSD auf 3,2 mm (P\_2). In der anschließenden zweiten hg-Phase nahm die HSD auf 3,6 mm zu (P\_3). Die HSD nach dem Parabelflug betrug ebenfalls 3,6 mm (P\_post). Zwischen den einzelnen Phasen konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Die SDD an der Stirn betrug vor dem Parabelflug 1,8 mm (P\_prae). In der ersten hg-Phase kam es zu einer leichten Zunahme auf 1,9 mm (P\_1). In der  $\mu$ g nahm die SDD auf 1,8 mm ab (P\_2). In der nachfolgenden zweiten hg-Phase betrug die Schichtdicke 1,9 mm (P\_3). Nach dem Parabelflug zeigte die Messung ebenfalls 1,9 mm (P\_post). Zwischen den einzelnen Messungen zeigten sich keine signifikanten Änderungen der SDD.

Die SDD an der Tibia betrug vor dem Parabelflug 1,4 mm (P\_prae). In der ersten hg-Phase kam es zu einer leichten Zunahme auf 1,5 mm (P\_1). In der  $\mu$ g betrug die SDD 1,6 mm (P\_2). In der nachfolgenden zweiten hg-Phase betrug die Schichtdicke ebenfalls 1,6 mm (P\_3). Nach dem Parabelflug zeigte die Messung ebenfalls 1,6 mm im (P\_post). Zwischen den einzelnen Messungen zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Schichtdicke der Dermis.

Die SDS an der Stirn betrug vor dem Parabelflug (P\_prae), in der ersten hg-Phase (P\_1) sowie in der  $\mu$ g (P\_2) 2,0 mm. In der nachfolgenden zweiten hg-Phase stieg die SDS auf 2,1 mm (P\_3).

Nach dem Parabelflug zeigte die Messung einen Abfall der SDS auf 1,6 mm (P\_post). Zwischen den einzelnen Phasen zeigten sich keine signifikanten Änderungen der SDS.

Die SDS an der Tibia betrug vor dem Parabelflug 2,2 mm (P\_prae). In der ersten hg-Phase kam es zur Abnahme der SDS auf 2,1 mm (P\_1). In der  $\mu$ g betrug die Schichtdicke 1,8 mm (P\_2) und zeigte einen Abfall der SDS gegenüber der vorangegangenen hg-Phase. In der nachfolgenden zweiten hg-Phase betrug die Schichtdicke ebenfalls 1,8 mm (P\_3). Nach dem Parabelflug zeigte die Messung einen leichten Anstieg auf 2,0 mm (P\_post). Zwischen den einzelnen Schichten zeigten sich keine signifikanten Änderungen der SDS.

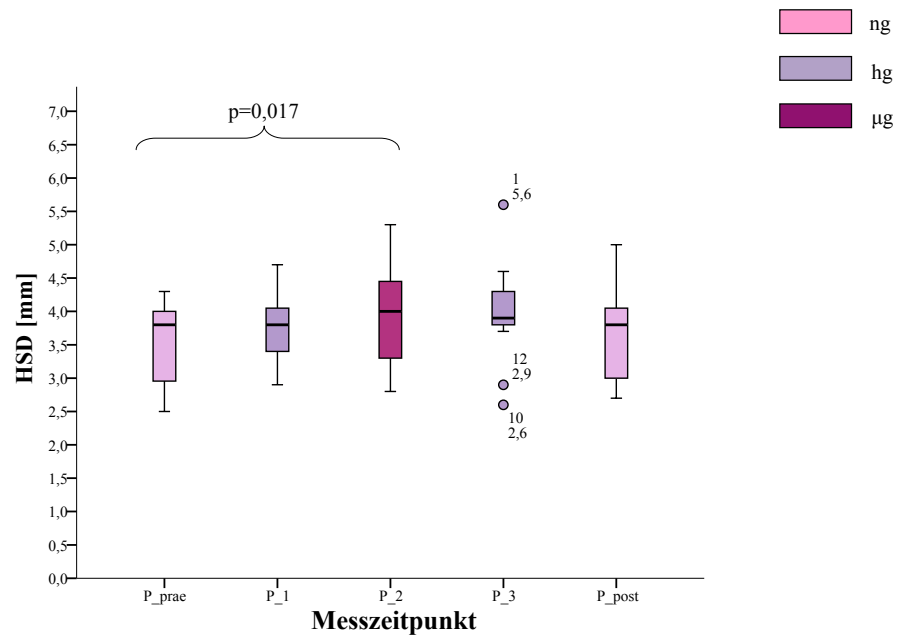


Abbildung 4.11: Gesamthautschichtdicke HSD [mm] an der Stirn gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=11).

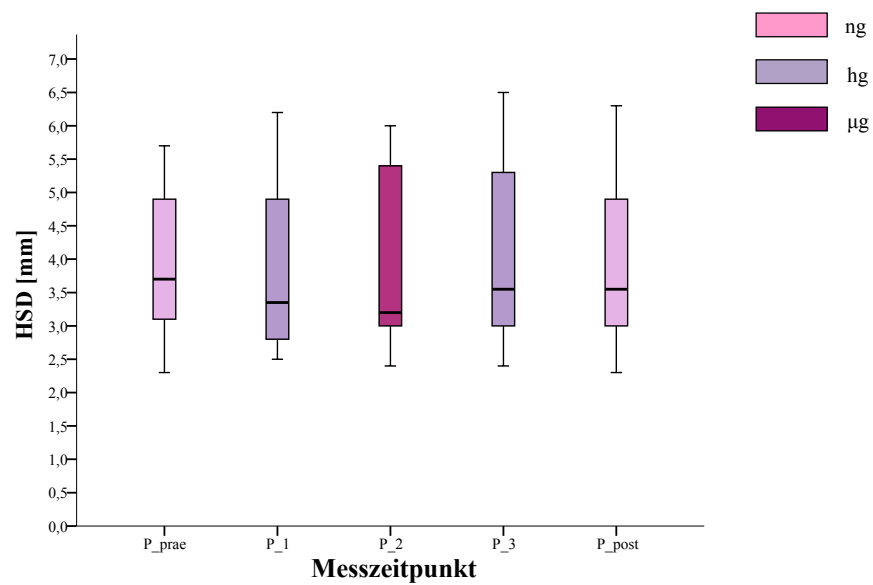


Abbildung 4.12: Gesamthautschichtdicke HSD [mm] an der Tibia gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=11).

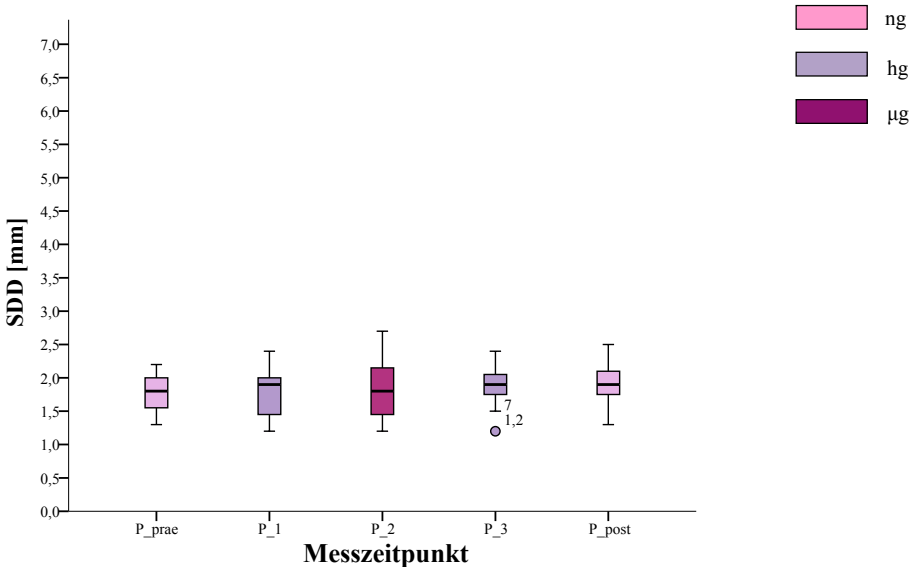


Abbildung 4.13: Schichtdicke der Dermis SDD [mm] an der Stirn gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=10).

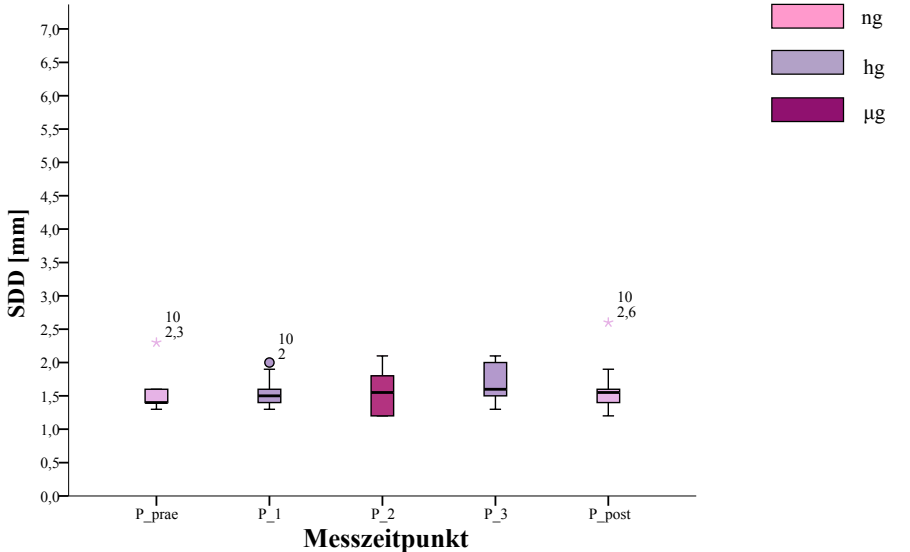


Abbildung 4.14: Schichtdicke der Dermis SDD [mm] an der Tibia gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=10).



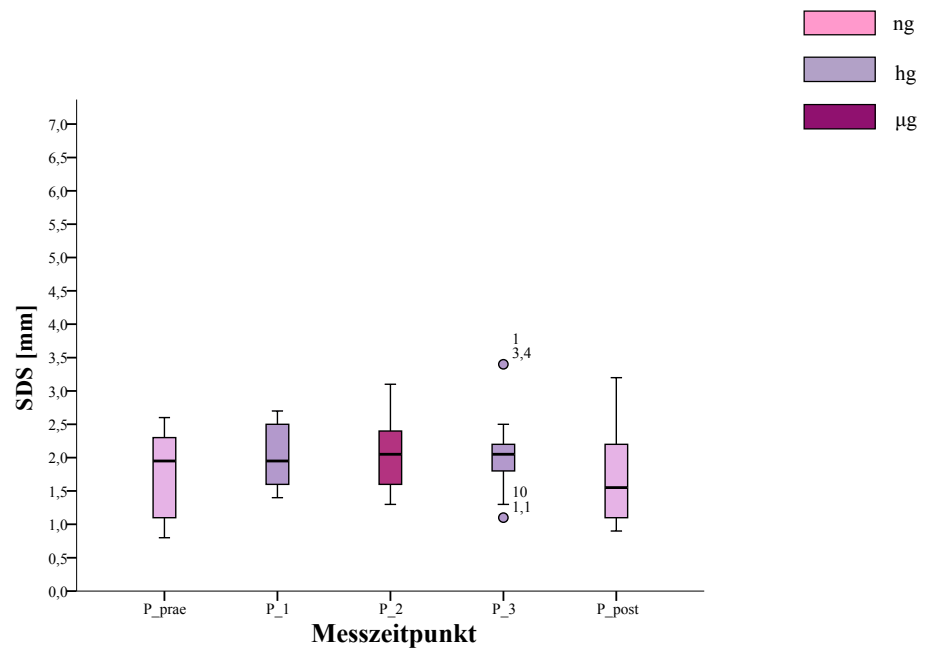


Abbildung 4.15: Schichtdicke der Subkutis SDS [mm] an der Stirn gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=10).

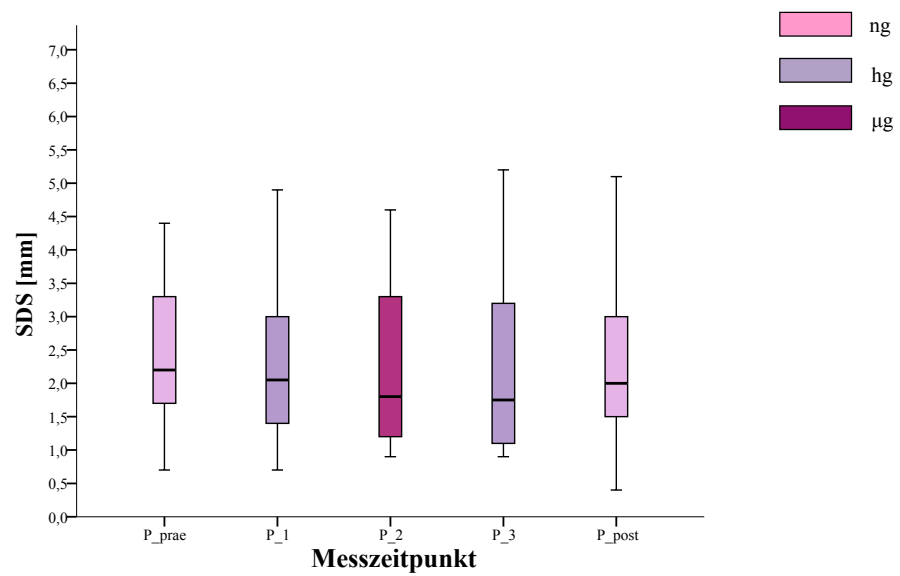


Abbildung 4.16: Schichtdicke der Subkutis SDS [mm] an der Tibia gemessen mit B-Mode-Sonographie (N=10).

#### 4.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Zielstellung dieser Phase der Studie bestand darin, die Änderungen der Gesamthautschichtdicke (HSD), der Schichtdicke der Dermis (SDD) und Subkutis (SDS) während realer Mikrogravitation  $\mu\text{g}$  mittels A- und B-Mode-Sonographie zu quantifizieren. In der Zusammenfassung wurden die Messwerte zu den Zeitpunkten P\_prae (ng), P\_39 ( $\mu\text{g}$ ) und P\_post (ng) betrachtet.

Im A-Mode an der Stirn zeigte sich vor dem Versuch eine HSD von 3,7 mm. Diese nahm in  $\mu\text{g}$  auf 4,3 mm zu. Dies entspricht einer Zunahme um 16,2 % ( $p = 0,018$ ). Nach dem Versuch betrug sie 3,7 mm. An der Tibia betrug die HSD vor dem Versuch 4,0 mm und in  $\mu\text{g}$  3,6 mm. Dies entspricht einer Abnahme um 10,0 % ( $p = 1,0$ ). Nach dem Versuch betrug die HSD 4,1 mm, was einer Zunahme von 2,5 % entspricht ( $p = 1,0$ ).

Im B-Mode zeigte sich an der Stirn eine HSD von 3,8 mm. In  $\mu\text{g}$  betrug sie ebenfalls 4,0 mm. Das entspricht einer Zunahme um 5,3 % ( $p = 0,017$ ). Nach dem Versuch zeigte sich eine HSD von 3,8 mm. An der Tibia zeigte sich vor dem Versuch eine HSD von 3,7 mm. Diese nahm in  $\mu\text{g}$  auf 3,2 mm um 13,5 % ab ( $p = 0,592$ ). Nach dem Versuch zeigte sich eine HSD von 3,6 mm, was einer Abnahme um 2,7 % entspricht ( $p = 0,765$ ).

Die SDD betrug an der Stirn vor dem Versuch 1,8 mm und zeigte in  $\mu\text{g}$  ebenfalls 1,8 mm. Nach dem Versuch betrug sie 1,9 mm, was einer Zunahme um 5,6 % ( $p = 0,125$ ) entspricht. An der Tibia betrug die SDD vor dem Versuch 1,4 mm und zeigte in  $\mu\text{g}$  eine Zunahme auf 1,6 mm, was einer Zunahme um 14,3 % entspricht ( $p = 0,619$ ). Nach dem Versuch betrug sie 1,6 mm, was einer Zunahme um 14,3 % entspricht ( $p = 0,389$ ).

Die SDS betrug an der Stirn vor dem Versuch 2,0 mm und zeigte in  $\mu\text{g}$  keine Änderung. Nach dem Versuch betrug sie 1,6 mm, was einer Abnahme um 20,0 % entspricht ( $p = 0,722$ ). An der Tibia betrug die SDS 2,2 mm und nahm in  $\mu\text{g}$  auf 1,8 mm um 18,2 % ab ( $p = 0,676$ ). Nach dem Versuch betrug sie ebenfalls 2,0 mm, was einer Abnahme um 9,1 % entspricht ( $p = 0,368$ ).

### 4.3 Phase III – Parabelflug-Studie PFS II a/b

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Parabelflug-Studie II (PFS-IIa/b) dargestellt (Abbildung 4.17 bis Abbildung 4.22). An dem ersten Teil der Studie, der PFS-II-a, nahmen 8 Probanden teil und an dem zweiten Teil der Studie, der PFS-II-b, nahmen 6 Probanden teil.

#### 4.3.1 Anthropometrische Daten

In Tabelle 4.7 sind die anthropometrischen Daten der Probanden aufgezeigt. Dabei wurden die Versuchsteilnehmer als Gesamtgruppe sowie nach Geschlechtern getrennt betrachtet.

Parameter	Gesamtgruppe (N=14)			Männlich (N=7)			Weiblich (N=7)		
	MW±SD	Min	Max	MW±SD	Min	Max	MW±SD	Min	Max
Alter [Jahre]	41,0±12,0	24	64	45,6±12,6	28	64	36,4±10,4	24	48
Körpergröße [cm]	175±7	167	191	179±8,1	168	191	171±2,8	167	175
Körpergewicht [kg]	72,2±11,2	52,6	92,8	79,5±9,9	67,3	92,8	64,9±6,8	52,6	70,0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	23,5±2,5	18,3	27,1	24,7±2,4	21,9	27,1	22,2±2,0	18,3	24,2

Tabelle 4.7: Anthropometrische Daten der Probanden.

#### 4.3.2 Körperzusammensetzung

In Tabelle 4.8 ist die Körperzusammensetzung der Versuchgruppe aus Fettmasse (FM), Körperwasser (TBW) sowie Extrazellulärwasser (ECW) dargestellt. Dabei wurden die Versuchsteilnehmer ebenfalls als Gesamtgruppe sowie nach Geschlechtern unterteilt betrachtet.

