

# Abschlussbericht

## **Zum Vorhaben:**

Coolspin – Externe Kühlung als kreislaufstabilisierender Faktor des Menschen unter hyper-g Bedingungen in der Kurzarmzentrifuge

**Förderkennzeichen: 50WB1832**

---

**Förderkennzeichen: 50WB1832**

## **Zuwendungsempfänger:**

Charite Universitätsmedizin Berlin

## **Principal Investigator:**

Dr. med. Oliver Opatz

## **Adresse:**

Charité – Universitätsmedizin Berlin, CCM

CharitéCrossOver (CCO)

Institut für Physiologie

Zentrum für Weltraummedizin und Extreme Umwelten Berlin

Charitéplatz 1

10117 Berlin

Telefon +49 30 450 528 536 / Sekretariat -512

Fax +49 30 450 528 920

Email: oiver.opatz@charite.de

homepage: <http://www.charite-in-space.de>

**Vorhabensbezeichnung:**

Coolspin – Externe Kühlung als kreislaufstabilisierender Faktor des Menschen unter hyper-g Bedingungen in der Kurzarmzentrifuge

**Förderungszeitraum:**

1.10.2018 – 31.3.2020

**Berichtszeitraum:**

Der Berichtszeitraum erstreckt sich vom 1.10.2018 bis 31.3.2020.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b><i>Inhaltsverzeichnis</i></b> .....	<b>3</b>
<b><i>Kurze Darstellung zu</i></b> .....	<b>4</b>
<b>Aufgabenstellung und Voraussetzungen</b> .....	<b>4</b>
<b>Planung und Ablauf</b> .....	<b>5</b>
<b>Zusammenarbeit</b> .....	<b>5</b>
<b>Publikationen vor, während und in Zusammenhang mit den Zentrifugenversuchen, die in wissenschaftlichen Zusammenhang stehen (nicht durch 50WB1832 finanziert)</b> .....	<b>7</b>
<b><i>Detaillierte Darstellung zu</i></b> .....	<b>8</b>
<b>Stand des Vorhabens mit der ursprünglichen Arbeits-, Zeit- und Ausgabenplanung und den Zielen der Untersuchung</b> .....	<b>8</b>
<b>Vorraussichtlicher Nutzen und Notwendigkeit der Forschung</b> .....	<b>9</b>
<b>Haben sich die Aussichten für die Erreichung der Ziele des Vorhabens innerhalb des angegebenen Ausgabenzeitraums gegenüber dem ursprünglichen Antrag geändert?</b> .....	<b>9</b>
<b>Notwendigkeit der vorliegenden Arbeit</b> .....	<b>10</b>
<b>Verwertungsplan</b> .....	<b>10</b>
<b>Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses</b> .....	<b>11</b>
<b>Offene Probleme</b> .....	<b>11</b>
<b>Einschätzung des Potentials und der Bedeutung der Ergebnisse</b> .....	<b>11</b>

## KURZE DARSTELLUNG ZU

### AUFGABENSTELLUNG UND VORAUSSETZUNGEN

Seit dem Jahr 2009 ist das ThermoLab System auf der internationalen Raumstation ISS im Einsatz. Diese Untersuchungen wiesen darauf hin, dass es zu raschen Körperkerntemperaturanstiegen  $>40\text{ }^{\circ}\text{C}$  bei den Astronauten kommt und in den Erholungsphasen der Abfall der Körperkerntemperaturen verzögert erfolgt. Ferner zeigen die Ruhemessungen auf der ISS, dass der Set-point der Körperkerntemperatur um ca.  $0.8\text{ }^{\circ}\text{C}$  nach oben hin verschoben ist. Diese Untersuchungsergebnisse gaben Anlass zu weiteren Untersuchungen mit dem ThermoLab-System, die sich mit den Veränderungen des circadianen Rhythmus der Körperkerntemperatur befasste. In diesem Rahmen entwickelten wir die Sensorik weiter, miniaturisierten sie und bereiteten sie auf die Einbindung in ein Sensoriknetzwerk für Astronauten vor. Auch in der neuen Roadmap der ESA Task Force spielt dieses Thema eine zentrale Rolle.

