

**Atmungs- und Herzfrequenzdynamik während peripherer
Chemorezeptor-Deaktivierung im Vergleich zu gezielter
sympathischer und sympathischer/parasympathischer
Co-Aktivierung**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)¹
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Katharina Apelt-Glitz
aus
Soltau

2024

¹ Doktorin der Medizin (Dr. med.)

Betreuer / Gutachter der Dissertation: Prof. Dr. Christian Meyer

Gutachter der Dissertation: Prof. Dr. Viacheslav Nikolaev

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Viacheslav Nikolaev

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Alexander Schwoerer

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Torsten Christ

Datum der mündlichen Prüfung: 26.11.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassende Darstellung	4
1.1	<i>Einführung</i>	4
1.2	<i>Methoden.....</i>	5
1.2.1	Studienprotokoll	5
1.2.2	Hämodynamische Schlag-zu-Schlag-Überwachung	5
1.2.3	Bewertung der kardiovaskulären autonomen Kontrolle	6
1.2.4	Hyperoxischer kardialer Chemoreflex-Empfindlichkeitstest.....	7
1.3	<i>Ergebnisse</i>	8
1.3.1	Ausgangswert der kardialen autonomen Kontrolle	8
1.3.2	Kardiovaskuläre autonome Kontrolle während hyperoxischer CHRS	8
1.3.3	Chemosensorische Deaktivierung geht mit einer Abnahme der Atemfrequenz einher	9
1.4	<i>Diskussion</i>	9
1.4.1	Regulation der Atmung durch Chemorezeptoren.....	10
1.4.2	Einfluss der Chemorezeptor-Deaktivierung auf Herzfrequenz und hämodynamische Kontrolle	11
1.4.3	Klinische Implikationen	12
1.5	<i>Einschränkungen.....</i>	13
1.6	<i>Fazit.....</i>	13
2	Artikel.....	15
	Apelt-Glitz K [...] Meyer C. Respiratory and heart rate dynamics during peripheral chemoreceptor deactivation compared to targeted sympathetic and sympathetic/parasympathetic (co-)activation.....	15
3	Zusammenfassung	16
4	Literaturverzeichnis	18
5	Abkürzungsverzeichnis	28
6	Abbildungsverzeichnis	29
7	Erklärung des Eigenanteils	30
8	Eidesstattliche Versicherung.....	31
9	Danksagung	32

1 Zusammenfassende Darstellung

1.1 Einführung

Die Bedeutung peripherer Chemorezeptoren für die kardiorespiratorische neuronale Kontrolle ist seit Jahrzehnten bekannt (Daly et al., 1962; Sato et al., 1992). Die peripheren Chemorezeptoren, die sich überwiegend an den Karotisgabelungen auf Höhe des 4. Halswirbels befinden, reagieren im Wesentlichen auf Sauerstoffmangel (Buckler, 2015). Ihre Auswirkungen auf die Modulation der Atemfrequenz, insbesondere eine Erhöhung dieser, wurden ausführlich untersucht (Paleczny et al., 2019). Hohe arterielle Sauerstoffwerte führen zu einer Deaktivierung peripherer Chemorezeptoren (Lahiri et al., 1981), was mit einer gleichzeitigen Erhöhung der efferenten parasympathischen Herzkontrolle vergesellschaftet ist, welche zu einer Abnahme der Herzfrequenz (HF) führt (Lund et al., 1999). Die Chemorezeptorsensitivität beeinflusst sowohl den Ausgangswert der autonomen Grundkontrolle als auch die situationsbezogenen kardiorespiratorischen Reaktionen und wird bei gesunden Menschen im Wesentlichen innerhalb von 48 Stunden nach dem ersten Atemzug zurückgesetzt (Bureau et al., 1985). Die Entwicklung einer pathologisch erhöhten Chemorezeptorsensitivität wurde mit einer erhöhten sympathischen Aktivität in Verbindung gebracht, die zu diversen kardiovaskulären Erkrankungen beiträgt, darunter Vorhofflimmern, Schlafapnoe, Herzinsuffizienz und die arterielle Hypertonie (Iturriaga et al., 2016). Ein einfacher klinischer Test genannt hyperoxische kardiale Chemoreflexsensitivität (CHRS) kann verwendet werden, um periphere Chemorezeptoren durch Inhalation von reinem Sauerstoff zu deaktivieren (Meyer et al., 2010a). Er wurde bereits als diagnostisches und prognostisches Instrument bei verschiedenen Patientenpopulationen verwendet, aber sein Einfluss auf das autonome Nervensystem (ANS) und die kardiorespiratorische HF-Steuerung wurde bei gesunden Menschen bisher nicht im Detail untersucht (Hennersdorf et al., 2002; Meyer et al., 2010b). Wir untersuchten, wie die akute Deaktivierung peripherer Chemosensoren die ANS-Kontrolle und die Atemfrequenz bei gesunden Menschen im Vergleich zu sympathischer Stimulation (Kaltwassertest oder auch Cold-Pressor-Test genannt, CPT) und sympathischer/parasympathischer Co-Aktivierung (Cold-Face-Test, CFT) verändert. Hypothetisch wurde angenommen, dass entsprechende Adaptationen des autonomen Nervensystems mit einer Veränderung der Atemfrequenz, als wichtige physiologische Einflussgröße, einhergehen.

1.2 Methoden

1.2.1 Studienprotokoll

Junge gesunde Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, Krankheiten oder medikamentöse Therapie wurden untersucht. Diese verzichteten vor Beginn des Tests mehr als 24 Stunden auf Sport und Alkohol und mehr als 4 Stunden auf Nahrung oder Koffein (Rassaf et al., 2012). Um einen vergleichbaren autonomen Grundtonus zu erreichen und mentale Effekte zu minimieren, ruhten sich die Probanden vor dem Test mindestens 10 Minuten lang in einer ruhigen Umgebung in Rückenlage ohne Kommunikation oder Bewegung aus (Rassaf et al., 2012; Tulppo et al., 2005). Alle Tests wurden unter standardisierten Umgebungsbedingungen durchgeführt. Die folgenden Tests wurden in randomisierter Reihenfolge zur Bewertung der ANS-Kontrolle durchgeführt (Abbildung 1): (1) Tiefer Atemtest, (2) Inhalation von reinem Sauerstoff (hyperoxischer CHRS-Test), (3) Cold face test (CFT), (4) Cold pressure test (CPT) und (5) aktiver Stehtest. Jedem Test folgte eine Ruhezeit von 10 Minuten, um Einflüsse vorhergehender Untersuchungen zu vermeiden (Drexel et al., 2013). Diese Studie wurde von der Ethikkommission (ClinicalTrials.gov-Kennung: NCT01262508) genehmigt, die Einwilligung nach Aufklärung wurde von jedem Probanden eingeholt.

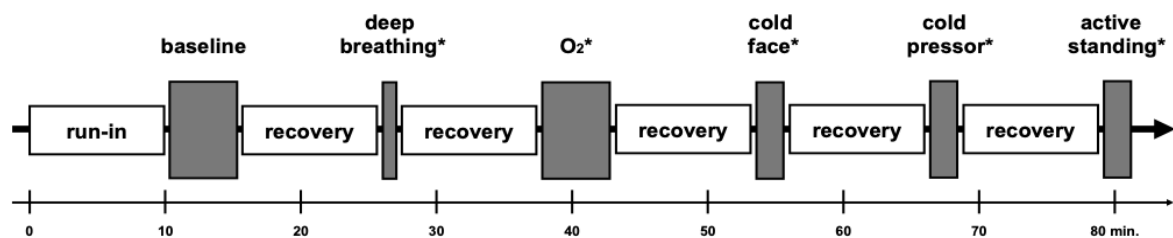


Abbildung 1 Studienprotokoll (Apelt-Glitz et al.: 2022)

Das Studienprotokoll bestand aus einer Baseline-Messung zur Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität sowie insgesamt 5 Tests zur Beurteilung der autonomen neuralen Kontrolle. Die Tests wurden randomisierter Reihenfolge mit einer 10-minütigen Erholungsphase vor Beginn und zwischen jedem Test durchgeführt.

1.2.2 Hämodynamische Schlag-zu-Schlag-Überwachung

Der Aufbau der hämodynamischen Testung wurde zuvor ausführlich beschrieben (Drexel et al., 2013). Zur kontinuierlichen Bewertung von Herzfrequenz, Blutdruck,

Herzzeitvolumen, peripherem Gesamtwiderstand, Herzfrequenzvariabilität (HRV) und Blutdruckvariabilität kam ein digitaler Monitor (Task Force® Monitor, CNSystems AG, Graz, Österreich) zum Einsatz. Die Schlag-zu-Schlag-Herzfrequenzmessung erfolgte mittels eines Zweikanal-EKGs, und das Schlagvolumen wurde durch modifizierte Impedanzkardiographie berechnet (Gratze et al., 1998). Zusätzlich wurden eine Fingermanschette für oszillographische Blutdruckmessungen in 5-Minuten-Intervallen und eine plethysmographische Schlag-zu-Schlag-Erkennung des Blutdrucks verwendet (Gole et al., 2011; Meyer et al., 2011). Für die HRV- und Blutdruckanalyse wurden die absoluten Blutdruckwerte sowie der Blutdruck mittels Wirkleistungsanalyse unter Anwendung einer autoregressiven Methodik berechnet (Drexel et al., 2013; Gratze et al., 2005). Die Hauptspektralkomponenten waren Niederfrequenz (LF, 0,04–0,15 Hz) und Hochfrequenz (HoF 0,15–0,40 Hz), berechnet in absoluten und normalisierten Werten (Burr, 2007; Drexel et al., 2013). Eine Standard-Patientenüberwachung (Philips Research Europe, IntelliVue MP50, Niederlande) ermöglichte die Aufnahme eines Elektrokardiogramms (bei 125 Hz), die Beurteilung der Atemfrequenz (bei 62,5 Hz), des Perfusionsindex und der Sauerstoffsättigungswerte über Photoplethysmographen an Ohr und Finger. Die Signale beider Monitore wurden mit einer Genauigkeit von $< 0,01$ s synchronisiert (Drexel et al., 2013).

1.2.3 Bewertung der kardiovaskulären autonomen Kontrolle

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) wurde unter Ruhebedingungen für 5 Minuten gemäß etablierten Protokollen bewertet, wobei eine Leistungsspektralanalyse und eine autoregressive Methodik verwendet wurden (Gratze et al., 1998; Niskanen et al., 2004; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Die spontane Baroreflex-Sensitivität, die die Reflexbögen zur Aufrechterhaltung der Herzfrequenz- und Blutdruckstabilität widerspiegelt, wurde durch eine Sequenzmethode analysiert, die die Beziehung zwischen Blutdruckschwankungen und Herzfrequenz untersuchte (Hilz et al., 2006; Parati et al., 1988). Pathologische Werte wurden entsprechend bereits etablierter Werte als $< 9,3$ ms/mmHg definiert (Agelink et al., 2001). Beim Tiefen Atemtest wurde nach 10 Minuten Ruhe in Rückenlage eine Atemübung über sechs Zyklen von 60 Sekunden durchgeführt. Hierbei wurde jeweils nach 5

Sekunden jeweils die Aufforderung zum Ein- bzw. Ausatmen signalisiert. Zur Auswertung wurde das physiologische Phänomen benutzt, dass es abhängig vom autonomen Tonus beim Einatmen zu einem Herzfrequenzanstieg und beim Ausatmen zu einem Herzfrequenzabfall kommt. Dabei wurden die expiratorisch-inspiratorische HF-Differenz (E-I-Differenz) und das E/I-Verhältnis zur Bewertung der respiratorischen Sinusarrhythmie und der parasympathischen Aktivität berechnet (Bernardi et al., 2011). Pathologische Werte wurden als <5 für die E-I-Differenz und $<1,1$ für das E/I-Verhältnis definiert (Hilz et al., 2006; Sundkvist et al., 1979). Der aktive Stehtest bewertete die parasympathischen orthostatischen Reaktionen nach schnellem Aufstehen aus der Rückenlage über 3 Minuten. Die orthostatische HF-Reaktion wurde als Verhältnis des kürzesten RR-Intervalls nach 15 Schlägen zum längsten RR-Intervall innerhalb von 30 Schlägen nach dem Aufstehen definiert, genannt 30/50 Ratio (Agelink et al., 2001). Zur Bewertung der peripheren chemosensorischen Funktion wurden zwei Tests verwendet: (1) Der CPT, bei dem die rechte Hand für 2 Minuten in Eiswasser (-1°C bis 0°C) eingetaucht wurde, führte zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz (Mouro et al., 2009). (2) Der CFT, bei dem gekühlte Gelpackungen (-1°C bis 0°C) 2 Minuten lang auf die okzipitofrontale und maxilläre Region aufgelegt wurden, simulierte den Tauchreflex durch Aktivierung des sympathischen und parasympathischen autonomen Tonus (Khurana et al., 1980; Tulppo et al., 2005; Hilz et al., 2006).

1.2.4 Hyperoxischer kardialer Chemoreflex-Empfindlichkeitstest

Für die hyperoxische CHRS-Tests inhalierten die Probanden 5 Minuten lang reinen Sauerstoff durch eine Nasenmaske mit einer Flussgeschwindigkeit von 5 l/min (Drexel et al., 2013; Hennersdorf et al., 2001). Die Probanden durften während des Testzeitraums nicht sprechen oder sich bewegen, um mentale Einflüsse zu minimieren. Kapillarblutproben wurden aus dem Ohrläppchen in Ruhe und nach Sauerstoffinhalation zur Bestimmung des partiellen Sauerstoff- und Kohlendioxid drucks unter Verwendung eines standardisierten Blutgasanalysators (Radiometer Copenhagen, Dänemark) entnommen. Das durchschnittliche R-R-Intervall wurde aus 10 aufeinanderfolgenden R-R-Intervallen vor der Sauerstoffverabreichung zu Beginn und nach 5 Minuten Sauerstoffinhalation berechnet. Die Differenz der R-R-Intervalle vor und nach der Sauerstoffinhalation dividiert durch die Differenz des kapillaren Sauerstoffdrucks wurde als CHRS

berechnet (Hennersdorf et al., 2002; Meyer et al., 2010b). Nachfolgend wurde eine umfassende HRV-Analyse entsprechend internationalem Standard erhoben (Kubios Software, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department of Physics and Mathematics, University of Eastern Finland).