Parameter	Gesamtgruppe (N=14)	Männlich (N=7)	Weiblich (N=7)
	MW±SD	MW±SD	MW±SD
FM [%]	21,8 ± 5,6	19,3 ± 6,2	24,3 ± 3,9
TBW [l]	40,4 ± 8,5	46,4 ± 7,8	34,4 ± 3,3
ECW [l]	17,3 ± 2,8	19,0 ± 2,6	15,6 ± 2,0

Tabelle 4.8: Körperzusammensetzung der Probanden.

#### 4.3.3 Kreislaufparameter

In Tabelle 4.9 sind die Kreislaufparameter Blutdruck ( $RR_{sys}$ ,  $RR_{dia}$ ) und Herzfrequenz (Hf) der Probanden vor dem Parabelflug dargestellt. Dabei wurden die Versuchsteilnehmer ebenfalls als Gesamtgruppe sowie nach Geschlechtern unterteilt betrachtet.

Parameter	Gesamtgruppe	Männlich	Weiblich
	(N=14)	(N=7)	(N=7)
	MW±SD	MW±SD	MW±SD
RR <sub>sys</sub> [mmHg]	127 ± 8	131 ± 8	124 ± 8
RR <sub>dia</sub> [mmHg]	80 ± 10	84 ± 10	76 ± 9
Hf [min <sup>-1</sup> ]	66 ± 9	69 ± 6	63 ± 10

Tabelle 4.9: Kreislaufparameter der Probanden.

#### 4.3.4 Relative Hämoglobinmenge

Die Ergebnisse der Messung der relativen Hämoglobinmenge (rHb) an der Stirn (Messpunkt S-A) sowie der Tibia (Messpunkt T-A) sind in Abbildung 4.17 bis Abbildung 4.18 dargestellt. Alle aufgeführten Messwerte sind die Mediane der jeweiligen Messzeitpunkte.

Die rHb an der Stirn betrug vor dem Parabelflug 61 AU (P<sub>prae</sub>). In der ersten ng-Phase des Parabelfluges nahm diese auf 53 AU ab (P<sub>00</sub>). In der anschließenden ersten Hg-Phase kam es zu einem weiteren Abfall auf 52 AU (P<sub>19</sub>). In  $\mu$ g kam es zu einem Anstieg auf 64 AU (P<sub>39</sub>). Diese Zunahme war gegenüber der ng-Messung (59 vs. 73 AU; p = 0,002) und der Messung in der ersten Hg-Phase signifikant (56 zu 73 AU; p = 0,002). In der nachfolgenden zweiten hg-Phase kam es zu einer Abnahme der rHb auf 56 AU. Der Anstieg der rHb gegenüber der ersten hg-Phase (52 vs. 56 AU; p = 0,006) sowie der Abfall der rHb gegenüber  $\mu$ g (73 vs. 58 AU; p = 0,004) waren signifikant. In der zweiten ng-Phase betrug die rHb 55 AU (P<sub>60</sub>) und nach dem Parabelflug ebenfalls 55 AU (P<sub>post</sub>). Die nach dem Flug bestimmte rHb (P<sub>post</sub>) war signifikant niedriger als die vor dem Flug (61 vs. 55 AU; p = 0,021).

Die rHb an der Tibia betrug vor dem Parabelflug 77 AU (P<sub>prae</sub>). In der ersten ng-Phase nahm diese auf 76 AU ab (P<sub>00</sub>). In der anschließenden ersten hg-Phase kam es zu einem Anstieg 81 AU (P<sub>19</sub>). Das Maximum in dieser Phase betrug 84 AU (P<sub>10</sub>, P<sub>15</sub>). Dieser Anstieg war gegenüber der vorausgegangenen Preflight-Messung (77 vs. 81 AU; p = 0,025) sowie der ersten ng-Phase (76 AU vs. 81 AU; p = 0,032) signifikant. In  $\mu$ g nahm die rHb auf 65 AU (P<sub>39</sub>) ab. Diese Abnahme war gegenüber der Preflight-Messung (77 vs. 65 AU; p = 0,006), gegenüber der ng-Phase (76 vs. 65 AU; p = 0,001) und gegenüber der ersten hg-Phase signifikant (81 vs. 65 AU; p = 0,001). In der nachfolgenden zweiten hg-Phase kam es zu einem Anstieg der rHb auf 69 AU (P<sub>55</sub>). Diese Messung war gegenüber  $\mu$ g (65 vs. 69 AU; p = 0,016), gegenüber der ersten hg-Phase (81 vs. 69 AU; p = 0,001) sowie gegenüber der ersten ng-Phase (76 vs. 69 AU; p = 0,035) signifikant. In der zweiten ng-Phase betrug die rHb 70 AU (P<sub>60</sub>) und nach dem Parabelflug 63 AU (P<sub>post</sub>).

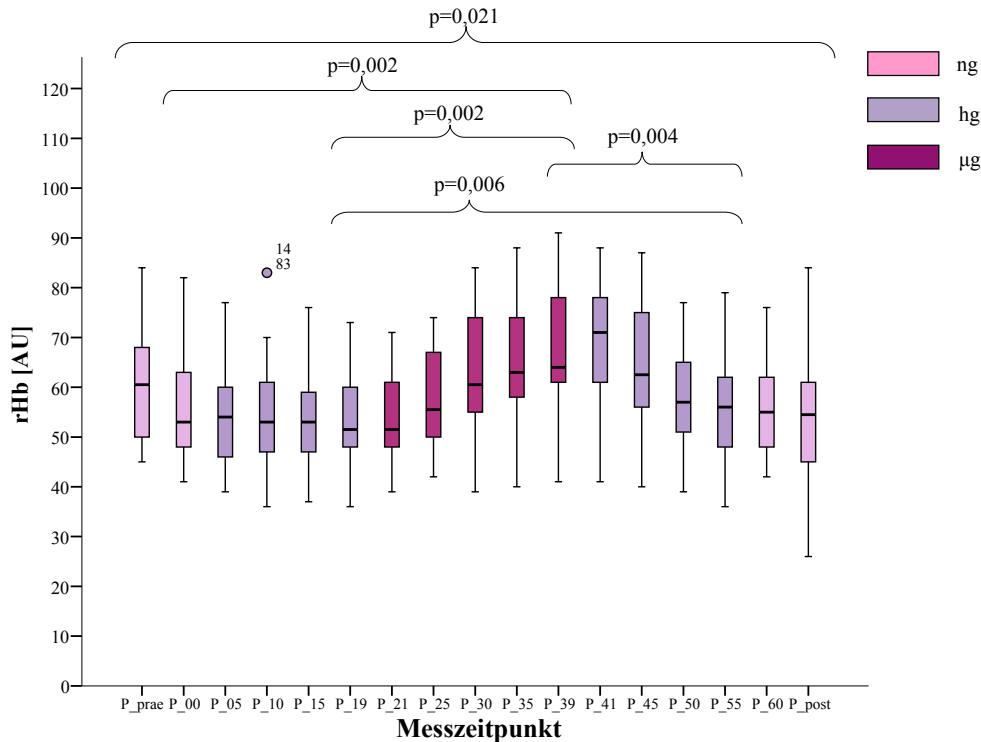


Abbildung 4.17: Relative Hämoglobinmenge rHb [AU] an der Stirn (N=14).

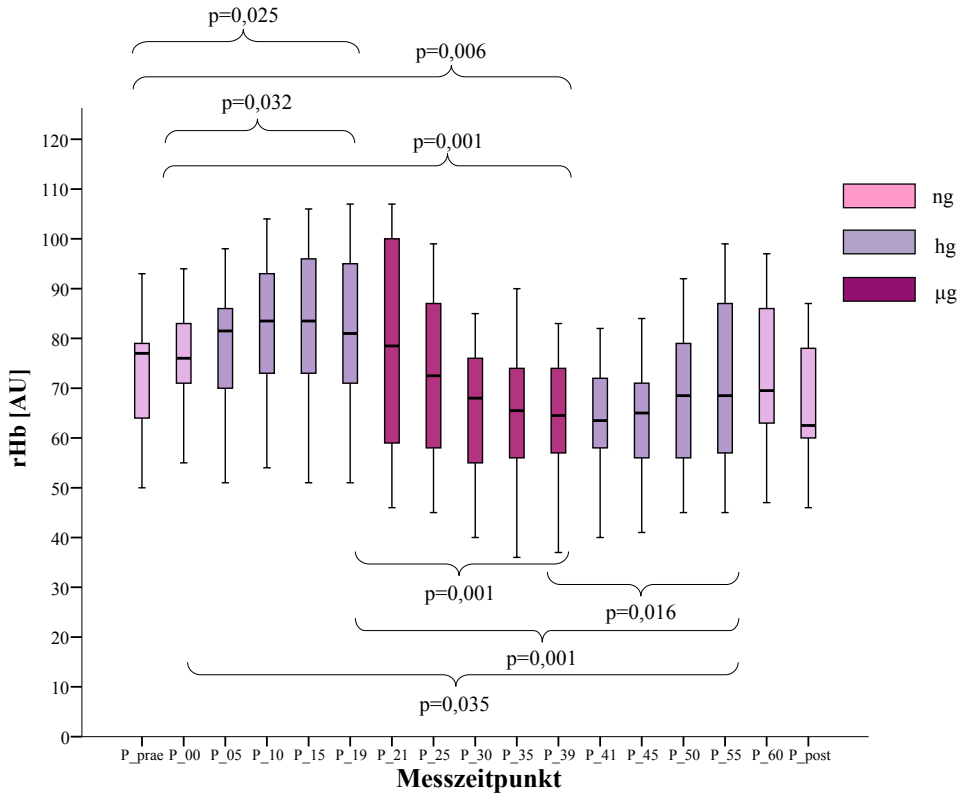


Abbildung 4.18: Relative Hämoglobinmenge rHb [AU] an der Tibia (N=13).

### 4.3.5 Relativer Blutfluss

Die Ergebnisse der Messung des relativen Blutflusses (rBF) an der Stirn (Messpunkt S-A) sowie der Tibia (Messpunkt T-A) sind in Abbildung 4.19 bis Abbildung 4.20 dargestellt. Alle aufgeführten Messwerte sind die Mediane der jeweiligen Messzeitpunkte.

Der rBF an der Stirn betrug vor dem Flug 189 AU (P\_prae). Während des Fluges, direkt vor der Flugparabel, betrug der rBF 181 AU (P\_00) und zeigte einen Abfall gegenüber der Preflight-Messung. In der nachfolgenden ersten hg-Phase kam es initial zu einem weiteren Abfall auf 158 AU (P\_05), bevor anschließend der rBF auf 183 AU zunahm (P\_10, P\_15) und zum Ende der Phase 181 AU betrug (P\_19). Anschließend zeigte sich in der  $\mu$ g initial eine Zunahme auf 207 AU (P\_21) mit folgender Abnahme auf 164 AU (P\_25, P\_35). Zum Ende der Phase betrug der rBF 189 AU (P\_39). In der nachfolgenden zweiten hg-Phase zeigte sich initial ein Anstieg auf 214 AU (P\_41), gefolgt von einem Absinken auf des rBF auf 156 AU (P\_55). Der Messwert 156 AU (P\_55) zeigte gegenüber der ersten hg-Phase (181 vs. 156 AU;  $p = 0,013$ ) und gegenüber der  $\mu$ g (189 vs. 156 AU;  $p = 0,005$ ) signifikante Unterschiede. In der ng-Phase nach der Parabel betrug der rBF 183 AU (P\_60) und nach dem gesamten Flug 197 AU (P\_post).

Der rBF an der Tibia betrug vor dem Flug 27 AU (P\_prae). Während des Fluges, direkt vor der Flugparabel, betrug der rBF 66 AU (P\_00) und zeigte einen signifikanten Anstieg gegenüber der Preflight-Messung (27 vs. 66 AU;  $p = 0,010$ ). In der nachfolgenden ersten hg-Phase kam es initial zu einem Anstieg auf 88 AU (P\_05) mit anschließender Abnahme auf 85 AU (P\_15). Nachfolgend nahm der rBF erneut auf 120 AU zu (P\_19). Der zum Ende dieser Phase bestimmte Messwert zeigte einen signifikanten Anstieg gegenüber der Preflight-Messung (27 vs. 120 AU,  $p = 0,004$ ). In der anschließenden  $\mu$ g nahm der rBF auf 49 AU ab (P\_35) und zum Ende leicht auf 50 AU (P\_39) zu. Dies war eine signifikante Zunahme (27 vs. 50 AU,  $p = 0,010$ ) und gegenüber der ersten hg-Phase eine signifikante Abnahme (120 vs. 50 AU,  $p = 0,019$ ). In der nachfolgenden zweiten hg-Phase zeigte sich initial ein Anstieg des rBF auf 158 AU (P\_45). Zum Ende dieser Phase kam es zu einer erneuten Abnahme auf 98 AU (P\_55). Der zum Messzeitpunkt P\_55 erfasste Wert zeigte einen signifikante Änderung gegenüber der Preflight-Messung (27 vs. 98 AU;  $p = 0,002$ ). In der nachfolgenden zweiten ng-Phase betrug der rBF 81 AU (P\_60) und war damit gegenüber der Preflight-Messung signifikant höher (27 vs. 81 AU;  $p = 0,003$ ). Nach dem gesamten Flug betrug der rBF 31 AU (P\_post).

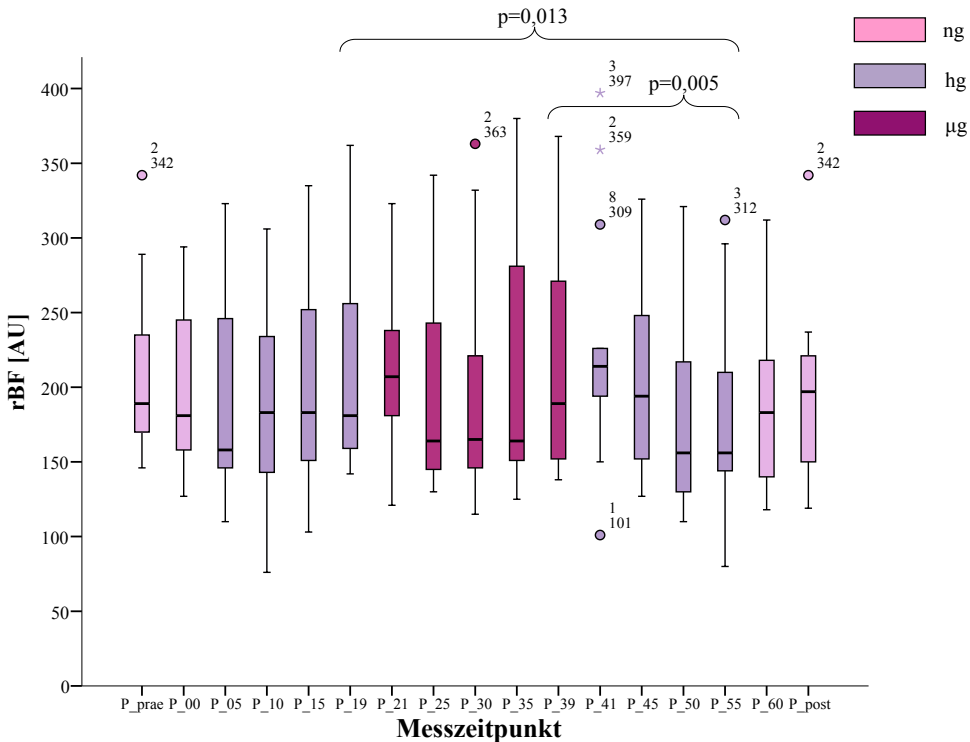


Abbildung 4.19: Relativer Blutfluss rBF [AU] an der Stirn (N=13).

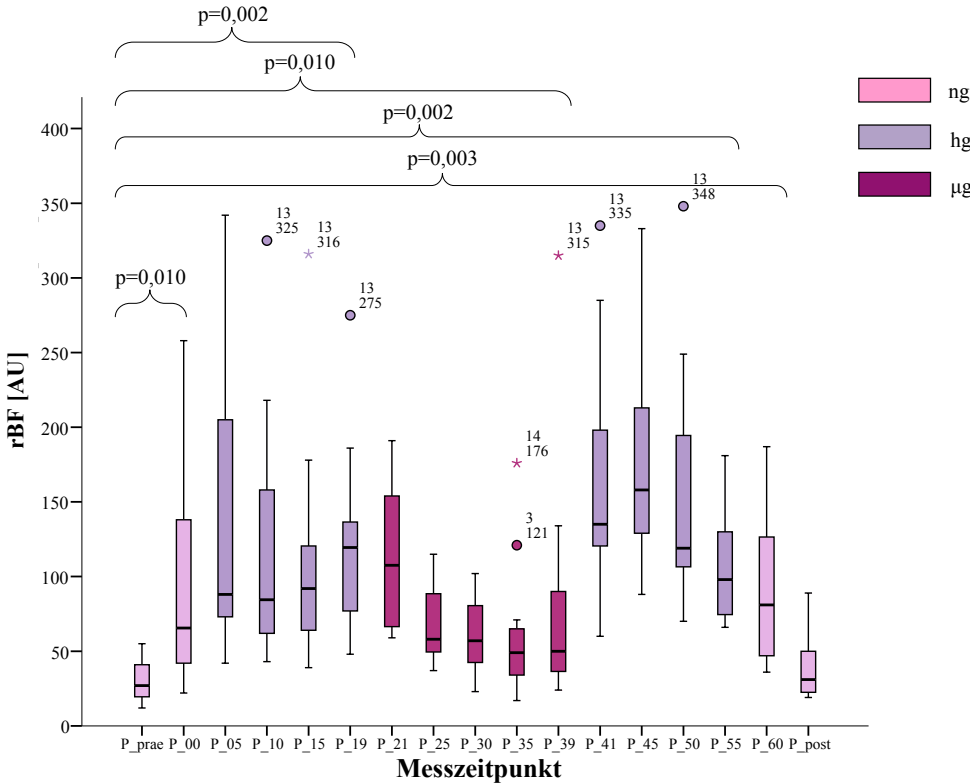


Abbildung 4.20: Relativer Blutfluss rBF [AU] an der der Tibia (N=12).