Parallel zu den Experimenten auf der ISS wurden auf der Grundlage der zuvor erfolgten eigenen und fremder Forschung und der verfügbaren Einzelauswertung eines Teiles des Datenmaterials die Hypothesen zur Anwendung externer Kühlung bestätigt werden. In den bisher kontrollierten Einzelfällen zeigen sich niedrigere Herzfrequenzen bei derselben Person im gekühlten Zustand als im ungekühlten. Dieses Phänomen tritt umso deutlicher in Erscheinung, wenn höhere g-Kräfte wirken. Auch scheint sich die durch die Kühlung bedingte Flüssigkeitsverschiebung in den Körperkern positiv auf die mögliche Expositionsdauer höherer g-Kräfte auszuwirken. Publikationen zu dieser Untersuchung befinden sich in Einreichung.

Verwendet wurden zur Realisation der obigen Fragestellung die Kurzarmzentrifugen des DLR, Geräte zur externen Körperkühlung aus der Charité sowie die durch das DLR geförderte Sensorik zur Messung der Körperschalen und Kerntemperatur und der zugehörigen Mikroperfusion.

## PLANUNG UND ABLAUF

Coolspin war eine randomisierte, kontrollierte Studie mit einem Crossover-Protokoll. Künstliche Schwerkraft zwischen + 1 g und + 4 g wurde von einer Humanen Kurzarmzentrifuge (SAHC) erzeugt. 18 gesunde männliche Freiwillige absolvierten hierbei zwei Durchgänge im SAHC und führten anschließend einen körperlichen Belastungstest mit einem Ergometer durch. Die Kühlung (CP) wurde nur während eines der beiden Läufe angewendet, und der andere Lauf wurde ohne Kühlung (NCP) durchgeführt.

## ZUSAMMENARBEIT

Die Studie Coolspin wurde im Rahmen des 2. Kurzarmzentrifugenprogramms des DLR in Köln/Bonn durchgeführt. Hierbei konnte auf die Humanzentrifuge des envi:hab zugegriffen werden.

Jeder Lauf bestand aus einem 10-minütigen Basisversuch, gefolgt von einem + Gz-Schrittprotokoll mit zunehmenden g-Kräften, wobei jeder Schritt 3 Minuten lang war. (Abb1)

