Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der
Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Maximale Sauerstoffaufnahme und Herzfrequenz unter simulierter Mikrogravitation während Laufbandtraining mit dem Subject Loading System und dem vertikalen Laufband der ESA

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

vorgelegt von
Kenan Yilmaz
aus Wermelskirchen

promoviert am 23. Januar 2023

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

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Rittweger
2. Gutachter: Professor Dr. med. J. Hinkelbein

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.
Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Prof. Dr. Jörn Rittweger.
Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.
Die Dissertationsschrift wurde von mir weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 24.03.2022 Unterschrift: K. Yelmaz

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurde von mir zusammen mit folgenden Personen konzipiert:

Prof. Dr. Jörn Rittweger, Prof. Andrew M. Jones, Dr. Mark Burnley, Dr. Klaus Müller.

Die in dieser Arbeit zugrunde liegenden spiroergometrischen Messungen sind von mir in Zusammenarbeit mit Dr. Klaus Müller in den Räumen des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt des Instituts für Luft- und Raumfahrtmedizin, durchgeführt worden.

Die weiteren Messungen wurden von folgender Person durchgeführt:
Jonas Böcker

Die Auswertung wurde von Prof. Dr. Jörn Rittweger, Prof. Andrew Jones, Dr. Mark Burnley und von mir durchgeführt.

Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Rittweger, für die ausgezeichnete Betreuung und ständigen Unterstützung während meiner gesamten Arbeit bedanken.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Dr. Klaus Müller für die freundschaftliche und konstruktive Zusammenarbeit von Beginn der experimentellen Vorbereitung der Studie über die Versuchsdurchführung bis hin zur Publikation bedanken.

Zum Abschluss möchte ich mich bei meiner Partnerin und meiner Familie bedanken, die mich bei meiner gesamten Zeit der Dissertation unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 5
Abkürzungsverzeichnis 6
1 Einleitung 7
1.1 Körperliche Anpassung an Weltraumbedingungen 7
1.2 Mikrogravitation 8
1.3 Auswirkungen der Mikrogravitation auf den menschlichen Körper 8
1.4 Phase Eins: Kardiovaskuläres System 9
1.5 Phase Zwei: Bewegungsapparat 10
1.6 Mögliche Gegenmaßnahmen 10
1.7 Zunehmende Bedeutung in zukünftigen Raumfahrtprogrammen 11
1.8 Das neue Subject Loading System 12
1.9 Zielsetzung 12
1.10 Hypothese 13
2 Publikation 14
3 Diskussion 15
3.1 Ergebniszusammenfassung: $VO2_{max}$- und HR_{max}-Reduktion in horizontaler Körperlage 15
3.1.1 Hypothese eins 15
3.1.2 Hypothese zwei 15
3.2 Mögliche physiologische Erklärungen 16
3.2.1 Pulmonale Ursachen 16
3.2.2 Skelettmuskulatur 17
3.2.3 Kardialer Auswurf 19
3.3 $VO2_{max}$-Reduktion als mögliche Folge von reduzierter externer Arbeit? 20
3.4 $VO2_{max}$-Reduktion als mögliche Folge von verminderten Bodenreaktionskräften? ... 21
3.5 Schlussfolgerung und Bedeutung für die Raumfahrt 22
4 Zusammenfassung 24
Fortlaufend nummeriertes alphabetisches Literaturverzeichnis 27
Veröffentlichung von Ergebnissen 32
Lebenslauf ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Abkürzungsverzeichnis

g	Erdbeschleunigung, Erdanziehung
HR	Heartrate, Herzfrequenz
HR_{max}	Maximum Heartrate, Maximale Herzfrequenz
HT	Horizontal Treadmill, horizontales Laufband
HZV	Herzzeitvolumen
ISS	International Space Station, Internationale Weltraumstation
NASA	National Aeronautics And Space Administration, amerikanische Weltraumbehörde
SLS	Subject Loading System
VO2	Sauerstoffaufnahme
$VO2_{max}$	Maximale Sauerstoffaufnahme
VTF	Vertikal Treadmill Facility, Vertikales Laufband

1 Einleitung

"That's one small step for [a] man, one giant leap for mankind."[1]

1.1 Körperliche Anpassung an Weltraumbedingungen

Auch jetzt, mehr als fünf Jahrzehnte nach der ersten Mondlandung, stellt die Anpassung des menschlichen Körpers an die lebensfeindliche Umgebung während Raumfahrtmissionen immer noch eine Herausforderung dar. Die Raumfahrtbesatzung ist dort insbesondere der allseits und ständig vorliegenden Schwerelosigkeit ausgesetzt, welche als Mikrogravitation bezeichnet wird (Williams, 2003; Ade *et al.*, 2017; Criscuolo *et al.*, 2020).

Durch die fehlende Gravitation von einem g, welche normalerweise auf den Körper auf der Erde einwirkt, kommt es in der Raumfahrt zur Entlastung der Muskulatur, des Knochenapparates und des kardiovaskulären Systems. Diese fehlende körperliche Belastung führt daher zur Anpassung an die verminderte Gewichtskraft und damit zu einer sogenannten Dekonditionierung des Körpers. Das bedeutet, dass es während des Aufenthaltes in der Schwerelosigkeit, zu Muskelatrophie und zum Knochenabbau kommt. Ebenfalls tritt bei plötzlicher Wiederkehr der Schwerkraft eine Kreislaufinsuffizienz auf, da der hydrostatische Gradient im Körper nun wieder gegeben ist. Das bedeutet, dass das Herz und die Gefäße wieder mehr Arbeit aufbringen müssen, um das Blut kopfwärts zu transportieren. Wenn der Kreislauf in aufrechter Körperhaltung dann nicht suffizient genug ist, spricht man von orthostatischer Intoleranz.
Je länger dabei der Aufenthalt in der Mikrogravitation ist ,desto gravierender sind die Leistungseinbußen durch die Anpassungen des menschlichen Körpers an die Umgebungsbedingungen (Cinelli, 2020).

Solange die Gravitation während den Raumfahrtmissionen nicht künstlich simuliert werden kann, ist tägliches körperliches Ausdauer- und Widerstandstraining aktuell die einzige Möglichkeit diesen Auswirkungen auf den Körper entgegenzuwirken. Aus diesem Grund kommt der Strategieentwicklung zum Erhalt der körperlichen Gesundheit und Leistungsfähigkeit zur Realisierung der kommenden bemannten Raumfahrtprogramme eine primäre Rolle zu (Scott *et al.*, 2020).

[1] Neil Armstrong (1969)

Bisher noch ungeklärt ist die Frage, ob der menschliche Körper unter Mikrogravitation genauso leistungsfähig sein kann, wie unter physiologischen Bedingungen auf der Erde. Weil dahingehende Tests bodengebunden durchgeführt werden und auf der Erde keine Schwerelosigkeit vorliegt, muss diese so gut es geht simuliert werden.
Dies wird anhand eines vertikalen Laufbandsystems (vertikal treadmill facility, VTF) der europäischen Weltraumbehörde (European Space Agency, ESA) untersucht, welches die Umgebungsbedingungen der Mikrogravitation simuliert und damit bodengebundene Tests ermöglicht.
Dabei wird der Körper mit Hilfe eines austarierten Seilzugsystems in horizontaler Lage gehalten. Mittels pneumatischer Zylinder wird der Läufer über das Gurtsystems je nach simulierter g-Belastung in Richtung des vertikalen Laufbandes gezogen, sodass ein Schwerkraftersatz simuliert wird.

Damit mögliche Trainingskonzepte der Astronauten verbessert und neu etabliert werden können, muss zunächst der Einfluss der Schwerelosigkeit auf den menschlichen Körper verstanden werden.

1.2 Mikrogravitation

In diesem Zusammenhang wird von Mikrogravitation und nicht von Schwerelosigkeit gesprochen, da auch bei sehr großer Entfernung zur Erde oder eines anderen Planeten ein Bruchteil von Gravitation vorliegt. Am Beispiel der internationalen Raumstation (ISS) entsteht für die Insassen während der Erdumrundung durch die hohe Geschwindigkeit eine nach außen gerichteten Zentrifugalkraft, welche zusammen mit der Erdanziehungskraft zu einer ausbalancierten Umlaufbahn der Raumstation führt (McArdle *et al.*, 2015). Es kommt auf der ISS, welche sich innerhalb des lower earth orbits (LEO) relativ nah zur Erde befindet, damit zur Wahrnehmung eines Gefühls der Schwerelosigkeit bei trotzdem noch vorliegender Gravitation (McArdle *et al.*, 2015; Demontis *et al.*, 2017).

1.3 Auswirkungen der Mikrogravitation auf den menschlichen Körper

Während einer Exposition gegenüber Mikrogravitation kommt es zu drei Anpassungsphasen, die der Körper überwinden muss.
Dabei kommt es während der ersten Phase, dem Eintritt in die Mikrogravitation zu direkten Veränderungen im Körper. Die zweite Phase stellt Veränderungen bei verlängerter Exposition gegenüber der Mikrogravitation dar. Die dritte Phase beschreibt die

körperliche Anpassung bei der Wiederkehr zur Erde unter 1g-Bedingungen (Iwase *et al.*, 2020).

Bei verlängertem Aufenthalt im Weltall bei sogenannten „deep Space missions“ und somit verlängerter Exposition gegenüber der Mikrogravitation, kommt es zu umso stärkeren Ausprägungen folgender Auswirkungen auf den menschlichen Körper:

1.4 Phase Eins: Kardiovaskuläres System

Der Bewegungsapparat und das kardiovaskuläre System passen sich der in Mikrogravitation vorherrschenden verminderten Gewichtskraft an (Tanaka *et al.*, 2017).

Schon zu Beginn wird das Herzkreislaufsystem durch Veränderungen des hydrostatischen Drucks im Körper beeinflusst und es kommt zu der bekannten kardiovaskulären Dekonditionierung (Iwase *et al.*, 2020).

Verursacht durch die Flüssigkeitssäule im Körper herrscht unter physiologischen Bedingungen auf der Erde ein erhöhter hydrostatischer Druck in der unteren Körperregion, während in den oberen Körperabschnitten dieser erniedrig ist. Unter Ausschaltung der Erdanziehung fehlt die Gewichtskraft der Flüssigkeitssäule und es kommt daher zu einem verminderten hydrostatischen Gradienten im Körper (Thornton *et al.*, 1987; Mohammadyari *et al.*, 2021). Damit passt sich der Kreislauf an die nun vorliegende verminderte Arbeit an, welche notwendig ist, um die Organe mit Sauerstoff zu versorgen. Durch die fehlende Schwerkraft kommt es ebenfalls zu einer Abnahme des Plasmavolumens. Dies wird erklärt als Folge einer negativen Bilanz im Flüssigkeitshaushalt, interstitiell gerichteten Flüssigkeitsverschiebungen von intravasal, aufgrund fehlenden transmuralem Druck durch die fehlende Gewichtskraft, sowie den verringerten posturalen Muskeltonus (Diedrich *et al.*, 2007).

Die Folge ist eine reduzierte körperliche Verfassung, welche nach erfolgter Rückkehr zur Erde hauptsächlich durch eine verminderte Arbeitskapazität und eine erhöhte orthostatische Intoleranz bei Hypovolämie charakterisiert ist (Norsk *et al.*, 2006; Grimm *et al.*, 2016).

1.5 Phase Zwei: Bewegungsapparat

Im weiteren Verlauf kommt es bei anhaltender Exposition gegenüber Mikrogravitation zur Beeinflussung des Bewegungsapparates.

In Folge der verminderten Gewichtskraft und daraus resultierenden geringeren Muskelaktivität und zum anderen geringeren Knochenbelastung, adaptiert sich der Körperbau an die Umgebungsbedingungen, sodass die Anpassung im Abbau von Knochengewebe (Vose, 1974; Inoue *et al.*, 2000) sowie in muskulärer Atrophie besonders der unteren Extremitäten mündet (Thornton; Lambertz *et al.*, 2001). Dieser Zustand des Knochendichteverlustes hält auch nach erfolgter Rückkehr zur Erde noch teils länger an als die vorherige eigentliche Missionsdauer (Vico *et al.*, 2000).

Es wurde beispielsweise eine Reduktion der Impulskraft von Muskelfasern von bis zu 65% bereits nach einem Monat unter Mikrogravitation beschrieben (di Prampero & Narici, 2003). Ebenfalls ist herausgefunden worden, dass es zu Umwandlungen von Muskelfasern kommt. Dabei verändern sich die langsamen, gut kapillarisierten roten Typ eins Muskelfasern, zu Gunsten der schnellen weißen Typ zwei Muskelfasern (Bagley *et al.*, 2012). Die Änderung der Muskelqualität hat damit wichtige Auswirkungen auf die Ermüdbarkeit der Astronauten, auf den Muskelstoffwechsel und den Nährstoffgebrauch (Bagley *et al.*, 2012).

Vor allem bei länger dauernden Weltraumflügen kommt es zur signifikanten Abnahme der Knochendichte durch massiven Kalziumverlust bis hin zur Osteoporose, sodass ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko besteht, welches insbesondere bei wiederauftretender Gravitation oder bei alternativ einsetzender Gewichtskraft eine wichtige Rolle spielt (Parfitt, 1981; Swaffield *et al.*, 2018; Axpe *et al.*, 2020).

1.6 Mögliche Gegenmaßnahmen

Um diesen Auswirkungen auf den Körper entgegenzuwirken, wurden durch die Raumfahrtbehörden Gegenmaßnahmen entwickelt, welche besonders auf Konzepte des körperlichen Ausdauer- und Krafttrainings abzielen. Die Astronauten auf der ISS trainieren daher bis zu zweieinhalb Stunden täglich mittels Laufband, Fahrradergometer und dynamischem Krafttraining, um ihre körperliche aerobe Ausdauerfähigkeit und Kraft zu erhalten (Hackney *et al.*, 2015). Am Beispiel des Laufbandtrainings sind die Astronauten in einem Gurtsystem befestigt, welches die Gewichtskraft auf Hüfte und Schultern verteilt, damit elastische Gummibänder die Astronauten zur Laufbandoberfläche ziehen (De Witt *et al.*, 2021). Das Zuggurtsystem baut allerdings nur eine Ge-

wichtskraft von 0.5-0.7g auf, welche im Vergleich zur Erde eine zu geringe Kraft zur Prävention von Muskelatrophie darstellt (Gruber *et al.*, 2019).
Daher besteht die Notwendigkeit, die Effektivität der existierenden Gegenmaßnahmen an Bord der ISS zu verbessern.