### 4.3.6 Relative Blutflussgeschwindigkeit

Die Ergebnisse der Messung der relativen Blutflussgeschwindigkeit (rBFG) an der Stirn (Messpunkt S-A) sowie der Tibia (Messpunkt T-A) sind in Abbildung 4.21 bis Abbildung 4.22 dargestellt. Alle aufgeführten Messwerte sind die Mediane der jeweiligen Messzeitpunkte.

Die rBFG an der Stirn betrug vor dem Flug 36 AU (P\_prae). Während des Fluges, direkt vor der Flugparabel, betrug der rBFG 30 AU (P\_00) und zeigte einen niedrigeren Messwert gegenüber der Preflight-Messung. In der nachfolgenden ersten hg-Phase kam es initial zu einem leichten Anstieg auf 33 AU (P\_05), bevor anschließend die rBFG auf 31 AU (P\_10, P\_15) abnahm. Der zum Messzeitpunkt P\_19 bestimmte Wert betrug 34. AU Anschließend zeigte sich in der  $\mu$ g initial ein Abnahme der rBFG bis auf 28 AU (P\_30) und stieg zum Ende dieser Phase auf 31 AU an (P\_19). In der nachfolgenden zweiten hg-Phase zeigte sich ein Abfall der rBFG auf 28 AU (P\_50). Diese Messung zeigte einen signifikant niedrigeren Messwerte gegenüber der Baslinemessung (36 vs. 28 AU;  $p = 0,044$ ), gegenüber der ersten hg-Messung (34 vs. 28 AU,  $p = 0,037$ ) und gegenüber der  $\mu$ g (31 vs. 28 AU;  $p = 0,015$ ). In der ng-Phase nach der Flugparabel betrug die rBFG 31 AU (P\_60) und war damit gegenüber der Preflight-Messung signifikant niedriger (36 vs. 31 AU;  $p = 0,045$ ). Nach dem gesamten Flug betrug die rBFG 32 AU (P\_post).

Die rBFG an der Tibia betrug vor dem Flug 13 AU (P\_prae). Während des Fluges, direkt vor der Flugparabel, betrug der rBFG 14 AU (P\_00) und zeigte einen erhöhten Wert gegenüber der Preflight-Messung. In der nachfolgenden ersten hg-Phase kam es Anstieg auf 20 AU (P\_19). Dieser Wert zeigte gegenüber der Preflight-Messung eine signifikante Erhöhung (13 vs. 20 AU;  $p = 0,005$ ). Anschließend zeigte sich in der  $\mu$ g ein Abfall der rBFG auf 13 AU (P\_35) und zum Ende der Phase betrug sie 16 AU (P\_39). Dieser Wert zeigte ebenfalls gegenüber der Preflight-Messung eine signifikante Erhöhung (13 vs. 16 AU;  $p = 0,041$ ). In der nachfolgenden zweiten hg-Phase zeigte sich ein Anstieg auf 27 AU (P\_45), bevor zum Ende die rBFG erneut auf 17 AU (P\_55) abnahm. Dieser Wert zeigte gegenüber der Preflight-Messung eine signifikante Erhöhung (13 vs. 17 AU;  $p = 0,002$ ). In der ng-Phase nach der Flugparabel betrug die rBFG 18 AU (P\_60) und zeigte somit ebenfalls einen signifikanten Unterschied gegenüber der Preflight-Messung (13 vs. 18 AU;  $p = 0,017$ ). Nach dem gesamten Flug betrug die rBFG 13 AU (P\_post).



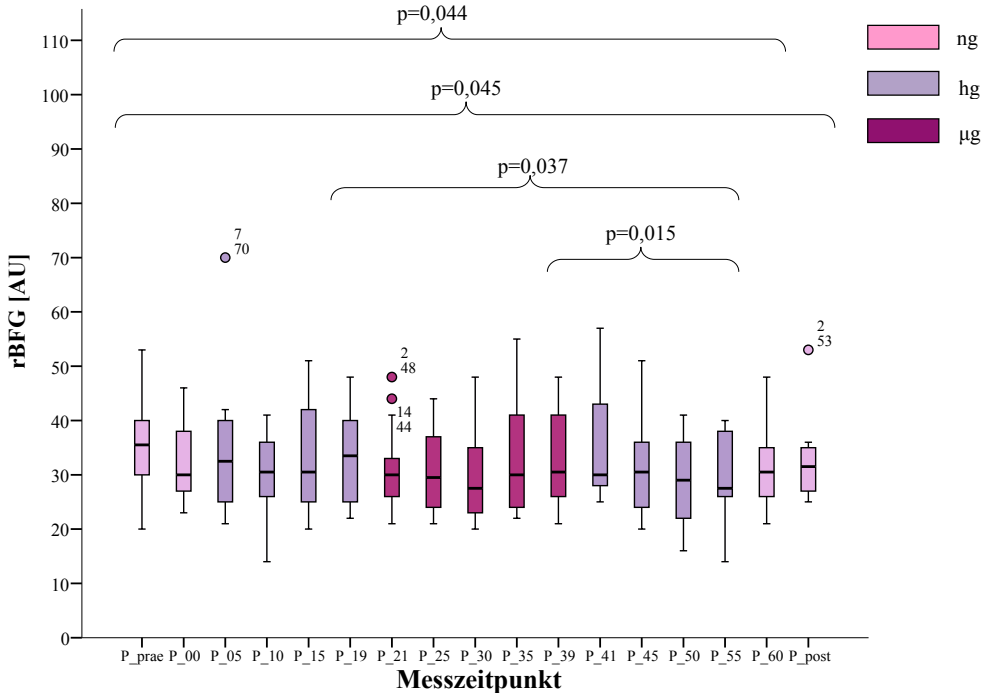


Abbildung 4.21: Relative Blutflussgeschwindigkeit rBFG [AU] an der Stirn (N=14).

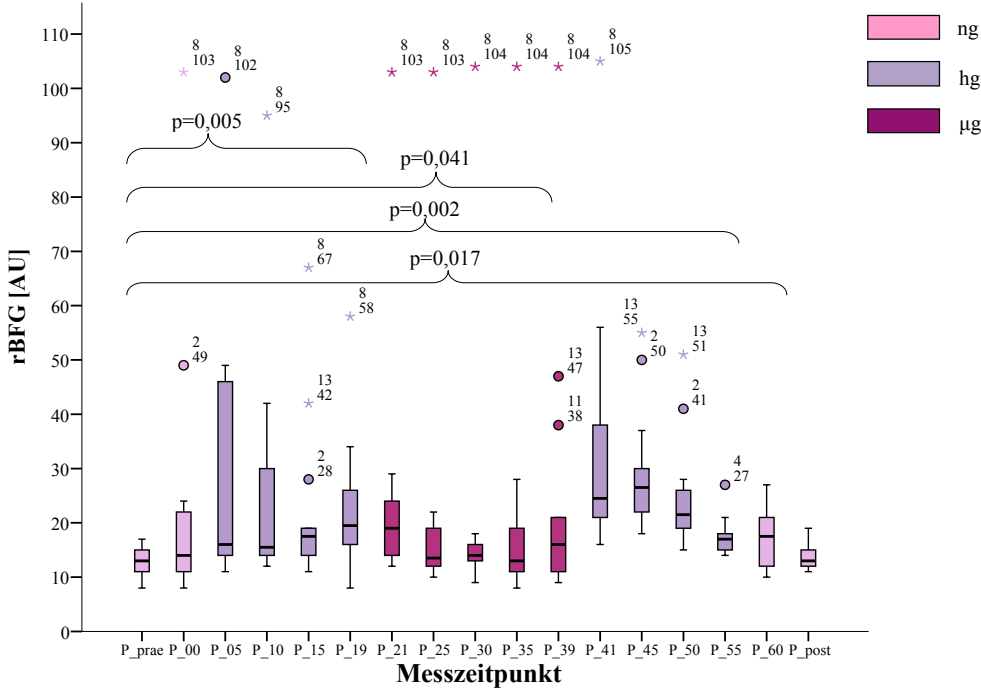


Abbildung 4.22: Relative Blutflussgeschwindigkeit rBFG [AU] an der Tibia (N=14).

### 4.3.7 Postkapilläre Sauerstoffsättigung

Die Ergebnisse der Messung der postkapillären Sauerstoffsättigung ( $S_pO_2$ ) an der Stirn (Messpunkt S-A) sowie der Tibia (Messpunkt T-A) sind in Abbildung 4.23 bis Abbildung 4.24 dargestellt. Alle aufgeführten Messwerte sind die Mediane der jeweiligen Messzeitpunkte.

Die  $S_pO_2$  an der Stirn betrug vor dem Flug 82 % (P\_prae). Vor der Flugparabel nahm die  $S_pO_2$  auf 80 % ab (P\_00). In der anschließenden hg-Phase fiel die  $S_pO_2$  auf 78 % ab (P\_19). In der  $\mu g$  kam es zu einem Anstieg auf 82 % (P\_25) und betrug zum Ende dieser Phase 80 % (P\_39). Dies zeigte gegenüber der ersten hg-Phase einen signifikanten Anstieg (78 vs. 80 %;  $p = 0,046$ ). In der nachfolgenden zweiten hg-Phase nahm die  $S_pO_2$  auf 78 % (P\_45) ab. Zum Ende dieser Phase betrug sie 80 % (P\_55) und zeigte gegenüber der ersten hg-Phase einen signifikant erhöhten Wert (78 vs. 80 %;  $p = 0,025$ ). In der anschließenden zweiten ng-Phase betrug die  $S_pO_2$  81 % (P\_60) und nach dem Flug 80 % (P\_post).

Die  $S_pO_2$  an der Tibia betrug vor dem Flug 64 % (P\_prae). Die  $S_pO_2$  in der ersten ng-Phase vor der Flugparabel betrug 64 % (P\_00). Diese zeigte bis zum Zeitpunkt P\_15 keine Veränderung. Zum Ende der ersten hg-Phase kam es zum leichten Anstieg auf 65 % (P\_19). In der anschließenden  $\mu g$  nahm sie bis zum Ende dieser Phase auf 61 % ab (P\_39). Die zum Zeitpunkt P\_39 bestimmte  $S_pO_2$  zeigte einen signifikant niedrigeren Wert gegenüber der Preflight-Messung (64 vs. 61 %;  $p = 0,018$ ) und gegenüber der ersten hg-Phase (65 vs. 61 %;  $p = 0,033$ ). In der nachfolgenden zweiten hg-Phase kam es zu einem Anstieg der  $S_pO_2$  auf 64 % (P\_55). In der zweiten ng-Phase (P\_60) und der abschließenden Messung nach dem Parabelflug (P\_post) betrug die  $S_pO_2$  65 % und zeigte gegenüber der vorangegangenen  $\mu g$  einen signifikant höheren Wert (61 vs. 65 %;  $p = 0,009$ ). In der anschließenden zweiten ng-Phase nach der Flugparabel betrug die  $S_pO_2$  65 % (P\_60) und zeigte einen signifikant höheren Wert als gegenüber der ersten ng-Phase (64 vs. 65 %;  $p = 0,027$ ).

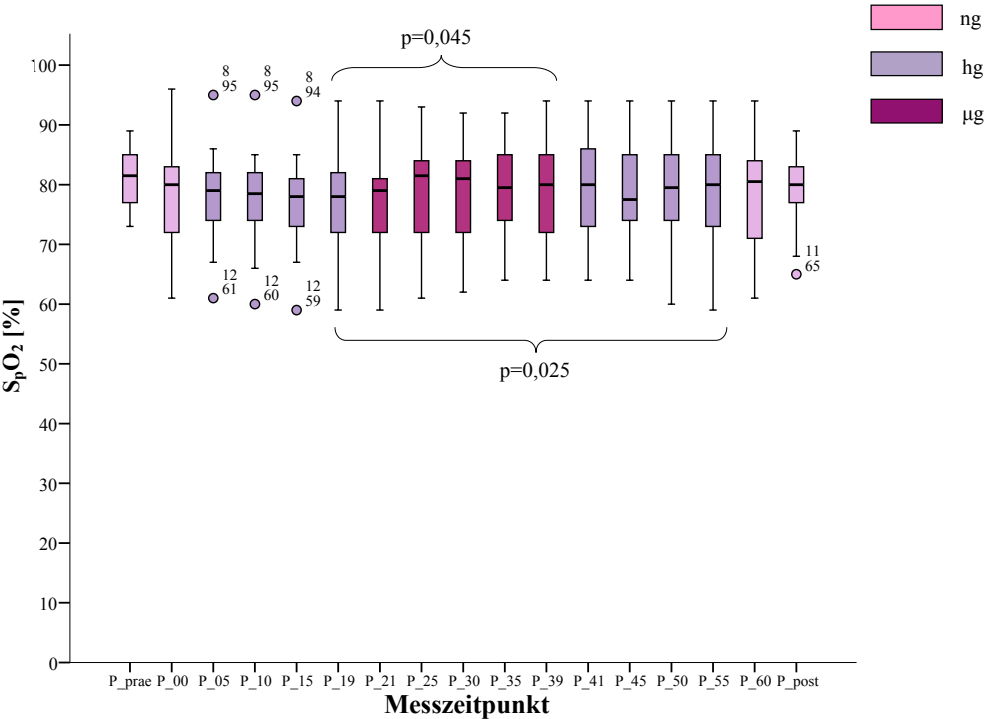


Abbildung 4.23: Postkapilläre Sauerstoffsättigung  $S_pO_2$  [%] an der Stirn (N=14).

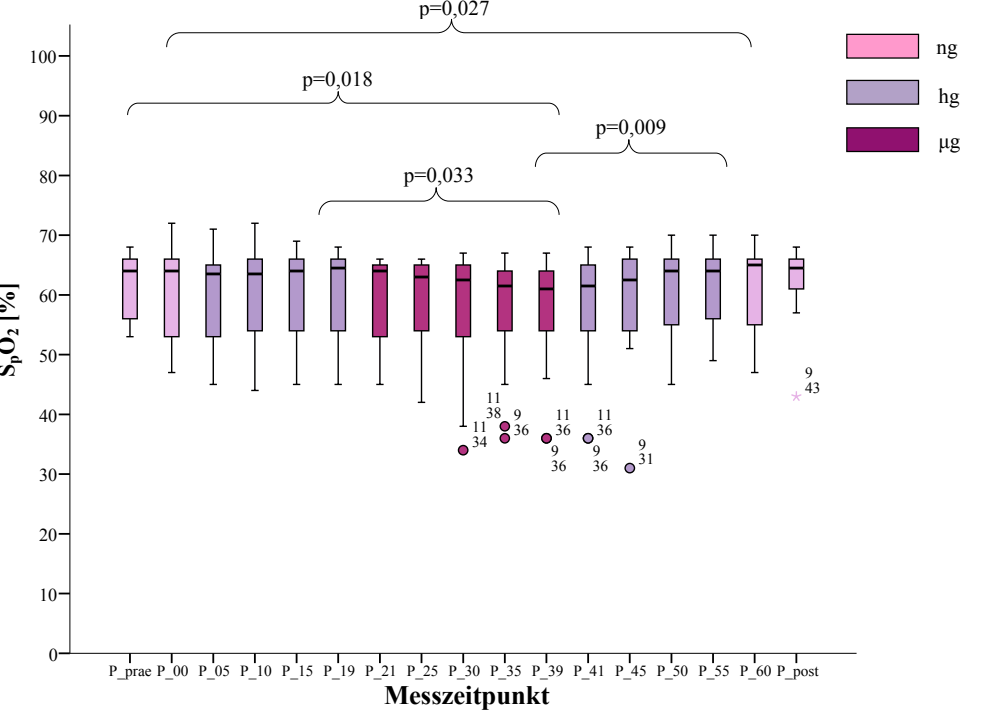


Abbildung 4.24: Postkapilläre Sauerstoffsättigung  $S_pO_2$  [%] an der Tibia (N=14).

### 4.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Zielstellungen dieser Phase der Studie waren, die Änderungen der kutanen Mikrozirkulation durch Bestimmung der rHb, des rBF, der rBFG sowie der  $S_pO_2$  in  $\mu g$  mittels Gewebe-Photospektrometrie zu quantifizieren. In der Zusammenfassung wurden die Messwerte zu den Zeitpunkten P\_00 (ng), P\_39 ( $\mu g$ ) und P\_post (ng) betrachtet.

Die rHb betrug an der Stirn vor dem Flug 61 AU und nahm in  $\mu g$  um 4,9 % auf 64 zu ( $p = 0,807$ ). Nach dem Flug zeigte sich eine rHb von 55 AU, was einer Abnahme von 9,8 % entspricht ( $p = 0,209$ ). Am Schienbein betrug die rHb vor dem Flug 77 AU. Diese nahm in  $\mu g$  auf 65 AU um 15,6 % ab ( $p = 0,010$ ). Nach dem Flug betrug die rHb 63, was einer Abnahme um 18,2 % entspricht ( $p = 0,130$ ).

Der rBF vor dem Flug betrug an der Stirn 189 AU und zeigte sich in  $\mu g$  unverändert. Nach dem Flug betrug der rBF 197 AU und zeigte damit einen um 4,2 % angestiegenen Messwert ( $p = 0,209$ ). Der rBF an der Tibia betrug vor dem Flug 27 AU und nahm in  $\mu g$  um 85 % auf 50 zu ( $p = 0,010$ ). Nach dem Flug betrug der rBF 31, was einer Zunahme um 14,8 % entspricht ( $p = 0,130$ ).

Die rBFG vor dem Flug betrug an der Stirn 36 AU und nahm in  $\mu g$  auf 31 um 20,5 % ab ( $p = 0,433$ ). Nach dem Flug betrug die rBFG 32 AU und zeigte damit eine Abnahme um 11,1 % ( $p = 0,0183$ ). Die rBFG an der Tibia betrug vor dem Flug 13 AU und stieg in  $\mu g$  um 23 % auf 16 AU an ( $p = 0,041$ ). Nach dem Flug betrug die rBFG 13.

Die  $S_pO_2$  betrug an der Stirn vor dem Flug 82 % und nahm in  $\mu g$  auf 80 % um 2,4 % ab ( $p = 0,443$ ). Nach dem Flug betrug die  $S_pO_2$  ebenfalls 80 % ( $p = 0,091$ ). An der Tibia betrug die  $S_pO_2$  vor dem Flug 64 % und nahm in  $\mu g$  auf 61 % um 4,7 % ab ( $p = 0,018$ ). Nach dem Flug betrug die  $S_pO_2$  65 %, was einer Zunahme um 1,6 % entspricht ( $p = 0,345$ ).