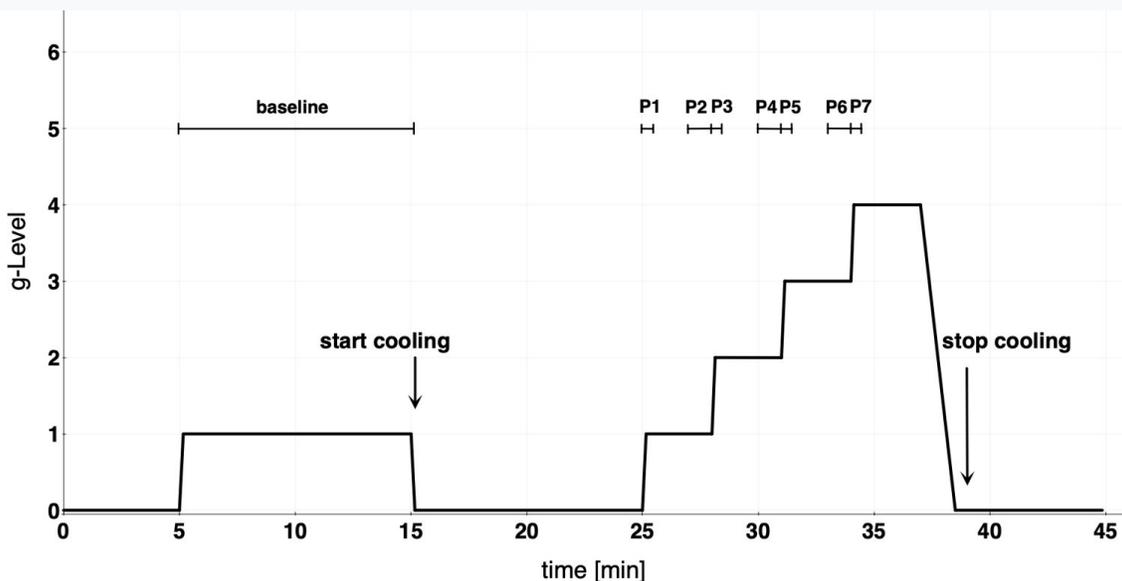


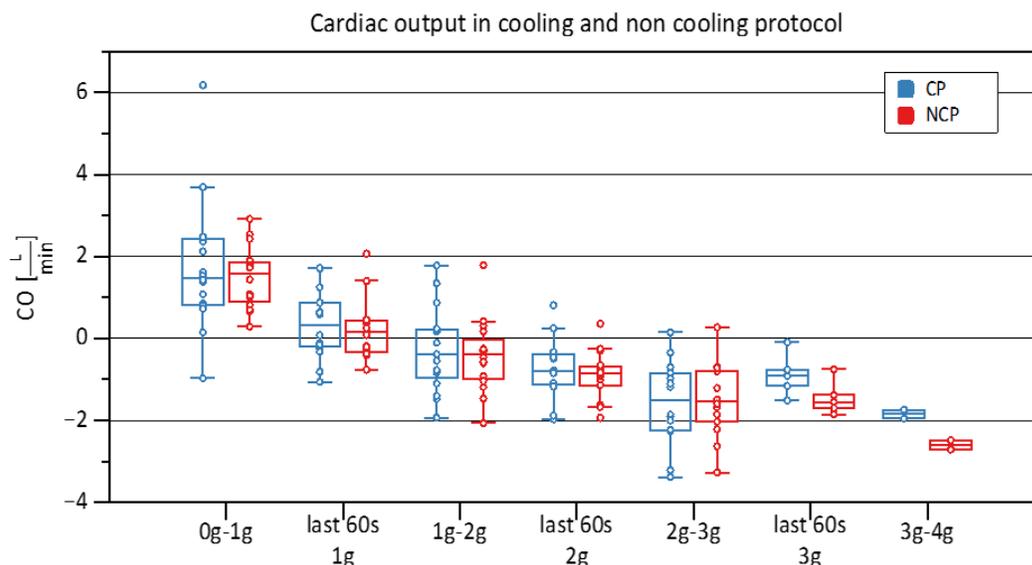
Abb. 1 : Das Zentrifugentestschema

Die folgenden Parameter wurden gemessen: Blutdruck (BP), Herzfrequenz (HR), Schlagvolumen (SV), peripherer Gesamtwiderstand (TPR), Herzzeitvolumen (CO), maximaler Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>max), Leistung (W) und Zeit Versagen.

Darüber hinaus wurden vor und nach dem Lauf Blutproben entnommen, um die Catecholaminspiegel von Metanephrin (M) und Normetanephrin (NM) zu bestimmen.

Daneben werten wir auch die Herzratenvariabilität für das Experiment aus, um den vegetativen Einfluss der Kühlung auf das Vegetativum zu untersuchen.

Beim Vergleich des CP mit dem NCP wurden höhere Werte für den systolischen Blutdruck (SYS), den diastolischen Blutdruck (DIA) und den mittleren BP (MAP) analysiert. Das EKG zeigte eine zunehmende HR während des Laufs mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten in der CP-Gruppe. In Bezug auf SV, TPR und CO wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Protokollen beobachtet. In Bezug auf die Zeit bis zum beinahe Blackout, Katecholamine, VO<sub>2</sub>max und Leistung wurden bis dato keine Unterschiede gefunden.



Ab. 2 Auszug aus den Ergebnissen der Messungen. Es ist zu sehen, wie imfolge der zunehmenden g-Belastung der kardiale Auswurf abnimmt. Vor allem bei hohen g-Belastungen, i.e. 3-4g, zeigt sich der deutliche Effekt der peripheren Kühlung.

Unser Experiment zeigte, dass die Kühlung eine vielversprechende Gegenmaßnahme der orthostatischen Intoleranz beim Übergang zu höheren g-Kräften sein könnte. Die oben gezeigten Kühleffekte müssten nun auch bei weiblichen Probanden und während des Parabelfluges getestet und verglichen werden, um ihre Anwendbarkeit und Durchführbarkeit im Weltraum zu zeigen. Darüber hinaus besteht die Notwendigkeit, eine höhere Anzahl von Probanden zu testen, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen.