1.3 Ergebnisse

Alle 10 Probanden (7 Frauen, Alter 23 ± 1 , zwischen 21–26 Jahren; durchschnittlicher Body-Mass-Index $21 \pm 1 \text{ kg/m}^2$) waren zu Studienbeginn normoxämisch, normofrequent und eupnoeisch. Alle Probanden hatten keine kardiovaskulären Vorerkrankungen, kardiovaskulären Risikofaktoren oder medikamentöse Therapie.

1.3.1 Ausgangswert der kardialen autonomen Kontrolle

Der Tiefe Atemtest und die Kurzzeit-HRV-Messung sowie der Baroreflex-Sensitivitätstest zeigten bei allen Teilnehmern einen normalen autonomen Tonus in Ruhe sowie eine normale phasische parasympathische Aktivität und eine respiratorische Sinusarrhythmie. Darüber hinaus zeigte der aktive Stehtest ein physiologisches Verhältnis von 30/15, was eine normale orthostatische Herzreaktion bei allen Probanden darstellt.

1.3.2 Kardiovaskuläre autonome Kontrolle während hyperoxischer CHRS

Ein Anstieg der HRV, der hauptsächlich dem parasympathischen Tonus (SDNN, RMSSD, HoF, SD1, pNN50) ähnelte, wurde während der Sauerstoffinhalation und des CFTs gemessen, jedoch nicht während des CPTs. Der LF-Bereich, der ein Maß für die Baroreflexfunktion darstellt, zeigte während der Sauerstoffinhalation einen Trend zu höheren Werten und änderte sich während des CFTs oder des CPTs nicht. Das LF/HoF-Verhältnis als Maß für das sympathovagale Gleichgewicht nahm während der Sauerstoffinhalation ab und der CFT zeigte eine Zunahme des parasympathischen Einflusses. Der CPT führte zu einem Anstieg des LF/HF-Verhältnisses um 90 %, was eine erhöhte sympathische Aktivität reflektiert. Die übrigen HRV-Parameter wurden während des CPTs nicht signifikant beeinflusst.

1.3.3 Chemosensorische Deaktivierung geht mit einer Abnahme der Atemfrequenz einher

Der Sauerstoffpartialdruck stieg nach 5 Minuten reiner Sauerstoffinhalation (pO_2 initial 91 ± 3 gegenüber danach 123 ± 6 mmHg, $p < 0,001$), wobei keine Kohlendioxidretention oder pH-Änderung beobachtet wurde (pCO_2 39 ± 3 gegenüber 39 ± 4 mmHg, $p = 0,93$; pH $7,43 \pm 0,01$ gegenüber $7,43 \pm 0,01$, $p = 0,37$).

Alle Probanden zeigten eine Veränderung der durchschnittlichen HF: Hyperoxische CHRS-Testung sowie CFT führten zu einer HF-Abnahme (CHRS: 63 ± 3 gegenüber 60 ± 3 min^{-1} , $p = 0,0044$; CFT: 61 ± 4 gegenüber 58 ± 4 min^{-1} , $p = 0,0134$) als Anzeichen einer erhöhten parasympathischen Aktivität, während die HF während des CPT erwartungsgemäß zunahm (63 ± 3 gegenüber 69 ± 3 min^{-1} , $p = 0,0049$). Die Atemfrequenz nahm lediglich während der hyperoxischen CHRS-Testung ab (19 ± 1 gegenüber 15 ± 1 min^{-1} , $p = 0,0013$) und änderte sich während des CFT (18 ± 2 gegenüber 18 ± 1 min^{-1} , $p = 0,3750$) oder des CPT (18 ± 1 gegenüber 18 ± 1 min^{-1} , $p = 0,8427$) nicht.

Der mittelarterielle Blutdruck stieg in allen drei Gruppen an, wobei der stärkste Anstieg während des CPT beobachtet wurde. Begleitet wurde dies von einem Anstieg des totalen peripheren Widerstands während aller drei Tests, wobei die Veränderungen während des CPT statistisch nicht signifikant waren. Das Gesamtherzzeitvolumen wurde in allen drei Gruppen nicht signifikant beeinflusst. Das Schlagvolumen und die Pulsankunftszeit waren jedoch während des CPT signifikant verringert, nicht jedoch während der hyperoxischen CHRS-Testung und des CFT.

1.4 Diskussion

Nach unserem Kenntnisstand geben wir zum ersten Mal Einblicke in die autonome Regulation, die Herzfrequenz, die Hämodynamik und die Dynamik der Atemfrequenz während kombinierter hyperoxischer CHRS-, Cold-Face- und Cold-Pressor-Tests in einer gesunden Kohorte. Die folgenden zentralen Ergebnisse wurden beobachtet: (1) Während der Deaktivierung peripherer Chemorezeptoren durch Inhalation von reinem Sauerstoff geht die Herzfrequenz-Abnahme mit Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität einher, was eine erhöhte parasympathische Aktivität des Sinusknotens zeigt. (2) Das Maß der parasympathischen Einflüsse sowie die HF-Veränderungen waren während des hyperoxischen CHRS-Tests und des CFT vergleichbar. (3) Änderungen der

Herzfrequenz-Eigenschaften während der Deaktivierung dieser Chemorezeptoren, aber nicht während CFT oder CPT, sind ebenfalls mit einer Abnahme der Atemfrequenz vergesellschaftet, welches die unterschiedlichen physiologischen Regelsteuerkreise und damit unterschiedliche Wertigkeiten unterstreicht.

1.4.1 Regulation der Atmung durch Chemorezeptoren

Periphere Chemorezeptoren, insbesondere die sauerstoffempfindlichen Glomuszellen im Glomus Caroticus, haben großen Einfluss auf die Atmung, sowie Herz-Kreislaufsteuerung. Sie stimulieren die Atmung bei Normoxie, während Hyperoxie die chemosensorische Entladung hemmt und den parasympathischen Einfluss u.a. auf das Herz erhöht. Die Reaktion dieser Rezeptoren auf Änderungen des Sauerstoffpartialdrucks erfolgt innerhalb von 1-3 Sekunden und wird durch den Karotissinuskerv initiiert (Hertzberg et al., 1987; Somers et al., 1991). Die Deaktivierung von Chemorezeptoren kann die Grundatemfrequenz reduzieren (Dejours, 1962; Purves, 1966). In anderen Studien wurde jedoch bei Hyperoxie eine unveränderte oder erhöhte Atemfrequenz beobachtet, was sehr wahrscheinlich mit einer längeren Sauerstoffverabreichung (15-80 Minuten) in letzteren Studien zusammenhängt (Graff et al., 2013; Kizuk et al., 2019). Diese verlängerte Inhalation könnte die Minutenventilation und den sympathischen Einfluss erhöhen, möglicherweise durch Ansäuerung der zentralen Chemorezeptoren oder direkte Effekte der Hyperoxie auf das Zentralnervensystem (Becker et al., 1995; Gautier et al., 1986; Prasad et al., 2020). Daher ist es wichtig, die Atemfrequenz während der hyperoxischen CHRS-Testung zu erfassen, um sowohl potenziell zentrale sowie periphere Einflüsse besser bewerten zu können. Ein "ventilatorischer Baroreflex" könnte die Atmung unabhängig vom peripheren Chemoreflex beeinflussen, indem ein Blutdruckanstieg die Barorezeptor-Entladung erhöht und die Atmung reduziert (Stewart et al., 2011). Änderungen des mittelarteriellen Drucks können die Atemfrequenz beeinflussen, jedoch war der Blutdruckanstieg während der hyperoxischen CHRS-Testung minimal, was einen ventilatorischen Baroreflex-Effekt auf die Atemfrequenz in dieser Kohorte unwahrscheinlich macht (Stewart et al., 2011; Whelan et al., 1953). Die Interaktion zwischen kardiopulmonalen parasympathischen und sympathischen Afferenzen sowie Chemorezeptor-Afferenzen in zentralen Regionen zeigt keine Veränderung der Atemfrequenz bei Co-Aktivierung (CFT) oder isolierter sympathischer Aktivierung (CPT) im

Ruhezustand. Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz sind jedoch mit einer erhöhten chemosensorischen Überempfindlichkeit und einer Überaktivierung des sympathischen ANS verbunden (Fisher et al., 2015; Guyenet, 2014; Iturriaga et al., 2021; Iturriaga et al., 2016). Die Kombination von hyperoxischem CHRS-Test und CFT/CPT könnte eine genauere Charakterisierung dysfunktionaler Reflexbögen und damit vertieftem Verständnis der physiologischen Regulation ermöglichen. Bedeutsam könnte dies z.B. für die Selektion (und Erfolgsprädiktion) Betroffener sein, welchen eine neuromodulatorische Therapie (renale Denervation, pulmonalarterielle Denervation, Baro-Stimulation u.a.) angeboten werden soll.

1.4.2 Einfluss der Chemorezeptor-Deaktivierung auf Herzfrequenz und hämodynamische Kontrolle

Die Auswirkungen der Deaktivierung peripherer Chemosensoren auf die parasympathische Herzfrequenzkontrolle sind sowohl bei gesunden als auch kranken Individuen gut dokumentiert (Gole et al., 2011; Lund et al., 1999; Milone et al., 1999). Daly und Bondurant (1961) zeigten, dass Sauerstoffinhalation zu einer Herzfrequenzsenkung führen kann, was auf einen erhöhten parasympathischen Einfluss hinweist, der über Chemorezeptoren-Afferenzen ins Zentralnervensystem gelangt (Daly et al., 1962; Gole et al., 2011; Guyenet, 2014; Montano et al., 1998; Seals et al., 1991). Mechanische Atmungsvorgänge beeinflussen ebenfalls die Herzfrequenz-Dynamik, wobei die Atemfrequenz und das Atemzugvolumen während der Hyperoxie sinken. Dies führt zu einer geringeren Rezeptorentladung und verringerten Hemmung des Vagustonus, was die Herzfrequenz zusätzlich senkt (Schelegle et al., 2001; Siniaia et al., 2000). Hyperoxie kann auch direkt die Hämodynamik beeinflussen, indem sie reaktive Sauerstoffverbindungen erzeugt, die die Herzleistung verringern und den peripheren Gefäßwiderstand erhöhen (Graff et al., 2013; Mak et al., 2001). Interessanterweise berichtete eine Studie über keine Veränderung der Herzfrequenz und -variabilität bei Hyperoxie, obwohl bei kontrollierter Atmung eine erhöhte parasympathische Aktivität beobachtet wurde (Graff et al., 2013; Gole et al., 2011; Lund et al., 1999). Unterschiede in den Studienergebnissen könnten durch unterschiedliche Effekte der Dauer der hyperoxischen Exposition auf zentrale Chemorezeptoren und vaskuläre Reaktionen erklärt werden (Prasad et al., 2020; Sinski et al., 2014; Graff et al., 2013). Barorezeptoren, die die Blutdruckdynamik modulieren, könnten ebenfalls die

periphere chemorezeptorische Herzfrequenzkontrolle beeinflussen (Honzíková et al., 2016; Iturriaga et al., 2021). Eine erhöhte Barorezeptoraktivität kann den Chemoreflex abschwächen, besonders bei Hyperoxie, wo die Baroreflexsensibilität erhöht sein kann (Iturriaga et al., 2021; Waring et al., 2003). In unserer Kohorte zeigten alle Patienten eine physiologische Baroreflexsensibilität während des aktiven Stehtests, und ein pathologischer Einfluss des Baroreflex auf die Herzfrequenzabnahme erschien unwahrscheinlich, da die Blutdruckwerte während der Tests stabil blieben (Honzíková et al., 2016). Die Effekte des CFT und CPT auf die Hämodynamik unterscheiden sich von denen der hyperoxischen CHRS-Tests. Der CFT führt zu einer erhöhten parasympathischen Antwort und gleichzeitig zu einer sympathischen Antwort, was zu einer Herzfrequenzsenkung und einem Blutdruckanstieg durch periphere Vasokonstriktion führt (Khurana et al., 1980; Hilz et al., 2006). Der CPT induziert eine Sympathikuserregung, die sowohl Herzfrequenz als auch Blutdruck erhöht (Hilz et al., 2006). In unserer Kohorte waren die Veränderungen in Herzfrequenz, Blutdruck und peripherem Widerstand zwischen der hyperoxischen CHRS-Testung und dem CFT ähnlich. Das unterschiedliche Zusammenspiel der Reflexbögen könnte diese Ergebnisse erklären, wobei sowohl sympathoexzitatorische als auch sympathoinhibitorische Effekte beteiligt sind (Wang et al., 2006; Iturriaga et al., 2021). Ein besseres Verständnis der autonomen Reflexbögen bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen könnte durch die Kombination von Parasympathikus- und Sympathikus-Aktivierung während dieser Tests verbessert werden.

1.4.3 Klinische Implikationen

Da das autonome Nervensystem ein wichtiger Regulator der kardiorespiratorischen Kontrolle ist, werden derzeit verschiedene neurowissenschaftlich getriebene therapeutische Interventionen untersucht (Hanna et al., 2021). Pharmakologische und neuronale modulierende Therapien, die auf die chemosensorische Funktion abzielen, wurden entwickelt und werden derzeit in verschiedenen Patientenpopulationen untersucht (Ardell et al., 2016). Pathologische HF-, HRV- und hämodynamische Veränderungen während hyperoxischer CHRS-Testungen wurden bei verschiedenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen beschrieben (Drexel et al., 2013; Mak et al., 2001; Sinski et al., 2014). Die pharmakologische Blockade peripherer Chemorezeptoren wurde als mögliche Therapieoption bei Patienten mit

essentieller Hypertonie beschrieben (Pijacka et al., 2016), was die Bedeutung der Chemorezeptoren zusätzlich unterstreicht. Autonome Funktionstests unter Berücksichtigung verschiedener Reflexbögen könnten den Weg für ein tieferes Verständnis solcher sich entwickelnder Therapien ebnen. Darüber hinaus könnte es eine rechtzeitige gezielte Neuromodulation und eine verbesserte Überwachung während der Nachsorge ermöglichen.