In der Zusammenschau der Ergebnisse dieser Phase der Studie fiel auf, dass es deutliche Unterschiede zwischen den Preflight-Messungen (P\_prae) und den Messungen direkt vor der Flugparabel gab (P\_00). Diese wurden als Akklimatisierung an die Umgebungsbedingungen während des Fluges gewertet. Aus diesem Grund sind die Änderungen P\_prae vs. P\_00 sowie die Messwerte in  $\mu g$  und P\_60 im Vergleich zu P\_00 nochmals aufgeführt. Die Erläuterung dieser Überlegung erfolgt in der Diskussion in Kapitel 5.2.

Die rHb betrug an der Stirn vor der Flugparabel 53 AU und war damit 13,1 % geringer als vor dem Flug. In  $\mu\text{g}$  nahm diese um 20,1 % auf 64 AU zu ( $p = 0,002$ ). Nach der Flugparabel zeigte sich eine rHb von 55 AU, was einer Zunahme von 3,8 % entspricht. An der Tibia betrug die rHb vor der Flugparabel 76 AU und war damit 1,3 % geringer als vor dem Flug. Diese nahm in  $\mu\text{g}$  auf 65 AU um 14,5 % ab ( $p = 0,001$ ). Nach der Flugparabel betrug die rHb 70, was einer Abnahme um 7,9 % entspricht.

Der rBF an der Stirn betrug vor der Flugparabel 181 AU und war damit 4,2 % geringer als vor dem gesamten Flug. In  $\mu\text{g}$  nahm der rBF um 4,2 % auf 189 zu ( $p = 0,108$ ). Nach der Flugparabel betrug der rBF 183 AU und war damit 1,1 % höher, als vor der Flugparabel. Der rBF an der Tibia betrug vor der Flugparabel 66 AU und war damit 144 % höher, als vor dem Flug. In  $\mu\text{g}$  nahm der rBF um 24,2 % auf 50 AU ab ( $p = 0,530$ ). Nach der Flugparabel betrug der rBF 81, was einer Zunahme um 22,7 % entspricht.

Die rBFG betrug an der Stirn vor der Flugparabel 30 AU und war damit 16,7 % geringer, als vor dem Flug. In  $\mu\text{g}$  nahm die rBFG um 3,3 % auf 31 AU zu ( $p = 0,635$ ). Nach der Flugparabel betrug die rBFG 31 AU und zeigte damit eine Zunahme um ebenfalls 3,3 %. Die rBFG an der Tibia betrug vor der Flugparabel 14 AU und war damit 1,7 % höher, als vor dem Flug. In  $\mu\text{g}$  nahm diese auf 16 AU um 14,3 % zu ( $p = 0,861$ ). Nach der Flugparabel betrug die rBFG 18 AU, was einer Zunahme um 28,6 % entspricht.

Die  $\text{S}_\text{p}\text{O}_2$  an der Stirn variierte minimal zwischen 80 – 82 %. Die  $\text{S}_\text{p}\text{O}_2$  an der Tibia variierte minimal zwischen 61 – 65 %.

## 5 Diskussion

### 5.1 Änderungen der Gewebeschichtdicken der Haut während simulierter und realer Ultrakurzzeit-Mikrogravitation

Physiologischen Einfluss auf die Änderung der HSD haben die Körperlage, die Tageszeit, das Lebensalter, das Geschlecht sowie der Menstruationszyklus.<sup>82-84</sup> Die Alterung der Haut bewirkt einen Abnahme der HSD und eine Reduktion der Flüssigkeit, Proteine und Kollagen.<sup>85</sup> Des Weiteren nimmt die HSD an den unteren Extremitäten im Laufe des Tagesverlaufes zu.<sup>86</sup> Ebenso können kardiale und renale Erkrankungen zur Änderung der HSD beitragen.<sup>87</sup>

Es ist bekannt, dass die HSD von den Anteilen der Kollagenfasern, der zellulären Substanz und interstitiellen Flüssigkeit abhängt. Dabei beeinflusst die Flüssigkeit die biomechanischen Eigenschaften wie Dehnbarkeit und Elastizität sowie den Turgor. Daneben speichert die Haut ein Großteil der Gesamtkörperflüssigkeit.<sup>88, 89</sup> Das Wasser ist dabei an Hyaluronsäure, Glykosaminoglykanen sowie Proteoglykanen gebunden.<sup>78, 90</sup> Die extrazelluläre Matrix besteht aus über 50 % Flüssigkeit. Davon ist ein Drittel austauschbares Wasser. Proteoglykane, der Hauptbestandteil der extrazellulären Matrix, bindet ein Drittel der interstitiellen Flüssigkeit. Das Hautgewebesvolumen eines 70 kg schweren Mannes kann bis zu 7 l betragen.<sup>91</sup> Die extrazelluläre Matrix nimmt dabei bis zu 70 % des Volumens ein.

Das interstitielle Flüssigkeitsvolumen hängt von kapillären und postkapillären Venendruck sowie dem interstitiellen hydrostatischen Druck ab und wird vom kolloidosmotischen Druck, der Elektrolytkonzentration und der Permeabilität der Gefäße beeinflusst.<sup>71</sup> Eine Zunahme des kapillären hydrostatischen Drucks und Abnahme des kolloidosmotischen Drucks oder einer Zunahme der Permeabilität der Kapillarwand führt zu einer Zunahme der Flüssigkeitsverschiebung aus dem intravasalen in den extravasalen interstitiellen Raum. Das erklärt u.a., warum es bei kardialen oder renalen Erkrankungen zur Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit und somit zur Ausprägung von Ödemen kommen kann.<sup>82</sup>

Die in dieser Studie untersuchte Änderung der HSD als Folge einer Flüssigkeitsverschiebung basiert einerseits auf einer Änderung der Körperlage (Kopftieflage) und somit auf der Änderung des hydrostatischen Druckes, sowie andererseits auf der Änderung der Gravitation (Parabelflug) und somit ebenfalls der Änderung des hydrostatischen Druckes.

Das Ausmaß der HSD-Änderung ist dabei von der Art und Dauer der Lage- bzw. Gravitationsänderung abhängig. Es wird zwischen einer frühen, binnen von Sekunden ablaufenden intravasalen Flüssigkeitsverschiebung (z.B.: Orthostase) und einer späten, binnen von Minuten bis Stunden ablaufenden transkapillären Flüssigkeitsverschiebung unterschieden.<sup>73</sup>

Verschiedene Studien konnten belegen, dass sich die A-Mode-Sonographie mit der Messung der HSD zwischen Hautoberfläche und Knochen zur Untersuchung von Änderungen der intravasalen und interstitiellen Flüssigkeitsvolumina der oberflächlichen Hautschichten während Kopftieflage sowie Mikrogravitation eignet.<sup>72-74, 82, 92-94</sup> Des Weiteren kann durch den Einsatz der B-Mode-Sonographie zusätzliche Differenzierung der Hautschichten in Dermis und Subkutis erfolgen. Diese fand ebenfalls Einsatz in Kipptischstudien zur Quantifizierung von Flüssigkeitsverschiebungen.<sup>82, 92</sup>

Ziele dieser Arbeit waren, die Änderungen der HSD, SDD und SDS als Folge der Flüssigkeitsverschiebung entlang der Körperachse während ultrakurzzeitiger simulierter und realer Mikrogravitation zu untersuchen.

### **5.1.1 Änderungen der Gewebeschichtdicken der Haut während der Kopftieflage**

In vorausgegangenen Studien zur Flüssigkeitsverschiebung in Kopftieflage konnte gezeigt werden, dass es zu einer Zunahme der HSD am Kopf sowie zu einer Abnahme der HSD am Schienbein kommt.<sup>21, 65, 73, 74, 82, 92</sup> In unserer Studie konnten die Änderungen der Schichtdicken der Haut als Folge einer Flüssigkeitsverschiebung durch schnelle Lagewechsel in Tendenzen beobachtet werden.

So zeigten sich an der Stirn in der A-, als auch in der B-Mode-Sonographie keine Änderungen der HSD in Kopftieflage im Vergleich zur 0°-Ausgangslage. Dagegen ist an der Tibia im Vergleich zur 0°-Ausgangslage eine nichtsignifikante Abnahme der HSD in Kopftieflage je nach Methode zwischen 2,4 – 10,3 % beobachtet worden. In der Auswertung der SDD und SDS in der B-Mode-Sonographie war eine Zunahme der SDD um 5,6 % und eine Abnahme der SDS um 8,3 % in Kopftieflage gemessen worden.

Die HSD vor der Kopftieflage an der Stirn mit 4,3 – 4,7 mm und der Tibia mit 3,9 – 4,2 mm stimmen mit den in der Literatur beschriebenen HSD überein.<sup>65, 73</sup> Die HSD in Kopftieflage nahmen in Kirsch seinen Kipptischversuchen (-5°-Kopftieflage vs. 65°-Kopfhochlage, jeweils 120 s) an der Tibia um 2,2 – 4,4 % ab (30 cm oberhalb der Fußsohle), wohingegen die Zunahme

an der Stirn geringer ausfiel.<sup>21, 65, 72, 73</sup> Betrachtet man nur die Ergebnisse der Lageänderungen - 6°-Kopftieflage vs. 65°-Kopfhochlage, so sind die vorliegenden Ergebnisse mit denen von Kirsch vergleichbar.<sup>21, 65, 72-74</sup> Im Vergleich zu Kirschs Versuchen bestehen zwei wesentliche Unterschiede: (1) die Lageänderungen fanden aus -5°-Kopftieflage zu 65°-Kopfhochlage und zurück statt, (2) die Dauer der einzelnen Phasen betrug jeweils 120 s, sowie (3) die Messung an der Tibia erfolgte in 30 cm Höhe. Kirsch konnte ebenfalls in seinen Arbeiten zeigen, dass die Änderungen der HSD an der Tibia annähernd doppelt so hoch waren, wie die Änderungen an der Stirn.<sup>21, 65, 72-74</sup> Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Kirsch erwähnt weiter, dass sich innerhalb der ersten 5 s die kapazitiven Gefäße des Niederdrucksystems des Hautgewebes nach Lageänderungen füllen oder entleeren können.<sup>21, 65, 72-74</sup>

Von besonderem Interesse der vorliegenden Studie war die Beschreibung der SDD und SDS in Kopftieflage. Eichler und Kollegen konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass nach 30 min 30°-Kopftieflage primär die Schichtdicke der Dermis zunahm und die Subkutis abnahm.<sup>92</sup> Dies wurde in Eisenbeiss Studie bestätigt.<sup>82</sup> Eichlers Hypothese ist, dass es infolge der intravasalen Flüssigkeitsumverteilung zur einer Zunahme des Flüssigkeitsvolumen im oberflächlichen horizontalen Plexus kommt und dies die Zunahme der Schichtdicke der Dermis und somit der gesamten HSD.<sup>92</sup> Dies konnte in der vorliegenden Studie auch für kurze Zeitintervalle gezeigt werden. So nahmen in Kopftieflage an der Stirn die Dermis zu und die Subkutis ab.

Hargens et al. fanden in ihren Kipptischuntersuchungen heraus (Wechsel 60°-Kopfhochlage zu 6°-Kopftieflage und zurück), dass beim Lagewechsel aus der 6°-Kopftieflage in die 60°-Kopfhochlage der kutane Blutfluss an der Tibia zunahm, aber es im Gegensatz zum Kopf zu keinen Ödemen kam.<sup>15, 62, 70, 80</sup> Er schloss daraus, dass infolge der Anpassung des Menschen an den aufrechten Gang eine Autoregulation die Ausprägung von Ödemen verringert und somit ein Zunahme der HSD weniger ausgeprägt ist.<sup>15, 62, 70, 80</sup>

Flüssigkeitsverschiebungen mit Änderungen der HSD sind seit Beginn der Raumfahrt bekannt.<sup>5, 61</sup> Buckey führt für die zentrale Flüssigkeitsverschiebung den Wegfall des hydrostatischen Druckgradienten an.<sup>44</sup> Dabei stammt die Flüssigkeit aus Gefäßen und interstitiellem Gewebe.

Clemént unterteilt dabei in eine schnelle und langsame Flüssigkeitsverschiebung, welche durch die Messung der HSD während Kipptischversuchen durch Kirsch bestätigt werden konnte.<sup>2, 21, 65</sup> Kirsch zeigte in seinen Untersuchungen, dass eine Änderung der HSD an der Stirn innerhalb der ersten 5 s nach Lageänderung eintritt und dass es in den nachfolgenden Sekunden zu keiner wesentlichen Änderung der HSD bis zum Ende der Kipptischphase kam.<sup>21, 65</sup> Aus diesem Grund



fürten wir die Messung der HSD nach 10 s, in der zweiten Hälfte der Kipptischphase durch. Aratow et al, Hargens et al sowie Eichler et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass die intravasale Flüssigkeitsverschiebung binnen von Sekunden und die transkapilläre Flüssigkeitsverschiebung binnen von Minuten bis Stunden einsetzt.<sup>15, 62, 92</sup> Es ist in dieser Studie davon auszugehen, dass es sich dabei um schnelle intravasale Flüssigkeitsverschiebungen handelt. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien betrug der Zeitintervall zwischen den einzelnen Körperlagen nur 25 s. Trotz dieses kurzen Intervalls zeigten sich Änderungen der HSD.

Ein wesentlicher Kritikpunkt der vorliegenden Kipptischversuche stellt die Wahl der Kipptischwinkel dar. Die Ergebnisse in simulierter Mikrogravitation im Vergleich zur Normalgravitation sind nur bedingt interpretierbar. So beträgt der gewählte Winkel von 65° einer simulierten Gravitation von 0,83 g. Der Hintergrund war, dass der Kipptischversuch einen Vorversuch für die Untersuchungen während Parabelflügen darstellte. Ein wesentlicher Schwerpunkt des Versuchs war somit auch die Durchführbarkeit der Methode in den Zeitintervallen eines Parabelfluges zu erproben. Dies hatte Einfluss auf die Wahl des Kipptischwinkels. Während einer 90°-Kopfhochlage hätte die Rotationszeit in die -6°-Kopftieflage im Vergleich zur Dauer des Gravitationswechsels während des Parabelfluges annähernd verdoppelt. Ein weiterer wichtiger Grund war, dass während des Parabelfluges die Probanden vorher liegen sollten, so dass in dem Versuch ein Startwinkel von 0°-Horizontallage gewählt worden ist. Um jedoch die Ergebnisse des Versuches mit denen der Literatur vergleichen zu können, wurden die -6°-Kopftief- und 65°-Kopfhochlage als Winkel gewählt.

### **5.1.2 Änderungen der Hautschichtdicke während des Parabelfluges**

Studien zur Untersuchung der HSD, SDD und SDS während Parabelflügen lagen nicht vor.

In der vorliegenden Studie konnte in der A- und B-Mode-Sonographie eine signifikante Zunahme der HSD an der Stirn um 5,3 – 16,2 % in  $\mu\text{g}$  gemessen werden. An der Tibia nahm die HSD im Gegensatz um 10,0 – 13,5 % ab. In der Analyse der einzelnen Gewebeschichten der Haut an der Stirn kam es zu keiner Änderung der SDD und SDS in Mikrogravitation. An der Tibia zeigte sich eine Zunahme der SDD um 5,6 % und eine Abnahme der SDS um 18,2 % in  $\mu\text{g}$ .

Die in dieser Studie gemessenen Änderungen HSD in realer  $\mu\text{g}$  stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen überein und lassen auf eine schnelle Flüssigkeitsumverteilung

schließen. Kirsch et al. untersuchten die Änderungen der HSD während des *DI-Spacelab*-Shuttlefluges.<sup>74</sup> Er fand ebenfalls eine Zunahme der HSD an der Stirn sowie eine Abnahme der HSD an der Tibia in  $\mu\text{g}$ .<sup>74</sup> Moore und Thornton fanden während Shuttleflügen heraus, dass bereits 1 min nach Eintritt in die Mikrogravitation das Beinvolumen um 600 ml abnahm.<sup>64</sup> Bailliart et al. konnte in Untersuchungen zur Reduktion des Beinvolumens beim stehenden Menschen während Parabelflügen mittels Dehnungs-Photoplethysmographie herausfinden, dass es in  $\mu\text{g}$  zu einer Flüssigkeitsabnahme von ca. 225 ml pro Bein kommt.<sup>22</sup> Er beschreibt weiter, dass das Volumen des Unterschenkels in  $\mu\text{g}$  um ca. 1,5 – 3,5 % abnahm.<sup>22</sup>

Die Hypothese, dass anhand der Ergebnisse von Kipptischuntersuchungen die HSD-Zunahme an der Stirn in  $\mu\text{g}$  primär die Dermis beteiligt ist, konnte nicht bestätigt werden. In unseren Messungen zeigte sich eine Änderung der Subkutis. Studien zu einzelnen Hautschichten in Mikrogravitation lagen nicht vor. Es konnte jedoch in den eigenen Untersuchungen der Mikrozirkulation im Rahmen der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass es in Mikrogravitation zu einer deutlicheren Zunahme der rHb in tieferen Hautschichten bis 8 mm kommt und somit die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden können (siehe Kapitel 5.2).

Überraschend zeigte sich während der Parabelflüge die Tatsache, dass die HSD an der Stirn während der Hypergravitationsphasen größer war als gegenüber der Preflight-Messung. Dies kann mit den Umgebungsparametern während des Parabelfluges erklärt werden. So herrscht während des Fluges in der Flugzeugkabine ein Innendruck von ca. 740 mbar, was einem Luftdruck in der Höhe von ca. 8000 ft (über N.N.) entspricht. Gunga et al. konnte in seinen Untersuchungen von 29 männlichen Probanden während 1 Woche Aufenthalt in moderater Höhe von 2315 m, besonders in der Akklimatisierungsphase, zu einer Zunahme der HSD an der Stirn und eine Abnahme der HSD an der Tibia messen.<sup>95, 96</sup> Diese Ergebnisse konnten von Westerterp et al. bestätigt werden.<sup>97</sup> Aus den erlangten Ergebnissen kann die Hypothese aufgestellt werden, dass es schon während des Parabelfluges durch die Akklimatisierung an die Umgebungsbedingungen zu einer Flüssigkeitsumverteilung mit Ausprägung von peripheren Ödemen kommt. Es kann ebenfalls vermutet werden, dass die HSD direkt vor der Flugparabel an der Stirn größer sein könnte. Dies müsste in weiterführenden Studien untersucht werden.