PUBLIKATIONEN VOR, WÄHREND UND IN ZUSAMMENHANG MIT DEN ZENTRIFUGENVERSUCHEN, DIE IN WISSENSCHAFTLICHEN ZUSAMMENHANG STEHEN (NICHT DURCH 50WB1832 FINANZIERT)

### **Publikationen 2018-2020**

1. Prell, R., **O. Opatz**, G. Merati, B. Gesche, H.-C. Gunga, and M. A. Maggioni. 2020. Heart Rate Variability, Risk-Taking Behavior and Resilience in Firefighters During a Simulated Extinguish-Fire Task. *Frontiers in Physiology* 11:
2. Ernst, N., K. Fackeldey, A. Volkamer, **O. Opatz**, and M. Weber. 2019. Computation of temperature-dependent dissociation rates of metastable protein-ligand complexes. *Molecular Simulation* 45: 904-911.
3. **Opatz, O.**, M. Nordine, H. Habazettl, B. Ganse, J. Petricek, P. Dosel, A. Stahn, M. Steinach, H.-C. Gunga, and M. A. Maggioni. 2018. Limb skin temperature as a tool to predict orthostatic instability. *Frontiers in physiology* 9: 1241.

## DETAILLIERTE DARSTELLUNG ZU

### STANDS DES VORHABENS MIT DER URSPRÜNGLICHEN ARBEITS-, ZEIT- UND AUSGABENPLANUNG UND DEN ZIELEN DER UNTERSUCHUNG

Das vorgesehene Arbeitsprogramm von Coolspin konnte insgesamt erfolgreich abgeschlossen werden, wobei insbesondere die erfolgreiche Durchführung der Experimente, der Laborarbeiten zur experimentellen Kühlung und -als Nebenarbeit - der Kühlung von Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand auf Intensivstation hervorzuheben sind. Neben der Erfüllung des vorgegebenen Zeitplans wurde außerdem eine neue Testplattform für das Coolspin Experiment im Parabelflug entwickelt.

Die Testplattform des vorliegenden Experiments im envi:hab wurde im Rahmen der Förderung an die Anforderungen von Coolspin angepasst. Neben den bereits bestehenden Aufbauten zu Herz-Kreislaufmonitoring wurde das Arctic Sun Kühlsystem und die Laser-Doppler und Nah-Infrarot-Messinstrumente für die Mikrozirkulation durch Forscher und Techniker des DLR in die bestehende Anlage eingebaut.



Abb. 3 SAHC in Köln mit Dummy. An den Beinen die Kühlpads der Arctic Sun, rechts die Apparaturen zur Messung der Mikrozirkulation.

## VORRAUSSICHTLICHER NUTZEN UND NOTWENDIGKEIT DER FORSCHUNG

Es ist bekannt, dass die Kühlung eine Schutzfunktion bei der Abschwächung orthostatischer Symptome während einer orthostatischen Belastung spielen kann. Die meisten von ihnen wurden in LBNP-Studien bewertet. Das Labor von Crandall et al. hat dieses Thema ausführlich untersucht. Daher ist bekannt, dass verschiedene Faktoren die orthostatische Stabilität verbessern. Beispielsweise führt die Abkühlung der Hautoberfläche zu einer Vasokonstriktion kleiner Gefäße in der Haut. Folglich bewegt sich die Blutverteilung von der Peripherie zum Körperkern, was den zentralvenösen Druck (CVP) und den MAP erhöht. Eine Studie von Wilson et al. zeigten zusätzlich zu dem oben genannten CVP einen Anstieg des Lungenkapillarkeildrucks (PCWP). Beide Erhöhungen führen zu einer höheren Vorbelastung des rechtsventrikulären Blutvolumens, was zu einem höheren linksventrikulären Fülldruck führt. Trotz des höheren linksventrikulären Füllungsdrucks ändert sich SV überraschenderweise nicht, wenn die Hautoberfläche in Ruhe gekühlt wird. Dies war vergleichbar mit unseren eigenen Versuchsergebnissen (CP:  $+2,7 \text{ ml} \pm 9,47$ ; NCP:  $+0,73 \text{ ml} \pm 5,72$ ). Dies könnte damit erklärt werden, so Wilson et al. (19) führt die Kühlung zu einer Verschiebung des Arbeitspunktes des Frank-Starling nach rechts mit einer flacheren Kurve. Diese letzteren Befunde unterstreichen eine weitere Abnahme von CVP und SV während einer orthostatischen Belastung.

Aus diesen Gründen ist die vorliegende Forschung nicht nur für den Luft- und Raumfahrtsektor von Bedeutung, sondern vor allem für die Nutzung in der klinischen Medizin, wo durch der gezielte Einsatz peripherer Kühlung ein neues therapeutisches Instrument zur nicht medikamentösen Steuerung der Kreislauffunktionen darstellt.