1.7 Zunehmende Bedeutung in zukünftigen Raumfahrtprogrammen

Aktuell und in naher Zukunft kommt es zur Ausweitung der bemannten Raumfahrt, wie die folgenden Beispiele zeigen und damit kommt dem Erhalt der körperlichen Fitness und Gesundheit der Raumfahrtbesatzung eine primäre Rolle zu. Die damit einhergehende anhaltende Exposition der Astronauten zur ständigen Mikrogravitation nimmt zu, sodass ein suffizientes Trainingsregime gegeben sein muss, um die Sicherheit der Astronauten zu garantieren und Missionsziele zu erreichen.
Insbesondere das Raumfahrtprogramm der amerikanischen Weltraumbehörde National Aeronautics and Space Administration (NASA) basiert auf einem fähigkeitsgestütztem Konzept zur Erforschung von erd- und mondnahen Umlaufbahnen über Asteroiden bis hin zum Mars (NASA *et al.*, 2011; National Aeronautics and Space Administration (NASA), 2017). Dies wird gestärkt durch die 2017 an die NASA erteilte Durchführungsverordnung "Space Policy Directive-1" zur Durchführung zeitnaher bemannter Raumfahrtmissionen auf den Mond und anschließenden Marsmissionen (The White House, 2017). Daraus folgte das 2019 entstandene Artemis-Programm der NASA, welches in Zusammenarbeit mit der European Space Agency (ESA) und internationalen Weltraumbehörden eine bemannte Mondlandung bis 2024 anstrebt und anschließende bemannte Marsmissionen ab 2030 ins Auge fasst (NASA, 2019). Private Firmen wie "SpaceX" gehen von einer voraussichtlichen bemannten Marsmission für das Jahr 2024 aus (SpaceX, 2017).
Bei diesen zukünftigen langdauernden Missionen zu weiter entfernten Zielen ergibt sich hinsichtlich des Muskel und Knochenabbaus vor allem die Frage, ob die derzeitigen Trainingsregimes für derartige Missionen noch ausreichend sind und ob ein Mindestlevel an Fitness der Raumfahrtbesatzung während der gesamten Missionsdauer gegeben ist, damit die Aufgaben am Zielort noch erfüllt werden können und gleichzeitig die Sicherheit und Gesundheit der Astronauten gewährleistet ist. Die Raumfahrtbesatzung ist dabei auf sich alleine gestellt und es dürfen dabei die Manöver und Reise-

dauer nicht außer Acht gelassen werden, welche für die Rückkehr zur Erde notwendig sind.

1.8 Das neue Subject Loading System

Um auf der Erde herauszufinden, inwieweit die körperliche Leistungsfähigkeit der Astronauten bei Nutzung möglicher Trainingskonzepte von der Mikrogravitation beeinflusst wird, müssen diese Bedingungen der „Schwerelosigkeit“ auf der Erde simuliert werden. Von den bereits auf der ISS vorhandenen Trainingsgeräten zur Messung der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit wird dabei auf ein Laufband zurückgegriffen, welches dem Körper eine höhere Ausbelastung abverlangt, als das Fahrradergometer (McKay & Banister, 1976).

Dazu wird das bereits auf der ISS standardmäßig zum Einsatz kommende Colbert-Laufband der zweiten Generation genutzt (Petersen *et al.*, 2016). Auf der ISS werden die Astronauten dabei mit Hilfe zweier Bungeeseile zur Laufbandoberfläche gezogen, bei welchen die maximale simulierte Gewichtskraft eingeschränkt ist. Bei Nutzung jeweils zweier Bungeeseile liegt eine größere externe Kraftausübung vor, welche allerdings im Längen-Kraftverhältnis des Materials zu steif ist und zu einem erhöhten Verletzungsrisiko der Astronauten beiträgt (De Witt *et al.*, 2014). Daher scheint eine Simulation mittels Bungeeseilen eher ungeeignet.

Aus diesem Grund wurde von der ESA (European Space Agency) ein Subject Loading system (SLS) in Kombination mit dem Colbert Laufband der zweiten Generation (T2) entwickelt , welches mit Hilfe von Druckzylindern eine individuelle konstante Zugkraft auf den Läufer aufbaut und aufrechterhalten kann (M. Penta *et al.*). Für bodengestützte Tests auf der Erde wurde ein vertikales Laufband entwickelt (Vertical Treadmill facility, VTF), in welchem der Läufer mit Hilfe eines um Hüften und Schultern befestigten Geschirrs in Richtung der vertikalen Laufbandoberfläche gezogen wird. Dabei wird der Körper durch ein unterstützendes austariertes Seilsystem in einer horizontalen Position gehalten. Dabei weist dieses Laufbandsystem einen biomechanischen Unterschied von weniger als 10% im Vergleich zu gewöhnlichem Laufen auf (Gosseye *et al.*, 2010).

1.9 Zielsetzung

Damit das SLS in den Trainingsplan der Astronauten integriert werden kann, sollte vorher anhand des VTF festgestellt werden, inwiefern die kardiopulmonale Belastung auf dem Laufband zu gewöhnlichem Laufen in aufrechter Körperhaltung vergleichbar ist.

In dieser Arbeit wurde deshalb die maximale kardiopulmonale Antwort (Shephard *et al.*, 1968) während dem Laufen in horizontaler Körperlage unter Anwendung des vertikalen Laufbands im VTF bei unterschiedlich simulierten g-Kräften untersucht, welche mittels SLS erzeugt wurden und mit gewöhnlichem Laufen auf einem horizontalem Laufband verglichen. Die maximale kardiopulmonale Antwort wurde anhand von Messungen der maximalen Sauerstoffaufnahme sowie der maximalen Herzfrequenz ermittelt.

1.10 Hypothese

Die erste Hypothese dieser Arbeit lautet, dass die maximale Herzfrequenz (HR_{max}) und die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO2_{max}$) beim Laufen in horizontaler Körperlage (VTF) aufgrund der verminderten externen Arbeit geringer sind, als beim Laufen auf einem gewöhnlichen Laufband in aufrechter Körperlage (Hypothese eins).
Darüber hinaus lautet die zweite Hypothese, dass die Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme in horizontaler Körperlage in simulierter Mikrogravitation mit steigender Gewichtskraft des SLS zunehmen (Hypothese zwei). Dazu wurden zwei unterschiedliche Altersgruppen von männlichen und weiblichen Probanden untersucht.

2 Publikation (Yilmaz *et al.*, 2021)

Yilmaz, K., Burnley, M., Böcker, J., Müller, K., Jones, A.M. and Rittweger, J. (2021), Influence of simulated hypogravity on oxygen uptake during treadmill running. Physiol Rep, 9: e14787. https://doi.org/10.14814/phy2.14787

Received: 5 February 2021 | Accepted: 14 February 2021

DOI: 10.14814/phy2.14787

ORIGINAL ARTICLE

Physiological Reports

Influence of simulated hypogravity on oxygen uptake during treadmill running

Kenan Yilmaz[1] | Mark Burnley[2] | Jonas Böcker[1] | Klaus Müller[1] | Andrew M. Jones[3] | Jörn Rittweger[1,4]

[1]Department of Muscle and Bone Metabolism, Institute of Aerospace Medicine, German Aerospace Center (DLR), Cologne, Germany

[2]Endurance Research Group, School of Sport and Exercise Sciences, University of Kent, Chatham Maritime, United Kingdom

[3]Sport and Health Sciences, College of Life and Environmental Sciences, University of Exeter St Luke's Campus, Exeter, United Kingdom

[4]Department of Pediatrics and Adolescent, Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

Correspondence
Jörn Rittweger, Institute of Aerospace Medicine, muscle and bone metabolism, German Aerospace Center (DLR), Linder Höhe 1, D-51147 Cologne, Germany.
Email:

Funding information
DLR- Institute of Aerospace Medicine. Department: Space Physiology; Cost object: 2 475 121 Cost unit: 31612; Linder Höhe, D 51147 Cologne.

Abstract

Prolonged exposure to microgravity during spaceflights leads to severe deterioration in the physical performance of astronauts. To understand the effectiveness of existing in-flight daily countermeasures and to plan exercise onboard the International Space Station, we compared supine treadmill running to traditional upright treadmill running on earth. Specifically, we assessed the cardiorespiratory responses to conventional upright running to the responses to supine treadmill running under 0.3 g, 0.6 g, and 1 g of body weight in younger (20–30 years, n = 14, 8 females) and older healthy adults (50–60 years, n = 12, 6 females). Maximal cardiorespiratory capacity was additionally evaluated by performing an incremental running protocol on each treadmill. Maximum speed was greater for 0.3 g and 0.6 g in supine than for upright running (18.5 km/h (1.1) and 15.9 (3.1) vs 13.2 (2.4) $p < 0.001$). In contrast, maximum oxygen uptake ($\dot{V}O_{2max}$) and maximum heart rate (HR_{max}) were greater in upright running than in all supine conditions (Upright treadmill running vs S1.0G vs S0.6G vs S0.3G, 41.7 ml kg^{-1} min^{-1} (7.2) vs 30.5 (6.6) vs 32.9 (7.0) vs 30.9 (5.2), $p < 0.001$ and 171 beats min^{-1} (14) vs 152 (24) vs 155 (20) vs 152 (18), $p < 0.001$, respectively). The reduction in $\dot{V}O_{2max}$ was remarkably similar across all three supine conditions, could not be increased by higher running speeds and can be well explained by reduced ground reaction forces (GRF). Thus, although a gravity-related restriction of pulmonary gas exchange or perfusion of the legs when exercising in the supine position can be suspected, findings are also explicable on grounds of the vertical treadmill mechanics. Reduced loading will constitute a substantial limitation to $\dot{V}O_2$ in space with implications for crew health and the physical deterioration of astronauts.

KEYWORDS

countermeasures, microgravity, oxygen uptake, spaceflight, supine running, $\dot{V}O_{2max}$

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021 The Authors. *Physiological Reports* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of The Physiological Society and the American Physiological Society

New findings

What is the central question of this study?

To better understand astronauts' physical performance in reduced gravity, we studied heart rate and oxygen uptake responses in supine treadmill running under simulated microgravity conditions.

What is the main finding and its importance?

The maximum achievable metabolic rate ($\dot{V}O_{2max}$) was lower by 20% in supine running, as compared to upright running and maximum heart rate (HR_{max}) was likewise reduced. Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) values were well predicted by the level of gravity reduction and running speed. This is of relevance for astronaut health, as low metabolic rate during exercise compromises the expected health benefits for space travelers.

1 | INTRODUCTION

The human body has evolved in the permanent presence of Earth's gravity. Withdrawal of gravity during spaceflight results in a deconditioning process that can limit human presence in space (Baisden et al., 2008) and which can also pose serious threats to mission critical maneuvers, including re-entry and landing (Michel et al., 1976). Especially during long-term spaceflights over 5 month, a distinct cardiovascular deconditioning, consisting of reduced cardiac work and oxygen consumption, has been reported (Gallo et al., 2020). This deconditioning process is characterized by muscle wasting (Fitts et al., 2010), bone loss (Vico et al., 2000), reduced work capacity (Lawrence F. Dietlein (U.S.) and Igor D. Pestov (Russia), 2004) and orthostatic intolerance (Buckey et al., 1996; Kalinichenko, 1977; Wieling et al., 2002) with the latter likely resulting from adaptation of the cardiovascular system to decreased physical workloads and from the absence of a hydrostatic gradient (McArdle et al., 2015). To maintain their physical fitness and strength on board the International Space Station, astronauts engage in aerobic exercise on a treadmill and cycle ergometer and also participate in resistance exercise (Loehr et al., 2015; Seedhouse, 2020). For running exercise, they are strapped to the treadmill by a specific harness that distributes the force on the hips and shoulders (National Aeronautics and Space Administration (NASA), 2009; Novotny et al., 2013; National Aeronautics and Space Administration (NASA), 2019).

The typical pull-down force, that is applied by means of bungees from the harness towards the treadmill's surface on board the International Space Station, is substantially lower than the astronauts' weight on Earth (Genc et al., 2010; Gosseye et al., 2009). Thus, musculoskeletal forces, which constitute an important determinant for the maintenance of muscle, bone, and tendon (Rittweger, 2019), must be expected to be reduced in space. This could well explain why the current countermeasure exercises fail to prevent muscle atrophy and bone loss (Gruber et al., 2019; Korth, 2015; Rittweger et al., 2018). In addition, reduced pull-down force naturally diminishes the external mechanical work performed during locomotion (Pavei et al., 2015), which would be expected to reduce the cardiorespiratory demands for a given speed of locomotion. This is important, as it would minimize the health benefits normally associated with running (Hespanhol Junior et al., 2015; Myers et al., 2004). However, it is still unknown to what extent the cardiorespiratory responses to running in microgravity might be blunted by simulated earth-like g-loading compared with usual treadmill running on earth. Finally, the exact quantitative relationship between the level of gravity reduction and cost of locomotion is not well established and it has never been studied on a verticalized treadmill.

The European Space Agency has devised a system that combines a supine treadmill facility with a subject loading system (SLS) that uses pressurized cylinders to generate an adjustable constant pull-down force (Gosseye et al., 2010). Participants are strapped towards the running surface via a shoulder-hip harness so that they can run with their body suspended in supine position. Importantly, there is no hydrostatic pressure gradient along the body's z-axis when running in a supine position and pull-down forces can be set to values typical of the International Space Station treadmill. In addition to being an elegant ground-based model for International Space Station countermeasure exercise, the supine treadmill facility also offers the opportunity for hypogravity simulations on Earth to elucidate the possible physiological responses to sojourns to the Moon or Mars (Weber et al., 2019).

We were therefore interested to assess the maximal and submaximal cardiorespiratory responses (Hawkins et al.,

2007) to treadmill running in the supine body position with the application of various pull-down forces. Given the well-established reduction in external work during hypogravity, we hypothesized that HR_{max} and $\dot{V}O_{2max}$ would be lower than upright treadmill running on a standard treadmill (experimental question 1). We also hypothesized that the HR and $\dot{V}O_2$ responses to running would be affected by the pull-down force (experimental question 2), given the importance of external biomechanical work for the cost of human locomotion. To obtain results that represent a wider population and possible age-related differences, we investigated these questions in a mixed cohort of younger and older healthy adults since the mean age of astronauts is between 42.5 and 44.5 years (Goel et al., 2014) and returning astronauts from longer space mission are dealing with health problems that are also common in elderly (Strollo et al., 2018).

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Ethical approval

This study was approved by the ethical committee of the Medical Council North-Rhine (Ärztekammer Nordrhein / reference number: 2013350) in Düsseldorf, Germany. Written informed consent was given by the participants before being included into the study that conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki, except registration in a database, at the time of the study.

The study was conducted in the Physiology laboratory of the Institute of Aerospace Medicine in the department of space physiology at the German Aerospace Center (DLR) in Cologne, Germany.

2.2 | Participants

Twenty-six recreationally active participants were recruited and placed into one of four groups, namely: younger women, older women, younger men and older men. Before study admission, participants received a standard medical screening and a $\dot{V}O_{2max}$ test was performed using the "Bruce" protocol (Pollock et al., 1976) to ascertain their aerobic fitness. Inclusion criteria were as follows: age between 20 to 30 years (younger women and younger men) or 50 to 60 years (older women and older men) to evaluate possible age-related differences in responses; body mass index (BMI) in the range of possible astronauts between 18 kg/m^2 and 28 kg/m^2 (National Aeronautics and Space Administration (NASA), 1995); $\dot{V}O_{2max}$ equal to or greater than 30 ml kg^{-1} min^{-1} for younger women, 25 ml kg^{-1} min^{-1} for older women, 40 ml kg^{-1} min^{-1} for younger men and 35 ml kg^{-1} min^{-1} for older men, so that a comparison of physiological responses at higher speeds was also possible. Key exclusion criteria were drug or alcohol abuse, intake of any medication during the study, smoking, and being a competitive athlete.

For estimation of the sample size, a $\dot{V}O_{2max}$ reduction by 5% was considered as meaningful. Thus, a sample size estimation was performed with the R-package "pwr" (www.r-project.org) and we used previously published data on means and SD of $\dot{V}O_{2max}$ (Wilkerson et al., 2005). Setting α to 0.05 and β to 0.2, we obtained a sample size of 24. In order to accommodate for drop-out, a total of 28 subjects were enrolled. Although the study was not powered to detect effects of age or gender, we recruited younger and older men and women in order to be inclusive of a wider age spectrum and of both sexes.

2.3 | Study conduct

The running protocols were conducted between January 2014 and March 2017 and required each participant to visit the laboratory on five occasions (supporting information: Table 4). The first visit (V0) assessed $\dot{V}O_{2max}$ by the Bruce protocol and familiarized participants with running on the supine treadmill facility. The second visit (V1) involved participants completing an incremental test with the speed profile shown in (supporting information: Table 5) on a standard treadmill (Schiller MTM-1500 med, manufactured by H/P/COSMOS, Nussdorf-Traunstein, Germany).