Auffällig in den Messungen war, dass die Differenzen der HSD-Änderungen an der Tibia geringer ausfielen, als an der Stirn. Hargens et al. gelangte zu ähnlichen Ergebnissen während Kipptischversuchen und schloss daraus, dass es sich dabei um die Anpassung des menschlichen

Organismus an den aufrechten Gang handelt.<sup>61</sup> Eine weitere Ursache könnte die vorausgegangene Akklimatisierung an die Umgebungsbedingungen im Flugzeug sein.

### 5.1.3 Vergleich der Ergebnisse zwischen Kopftieflage und Parabelflug

Von besonderem Interesse ist der Vergleich der Kipptischstudie zur Parabelflugstudie. Die Kipptischstudie wurde in Anlehnung an den zeitlichen Ablauf des Parabelflugs entworfen und orientierte sich im Ausmaß der Lageänderungen an bereits durch die Arbeitsgruppe durchgeführten Kipptischuntersuchungen.<sup>21, 63, 65, 72-74, 96</sup>

Es konnte in beiden Studien die Zunahme der HSD in Kopftieflage sowie in Mikrogravitation gezeigt werden. Jedoch zeigten sich nur während des Parabelfluges signifikante Änderungen der HSD zwischen den einzelnen Phasen. Dies kann einerseits an den kompletten Wegfall des hydrostatischen Druckes während des Parabelfluges sowie andererseits an der vor der Mikrogravitation vorherrschenden Hypergravitation während des Parabelfluges erklärt werden. Studien, welche Kipptischversuche und Parabelflüge verglichen haben, lagen nicht vor.

Des Weiteren zeigten sich während des Parabelfluges deutliche Änderungen der Subkutis im Vergleich zur Dermis während der Kopftieflage.

Festzuhalten ist, dass sich das Kurzzeit-Kipptischmodell mit einer 65°-Kopfhochlage für die Darstellung akuter Effekte der Flüssigkeitsverschiebung mit dem aktuellen Versuchsaufbau nur bedingt eignet. Es wäre zu untersuchen, ob mit einer Änderung der Winkel ein vergleichbareres Modell zum Parabelflug etabliert werden könnte und somit ähnlichere Ergebnisse zum Parabelflug gezeigt werden könnten.

### 5.1.4 Vergleich zwischen A- und B-Mode-Sonographie

Es konnte herausgefunden werden, dass mit der A-Mode-Sonographie größere Werte der HSD gemessen wurden (bis zu 0,5 mm), als mit der B-Mode-Sonographie (Summe aus Dermis und Subkutis).

Eichler et al. fanden in ihren Studien zur Kopftieflage ähnliche Ergebnisse und weisen darauf hin, dass dieser Unterschied zwischen beiden Methoden noch nicht eindeutig erklärt werden könne. So betrug in ihren Versuchen die ermittelte Differenz zwischen beiden Messmethoden im Mittel 0,48 mm.<sup>92</sup> Die größte Differenz beider Methoden bestand allerdings in der Kopftieflage. Die Differenz zwischen beiden Methoden betrug in unserer Kipptischstudie an der Stirn bis 0,5 mm und an der Tibia bis 0,6 mm (Messpunkt P1 bei Verdacht auf Fehlmessung an der Tibia mit

A-Mode-Sonographie nicht betrachtet). Des Weiteren weisen Eichler und Kollegen darauf hin, dass in der B-Mode-Sonographie aufgrund der Impedanzänderung zwischen Sonde und Hautoberfläche die Epidermis nicht aufgenommen werden kann. Aufgrund der Stärke der Epidermis von ca. 50  $\mu\text{m}$  an der Stirn ist diese eher zu vernachlässigen und kann nicht Grund der Differenz sein.<sup>92</sup>

Ein anderer Erklärungsansatz besteht in der Durchführung der Untersuchung. Während die A-Mode-Sonographiesonde auf der Hautoberfläche fixiert wurde, musste die B-Mode-Sonde mit einer manuellen Vorschubbewegung bedient werden. Dabei wurde unwillkürlich Druck auf die Haut ausgeübt. Des Weiteren handelt es sich beim Design der 2D-Sonde um einen abgeschnittenen Konus, welche eine weitaus geringer Fläche und damit höheren Druck auf das Gewebe ausübt, als die zylinderförmige 1D-Sonde.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die Messungen mittels A-Mode-Sonographie den bisherigen publizierten Ergebnissen am nächsten kommen und damit nach wie vor den Standard zur Quantifizierung von Änderungen von Gewebeschichtdicken der Haut darstellt. Die B-Mode-Sonographie ist aufgrund ihrer Handhabung nur bedingt in realer  $\mu\text{g}$  einsetzbar.

### 5.1.5 Limitationen

Die Zuverlässigkeit der A-Mode-Sonographie und die Durchführbarkeit der B-Mode-Sonographie in realer Mikrogravitation stellte in dieser Studie eine große methodische Herausforderung für unsere Arbeitsgruppe dar.

Bei der A-Mode-Sonographie wurde eine Messausfallquote von bis zu 95 % pro Proband in  $\mu\text{g}$  festgestellt. Besonders der Gravitationswechsel während des Parabelfluges führte bei der A-Mode-Sonographie zu nicht erklärbaren Messausfällen. Aus diesem Grund musste auf die Anwendung während der PFS-I-b verzichtet werden. Das verwendete Messsystem wurde im Vorfeld der Versuch noch nie in realer Mikrogravitation eingesetzt.

Die B-Mode-Sonographie ist aufgrund ihrer Handhabung in den wechselnden Gravitationsbedingungen unpraktikabel. Besonders die Koordination in hg und  $\mu\text{g}$  war schwierig (Sondenvorschub und –anpressdruck) und führte zu vielen Artefakten in der Aufzeichnung der Gewebeschichtdicken. Das Problem konnte durch die Weiterentwicklung der Software zur Auswertung eingegrenzt werden. Nicht desto trotz stellen aber die Abweichungen der

Messergebnisse der B-Mode- zur A-Mode-Sonographie einen entscheidenden Kritikpunkt dieser Methode dar.

### **5.1.6 Schlussfolgerung**

Mit den Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass ultrakurzzeitige Lage- und Gravitationswechsel zu Änderungen der Gewebeschichtdicken der Haut an der Stirn und der Tibia führen. Damit konnte die Hypothese einer kopfwärtsgerichteten Flüssigkeitsumverteilung entlang der Körperachse bestätigt und quantitativ erfasst werden. Das in dieser Studie verwendete Kipptisch-Modell konnte diese Effekte nur in Tendenzen abbilden.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich die A- und B-Mode-Sonographie zu Untersuchungen der Gewebeschichtdicken während Kopftieflage eignet. Die Zuverlässigkeit der A-Mode-Sonographie und die Durchführbarkeit der B-Mode-Sonographie in realer Mikrogravitation stellen jedoch Einschränkungen der Methode dar.

## **5.2 Kutane Mikrozirkulation in realer Mikrogravitation**

Die mikrovaskuläre Durchblutung der Haut wird durch ein komplexes Zusammenspiel neurogener Reflexe des sympathischen Nervensystems (noradrenerge Vasokonstriktion, cholinerge Vasodilatation) sowie durch lokale Mechanismen (veno-arterieller Reflex, myogene Autoregulation) reguliert. Des Weiteren kann die kutane Durchblutung durch Bewegung, Umgebungsbedingungen, Orthostase, Dehydration, Hormone, Alter, Geschlecht, zirkadianer Rhythmus physische und psychische Aktivität sowie pathologischen Veränderungen von Blutgefäßen (arterieller Verschlusskrankheiten, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz) und Herzinsuffizienz beeinflusst werden.<sup>98-106</sup> Die kutane Mikrozirkulation unterliegt vasomotorisch bedingten Schwankungen, welche eine Frequenz von 6 – 10 min<sup>-1</sup> hat. Ursächlich ist die vasomotorische Aktivität der aufsteigenden Arteriolen. Die vasomotorischen Wellen sind zu 60% synchron. Bernardi et al. konnten zeigen, dass die aufsteigenden Arteriolen zusätzlich zentral sympathisch autonom reguliert werden können.<sup>107</sup>

Der neurogene Reflex des sympathischen Nervensystems wird über die arteriellen und kardiopulmonalen Barorezeptoren vermittelt.<sup>108</sup> Verändert werden diese Reflexe durch akute und kurzzeitige Modifikatoren (Bewegung, Orthostase, Hydratation) und chronische langzeitige Modifikatoren (Menstruation, Hormone, Ausdauertraining, Akklimatisierung, Alter,

Erkrankungen).<sup>98</sup> Die Gravitationswechsel während des Parabelfluges stellen eine akute und kurzzeitige Modifikation dar. Die Orthostase ist in diesem Kontext am häufigsten untersucht worden.<sup>98</sup> Während des aufrechten Gangs (Orthostase) führen die Aktivierung des arteriellen Baroreflexes zu einer Steigerung der Herzfrequenz und einer Zunahme der peripheren Vasokonstriktion, um den Perfusionsdruck des Gehirns entgegen der Gravitation aufrechtzuerhalten. Die periphere Vasokonstriktion bei Orthostase ist gut belegt und in der Abnahme des Blutflusses in den Hautgefäßen, der Muskulatur, der Splanchnikus- und Nierengefäßen hinreichend untersucht worden.<sup>28</sup> Neben den zentralen Regulationsmechanismen unterliegt der Vasotonus der Hautgefäße zusätzlich einer myogenen Autoregulation und dem veno-arteriellen Reflex.<sup>109-111</sup> Dieser beschreibt die Zunahme des vaskulären Widerstandes bei Anstieg des lokalen Druckes in den Venolen und Arteriolen. Die kutane Vasokonstriktion als Reaktion auf die Orthostase variiert entlang der Körperachse. So führt die Orthostase an den unteren Extremitäten zu einer Vasokonstriktion und in der oberen Körperhälfte zu keiner Reaktion.<sup>28, 62, 70</sup> Verantwortlich hierfür sind lokale Mechanismen, welche auf den gravitationsbedingten intravasalen Druckgradienten reagieren und den Baroreflex als Reflexantwort zur Vasokonstriktion ergänzen.

Betrachtet man die Kombination der zentralen und lokalen Effekte, so antagonisieren sich diese Effekte oberhalb der Herzebene. Im Gegensatz zeigt sich unterhalb der Herzebene eine Agonisierung beider Effekte. Die Fähigkeit der Anpassung an den aufrechten Gang scheint beim Menschen nach Raumflügen herabgesetzt zu sein und führt zu einer orthostatischen Intoleranz.<sup>112</sup>

Der Einfluss wechselnder Gravitationsbedingungen auf die kutane Mikrozirkulation ist in wenigen Studien untersucht worden. Diese nachfolgend aufgeführten Studien beinhalten vornehmlich Untersuchungen des kutanen Blutflusses in simulierter Mikrogravitation. Studien zur kutanen Mikrozirkulation in realer Mikrogravitation lagen nicht vor.

Stout et al schreibt, dass während simulierte Mikrogravitation die kutane Mikrozirkulation primär über den Baroreflex durch Druckänderung am Karotissinus aufgrund der hydrostatischen Wirkung vermittelt wird.<sup>113</sup> Dieser Effekt wird um den veno-arteriellen Reflex sowie die myogene Autoregulation ergänzt. In einer 24 h andauernden  $-6^\circ$ -Kopftieflage konnte Stout ebenfalls zeigen, dass in der Akklimatisierungsphase zu Unterschieden in der Durchblutung der Haut zwischen dem Kopf (Wange oberhalb des Jochbogens) und der Tibia kam.<sup>113</sup> So zeigte sich sowohl am Kopf, als auch an der Tibia eine Zunahme des Blutfluss in Kopftieflage innerhalb der

1-12 h, bevor anschließend der Blutfluss wieder abnahm.<sup>113</sup> Breit et al. fanden während Kipptischversuchen ähnliche Ergebnisse.<sup>28, 81</sup> So konnte er ebenfalls eine Zunahme des lokalen mikrovaskulären Blutflusses an den Beinen in Kopftieflage nachweisen. Dagegen blieb der kutane Blutfluss am Nacken weitestgehend unverändert.<sup>28</sup> Erklärt werden diese paradoxe Ergebnisse mit dem von Kellog et al. beschriebenen positiven Zusammenhang aus der steigenden Belastung arterieller und kardiopulmonaler Barorezeptoren mit einhergehender peripheren Vasodilatation.<sup>114</sup> So führt die in Kopftieflage steigende Belastung der Barorezeptoren zur peripheren Vasodilatation mit Zunahme der kutanen mikrovaskulären Perfusion an den Beinen.<sup>114</sup>

Hargens Arbeitsgruppe fand heraus, dass es bei Kopftieflage (60°-Kopfhochlage vs. -6°-Kopftieflage) es zu einer Zunahme des rBF am Kopf kommt und sich Gesichtsoedeme bildeten.<sup>29</sup> Dies konnte durch Messungen des Blutflusses der A. cerebri media während Parabelflügen durch Bondar bestätigt werden.<sup>66, 69</sup> Er fand heraus, dass es in Mikrogravitation zu einem Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit der A. cerebri media um 25% kam. Diese reduzierte sich ca. 5-10 s nach Eintritt in Mikrogravitation auf den Ausgangswert.<sup>66, 69</sup> In Kopfhochlage zeigte Hargens, dass dies zu einer Zunahme des rBF an den Beinen aber zu keiner Ausbildung von Fußödemem führt.<sup>61, 62, 70, 80</sup> Daraus schloss er, dass kutane Gefäße des Fußes im Gegensatz zum Kopf einer stärkeren Autoregulation unterliegen und die Ausbildung von Ödemen beim aufrechten Gang verhindern.<sup>61, 62, 70, 80</sup> Aratow et al. bestätigte dies und konnte zeigen, dass die kutanen mikrovaskulären Effekte an der Tibia während Kipptischuntersuchungen weniger ausgeprägt sind als an der Stirn.<sup>62, 80</sup>

Die vorliegende Studie untersuchte die kutane Mikrozirkulation an der Stirn und der Tibia unter wechselnden Gravitationsbedingungen während des Parabelfluges. Schwerpunkte der Studie waren die Anpassungen der Mikrozirkulation an die reale Mikrogravitation zu untersuchen und die Flüssigkeitsverschiebung zu quantifizieren.

### 5.2.1 Einfluss der Umgebungsbedingungen auf die kutane Mikrozirkulation

In den Ergebnissen war aufgefallen, dass sich die Messdaten der Preflight-Messung vor dem Parabelflug (P\_prae) von denen während des Fluges direkt vor der Flugparabel (P\_00) deutlich unterscheiden (siehe Kapitel 4.3.8). So nahm die rHb an beiden Messpunkten ab (Stirn: 61 vs. 53 AU; -13,1 %, Tibia: 77 vs 76 AU; -1,4 %), die rBF an der Stirn ab (189 vs. 181 AU; -4,2 %) und der Tibia deutlich zu (27 vs 66 AU; +144 %) und die rBFG an der Stirn ab (36 vs. 30 AU; -16,7 %) und der Tibia leicht zu (13 vs. 14 AU; +1,7 %). Als Gründe für die Akklimatisierung müssen die hypobare (ca. 740 mbar) und hypotherme (ca. 19,3 °C) Messumgebung im Flugzeug während des Parabelfluges sowie die geänderte Messzeit (Nachmittag vs. Vormittag) gegenüber der Preflight-Messung genannt werden.

Über die kutane Durchblutung in einer hypobaren Umgebung ist bisher wenig bekannt. In Studien konnte gezeigt werden, dass es bei Aufenthalt in der Höhe zur Ausprägung von Orbitalödemen und peripheren Ödemen sowie zum Anstieg der kapillären Permeabilität der Haut kommen kann.<sup>95, 96, 115</sup> Bauer et al. fanden heraus, dass bei einem schnellen Flug in eine Höhe von 3196 m der Blutfluss im Oberschenkel zunimmt.<sup>116</sup> Das kann durch den Anstieg des rBF an der Tibia in unseren Ergebnissen bestätigt werden.

Als ein Grund für den Abfall der rHb, des rBF und der rBFG an Bord des A300 *Zero-G* kann auch die leicht kühle Umgebungstemperatur verantwortlich sein. Es ist bekannt, dass es in einer kühlen Umgebung zu einer peripheren Vasokonstriktion und damit Minderdurchblutung der Haut kommt.<sup>98, 117, 118</sup>

Es ist ebenfalls bekannt, dass der zirkadiane Rhythmus Einfluss auf den Blutfluss im Hautgewebe hat. Smolander et al. fanden während einer 24 h andauernden Kopftieflage heraus, dass sich der kutane Blutfluss an den peripheren Akren an der Hand und den Fingern mit der zirkadianen Rhythmik der Körperkerntemperatur ändert, nicht aber an der Stirn.<sup>119</sup>

Es erschien sinnvoll, sich in der weiteren Diskussion und Interpretation der Messergebnisse auf die P\_00 Messdaten zu beziehen. Der Einfluss der Umgebungsbedingungen an Bord des A300 *Zero-G* sowie die zirkadiane Rhythmik auf die kutane Mikrozirkulation sollte Gegenstand weiterer Studien sein, um die Effekte der Akklimatisierung von denen der Gravitationswechsel besser abgrenzen zu können.



## 5.2.2 Relative Hämoglobinmenge

Studien zur Untersuchung der rHb der mikrovaskulären Durchblutung der Haut in simulierter und realer Mikrogravitation lagen nicht vor. Hier suchte die Arbeit nach eigenen Ergebnissen.

In der vorliegenden Studie konnte eine Zunahme der rHb an der Stirn um 4,9 % (um 20,1 % auf P\_00 bezogen) sowie eine Abnahme an der Tibia um 15,6 % (um 14,5 % auf P\_00 bezogen) bestimmt werden. Mit diesem gegensätzlichen Verhalten konnte die Hypothese einer Flüssigkeitsumverteilung von den unteren Extremitäten zum Kopf in der Mikrogravitation bestätigt werden.<sup>21, 65</sup>

Überraschend ist dabei die zeitliche Dynamik. So konnte nachgewiesen werden, dass die Umverteilung unmittelbar nach Änderung der Gravitation einsetzt. Kirsch konnte bereits nach 5 s -6°-Kopftieflage Änderungen der HSD messen.<sup>65, 73, 74</sup> In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die rHb sich unmittelbar nach dem Gravitationswechsel ändert und somit die Flüssigkeitsverschiebung einsetzt.