HABEN SICH DIE AUSSICHTEN FÜR DIE ERREICHUNG DER ZIELE DES VORHABENS INNERHALB DES ANGEgebenEN AUSGABENZEITRAUMS GEGENÜBER DEM URSPRÜNGLICHEN ANTRAG GEÄNDERT?

Dies trifft nicht zu.

## NOTWENDIGKEIT DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Die vorliegende Studie zeigt, wie auch andere ähnliche Arbeiten, dass die periphere externe Kühlung im Allgemeinen eine geeignete Gegenmaßnahme sein könnte, um das Herz-Kreislauf-System in Hyper-G-Umgebungen zu stabilisieren und so die Sicherheit und den Komfort von Piloten oder Astronauten zu verbessern. Einige Probanden reagierten stärker auf die Abkühlung als andere, und es ist unklar, warum genau dies der Fall ist und ob dies ausschließlich auf individuelle Unterschiede oder auf das Studiendesign zurückzuführen ist. Diese Frage sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden, da es wichtig ist, Gegenmaßnahmen für die negativen Auswirkungen der Raumfahrt und anderer Hyper-G-Szenarien zu entwickeln und die am besten geeigneten Astronautenkandidaten auszuwählen. Um diese kühlende Gegenmaßnahme im Feld anzuwenden, müsste ein tragbares oder integrierbares Gerät oder Kleidungsstück entwickelt werden. Eine Gegenmaßnahme wie die periphere externe Kühlung erhöht nicht die persönliche G-Schwelle einer Person, sondern kann verwendet werden, um den Komfort zu erhöhen und nachteilige Auswirkungen zu verringern. Angesichts der Komplexität der Raumfahrt und anderer Luft- und Raumfahrtflüge lohnt es sich, diese Bedingungen zu verbessern.

## VERWERTUNGSPLAN

Erfindungen/Schutzrechte wurden bisher nicht geltend gemacht oder angemeldet. Wirtschaftliche Erfolgsaussichten könnten sich durch medizintechnische Kooperationspartner ergeben, die sich mit nicht-invasiven Methoden von Herz-Kreislaufparametern sowie mit Erfassungssystemen von Körperkern- und Körperschalentemperaturen beschäftigen. Für die Erfassung der Gesamtkörper-Wärmeabstrahlung erscheint die Infrarotkamera weiterhin die beste Methode zu sein. Ferner könnten Untersuchungen zum Verlauf der Körperkerntemperaturen mit Hilfe des Dopplersensors am Kopf bei gleichzeitiger Erfassung des EEG wichtige Informationen zur kognitiven Leistungsfähigkeit und zum Schlafverhalten des Menschen unter extremen Bedingungen liefern (ISS, Antarktis etc).

Im Rahmen der Publikationen bewerten wir die wirtschaftlichen wissenschaftlichen Erfolgsaussichten zunächst zurückhaltend jedoch hoffnungsvoll.

Die wissenschaftliche Anschlussfähigkeit umfasst zunächst die wichtige Ergänzung der weiblichen Probandengruppe. Der zeitliche Horizont wäre hier das folgende Jahr. Neben der Zentrifugenstudie ist in diesem Zusammenhang auch eine Parabelflugstudie mit peripherer Kühlung wichtig, um die protektiven Effekte beim Wechsel von Schwerelosigkeit auf Hyper-g zu erfassen.

Wirtschaftlich ist eine Anwendung im fliegerisch astronautischen Bereich, wie auch in der Klinik denkbar. Auch hier findet sich bei peripher gekühlten Intensivpatienten eine tendenziell niedrigerer Verbrauch an kreislaufstützenden Medikamenten.

#### DARSTELLUNG DER ERFOLGTEN ODER GEPLANTEN VERÖFFENTLICHUNGEN DES ERGEBNISSES

Die Daten zur Coolspinstudie sind ausgewertet und werden derzeit publiziert. Sie wurden auch bereits auf dem Human Physiology Workshop des DLR 2019 vorgestellt.