1.5 Einschränkungen

Diese Studie an jungen gesunden Erwachsenen hat mehrere Einschränkungen. Erstens wurden nur die Atemfrequenz, aber keine weiteren Atmungsparameter untersucht, was die Ergebnisse beeinflussen könnte. Die Untersuchungen erfolgten unter streng kontrollierten Bedingungen an einer kleinen Gruppe, wodurch die Übertragbarkeit auf verschiedene Probanden- und Patientenpopulationen unklar bleibt. Auch könnten sich die beobachteten Veränderungen in der Herzfrequenz mit zunehmendem Alter ändern. Außerdem ist zu erwähnen, dass sich die Dauer des hyperoxischen CHRS-Tests und des CFT/CPT unterschied. Wir können daher eine mögliche Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Testdauern, die das autonome und hämodynamische Gleichgewicht beeinflussen, nicht sicher ausschließen (Donati et al., 2017; Kiss et al., 2002). Instationarität kann die HRV-Messung beeinflussen (Magagnin et al., 2011). Die optimale Zeitspanne für die kurzzeitige Hyperoxie bleibt unklar und erfordert weitere Untersuchungen. Eine detaillierte Differenzierung des Einflusses der Herzfrequenzabnahme war aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht möglich (Boyett et al., 2019). Einige HRV-Parameter erfordern unterschiedliche Analysezeiträume. Es wurden mehrere klinische Studien veröffentlicht, die die klinische Relevanz auch während einer kurzfristigen HRV-Bewertung belegen (Rodriguez et al., 2007; Yeh et al., 2009). Dennoch sind weitere Studien nötig, um die Kurzzeit-HRV-Interpretation zu optimieren (Kuusela, 2012; Shaffer et al., 2017; Miao, 2007).

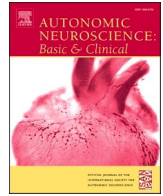
1.6 Fazit

Änderungen der Herzfrequenz-Eigenschaften während der Deaktivierung peripherer Chemorezeptoren, aber nicht während des CFT oder des CPT, gehen bei gesunden Menschen mit einer Abnahme der Atemfrequenz einher. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Beurteilung der Atemfrequenz bei der

Bewertung von Anpassungen der kardiorespiratorischen Chemorezeptorkontrolle. Darüber hinaus kann die Kombination von hyperoxischen CHRS-Tests mit autonomen Manövern mit sympathischer/parasympathischer Co-Aktivierung (CFT) und gezielter sympathischer Aktivierung (CPT) zusätzlich detaillierte Einblicke in die Zusammenhänge von sympathoinhibitorischen/sympathoexzitatorischen Reflexbögen während autonomer Tests am Krankenbett ermöglichen. Mit dieser Studie liefern wir Ergebnisse in einer einzigen gesunden Kohorte für alle drei Manöver.

2 Artikel

Apelt-Glitz K [...] Meyer C. Respiratory and heart rate dynamics during peripheral chemoreceptor deactivation compared to targeted sympathetic and sympathetic/parasympathetic (co-)activation.



Respiratory and heart rate dynamics during peripheral chemoreceptor deactivation compared to targeted sympathetic and sympathetic/parasympathetic (co-)activation[☆]

Katharina Apelt-Glitz^{a,b,1}, Fares-Alexander Alken^{a,c,*}, Christiane Jungen^{c,d},
Katharina Scherschel^{a,c}, Nikolaj Klöcker^e, Christian Meyer^{a,c,e}

^a Division of Cardiology/Angiology/Intensive Care, EVK Düsseldorf, cNEP, cardiac Neuro- and Electrophysiology Research Consortium, Düsseldorf, Germany

^b General Practice for Internal Medicine "Hausarzt im Stadtzentrum", Schenefeld, Germany

^c DZHK (German Center for Cardiovascular Research), partner site Hamburg/Kiel/Lübeck, Hamburg, Germany

^d Department of Cardiology - University Heart & Vascular Centre, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^e Institute of Neural and Sensory Physiology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany.

ARTICLE INFO

Keywords:

Hyperoxia

Peripheral chemoreceptors

Respiratory rate

Autonomic nervous system

Heart rate variability

ABSTRACT

Background: The importance of peripheral chemoreceptors for cardiorespiratory neural control is known for decades. Pure oxygen inhalation deactivates chemoreceptors and increases parasympathetic outflow. However, the relationship between autonomic nervous system (ANS) activation and resulting respiratory as well as heart rate (HR) dynamics is still not fully understood.

Methods: In young adults the impact of (1) 100 % pure oxygen inhalation (hyperoxic cardiac chemoreflex sensitivity (CHRS) testing), (2) the cold face test (CFT) and (3) the cold pressor test (CPT) on heart rate variability (HRV), hemodynamics and respiratory rate was investigated in randomized order. Baseline ANS outflow was determined assessing respiratory sinus arrhythmia via deep breathing, baroreflex sensitivity and HRV.

Results: Baseline ANS outflow was normal in all participants (23 ± 1 years, 7 females, 3 males). Hyperoxic CHRS testing decreased HR (after 60 ± 3 vs before 63 ± 3 min⁻¹, $p = 0.004$), while increasing total peripheral resistance (1053 ± 87 vs 988 ± 76 dyne*s + m²/cm², $p = 0.02$) and mean arterial blood pressure (93 ± 4 vs 91 ± 4 mm Hg, $p = 0.02$). HRV indicated increased parasympathetic outflow after hyperoxic CHRS testing accompanied by a decrease in respiratory rate (15 ± 1 vs 19 ± 1 min⁻¹, $p = 0.001$). In contrast, neither CFT nor CPT altered the respiratory rate (18 ± 1 vs 18 ± 2 min⁻¹, $p = 0.38$ and 18 ± 1 vs 18 ± 1 min⁻¹, $p = 0.84$, respectively).

Conclusion: Changes in HR characteristics during deactivation of peripheral chemoreceptors but not during the CFT and CPT are related with a decrease in respiratory rate. This highlights the need of respiratory rate assessment when evaluating adaptations of cardiorespiratory chemoreceptor control.

1. Introduction

The importance of peripheral chemoreceptors for cardiorespiratory neural control is known for decades (Daly and Bondurant, 1962; Sato et al., 1992). Mostly located at the carotid bifurcation, peripheral chemoreceptors respond primarily to hypoxia (Buckler, 2015) and their impact on triggering increased respiratory rate has been extensively

studied (Paleczny et al., 2019). Meanwhile, high arterial oxygen levels lead to a deactivation of peripheral chemoreceptors (Lahiri et al., 1981), which has been mechanistically linked with a concomitant increase in afferent parasympathetic cardiac outflow leading to a heart rate (HR) decrease (Lund et al., 1999). The chemoreceptor sensitivity influences baseline discharge as well as cardiorespiratory responses and is essentially reset within 48 h after initial breathing in healthy humans (Bureau et al., 1985). However, a development of pathologically increased

[☆] All authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

* Corresponding author at: Division of Cardiology/Angiology/Intensive Care, cNEP, Cardiac Neuro- and Electrophysiology Research Consortium, EVK Düsseldorf, Kirchfeldstr. 40, D-40217 Düsseldorf, Germany.

E-mail address: fares.alken@gmail.com (F.-A. Alken).

¹ Both authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103009>

Received 10 March 2022; Received in revised form 29 May 2022; Accepted 13 June 2022

Available online 15 June 2022

1566-0702/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations

ANS	Autonomic nervous system
CFT	Cold face test
CPT	Cold pressor test
CHRS	Cardiac chemoreflex sensitivity
DFA1	$\alpha 1$ detrended analysis of fluctuation
HF	High frequency
HR	Heart rate
HRV	Heart rate variability
LF	Low frequency
pNN50	Percentage of intervals with over 50 ms deviation compared to the previous interval
REC	Recurrence rate
RMSSD	Square root of the mean square deviation successive RR-interval differences
SampEn	Sample entropy
SD1	Standard deviation of the Poincare plot analysis
SDNN	Standard deviation of all RR-intervals

chemoreceptor sensitivity has been associated with higher sympathetic outflow contributing to several cardiovascular diseases including sleep apnea, heart failure and arterial hypertension (Iturriaga et al., 2016).

A simple clinical bedside test (hyperoxic cardiac chemoreflex sensitivity (CHRS)) can be used to provoke peripheral chemosensor deactivation by inhalation of pure oxygen (Meyer et al., 2010a). It has been used as a diagnostic and prognostic tool in several patient populations, but its relation to the autonomic nervous system (ANS) and cardiorespiratory HR control has not been studied in detail in healthy humans (Hennersdorf et al., 2002; Meyer et al., 2010b). Therefore, we investigated how acute deactivation of peripheral chemosensors alters ANS control and the respiratory rate in healthy humans in comparison to sympathetic stimulation (cold pressor test, CPT) and sympathetic/parasympathetic co-activation (cold face test, CFT).

2. Methods

2.1. Study protocol

Young healthy subjects without prior history of cardiovascular risk factors, diseases or drug therapy were enrolled. Before testing started, subjects abstained >24 h from exercise and alcohol as well as >4 h from food or caffeine intake (Rassaf et al., 2012). For establishment of comparable baseline autonomic tone, subjects rested in a quiet environment in a supine position for at least 10 min without communication or movement to minimize mental effects before testing (Rassaf et al., 2012; Tulppo et al., 2005). All tests were conducted under standardized surrounding conditions and test results were excluded in case of poor signal quality, outside interference or lacking patient compliance during maneuvers. The following tests were performed in a random order for

assessment of ANS control (Fig. 1): (1) Deep breathing test, (2) pure oxygen breathing (hyperoxic CHRS testing), (3) CFT, (4) CPT and (5) active standing test. Each test was followed by a resting period of 10 min to prevent influences of preceding interventions (Drexel et al., 2013). This study was approved by the local ethics committee (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01262508) and informed consent was obtained from each subject.

2.2. Hemodynamic beat-to-beat monitoring

The hemodynamic assessment setup was previously described in-depth (Drexel et al., 2013). In brief, a digital monitor (Task Force® Monitor, CNSystems AG, Graz, Austria) was used for continuous assessment of HR, blood pressure, cardiac output, total peripheral resistance, heart rate variability (HRV) and blood pressure variability. Beat-to-beat HR measurement was conducted with a two-channel ECG, while stroke volume was calculated using modified impedance cardiography (Gratze et al., 1998). Additionally, a finger cuff was used for oscillographic measurements of blood pressure at intervals of 5 min and beat-to-beat plethysmographic recognition of blood pressure (Gole et al., 2011; Meyer et al., 2011).

Additional standard patient monitoring was established (Philips IntelliVue MP50) for acquirement of an electrocardiogram (at 125 Hz) and further assessment of the respiratory rate (at 62.5 Hz), perfusion index and oxygen saturation levels via two photo plethysmographs applied to ear and finger. Signals of both monitors were consecutively synchronized with an accuracy of <0.01 s (Drexel et al., 2013).

2.3. Assessment of cardiovascular autonomic control

Short-term HRV and blood pressure variability was assessed in resting conditions for a total duration of 5 min according to established protocols based on power spectral analysis with application of an autoregressive methodology (Gratze et al., 1998; Niskanen et al., 2004; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Main spectral components were low frequency (LF, 0.04–0.15 Hz) and high frequency (HF, 0.15–0.40 Hz) calculated in absolute and normalized values (Burr, 2007; Drexel et al., 2013). Sample entropy was assessed to estimate non-stationarity of obtained HRV data (Shaffer and Ginsberg, 2017). Artifacts and premature contractions were extracted during analysis of HR and HRV (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Furthermore, the spontaneous baroreflex sensitivity was quantified. The baroreflex resembles the most important reflex arc for short-term HR and blood pressure stability and can indicate phasic parasympathetic tone. A sequence method was applied analysing the relationship between spontaneous variations in blood pressure and HR under resting conditions (Hilz and Dütsch, 2006; Parati et al., 1988). Values <9.3 ms/mm Hg were defined as pathological (Agelink et al., 2001).

The deep breathing test was started with a resting phase of 10 min in a supine position. Afterwards, subjects were guided by an acoustic signal

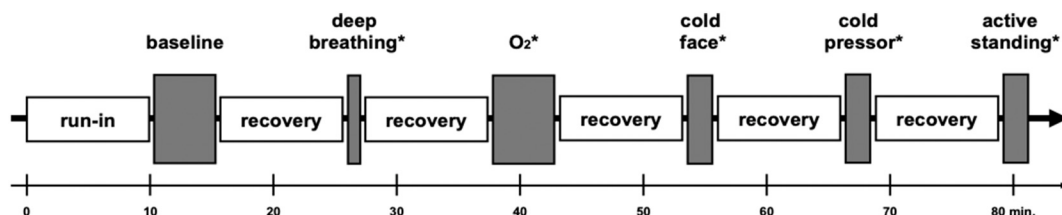


Fig. 1. Study protocol.

The study protocol consisted of one baseline measurement for assessment of heart rate variability as well as a total of 5 tests for assessment of autonomic neural control. Tests were conducted in a random order with a 10 min recovery period before onset and in between each test.

to deeply inhale and exhale for 5 s, each within a total of six breathing cycles and 60 s total testing time (Drexel et al., 2013). Consecutively, the expiratory-inspiratory HR difference (E-I difference, difference between maximum and minimum HR) and the expiratory-inspiratory HR ratio (E/I ratio, ratio of the mean maximum and mean minimum HR) were calculated (Bernardi et al., 2011), indicating maximum respiratory sinus arrhythmia and phasic parasympathetic outflow (Shykoff et al., 1991). Pathological values were defined as <5 for E-I difference and <1.1 for E/I ratio (Hilz and Dütsch, 2006; Sundkvist et al., 1979).

The active standing test assesses initial parasympathetic orthostatic responses during postural change (Hilz and Dütsch, 2006). Subjects were asked to quickly stand up out of a supine position for a duration of 3 min. The orthostatic HR response was defined as the ratio of the shortest RR interval after 15 beats and longest RR interval within 30 beats after standing up (30/15 ratio) (Agelink et al., 2001).