Es ist darauf hinzuweisen, dass es in der ersten hg-Phase zu einer signifikanten Zunahme der rHb an der Tibia kam. An der Stirn kann eine leichte Abnahme der rHb vermutet werden. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf die zentrale und lokale Regulation des kutanen Blutflusses zurückzuführen. Durch die Abnahme des Druckes an den arteriellen und kardiopulmonalen Barorezeptoren der oberen Körperhälfte kann eine zentral vermittelte Vasodilatation an der Stirn angenommen werden. Dies kann durch die Interpretation der Messungen des mikrovaskulären Blutflusses an beiden Messpunkten bestätigt werden. So nahm der rBF in der hg-Phase an der Tibia kontinuierlich zu, wohingegen an der Stirn dieser nach initialer Abnahme zum Ende der Phase zunahm. Dieser Effekt beruht am ehesten auf der Sicherung der zerebralen Perfusion während der Orthostase und ließe sich mit den in der Literatur beschriebenen zentralen und lokalen antagonistischen und agonisierenden Regulationsmechanismen der Mikrozirkulation in Abhängigkeit von der Gravitation erklären.<sup>28, 80, 81, 109-111, 114</sup> Die Wirkung dieser Regelkreise kann in der anschließenden  $\mu$ g ebenfalls bestätigt werden. So nahm an der Stirn die rHb in dieser Phase zu, jedoch nahm der Blutfluss nach initialem Anstieg wieder ab.

Dieser Effekt könnte durch die kopfwärts gerichtete Flüssigkeitsumverteilung mit Zunahme des Druckes an den arteriellen und kardiopulmonalen Barorezeptoren und der einhergehenden zentral vermittelten Vasodilatation an der Stirn erklärt werden. Ein weiterer Erklärungsansatz könnte ein weniger ausgeprägter lokaler veno-arterieller Reflex sein. Es ist jedoch ebenfalls

darauf hinzuweisen, dass auch ein venöses Pooling an der Stirn zu einer Abnahme des Blutflusses führen könnte. Untersuchungen zu den genannten Hypothesen sind nicht bekannt.

Des Weiteren sind Ergebnisse mit den bisherigen Erkenntnissen über die Ausprägung von Gesichtsoedemen während des Raumfluges, bedingt durch die Flüssigkeitsverschiebung, vereinbar. Mit der Differenzierung einer intravasalen und transkapillären Flüssigkeitsverschiebung sind diese Ergebnisse am ehesten auf eine intravasale Flüssigkeitsumverteilung zurückzuführen.<sup>64, 75</sup>

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass die  $\mu g$  zu einer Zunahme der rHb an der Stirn und einer Abnahme an der Tibia führt. Die zeitliche Dynamik der Änderungen, insbesondere der vorausgegangenen und nachfolgenden hg-Phase, lassen neue Einblicke in die Regulation der mikrovaskulären Durchblutung während Gravitationsänderungen zu.

### **5.2.3 Relativer Blutfluss und relative Blutflussgeschwindigkeit**

Der rBF ist in der Literatur der am häufigsten untersuchte Parameter der mikrovaskulären Durchblutung der Haut (siehe Kapitel 5.2). Bisherige Studien wurden allerdings ausschließlich in simulierter  $\mu g$  durchgeführt, so dass diese Arbeit nach eigenen Ergebnissen suchte.

In  $\mu g$  kam es an der Stirn im Vergleich zur Preflight-Messung zu keiner Änderung des rBF, aber im Vergleich zum Zeitpunkt P\_00 kam es zu einem Anstieg um 4,2 %. An der Tibia zeigte sich in  $\mu g$  im Vergleich zur Preflight-Messung ein Anstieg des rBF um 50 %, aber im Vergleich zur Messung zum Zeitpunkt P\_00 ein Abfall um 24,2 %. Anhand der Ergebnisse wird die Komplexität der Interpretation der Messergebnisse in  $\mu g$  deutlich (siehe Kapitel 5.2.1). Bezogen auf die Akklimatisierung (P\_00) konnte in  $\mu g$  ein Anstieg des rBF an der Stirn und ein Abfall an der Tibia verzeichnet werden.

Wesentlicher äußerer Reiz, welcher Änderungen des rBF und der rBFG herbeiführt, ist die wechselnde Gravitation mit der Änderung des hydrostatischen Drucks. Es kann davon ausgegangen werden, dass die hg-Phasen und die  $\mu g$  die kardiopulmonalen Barorezeptoren aktiviert und deaktiviert. So kommt es in hg zur Abnahme und in  $\mu g$  zur Zunahme der Aktivität. Von besonderem Interesse sind dabei die Änderungen in  $\mu g$ . In Kipptischversuchen konnten Stout et al. und Breit et al. eine Zunahme des rBF an Stirn und Tibia in Kopftieflage verzeichnen.<sup>28, 81, 113</sup> Im vorliegenden Versuch zeigte sich allerdings an der Tibia ein gegensätzliches Verhalten mit Abnahme des rBF. Dies könnte zwei Ursachen haben. In Versuchen von Stout et al. und Breit et al. wurden die Messwerte erst Minuten (1 – 30 min) nach

Lagewechsel bestimmt.<sup>28, 81, 113</sup> Die Autoren machten in ihren Studien keine Aussagen darüber, wie sich der rBF innerhalb der ersten 30 s nach Lagewechsel verhalten hat. Es ist somit nicht auszuschließen, dass es auch in realer Mikrogravitation zu einer Zunahme des kutanen Blutflusses an der Tibia kommen kann. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass die der Mikrogravitation vorausgegangene Hypergravitation einen Einfluss auf die Adaptionsmechanismen in der nachfolgenden Mikrogravitation hat und somit sich die Reflexantworten aus beiden Gravitationsphasen gegenseitig beeinflussen können.<sup>81</sup> So wird in dieser Phase, durch die in Richtung untere Extremitäten wirkende Radialkraft (oder Zentrifugalkraft), intravasale Flüssigkeit umverteilt.

Des Weiteren lässt sich aus den Ergebnissen erkennen, dass der rBF an der Tibia einer größeren Veränderung unterlag, als dies an der Stirn der Fall war. Die Ergebnisse decken sich jedoch mit den in Kipptischstudien von Stout et al. und Breit et al. gemessenen Werten, wo der kutane Blutfluss am Kopf im Gegensatz zu den unteren Extremitäten nur um 25% variierte.<sup>28, 81</sup> Diese sind vornehmlich auf die Anpassung des Kreislaufsystems an den aufrechten Gang zurückzuführen.<sup>120</sup> Breit et al. konnten dies während Kipptischversuchen nachweisen. So variierte der kutane Blutfluss an den Beinen um das 5-fache, wohingegen am Nacken nur Variationen von maximal 25% gemessen wurden. Er vermutet, dass die Variationen mit den Entfernungen der Messpunkte zur Herzebene und den damit verbundenen unterschiedlichen Regulationsmechanismen zusammenhängen. Zum Beispiel beträgt bei einem 180 cm großen aufrecht stehenden Menschen der örtliche intravasale Blutdruck an den unteren Extremitäten 180 - 200 mmHg und am nur Kopf 60 mmHg. Diese Differenzen lassen unterschiedliche lokale Anpassungsmechanismen, über die Körperachse verteilt, vermuten.<sup>28, 81</sup> Smith und Ebert fanden heraus, dass der Ruhemuskeltonus der Blutgefäße an den unteren Extremitäten höher ist als am Kopf.<sup>120</sup> Unterstützt werden diese Ergebnisse durch Cooper, welcher im Gegensatz zu den oberen Extremitäten an den unteren Extremitäten eine Zunahme der glatten longitudinalen Muskulatur der Venen beschreibt.<sup>121</sup> Die beschriebene Variationsbreite der Blutflussmessungen an den unteren Extremitäten konnte in unseren Untersuchungen bestätigt werden. An den unteren Extremitäten nahm der Blutfluss um bis das 10-fache zu, wohingegen am Kopf Veränderungen um das 3-fache gemessen worden sind.

Des Weiteren zeigen die Messungen unterschiedliche Verläufe in den hg-Phasen. So nahm in der zweiten hg-Phase der Blutfluss mehr zu, als in der ersten hg-Phase. Jedoch nahm dieser aber im Vergleich zum kontinuierlich steigenden Blutfluss in der ersten hg-Phase wieder ab. Die Betrachtung dieser Ergebnisse lassen auf eine komplexe Regulierung der Hautdurchblutung

durch zentrale und lokale Mechanismen schließen, auf welchen der initiale Gravitationswechsel (1 g vs. 1,8 g und 0 g vs. 1,8 g) einen entscheidenden Einfluss hat. Hier können die einzelnen Anpassungsmechanismen nur hypothetisch erwähnt, jedoch nicht bewiesen werden.

Die rBFG der Haut wurde bisher in nur wenigen klinischen Studien, insbesondere zur Evaluierung der Hautdurchblutung nach Graft-Entnahmen für Bypass-Operationen, zur Beurteilung der Minderdurchblutung von Hautgewebe bei Gefäßerkrankungen sowie Diabetes mellitus beschrieben.<sup>122-124</sup> Untersuchungen der kutanen Blutflussgeschwindigkeit im humanphysiologischen Kontext lagen nicht vor. Somit stellt die vorliegende Arbeit erste Ergebnisse auf diesem Gebiet dar.

In  $\mu\text{g}$  kam es an der Stirn im Vergleich zur Preflight-Messung zu einem Abfall des rBFG um 20,5 %, aber im Vergleich zum Zeitpunkt P\_00 kam es zu einem Anstieg um 3,3 %. An der Tibia zeigte sich in  $\mu\text{g}$  im Vergleich zur Preflight-Messung ein Anstieg um 23 % und im Vergleich zur Messung zum Zeitpunkt P\_00 ebenfalls ein Anstieg um 14,3 %.

Der dynamische Verlauf der rBFG ist mit dem des rBF vergleichbar. Aus diesem Grund kann von einem Zusammenhang von Blutfluss und Blutflussgeschwindigkeit ausgegangen werden.

Da nur wenige Studien zu den komplexen Regulationsmechanismen des kutanen Blutflusses und der Blutflussgeschwindigkeit während wechselnder Gravitationsbedingungen vorliegen, konnte ein Großteil der Ergebnisse nur hypothetisch diskutiert werden. Die Beweisführung der Hypothesen sollte in weiteren Studien erfolgen.

Aus den Ergebnissen des rBF und der rHb lässt sich ableiten, dass die Zu- und Abnahme der rHb mit einer synchronen Zu- und Abnahme des rBF einhergeht.

#### **5.2.4 Postkapilläre Sauerstoffsättigung**

Die postkapilläre Sauerstoffsättigung wurde bisher nicht in realer  $\mu\text{g}$  untersucht.

In  $\mu\text{g}$  kam es an der Stirn im Vergleich zur Preflight-Messung zu einem Abfall der  $S_pO_2$  um 2,4 %. Im Vergleich zum Zeitpunkt P\_00 kam es in  $\mu\text{g}$  zu keiner Änderung der Sättigung. An der Tibia zeigte sich in  $\mu\text{g}$  im Vergleich zur Preflight-Messung eine Abnahme um 4,7 %. Im Vergleich zur Messung zum Zeitpunkt P\_00 betrug der Abfall ebenfalls 4,7 %. Es konnte gezeigt werden, dass es an der Stirn zu keiner Änderung der  $S_pO_2$  und an der Tibia zu einem leichten Abfall der  $S_pO_2$  kam.

Bezemer et al. fanden in Kipptischuntersuchungen heraus, dass es bei einer Bewegung aus einer 0°-Horizontallage in den aufrechten Stand zu einer Abnahme der Sättigung am Unterarm, nicht aber an der Hand kam.<sup>125, 126</sup> Er schloss daraus, dass die Sättigung am Unterarm die Veränderungen der Hämodynamik mit reduziertem Schlagvolumen widerspiegeln, dagegen an der Hand nicht. Dies konnte in Untersuchungen von Soller et al. in LBNP-Untersuchungen bestätigt werden.<sup>127, 128</sup> Beide Autoren wiesen daraufhin, dass die Änderungen der Sättigung durch das Messgerät und die Messtiefe (Autoren verwendeten eine Messtiefe bis 3 mm) die Messung beeinflussen können. In der vorliegenden Arbeit wurde die SpO<sub>2</sub> bis in eine Messtiefe von 8 mm erfasst. Beide Autoren schlossen aber aus ihren Ergebnissen, dass der Unterarm sensitiver auf hämodynamische Änderungen reagiert, als der Daumenballen. Bezemer weist in seinen Ausführungen daraufhin, dass der Änderung der Sauerstoffsättigung eine größere Bedeutung in der Interpretation der hämodynamischen Effekte zukommt, als die Messung der absoluten Sättigung.

Mit den vorliegenden Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die deutlichen Änderungen der mikrovaskulären Durchblutung in  $\mu\text{g}$  wenig Einfluss auf die postkapilläre Sauerstoffsättigung bis in 8 mm Tiefe an Stirn und Tibia haben. Weitere Untersuchungen sollten in geringerer Tiefe und an verschiedenen Körperregionen erfolgen.

### 5.2.5 Limitationen

Die quantitative und qualitative Bestimmung der kutanen Mikrozirkulation ist mit der Laser-Doppler-Spektroskopie möglich und wird in verschiedenen Bereichen der Medizin eingesetzt. Jedoch fehlen aufgrund der relativen Messwerte verlässliche Standardwerte, welche in Messserien belegt worden sind. Weiterhin unterliegen Durchblutungsmessungen hohen intraindividuellen und interindividuellen Schwankungen. Damit gestaltet sich die Interpretation der Messwerte meist schwierig.

Die interindividuelle Streuung der Blutflusswerte wird vor allem mit der personenspezifischen Vaskularisation des Messareals, Abweichungen in der Lokalisation der Messsonde sowie den individuellen psychischen und körperlichen Zustand der Probanden begründet.<sup>102, 105, 106</sup> Ghazanfari et al. beschreiben in ihren Studien eine interindividuelle Streuung des mittleren Blutflusses von 32 – 37 % über alle Messtiefen.<sup>102</sup> Die hohe interindividuelle Streuung der Messwerte konnte auch in der vorliegenden Studie anhand der weit auseinanderweichenden Minima und Maxima gezeigt werden. Des Weiteren konnte Ghazanfari et al. mit der in dieser Studien benutzten Messtechnologie eine intraindividuelle Blutflussvariabilität ca. 5%

nachweisen.<sup>102</sup> Dies setzte aber eine selektive Probandenauswahl voraus, welche in der vorliegenden Studie nicht möglich war. Agner et al. sowie Tenland et al. beschreiben eine intraindividuelle Blutflussvariabilität von bis zu 25%.<sup>105, 129</sup> Diese hohe Streuung konnte in ausgewählten Einzelfallauswertungen nicht gesehen werden, zumal die von Agner et al. und Tenland et al. benutzte Messtechnologie die der 1. Generation war, mit der Weiterentwicklung der Messtechnologie aber eine verringerte Streuung zu erwarten ist. Vergleichsstudien dazu lagen nicht vor.

Bezüglich des Alters der Probanden muss nachträglich darauf verwiesen werden, das in vorausgegangen Studien gezeigt werden konnte, dass die zentral vermittelte Durchblutungsregulation bei älteren Menschen (65 – 85 Jahre) gegenüber jungen Menschen (18 – 30 Jahre) um bis zu 25 % herabgesetzt ist. Diese in dieser Studie untersuchten Probanden hatten im Durchschnitt ein Alter von 41 Jahren. Das Maximum betrug 64 Jahre.<sup>99, 100</sup> Von einer altersentsprechenden veränderten Mikrozirkulation ist in den Ergebnissen auszugehen.

### **5.2.6 Schlussfolgerung**

Aufgrund der ermittelten Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass es in der Mikrogravitation zu einer kopfwärtsgerichteten intravasalen Flüssigkeitsumverteilung mit Zunahme der rHb an der Stirn kam. Ursächlich hierfür ist der Wegfall des hydrostatischen Druckes im Herz-Kreislaufsystem. Die Untersuchungen des Blutflusses sowie der Blutflussgeschwindigkeit konnten zeigen, dass diese komplexen lokalen und zentralen Regulationsmechanismen unterliegen. Die Studie lässt jedoch vermuten, dass die zentralen und lokalen Regulationsmechanismen der Mikrozirkulation einen weitaus größeren Einfluss auf die Flüssigkeitsumverteilung in Mikrogravitation während des Parabelfluges haben, als diese bisher in der Literatur angenommen werden. Des Weiteren lassen die Ergebnisse vermuten, dass die Akklimatisierung an die Umgebungsbedingungen während des Parabelfluges sowie die hg-Phasen einen entscheidenden Einfluss auf die Regulation der mikrovaskulären Durchblutung der Haut in der Mikrogravitation während des Parabelfluges haben. Die angewendeten Messverfahren der Laser-Doppler-Spektroskopie sowie der Gewebespektrometrie sind in der Lage, Veränderungen der kutanen Mikrozirkulation und postkapillären Sauerstoffsättigung unter wechselnden Gravitationsbedingungen zu detektieren.

### 5.3 Generelle Kritikpunkte der Studie

Humanphysiologische Forschung in realen Mikrogravitationsbedingungen stellen besondere Anforderungen an die Studienmethodik und –durchführung. Die vorliegende Studie war die erste Studie während Parabelflügen. Aufgrund der während der Untersuchungen gesammelten wissenschaftlichen und technologischen Erfahrungen, führte dies zu Änderungen im Versuchsaufbau, -durchführung und statistischen Auswertung. Nachfolgend sind diese genauer erörtert.

Es sei darauf verwiesen, dass knapp die Hälfte aller Probanden für die Parabelflugstudie durch das Deutsche Luft- und Raumfahrtzentrum als Organisator der Parabelflüge gestellt worden ist. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Personen, welche während des Parabelfluges mitfliegen durften, mussten Operatoren aus anderen Experimenten gleichzeitig Probanden in dieser Studie sein. Das führte dazu, dass insbesondere das Alter der Probanden in PFS-I-a/b ( $35,8 \pm 12,6$  Jahre) sowie PFS-II-a/b ( $41,0 \pm 12,0$  Jahre) deutlich höher war, als während der Kipptischuntersuchungen ( $26,3 \pm 7,6$  Jahre). Es sei angemerkt, dass aber auch diese Probanden alle Einschlusskriterien erfüllten, alle Preflight-Messungen sachgerecht durchgeführt werden konnten und eine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie vorlag. Eine Verbesserung wäre möglich, wenn in zukünftigen Studien die Probanden sowohl an der Kipptisch- als auch Parabelflugstudie teilnehmen und somit eine Verbesserung der Vergleichbarkeit vorliegen könnte.