#### OFFENE PROBLEME

Es wäre wünschenswert, neben Bed Rest Studien eine Parabelflugkampagne durchzuführen. Diese ist bereits in Planung. Hier ergeben sich verschiedene Einsatzfelder für die nicht-invasive Temperaturmessung mit dem Dopplersensor System. Ferner sollte die Zusammenarbeit mit dem Alfred-Wegener-Institut für Polarforschung in Bremerhaven gestärkt werden, um Zeitreihenanalysen physiologischer Parameter beim Menschen unter Isolations- und Confinement- Bedingungen zu ermöglichen.

Zur Vernetzung des Temperatursensors in einem Netzwerk intelligenter Sensoren arbeiten wir in klinischen und ausserklinischen Interessengruppen zusammen.

Eine Kooperation mit den verschiedenen Countermeasures Forschungsgruppen sind in diesem Rahmen ausgesprochen wünschenswert.

#### EINSCHÄTZUNG DES POTENTIALS UND DER BEDEUTUNG DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse des Projektes eröffnen neue Fragestellung, insbesondere im Hinblick auf die potentielle Nutzbarkeit der Technologie und die profitierenden Nutzergruppen. Des weiteren stellt sich die Frage nach den digitalen Steuermöglichkeiten. Eine technische Vereinfachung der Kühlung im Hinblick auf das in dieser Studie vorliegende Kühlwasserkreislaufsystem der Arctic Sun ist wünschenswert, vor allem um die Einsatzmöglichkeiten im Bereich der extremen Umwelten und in der Klinik breiter zu gestalten. Die Publikationen der Arbeitsgruppe in internationalen peer reviewed Journalen und auf derzeit virtuellen Kongressen ist in Arbeit und wir bitten mit der Publikation der vorliegenden Berichte bis dahin zu warten.

Berlin, den 10. Dezember 2020

Projektleiter

Dr. med. Oliver Opatz

## Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht	
3. Titel  Coolspin – Externe Kühlung als kreislaufstabilisierender Faktor des Menschen unter hyper-g Bedingungen in der Kurzarmzentrifuge		
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)]  Opatz, Oliver Kagelmann, Niklas Wypukol, Magdalena Gunga, Hanns-Christian	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.3.2020	
	6. Veröffentlichungsdatum Februar 2021	
	7. Form der Publikation Schlussbericht	
	8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse)  Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte CharitéCrossOver (CCO), Institut für Physiologie Zentrum für Weltraummedizin Berlin Charitéplatz 1 10117 Berlin	
13. Fördernde Institution (Name, Adresse)  Raumfahrtmanagement des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt e. V. Königswinterer Str. 522-524 53227 Bonn	9. Ber. Nr. Durchführende Institution -	
	10. Förderkennzeichen *) 50 WB 1832	
	11. Seitenzahl 11	
	12. Literaturangaben 3	
16. Zusätzliche Angaben -	14. Tabellen -	
	15. Abbildungen 2	
	17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)  DLR, Bonn, Februar 2021	
18. Kurzfassung Da die Vasomotorik und die physiologische Verschiebung von Blutvolumina eine wichtige Rolle bei der Thermoregulation des Menschen spielt wurde vermutet, dass im Umkehrschluss auch durch eine bewusste Stimulation der Thermoregulation und der damit verbundenen Vasokonstriktion bei Kältereiz eine kreislaufrelevante Volumenverschiebung ausgelöst werden kann. Dies bezeugten auch Experimente von Craig Crandall und unsere Vorarbeiten in der LBNP. Aus diesem Grunde testeten wir in diesem Projekt die Möglichkeiten und das Ausmaß eines neuen Countermeasures gegen Gravitationsbedingte Hypotonie durch Kältereiz. Der Kältereiz wurde bei den Probanden an Beinen und unterem Rücken mittels eines in der Intensivmedizin etablierten Kühlsystems (Arctic Sun 5000) erzeugt. Wir testeten männliche Probanden mit und ohne Kühlung in der Kurzarmzentrifuge mit ansteigender Beschleunigung bis zu 4g auf Knöchelhöhe und testeten die resultierenden Kreislaufparameter auf deren Ansprechverhalten auf die externe Kühlung. Hierbei ergab sich eine relevante Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem der peripher gekühlten Probanden mit höherem Blutdruck und niedrigerem Puls.		
19. Schlagwörter  Kurzarmzentrifuge, autonomes Nervensystem, Temperaturregulation, nicht-invasive Technologien, Countermeasures		
20. Verlag -	21. Preis -	

\*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.