The relationship of peripheral chemosensory function to sympathetic or parasympathetic activation was evaluated: (1) The CPT consisted of immersion of the right hand in ice water (-1°C to 0°C) for 2 min (Mouro et al., 2009). Afferent sympathetic activation is transmitted via peripheral pain and temperature skin fibers to the spinothalamic tract, resulting in an increase in blood pressure and HR (Hilz and Dütsch, 2006). (2) The CFT consisted of refrigerated gel packs (-1 to 0°C) being applied to the occipitofrontal and maxillary region for 2 min while avoiding ocular contact to prevent an oculocardiac reflex (Khurana et al., 1980; Tulppo et al., 2005). This results in simultaneous activation of efferent peripheral sympathetic and cardiac parasympathetic autonomic tone via the trigeminal-brainstem-vagal reflex arc, simulating the diving reflex (Hilz and Dütsch, 2006; Khurana et al., 1980).

2.4. Hyperoxic cardiac chemoreflex sensitivity testing

Patients were advised to inhale pure oxygen through a nasal mask at a rate of 5 l/min for 5 min for hyperoxic CHRS testing (Drexel et al., 2013; Hennersdorf et al., 2001). Subjects were not allowed to talk or to move during the testing period to minimize mental influences. Capillary blood samples were taken from the earlobe at rest and after oxygen inhalation for partial oxygen and carbon dioxide pressure determination using a standardized blood gas analyzer (Radiometer Copenhagen, Denmark). The mean R-R interval was calculated out of 10 consecutive R-R intervals before oxygen administration at baseline and after 5 min of oxygen inhalation. The difference of the R-R intervals before and after oxygen inhalation divided by the difference of capillary oxygen pressure was calculated as the CHRS. A CHRS below 3.0 ms/mm Hg was defined as pathological (Hennersdorf et al., 2002; Meyer et al., 2010b).

2.5. Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean $\pm$ standard error of the mean, frequencies and percentages are given for categorical data. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 5® (GraphPad Inc., La Jolla, California, USA) and SPSS software (Version 12.0.1, IBM, Armonk, NY, USA). For analysis of HRV data, the Kubios HRV Software was used (version 2.0, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department of Physics and Mathematics, University of Eastern Finland). For calculation of differences of continuous data, either Student's *t*-test or ordinary one-way ANOVA tests were conducted for parametric data. For non-parametric data, either the Mann-Whitney-*U* test or Kruskal-Wallis test were applied. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

All 10 subjects (7 females, mean age 23 ± 1 , range 21–26 years; mean body mass index $21 \pm 1 \text{ kg/m}^2$) were normoxemic, normofrequent and eupnoeic at baseline. All subjects had no history of cardiovascular disease, cardiovascular risk factors or drug therapy.

3.1. Baseline cardiac autonomic control

Results of baseline cardiovascular ANS evaluation are displayed in Table 1. The deep breathing test and short-term HRV measurement as well as baroreflex sensitivity testing indicated normal autonomic tone at rest as well as normal phasic parasympathetic outflow and respiratory sinus arrhythmia in all participants. Moreover, the active standing test revealed a physiologic 30/15 ratio representing a normal orthostatic cardiac response in all subjects.

3.2. Cardiovascular autonomic control during hyperoxic CHRS

Table 2 displays HRV during CHRS, CFT and CPT testing. An increase in HRV mainly resembling parasympathetic tone (SDNN, RMSSD, HF, SD1, pNN50) was registered during oxygen inhalation and CFT but not during the CPT. The LF band, indicating baroreflex function, showed a trend towards higher values during oxygen inhalation and did not change during the CFT or CPT. The LF/HF ratio, as a measure of sympathovagal balance, decreased during oxygen inhalation and the CFT indicating a shift towards parasympathetic outflow. However, the CPT resulted in an increase of the LF/HF-ratio by 90 % representing increased sympathetic outflow. The remaining HRV parameters were not significantly influenced during the CPT.

3.3. Chemosensory deactivation is accompanied by a decrease in respiratory rate

Table 3 displays an overview on hemodynamic parameters during hyperoxic CHRS testing, CFT and CPT. The partial oxygen pressure increased after 5 min of pure oxygen inhalation (pO_2 before 91 ± 3 vs after 123 ± 6 mm Hg, $p < 0.001$), with no carbon dioxide retention or change of pH observed (pCO_2 39 ± 3 vs 39 ± 4 mm Hg, $p = 0.93$; pH 7.43 ± 0.01 vs 7.43 ± 0.01 , $p = 0.37$).

Fig. 2 displays HR and respiratory rate dynamics during CHRS testing, CFT and CPT. All subjects showed a change in mean HR: Hyperoxic CHRS as well as CFT resulted in a HR decrease (CHRS: 63 ± 3 vs $60 \pm 3 \text{ min}^{-1}$, $p = 0.0044$; CFT: 61 ± 4 vs $58 \pm 4 \text{ min}^{-1}$, $p = 0.0134$) as evidences of increased parasympathetic outflow, whereas the HR increased during the CPT (63 ± 3 vs $69 \pm 3 \text{ min}^{-1}$, $p = 0.0049$). However, the respiratory rate only decreased during hyperoxic CHRS (19 ± 1 vs $15 \pm 1 \text{ min}^{-1}$, $p = 0.0013$) and was not altered during CFT (18 ± 2 vs $18 \pm 1 \text{ min}^{-1}$, $p = 0.3750$) or CPT (18 ± 1 vs $18 \pm 1 \text{ min}^{-1}$, $p = 0.8427$).

Mean blood pressure increased in all three groups, with the highest

Table 1
Baseline cardiovascular autonomic nervous system evaluation.

Deep breathing	
E-I difference [min^{-1}] (pathological: <5)	23.9 ± 2.2
E-I ratio (pathological: <1.1)	2.26 ± 0.37
Active standing	
30/15 Ratio (pathological: <1.09)	1.55 ± 0.07
Heart rate variability	
SDNN [ms]	55 ± 8
RMSSD [ms]	50 ± 9
pNN50 [%]	26 ± 7
HF [ms^2]	1050 ± 345
LF [ms^2]	1437 ± 620
LF/HF	1.2 ± 0.2
SD1 [ms]	35 ± 6
REC [%]	28 ± 1
SampEn	1.7 ± 0.1
Baroreflex sensitivity [ms/mm Hg] (pathological: <9.3)	24.4 ± 5.2

Values are mean $\pm$ standard error. E-I, expiration-inspiration; HF, high frequency band; LF, low frequency band; pNN50, percentage of intervals with over 50 ms deviation compared to the previous interval; REC, recurrence rate; RMSSD, square root of the mean square deviation successive RR-interval differences; SampEn, sample entropy; SDNN, standard deviation of all RR-intervals; SD1, standard deviation of the Poincare plot analysis.

Table 2

Heart rate variability during hyperoxic CHRS testing, CPT and CFT.

		Oxygen inhalation			Cold face test			Cold pressor test		
		Before O ₂	After O ₂	<i>P</i> value	Before	After	<i>P</i> value	Before	After	<i>P</i> value
Time domain	SDNN [ms]	59 ± 8	67 ± 9	0.0075	52 ± 7	54 ± 9	0.7762	55 ± 6	55 ± 8	0.8833
	RMSSD [ms]	52 ± 8	64 ± 10	0.0039	46 ± 8	59 ± 12	0.0394	50 ± 8	45 ± 9	0.4155
	pNN50 [%]	29 ± 7	34 ± 7	0.0370	30 ± 9	39 ± 8	0.0181	26 ± 8	23 ± 7	0.3872
Frequency domain	HF [ms ²]	1066 ± 345	2100 ± 592	0.0039	905 ± 364	1937 ± 846	0.0419	1305 ± 469	827 ± 317	0.2738
	LF [ms ²]	1180 ± 380	1650 ± 442	0.0540	1194 ± 547	1150 ± 434	0.8125	1253 ± 473	1690 ± 996	0.4764
	LF/HF	1.2 ± 0.3	0.8 ± 0.1	0.0117	1.4 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.0276	1.2 ± 0.2	2.3 ± 0.6	0.0436
Nonlinear domain	SD1 [ms]	37 ± 6	46 ± 7	0.0059	33 ± 6	42 ± 8	0.0394	35 ± 6	32 ± 7	0.4179
	REC [%]	29 ± 1	25 ± 1	0.0199	29 ± 4	22 ± 3	0.0636	29 ± 4	32 ± 3	0.4798
	SampEn	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.01735	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.2261	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.0504
	DFA1	0.98 ± 0.07	0.82 ± 0.06	0.0003	1.01 ± 0.07	0.76 ± 0.08	0.0340	0.99 ± 0.05	1.13 ± 0.24	0.1578

Values are mean ± standard error. DFA1, $\alpha 1$ detrended analysis of fluctuation. See Table 1 for further abbreviations.**Table 3**

Hemodynamic parameters during autonomic nervous system stimulation.

		Oxygen inhalation			Cold face test			Cold pressor test		
		Before O ₂	After O ₂	<i>P</i> value	Before	After	<i>P</i> value	Before	After	<i>P</i> value
RR-Interval [ms]		998 ± 24	1029 ± 26	0.0020	1013 ± 77	1059 ± 82	0.0156	975 ± 53	891 ± 35	0.0236
Systolic blood pressure [mm Hg]		124 ± 6	126 ± 6	0.0472	120 ± 6	122 ± 6	0.1913	127 ± 5	137 ± 5	0.0020
Diastolic blood pressure [mm Hg]		76 ± 3	78 ± 3	0.0470	73 ± 3	75 ± 3	0.0027	78 ± 3	88 ± 4	0.0003
Mean blood pressure [mm Hg]		91 ± 4	93 ± 4	0.0195	88 ± 4	90 ± 4	0.0028	93 ± 4	104 ± 5	0.0004
Total peripheral resistance [dyne*s + m ² /cm ⁵]		988 ± 76	1053 ± 87	0.0247	920 ± 118	971 ± 130	0.0173	1039 ± 89	1156 ± 79	0.0588
Stroke volume [ml]		120 ± 7	121 ± 7	0.4322	128 ± 6	130 ± 5	0.3937	116 ± 7	108 ± 8	0.0355
Cardiac Output [l/min]		7.4 ± 0.4	7.2 ± 0.4	0.2001	7.8 ± 0.5	7.6 ± 0.5	0.1648	7.3 ± 0.4	7.3 ± 0.4	0.9914
Pulse arrival time [ms]		268 ± 5	270 ± 5	0.1926	268 ± 7	272 ± 6	0.1070	268 ± 5	259 ± 5	0.0030

Values are mean ± standard error.

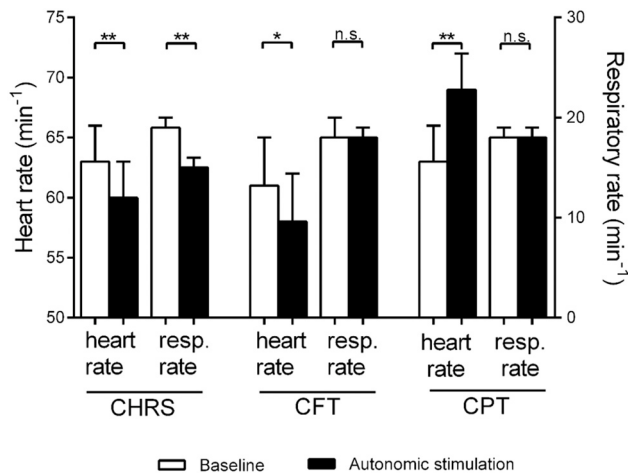


Fig. 2. Heart and respiratory rate during hyperoxic CHRS testing, CFT and CPT. Mean heart rate (HR) and respiratory rate are displayed during hyperoxic chemoreflex sensitivity (CHRS) testing in comparison to the cold face test (CFT) and cold pressor test (CPT). A significant decrease in HR during CHRS and CFT and a significant increase in HR during CPT was observed. Meanwhile, respiratory rate decreased during CHRS but not during CFT and CPT. CFT, cold face test; CHRS, hyperoxic cardiac chemoreflex sensitivity; CPT, cold pressor test; resp. rate, respiratory rate. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

increase observed during the CPT. This was accompanied by an increase of the total peripheral resistance during all three tests, with changes not reaching statistical significance level during the CPT (Mann-Whitney U test, $p = 0.06$). Overall cardiac output was not influenced in all three groups. However, stroke volume and pulse arrival time were significantly decreased during the CPT ($p = 0.036$; $p = 0.003$) but not during hyperoxic CHRS and CFT.

4. Discussion

To our knowledge, we provide insights into autonomic outflow, HR, hemodynamic and respiratory rate dynamics during combined hyperoxic CHRS testing, CFT and CPT in a single healthy cohort for the first time. The following major findings were observed: (1) During deactivation of peripheral chemoreceptors by inhalation of pure oxygen, a HR decrease is related with changes in HRV supporting increased parasympathetic sinus nodal control. (2) The degree of parasympathetic outflow as well as HR changes were similar during hyperoxic CHRS testing and the CFT. (3) Changes in HR characteristics during deactivation of these chemoreceptors but not during CFT or CPT are also associated with a decrease in respiratory rate.

4.1. Chemoreceptor regulation of breathing

Peripheral chemoreceptors are the main gateway for oxygen to influence respiration (Prabhakar and Peng, 2004). Oxygen sensing glomus cells located in the carotid bodies tonically stimulate ventilation during normoxia, while hyperoxia inhibits chemosensory discharge increasing parasympathetic outflow. The rapid response of peripheral chemoreceptors to changes in oxygen partial pressure occurs within 1–3 s (Hertzberg and Lagercrantz, 1987) and resulting circulatory adaptations are mainly initiated by close synaptic contact with the carotid sinus nerve (Somers et al., 1991). Chemoreceptor deactivation has been found to reduce baseline ventilation (Dejours, 1962; Purves, 1966). Surprisingly, unchanged or even an increased respiratory rate have been observed during hyperoxia in healthy populations (Graff et al., 2013; Kizuk et al., 2019; Lund et al., 1999; Sinski et al., 2014). In these studies, oxygen was applied over a longer time period (15–80 min) compared to our setup. This is important since prolonged high hyperoxic exposure has been found to increase minute ventilation and sympathetic outflow. Mechanistically this might be related with central chemoreceptor acidification secondary to reduced buffering of oxygenated haemoglobin (Haldane effect) and direct effects of hyperoxia on the central nervous

system. This has been observed in healthy cohorts as well as after surgical carotid chemodenervation (Becker et al., 1995; Gautier et al., 1986; Prasad et al., 2020). Therefore, assessment of the respiratory rate during hyperoxic CHRS testing appears to be of importance for evaluation of central influences beyond transient peripheral chemoreceptor deactivation alone.

A close interaction between baroreflex and chemoreflex arcs has been described for cardiovascular and autonomic outflow as well as ventilatory control. A "ventilatory baroreflex" has been proposed influencing respiration independent of the peripheral chemoreflex, as increased blood pressure leads to increased baroreceptor unloading and a drop in ventilation (Stewart et al., 2011). Changes of only 10–20 % of the mean arterial pressure may impact the respiratory rate mediated via altered autonomic outflow (Stewart et al., 2011; Whelan and Young, 1953). However, the mean arterial blood pressure increased by only 2 mm Hg (2 %) during hyperoxic CHRS and CFT and up to 11 mm Hg (12 %) during the CPT. As the respiratory rate was only influenced during hyperoxic CHRS testing and mean blood pressure changes here were only minor, this may rule out a possible ventilatory baroreflex effect on the respiratory rate in this cohort.

Cardiopulmonary parasympathetic and sympathetic spinal afferents confluent with chemoreceptor afferents in central pontine and suprapontine regions during cardiorespiratory control (Fisher et al., 2015; Guyenet, 2014; Iturriaga et al., 2021). We did not observe any change of the respiratory rate during sympathetic and parasympathetic coactivation (CFT) or isolated sympathetic activation (CPT) at rest. However, several diseases such as arterial hypertension and heart failure have been associated with an abnormally enhanced chemosensory input to the brainstem and an overactivation of the sympathetic ANS (Iturriaga et al., 2016). Here, a combination of hyperoxic CHRS testing and CFT/CPT may allow for a more detailed characterization and discrimination of possibly dysfunctional reflex arcs.

4.2. Influence of chemoreceptor deactivation on heart rate and hemodynamic control

It has been known for years that the impact of peripheral chemosensor deactivation is mechanistically linked with parasympathetic HR control in health and disease (Gole et al., 2011; Lund et al., 1999; Milone et al., 1999). In 1961 Daly and Bondurant demonstrated for the first time that oxygen breathing in normal subjects can cause a decrease in HR (Daly and Bondurant, 1962). Here, increased parasympathetic outflow is mediated via excitatory chemoreceptor afferents transmitted to the petrosal ganglia, ultimately reaching the central nervous system including the cardiovascular neurons in the nucleus ambiguus (Gole et al., 2011; Guyenet, 2014; Montano et al., 1998; Seals et al., 1991).

Additionally, mechanical ventilatory mechanisms influence HR dynamics. Respiration is known to influence the respiratory sinus arrhythmia, an important mechanism known to improve cardiopulmonary energy efficiency by "saving heartbeats" (Brown et al., 1993; Hayano et al., 1996). Of interest, hyperoxia goes along with a reduction in tidal volume, respiratory rate and minute ventilation within 30–60 s (Dejours, 1962; Prasad et al., 2020). According to the Hering-Breuer reflex, lower pulmonary stretch receptor activation during inspiration results in less inhibition of the nucleus ambiguus which increases parasympathetic tonic inhibition of sympathetic HR control and consecutively reduces HR (Schelegle and Green, 2001; Siniaia et al., 2000). This contributes to observed HR decrease additionally to the reduced respiratory rate during hyperoxic CHRS testing. Moreover, hyperoxia may have direct effects on hemodynamics as reactive oxygen species may lead to an acute decrease of cardiac output through altered endothelial function as well as an increase of peripheral vascular tone independent of autonomic influences (Graff et al., 2013; Mak et al., 2001). The reduced HR was accounted to lowered cardiac output in some studies (Daly and Bondurant, 1962; Waring et al., 2003).

Of interest, one study investigating hyperoxia in healthy populations

reported no change of HR, HRV and respiratory rate (Graff et al., 2013). During controlled breathing with a rate of 15 min⁻¹, increased parasympathetic outflow but heterogeneous HR responses were observed (Gole et al., 2011; Lund et al., 1999). A possible hypothesis for these heterogeneous findings regarding the respiratory rate and HR may be mentioned effects of intensified hyperoxic exposure on central nervous and central chemoreceptor drives, increasing sympathetic outflow and ventilation (Prasad et al., 2020; Sinski et al., 2014) as well as direct vascular responses of hyperoxia possibly preceding changes in ANS control (Graff et al., 2013). However, during hyperoxic CHRS testing multiple afore mentioned reflex arcs are contributing to resulting altered respiratory rate and HR dynamics (peripheral chemoreceptors, reduced minute volume, pulmonary stretch receptors, altered autonomic outflow) (Hennersdorf et al., 2001; Iturriaga et al., 2021). This highlights the importance of monitoring the respiratory rate during hyperoxic CHRS and autonomic bedside testing.

As baroreceptors primarily modulate blood pressure dynamics via altered HR dynamics as well as cardiac contractility and vascular tone, their influence on peripheral chemoreceptor HR control needs to be considered (Honziková and Za'vodná, 2016; Iturriaga et al., 2021). Increased baroreceptor activity due to higher blood pressure is known to attenuate the chemoreflex (Iturriaga et al., 2021). This is of increasing importance during hyperoxia, where baroreflex sensitivity may be increased (Waring et al., 2003). In our cohort, all enrolled patients presented a physiological baroreflex sensitivity during the active standing test when compared to reference values discussed in prior studies (Honziková and Za'vodná, 2016). Therefore, as blood pressure values remained stable during hyperoxic CHRS testing and the CFT a confounding (pathological) baroreflex influence on observed HR decrease seems unlikely.

CFT and CPT influence hemodynamics through distinct cardiovascular reflex arcs in comparison to hyperoxic CHRS: The CFT provokes increased parasympathetic outflow mediated via a central trigeminal-brainstem reflex arc and simultaneous sympathetic outflow via peripheral nociceptors processed transmitted to the spinothalamic tract (Khurana et al., 1980). This has been described to lead to a HR decrease with a concomitant increase in blood pressure via peripheral vasoconstriction (Hilz and Dütsch, 2006; Khurana et al., 1980; Khurana and Wu, 2006). The CPT induces targeted efferent sympathoexcitation through mentioned peripheral nociceptor afferents. This results in a concomitant HR and blood pressure increase (Hilz and Dütsch, 2006). Interestingly, in our healthy cohort the degree of HR decrease as well as blood pressure and total peripheral resistance increase were similar between hyperoxic CHRS testing and the CFT. Moreover, the level of parasympathetic outflow increase did not differ both maneuvers. The conflation of different involved sympathoinhibitory/sympathoexcitatory reflex arcs to the nodose ganglion (cardiac/pulmonary afferents), the petrosal ganglion (chemo-/baroreceptor afferents) as well as the dorsal root ganglia (peripheral nociceptor afferents) and from there to central nervous structures may explain these findings. Sympathoexcitatory afferents are known to enhance central neurotransmission and sensitization of other sympathoexcitatory afferents (Wang et al., 2006), however substantial gaps in knowledge remain for both sympathoexcitation and sympathoinhibition (Iturriaga et al., 2021). Therefore, a combination of parasympathetic and sympathetic outflow assessment using the CFT and CPT during evaluation of chemoreceptor-related central and peripheral ANS control may allow for better understanding of impaired autonomic reflex arcs in different cardiovascular diseases.

4.3. Clinical implications

Since autonomic regulation is a hallmark of cardiorespiratory control in health and disease, various neuroscientific driven interventions are currently under investigation. Pharmacological and neural control modulating therapies targeting chemosensory function have been developed for different patient populations (Ardell et al., 2016).

Pathological HR, HRV and hemodynamic changes during hyperoxic CHRS testing have been described in various cardiovascular diseases (Drexel et al., 2013; Mak et al., 2001; Sinski et al., 2014). Pharmacological blockade of peripheral chemoreceptors was described as a promising therapeutical option in patients with essential hypertension (Pijacka et al., 2016). Autonomic function testing considering various reflex archs might pave the way for a deepened mechanistic understanding of such evolving therapies. In addition, it might allow timely targeted neuromodulation and improved monitoring during follow-up.

4.4. Limitations

The following limitations need to be reported: First, we did not study ventilatory parameters beyond respiratory rate. These might additionally have impacted our findings. Moreover, our studies were performed under strict conditions including controlled room temperature in a small group of healthy young adults while being awake. Therefore, it needs to be determined how our findings translate into clinical practice in various patient populations. The observed changes in HR characteristics during hyperoxic CHRS testing, CFT or CPT might also change with increasing age. As time durations differed between hyperoxic CHRS testing and CFT/CPT, we cannot exclude a potential bias due to different test durations influencing autonomic and hemodynamic equilibration. Previous studies indicated heterogenous results regarding the duration needed during short-term hyperoxia to observe peak changes in autonomic outflow and hemodynamics during peripheral chemoreceptor deactivation, with one study suggesting a time period of up to 4 min (Donati et al., 2017; Kiss et al., 2002). However, the optimal time period of short-term hyperoxia delivery remains unclear and requires additional investigation.

Non-stationarities may significantly bias assessed HRV indices during short-term HRV assessment of autonomic stimulation maneuvers resulting in overestimation of sympathetic outflow. Dedicated approaches have been proposed to analyze stationary HRV segments only (Magagnin et al., 2011). In our cohort, the sample entropy remained unchanged during the CFT and CPT, which indicated no significant additional influence of non-stationarities on observed HRV indices. As testing was conducted under well controlled conditions, the influence of non-stationarity may be regarded only minor (Magagnin et al., 2011). However, this represents a limitation as non-stationarity segments were not systematically excluded.

Previous studies have challenged the role of HRV measurement for evaluation of autonomic outflow due to its dependency on HR: For instance, overall HRV assessed via the SDNN parameter shows an inversed exponential relationship to HR, where lower HR automatically goes along with higher measured SDNN values in a mathematical model (Boyett et al., 2019). HR alone accounted for up to 23 % of SDNN variance in a previous analysis of the Framingham Heart Study (Tsuiji et al., 1996). In our cohort, HR decreased and measured HRV as well as parasympathetic outflow increased during hyperoxic CHRS testing and CFT. A detailed differentiation of the influence of HR decrease alone compared to altered parasympathetic outflow on HRV was beyond the scope of the present study, as it is limited by the small sample size of our cohort (Boyett et al., 2019). However, SDNN values significantly increased during hyperoxic CHRS but not during the CFT despite observing a HR reduction during both tests to a similar degree in our cohort. A significant influence of HR on presented autonomic outflow changes seems therefore unlikely.

Lastly, some of the proposed HRV parameters may require different time periods for analysis: For example, short-term assessment of the non-linear parameter detrended fluctuation analysis $\alpha 1$ (DFA1) remains only incompletely understood as this parameter was originally designed for assessment of periods lasting several hours regarding short-term fluctuations (Kuusela, 2012; Shaffer and Ginsberg, 2017). Several studies have been published indicating clinical relevance even during short-term HRV assessment (Rodriguez et al., 2007; Yeh et al., 2009). In this

regard, the Nyquist-Shannon theorem underlines the possibility to even conduct short-term DFA1 assessment (Miao, 2007). Nevertheless, further studies are required to optimize short-term HRV interpretation.

5. Conclusion

Changes in HR characteristics during deactivation of peripheral chemoreceptors but not during the CFT or CPT go along with a decrease in respiratory rate in healthy humans. The degree of parasympathetic outflow decrease did not differ between hyperoxic CHRS testing and the CFT. This highlights the need of respiratory rate assessment when evaluating adaptations of cardiorespiratory chemoreceptor control. Combination of hyperoxic CHRS testing with autonomic maneuvers involving sympathetic/parasympathetic co-activation (CFT) and targeted sympathetic activation (CPT) may allow for additional detailed insights into conflating sympathoinhibitory/sympathoexcitatory reflex arcs during autonomic bedside testing.

Funding

Supported in parts by the European Commission Seventh Framework Programme in the context of the Information Society Technologies Program Grant agreement FP7-216695 (HeartCycle) (CM). CM is also the owner of a research grant from the Die Hans und Gertie Fischer-Stiftung.

Disclosures

KAG, CJ, KS, NK: none; FAA: travel grants from Boston Scientific and Bayer Pharmaceuticals; CM: speaker and consulting: Abbott, Boston Scientific; Speaker: Biosense Webster.

Data availability

The anonymized data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding/first author.

Declaration of competing interest

The authors declare no conflicts of interest in relation to this article.

References

- Agelink, M.W., Malessa, R., Baumann, B., Majewski, T., Akila, F., Zeit, T., Ziegler, D., 2001. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin. Auton. Res.* 11, 99–108. <https://doi.org/10.1007/Bf02322053>.
- Ardell, J.L., Andresen, M.C., Armour, J.A., Billman, G.E., Chen, P.S., Foreman, R.D., Herring, N., O'Leary, D.S., Sabbah, H.N., Schultz, H.D., Sunagawa, K., Zucker, I.H., 2016. Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. *J. Physiol.* 594, 3877–3909. <https://doi.org/10.1113/jp271869>.
- Becker, H., Polo, O., McNamara, S.G., Berthon-Jones, M., Sullivan, C.E., 1995. Ventilatory response to isocapnic hyperoxia. *J. Appl. Physiol.* 1985 (78), 696–701. <https://doi.org/10.1152/jappl.1995.78.2.696>.
- Bernardi, L., Spallone, V., Stevens, M., Hilsted, J., Frontoni, S., Pop-Busui, R., Ziegler, D., Kempler, P., Freeman, R., Low, P., Tesfaye, S., Valensi, P., <collab> Toronto Consensus Panel on Diabetic N., 2011. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 27, 654–664. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1224>.
- Boyett, M., Wang, Y., D'Souza, A., 2019. CrossTalk opposing view: heart rate variability as a measure of cardiac autonomic responsiveness is fundamentally flawed. *J. Physiol.* 597, 2599–2601. <https://doi.org/10.1113/jp277501>.
- Brown, T.E., Beightol, L.A., Koh, J., Eckberg, D.L., 1993. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J. Appl. Physiol.* 75, 2310–2317. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.5.2310>.
- Buckler, K.J., 2015. TASK channels in arterial chemoreceptors and their role in oxygen and acid sensing. *Pflugers Arch.* 467, 1013–1025. <https://doi.org/10.1007/s00424-015-1689-1>.
- Bureau, M.A., Lamarche, J., Foulon, P., Dalle, D., 1985. Postnatal maturation of respiration in intact and carotid body-chemodenervated lambs. *J. Appl. Physiol.* 1985 (59), 869–874. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.59.3.869>.

- Burr, R.L., 2007. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: a critical review. *Sleep* 30, 913–919. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.913>.
- Daly, W.J., Bondurant, S., 1962. Effects of oxygen breathing on the heart rate, blood pressure, and cardiac index of normal men—resting, with reactive hyperemia, and after atropine. *J. Clin. Invest.* 41, 126–132. <https://doi.org/10.1172/JCI104454>.
- Dejours, P., 1962. Chemoreflexes in breathing. *Physiol. Rev.* 42, 335–358. <https://doi.org/10.1152/physrev.1962.42.3.335>.
- Donati, A., Damiani, E., Zuccari, S., Domizi, R., Scorcilla, C., Girardis, M., Giulietti, A., Vignini, A., Adrario, E., Romano, R., Mazzanti, L., Pelaia, P., Singer, M., 2017. Effects of short-term hyperoxia on erythropoietin levels and microcirculation in critically ill patients: a prospective observational pilot study. *BMC Anesthesiol.* 17 <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0342-2>.
- Drexel, T., Eickholt, C., Muhlsteff, J., Ritz, A., Siekiera, M., Kirmanoglou, K., Schulze, V., Shin, D.I., Balzer, J., Rassaf, T., Kelm, M., Meyer, C., 2013. Vagal heart rate control in patients with atrial fibrillation: impact of tonic activation of peripheral chemosensory function in heart failure. *Adv. Exp. Med. Biol.* 755, 287–297. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4546-9_37.
- Fisher, J.P., Young, C.N., Fadel, P.J., 2015. Autonomic adjustments to exercise in humans. *Compr. Physiol.* 5, 475–512. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140022>.
- Gautier, H., Bonora, M., Gaudy, J.H., 1986. Ventilatory response of the conscious or anesthetized cat to oxygen breathing. *Respir. Physiol.* 65, 181–196. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(86\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0034-5687(86)90049-6).
- Gole, Y., Gargne, O., Coulange, M., Steinberg, J.G., Bouhaddi, M., Jammes, Y., Regnard, J., Boussuges, A., 2011. Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. *Eur. J. Appl. Physiol.* 111, 937–946. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1711-4>.
- Graff, B., Szyndler, A., Czechowicz, K., Kucharska, W., Graff, G., Boutouyrie, P., Laurent, S., Narkiewicz, K., 2013. Relationship between heart rate variability, blood pressure and arterial wall properties during air and oxygen breathing in healthy subjects. *Auton. Neurosci.* 178, 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.04.009>.
- Gratze, G., Fortin, J., Holler, A., Grasenick, K., Pfurtscheller, G., Wach, P., Schoenberger, J., Kotanko, P., Skrabal, F., 1998. A software package for non-invasive, real-time beat-to-beat monitoring of stroke volume, blood pressure, total peripheral resistance and for assessment of autonomic function. An updated and improved software version for windows 95/NT and the complete biosig. *Comput. Biol. Med.* 28, 121–142. [https://doi.org/10.1016/s0010-4825\(98\)00005-5](https://doi.org/10.1016/s0010-4825(98)00005-5).
- Guyenet, P.G., 2014. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. *Compr. Physiol.* 1511–1562. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140004>.
- Hayano, J., Yasuma, F., Okada, A., Mukai, S., Fujinami, T., 1996. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation* 94, 842–847. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.4.842>.
- Hennersdorf, M.G., Hillebrand, S., Perings, C., Strauer, B.E., 2001. Chemoreflex sensitivity in chronic heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 3, 679–684. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(01\)00189-1](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(01)00189-1).
- Hennersdorf, M.G., Niebch, V., Perings, C., Strauer, B.E., 2002. Chemoreflex sensitivity as a predictor of arrhythmia relapse in ICD recipients. *Int. J. Cardiol.* 86, 169–175. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00191-2](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00191-2).
- Hertzberg, T., Lagercrantz, H., 1987. Postnatal sensitivity of the peripheral chemoreceptors in newborn infants. *Arch. Dis. Child.* 62, 1238–1241. <https://doi.org/10.1136/adc.62.12.1238>.
- Hilz, M.J., Dütsch, M., 2006. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 33, 6–20. <https://doi.org/10.1002/mus.20365>.
- Honziková, N., Závodná, E., 2016. Baroreflex sensitivity in children and adolescents: physiology, hypertension, obesity, diabetes mellitus. *Physiol. Res.* 879–889. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933271>.
- Iturriaga, R., Alcayaga, J., Chapleau, M.W., Somers, V.K., 2021. Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease. *Physiol. Rev.* 101, 1177–1235. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2019>.
- Iturriaga, R., Del Rio, R., Idiaquez, J., Somers, V.K., 2016. Carotid body chemoreceptors, sympathetic neural activation, and cardiometabolic disease. *Biol. Res.* 49 <https://doi.org/10.1186/s04659-016-0073-8>.
- Khurana, R.K., Watabiki, S., Hebel, J.R., Toro, R., Nelson, E., 1980. Cold face test in the assessment of trigeminal-brainstem-vagal function in humans. *Ann. Neurol.* 7, 144–149. <https://doi.org/10.1002/ana.410070209>.
- Khurana, R.K., Wu, R., 2006. The cold face test: a non-baroreflex mediated test of cardiac vagal function. *Clin. Auton. Res.* 16, 202–207. <https://doi.org/10.1007/s10286-006-0332-9>.
- Kiss, B., Polska, E., Dorner, G., Polak, K., Findl, O., Mayrl, G.F., Eichler, H.G., Wolzt, M., Schmetterer, L., 2002. Retinal blood flow during hyperoxia in humans revisited: concerted results using different measurement techniques. *Microvasc. Res.* 64, 75–85. <https://doi.org/10.1006/mvrc.2002.2402>.
- Kizuk, S.A.D., Vuong, W., Maclean, J.E., Dickson, C.T., Mathewson, K.E., 2019. Electrophysiological correlates of hyperoxia during resting-state EEG in awake human subjects. *Psychophysiology* 56, e13401. <https://doi.org/10.1111/psyp.13401>.
- Kuusela, T., 2012. In: *Methodological Aspects of Heart Rate Variability Analysis*, pp. 9–42.
- Lahiri, S., Edelman, N.H., Cherniack, N.S., Fishman, A.P., 1981. Role of carotid chemoreflex in respiratory acclimatization to hypoxemia in goat and sheep. *Respir. Physiol.* 46, 367–382. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(81\)90132-8](https://doi.org/10.1016/0034-5687(81)90132-8).
- Lund, V.E., Kentala, E., Scheinin, H., Klossner, J., Helenius, H., Sariola-Heinonen, K., Jalonen, J., 1999. Heart rate variability in healthy volunteers during normobaric and hyperbaric hyperoxia. *Acta Physiol. Scand.* 167, 29–35. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.1999.00581.x>.
- Magagnin, V., Bassani, T., Bari, V., Turiel, M., Maestri, R., Pinna, G.D., Porta, A., 2011. Non-stationarities significantly distort short-term spectral, symbolic and entropy heart rate variability indices. *Physiol. Meas.* 32, 1775–1786. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/32/11/s05>.
- Mak, S., Azevedo, E.R., Liu, P.P., Newton, G.E., 2001. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest* 120, 467–473. <https://doi.org/10.1378/chest.120.2.467>.
- Meyer, C., Heiss, C., Drexhage, C., Kehmeier, E.S., Balzer, J., Muhlfield, A., Merx, M.W., Lauer, T., Kuhl, H., Floege, J., Kelm, M., Rassaf, T., 2010a. Hemodialysis-induced release of hemoglobin limits nitric oxide bioavailability and impairs vascular function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 454–459. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.068>.
- Meyer, C., Morren, G., Muehlsteff, J., Heiss, C., Lauer, T., Schauerer, P., Rassaf, T., Purerfellner, H., Kelm, M., 2011. Predicting neurally mediated syncope based on pulse arrival time: algorithm development and preliminary results. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 22, 1042–1048. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02030.x>.
- Meyer, C., Rana, O.R., Saygili, E., Ozuyaman, B., Latz, K., Rassaf, T., Kelm, M., Schauerer, P., 2010b. Hyperoxic chemoreflex sensitivity is impaired in patients with neurocardiogenic syncope. *Int. J. Cardiol.* 142, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.081>.
- Miao, G.J., 2007. In: *Signal Processing in Digital Communications*. Artech House, Boston, pp. 94–96.
- Milone, S.D., Newton, G.E., Parker, J.D., 1999. Hemodynamic and biochemical effects of 100% oxygen breathing in humans. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 77, 124–130.
- Montano, N., Cogliati, C., Porta, A., Pagani, M., Malliani, A., Narkiewicz, K., Abboud, F.M., Birkett, C., Somers, V.K., 1998. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation* 98, 1394–1399. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.14.1394>.
- Mourou, L., Bouhaddi, M., Regnard, J., 2009. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects. *Physiol. Res.* 83–91 <https://doi.org/10.33549/physiolres.931360>.
- Niskanen, J.P., Tarvainen, M.P., Ranta-Aho, P.O., Karjalainen, P.A., 2004. Software for advanced HRV analysis. *Comput. Methods Prog. Biomed.* 76, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2004.03.004>.
- Paleczny, B., Seredynski, R., Tubek, S., Adamiec, D., Ponikowski, P., Ponikowska, B., 2019. Hypoxic tachycardia is not a result of increased respiratory activity in healthy subjects. *Exp. Physiol.* 104, 476–489. <https://doi.org/10.1113/EP087233>.
- Parati, G., Di Rienzo, M., Bertinieri, G., Pomidossi, G., Casadei, R., Groppelli, A., Pedotti, A., Zanchetti, A., Mancia, G., 1988. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 12, 214–222. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.12.2.214>.
- Pijacka, W., Moraes, D.J.A., Ratcliffe, L.E.K., Nightingale, A.K., Hart, E.C., Da Silva, M.P., Machado, B.H., McBryde, F.D., Abdala, A.P., Ford, A.P., Paton, J.F.R., 2016. Purinergic receptors in the carotid body as a new drug target for controlling hypertension. *Nat. Med.* 22, 1151–1159. <https://doi.org/10.1038/nm.4173>.
- Prabhakar, N.R., Peng, Y.J., 2004. Peripheral chemoreceptors in health and disease. *J. Appl. Physiol.* 1985 (96), 359–366. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00809.2003>.
- Prasad, B., Morgan, B.J., Gupta, A., Pegelow, D.F., Teodorescu, M., Dopp, J.M., Dempsey, J.A., 2020. The need for specificity in quantifying neurocirculatory vs. respiratory effects of eucapnic hypoxia and transient hyperoxia. *J. Physiol.* 598, 4803–4819. <https://doi.org/10.1113/jp280515>.
- Purves, M.J., 1966. Respiratory and circulatory effects of breathing 100 per cent oxygen in the new-born lamb before and after denervation of the carotid chemoreceptors. *J. Physiol.* 185, 42–59. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1966.sp007971>.
- Rassaf, T., Schueller, P., Westenfeld, R., Floege, J., Eickholt, C., Hennersdorf, M., Merx, M.W., Schauerer, P., Kelm, M., Meyer, C., 2012. Peripheral chemosensor function is blunted in moderate to severe chronic kidney disease. *Int. J. Cardiol.* 155, 201–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.09.054>.
- Rodriguez, E., Echeverria, J.C., Alvarez-Ramirez, J., 2007. Detrended fluctuation analysis of heart intrabeat dynamics. *Phys. A Stat. Mech. Appl.* 384, 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2007.05.022>.
- Sato, M., Severinghaus, J.W., Powell, F.L., Xu, F.D., Spellman Jr., M.J., 1992. Augmented hypoxic ventilatory response in men at altitude. *J. Appl. Physiol.* 1985 (73), 101–107. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.73.1.101>.
- Schelegle, E.S., Green, J.F., 2001. An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Respir. Physiol.* 125, 17–31. [https://doi.org/10.1016/s0034-5687\(00\)00202-4](https://doi.org/10.1016/s0034-5687(00)00202-4).
- Seals, D.R., Johnson, D.G., Fregosi, R.F., 1991. Hyperoxia lowers sympathetic activity at rest but not during exercise in humans. *Am. J. Phys.* 260, R873–R878. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.260.5.R873>.
- Shaffer, F., Ginsberg, J.P., 2017. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front. Public Health* 5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.
- Shykoff, B.E., Naqvi, S.S., Menon, A.S., Slutsky, A.S., 1991. Respiratory sinus arrhythmia in dogs. Effects of phasic afferents and chemostimulation. *J. Clin. Invest.* 87, 1621–1627. <https://doi.org/10.1172/JCI115176>.
- Siniaia, M.S., Young, D.L., Poon, C.S., 2000. Habituation and desensitization of the Hering-Breuer reflex in rat. *J. Physiol.* 523 (Pt 2), 479–491. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00479.x>.
- Sinski, M., Lewandowski, J., Przybylski, J., Zalewski, P., Symonides, B., Abramczyk, P., Gacigong, Z., 2014. Deactivation of carotid body chemoreceptors by hyperoxia decreases blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 37, 858–862. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.91>.

- Somers, V.K., Mark, A.L., Abboud, F.M., 1991. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J. Clin. Invest.* 87, 1953–1957. <https://doi.org/10.1172/JCI115221>.
- Stewart, J.M., Rivera, E., Clarke, D.A., Baugham, I.L., Ocon, A.J., Taneja, I., Terilli, C., Medow, M.S., 2011. Ventilatory baroreflex sensitivity in humans is not modulated by chemoreflex activation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 300, H1492–H1500. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01217.2010>.
- Sundkvist, G., Almer, L., Lilja, B., 1979. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1, 924–925. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6168.924>.
- Task Force of the European Society of Cardiology, the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93, 1043–1065. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043>.
- Tsuji, H., Venditti Jr., F.J., Manders, E.S., Evans, J.C., Larson, M.G., Feldman, C.L., Levy, D., 1996. Determinants of heart rate variability. *J. Am. Coll. Cardiol.* 28, 1539–1546. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00342-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00342-7).
- Tulppo, M.P., Kiviniemi, A.M., Hautala, A.J., Kallio, M., Seppanen, T., Makikallio, T.H., Huikuri, H.V., 2005. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation* 112, 314–319. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523712>.
- Wang, W.-Z., Gao, L., Pan, Y.-X., Zucker, I.H., Wang, W., 2006. Differential effects of cardiac sympathetic afferent stimulation on neurons in the nucleus tractus solitarius. *Neurosci. Lett.* 409, 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.09.032>.
- Waring, W.S., Thomson, A.J., Adwani, S.H., Rosseel, A.J., Potter, J.F., Webb, D.J., Maxwell, S.R., 2003. Cardiovascular effects of acute oxygen administration in healthy adults. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 42, 245–250. <https://doi.org/10.1097/00005344-200308000-00014>.
- Whelan, R.F., Young, I.M., 1953. The effect of adrenaline and noradrenaline infusions on respiration in man. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 8, 98–102. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1953.tb00759.x>.
- Yeh, R.G., Shieh, J.S., Chen, G.Y., Kuo, C.D., 2009. Detrended fluctuation analysis of short-term heart rate variability in late pregnant women. *Auton. Neurosci.* 150, 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.05.241>.

3 Zusammenfassung

Die Bedeutung peripherer Chemorezeptoren für die neuronale Kontrolle von Herz und Atmung ist schon länger bekannt. Die Inhalation von reinem Sauerstoff deaktiviert diese Chemorezeptoren und erhöht den parasympathischen Einfluss. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen der Aktivierung des autonomen Nervensystems (ANS) und den daraus resultierenden Veränderungen der Herzfrequenz noch nicht vollständig erforscht. In unserer Studie an 10 jungen gesunden Erwachsenen untersuchten wir mittels etablierter autonomer Funktionstests, wie sich (1.) die Inhalation von 100 % reinem Sauerstoff (Test der hyperoxischen kardialen Chemoreflex-Sensitivität, CHRS), (2.) der Cold-Face-Test (CFT, Kälteapplikation im Gesicht im Bereich der Trigeminierven) und (3.) der Cold-Pressor-Test (CPT, Eintauchen einer Hand in Eiswasser) auf die Herzfrequenzvariabilität (HRV), die Hämodynamik und die Atemfrequenz auswirken. Die Grundaktivität des ANS wurde durch die Messung der respiratorischen Sinusarrhythmie bei tiefer Atmung sowie durch die Baroreflex-Sensitivität und die HRV in Ruhe ermittelt. Bei allen Teilnehmern (23 ± 1 Jahre, 7 Frauen, 3 Männer) führte der CHRS-Test zu einer Verringerung der Herzfrequenz (nachher 60 ± 3 vs. vorher 63 ± 3 Schläge pro Minute, $p=0,004$), einem Anstieg des totalen peripheren Widerstands (1053 ± 87 vs. 988 ± 76 dyne $\cdot$ s $\cdot$ m²/cm⁵, $p=0,02$) und einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks (93 ± 4 vs. 91 ± 4 mmHg, $p=0,02$). Die Grundaktivität des ANS war bei allen Teilnehmern normal. Die HRV zeigte nach dem CHRS-Test eine erhöhte parasympathische Aktivität, begleitet von einer Abnahme der Atemfrequenz (15 ± 1 vs. 19 ± 1 Atemzüge pro Minute, $p=0,001$). Im Gegensatz dazu beeinflussten weder der CFT noch der CPT die Atemfrequenz (18 ± 1 vs. 18 ± 2 Atemzüge pro Minute, $p=0,38$ bzw. 18 ± 1 vs. 18 ± 1 Atemzüge pro Minute, $p=0,84$). Veränderungen der Herzfrequenzcharakteristika während der Deaktivierung peripherer Chemorezeptoren, jedoch nicht während des CFT oder CPT, stehen in Zusammenhang mit einer Abnahme der Atemfrequenz. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die Atemfrequenz bei der Untersuchung der Anpassungen der kardiorespiratorischen Chemorezeptorkontrolle zu berücksichtigen.

The importance of peripheral chemoreceptors for cardiorespiratory neural control is known for decades. Pure oxygen inhalation deactivates chemoreceptors and increases parasympathetic outflow. However, the relationship between autonomic nervous system (ANS) activation and resulting heart rate (HR) characteristics is still not fully understood. In young adults the impact of (1.) 100% pure oxygen inhalation (hyperoxic cardiac chemoreflex sensitivity (CHRS) testing), (2.) the cold face test (CFT) and (3.) the cold pressor test (CPT) on heart rate variability (HRV), hemodynamics and respiratory rate was investigated in randomized order. Baseline ANS outflow was determined assessing respiratory sinus arrhythmia via deep breathing as well as baroreflex sensitivity and HRV at rest. In all participants (23 ± 1 years, 7 females, 3 males), hyperoxic CHRS testing decreased HR (after 60 ± 3 vs before 63 ± 3 min⁻¹, $p=0.004$), total peripheral resistance increase (1053 ± 87 vs 988 ± 76 dyne*s+m2/cm5, $p=0.02$) and mean arterial blood pressure increase (93 ± 4 vs 91 ± 4 mmHg, $p=0.02$). Baseline ANS outflow was normal in all participants. HRV indicated increased parasympathetic outflow after hyperoxic CHRS testing, accompanied by a decrease in respiratory rate (15 ± 1 vs 19 ± 1 min⁻¹, $p=0.001$). In contrast, neither CFT nor CPT altered the respiratory rate (18 ± 1 vs 18 ± 2 min⁻¹, $p=0.38$ and 18 ± 1 vs 18 ± 1 min⁻¹, $p=0.84$, respectively). Changes in HR characteristics during deactivation of peripheral chemoreceptors but not during the CFT and CPT are related with a decrease in respiratory rate. This highlights the need of respiratory rate assessment when evaluating adaptations of cardiorespiratory chemoreceptor control.

4 Literaturverzeichnis

- Agelink, M.W., Malessa, R., Baumann, B., Majewski, T., Akila, F., Zeit, T., Ziegler, D. (2001). Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. **Clinical Autonomic Research**, **11**(2), 99-108. <https://doi.org/10.1007/Bf02322053>.
- Ardell, J.L., Andresen, M.C., Armour, J.A., Billman, G.E., Chen, P.S., Foreman, R.D., Herring, N., O'Leary, D.S., Sabbah, H.N., Schultz, H.D., Sunagawa, K., Zucker, I.H. (2016). Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. **The Journal of Physiology**, **594**(14), 3877-3909. <https://doi.org/10.1113/jp271869>.
- Becker, H., Polo, O., McNamara, S.G., Berthon-Jones, M., Sullivan, C.E. (1995). Ventilatory response to isocapnic hyperoxia. **Journal of Applied Physiology**, **78**(2), 696-701. <https://doi.org/10.1152/jappl.1995.78.2.696>.
- Bernardi, L., Spallone, V., Stevens, M., Hilsted, J., Frontoni, S., Pop-Busui, R., Ziegler, D., Kempler, P., Freeman, R., Low, P., Tesfaye, S., Valensi, P., Toronto Consensus Panel on Diabetic, N. (2011). Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, **27**(7), 654-664. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1224>.
- Boyett, M., Wang, Y., D'Souza, A. (2019). CrossTalk opposing view: Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic responsiveness is fundamentally flawed. **The Journal of Physiology**, **597**(11), 2599-2601. <https://doi.org/10.1113/jp277501>.
- Brown, T.E., Beightol, L.A., Koh, J., Eckberg, D.L. (1993). Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. **Journal of Applied Physiology**, **75**(5), 2310-2317. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.5.2310>.
- Buckler, K.J. (2015). TASK channels in arterial chemoreceptors and their role in oxygen and acid sensing. **Pflügers Archiv - European Journal of**

- Physiology**, **467**(5), 1013-1025. <https://doi.org/10.1007/s00424-015-1689-1>.
- Bureau, M.A., Lamarche, J., Foulon, P., Dalle, D. (1985). Postnatal maturation of respiration in intact and carotid body-chemodenervated lambs. **Journal of Applied Physiology**, **59**(3), 869-874. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.59.3.869>.
- Burr, R.L. (2007). Interpretation of Normalized Spectral Heart Rate Variability Indices In Sleep Research: A Critical Review. **Sleep**, **30**(7), 913-919. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.913>.
- Daly, W.J., Bondurant, S. (1962). Effects of oxygen breathing on the heart rate, blood pressure, and cardiac index of normal men--resting, with reactive hyperemia, and after atropine. **The Journal of Clinical Investigation**, **41**(1), 126-132. <https://doi.org/10.1172/JCI104454>.
- Dejours, P. (1962). Chemoreflexes in breathing. **Physiological Reviews**, **42**(3), 335-358. <https://doi.org/10.1152/physrev.1962.42.3.335>.
- Donati, A., Damiani, E., Zuccari, S., Domizi, R., Scorcella, C., Girardis, M., Giulietti, A., Vignini, A., Adrario, E., Romano, R., Mazzanti, L., Pelaia, P., Singer, M. (2017). Effects of short-term hyperoxia on erythropoietin levels and microcirculation in critically ill patients: a prospective observational pilot study. **BMC Anesthesiology**, **17**(1), Article 34. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0342-2>.
- Drexel, T., Eickholt, C., Muhlsteff, J., Ritz, A., Siekiera, M., Kirmanoglou, K., Schulze, V., Shin, D.I., Balzer, J., Rassaf, T., Kelm, M., Meyer, C. (2013). Vagal heart rate control in patients with atrial fibrillation: impact of tonic activation of peripheral chemosensory function in heart failure. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, **755**, 287-297. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4546-9_37.

- Fisher, J.P., Young, C.N., Fadel, P.J. (2015). Autonomic adjustments to exercise in humans. **Comprehensive Physiology**, **5**(2), 475-512. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140022>.
- Gautier, H., Bonora, M., Gaudy, J.H. (1986). Ventilatory response of the conscious or anesthetized cat to oxygen breathing. **Respiratory Physiology**, **65**(2), 181-196. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(86\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0034-5687(86)90049-6).
- Gole, Y., Gargne, O., Coulange, M., Steinberg, J.G., Bouhaddi, M., Jammes, Y., Regnard, J., Boussuges, A. (2011). Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. **European Journal of Applied Physiology**, **111**(5), 937-946. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1711-4>.
- Graff, B., Szyndler, A., Czechowicz, K., Kucharska, W., Graff, G., Boutouyrie, P., Laurent, S., Narkiewicz, K. (2013). Relationship between heart rate variability, blood pressure and arterial wall properties during air and oxygen breathing in healthy subjects. **Autonomic Neuroscience**, **178**(1-2), 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.04.009>.
- Gratze, G., Fortin, J., Holler, A., Grasenick, K., Pfurtscheller, G., Wach, P., Schönegger, J., Kotanko, P., Skrabal, F. (1998). A software package for non-invasive, real-time beat-to-beat monitoring of stroke volume, blood pressure, total peripheral resistance and for assessment of autonomic function—An updated and improved software version for Windows 95/NT and the complete biosig. **Computers in Biology and Medicine**, **28**(2), 121-142. [https://doi.org/10.1016/s0010-4825\(98\)00005-5](https://doi.org/10.1016/s0010-4825(98)00005-5).
- Gratze, G., Rudnicki, R., Urban, W., Mayer, H., Schlogl, A., Skrabal, F. (2005). Hemodynamic and autonomic changes induced by Ironman: prediction of competition time by blood pressure variability. **Journal of Applied Physiology**, **99**(5), 1728-1735. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00487.2005>.

- Guyenet, P.G. (2014). Regulation of Breathing and Autonomic Outflows by Chemoreceptors. **Comprehensive Physiology**, **4**(4), 1511-1562. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140004>.
- Hanna, P., Buch, E., Stavrakis, S., Meyer, C., Tompkins, J.D., Ardell, J.L., Shivkumar, K. (2021). Neuroscientific therapies for atrial fibrillation. **Cardiovascular Research**, **117**(7), 1732-1745. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab172>.
- Hayano, J., Yasuma, F., Okada, A., Mukai, S., Fujinami, T. (1996). Respiratory sinus arrhythmia: A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. **Circulation**, **94**(4), 842-847. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.4.842>.
- Heistad, D.D., Abboud, F.M., Mark, A.L., Schmid, P.G. (1975). Interaction of thermal and baroreceptor reflexes in man. **Journal of Applied Physiology**, **39**(6), 952-956. <https://doi.org/10.1152/jappl.1975.39.6.952>.
- Huang, C.J., Webb, H.E., Evans, R.K., McDaniel, J.G., Acevedo, E.O. (2010). Psychological stress during exercise: immunoendocrine and oxidative responses. **Experimental Biology and Medicine**, **235**(12), 1498-1504. <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.010100>.
- Ide, T., Morita, H., Ozawa, T., Suematsu, C., Uchino, B., Kitabatake, A., Yasuma, F. (1999). Tonic inspiratory resistive load increases cardiovagal tone in conscious humans. **American Journal of Physiology**, **277**(1), H264-H270. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.1.H264>.
- Izumizaki, M., Pokorski, M. (2016). Redox regulation of respiratory control. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, **923**, 159-171. https://doi.org/10.1007/978-3-319-38810-6_22.
- Julius, S., Conway, J., Schork, N.J., Maslowski, A.H. (1988). Hemodynamic studies in borderline hypertension. **Circulation**, **78**(5), 1081-1092. <https://doi.org/10.1161/01.cir.78.5.1081>.

- Kallio, M., Tulppo, M., Grönholm, M., Airaksinen, J.K., Hautala, A.J., Seppänen, T., Mäkikallio, T.H. (2007). Interaction of body position and measurement protocol on short-term heart rate variability in older adults. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, **27**(2), 109-114. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097x.2007.00723.x>.
- Kellihan, H.B., Stepien, R.L. (2010). Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, **40**(4), 623-641. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.03.011>.
- Kumar, R., Birrer, B.V., Macey, P.M., Woo, M.A., Gupta, R.K., Yan-Go, F.L., Harper, R.M. (2009). Reduced mammillary body volume in patients with obstructive sleep apnea. **Neuroscience Letters**, **459**(3), 151-155. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.04.049>.
- Leuenberger, U.A., Harris, N., Kozelka, J.W., Tran, D., Zwillich, C.W., Maher, J.T. (1991). Hypoxia attenuates autonomic cardiovascular responses to static exercise in humans. **Journal of Applied Physiology**, **70**(3), 1273-1278. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.70.3.1273>.
- Lombardi, C., Meriggi, A., Resconi, G., Porta, C., Palestini, P., Fabbi, R., Tironi, A., Cozzolino, F., Menni, S., Bini, F. (2018). Myocardial perfusion in recurrent anaphylaxis: stress/rest/stress myocardial perfusion SPECT study during follow-up. **The Journal of Nuclear Medicine**, **59**(Supplement 1), 1687-1687.
- Lundberg, J.O., Weitzberg, E., Gladwin, M.T. (2008). The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. **Nature Reviews Drug Discovery**, **7**(2), 156-167. <https://doi.org/10.1038/nrd2466>.
- Mangin, L., Sander, M., Müller, H., Konietzny, F., Schenk, H.D., Schärff, K., Christ, F. (1999). Predictive value of transcranial Doppler blood flow velocity and autoregulation monitoring to discriminate low and high intracranial pressure in comatose patients. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, **11**(1), 5-9. <https://doi.org/10.1097/00008506-199901000-00002>.

- Marshall, J.M. (1994). Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. **Physiological Reviews**, **74**(3), 543-594. <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.3.543>.
- Marzolla, R., Armani, A., Mammi, C., Moss, M.E., Pagliarini, V., Pontecorvo, L., Antelmi, A., Fabbri, A., Rosano, G.M.C., Caprio, M. (2014). Essential role of ICAM-1 in aldosterone-induced atherosclerosis. **International Journal of Cardiology**, **168**(4), 3683-3691. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.164>.
- Mcknight, T.W., Gordon, C.J., Fowler, A.J. (1985). Effects of hypoxia on the cardiovascular and metabolic functions of the conscious ground squirrel. **Journal of Applied Physiology**, **59**(6), 1929-1934. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.59.6.1929>.
- Melis, M., Van Noord, T., Moonen, J., Asin, J., Prickaerts, J., Blokland, A. (2011). Involvement of connexin43 in the hippocampal synaptic plasticity induced by fear conditioning. **Neuroscience**, **189**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.053>.
- Melis, M., Van Noord, T., Van Vugt, E., Moonen, J., Luiten, P.G.M., Steinbusch, H.W.M., Blokland, A. (2010). Interruption of rat brain intercellular communication changes the proteome of hippocampal synapses. **Journal of Neurochemistry**, **114**(3), 741-754. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06792.x>.
- Miki, K., Yoshimoto, M., Tanimizu, M., Takemiya, T., Matsukawa, K. (2003). Time course of hemodynamic and renal sympathetic nerve responses to voluntary static exercise in conscious rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, **285**(3), R545-R551. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00021.2003>.
- Morelli, A., Ertmer, C., Westphal, M., Rehberg, S., Kampmeier, T., Ligges, S., Lange, M., Orecchioni, A., D'Alessandro, M., Orecchioni, R., Singer, M., Pietropaoli, P., Cavalieri, F., Tavani, C., Van Aken, H., Reinhart, K., De Gaudio, A.R. (2008). Continuous terlipressin infusion in patients with septic

- shock: a pilot study. **Intensive Care Medicine**, **34**(2), 289-297. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0864-1>.
- Mortola, J.P., Matsuoka, T., Saiki, C. (1994). Metabolism and ventilation in hypoxic rats: effect of body mass. **Respiratory Physiology**, **97**(2), 225-234. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(94\)90054-x](https://doi.org/10.1016/0034-5687(94)90054-x).
- Nakamura, T., Strang, K.T., Donahue, B.S., Douglas, W.W., Lindstrom, J.M., Adams, M.E. (1996). Tonic muscle acetylcholine receptor channels in conscious rats: A sensitive method for long-term in vivo study of nicotinic activity. **Journal of Applied Physiology**, **81**(5), 2243-2251. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.5.2243>.
- Orio, S., Artana, G., Bollino, D., De Nisco, G., Francioso, A., Bolognesi, L., Ruggiero, C., Amato, B., Polichetti, E., Visone, G., Coppola, L., Simini, F., Demartino, L. (2020). Effects of taurine in hypertensive rats subjected to aerobic physical exercise: An evaluation by means of artificial intelligence-based algorithm. **PLOS ONE**, **15**(10), e0236312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236312>.
- Patel, S., Jolliffe, D.M. (2007). In vitro and in vivo models of ischaemic preconditioning. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, **59**(9), 1121-1133. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.9.0010>.
- Pichot, V., Roche, F., Gaspoz, J.M., Enjolras, F., Antoniadis, A., Minini, P., Costes, F., Busso, T., Barthelemy, J.C. (2000). Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, **32**(10), 1729-1736. <https://doi.org/10.1097/00005768-200010000-00011>.
- Pierce, G.L., Casey, D.P., Fiedorowicz, J.G., Seals, D.R., Curry, T.B., Barnes, J.N., Wilson, D.R., Stauss, H.M. (2013). Aortic pulse wave velocity and reflecting distance estimation from peripheral waveforms in humans: detection of age- and exercise training-related differences. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, **305**(1), H135-H142. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00887.2012>.

- Pickering, T.G., Shimbo, D., Haas, D. (2006). Ambulatory blood-pressure monitoring. **The New England Journal of Medicine**, **354**(22), 2368-2374. <https://doi.org/10.1056/nejmra060433>.
- Sander, M., Chavoshan, B., Victor, R.G. (1999). A large blood pressure-raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans. **Hypertension**, **33**(4), 937-942. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.33.4.937>.
- Schneider, G., Stockl, W., Eberhart, L.H., Wulf, H., Ulrich, J.O. (2004). Stress reduction through postural instructions and functional ergonomic therapy (POFIT): A pilot study. **Journal of Occupational Rehabilitation**, **14**(3), 229-235. <https://doi.org/10.1023/b:jore.0000047417.36484.2a>.
- Shinsato, T., Shiraishi, T., Imura, T., Yoshitomi, T., Shino, T., Arakawa, T., Nozaki, N., Nishihira, K., Nakamura, M. (1995). Acute effect of exercise on plasma endothelin-1 levels in patients with coronary artery disease. **Japanese Circulation Journal**, **59**(5), 317-324. <https://doi.org/10.1253/jcj.59.317>.
- Shinsato, T., Shiraishi, T., Imura, T., Yoshitomi, T., Shino, T., Arakawa, T., Nozaki, N., Nishihira, K., Nakamura, M. (1995). Exercise-induced plasma endothelin-1 levels in coronary artery disease patients. **Japanese Circulation Journal**, **59**(5), 317-324. <https://doi.org/10.1253/jcj.59.317>.
- Steingrub, J.S., Hsu, A.A., Zisfein, J. (1988). Cardiovascular manifestations of brain injury. **Critical Care Clinics**, **4**(4), 753-769. [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(18\)31016-2](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(18)31016-2).
- Syme, C.A., Chng, S.C., Egan, M.E. (2004). Luby-Pickering syndrome. **GeneReviews® (internet)**, National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information.
- Takahashi, H., Liu, M., Hirota, J., Sugimachi, M., Sunagawa, K. (2001). Central command does not affect arterial baroreflex function during electrically induced static exercise in anesthetized rabbits. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, **281**(2), H649-H657. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.2.h649>.

- Tanaka, H., Monahan, K.D., Seals, D.R. (2001). Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, **37**(1), 153-156. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01054-8).
- Taylor, C.E., Butler, J.E., Gandevia, S.C. (2009). Changes in muscle afferent discharge and phrenic nerve activity during cardiopulmonary baroreceptor activation in humans. **The Journal of Physiology**, **587**(Pt 22), 5247-5256. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.180273>.
- Tuan, T.C., Chiang, L.K., Tsai, S.Y., Chao, S.L., Chen, J.J. (2008). Differential effects of moderate and high intensity of swimming exercise on oxidative stress and antioxidant capacity in rat tissues. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, **48**(3), 389-394.
- Whalley, G.A., Gamble, G.D., Doughty, R.N., Wright, S.P., Walsh, H.J., Muncer, S.J., Sharpe, N. (2004). Left atrial volume: a simple, novel, and clinically relevant measure of left ventricular diastolic dysfunction in patients with stable chronic heart failure. **Journal of the American Society of Echocardiography**, **17**(10), 1030-1037. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.05.011>.
- Wyss, M., Villiger, B., Uhlmann, A., Staudenmann, D., Berweger, L., Stuessi, C., Scheiwiller, P.M., Zürcher, B., Robotti, G. (2020). Influence of prolonged head-down tilt bed rest on aerobic capacity, fatigue and cognitive performance. **PLOS ONE**, **15**(9), e0238110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238110>.
- Yanagimoto, Y., Zhang, L., Neumann, P., Gaehtgens, P., Pries, A.R. (1997). Quantification of regional cerebral blood flow and tissue oxygen tension: Relation to perfusion pressure in the rat. **Pflügers Archiv**, **433**(6), 794-803. <https://doi.org/10.1007/s004240050337>.
- Yoon, E.S., Chung, J.Y., An, S.S., Choi, J.H., Oh, J., Lee, H., Cho, S.S., Rho, Y.I., Lee, S.Y., Han, Y.S., Lee, W.J. (2011). Association between apolipoprotein E genotype and left ventricular dysfunction in type 2 diabetic patients. **The**

- Korean Journal of Internal Medicine**, **26**(1), 62-66. <https://doi.org/10.3904/kjim.2011.26.1.62>.
- Yu, S.Y., Wu, M.Y., Wu, Y., Yang, Z., He, W.Y., Ren, M.S. (2022). Pivotal role of oxidative stress in a new rat model of severe pulmonary hypertension. **BMC Pulmonary Medicine**, **22**(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02014-1>.
- Zhang, Y., Xu, G., Feng, T., Guan, Q., Shen, X., Fu, J. (2011). Cardiovascular autonomic function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, **105**(1), 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.08.021>.
- Zhang, Y., Zhang, Z., Li, H., Xie, P., Liu, D., Lv, X., Chen, Z. (2018). Assessment of sympathetic nervous function by measuring left ventricular mechanical dyssynchrony and scar mass with phase analysis and 99mTc-MIBI rest SPECT in patients with prior myocardial infarction. **Journal of Nuclear Cardiology**, **25**(4), 1328-1335. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-0798-3>.
- Zhou, X.Y., Xu, X.H., Zeng, X.Z., Bai, S.J., Duan, X.H., Han, H.X., Pan, W.X. (2018). Protective effects of moderate-intensity exercise on renal function of rats with diabetic nephropathy. **Journal of International Medical Research**, **46**(3), 1082-1090. <https://doi.org/10.1177/0300060517746113>.
- Zhu, G.F., Huang, C.L., Li, S., Zhou, X.D., Fang, Z.X., Cai, L., Tian, H. (2006). Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates ERK pathway in adriamycin-induced nephropathy in rats. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, **7**(1), 41-46. <https://doi.org/10.3317/jraas.2006.007>.

5 Abkürzungsverzeichnis

ANS	Autonomes Nervensystem
CFT	Cold-Face-Test (Kälteapplikation im Gesicht)
CPT	Cold-Pressor-Test (Kaltwassertest)
CHRS	Kardiale Chemoreflexsensitivität
DFA1	$\alpha 1$ trendbereinigte Fluktuationsanalyse
HoF	Hohe Frequenz
HF	Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability)
LF	Niedrige Frequenz
PNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mehr als 50 ms Abweichung im Vergleich zum vorherigen Intervall
REC	Wiederkehrrate
RMSSD	Quadratwurzel vom Mittelwert der Summe der quadrierten Abweichung aufeinanderfolgender RR-Intervalldifferenzen
SampEn	Probenentropie
SD1	Standardabweichung der Poincare-Plotanalyse
SDNN	Standardabweichung aller RR-Intervalle

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Studienprotokoll (Apelt-Glitz et al.: 2022)	5
---	---

7 Erklärung des Eigenanteils

Im Rahmen der Vorbereitung der Studie führte ich eigenständig eine Literaturrecherche sowie die Entwicklung der Projektskizze einschließlich der Entwicklung der Arbeitshypothese durch. Nachfolgend führte ich eine Datensichtung, Bereinigung, Auswertung, Interpretation und graphische Darstellung durch. Hierfür definierte ich in Abstimmung mit Prof. Meyer zuvor Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Verifizierung der Arbeitshypothese. Die Daten überführte ich selbstständig und erstellte digitalisierte, anonymisierte Datenbanken.

Die selbstständig erfolgte Datenbewertung, Interpretation und Darstellung wurde nachfolgend mit den Ko-Autoren diskutiert. Die Korrektur des Manuskripts führte Herr Prof. Meyer sowie die anderen Co-Autoren durch.

Letztlich begleitete ich wesentlich die Einreichung, sowie den Revisionsprozess des Manuskriptes

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

07.09.2024

Unterschrift

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Christoph G. H.', written in a cursive style.

9 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Meyer, der mir dieses spannende Themengebiet anvertraute und das Erstellen dieser Publikationsdissertation möglich machte.

Seine Unterstützung bewirkte, dass ich mich nach vielen Jahren klinischer Arbeit noch einmal dem wissenschaftlichen Arbeiten zuwendete; ohne seine Motivation hätte ich wahrscheinlich keinen erneuten Anlauf gewagt.

Weiterhin gilt ebenso ein großer Dank meinen weiteren Ko-Autoren, insbesondere Herrn Dr. med. Fares Alken, für die gute und sehr kollegiale Zusammenarbeit.

Auch möchte ich mich bei allen Mitgliedern der cNEP-Arbeitsgruppe des Universitären Herzzentrum Hamburg bedanken, welche stets wertvolle Hinweise gaben und so zur deutlichen Verbesserung dieser Arbeit beitrugen.

Ich bedanke mich herzlich bei allen Patienten und Probanden für Ihre Teilnahme und Einsatzbereitschaft. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.