Der Parabelflug findet in einer Flughöhe von 6100 m bis 8500 m statt und unterliegt den äußeren Umwelteinflüssen wie z.B.: Turbulenzen. Dies führte dazu, dass nicht alle Flugparabelphasen die gleiche Dauer aufwiesen. Dies spielte in der HSD-Messung eine untergeordnete Rolle, da diese erst nach 10 s nach Eintritt in die Phase bestimmt worden sind. Vielmehr wurde dadurch die Auswertung der Mikrozirkulationsdaten erschwert, welche kontinuierlich aufgezeichnet worden sind. So wurde nachträglich jeder Beginn einer Parabelphase mit den Messzeitpunkten der Photo-Gewebespektrometrie manuell abgeglichen (z.B.:  $P_{21} = 1$  s nach Eintritt in  $\mu g$ ), um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der Parabelflug zu Änderungen der Gewebeschichtdicken der Haut sowie der kutanen Mikrozirkulation führt. Die Parameter wurden dabei nicht nur von den wechselnden Gravitationsbedingungen sondern auch von der zeitlichen Dynamik der Gravitationswechsel sowie den Umgebungsbedingungen beeinflusst. Dies wurde insbesondere während der letzten Studienphase deutlich, welche durch die kontinuierliche

Datenaufzeichnung diese Effekte sichtbar machte. Besonders der Einfluss des Anstiegs der kapillären Permeabilität in der Höhe auf die erfassten Messdaten konnte in dieser Arbeit nicht betrachtet werden. Demzufolge können die Ergebnisse nur Hypothesen darstellen, welche in weiteren Studien überprüft werden müssen.

Des Weiteren stellte die Durchführung von humanphysiologischen Experimenten in realer Mikrogravitation ein Novum dar. Aus diesem Grunde sind die Untersuchungen in PFS-I-a/b bei liegenden Probanden durchgeführt worden. Somit ist die Vergleichbarkeit der Untersuchungen ebenfalls eingeschränkt, zumal deutliche Unterschiede in der kardiovaskulären Anpassung zwischen den Körperlagen während Parabelflügen bestehen (liegend, sitzend, stehend). Aufgrund dessen, dass die akuten Effekte der kardiovaskulären Anpassung im Stehen am stärksten sind, ist die PFS-II-a/b im Stehen durchgeführt worden.

Im Besonderen muss darauf hingewiesen werden, dass es allen Probanden gestattet war, Scopolamin als Antiemetikum bei Kinetosen während des Parabelfluges anzuwenden. Alle Probanden nahmen Scopolamin. Dieses wurde 30 min vor dem Flug als muskuläre Injektion verabreicht. Scopolamin zählt zu der Gruppe der Parasympatholytika und ist somit kreislaufwirksam. Es führt am Herzen zu einer Zunahme der Herzfrequenz und Verkürzung der AV-Überleitung. Des Weiteren hebt es an den Gefäßen die vagal bedingte Vasodilatation auf und führt zur Abnahme der Schweißsekretion. Die kardiovaskuläre Wirkung tritt häufiger bei mittleren bis hohen Dosen auf.<sup>130</sup>

## **5.4 Bedeutung der Ergebnisse für die Weltraummedizin**

Einen wesentlichen Beitrag zur Erfassung von Anpassungsmechanismen des menschlichen Organismus an die Schwerelosigkeit konnte diese Studie mit der Detektion der kutanen Mikrozirkulation, insbesondere der Darstellung der Zunahme der rHb in Mikrogravitation leisten. Es konnte damit die Hypothese bewiesen werden, dass unmittelbar einsetzende Flüssigkeitsverschiebung eine primär intravasale Flüssigkeitsumverteilung ist. Dabei ist die zeitliche Dynamik hervorzuheben, da diese Reaktion sofort nach Eintritt in Mikrogravitation und damit nach sofortigem Wegfall des hydrostatischen Drucks einsetzt.

Erkenntnisse zur gravitationsbedingten Änderungen der kutanen Mikrozirkulation sowie der HSD infolge der Flüssigkeitsverschiebung können dabei in weitere Bereiche der Weltraummedizin einfließen, wie dem Verständnis der Thermoregulation, des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt oder der kardiovaskulären Anpassung in Mikrogravitation



Mit der Etablierung eines Ultrakurzzeit-Kipptischmodells ist es nur bedingt gelungen, akute Effekte der kurzzeitigen Gravitationswechsel, wie diese während des Parabelfluges auftreten, in einem terrestrischen Modell in Tendenzen abzubilden. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass weitere Studien, besonders zu Änderungen der Kipptischwinkel folgen müssen, um eventuell signifikante Effekte belegen zu können.

Bezüglich der Methode ist darauf zu verweisen, dass die vorliegende Studie mit der Untersuchung von 39 Probanden eine der umfangreichsten Studien zur Flüssigkeitsverschiebung in simulierter und realer Mikrogravitation in der Weltraummedizin darstellt.

Abschließend ist die Nutzung der A-Mode-Sonographietechnologie nach wie vor der Standard zur Quantifizierung von Änderungen der HSD in realer Mikrogravitation. Mit der Gewebe-Photospektrometrie steht der Weltraummedizin eine valide und verlässliche Messtechnologie zur Quantifizierung der kutanen Mikrozirkulation sowie postkapillären Sauerstoffsättigung in realer Mikrogravitation zur Verfügung.

## 6 Zusammenfassung

**Motivation:** Simulierte und reale Mikrogravitation führen beim Menschen infolge der Änderung des hydrostatischen Drucks zu einer kopfwärts gerichteten axialen Flüssigkeitsverschiebung. Die Flüssigkeitsverschiebung wurde während ultrakurzzeitigen Kipptischversuchen und Parabelflügen untersucht ( $t \leq 25$  s).

**Methoden:** Es wurden die Änderungen der Gewebeschichtdicken der Haut mit A- und B-Mode-Sonographie (Gesamthautschichtdicke HSD, Schichtdicke Dermis SDD, Schichtdicke Subkutis SDS) und der mikrovaskulären Durchblutung der Haut (relative Hämoglobinmenge rHb, relativer Blutfluss rBF, relative Blutflussgeschwindigkeit rBFG, postkapilläre Sauerstoffsättigung  $S_pO_2$ ) an der tempolateralen Stirn rechts und der medialen Seite der Tibia rechts bestimmt. Zwischen 2005 und 2008 nahmen 39 gesunde Probanden an einer 3-teiligen Studie teil. Im ersten Teil, der Kipptischstudie, nahmen 12 Probanden teil (7 Männlich, 5 Weiblich). Gewebeschichtdicken der Haut wurden in 65°-Kopfhochlage, in -6°-Kopftieflage und in 65°-Kopfhochlage. Im zweiten Teil, der ersten Parabelflugstudie, nahmen 13 Probanden teil (10 Männlich, 3 Weiblich). Gewebeschichtdicken wurden in Hyper-, Mikro- und erneuter Hypergravitation bestimmt. In der letzten Phase, der zweiten Parabelflugstudie, nahmen 14 Probanden teil (7 Männlich, 7 Weiblich). Die mikrovaskuläre Durchblutung wurde in Normalgravitation vor der Flugparabel, in hg, in  $\mu g$  und erneuter hg erfasst. Die Messungen der Normalwerte erfolgten in 0°-Horizontallage jeweils vor und nach den Versuchen ( $P_{prae}$ ,  $P_{post}$ ), mit Ausnahme der Mikrozirkulation, welche im Stehen erfolgte. Die Dauer  $t$  der wechselnden Kipptisch- und Gravitationsphasen waren  $t \leq 25$  s.

**Ergebnisse:** Während der Kopftieflage konnten keine Änderungen der HSD gefunden werden. Die SDD nahm um 5,6 % signifikant zu. Während des Parabelfluges zeigten sich in  $\mu g$  an der Stirn Zunahmen der HSD (5,3 – 16,2 %;  $p \leq 0,05$ ), SDD (5,6 %;  $p \geq 0,05$ ), rHb (20,1 %,  $p \leq 0,05$ ), rBF (4,2 %;  $p \geq 0,05$ ) und rBFG (3,3 %;  $p \geq 0,05$ ). An der Tibia zeigten sich Abnahmen der HSD (10,0 – 13,5 %;  $p \geq 0,05$ ), SDD (18,2 %;  $p \geq 0,05$ ), rHb (14,5 %;  $p \leq 0,05$ ) und rBF (24,2 %;  $p \geq 0,05$ ) sowie Anstieg der rBFG (14,3 %,  $p \geq 0,05$ ). Die  $S_pO_2$  zeigte keine relevanten Änderungen.

**Schlussfolgerungen:** Änderungen der HSD und mikrovaskulären Durchblutung der Haut konnten nur während des Parabelfluges in Tendenzen abgebildet und signifikanten

Unterschieden nachgewiesen werden. Die Ergebnisse belegen eine kopfwärts gerichtete Flüssigkeitsumverteilung während ultrakurzzeitiger realer Mikrogravitation. Das Kipptischmodell ist nur bedingt zur Simulation von ultrakurzzeitigen Flüssigkeitsverschiebungen geeignet. Die Gewebe-Photospektrometrie eignet sich zur Quantifizierung schneller Flüssigkeitsverschiebungen. Die A-Mode- und B-Mode-Sonographie sind aus versuchstechnischen Gründen nur bedingt in Mikrogravitation einsetzbar. Alle erfassten Messwerte spiegeln nur Tendenzen wieder, welche aber die Hypothese im Ansatz bestätigen können. Signifikante Unterschiede konnten nur in wenigen Fällen nachgewiesen werden. Bezüglich der Methode ist darauf zu verweisen, dass die vorliegende Studie mit der Untersuchung von 39 Probanden eine der umfangreichsten Studien zur Flüssigkeitsverschiebung in simulierter und realer Mikrogravitation in der Weltraummedizin darstellt.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Aubert AE, Beckers F, Verheyden B. Cardiovascular function and basics of physiology in microgravity. *Acta Cardiol.* 2005;60:129-151
2. Clément G. Fundamentals of space medicine. Microcosm Press, El Segundo, California; 2003:1-45.
3. Nicogossian A. Space physiology and medicine. Lea & Febiger, Philadelphia, London; 1989:139-221.
4. Gunga H, Steinach M, Kirsch K. Weltraummedizin und -biologie. Handbuch der Raumfahrttechnik. Carl Hanser Verlag München; 2008:575-588.
5. Lujan B, White R. Human physiology in space. 1994.
6. Cogoli A. Space flight and the immune system. *Vaccine.* 1993;11:496-503
7. Cogoli A. Gravitational physiology of human immune cells: A review of in vivo, ex vivo and in vitro studies. *J Gravit Physiol.* 1996;3:1-9
8. Ullrich O, Huber K, Lang K. Signal transduction in cells of the immune system in microgravity. *Cell Commun Signal.* 2008;6:9
9. Sandal GM. Psychosocial issues in space: Future challenges. *Gravit Space Biol Bull.* 2001;14:47-54
10. Vodovotz Y, Smith SM, Lane HW. Food and nutrition in space: Application to human health. *Nutrition.* 2000;16:534-537
11. Bondarenko VA, Mitrikas VG. Estimation of radiation loads on cosmonauts of the international space station during 2000 - 2007. *Aviakosm Ekolog Med.* 2008;42:23-27
12. Hellweg CE, Baumstark-Khan C. Getting ready for the manned mission to mars: The astronauts' risk from space radiation. *Naturwissenschaften.* 2007;94:517-526
13. Sandal GM, Vaernes R, Bergan T, Warncke M, Ursin H. Psychological reactions during polar expeditions and isolation in hyperbaric chambers. *Aviat Space Environ Med.* 1996;67:227-234
14. Sandal GM, Vaernes R, Ursin H. Interpersonal relations during simulated space missions. *Aviat Space Environ Med.* 1995;66:617-624
15. Hargens AR, Watenpaugh DE. Cardiovascular adaptation to spaceflight. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28:977-982
16. Lathers CM, Charles JB, Elton KF, et al. Acute hemodynamic responses to weightlessness in humans. *J Clin Pharmacol.* 1989;29:615-627
17. Norsk P. Cardiovascular and fluid volume control in humans in space. *Curr Pharm Biotechnol.* 2005;6:325-330
18. Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J. From space to earth: Advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur J Appl Physiol.* 2007;101:143-194
19. Schlegel TT, Benavides EW, Barker DC, et al. Cardiovascular and valsalva responses during parabolic flight. *J Appl Physiol.* 1998;85:1957-1965
20. Sun XQ, Jiang SZ, Yao YJ, et al. Effects of simulated microgravity on cardiovascular function and counter effect of lower body negative pressure. *Space Med Med Eng (Beijing).* 2002;15:235-240
21. Kirsch K. Fluid migration along body axis: Methods measurements and results. 31. International Astronautical Federation Congress. 1980
22. Bailliart O, Capderou A, Cholley BP, et al. Changes in lower limb volume in humans during parabolic flight. *J Appl Physiol.* 1998;85:2100-2105

23. Krug A. Mikrozirkulation und sauerstoffversorgung des gewebes. *Phlebologie*. 2006;300-312
24. Messerschmid E. *Space stations*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York; 1999:57-108, 299-328.
25. Nigam Y, Knight J, Jones A. Effects of bedrest 3: Musculoskeletal and immune systems, skin and self-perception. *Nurs Times*. 2009;105:18-22
26. Knight J, Nigam Y, Jones A. Effects of bedrest 1: Cardiovascular, respiratory and haematological systems. *Nurs Times*. 2009;105:16-20
27. Knight J, Nigam Y, Jones A. Effects of bedrest 2: Gastrointestinal, endocrine, renal, reproductive and nervous systems. *Nurs Times*. 2009;105:24-27
28. Breit GA, Watenpaugh DE, Ballard RE, Hargens AR. Acute cutaneous microvascular flow responses to whole-body tilting in humans. *Microvasc Res*. 1993;46:351-358
29. Chang DS, Breit GA, Styf JR, Hargens AR. Cutaneous microvascular flow in the foot during simulated variable gravities. *Am J Physiol*. 1996;271:R961-966
30. Lamb LE, Roman J. The head-down tilt and adaptability for aerospace flight. *Aerosp Med*. 1961;32:473-486
31. von Baumgarten RJ, Baldrighi G, Vogel H, Thumler R. Physiological response to hyper- and hypogravity during rollercoaster flight. *Aviat Space Environ Med*. 1980;51:145-154
32. Watenpaugh DE, Hargens AR. The cardiovascular system in microgravity. *Handbook of physiology*. American Physiological Society; 1996:631-674.
33. Linnarsson D, Sundberg CJ, Tedner B, et al. Blood pressure and heart rate responses to sudden changes of gravity during exercise. *Am J Physiol*. 1996;270:H2132-2142
34. Stirling L, Willcox K, Ferguson P, Newman D. Kinetics and kinematics for translational motions in microgravity during parabolic flight. *Aviat Space Environ Med*. 2009;80:522-531
35. Mierau A, Girgenrath M, Bock O. Isometric force production during changed-gz episodes of parabolic flight. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102:313-318
36. Chen Y, Mori S, Koga K, et al. Shift in arm-pointing movements during gravity changes produced by aircraft parabolic flight. *Biol Sci Space*. 1999;13:77-81
37. Kellogg RS. Vestibular influences on orientation in zero gravity, produced by parabolic flight. *Ann N Y Acad Sci*. 1971;188:217-223
38. Schneider S, Askew CD, Brummer V, et al. The effect of parabolic flight on perceived physical, motivational and psychological state in men and women: Correlation with neuroendocrine stress parameters and electrocortical activity. *Stress*. 2009;12:336-349
39. Schneider S, Brummer V, Gobel S, et al. Parabolic flight experience is related to increased release of stress hormones. *Eur J Appl Physiol*. 2007;100:301-308
40. Schneider S, Brummer V, Carnahan H, et al. Stress hormone stability: Processing of blood samples collected during parabolic flight. A pre-flight comparison of different protocols. *Clin Biochem*. 2007;40:1332-1335
41. Busse R. Kreislauf. In: Verlag SM, ed. *Physiologie des Menschen*. 2007:619-680.
42. Gaethgens P. *Das Kreislaufsystem*. Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York; 1994:135-181.
43. Buckey JC, Gaffney FA, Lane LD, et al. Central venous pressure in space. *N Engl J Med*. 1993;328:1853-1854
44. Buckey JC, Jr., Gaffney FA, Lane LD, et al. Central venous pressure in space. *J Appl Physiol*. 1996;81:19-25
45. Foldager N, Andersen TA, Jessen FB, et al. Central venous pressure in humans during microgravity. *J Appl Physiol*. 1996;81:408-412
46. Kirsch K. Central venous pressure and arterial pressure. *Dtsch Med Wochenschr*. 1979;104:80
47. Kirsch K, Haenel F, Rocker L. Venous pressure in microgravity. *Naturwissenschaften*. 1986;73:447-449