This speed profile consisted of an initial phase for assessing the $\dot{V}O_2$ kinetics that started with 5 minutes of rest and was followed by 5 minute steps at speeds of 25% and 50% of the $\dot{V}O_{2max}$ that was previously determined using the Bruce protocol at V0. This was followed after 5 minutes of rest by an incremental phase. In this phase, the running speed was increased every 4 minutes by 2.5 km/h starting at a speed of 4 km/h and rising to a maximum of 19 km/h. The remaining visits (V2-V4) were performed on the supine treadmill facility (Figure 1 and subsection "supine treadmill facility") with the same speed profile as during V1, but with three different levels of pull-down force, equating to 0.3 g, 0.6 g, and 1 g. Notably, the sequence of pull-down forces administered was randomized within participants in order to balance any learning effects. To randomize the three different pull-down forces, closed envelopes with all six possible different running sequences (3 + 2+1) were prepared and drawn for each participant. The mean time period the participants completed V1-V4 was 32.5 days (29.5). For all running tests in V0-V4, the criteria for termination were one of the following: achievement of predicted HR_{max} (220 - age), $\dot{V}O_2$ plateau, angina pectoris, ischemic signs in the ECG, arrhythmias (complex extrasystoles, atrioventricular block II° or III°), signs of circulatory disturbance (cyanosis, paleness), respiratory insufficiency, dizziness, exhaustion or upon request of the participant.

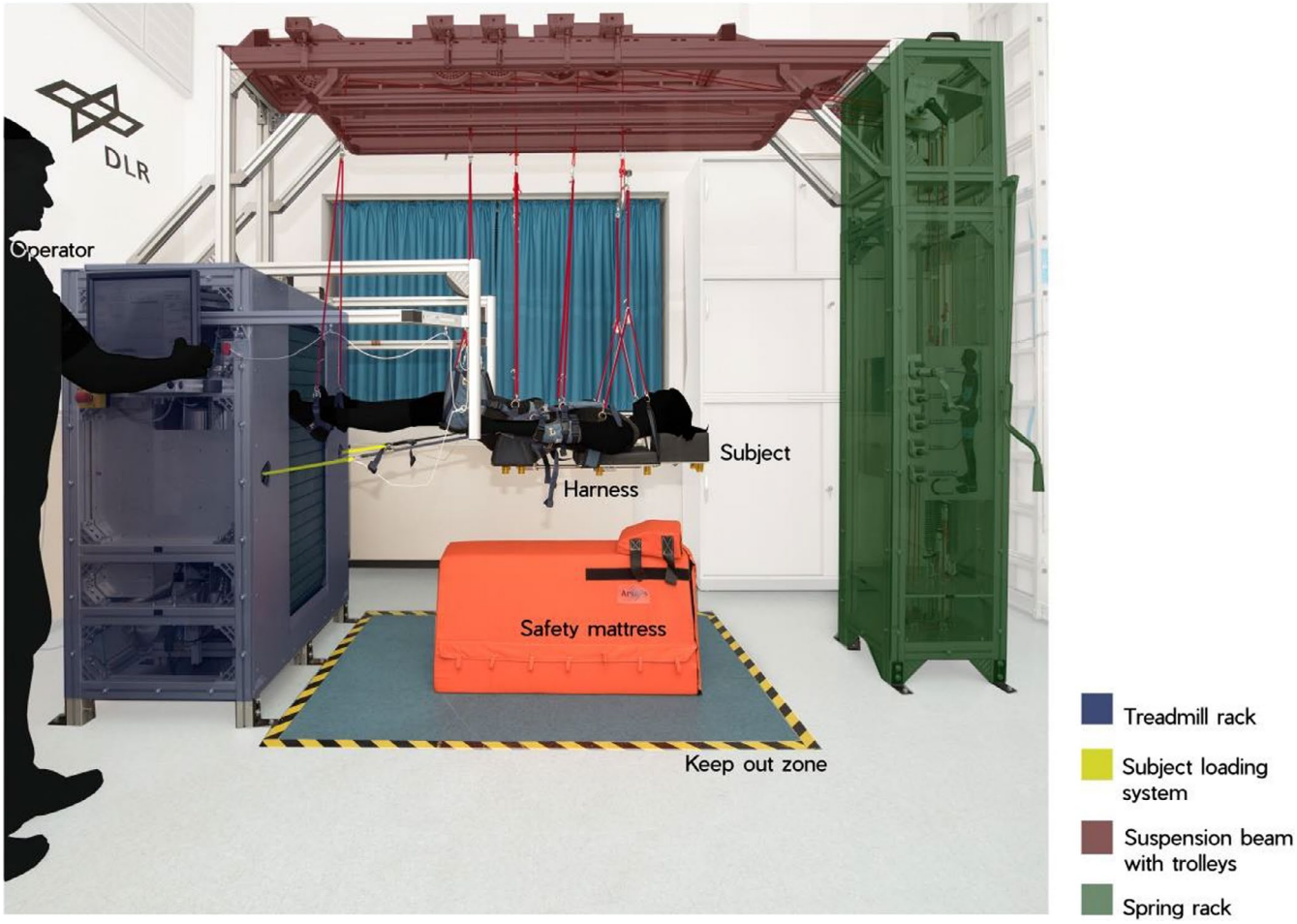

FIGURE 1 Supine treadmill facility: Overview of the supine treadmill facility and subject loading system (SLS): A customized, commercially available "Woodway"-treadmill is mounted vertically into a chassis. The suspension system is mounted to the chassis and hosting the harness to negate the effects of Earth's gravity on the participant. The SLS provides a constant pull down force on the locomotion surface with the help of pneumatic cylinders and ropes

2.4 | Supine treadmill facility

The supine treadmill facility has been described in detail elsewhere (Gosseye et al., 2010). In brief, the facility (Figure 1) consists of three components, namely: a) a second generation treadmill (T2) as used on the International Space Station (Penta, 2008), mounted vertically into a chassis to provide a locomotion surface; b) a suspension system, mounted to the chassis and hosting the harness to negate the effects of Earth's gravity on the participant; and c) the SLS that provides a constant pull-down force on the treadmill surface with the help of pneumatic cylinders and ropes. The SLS generates the pull-down force by means of two pneumatic cylinders, and the force variation of the pistons is ±5%. Two ropes were connected to the harness that loaded the shoulder and the hip in a 1/3 to 2/3 ratio, and the rope tension was set via the in-built software to 30%, 60%, or 100% body weight, that is, 0.3 g, 0.6 g, and 1.0 g.

2.5 | Endpoint measurements

Running speed and pull-down force data were continuously generated by the software integrated into the supine treadmill facility. $\dot{V}O_2$was assessed with a MetaLyzer (Cortex Biophysik Leipzig GmbH) under stable environmental conditions and the integrated software MetaSoft in its version 3.9.7 SR 4. This is a stationary spiroergometry system that calculates respiratory volume, O_2 uptake and CO_2 output breath-by-breath. The system was calibrated according to the manufacturer's instructions. An ambient air measurement was made before each test. The volume transducer was calibrated, a one point gas analyzer calibration was carried out before each test and a two point gas analyzer calibration was done every other day. ECG was recorded via a 12 channel ECG (cardio 100 BT, custo med, Ottobrunn, Germany). Blood lactate was measured in capillary samples taken from the ear lobe before and during the protocol at 3 min, 6 min, and 9 min after the end of the cool down phase. The ECG was

synchronized to the MetaSoft data via the MetaSoft software and synchronization of the vertical treadmill data with the MetaSoft data was achieved through setting the system clock of the two computers.

2.6 | Data processing and statistical analysis

Data processing and statistical analyses were performed with the Software "R" (http://www.r-project.org), version 3.5.1. All data were visually inspected prior to analyses. A factor "condition" was generated to reflect running during either supine position (S0.3 g, S0.6 g, S1.0 g for running with a pull-down force equivalent to 0.3 g, 0.6 g, and 1.0 g, respectively) or during upright treadmill running. Pull-down forces and GRF were averaged epoch-wise for each condition and participant. Division of $\dot{V}O_2$ by HR yielded the oxygen pulse (thus ml of $\dot{V}O_2$ per heart beat), and division of CO_2 output ($\dot{V}CO_2$) by $\dot{V}O_2$ yielded the respiratory exchange ratio (RER). Cardiorespiratory endpoints were assessed in two ways. Firstly, for all 3-minute increments that had been completed during the testing, HR, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, RER, and oxygen pulse for a given condition and speed were extracted as the arithmetic mean during the final 60 s of the increment. These data will be referred to as increment-data. In order to achieve peak data for each condition, data were averaged over the last 60 seconds before termination of the last individual increment. Blood lactate was calculated by the mean of the peak values per participant and condition.

The $\dot{V}O_2$ kinetics analysis was performed using Graphpad Prism 8. Breath-by-breath data were manually edited to remove errant breaths due to coughing or swallowing (defined as a value 4 SD greater/less than the mean of the preceding 5 breaths). After removal of the first 20 s of data to avoid contamination by the cardiodynamic component of the $\dot{V}O_2$ kinetics, a mono-exponential function was applied to the on-transient of the form:

$$\dot{V}O_2\,(t) = \dot{V}O_2\,(b) + A_P * \left(1 - e^{-(t-TD)/\tau}\right) \quad (1)$$

TABLE 1 Demographic characteristics and cardiorespiratory responses to $\dot{V}O_{2max}$ testing in Upright treadmill running with the Brue protocol; "n" = number of participants

	Older Women	Older Men	Younger Women	Younger Men
Age^{AAA,G} [Years]	52.2 (1.5) (n = 6)	54.5 (1.2) (n = 6)	23.4 (2.3) (n = 8)	25.2 (2.3) (n = 6)
Height^{GGG} [cm]	165.5 (5.2) (n = 6)	176.8 (3.9) (n = 6)	165.6 (3.7) (n = 8)	180.5 (5.2) (n = 6)
Weight^{GGG} [kg]	57.8 (2.3) (n = 6)	76.5 (8.2) (n = 6)	59.9 (5.6) (n = 8)	76.5 (11.6) (n = 6)
BMI^{GG} [kg/m^2]	21.0 (1.1) (n = 6)	24.5 (2.4) (n = 6)	21.8 (1.8) (n = 8)	23.5 (3.0) (n = 6)
Speed^{A} [km/h]	7.1 (0.7) (n = 6)	6.9 (0.5) (n = 6)	7.6 (0.9) (n = 7)	7.9 (0.7) (n = 6)
$\dot{V}O_2$ max ^{GGG} [ml min^{-1} kg^{-1}]	39.9 (5.5) (n = 5)	43.3 (7.7) (n = 6)	43.9 (6.3) (n = 8)	50.1 (8.8) (n = 6)
HR_{max} ^{A} [min^{-1}]	169 (12) (n = 6)	166 (7) (n = 6)	177 (14) (n = 8)	183 (10) (n = 6)
RER	1.20 (0.09) (n = 5)	1.13 (0.08) (n = 6)	1.21 (0.05) (n = 8)	1.20 (0.09) (n = 6)
O_2-Pulse^{GGG} [ml O2 heartbeat^{-1}]	13.2 (1.3) (n = 5)	19.8 (1.8) (n = 6)	15.0 (2.8) (n = 8)	21.0 (4.7) (n = 6)

Note: Data are given as means and standard deviation (in brackets). ^{AAA}, ^{AA}, and ^{A} denote significant effects of age with $p < 0.001$, $p < 0.01$, and $p < 0.05$, respectively. ^{GGG}, ^{GG}, and ^{G} denote significant effects of sex with $p < 0.001$, $p < 0.01$, and $p < 0.05$, respectively.

where $\dot{V}O_2(t)$ is the $\dot{V}O_2$ at time t, $\dot{V}O_2(b)$ is the baseline $\dot{V}O_2$ (defined as the mean of the final minute of baseline (rest) in the first transition). The A_P parameter is the primary amplitude above baseline, TD the time delay before the onset of the exponential function and τ is the time constant of the response. The amplitude of the response to the second transition was too small to provide meaningful kinetic data in most cases, and therefore, the $\dot{V}O_2$ kinetics was assessed using the first transition only.

For statistical analyses of cardiopulmonary and demographic data during $\dot{V}O_{2max}$ testing, linear mixed-effect models were used (function "lme" from the R-library "nlme") with participant as random factor and age group and sex as fixed factors (Table 1), including the interaction term. For model simplification, we first eliminated the interaction term and then the main term with greatest *P*-value as long as the respective *p*-value was >0.2. Significant findings were followed up by treatment *a priori* contrasts, using S1.0 g as reference. In order to compare cardiorespiratory peak data across gravitational condition (S0.3 g, S0.6 g, S1.0 g or Upright treadmill running), we also used the lme function with participant as random, and condition and group as fixed effects, again including a term for their interaction. Here, model simplification eliminated the interaction term first and the group term next. Again, follow-up of significant effects was performed with treatment contrasts with S1.0 g as reference.

Data are given as means and their SD, if not indicated otherwise, and the level of statistical significance was set to $p < 0.05$.

3 | RESULTS

3.1 | Participants' characteristics and peak cardiorespiratory responses during $\dot{V}O_{2max}$ testing in standard upright treadmill running

Twenty-six volunteers participated in this study, with six older women, six older men, eight younger women and six younger men. Their anthropometric characteristics are given in Table 1. All participants had to run under the four different conditions. Fourteen (13%) out of the planned 104 runs were not completed due to participant drop-out because of the timetable and unsafe running feeling (on the usual treadmill) or due to technical problems during the testing sessions leading to a total of 90 runs.

Analysis of anthropometric data revealed the expected effects of sex in body height and BMI ($p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively). Statistical analysis of the Bruce protocol data showed that older groups had lower values for Speed ($p < 0.05$) and HR_{max} ($p < 0.05$) but failed to reveal an age effect for $\dot{V}O_{2max}$ ($p = 0.281$), RER ($p = 0.185$) and oxygen pulse ($p = 0.657$). Moreover, women had a lower $\dot{V}O_{2max}$ ($p < 0.001$) and oxygen pulse than men ($p < 0.001$).

3.2 | Peak cardiorespiratory responses in relation to gravitational condition

Statistical analyses of the peak running protocol data showed that $\dot{V}O_{2max}$ was reduced in the supine running conditions as compared to upright treadmill running ($p < 0.001$), without any difference among the three supine conditions ($p > 0.20$, see Table 2 and Figure 2). Likewise, HR_{max} ($p < 0.001$), RER ($p < 0.001$) and oxygen pulse ($p < 0.001$) were all greater during upright treadmill running than during supine treadmill running, without any difference across the three supine conditions (all $p > 0.40$). No effects of age or sex were found for $\dot{V}O_{2max}$, HR_{max} or RER, but women had lower oxygen pulse than men ($p < 0.001$) across age groups. Maximum running speed differed across the different gravitational conditions ($p < 0.001$), with values being lower for supine treadmill running at 1 g than for upright treadmill running ($p < 0.05$) and also lower than for the two supine hypo-g conditions (both $p < 0.001$, see Table 2 and supporting information: Figure 4).

When verifying the pull-down force levels for the different supine running conditions, it was found that the averaged pull-down force exceeded the target force by a small amount, namely by 1.3% (SD 2.1%, $p < 0.001$). By contrast, the averaged GRF during running was 20.9% (SD 35.3%) below the target pull-down force ($p < 0.001$), which was an unexpectedly large difference (see Table 3). This suggests that substantial hysteresis occurred within the pneumatic actuator of the SLS that made test participants "float" during supine treadmill running. Hence, for the further analysis of the incremental data, we focused on both running speed and GRF as independent variables.

Figure 3 therefore displays $\dot{V}O_2$ values for each running speed, plotted as a function of GRF. When fitting a linear mixed-effect model with $\dot{V}O_2$ as dependent and speed and GRF (normalized to body mass) as independent variables, residuals for upright treadmill running were not significantly different from residuals from the three supine running conditions ($p = 0.62$), suggesting that reduced GRFs can fully explain the reduced $\dot{V}O_2$ values in supine conditions. The mixed-effect model yielded beta-coefficients −4.00 (SE 1.22), 5.57 (1.95), 1.18 (SE 0.08), and 1.00 (SE 0.17) for intercept, reaction force, speed, and the force*speed interaction term, respectively.

The phase II $\dot{V}O_2$ kinetics time constant, τ, was 29.6 (15.6) s, 19.5 (9.4) s, 22.4 (10.4) s, and 38.5 (22.1) s for upright treadmill running, S1.0 g, S0.6 g, and S0.3 g, respectively. ANOVA revealed that these values were different ($p < 0.001$), and *a priori* contrast demonstrated

TABLE 2 Cardiorespiratory responses to treadmill running under different gravitational conditions

	Upright	S1.0 g	S0.6 g	S0.3 g
$Speed_{max}$*** [km/h]	13.2[a] (2.4) (n = 26)	11.5 (2.6) (n = 19)	15.9[aaa] (3.1) (n = 22)	18.5[aaa] (1.1) (n = 23)
$\dot{V}O_{2max}$*** [ml kg^{-1} min^{-1}]	41.7[aaa] (7.2) (n = 26)	30.5 (6.6) (n = 19)	32.9 (7.0) (n = 22)	30.9 (5.2) (n = 23)
Heart $Rate_{max}$** [min^{-1}]	171[aa] (14) (n = 24)	152 (24) (n = 18)	155 (20) (n = 18)	152 (18) (n = 22)
RER* [$\dot{V}CO_2$/ $\dot{V}O_2$]	1.06[aa] (0.08) (n = 26)	0.98 (0.1) (n = 19)	0.98 (0.12) (n = 22)	0.99 (0.09) (n = 23)
O_2-Pulse*** [ml O_2 /heartbeat]	16.4[aa] (3.5) (n = 24)	12.7 (2.4) (n = 18)	14.3 (2.9) (n = 18)	13.7 (2.7) (n = 22)
Blood Lactate* [mmol l^{-1}]	4.36[a] (2.21) (n = 24)	3.23 (1.60) (n = 23)	3.22 (1.82) (n = 22)	2.89 (1.67) (n = 23)
G-load from pull-down force*** [g]	1 (set to 1)	1.02 (0.1) (n = 168 episodes)	0.62[aaa] (0.0) (n = 274 episodes)	0.31[aaa] (0.0) (n = 251 episodes)
G-load from ground reaction force*** [g]	1[aaa] (set to 1)	0.89 (0.0) (n = 88 episodes)	0.54[aaa] (0.0) (n = 169 episodes)	0.25[aaa] (0.1) (n = 158 episodes)

Note: "n" = number of participants, "$Speed_{max}$" = Maximum speed in [km/h], "$\dot{V}O_{2max}$" = maximum oxygen uptake in [ml kg^{-1} min^{-1}], "Heart $Rate_{max}$" = maximum heart rate [min^{-1}], "RER" = respiratory exchange ratio in [$\dot{V}CO_2$/ $\dot{V}O_2$], "Oxygenpulse" = "O_2-Pulse" in [ml O_2/ heartbeat], Blood lactate in [mmol l^{-1}], measured during running upright and during supine running under a g load of "S1.0 g" =1.0 g of body weight, "S0.6 g" =0.6 and "S0.3 g" =0.3 g of body weight. "*", "**", "***" denote significant main effect for condition with $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively. "a", "aa", "aaa" denote significant different from S1.0 g condition with $p < 0.05$, $p < 0.01$, and $p < 0.001$, respectively. No significant condition*group interaction terms were found (all $p \geq 0.20$).

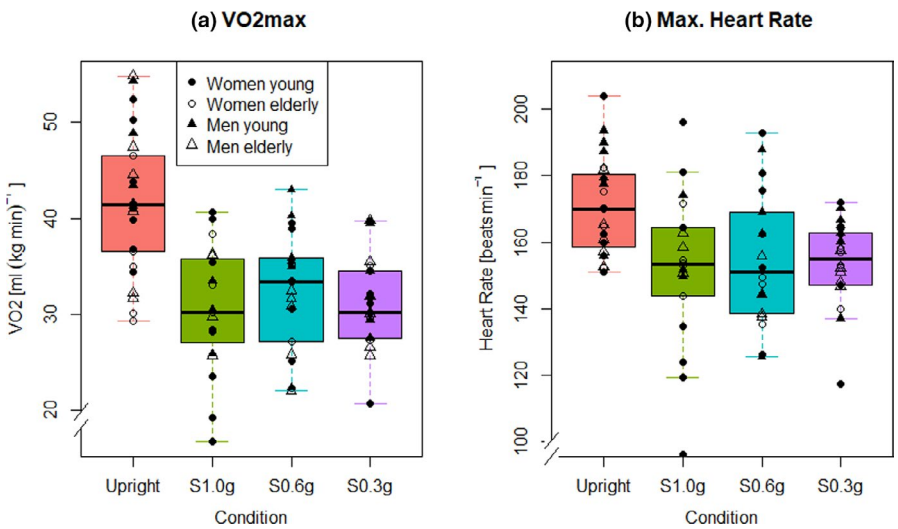

FIGURE 2 $\dot{V}O_{2max}$Cardiopulmonary responses in relation to the four different gravitational conditions. a) Oxygen uptake and b) Maximal heart rate. "Upright" = Upright treadmill running, "S1.0 g"; "S0.6 g";"S0.3 g" = supine running under a load of 1 g; 0.6 g, and 0.3 g of body weight. Whisker plot reference: solid line = median (50 percentile), upper line = quartile (25 percentile), lower line = quartile (75 percentile), line between lower and upper quartile = interquartile range, disconnected lines = upper and lower outlier range

TABLE 3 Metabolic cost of running in ($J \cdot kg^{-1} \cdot m^{-1}$) in the different gravitational conditions, expressed as mean values (SD)

	Treadmill speed [km/h]					
	4	**6.5**	**9**	**11.5**	**14**	**16.5**
Upright	2.11 (0.41) (n = 26)	3.23 (0.59) (n = 26)	3.53 (0.38) (n = 26)	3.55 (0.36) (n = 23)	3.4 (0.27) (n = 16)	3.51 (0.15) (n = 4)
S1.0 g	2.26 (0.45) (n = 19)	2.69 (0.81) (n = 19)	2.78 (0.56) (n = 19)	2.71 (0.47) (n = 12)	2.61 (0.4) (n = 7)	
S0.6 g	1.6 (0.67) (n = 22)	2.02 (0.53) (n = 22)	2.04 (0.54) (n = 22)	1.92 (0.51) (n = 21)	1.91 (0.48) (n = 19)	2.03 (0.47) (n = 15)
S0.3 g	1.26 (0.29) (n = 23)	1.28 (0.24) (n = 23)	1.31 (0.24) (n = 23)	1.35 (0.24) (n = 23)	1.48 (0.24) (n = 23)	1.68 (0.34) (n = 23)

Note: No value is given for 16.5 km/hour at S1.0 g, as only one participant mastered this stage. ANOVA demonstrated effects of speed, condition, and their interaction (all $p < 0.001$), and a priori contrasts demonstrated that the condition effect for S1.0 g differed from S0.6 g and S0.3 (both $p < 0.001$), while the interaction effect differed between S1.0 g and Upright treadmill running ($p < 0.001$).

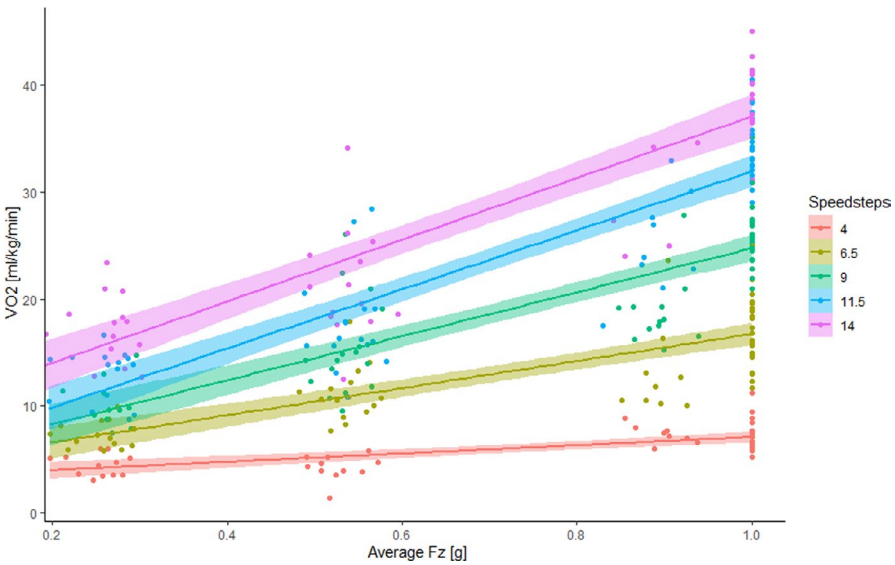

FIGURE 3 Net oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) plotted against the averaged ground reaction force (GRF), normalized to body mass and given in g. Data are separately displayed for all running speed-steps from 4 to 14 km/h. Note that GRF was set =1 for upright running, but measured for supine running. The solid lines denote the regression lines of each speed level whilst the shaded colors represent the standard errors with 95% of confidence interval

differences between S1.0 g and upright treadmill running ($p = 0.024$), and also between S1.0 g and S0.3 g ($p < 0.001$).

4 | DISCUSSION

Our primary aim was to determine whether supine running with various pull-down forces (i.e., in different conditions of simulated microgravity) produces different maximal cardiorespiratory responses ($\dot{V}O_{2max}$ and HR_{max}) compared with regular treadmill running in an upright position. The first finding of the present study is that throughout all supine conditions, $\dot{V}O_{2max}$ and HR_{max} did not reach the same level as for upright treadmill running (Hypothesis 1). Indeed, running in supine position was associated with a lowering of the maximally achievable metabolic rate by more than 20% (Tables 2 and 3). Additionally, and only when loading attempted to achieve full body weight (simulating 1.0 g), a reduction in maximum running speed was a secondary contributor to blunted peak metabolic rate in the supine position. This is of relevance for astronaut health, as lowering of metabolic rate during aerobic exercise would be expected to compromise the expected health benefits of treadmill exercise.

The second finding of our study was that the exercise-related $\dot{V}O_2$ can be accurately modeled as a function of running speed and GRF (Figure 3). While previous studies had suggested that the walk-run transition and the optimal speed scale with the square root of gravity (Minetti, 2001), the relationship between pull-down force and metabolic demand seems quite linear in the present data. In any case, it seems

that the lowered $\dot{V}O_{2max}$ in supine treadmill running is well explained by the reduction in GRF during supine running at 1.0 g as compared with upright running.

4.1 | Are physiological responses altered in supine exercise?

Since the vertical treadmill facility with the subject loading system for ground-based testing has been recently invented and in looking from an historical perspective, it seems well established for cycling exercise that $\dot{V}O_{2max}$ is reduced in the supine position, as compared to the sitting position. Several studies (Astrand & Saltin, 1961; Proctor et al., 1996; Takahashi et al., 1998) report reductions which range from 8% up to 29% between upright and supine maximal cycling exercise.

Concerning the supine running condition, a possible reduction in postural muscle recruitment can be discussed. But we have to be aware to postulate the postural muscles as the ones that maintain erect standing on one leg against gravity during walking or running for most time of the gaitcycle, since it is known that for just standing well balanced on two legs, almost no muscle activity is needed except against gravity (Goss, 1963; Janda, 1983). Consequently possible lower postural muscle recruitment would correspond to the grade of gravity reduction in pull-down force. According to this, it has been recently found that trunk stiffness was reduced in hypogravity, with weaker compensating paraspinal muscles and higher activation of the deep abdominal muscle (De Martino et al., 2020).

The impediment to $\dot{V}O_{2max}$ in the supine position is interesting for two reasons. Firstly, venous return is obviously facilitated (Takahashi et al., 2005). Secondly, an improvement in $\dot{V}CO_2$ dissipation relative to minute ventilation has been observed and interpreted as a sign of reduced dead space ventilation, or as an indicator of improved diffusion capacity of the lung in the supine position (Nakamura et al., 1998). Admittedly, these effects seem to be more pronounced at lower metabolic rates, and they seem to level off toward the maximal rate (Leyk et al., 1994). However, a lower perfusion pressure gradient occurs as a consequence of the lower hydrostatic pressure during exercise in the supine posture, which leads to a reduction of net driving pressure in the extremities (Laughlin & Joyner, 2003; Leyk et al., 1994; Rowell, 1974). As a consequence, compared with supine cycling, the arterial blood flow in the legs in upright cycling is higher (Shiotani et al., 2002).

Although in contradiction to the general assumption of impeded $\dot{V}O_{2max}$ in supine cycling, Leyk et al. (1994) argue that many of the previous studies had not been careful enough in matching the biomechanical aspects of cycling in the supine and sitting positions. Thus, when creating a neat biomechanical match by tilting the same ergometer between conditions, the authors found only a small (−5%) decrement, which was non-significant with n = 9. Our study confirms this interpretation, and one would predict from our statistical analyses that $\dot{V}O_2$ could be comparable during upright and supine running, if it were possible to achieve the same GRFs in either condition.

4.2 | Using a verticalized treadmill to study hypo-gravity locomotion

Given the relevance of external work for the metabolic cost of running (Cavagna et al., 1964), it seems logical that the cost of running was reduced, as it is a function of GRF. As a consequence, reductions in the cost of locomotion with reduced gravity have been repeatedly described in various previous studies that have simulated reduced gravity conditions on Earth (Farley & McMahon, 1992b; Griffin et al., 1999; Pavei et al., 2015; Ueberschär et al., 2019). However, these previous studies tested partially suspended human participants in the upright position. The question therefore arises whether upright and supine models of hypogravity locomotion yield comparable results.

With their suspension hypogravity model, Farley & McMahon (1992a) compared walking (1 m/s) and running (3 m/s) at 0.25, 0.5, 0.75, and 1 g. It was reported that $\dot{V}O_2$'s gravity dependency was greater for running than for walking. The present study expands this and demonstrates a continuous scaling of $\dot{V}O_2$ with gravity and locomotion speed, including running as well as walking.

4.3 | $\dot{V}O_2$ kinetics

In reference to the $\dot{V}O_2$ kinetics, during the transient part of the running protocol rising to 25% of $\dot{V}O_{2max}$, we observed that τ was faster in S1.0 g and S0.6 g than in the upright position. This is in contrast to former studies, in which a reduction in local blood flow in the supine position causes a slower increase in $\dot{V}O_2$ (MacDonald et al., 1998). It is important to note that the $\dot{V}O_2$ kinetic data were estimated from single transitions to a relatively low fraction of the $\dot{V}O_{2max}$, and thus, the confidence limits were rather wide (mean ± SD 95% CI, 9 ± 9 s). Nevertheless, the amplitude of these responses was consistent with the lower $\dot{V}O_2$ values reported during the incremental test when microgravity was simulated.

The phase II time constant is believed to be predominantly related to an intrinsic metabolic inertia but can be slowed further in situations where muscle O_2 supply may be limited, thus increasing the phase II τ (Poole and Jones, 2012). Accordingly, slower $\dot{V}O_2$ kinetics in the supine running conditions were expected due to the likely impairment

of perfusion consequent to body position (Denis & Perrey, 2006). Surprisingly, however, we found longer time constants in upright as compared to horizontal running at 1 g, and a slowing of the uptake kinetics was observed when reducing the pull-down force from 1 g to 0.3 g in supine running.

A possible explanation for the shorter time constant in the S1.0 g compared with upright treadmill running could be the activation of different muscle fiber types (Linnarsson, 2009) which are known to play an important role in the efficiency of energy utilization (Moritani et al., 1993; 2009). For example, a higher activation of type I muscle fibers is related to faster $\dot{V}O_2$ kinetics (Barstow et al., 1996). A possible greater use of the upper body could also occur in the supine conditions to prevent the body from rotating around the z-axis especially at lower speeds and higher g load. The rotation around the z-axis stabilizes at higher running speeds. This leads to possible inefficient running at lower speeds in the supine condition with a greater metabolic demand. If this was to occur early in exercise before resolving itself later, this would stimulate an apparently faster rise initial in $\dot{V}O_2$. Overall, the $\dot{V}O_2$ kinetics results are surprising but are likely explained by methodological limitations as well as differences in metabolic demand, body position and running technique between conditions.

4.4 | Implications for the International Space Station

In the present study, it would have been impossible to further increase the pull-down force, because test participants were already quite strained by the harsh shoulder pressure in the S1.0 g condition. It is clear to us that this limitation will also occur when loading harnesses are used in space and that it will generally be very difficult to apply forces that are greater than 1 g through interfaces other than the feet. This results in low GRF and foot forces during treadmill running on the International Space Station (Genc et al., 2006) (Cavanagh et al., 2010). Another limitation consists of the ground-based testing on earth itself, because these facilities can only simulate and not replicate fully the microgravitational environment.

Regarding the GRF, it is likely that the reduction in maximal metabolic rate is associated with GRF in the SLS. In our case, it is important that the external loading by the SLS was not reduced. To be sure of the GRF to be the cause of the lower metabolic rate, another study for a control experiment could be either to measure also GRF in upright treadmill running or to raise the loading in the SLS over 100% of body weight till the GRF between upright treadmill running and supine treadmill running are equal and measure the cardiorespiratory responses again. Alternatively, upright treadmill running with a certain degree of weight support to focus explicitly on the GRF could also be possible. Since a comparison of in-flight training devices is needed that mimic as close as possible usual treadmill running on earth, the additional suspension system in upright treadmill running would be an additional influencing factor. Improving the effectiveness in applied external loading and receiving the closest GRF is still a big step to take (Schaffner et al., 2005). This is not only of concern for maladaptation in the musculoskeletal system, where forces and tissue strains play an important role (Frost, 1987). It also sheds new light on the old observation that the maintenance of the maximal cardiovascular performance level in Space poses a challenge and that refinement of the existing countermeasures is needed (Convertino, 1996).

An important outcome of our study is hypogravity simulation models have their specific imperfections and limitations. Given the strong dependence of $\dot{V}O_2$ on the treadmill reaction force, it must be suspected that astronauts perform their treadmill training at rather low metabolic rate at adaption phase which rises to the maximum achievable comfort loading of 0.7–0.8 g on a treadmill (Petersen et al., 2016), that are provided by bungee cords, which are known to decrease by 4–14% during running and walking (Schaffner et al., 2005). To give an example, according to the beta-coefficients given under "Results," a reduction in the GRF to 0.7 g will lower the $\dot{V}O_2$ by 20% when running at 10 km/h, and a reduction to 0.5 g will reduce $\dot{V}O_2$ by 33%. Such reductions, which are known to be characteristic for treadmill training on the International Space Station, must be expected to compromise the countermeasure effectiveness for cardiovascular crew health. Therefore, future countermeasure devices for deep space missions need to better address a feasible aerobic fitness component. On the other hand, it has recently been speculated that restricted energy ingestion in space would drive muscle wasting, and it has been suggested to banish aerobic exercises from astronaut countermeasure exercise regimens (Laurens et al., 2019). Results from the present study can be helpful to get a more realistic estimate of the true metabolic demands of treadmill running, for example, by including the actual treadmill forces on the International Space Station treadmill into computations of metabolic turnover.

5 | CONCLUSION

The present study found significant differences in the cardiopulmonary response between supine running in a simulated micro gravitational environment and upright running on a regular treadmill. The reduction in $\dot{V}O_{2max}$ and HR_{max} throughout the supine conditions was well explained when considering the true GRFs, thus supporting the idea that g load and running speed define metabolic turnover.

In terms of exercising in Space, these results suggest that the impossibility of replacing full 1-g loading in microgravity

poses a limiting factor for aerobic exercise. This has implications for long-term crew health in deep space missions.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors like to thank the European Space Agency for providing the vertical treadmill facility, and also for supporting this work through grant contract No. 4200018004/03/NL/VJ. Last but not least, we are grateful to the study participants—without their selfless contribution, this work would not have been possible.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interest.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

The study was conducted in the Physiology laboratory of the Institute of Aerospace Medicine in the department of Space Physiology at the German Aerospace Center (DLR) in Cologne, Germany. All authors have contributed to- conception or design of the work (KY,KM,JR, and AJ) or - acquisition, analysis or interpretation of data for the work (KY,KM,MB,JB,AJ, and JR) and - drafting the work or revising it critically for important intellectual content(KY, MB,JR,AJ,KM, and JB) KY, KM, AJ, and JR, designed the study and are responsible for the study conception. KY, KM, JB, and JR conducted the experiments and collected the data. KY, KM, MB, JB, AJ, and JR analyzed and interpreted the data. KY, MB, AJ, and JR drafted the work and KY, KM, MB, JR, AJ, and JB revised it critically for important intellectual content. All authors approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify for authorship are listed.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

ORCID

Kenan Yilmaz https://orcid.org/0000-0001-8520-638X
Mark Burnley https://orcid.org/0000-0003-3407-561X
Andrew M. Jones https://orcid.org/0000-0002-2082-1709
Jörn Rittweger https://orcid.org/0000-0002-2223-8963

REFERENCES

Astrand, P. O., & Saltin, B. (1961). Maximal oxygen uptake and heart rate in various types of muscular activity. *Journal of Applied Physiology*, *16*, 977–981.

Baisden, D. L., Beven, G. E., Campbell, M. R., Charles, J. B., Dervay, J. P., Foster, E., Gray, G. W., Hamilton, D. R., Holland, D. A., Jennings, R. T., Johnston, S. L., Jones, J. A., Kerwin, J. P., Locke, J., Polk, J. D., Scarpa, P. J., Sipes, W., Stepanek, J., & Webb, J. T. (2008). Human health and performance for long-duration spaceflight. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, *79*, 629–635.

Barstow, T. J., Jones, A. M., Nguyen, P. H., & Casaburi, R. (1996). Influence of muscle fiber type and pedal frequency on oxygen uptake kinetics of heavy exercise. *Journal of Applied Physiology*, *1985*(81), 1642–1650. https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.4.1642

Buckey, J. C., Lane, L. D., Levine, B. D., Watenpaugh, D. E., Wright, S. J., Moore, W. E., Gaffney, F. A., & Blomqvist, C. G. (1996). Orthostatic intolerance after spaceflight. *Journal of Applied Physiology*, *81*, 7–18. https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.1.7

Cavagna, G. A., Saibene, F. P., & Margaria, R. (1964). Mechanical Work in Running. *Journal of Applied Physiology*, *19*, 249–256.

Cavanagh, P. R., Genc, K. O., Gopalakrishnan, R., Kuklis, M. M., Maender, C. C., & Rice, A. J. (2010). Foot forces during typical days on the international space station. *Journal of Biomechanics*, *43*, 2182–2188. https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.03.044

Convertino, V. A. (1996). Exercise as a countermeasure for physiological adaptation to prolonged spaceflight. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *28*, 999–1014. https://doi.org/10.1097/00005768-199608000-00010

De Martino, E., Salomoni, S. E., Winnard, A., McCarty, K., Lindsay, K., Riazati, S., Weber, T., Scott, J., Green, D. A., Hides, J., Debuse, D., Hodges, P. W., van Dieën, J. H., & Caplan, N. (2020). Hypogravity reduces trunk admittance and lumbar muscle activation in response to external perturbations. *Journal of Applied Physiology*, *128*(4), 1044–1055. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00756.2019

Denis, R., & Perrey, S. (2006). Influence of posture on pulmonary O2 uptake kinetics, muscle deoxygenation and myoelectrical activity during heavy-intensity exercise. *Journal of Sports Science and Medicine*, 254–265.

Farley, C. T., & McMahon, T. A. (1992a). Energetics of walking and running: insights from simulated reduced-gravity experiments. *Journal of Applied Physiology*, *1985*(73), 2709–2712. https://doi.org/10.1152/jappl.1992.73.6.2709

Fitts, R. H., Trappe, S. W., Costill, D. L., Gallagher, P. M., Creer, A. C., Colloton, P. A., Peters, J. R., Romatowski, J. G., Bain, J. L., & Riley, D. A. (2010). Prolonged space flight-induced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibres. *Journal of Physiology*, *588*, 3567–3592. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.188508

Frost, H. M. (1987). Bone "mass" and the "mechanostat": A proposal. *Anatomical Record*, *219*, 1–9. https://doi.org/10.1002/ar.1092190104

Gallo, C., Ridolfi, L., & Scarsoglio, S. (2020). Cardiovascular deconditioning during long-term spaceflight through multiscale modeling. *NPJ Microgravity*, *6*, 27. https://doi.org/10.1038/s41526-020-00117-5

Genc, K. O., Gopalakrishnan, R., Kuklis, M. M., Maender, C. C., Rice, A., Bowersox, K. D., & Cavanagh, P. R. (2010). Foot forces during exercise on the International Space Station. *Journal of Biomechanics*, *43*, 3020–3027. https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.06.028

Genc, K. O., Mandes, V. E., & Cavanagh, P. R. (2006). Gravity replacement during running in simulated microgravity. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, *77*, 1117–1124.

Goel, N., Bale, T. L., Epperson, C. N., Kornstein, S. G., Leon, G. R., Palinkas, L. A., Stuster, J. W., & Dinges, D. F. (2014). Effects of sex and gender on adaptation to space: Behavioral health. *Journal of Women's Health*, *2002*(23), 975–986. https://doi.org/10.1089/jwh.2014.4911

Goss, C. M. (1963). Muscles alive — their functions revealed by electromyography. By J. V. Basmajian. 1962. XI +267 pages, 126 figures. $8.50. The Williams & Wilkins Company Baltimore. *The Anatomical Record*, *147*, 440–441.

Gosseye, T., Heglund, C., & Willems, P. (2009). Effect of the pull-down Force Magnitude on the External Work during Running in Weightlessness on a Treadmill, vol. *22*, 2116–2119.

Gosseye, T. P., Willems, P. A., & Heglund, N. C. (2010). Biomechanical analysis of running in weightlessness on a treadmill equipped with a subject loading system. *European Journal of Applied Physiology*, *110*, 709–728.

Griffin, T. M., Tolani, N. A., & Kram, R. (1999). Walking in simulated reduced gravity: mechanical energy fluctuations and exchange. *Journal of Applied Physiology*, *1985*(86), 383–390.

Gruber, M., Kramer, A., Mulder, E., & Rittweger, J. (2019). Importance of impact loading (plyometric and resistive vibration exercise) for spaceflight countermeasures. *Frontiers in Physiology*, *10*, 311.

Hawkins, M. N., Raven, P. B., Snell, P. G., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (2007). Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *39*, 103–107.

Hespanhol Junior, L. C., Pillay, J. D., van Mechelen, W., & Verhagen, E. (2015). Meta-analyses of the effects of habitual running on indices of health in physically inactive adults. *Sports Medicine*, *45*(10), 1455–1468. https://doi.org/10.1007/s40279-015-0359-y

Janda, V. (1983). On the concept of postural muscles and posture in man. *Australian Journal of Physiotherapy*, *29*(3), 83–84. https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60665-6

Kalinichenko, V. V. (1977). Dynamics of the orthostatic tolerance of cosmonauts after flights lasting from 2 to 63 days. *Kosmicheskaia Biologiia I Aviakosmicheskaia Meditsina*, *11*, 31–37.

Korth, D. W. (2015). Exercise countermeasure hardware evolution on ISS: The first decade. *Aerosp Med Hum Perform*, *86*, A7–A13. https://doi.org/10.3357/AMHP.EC02.2015

Laughlin, M. H., & Joyner, M. (2003). Closer to the edge? Contractions, pressures, waterfalls and blood flow to contracting skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, *94*, 3–5. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00829.2002

Laurens, C., Simon, C., Vernikos, J., Gauquelin-Koch, G., Blanc, S., & Bergouignan, A. (2019). Revisiting the role of exercise countermeasure on the regulation of energy balance during space flight. *Frontiers in Physiology*, *10*, 321. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00321

Lawrence F. Dietlein (U.S.) and Igor D. Pestov (Russia) AIG, Kozlovskaya, I. B., Sawin, C. F., Mueller, S. A. (2004). Space Biology and Medicine Joint U.S./Russian Publication in Five Volumes National Aeronautics and Space Administration Russian Academy of Sciences Volume IV Health, Performance, and Safety of Space Crews, vol. IV ed. Arnauld E. Nicogossian SRMUSOGG, Anatoliy I. Grigoriev (Russia), pp. 4-5.

Leyk, D., Essfeld, D., Hoffmann, U., Wunderlich, H. G., Baum, K., & Stegemann, J. (1994). Postural effect on cardiac output, oxygen uptake and lactate during cycle exercise of varying intensity. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *68*(1), 30–35. https://doi.org/10.1007/BF00599238

Linnarsson, D. (2009). Comments on Point:Counterpoint: The kinetics of oxygen uptake during muscular exercise do/do not manifest time-delayed phases. *Journal of Applied Physiology*, *107*, 1669–1675.

Loehr, J. A., Guilliams, M. E., Petersen, N., Hirsch, N., Kawashima, S., & Ohshima, H. (2015). Physical training for long-duration spaceflight. *Aerospace Medicine and Human Performance*, *86*(12), 14–23. https://doi.org/10.3357/AMHP.EC03.2015

MacDonald, M. J., Shoemaker, J. K., Tschakovsky, M. E., & Hughson, R. L. (1998). Alveolar oxygen uptake and femoral artery blood flow dynamics in upright and supine leg exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, *1985*(85), 1622–1628. https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.5.1622

McArdle, E. D., Katch, F. I., & Katch, V. L.; Wilkins WKHLW (2015). *Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance*. 8th Edition.

Michel, E. L., Johnston, R. S., & Dietlein, L. F. (1976). Biomedical results of the Skylab Program. *Life Sciences in Space Research*, *14*, 3–18.

Minetti, A. E. (2001). Invariant aspects of human locomotion in different gravitational environments. *Acta Astronautica*, *49*, 191–198. https://doi.org/10.1016/S0094-5765(01)00098-4

Moritani, T., Takaishi, T., & Matsumoto, T. (1993). Determination of maximal power output at neuromuscular fatigue threshold. *Journal of Applied Physiology*, *1985*(74), 1729–1734. https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.4.1729

Myers, J., Kaykha, A., George, S., Abella, J., Zaheer, N., Lear, S., Yamazaki, T., & Froelicher, V. (2004). Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *American Journal of Medicine*, *117*, 912–918. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.06.047

Nakamura, I., Jimi, E., Duong, L. T., Sasaki, T., Takahashi, N., Rodan, G. A., & Suda, T. (1998). Tyrosine phosphorylation of p130Cas is involved in actin organization in osteoclasts. *Journal of Biological Chemistry*, *273*, 11144. https://doi.org/10.1074/jbc.273.18.11144

National Aeronautics and Space Administration (NASA) U (1995). Update on body mass index. In: *Longitudinal Study of Astronaut Health Newsletter*. Spring, 1995;*4*(1):2.

National Aeronautics and Space Administration (NASA) U (2009). Do tread on me.

National Aeronautics and Space Administration (NASA) U (2019). Exercising in Space.

Novotny, S. C., Perusek, G. P., Rice, A. J., Comstock, B. A., Bansal, A., & Cavanagh, P. R. (2013). A harness for enhanced comfort and loading during treadmill exercise in space. *Acta Astronautica*, *89*, 205–214. https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2013.03.010

Pavei, G., Biancardi, C. M., & Minetti, A. E. (2015). Skipping vs. running as the bipedal gait of choice in hypogravity. *Journal of Applied Physiology*, *119*(1), 93–100. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01021.2014

Penta, M., Vautmans, L., Heglund, N. C. (2008). Subject Loading System (SLS) for the 2ndGeneration Treadmill (T2) on the ISS.

Petersen, N., Jaekel, P., Rosenberger, A., Weber, T., Scott, J., Castrucci, F., Lambrecht, G., Ploutz-Snyder, L., Damann, V., Kozlovskaya, I., & Mester, J. (2016). Exercise in space: the European Space Agency approach to in-flight exercise countermeasures for long-duration missions on ISS. *Extreme Physiology and Medicine*, *5*, 9. https://doi.org/10.1186/s13728-016-0050-4

Poole, D. C., & Jones, A. M. (2012). Oxygen uptake kinetics. *Comprehensive Physiology*, *2*, 933–996. https://10.1002/cphy.c100072

Pollock, M. L., Bohannon, R. L., Cooper, K. H., Ayres, J. J., Ward, A., White, S. R., & Linnerud, A. C. (1976). A comparative analysis of four protocols for maximal treadmill stress testing. *American*

Heart Journal, *92*, 39–46. https://doi.org/10.1016/S0002-8703(76)80401-2

Proctor, D. N., Sinning, W. E., Bredle, D. L., & Joyner, M. J. (1996). Cardiovascular and peak VO2 responses to supine exercise: effects of age and training status. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *28*, 892–899. https://doi.org/10.1097/00005768-199607000-00017

Rittweger, J. (2019). Maintaining Crew Bone Health. In E. Seedhouse, & D. J. Shayler (Eds.), *Handbook of Life Support Systems for Spacecraft and Extraterrestrial Habitats* (pp. 1–15). Springer International Publishing.

Rittweger, J., Albracht, K., Fluck, M., Ruoss, S., Brocca, L., Longa, E., Moriggi, M., Seynnes, O., Di Giulio, I., Tenori, L., Vignoli, A., Capri, M., Gelfi, C., Luchinat, C., Francheschi, C., Bottinelli, R., Cerretelli, P., & Narici, M. (2018). Sarcolab pilot study into skeletal muscle's adaptation to long-term spaceflight. *NPJ Microgravity*, *4*, 18. https://doi.org/10.1038/s41526-018-0052-1

Rowell, L. B. (1974). Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiological Reviews*, *54*, 75–159. https://doi.org/10.1152/physrev.1974.54.1.75

Schaffner, G., Dewitt, J., Bentley, J., Yarmanova, E., Kozlovskaya, I., & Hagan, D. (2005). Effect of Load Levels of Subject Loading Device on Gait, Ground Reaction Force, and Kinematics during Human Treadmill Locomotion in a Weightless Environment.

Seedhouse, E. (2020). Countermeasures. In *Life Support Systems for Humans in Space* (p. 199–242). Springer.

Shiotani, I., Sato, H., Sato, H., Yokoyama, H., Ohnishi, Y., Hishida, E., Kinjo, K., Nakatani, D., Kuzuya, T., & Hori, M. (2002). Muscle pump-dependent self-perfusion mechanism in legs in normal subjects and patients with heart failure. *Journal of Applied Physiology*, *92*, 1647–1654. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01096.2000

Strollo, F., Gentile, S., Strollo, G., Mambro, A., & Vernikos, J. (2018). Recent progress in space physiology and aging. *Frontiers in Physiology*, *9*, 1551. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01551

Takahashi, T., Hayano, J., Okada, A., Saitoh, T., & Kamiya, A. (2005). Effects of the muscle pump and body posture on cardiovascular responses during recovery from cycle exercise. *European Journal of Applied Physiology*, *94*, 576–583. https://doi.org/10.1007/s00421-005-1369-5

Takahashi, T., Yamada, S., Tanabe, K., Nakayama, M., Osada, N., Itoh, H., & Murayama, M. (1998). The effects of posture on the ventilatory responses during exercise. *Journal of the Japanese Physical Therapy Association*, *1*(1), 13–17. https://doi.org/10.1298/jjpta.1.13

Ueberschär, O., Fleckenstein, D., Warschun, F., Walter, N., Wüstenfeld, J. C., Wolfarth, B., & Hoppe, M. W. (2019). Energy cost of running under hypogravity in well-trained runners and triathletes: A biomechanical perspective. *International Journal of Computer Science in Sport*, *18*, 60–80. https://doi.org/10.2478/ijcss-2019-0014

Vico, L., Collet, P., Guignandon, A., Lafage-Proust, M. H., Thomas, T., Rehaillia, M., & Alexandre, C. (2000). Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet*, *355*, 1607–1611. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02217-0

Weber, T., Green, D. A., Attias, J., Sies, W., Frechette, A., Braunstein, B., & Rittweger, J. (2019). Hopping in hypogravity-A rationale for a plyometric exercise countermeasure in planetary exploration missions. *PLoS One*, *14*, e0211263. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211263

Wieling, W., Halliwill, J. R., & Karemaker, J. M. (2002). Orthostatic intolerance after space flight. *The Journal of Physiology*, *538*, 1. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.013372

Wilkerson, D. P., Rittweger, J., Berger, N. J. A., Naish, P. F., & Jones, A. M. (2005). Influence of recombinant human erythropoietin treatment on pulmonary O_2 uptake kinetics during exercise in humans. *The Journal of Physiology*, *568*, 639–652.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Yilmaz K, Burnley M, Böcker J, Müller K, Jones AM, Rittweger J. Influence of simulated hypogravity on oxygen uptake during treadmill running. *Physiol Rep*. 2021;9:e14787. https://doi.org/10.14814/phy2.14787

3 Diskussion

3.1 Ergebniszusammenfassung: $VO2_{max}$- und HR_{max}-Reduktion in horizontaler Körperlage

3.1.1 Hypothese eins

In der aktuellen Studie wurde gezeigt, dass die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO2_{max}$) sowie die maximale Herzfrequenz (HR_{max}) beim Laufen in horizontaler Körperlage auf dem VTF im Vergleich zum Laufen im aufrechter Körperlage auf dem HT vermindert sind ($VO2_{max}$, $p<0.001$; HR_{max}, $p < 0.001$; s. Hypothese eins). Dies gilt für alle in der Studie simulierten g-Kräfte von 0.3g, 0.6g und 1.0g.

3.1.2 Hypothese zwei

Die kardiopulmonale Spitzenantwort zeigte in den VTF Konditionen durchweg eine gleichmäßige Verminderung im Vergleich zum HT. Diese Differenz zum HT konnte weder durch eine höhere g-Belastung noch durch eine höhere Laufgeschwindigkeit ausgeglichen werden. Unter den VTF Konditionen und damit unabhängig von der g-Last zeigte sich kein Unterschied in der kardiopulmonalen Spitzenantwort ($VO2_{max}$, $p > 0.2$; HR_{max}, $p > 0.4$;).

Bei Betrachtung einer bestimmten Geschwindigkeitsstufe auf dem VTF zeigten sowohl VO2 als auch HR einen Zusammenhang zur steigenden simulierten Gewichtskraft.

Mit Annäherung an die maximale Laufgeschwindigkeit hob sich der Unterschied zwischen den Gewichtskräften allerdings wieder auf.

(VO2 (0.3g vs. 1.0g) [4km/h vs. 6.5km/h vs. 9km/h vs. 11.5km/ vs. 14km/h vs. 16.5km/h]; [p<0.001 vs. p<0.001 vs. p<0.001 vs. p<0.001 vs. p<0.001 vs. p>0.46])

(HR (0.3g vs. 0.6g) [4km/h vs. 6.5km/h vs. 9km/h vs. 11.5km/ vs. 14km/h vs. 16.5km/h vs. 19.0 km/h]; [p>0.05 vs. p<0.001 vs. p<0.001 vs. p<0.001 vs. p>0.02 vs. p>0.23 vs. p>0.17]).

3.2 Mögliche physiologische Erklärungen

Aus den oben genannten Ergebnissen gilt es zu klären, welche physiologischen Ursachen für die verminderte $VO2_{max}$ und HR_{max} in horizontaler Körperlage verantwortlich sein können.

Um diese Frage systematisch zu beantworten, werden von Bassett et al. folgende physiologische Faktoren benannt, welche $VO2_{max}$ begrenzen können:

die pulmonale Diffusionskapazität, die Sauerstofftransportkapazität des Blutes sowie bestimme Eigenschaften der Skelettmuskulatur und der maximale kardiale Auswurf (Bassett & Howley, 2000). Innerhalb dieser Faktoren sowie mit zusätzlichem Blick auf die Mikrogravitation und die simulierte g-Last, wird in Folge systematisch nach möglichen Ursachen gesucht, welche in dem Fall des VTF für eine mögliche $VO2_{max}$-Limitierung verantwortlich sein könnten.

3.2.1 Pulmonale Ursachen

Zunächst sollte die Komplexität des Gasaustausches der Lunge insgesamt nicht außer Acht gelassen werden, bei welchem multiple Einflussfaktoren beteiligt sind.

Zusätzlich zu bemerken gilt, dass in Rückenlage prinzipielle Vorteile im pulmonalen Gasaustausch beschrieben wurden, wie zum Beispiel eine effektivere Lungenventilation bei niedrigerem Atemminutenvolumen durch niedrigeres Totraumvolumen und verbesserte Diffusionskapazität (Takahashi *et al.*, 1998). Dennoch ist dies teilweise nicht unstrittig, da eine leichte Oberkörperhochlage (Mezidi & Guérin, 2018) am Beispiel von hospitalisierten Patienten als allgemein gültig für eine günstige Ventilation gilt und zudem das Ventilations- und Perfusionsverhältnis der Lunge ebenfalls eine wichtige Rolle spielt.

Im konkreten Beispiel der Mikrogravitation zeigt sich sogar eine Zunahme der Diffusionskapazität, ausgelöst durch sowohl bessere Membrandiffusion, als auch Perfusion der Lungenkapillaren, was durch ein homogeneres Verhältnis zwischen Lungenperfusion und Ventilation möglicherweise begünstigt wird (Prisk, 2000). Nach diesem Einblick stellt sich die horizontale Laufposition im VTF demnach hinsichtlich der pulmonalen Diffusionskapazität im Vergleich zur aufrechten Körperhaltung des HT als nicht benachteiligt, wenn nicht gar verbessert dar.

3.2.2 Skelettmuskulatur

3.2.2.1 Verminderter hydrostatischer Druck in horizontaler Körperlage

Damit mögliche Ursachen in einer $VO2_{max}$-Veränderung anhand der Eigenschaften der Skelettmuskulatur ausgemacht werden können, sollte man die Frage klären, ob es möglicherweise Veränderungen in der Muskelphysiologie in horizontaler Körperlage bzw. Mikrogravitation gibt, welche sich zu denen in aufrechter Körperlage unterscheiden.

Entsprechend der Ergebnisse zur Sauerstoffaufnahme im VTF gab es schon damals erste Hinweise, welche eine $VO2_{max}$-Reduktion während körperlicher Betätigung in horizontaler Körperlage zeigten (Astrand & Saltin, 1961; Proctor *et al.*, 1996).
Proctor et al. 1996 listete unter anderem folgende möglichen Ursachen für eine verminderte maximale kardiorespiratorische Antwort auf. Diese seien dem Perfusionsdruck, der Ermüdung der Beine sowie einer verminderten Herzfrequenz zuzuschreiben. Dabei wird ein existierender geringerer Perfusionsgradient beschrieben, welcher das Ergebnis des geringeren hydrostatischen Drucks in horizontaler Körperlage ist, und so zu einem verminderten Netto-Arbeitsdruck in den Extremitäten führt (Rowell, 1974). Als Folge treten früher Muskelermüdungen der Beine auf, welche durch den Effekt der Muskelpumpe erklärt wurden, da diese die lokale Sauerstoffaufnahme während schwerer körperlicher Anstrengung in horizontaler Körperlage verlangsamt (Leyk *et al.*, 1994). Leyk et al. beschreibt dabei den Einfluss der Muskelpumpe auf das venöse Gefäßsystem, welches nach Kontraktion einen negativen Druck aufweist, ohne perfusionsfördernden Einfluss auf das arterielle System. Wenn man von einer erhöhten Aktivität der Muskelpumpe bei steigender g-Last ausgeht, könnte dies die Beobachtung erklären, dass auf dem vertikalen Laufband unter 0.6 g, $VO2_{max}$ auf vergleichbarem Niveau liegt wie unter 1.0g. Es würde somit in horizontaler Körperlage unter einer höheren g-Last zu einer früheren Beinermüdung kommen. Dies zeigt auf, weshalb zum Beispiel dynamische Beinaktivität unter negativem Umgebungsdruck der unteren Körperhälfte (Lower Body negative pressure, LBNP) die periphere Beinzirkulation verbessern könnte und so zu einer Leistungssteigerung führt (Eiken, 1988). Eiken et al. beschreibt dabei mögliche körperliche Leistungslimitierungen als primär bedingt durch das Ausmaß der peripheren Muskelperfusion, als durch den kardialen Auswurf.

3.2.2.2 Verminderter Blutfluss als Folge fehlenden hydrostatischen Drucks

Entsprechend diesen Ergebnissen könnte ein geringerer Blutfluss in horizontaler Körperlage und höherer g-Last zusammen mit einem vorherrschenden aktiven anaeroben Energiestoffwechsel zur ATP Produktion, zu einer früheren Muskelerschöpfung in den Beinen führen, welche normalerweise dem höchsten hydrostatischen Druck im Körper ausgesetzt sind. Eine frühere Beinermüdung ist durch eine lokale anaerobe Erschöpfung in den unteren Extremitäten bedingt und limitiert als Folge die maximale aerobe Leistungsschwelle des Körpers. Dies zeigt, warum die höchsten Laktatwerte unter gewöhnlichem Laufen auftraten, da es im VTF nur lokal zu erhöhten Laktatwerten kam, welche allerdings nicht das Niveau zum HT erreichten. Unter allen Läufen des VTF war allerdings der höchste Laktatwert unter einer Last von 1.0g erreicht worden.

3.2.2.3 $VO2_{max}$-Reduktion unter Mikrogravitation

Eine der wenigen Studien, welche sich explizit mit der Sauerstoffaufnahme während länger andauernder Raumfahrtmissionen auseinandergesetzt hat, zeigt dass die Spitzensauerstoffaufnahme schon nach kurzer Aufenthaltsdauer in Mikrogravitation um 17% sinkt, welches am Beispiel der Fahrradergometrie aufgeführt wurde (Moore *et al.*, 2014). Ein weiterer Abfall der maximalen Sauerstoffaufnahme konnte nur durch extensives körperliches Training verhindert werden, erreichte allerdings nie das Niveau vor Abflug. Diese frühe Verminderung der Leistungsfähigkeit in Mikrogravitation ist unter anderem, wie zuvor schon erwähnt, durch ein vermindertes Blutvolumen bzw. Plasmavolumen erklärt, welches zu einem geringeren Muskelperfusionsdruck führt. Ein reduzierter Muskelperfusionsdruck wäre durch die horizontale Körperlage simuliert, sodass daraus ein geringeres $VO2_{max}$ folgt. Ob im Rahmen der temporären bodengebundenen Simulation der Mikrogravitation eine Reduktion des Plasmavolumens in Folge einer Negativbilanzierung verursacht wird, bleibt zu hinterfragen.

3.2.2.4 $VO2_{max}$ unter Fahrradergometrie

Im Gegensatz dazu fand Ray et al. ein höheres $VO2_{max}$ in horizontaler Körperlage bei Messungen auf einem Fahrradergometer bei zuvor eben in dieser Position auch durchgeführtem Training im Vergleich zu aufrechter Fahrradergometrie (Ray & Cureton, 1991). Eine mögliche Erklärung für das Zustandekommen dieses Testergebnisses liefert die Erkenntnis, dass der maximale Trainingserfolg stark von der Art der Trainings-

Sportart und der erfolgten Testmethode abhängig ist. Pechar, Mc-Ardle, Katch and Gergley zeigten dies am Beispiel von Laufband-, Fahrradergometer- oder Schwimmtraining. Die maximale Leistungsfähigkeit in einer bestimmten Übung, oder eines Bewegungsablaufes, ist stark von der Aktivität abhängig, welche der Aktivität der spezifisch trainierten Muskeln in einer bestimmtem Weise entspricht. Die Autoren erklären dies am Beispiel von Schwimmtraining, welches nicht signifikant die maximale Sauerstoffaufnahme während des Laufens verbessert (Pechar *et al.*, 1974; Gergley *et al.*, 1984; Katch, 2011).

3.2.3 Kardialer Auswurf

Bekanntermaßen, geht ein erhöhter kardialen Auswurf, bzw. ein erhöhtes Herzzeitvolumen (HZV) mit einem erhöhtem $VO2_{max}$ einher (Levine, 2008). Als HZV bezeichnet man das Produkt aus Schlagvolumen des Herzens und der Herzfrequenz, wobei das Herzzeitvolumen von der Größe der Vor- und Nachlast und der Kontraktilität des Herzens abhängig ist (Vincent, 2008).

In dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie zeigte sich eine Verminderung der HR_{max} in allen VTF Konditionen im Vergleich zum HT. Kann man nun generell von einem erniedrigten HZV in horizontaler Liegeposition ausgehen?

Untersuchungen des HZV in Ruhe ergaben in der horizontalen Liegeposition keine Verminderung im Vergleich zu einer aufrechteren Lagerung, sondern zeigten darunter einen optimalen kardialen Auswurf bei gleichzeitiger Normovolämie (Harms *et al.*, 2003). Die Studie von Cotsamire et al. 1987 half dabei herauszufinden, wie sich das HZV in horizontaler Position unter Belastung verhält.

Anhand von aufrechter und liegender Ausbelastung unter Fahrradergometrie wurde eine Verminderung von HR_{max} in horizontaler Körperlage beschrieben, wohingegen in horizontaler Lage im Vergleich zur aufrechten Position, ein größeres linksventrikuläres systolisches und diastolisches Volumen in Ruhe als auch unter Belastung vorlag (Cotsamire *et al.*, 1987). Das HZV war in Ruhe als auch unter Belastung bei beiden Positionen vergleichbar groß.

24 Stunden Messungen während der Raumfahrtmission ergaben ebenfalls eine Verminderung der Herzfrequenz, welche auf eine reduzierte Symphatikus- und Barorezeporenaktivierung aufgrund fehlendem hypotensiven Reiz beruht, was bei fehlender effektiver Gravitation damit der Fall ist (Fritsch-Yelle *et al.*, 1996).

Schlussfolgernd ließe sich daraus ableiten, dass die horizontale Körperlage keine nach-

teiligen Voraussetzungen für das HZV bietet, da scheinbar kompensatorisch eine höhere Ventrikelfüllung die verminderte Herzfrequenz ausgleicht.
Allerdings zeigte sich in den aktuellen Versuchsdurchführungen nicht nur eine Verminderung von HR_{max}, sondern auch von $VO2_{max}$, welches proportional zum HZV verknüpft ist und damit direkte Rückschlüsse auf die Intensität der körperlichen Belastung und die aktive Muskulatur zulässt (Lewis *et al.*, 1983; Bassett & Howley, 2000). Demnach müsste man bei erniedrigtem $VO2_{max}$, verursacht durch reduziertes HZV, von einem niedrigeren Belastungsreiz ausgehen, welcher in der horizontalen Körperlage zu suchen ist, wenn $VO2_{max}$ nicht aus anderen, bisher noch nicht bekannten Gründen limitiert sein sollte. Es gilt demnach den Ursprung für ein vermindertes $VO2_{max}$ in der Belastungsintensität zu suchen. Eine niedrigere Belastungsintensität könnte sich zum Beispiel in einer zu niedrigen Kraftübertragung auf die Läufer im VTF in horizontaler Körperlage ergeben.
Um dies zu untersuchen, wird nachfolgend die $VO2_{max}$ Reduktion in Zusammenhang mit womöglich reduzierter externer Arbeit untersucht.

3.3 $VO2_{max}$-Reduktion als mögliche Folge von reduzierter externer Arbeit?

Unter den aktuell geläufigen Gegenmaßnahmen der Astronauten gibt es allerdings bisher noch keine Aussagen über die Sauerstoffaufnahme während des Laufbandtrainings mit dem neuen SLS unter realer oder simulierter Mikrogravitation mittels supine suspension system. Daher können die neuen Erkenntnisse nur anhand von aktuell existierenden äquivalenten Gegenmaßnahmen miteinander verglichen werden *(Richter et al., 2017).*

Hauptsächlich wurden von Richter et al. 2017 eine Vielzahl unterschiedlicher Studien berücksichtigt, welche Aktivitäten unter partieller Gravitation in einem Bereich von 0,1g bis 0,4g beinhalteten, in denen eine signifikante Verminderung der Sauerstoffaufnahme und der Herzfrequenz beschrieben wurde. Dabei wurde allerdings kein Bezug zur maximalen kardiopulmonalen Antwort genommen. Eine reduzierte kardiopulmonale Antwort bei Belastung unter partieller Gravitation wird dabei als Folge der reduzierten externen Arbeit erklärt. Unter dem Begriff „externe Arbeit“ wird die mechanische Arbeit der Muskulatur verstanden, welche aufgebracht werden muss, um den Körper zu bewegen (Cavagna *et al.*, 1976).
Es scheint natürlich eine plausible Erklärung zu sein, dass bei einer reduzierten Ge-

wichtskraft von zum Beispiel 0.4g, eine wesentlich niedrigere kardiopulmonale Antwort erzeugt wird, als unter einer Belastung von 1g. Dabei gilt allerdings besondere Aufmerksamkeit der Frage, ob dabei die Spitzenwerte z.B. $VO2_{max}$ gemessen werden und damit unabhängig von der Laufgeschwindigkeit, oder ob dabei allein die kardiopulmonale Antwort z.B. VO2 auf einer bestimmten Laufgeschwindigkeitsstufe ermittelt wird. Betrachtet man dabei den Vergleich der Spitzenwerte von $VO2_{max}$ und der HR_{max} in der aktuellen Studie, so zeigten sich innerhalb der VTF Konditionen und damit gleichen horizontalen Körperlage keine Unterschiede (Hypothese zwei).

Dabei ist natürlich zu beachten, dass die VTF Konditionen im Vergleich zum HT gleichmäßig verminderte kardiopulmonale Werte aufweisen. Zu erwähnen gilt, dass unter einer niedrigeren g-Last auch höhere Laufgeschwindigkeiten erreicht wurden (s. Publikation, Table 2, results), welche die $VO2_{max}$-Differenz versuchen auszugleichen, was jedoch nicht gelingt.

Wenn man allerdings nicht die maximale kardiopulmonale Antwort ermittelt, sondern z.B. VO2 auf einer bestimmten Geschwindigkeitsstufe untersucht (s. Publikation, Results , Fig3), zeigt sich ein Unterschied im VO2 zwischen den g-Stufen, welcher durch den vertikalen Abstand der jeweiligen Geraden, bzw. den entsprechenden Beta-Koeffizient graphisch dargestellt ist (s. Results), wobei in der grafischen Analyse der HT mit inbegriffen ist und die Geraden aufgefächert entlang der X-Achse dargestellt sind.

3.4 $VO2_{max}$-Reduktion als mögliche Folge von verminderten Bodenreaktionskräften?

Was allerdings bisher ungeklärt bleibt, ist die Frage, weshalb unter derselben g-Last von 1g , $VO2_{max}$ und HR_{max} im VTF im Vergleich zum HT vermindert sind. Folgend der oben genannten Theorie müssten demnach reduzierte Bodenreaktionskräfte im VTF vorliegen, obwohl die Zugkraft auf das Laufband nach wie vor 1g entsprach. Ob sich diese Theorie bestätigen lässt, gilt es herauszufinden, denn Schwankungen der Spitzenzugkräfte von <6% und der Bodenreaktionskräfte sind mit einem Bereich von nicht mehr als 5-15% beschrieben (Gosseye *et al.*, 2010). Die Untersuchung der Bodenreaktionskräfte im VTF im Verhältnis zur Sauerstoffaufnahme ergaben allerdings folgendes interessantes Bild:

Darin besonders hervorzuheben und damit hauptverantwortlich für ein reduziertes $VO2_{max}$ der VTF Läufe sind die reduzierten Bodenreaktionskräfte von im Schnitt um 20,9% (SD 35,3%) im Vergleich zur Zielbelastung (Yilmaz *et al.*, 2021), obwohl die ge-

messene Zuglast jeweils sogar den Zielwert leicht übertraf (1g vs. 1.02g/ 0.6g vs. 0.62g / 0.3g vs. 0.31g).
Als Folge der verminderten Bodenreaktionskräfte in den VTF Konditionen resultierte ein um ca. 21,1-26,9% geringeres $VO2_{max}$ im Vergleich zur HT Kondition.
Bei Betrachtung der reduzierten Bodenreaktionskräfte lässt sich also festhalten, dass das verminderte metabolische Äquivalent der VTF Konditionen, in Form eines verminderten $VO2_{max}$ und HR_{max}, sich damit teilweise durch diese erklären lässt.

Zu bemerken gilt noch, dass eine Bodenreaktionskraft von 1.0 g unter der HT Kondition als gegeben vorausgesetzt worden ist, da die Erdanziehung als Gewichtskraft von 1g allgemein gültig ist. In den VTF Konditionen wurden die Bodenreaktionskräfte jedoch gemessen.
Auch wenn dies am Ergebnis womöglich keinen Unterschied machen würde, könnte als mögliche Gegenprobe und um eventuelle feine Unterschiede noch herauszufiltern, zunächst ermittelt werden, unter welcher jeweiligen g-Last bei beiden Laufformen, bei gleicher Geschwindigkeit, möglichst identische Bodenreaktionskräfte erzeugt werden. Im Anschluss könnte somit eine mögliche Differenz in der kardiopulmonalen Antwort zwischen HT und VTF noch feiner demaskiert werden (Yilmaz *et al.*, 2021).

3.5 Schlussfolgerung und Bedeutung für die Raumfahrt

Die aktuelle Studie zeigt, dass $VO2_{max}$ und HR_{max} in simulierter Mikrogravitation nicht das Niveau von gewöhnlichem Laufen erreicht. Trotz ausreichend hohem simulierten Schwerkraftersatz, in Form eines Zuggurtsystems und pneumatischen Zylindern, scheint eine maximale Ausbelastung des menschlichen Körpers unter simuliertem Schwerkraftersatz schwierig möglich zu sein. Teilweise aber nicht gänzlich lässt sich dies durch die dabei verminderte Sauerstoffaufnahme erklären, welche aus den gegenüber der Zugkraft verminderten Bodenreaktionskräften in den VTF Läufen resultiert. Trotz adäquat applizierter g-Last auf den Körper kommt es zu reduzierten Bodenreaktionskräften auf dem Laufband, sodass für etwaigen Optimierungsbedarf der Fokus auf die Kraftübertragung zu setzen ist.
Damit die körperlichen Trainingsprotokolle verletzungsfrei und ordentlich durch die Astronauten durchgeführt werden, kann die g-Last nicht bis ins Unermessliche gesteigert werden, da die Kraft nur punktuell auf den Körper übertragen wird. Bei zu hoher Last auf den Läufer könnte dies sonst zu Bewegungseinschränkung während der Übun-

gen führen.

Diese Ergebnisse der aktuellen Studie geben möglicherweise Hinweise darauf, dass Mikrogravitation das Erreichen von $VO2_{max}$ und damit der maximale Arbeitskapazität einschränkt und damit eine bedeutende Einflussgröße in der Raumfahrtmedizin besonders für längere Raumfahrtmissionen darstellt (Yilmaz *et al.*, 2021). Bei genauerer Betrachtung fällt der Fokus auf die verringerten Bodenreaktionskräfte in horizontaler Körperlage, welche für den verminderten $VO2_{max}$ teilweise verantwortlich sind. Aufgrund der Verminderung von $VO2_{max}$ und HR_{max} im VTF zeigen die aktuellen Ergebnisse, dass der Ersatz der Schwerkraftwirkung für Trainingszwecke in simulierter Mikrogravitation und damit vermutlich auch in realer Schwerelosigkeit nach wie vor an die Grenzen stößt. Um weitere Schlussfolgerungen zur Fragestellung zu ziehen, sind weitere zukünftige Studien erforderlich.

4 Zusammenfassung

Während Raumfahrtmissionen sind Astronauten der allseits vorliegenden Schwerelosigkeit ausgesetzt, welche auch als Mikrogravitation bezeichnet wird. Durch die fehlende Gravitation von 1g kommt es bei den Astronauten zur Entlastung der Muskulatur, des Knochenapparates und des kardiovaskulären Systems. Als Folge der fehlenden Belastung kommt es zur Dekonditionierung des Körpers, welche in Knochenabbau, Muskelatrophie und orthostatischer Intoleranz mündet. Trotz körperlichen Ausdauer- und Krafttraining zeigen sich aktuelle Trainingsmittel als unzureichend, sodass vor allem im Hinblick auf zukünftige anstehende ausgeweitete Raumfahrtprogramme, effektive Gegenmaßnahmen entwickelt werden müssen, damit die Sicherheit der Astronauten gegeben ist und die Missionsziele erfolgreich erreicht werden können.
Aus diesem Grund wurde von der europäischen Weltraumbehörde (ESA) ein vertikales Laufband (VTF) (T2 Colbert Laufband der zweiten Generation) mit einem Subject loading system (SLS) entwickelt. Das VTF simuliert bodengebunden eine mikrogravitationelle Umgebung, indem es den Körper mittels eines austarierten Zuggurtsystems in horizontaler Körperlage hält. Das SLS erzeugt mittels pneumatischer Zylinder eine voreingestellte Zuglast, durch welche der Läufer auf die vertikale Laufbandoberfläche gezogen wird. Damit das SLS in das Trainingsregime der Astronauten integriert werden kann, sollte vorher die Frage beantwortet werden, inwiefern die kardiopulmonale Belastung mit gewöhnlichem Laufen vergleichbar ist.
Dazu wurde die maximale kardiorespiratorische Antwort mittels spiroergometrischer $VO2_{max}$- und HR_{max}-Bestimmung bei insgesamt 26 Probanden, davon sechs Männer und acht Frauen (20-30 Jahre) und sechs Männer und sechs Frauen (50-60 Jahre) auf einem horizontalem Laufband (HT) sowie auf einem vertikalen Laufband (VTF) unter 0.3g, 0.6g und 1g Körpergewicht ermittelt. Die maximale kardiorespiratorische Kapazität wurde anhand eines Laufprotokolls ermittelt, welches einen stufenweisen Anstieg der Laufgeschwindigkeit fordert. Die Studie wurde im Physiologielabor des Insituts für Raumfahrtmedizin am deutschen Zentrum für Luft und Raumfahrt (DLR) in Köln durchgeführt. Die Messreihe erfolgte an fünf Terminen pro Proband. Dabei wurde nach Feststellen der medizinischen Tauglichkeit am ersten Termin eine $VO2_{max}$ Messung anhand eines Bruce Protokolls durchgeführt. Am zweiten Termin erfolgte die Messung mittels

eines Stufenprotokolls auf dem HT, gefolgt von drei randomisierten Messtagen auf dem vertikalen Laufband unter 0.3g, 0.6g und 1g.
Das horizontale Laufband war ein Standardlaufband, Schiller MTM-1500 med, hergestellt durch H/P/COSMOS, Nussdorf-Traunstein in Deutschland.
Die Laufgeschwindigkeit wurde durch die jeweilige integrierte Laufbandsoftware generiert. Die Zugkraft auf das vertikale Laufband wurde ebenfalls vom VTF angegeben.
$VO2_{max}$ wurde mittels Meta Lyzer Spiroergometer (Cortex Biophysics Leipzig GmbH) und integrierter Software Version 3.9.7 SR 4 gemessen. Das EKG wurde mittels eines 12 Kanal EKG (cardio 100 BT, custo med, Ottobrunn, Deutschland) gemessen und mittels Abgleich der Systemuhr zu den Meta Soft Daten und den VTF Daten synchronisiert.
Die Blutlaktatmessung erfolgte drei, sechs und neun Minuten nach Ende der Cool-down Phase.
Daten- und statistische Auswertung erfolgte mittels R-Software (http://www.r-project.org) Version 3.5.1.
Von den geplanten 104 Läufen (Vier Laufkonditionen pro Proband) wurden 14 Läufe nicht vervollständigt, bedingt durch den Zeitplan, durch Laufunsicherheit auf dem gewöhnlichen Laufband, oder aufgrund technischer Probleme während der Messung.

Die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO2_{max}$) sowie die maximale Herzfrequenz (HR_{max}) waren beim Laufen in horizontaler Körperlage auf dem VTF im Vergleich zum Laufen in aufrechter Körperlage auf dem HT vermindert ($VO2_{max}$, $p<0.001$; HR_{max}, $p < 0.001$) (Hypothese eins). Dies gilt für alle in der Studie simulierten g-Kräfte von 0.3g, 0.6g und 1.0g. Die kardiopulmonale Spitzenantwort zeigte in den VTF Konditionen durchweg eine gleichmäßige Verminderung im Vergleich zum HT. Diese Differenz zum HT konnte weder durch eine höhere g-Belastung noch durch eine höhere Laufgeschwindigkeit ausgeglichen werden. Die maximale Laufgeschwindigkeit unter 1g war im VTF niedriger als im HT als auch im Vergleich mit den niedrigeren g-Stufen ($p<0.05$; $p<0.001$).
Unter den VTF Konditionen und damit unabhängig von der g-Last zeigte sich kein Unterschied in der kardiopulmonalen Spitzenantwort ($VO2_{max}$, $p > 0.2$; HR_{max}, $p > 0.4$) (Hypothese zwei). Obwohl die durchschnittliche Zugkraft des SLS die Ziel g-Kraft um 1.3% übertraf ($p<0.001$), lagen die durchschnittlichen Bodenreaktionskräfte um 20.9% darunter ($p<0.001$). Folglich ist das erniedrigte metabolische Äquivalent in Form von $VO2_{max}$ und HR_{max} teilweise durch die insgesamt verringerten Bodenreaktionskräfte zu

erklären.

Die Ergebnisse zeigen, dass ein Schwerkraftersatz in simulierter Mikrogravitation nach wie vor schwierig ist und eine Applikation damit vermutlich auch in realer Schwerelosigkeit an die Grenzen stößt. Dies zeigt die noch zu nehmenden Hürden in der Integration einer adäquaten g-Last unter Mikrogravitation, damit geeignete Gegenmaßnahmen vor allem bei längeren Raumfahrtmissionen realisiert werden können. Um weitere Schlussfolgerungen zur Fragestellung zu ziehen, sind weitere zukünftige Studien erforderlich.

Fortlaufend nummeriertes alphabetisches Literaturverzeichnis

Ade CJ, Broxterman RM, Moore AD & Barstow TJ. (2017). Decreases in maximal oxygen uptake following long-duration spaceflight: Role of convective and diffusive O(2) transport mechanisms. *J Appl Physiol (1985)* **122,** 968-975.

Astrand PO & Saltin B. (1961). Maximal oxygen uptake and heart rate in various types of muscular activity. *J Appl Physiol* **16,** 977-981.

Axpe E, Chan D, Abegaz MF, Schreurs AS, Alwood JS, Globus RK & Appel EA. (2020). A human mission to Mars: Predicting the bone mineral density loss of astronauts. *PLoS One* **15,** e0226434.

Bagley J, Murach K & Trappe S. (2012). Microgravity-induced fiber type shift in human skeletal muscle. *Gravitational and Space Biology* **26,** 34-40.

Bassett DR, Jr. & Howley ET. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* **32,** 70-84.

Cavagna GA, Thys H & Zamboni A. (1976). The sources of external work in level walking and running. *J Physiol* **262,** 639-657.

Cinelli I. (2020). Short- and Long-Duration Mission Human Factors Requirements. In *Handbook of Life Support Systems for Spacecraft and Extraterrestrial Habitats*, ed. Seedhouse E & Shayler DJ, pp. 1-32. Springer International Publishing, Cham.

Cotsamire DL, Sullivan MJ, Bashore TM & Leier CV. (1987). Position as a variable for cardiovascular responses during exercise. *Clin Cardiol* **10,** 137-142.

Criscuolo F, Sueur C & Bergouignan A. (2020). Human Adaptation to Deep Space Environment: An Evolutionary Perspective of the Foreseen Interplanetary Exploration. *Front Public Health* **8,** 119-119.

De Witt J, Edwards WB, Perusek G, Lewandowski B & Samorezov S. (2021). KINEMATIC AND EMG COMPARISON OF GAIT IN NORMAL G AND MICROGRAVITY.

De Witt JK, Schaffner G & Ploutz-Snyder LL. (2014). Bungee force level, stiffness, and variation during treadmill locomotion in simulated microgravity. *Aviat Space Environ Med* **85,** 449-455.

Demontis GC, Germani MM, Caiani EG, Barravecchia I, Passino C & Angeloni D. (2017). Human Pathophysiological Adaptations to the Space Environment. *Frontiers in physiology* **8,** 547-547.

di Prampero PE & Narici MV. (2003). Muscles in microgravity: from fibres to human motion. *J Biomech* **36,** 403-412.

Diedrich A, Paranjape SY & Robertson D. (2007). Plasma and blood volume in space. *Am J Med Sci* **334,** 80-85.

Eiken O. (1988). Effects of increased muscle perfusion pressure on responses to dynamic leg exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **57,** 772-776.

Fritsch-Yelle JM, Charles JB, Jones MM & Wood ML. (1996). Microgravity decreases heart rate and arterial pressure in humans. *Journal of Applied Physiology* **80,** 910-914.

Gergley TJ, McArdle WD, DeJesus P, Toner MM, Jacobowitz S & Spina RJ. (1984). Specificity of arm training on aerobic power during swimming and running. *Med Sci Sports Exerc* **16,** 349-354.

Gosseye TP, Willems PA & Heglund NC. (2010). Biomechanical analysis of running in weightlessness on a treadmill equipped with a subject loading system. *Eur J Appl Physiol* **110,** 709-728.

Grimm D, Grosse J, Wehland M, Mann V, Reseland JE, Sundaresan A & Corydon TJ. (2016). The impact of microgravity on bone in humans. *Bone* **87,** 44-56.

Gruber M, Kramer A, Mulder E & Rittweger J. (2019). The Importance of Impact Loading and the Stretch Shortening Cycle for Spaceflight Countermeasures. *Frontiers in Physiology* **10**.

Hackney KJ, Scott JM, Hanson AM, English KL, Downs ME & Ploutz-Snyder LL. (2015). The Astronaut-Athlete: Optimizing Human Performance in Space. *J Strength Cond Res* **29,** 3531-3545.

Harms MP, van Lieshout JJ, Jenstrup M, Pott F & Secher NH. (2003). Postural effects on cardiac output and mixed venous oxygen saturation in humans. *Exp Physiol* **88,** 611-616.

Inoue M, Tanaka H, Moriwake T, Oka M, Sekiguchi C & Seino Y. (2000). Altered biochemical markers of bone turnover in humans during 120 days of bed rest. *Bone* **26,** 281-286.

Iwase S, Nishimura N, Tanaka K & Mano T. (2020). Effects of Microgravity on Human Physiology.

Katch V, McArdle WD, Katch FI. (2011). *Essentials of Exercise Physiology* Wolters Kluwer Health.

Lambertz D, Perot C, Kaspranski R & Goubel F. (2001). Effects of long-term spaceflight on mechanical properties of muscles in humans. *J Appl Physiol (1985)* **90,** 179-188.

Levine BD. (2008). .VO2max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol* **586,** 25-34.

Lewis SF, Taylor WF, Graham RM, Pettinger WA, Schutte JE & Blomqvist CG. (1983). Cardiovascular responses to exercise as functions of absolute and relative work load. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **54,** 1314-1323.

Leyk D, Essfeld D, Hoffmann U, Wunderlich HG, Baum K & Stegemann J. (1994). Postural effect on cardiac output, oxygen uptake and lactate during cycle exercise of varying intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **68,** 30-35.

M. Penta LV, N.C. Heglund, 1 Arsalis SPRL G, Belgium., 2 Verhaert Space SA K, Belgium. & 3 Université catholique de Louvain Udpebdll, Louvain-la-Neuve, Belgium. Subject Loading System (SLS) for the

2nd Generation Treadmill (T2) on the ISS

McArdle WD, Katch FI & Katch VL. (2015). *Microgravity: The Last Frontier*, vol. 8th int. Edition. Wolters Kluwer, Baltimore.

McKay GA & Banister EW. (1976). A comparison of maximum oxygen uptake determination by bicycle ergometry at various pedaling frequencies and by treadmill running at various speeds. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **35,** 191-200.

Mezidi M & Guérin C. (2018). Effects of patient positioning on respiratory mechanics in mechanically ventilated ICU patients. *Ann Transl Med* **6,** 384-384.

Mohammadyari P, Gadda G & Taibi A. (2021). Modelling physiology of haemodynamic adaptation in short-term microgravity exposure and orthostatic stress on Earth. *Scientific Reports* **11,** 4672.

Moore AD, Jr., Downs ME, Lee SM, Feiveson AH, Knudsen P & Ploutz-Snyder L. (2014). Peak exercise oxygen uptake during and following long-duration spaceflight. *J Appl Physiol (1985)* **117,** 231-238.

NASA. (2019). Forward to the moon: NASA's Stategic Plan for Human Exploration.

NASA, Olson J & Craig D. (2011). Voyages Charting the Course for Sustainable Human Space Exploration. Langley Research Center, Hampton, VA.

National Aeronautics and Space Administration (NASA) U. (2017). Space Policy Directive 1.

Norsk P, Damgaard M, Petersen L, Gybel M, Pump B, Gabrielsen A & Christensen NJ. (2006). Vasorelaxation in space. *Hypertension* **47,** 69-73.

Parfitt AM. (1981). Bone effects of space flight: analysis by quantum concept of bone remodelling. *Acta Astronaut* **8,** 1083-1090.

Pechar GS, McArdle WD, Katch FI, Magel JR & DeLuca J. (1974). Specificity of cardiorespiratory adaptation to bicycle and treadmill training. *J Appl Physiol* **36,** 753-756.

Petersen N, Jaekel P, Rosenberger A, Weber T, Scott J, Castrucci F, Lambrecht G, Ploutz-Snyder L, Damann V, Kozlovskaya I & Mester J. (2016). Exercise in space: the European Space Agency approach to in-flight exercise countermeasures for long-duration missions on ISS. *Extrem Physiol Med* **5,** 9.

Prisk GK. (2000). Microgravity and the lung. *J Appl Physiol (1985)* **89,** 385-396.

Proctor DN, Sinning WE, Bredle DL & Joyner MJ. (1996). Cardiovascular and peak VO2 responses to supine exercise: effects of age and training status. *Med Sci Sports Exerc* **28,** 892-899.

Ray CA & Cureton KJ. (1991). Interactive effects of body posture and exercise training on maximal oxygen uptake. *Journal of Applied Physiology* **71,** 596-600.

Richter C, Braunstein B, Winnard A, Nasser M & Weber T. (2017). Human Biomechanical and Cardiopulmonary Responses to Partial Gravity - A Systematic Review. *Front Physiol* **8,** 583.

Rowell LB. (1974). Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol Rev* **54,** 75-159.

Scott J, Weber T & Green D. (2020). Editorial: Optimization of Exercise Countermeasures for Human Space Flight—Lessons From Terrestrial Physiology and Operational Implementation. *Frontiers in Physiology* **10,** 1567.

Shephard RJ, Allen C, Benade AJ, Davies CT, Di Prampero PE, Hedman R, Merriman JE, Myhre K & Simmons R. (1968). The maximum oxygen intake. An international reference standard of cardiorespiratory fitness. *Bull World Health Organ* **38,** 757-764.

SpaceX EM. (2017). Making Life multiplanetary.

Swaffield TP, Neviaser AS & Lehnhardt K. (2018). Fracture Risk in Spaceflight and Potential Treatment Options. *Aerosp Med Hum Perform* **89,** 1060-1067.

Takahashi T, Yamada S, Tanabe K, Nakayama M, Osada N, Itoh H & Murayama M. (1998). The effects of posture on the ventilatory responses during exercise. *J Jpn Phys Ther Assoc* **1,** 13-17.

Tanaka K, Nishimura N & Kawai Y. (2017). Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures. *J Physiol Sci* **67,** 271-281.

The White House PotU. (2017). Space Policy Directive-1:Presidential Memorandum on Reinvigorating America's Human Space Exploration Program.

Thornton WE, Moore TP & Pool SL. (1987). Fluid shifts in weightlessness. *Aviat Space Environ Med* **58,** A86-90.

Thornton WEaJAR. Thornton, W. E. and J. A. Rummel. Muscular Deconditioning and Its Prevention in Space Flight. Proc. Skyleb Life Sci. Symp. NASA TMX-58154. 1974, pp. 403-416.

Muscular deconditioning and its prevention in space flight. In: Johnson RS, Dietlein LF, eds. Biomedical Results from Skylab. Chapter 32. NASA SP-377. Washington, DC: Scientific and Technical Information Office, National Aeronautics and Space Administration, 1977

Vico L, Collet P, Guignandon A, Lafage-Proust MH, Thomas T, Rehaillia M & Alexandre C. (2000). Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet* **355,** 1607-1611.

Vincent JL. (2008). Understanding cardiac output. *Crit Care* **12,** 174.

Vose GP. (1974). Review of roentgenographic bone demineralization studies of the Gemini space flights. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **121,** 1-4.

Williams DR. (2003). The biomedical challenges of space flight. *Annu Rev Med* **54,** 245-256.

Yilmaz K, Burnley M, Böcker J, Müller K, Jones AM & Rittweger J. (2021). Influence of simulated hypogravity on oxygen uptake during treadmill running. *Physiological Reports* **9,** e14787.

Veröffentlichung von Ergebnissen

Vortrag

08.12.2018: Human Physiology Workshop, Envihab, Köln

Publikation

Yilmaz K, Burnley M, Böcker J, Müller K, Jones AM & Rittweger J. (2021). Influence of simulated hypogravity on oxygen uptake during treadmill running. *Physiological Reports* **9,** e14787.

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes, in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.