48. Charles JB, Lathers CM. Cardiovascular adaptation to spaceflight. *J Clin Pharmacol.* 1991;31:1010-1023
49. Kirsch KA, Rucker L, Gauer OH, et al. Venous pressure in man during weightlessness. *Science.* 1984;225:218-219
50. Videbaek R, Norsk P. Atrial distension in humans during weightlessness induced by parabolic flights. *J Gravit Physiol.* 1996;3:48-49
51. Arbeille P, Fomina G, Roumy J, et al. Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins during short- and long-term head-down tilt and spaceflights. *Eur J Appl Physiol.* 2001;86:157-168
52. Pump B, Gabrielsen A, Christensen NJ, et al. Mechanisms of inhibition of vasopressin release during moderate antiorthostatic posture change in humans. *Am J Physiol.* 1999;277:R229-235
53. Videbaek R, Norsk P. Atrial distension in humans during microgravity induced by parabolic flights. *J Appl Physiol.* 1997;83:1862-1866
54. Christensen NJ, Drummer C, Norsk P. Renal and sympathoadrenal responses in space. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:679-683
55. Fung YC. What are the residual stresses doing in our blood vessels? *Ann Biomed Eng.* 1991;19:237-249
56. Mulvagh SL, Charles JB, Riddle JM, Rehbein TL, Bungo MW. Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of short-duration spaceflight. *J Clin Pharmacol.* 1991;31:1024-1026
57. Norsk P, Foldager N, Bonde-Petersen F, Elmann-Larsen B, Johansen TS. Central venous pressure in humans during short periods of weightlessness. *J Appl Physiol.* 1987;63:2433-2437
58. Mukai CN, Lathers CM, Charles JB, et al. Acute hemodynamic responses to weightlessness during parabolic flight. *J Clin Pharmacol.* 1991;31:993-1000
59. Johns JP, Vernalis MN, White CD, Karemaker JM, Latham RD. Echocardiographic evaluation of cardiac function during parabolic flight. *Physiologist.* 1992;35:S117-118
60. Mukai CN, Lathers CM, Charles JB, Bennett BS. Cardiovascular responses to repetitive exposure to hyper- and hypogravity states produced by parabolic flight. *J Clin Pharmacol.* 1994;34:472-479
61. Hargens AR, Tipton CM, Gollnick PD, et al. Fluid shifts and muscle function in humans during acute simulated weightlessness. *J Appl Physiol.* 1983;54:1003-1009
62. Aratow M, Hargens AR, Meyer JU, Arnaud SB. Postural responses of head and foot cutaneous microvascular flow and their sensitivity to bed rest. *Aviat Space Environ Med.* 1991;62:246-251
63. Kirsch K, Gunga H. The cardiovascular system. A world without gravity. *ESA Publications Divisions;* 2001:35-47.
64. Moore TP, Thornton WE. Space shuttle inflight and postflight fluid shifts measured by leg volume changes. *Aviat Space Environ Med.* 1987;58:A91-96
65. Kirsch K, Merke J, Hinghofer-Szalkay H. Fluid volume distribution within superficial shell tissues along body axis during changes of body posture in man. The application of a new miniature plethysmographic method. *Pflügers Arch.* 1980:195-201
66. Bondar RL, Stein F, Kassam MS, et al. Cerebral blood flow velocities by transcranial doppler during parabolic flight. *J Clin Pharmacol.* 1991;31:915-919
67. Aubert AE, Beckers F, Cockuyt K, Liu J, Verheydenrst B. Cardiovascular function and gravity transitions during parabolic flight. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:6673-6674
68. Draeger J, Schwartz R, Groenhoff S, Stern C. Self tonometry during the german 1993 spacelab d2 mission. *Ophthalmologe.* 1994;91:697-699
69. Bondar RL, Stein F, Vaitkus PJ, et al. Transcranial doppler studies of flow velocity in middle cerebral artery in weightlessness. *J Clin Pharmacol.* 1990;30:390-395
70. Hargens AR, Watenpaugh DE, Breit GA. Control of circulatory function in altered gravitational fields. *Physiologist.* 1992;35:S80-83

71. Parazynski SE, Hargens AR, Tucker B, et al. Transcapillary fluid shifts in tissues of the head and neck during and after simulated microgravity. *J Appl Physiol.* 1991;71:2469-2475
72. Kirsch K, Merke J, Hinghofer-Szalky H, Barnkow M, Wicke HJ. A new miniature plethysmograph to measure volume changes in small circumscribed tissue areas. *Pflügers Arch.* 1980:189-194
73. Kirsch K, Merke J, Rambo N, Wicke HJ. Tissue compliance in superficial tissue along body axis in man. *Pflügers Arch.* 1980:239-244
74. Kirsch KA, Baartz FJ, Gunga HC, Rocker L. Fluid shifts into and out of superficial tissues under microgravity and terrestrial conditions. *Clin Investig.* 1993;71:687-689
75. Thornton WE, Moore TP, Pool SL. Fluid shifts in weightlessness. *Aviat Space Environ Med.* 1987;58:A86-90
76. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: Ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation.* 1997;4:329-340
77. Braverman IM. The cutaneous microcirculation. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2000;5:3-9
78. Fritsch P. Aufbau und funktion der haut. *Dermatologie venerologie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 2004:4-42.
79. Hargens AR, Whalen RT, Watenpaugh DE, Schwandt DF, Krock LP. Lower body negative pressure to provide load bearing in space. *Aviat Space Environ Med.* 1991;62:934-937
80. Aratow M, Hargens AR, Arnaud SB, Meyer JU. Effect of simulated weightlessness on the postural response of microvascular cutaneous blood flow. *Physiologist.* 1990;33:S54-55
81. Breit GA, Watenpaugh DE, Ballard RE, Murthy G, Hargens AR. Regional cutaneous microvascular flow responses during gravitational and lbnp stresses. *Physiologist.* 1993;36:S110-111
82. Eisenbeiss C, Welzel J, Eichler W, Klotz K. Influence of body water distribution on skin thickness: Measurements using high-frequency ultrasound. *Br J Dermatol.* 2001;144:947-951
83. Gniadecka M. Non-invasive methods for determination of oedema and water behaviour in the skin. *Skin Res Technol.* 1995:55-60
84. Gniadecka M. Potential for high-frequency ultrasonography, nuclear magnetic resonance, and raman spectroscopy for skin studies. *Skin Res Technol.* 1997:139-146
85. Seidenari S, Pagnoni A, Di Nardo A, Giannetti A. Echographic evaluation with image analysis of normal skin: Variations according to age and sex. *Skin Pharmacol.* 1994;7:201-209
86. Gniadecka M, Serup J, Sondergaard J. Age-related diurnal changes of dermal oedema: Evaluation by high-frequency ultrasound. *Br J Dermatol.* 1994;131:849-855
87. Hu D, Phan TT, Cherry GW, Ryan TJ. Dermal oedema assessed by high frequency ultrasound in venous leg ulcers. *Br J Dermatol.* 1998;138:815-820
88. Aukland K. Interstitial fluid balance in experimental animals and man. *Adv Microcirc.* 1987:110-123
89. Guyton AC, Hall JE. The body fluid compartments: Extracellular and intracellular fluids, interstitial fluids and oedema. In: Guyton AC, Hall JE, eds. *Textbook of medical physiology.* Philadelphia: Saunders; 1996.
90. Knaus R, Fleischer G, Grunder W, Kärger J, Werner A. Pulsed field gradient nmr and nuclear magnetic relaxation studies of water mobility in hydrated collagen. *Magn Reson Med.* 1996:241-248
91. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev.* 1993;73:1-78
92. Eichler W, Eisenbeiss C, Schumacher J, et al. Changes of interstitial fluid volume in superficial tissues detected by a miniature ultrasound device. *J Appl Physiol.* 2000;89:359-363
93. Schumacher J, Eichler W, Bauer O, Klotz KF. Perioperative tissue thickness measurement by a new miniature ultrasound device. *J Clin Monit Comput.* 1998;14:471-476

94. Schumacher J, Engelke A, Wagner KF, et al. Measurement of peripheral tissue thickness by ultrasound during the perioperative period. *Br J Anaesth.* 1999;82:641-643
95. Gunga HC, Fries D, Humpeler E, et al. Austrian moderate altitude study (amas 2000) - fluid shifts, erythropoiesis, and angiogenesis in patients with metabolic syndrome at moderate altitude (congruent with 1700 m). *Eur J Appl Physiol.* 2003;88:497-505
96. Gunga HC, Kirsch K, Baartz F, et al. Fluid distribution and tissue thickness changes in 29 men during 1 week at moderate altitude (2,315 m). *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1995;70:1-5
97. Westerterp KR, Robach P, Wouters L, Richalet JP. Water balance and acute mountain sickness before and after arrival at high altitude of 4,350 m. *J Appl Physiol.* 1996;80:1968-1972
98. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol.* 2010;109:1221-1228
99. Holowatz LA, Kenney WL. Peripheral mechanisms of thermoregulatory control of skin blood flow in aged humans. *J Appl Physiol.* 2010;109:1538-1544
100. Holowatz LA, Thompson-Torgerson C, Kenney WL. Aging and the control of human skin blood flow. *Front Biosci.* 2010;15:718-739
101. de Boer EM, Bezemer PD, Bruynzeel DP. A standard method for repeated recording of skin blood flow using laser doppler flowmetry. *Derm Beruf Umwelt.* 1989;37:58-62
102. Ghazanfari M, Vogt L, Banzer W, Rhodius U. Reproduzierbarkeit nicht-invasiver durchblutungsmessung mit der laser-doppler-spektroskopie. *Phys Med Rehab Kuror.* 2002;330-336
103. Muller P, Keller R, Imhof P. Laser doppler flowmetry, a reliable technique for measuring pharmacologically induced changes in cutaneous blood flow? *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1987;9:409-420
104. Salerud EG, Tenland T, Nilsson GE, Oberg PA. Rhythmical variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1983;2:91-102
105. Tenland T, Salerud EG, Nilsson GE, Oberg PA. Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1983;2:81-90
106. Wilkin JK, Trotter K. Cognitive activity and cutaneous blood flow. *Arch Dermatol.* 1987;123:1503-1506
107. Bernardi L, Hayoz D, Wenzel R, et al. Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: Evidence for central autonomic control. *Am J Physiol.* 1997;273:H1867-1878
108. Blomqvist CG, Stone HL. Cardiovascular adjustments to gravitational stress. In: Sheperd JT, Abboud FM, Geiger SR, eds. *Handbook of physiology. The cardiovascular system.* American Physiological Society; 1984:1025 - 1063.
109. Henriksen L, Sejrsen P. Local reflex in microcirculation in human cutaneous tissue. *Acta Physiol Scand.* 1976;98:227-231
110. Henriksen O. Local reflex in microcirculation in human subcutaneous tissue. *Acta Physiol Scand.* 1976;97:447-456
111. Johnson PC. The myogenic response. *Handbook of physiology. The cardiovascular system. Vascular smooth muscle.* American Physiological Society; 1980:409-442.
112. Buckey JC, Jr., Lane LD, Levine BD, et al. Orthostatic intolerance after spaceflight. *J Appl Physiol.* 1996;81:7-18
113. Stout MS, Watenpaugh DE, Breit GA, Hargens AR. Simulated microgravity increases cutaneous blood flow in the head and leg of humans. *Aviat Space Environ Med.* 1995;66:872-875
114. Kellogg DL, Jr., Johnson JM, Kosiba WA. Baroreflex control of the cutaneous active vasodilator system in humans. *Circ Res.* 1990;66:1420-1426
115. Ward MP, Milledge JS, West JB. *High altitude medicine and physiology.* London: Arnold Publishers; 2001.
116. Bauer A, Demetz F, Bruegger D, et al. Effect of high altitude and exercise on microvascular parameters in acclimatized subjects. *Clin Sci (Lond).* 2006;110:207-215



117. Bircher A, de Boer EM, Agner T, Wahlberg JE, Serup J. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser doppler flowmetry. A report from the standardization group of the european society of contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1994;30:65-72
118. Rasch W, Cabanac M. Vasomotor response of the human face: Laser-doppler measurements during mild hypo- and hyperthermia. *Acta Physiol Scand*. 1993;147:431-436
119. Smolander J, Harma M, Lindqvist A, Kolari P, Laitinen LA. Circadian variation in peripheral blood flow in relation to core temperature at rest. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993;67:192-196
120. Smith JJ, Ebert TJ. General response to orthostatic stress. In: Smith JJ, ed. *Circulatory response to the upright posture*. CRC Press, Boca Raton, FL; 1990:1-46.
121. Cooper KE. Functional aspects of the venous system. In: Schwartz CJ, Werthessen NT, Wolf S, eds. *Structure and function of the circulation*. New York: Raven; 1981:457-485.
122. Beckert S, Witte MB, Konigsrainer A, Coerper S. The impact of the micro-lightguide o2c for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2004;27:2863-2867
123. Knobloch K, Lichtenberg A, Pichlmaier M, et al. Palmar microcirculation after harvesting of the radial artery in coronary revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1026-1030; discussion 1030
124. Knobloch K, Tomaszek S, Lichtenberg A, Karck M, Haverich A. Long-term palmar microcirculation after radial artery harvesting: An observational study. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1700-1707
125. Bezemer R, Karemaker JM, Klijin E, et al. Simultaneous multi-depth assessment of tissue oxygen saturation in thenar and forearm using near-infrared spectroscopy during a simple cardiovascular challenge. *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5:S5
126. Bezemer R, Lima A, Myers D, et al. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: The role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5:S4
127. Soller BR, Ryan KL, Rickards CA, et al. Oxygen saturation determined from deep muscle, not thenar tissue, is an early indicator of central hypovolemia in humans. *Crit Care Med*. 2008;36:176-182
128. Soller BR, Yang Y, Lee SM, Wilson C, Hagan RD. Noninvasive determination of exercise-induced hydrogen ion threshold through direct optical measurement. *J Appl Physiol*. 2008;104:837-844
129. Agner T, Serup J. Individual and instrumental variations in irritant patch-test reactions--clinical evaluation and quantification by bioengineering methods. *Clin Exp Dermatol*. 1990;15:29-33
130. Karow T, Lang-Roth R. *Herz-Kreislauf. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Thomas Lang; 2005:35-346.

## **8 Anhang**

### **8.1 Lebenslauf**

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

## 8.2 Publikationsliste

### 8.2.1 Veröffentlichungen

- **Changes in the haemostatic system after thermoneutral and hyperthermic water immersion.**  
Boldt LH, Fraszl W, Röcker L, Schefold JC, Steinach M, Noack T, Gunga HC, Eur J Appl Physiol. 2008 Mar;102(5):547-54

### 8.2.2 Konferenzbeiträge

- **Cutaneous microcirculation in humans during weightlessness induced by parabolic flights.**  
Noack T, Schlabs T, Werner A, Koralewski E, Gunga HC, 29th Annual ISGP Meeting, Angers, France, 22.-27.06.2008, Vortrag
- **Rapid fluid shifts along the body axis during simulated and real microgravity.**  
Noack T, Kowoll R, Fraszl W, Koralewski E, Gunga HC, 16th IAA Human in Space Symposium, Beijing, China, 15.-17.04.2007, Poster
- **Schnelle Flüssigkeitsverschiebungen entlang der Körperachse während simulierten und realen Mikro-g-Bedingungen.**  
Noack T, Kowoll R, Fraszl W, Koralewski E, Gunga HC, 44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Luft- und Raumfahrtmedizin, Köln, 14.-16.09.2006, Vortrag
- **Quantifizierende und qualitative Bestimmung von Oberflächengewebschichten mit hochfrequentem Ultraschall während Beschleunigungsbelastungen (Hyper- und Mikro-g-Bedingungen).**  
Kowoll R, Fraszl W, Koralewski E, Minhorst ICH, Noack T, Hülsbusch M, Herzog M, Blazek V, Kirsch KA, Gunga HC, 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Luft- und Raumfahrtmedizin, Köln, 30.06-02.07.2005, Poster

### 8.3 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand zwischen August 2005 und März 2012 am Zentrum für Weltraummedizin (ZWMB) am Institut für Physiologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin und ich möchte diese Seiten nutzen, um mich bei den Menschen zu bedanken, welche zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Professor Dr. med. Dipl.-Geol. Hanns-Christian Gunga danke ich für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses außergewöhnlichen Themas innerhalb seiner Arbeitsgruppe und die umfangreiche Betreuung. Im Besonderen gilt der Dank seinem mir entgegengebrachtem Vertrauen und seiner Förderung, vor allem was die externe Versuchsdurchführung in Bordeaux sowie die zahlreichen Präsentationen der Ergebnisse im In- und Ausland betraf, wo ich wertvolle Erfahrungen sammeln durfte. Mit seinen Worten „Wissenschaft muss auch Spaß machen“, wird mir der gemeinsame Abend im Restaurant *Au Petit Sud Ouest* in Paris in lebendiger Erinnerung bleiben.

Innerhalb dieser Dissertation gab es drei Menschen, welche einen besonderen Anteil am Gelingen dieser Arbeit hatten.

Zu einem danke ich Herrn Dipl.-Sportl. Dr. med. Rainer Kowoll für seine initial federführende Betreuung dieser Arbeit und das er mit seinem Enthusiasmus und seinen Ideen die Basis dieses wissenschaftlichen Themas schuf. Es war sowohl für uns als Team als auch für mich persönlich einer schwerer Schock, dass *Rainer* nach kurzer und schwerer Krankheit noch während dieser Doktorarbeit verstarb. Er war es, der in mir das Interesse für translationale Forschung weckte, welches mich bis heute in den klinischen Alltag begleitet. Mit *Rainer* verlor unser Team nicht nur einen exzellenten Wissenschaftler, sondern auch einen persönlichen Freund. Aus diesem Grund ist es mir ein besonderes Anliegen gewesen, diese Arbeit in seinem Sinne fortzuführen.

Zum Zweiten danke ich Frau Dr. med. univ. Waltraud Fraßl für ihre ständige Gesprächs- und Diskussionsbereitschaft. Ihre Ideen und Unterstützung trugen entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit bei. Ihre Begeisterung für die Weltraummedizin wird mir in stetiger Erinnerung bleiben.

Zum Dritten danke ich Herrn Dr.-Ing. Eberhard Koralewski. Durch seine technische Unterstützung beim Versuchsaufbau ist uns überhaupt die Teilnahme am ersten Parabelflug ermöglicht worden.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Eveline Hoffmann bedanken, welche mit ihrer offenen und sympathischen Art zum Gelingen des „Drumherums“ einer solchen Arbeit entscheidend beitrug.

Zum Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. med. Andreas Werner sowie Herrn Thomas Schlabs, welche mit ihrem unermüdlichen Engagement und exzellenten Durchführung der Versuche als *Operator* an Bord des Airbus A300 *ZERO-G* zum Erfolg des Experimentes entscheidend beigetragen haben.

Auf diesem Wege möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Hans-Ulrich Hoffmann und Herrn Dr. Bernd Johannes vom Deutschen Luft- und Raumfahrtinstitut für ihre stetige Unterstützung und konstruktiven Gespräche bedanken.

Ich danke den Mitarbeitern der AG Menschen in extremen Umwelten, insbesondere Herrn Professor Dr. med. Karl Kirsch sowie Frau Bärbel Himmelsbach-Wegner für ihre konstruktiven Anregungen und Hilfestellungen.

Zuletzt möchte ich den Menschen danken, welche mir durch ihre Unterstützung letztlich diesen Weg ermöglichten. Für ihre aufopferungsvolle Unterstützung danke ich meinen lieben Eltern, meinem Bruder und Familie sowie meiner Freundin Susanne „Protokollantin“ Troll mit Amira.

Leipzig, März 2012

## 8.4 Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Thilo Noack, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Quantifizierung von schnellen Flüssigkeitsverschiebungen entlang der Körperachse während simulierter und realer Ultrakurzzeit-Mikrogravitation “ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift