

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Triennale
In Ingegneria Aerospaziale

Tesi di laurea Triennale

Implicazioni fisiologiche e adattamento del corpo umano a voli spaziali di lunga durata



Relatrice
Stefania Scarsoglio

Candidato
Jacopo Papi (269039)

Correlatore
Matteo Fois

Anno Accademico 2021/2022

LA PAGINA È INTENZIONALMENTE LASCIATA VUOTA

Sommario

1	Introduzione al volo spaziale	4
1.1	Definizione di assenza di peso e microgravità	4
1.2	Introduzione ai cambiamenti del corpo umano in assenza di peso	5
1.3	Metodi di analisi e analoghi terrestri	6
2	Assenza di peso nel sistema cardiovascolare	9
2.1	Spostamento di fluidi	9
2.2	Principali effetti dello spostamento di fluidi	10
2.2.1	Pressione venosa centrale	10
2.2.2	Pressione arteriosa	11
2.2.3	Resistenza vascolare sistemica	12
2.2.4	Gittata cardiaca e sistolica	13
2.2.5	Baroriflessi	14
2.3	Intolleranza ortostatica	17
3	SANS	20
3.1	Introduzione alla patologia	20
3.2	SANS e ICP	20
3.3	SANS e IOP	23
3.4	Propositi futuri	24
4	Conclusione	26
5	Bibliografia	28

1 Introduzione al volo spaziale

La storia dell'esplorazione spaziale con equipaggio umano ebbe inizio nel 1960, quando l'astronauta russo Yuri Gagarin fu il primo uomo ad essere mandato nello spazio. In seguito, i programmi di volo spaziale si sono evoluti rapidamente. Nel 1969, l'astronauta Neil Armstrong divenne il primo essere umano a mettere piede sulla Luna durante la famosa missione Apollo 11. Successivamente fu lanciato il programma americano dello Space Shuttle e fu istituita la stazione spaziale russa MIR. Negli ultimi decenni, il risultato più sorprendente è stata la creazione della Stazione Spaziale Internazionale (ISS), un progetto molto ambizioso vista la necessaria cooperazione tra Russia, Stati Uniti ed Europa. I primi moduli della ISS furono lanciati alla fine degli anni '90 e hanno ospitato astronauti da tutto il mondo in orbita terrestre bassa per più di 20 anni.

Nei prossimi anni, i programmi spaziali verranno notevolmente ampliati, favorendo progetti sempre più ambiziosi. Un esempio è il programma Artemis, guidato dalla NASA, cui obiettivo è quello di riportare gli esseri umani sulla Luna gettando le basi per future missioni su Marte. Mentre la ISS ospiterà astronauti solo per pochi anni ancora, la Cina continuerà a costruire e utilizzare la sua stazione spaziale, la Tiangong 3, di recente costituzione. Inoltre, l'esplorazione spaziale verrà ulteriormente ampliata e incentivata dalle nuove aziende private come SpaceX che mette a disposizione i suoi lanciatori come mezzo di trasporto per la ISS. Infine, alcuni fornitori commerciali hanno iniziato a offrire voli spaziali orbitali con finalità turistica-commerciale per clienti paganti.

Così, sempre più essere umani sperimenteranno i viaggi nello spazio, includendo anche individui non qualificati dal punto di vista medico e psicologico per intraprendere vere e proprie carriere da astronauta.

1.1 Definizione di assenza di peso e microgravità

Un importante fattore che contraddistingue la vita sullo spazio dalla vita sulla Terra è la condizione di assenza di peso sperimentata dagli astronauti. Un oggetto può essere considerato privo di peso quando la risultante delle forze meccaniche esterne applicate su di esso è nulla [1]. Per forza meccanica si intende una forza per cui un oggetto accelera un altro oggetto attraverso il contatto con la sua superficie. Quindi, secondo questa definizione, un corpo qualsiasi, che è soggetto solo a forze gravitazionali senza altre forze esterne che intervengono, è senza peso.

Il termine "assenza di gravità", per descrivere tale condizione può essere fuorviante in quanto esso dipende dal sistema di riferimento considerato. Adottando un sistema di riferimento non inerziale solidale con l'astronauta sulla ISS l'accelerazione gravitazionale è uguale ed opposta all'accelerazione centrifuga data dal moto rotatorio attorno alla Terra. Tale principio spiega il motivo per il quale i satelliti e l'ISS orbitano attorno al pianeta con un raggio pressoché costante. Quindi la condizione sperimentata dagli astronauti è quella di "assenza di peso" in cui sono in grado di fluttuare all'interno della ISS. La stessa condizione può essere sperimentata durante la "caduta libera" da un aereo, per esempio, o da una torre di caduta in cui però l'attrazione gravitazionale prevale, non sono presenti forze centrifughe e il soggetto si trova in un sistema di riferimento inerziale.

In aviazione e medicina spaziale, il termine G è definito come una misura di stress o forza meccanica su un corpo rispetto alla normale condizione indotta dalla gravità sulla superficie terrestre. Perciò,

esso rappresenta il rapporto un'accelerazione applicata, a , e l'accelerazione gravitazionale, g (sulla Terra $g \approx 9.81 \text{ m/s}^2$), tale che $G = a/g$. Il corpo umano è soggetto a 1G sulla superficie terrestre. Mentre, durante la rotazione in una centrifuga, la forza centripeta indotta dal moto rotatorio impone al corpo umano una $G > 1$.

In conclusione, per descrivere la condizione degli astronauti sulla ISS, i termini “microgravità” o “assenza di gravità” risultano fuorvianti. L'unica spiegazione corretta per la condizione senza peso o 0-G è la mancanza di impatto di qualsiasi forza meccanica su un corpo per come considerato da Norsk [1]: si dice che un sistema fisico sia in uno stato di assenza di gravità, se sono soddisfatte le tre condizioni seguenti: (i) L'unica forza esterna presente è la forza di gravità, (ii) questa è uniforme in tutto il sistema e (iii) il sistema è privo di gravità interna. Questa definizione è una descrizione dello stato ideale di assenza di gravità, che in realtà non può che essere approssimato. Quindi i termini “assenza di peso” o 0 G sono le definizioni più accurate e appropriate da usare.

1.2 Introduzione ai cambiamenti del corpo umano in assenza di peso

I recenti studi riguardanti il volo spaziale si sono focalizzati maggiormente sull'impatto della permanenza in orbita sui principali sistemi del corpo umano. Infatti, l'assenza di peso cambia notevolmente le risposte agli stimoli esterni che il corpo umano avrebbe normalmente sulla Terra, in cui ci troviamo in una condizione di 1 G.

Il termine “fisiologia spaziale” [1] indica lo studio di come le funzioni corporee si adattano all'ambiente di volo spaziale e come questi adattamenti influiscono sulle prestazioni e sulla salute. Quindi, la fisiologia spaziale è una sottodisciplina della “biologia spaziale” e comprende l'analisi dalle interazioni nelle cellule a livello molecolare fino alle funzioni corporee integrate. Oltre alla condizione 0 G, il comportamento degli astronauti in orbita è influenzato anche dalla concentrazione di CO₂ maggiore, dall'elevato livello di stress psicologico e dalla lontananza da casa.

In 56 anni di volo spaziale, fino al dicembre 2017, 551 persone hanno volato in orbita attorno alla Terra durante più di 300 persone [2]. Di questi, 24 astronauti americani sono volati nello spazio profondo oltre l'orbita terrestre bassa verso la Luna nel Programma Apollo dal 1968 al 1972. Quattro cosmonauti russi hanno volato per 1 anno o più in orbita terrestre bassa e nel 1995 Valery Polyakov ha battuto il record di 438 giorni in assenza di peso nello spazio a bordo della stazione spaziale russa Mir [2]. Tutte queste missioni hanno permesso agli scienziati e medici di approfondire l'effetto dell'assenza di peso sul corpo umano.

I sistemi fisiologici più sensibili alle mutazioni di gravità sono il sistema sensomotorio e vestibolare che controllano l'equilibrio, il sistema cardiovascolare a causa della mancanza di pressioni idrostatiche e il sistema muscolo-scheletrico a causa della mancanza di carico gravitazionale corporeo che attenua la forza e le prestazioni muscolari, nonché la forza ossea. La cinetosi spaziale - o sindrome da adattamento allo spazio - è il primo sintomo sperimentato dagli astronauti nei primi giorni in orbita. Esso è dovuto alla mancanza di stimoli gravitazionali al sistema sensomotorio e neuro-vestibolare. Una prima ipotesi che spiega ciò è il cosiddetto conflitto sensoriale, il quale suggerisce che la perdita dei segnali otolitici legati all'assenza di peso sia in conflitto con i segnali effettivi e previsti dai sensori di orientamento spaziale [2]. La cinetosi spaziale è caratterizzata da sintomi come pallore, sudorazione, nausea, vomito e sensazioni di aumento del calore corporeo e può presentarsi anche nelle successive ore dal rientro sulla Terra. Durante questa fase, tutti gli astronauti presentano

problemi nel mantenimento dell'equilibrio. Dopo 1-5 ore dal rientro spaziale, gli scienziati hanno osservato fenomeni come la deambulazione instabile e instabilità posturali in tutti gli astronauti considerati [2]. Tali fenomeni sono riconducibili, anch'essi, all'alterazione del funzionamento del sistema vestibolare e sensomotorio causato dall'assenza di peso.

Per quanto riguarda invece il sistema muscolo-scheletrico, la perdita di carico (sgravio) sperimentata dagli astronauti provoca principalmente risposte atrofiche. Di conseguenza, si verificano decrementi nella forza dei muscoli scheletrici, nella resistenza alla fatica, nelle prestazioni motorie e integrità del tessuto connettivo. Inoltre, ci sono alterazioni vascolari e cardiopolmonari, inclusa una significativa diminuzione della massa dei globuli rossi, che hanno un impatto sulla funzione muscolare-scheletrica [2]. Durante gli studi terrestri, come la sospensione degli arti inferiori o il riposo prolungato a testa inclinata, i quali ricreano gli effetti dell'assenza di gravità sul corpo umano, sono stati osservati riduzioni della densità ossea pari a 0.70% dopo 21 giorni e fino al 3.8% nell'anca e al 10% al tallone, dopo circa 2-3 mesi di studio [3].

Durante l'ultimo decennio di volo spaziale, una sindrome nota come SANS, cioè sindrome neuro-oculare associata al volo spaziale (in precedenza VIIP, compromissione della vista a causa della pressione intracranica), ha attirato molta attenzione da parte delle agenzie spaziali di tutto il mondo perché potrebbe avere notevoli implicazioni per la salute degli astronauti nei voli spaziali di lunga durata, specialmente per le conseguenze anche permanenti dopo il rientro. Data la previsione futura dell'aumento delle persone accessibili al volo spaziale in orbita bassa e l'obiettivo di raggiungere il pianeta Marte in tempi più brevi possibili, la ricerca sulla fisiologia spaziale è stata conseguentemente incentivata negli ultimi anni. Gli scopi principali delle prossime ricerche sono: (i) acquisire conoscenze fondamentali su come la gravità influenzi le funzioni corporee e (ii) a sviluppare contromisure adatte a ridurre gli effetti della permanenza in 0 G per tempi prolungati, la quale potrebbe portare a decrementi inaccettabili della salute e delle prestazioni.

1.3 Metodi di analisi e analoghi terrestri

Per studiare meglio gli effetti dell'assenza di peso sulla fisiologia umana, nel corso dei decenni sono stati implementati più metodi in grado di ricreare tale condizione. Ciò è necessario perché ottenere dei dati tramite analisi come il prelievo di sangue o le punture lombari direttamente sulla ISS è difficilmente realizzabile. Per tale motivo, gli scienziati si sono concentrati maggiormente sugli esperimenti eseguibili a Terra. Il metodo più affidabile per creare un ambiente 0 G è il volo parabolico durante il quale, però, esso viene mantenuto per solamente circa 20-30 secondi [3]. Perciò tale metodo non può essere appropriato per comparazioni con missioni di lunga durata.

La figura 1 mostra le metodologie adottate sulla Terra per ricreare l'assenza di peso sul corpo umano. I primi due metodi sono le immersioni in acqua a secco e in umido. La prima prevede l'immersione con una copertura impermeabile e il soggetto è coperto dal collo in giù [3]. La seconda, invece, non prevede un uso della tuta e può quindi durare per massimo 72 ore oltre le quali potrebbe indurre dermatite subacuta [3]. In entrambi i casi i soggetti fluttuano non risentendo del carico gravitazionale terrestre. A causa dell'immersione limitata al corpo sotto la testa, non si verificano i consueti spostamenti di fluidi verso la testa che si verificano invece durante la permanenza in orbita. Per tale motivo i metodi immersivi sono molto più efficaci per simulare il deterioramento del sistema muscolo-scheletrico, ma non per studiare integralmente il sistema cardiovascolare.

Un altro metodo più efficace per l'analisi del sistema muscolo-scheletrico è la sospensione unilaterale degli arti inferiori. Esso si basa sull'elevazione di una gamba attraverso una stampella focalizzandosi esclusivamente sui muscoli posturali dell'arto inferiore [3].

Infine, il metodo attualmente più utilizzato è il riposo supino con la testa inclinata (Head Down Tilt Bed Rest) perché è in grado di simulare meglio gli effetti dell'assenza di peso sia sul sistema muscolo-scheletrico che sul sistema cardiovascolare [3]. Infatti, data la reclinazione negativa del letto, si può annullare più facilmente il gradiente di pressione idrostatica nel corpo e indurre uno spostamento di fluidi verso la testa. L'angolo di inclinazione comunemente adottato è -6° ma, alcuni studi sono stati eseguiti con angoli fino a -15° . Le funzioni vitali vengono svolte tutte rimanendo nella posizione sdraiata, la quale viene mantenuta anche per più di un mese. Inoltre, è stato riscontrato che l'uso del cuscino modifica il moto dei fluidi verso la testa diminuendolo e per questo non viene utilizzato [3]. La tabella 1 mette a confronto i vari metodi utilizzati per la simulazione dell'assenza di peso, considerando gli effetti sul sistema cardiovascolare, muscolo-scheletrico e la possibilità di mantenere la medesima posizione per un tempo prolungato.

	Dry immersion	Wet immersion	Unilateral lower limb suspension	Head down tilt	Supine bed rest
Mimics cardiovascular effects of space flight	***	**	*	***	**
Mimics musculoskeletal loss of space flight	**	*	***	***	***
Feasibility of maintaining position	**	*	*	***	***
Median duration	3-7 days	4 h	30 days	30 days	30 days
Maximum duration	56 days ^{13,14}	12 h ^{13,14}	42 days ^{13,6}	370 days ^{13,14}	

Tabella 1: confronto dei metodi di studio per riprodurre l'assenza di peso (gli asterischi indicano l'efficacia del metodo, un numero maggiore indica una maggiore affidabilità del metodo) [3]

In conclusione, sebbene tutti questi metodi siano stati utili agli scienziati per studiare la fisiologia spaziale, essi simulano l'assenza di peso imperfettamente. Nelle future missioni, l'obiettivo è quello di investire in metodologie per la raccolta dei dati che possano essere effettuate direttamente a bordo della ISS.

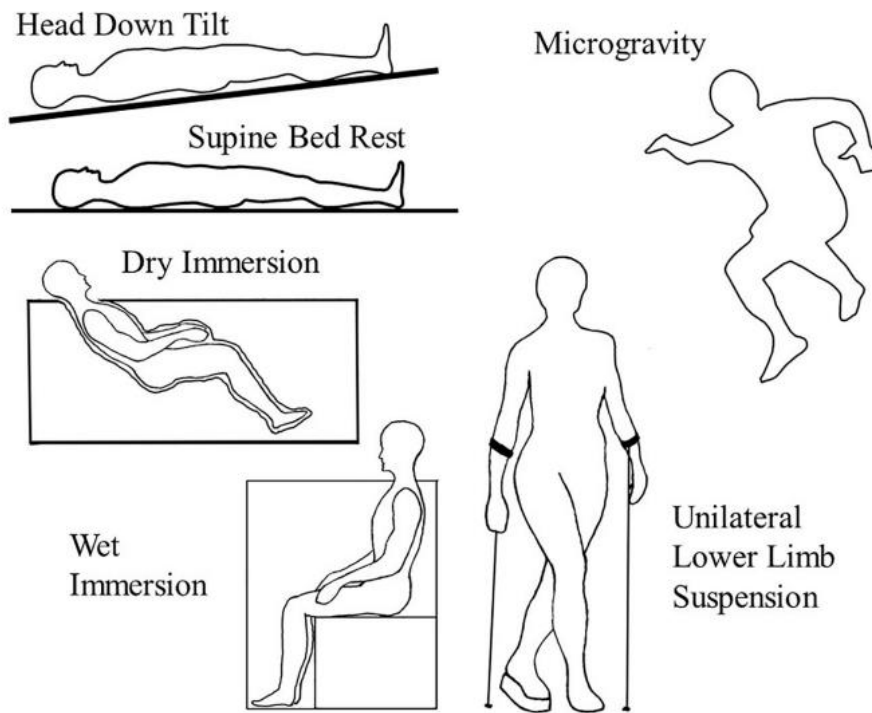


Figura 1: illustrazioni degli esperimenti analoghi terrestri [3]

2 Assenza di peso nel sistema cardiovascolare

Durante viaggi di lunga durata nell'orbita bassa terrestre, il sistema che risente maggiormente delle condizioni estreme presenti è quello cardiovascolare. Nel corpo umano, infatti, la circolazione sanguigna è influenzata dalla presenza costante di gravità, la quale spinge i fluidi verso gli arti inferiori durante la posizione eretta. Mentre, in un ambiente 0 G, il gradiente di pressione idrostatica è nullo, causando quindi una ridistribuzione totale dei fluidi all'interno del corpo umano dal basso verso l'alto, simile a quanto osservato a 1G supino. Nelle prime missioni con equipaggio sono stati segnalati episodi di gonfiore facciale simili all'impiccagione a testa in giù, i quali dimostravano una maggiore concentrazione di fluidi e sangue nella parte superiore del corpo. Questi ultimi sono diventati più rilevanti nelle missioni future, a partire dal 1973-1974, durante la missione Skylab [1].

Lo spostamento di fluidi ha ripercussioni importanti su diversi fattori riguardanti il sistema cardiovascolare e può portare a conseguenze molto gravi per la salute degli astronauti, le quali sono assolutamente da mitigare. Nei decenni di fisiologia spaziale, sono stati eseguiti svariati test, sia tramite analoghi terrestri che direttamente in orbita. Tutti gli esperimenti hanno l'obiettivo di verificare l'entità delle variazioni rispetto ad una condizione normale sulla superficie terrestre. Le variabili del sistema cardiovascolare che sono state maggiormente studiate sono: la pressione arteriosa, la pressione venosa centrale, la gittata cardiaca, la portata sistolica, la frequenza cardiaca, la risposta dei baroriflessi (meccanismo di regolazione per il controllo omeostatico) e il volume del plasma [1-2]. Tutti questi fattori alterati possono condurre a patologie molto rischiose per l'incolumità degli astronauti, come l'intolleranza ortostatica o la sindrome SANS di più recente scoperta. Nonostante la mole di dati raccolti, le cause dell'intolleranza ortostatica e della SANS non sono ancora del tutto comprese e a volte sembrano essere contraddittorie, questo perché gli analoghi terrestri non rispecchiano a pieno l'ambiente spaziale affrontato dagli astronauti.

2.1 Spostamento di fluidi

Come già detto in precedenza, una delle caratteristiche più importanti degli effetti immediati dell'ingresso in assenza di peso è lo spostamento del fluido verso la testa causato dalla mancanza di pressioni idrostatiche. Tale fenomeno è stato quantificato per la prima volta in tre astronauti nella missione Skylab durata 84 giorni nel 1973-1974 e successivamente su nove astronauti durante cinque missioni space shuttle di 5-7 giorni [1]. I risultati ottenuti hanno mostrato che dopo 24 ore di volo, circa un litro di liquido si è spostato da ciascuna gamba alla parte superiore del corpo, pari al 12% del volume delle gambe [1]. Questo spostamento si è stabilizzato per il resto della missione ed è tornato quasi a valori precedenti al volo entro le prime ore dall'atterraggio.

Il confronto tra i dati presi in volo e quelli pre-volo è molto controverso, in quanto dipende largamente dal metodo di misura utilizzato e la posizione di riferimento adottata sulla superficie terrestre. Infatti, circa lo stesso spostamento di fluido si verifica anche passando dalla posizione eretta a quella supina e ciò può alterare notevolmente l'efficacia delle analisi. Inoltre, molto spesso, nonostante le misurazioni di base a terra prima e dopo il volo siano state menzionate come supine, non era descritto per quanto tempo e se le misurazioni sono state fatte dopo aver cambiato bruscamente la postura da eretta o dopo un periodo di riposo. La prova fotografica del gonfiore facciale scattata dopo il rientro sulla Terra non dimostra con certezza lo spostamento dei fluidi ipotizzato, in quanto può essere causata da un semplice spostamento dei tessuti intorno al cranio.

Negli studi recenti sono state sperimentate nuove metodologie di analisi come le immagini ad ultrasuono per valutare il volume di sangue trasferito alla zona cefalica [1]. In uno studio, sono stati considerati undici astronauti che avevano passato dai 50 ai 150 giorni sulla ISS. È stato quantificato un aumento di sette volte della sezione trasversale della giugulare interna sinistra e un aumento della sua pressione da 5 a 21 mmHg rispetto alla posizione seduta sulla Terra [1]. Questi aumenti sono molto simili a quando si cambia postura sulla Terra da seduti eretti a sdraiati supini per 45 min. Quindi tutt'ora, lo spostamento di fluido dalla parte inferiore del corpo è considerata la principale causa dell'alterazione dei valori del sistema cardiovascolare.

2.2 Principali effetti dello spostamento di fluidi

2.2.1 Pressione venosa centrale

Il cambiamento del sistema cardiovascolare dovuto allo spostamento di fluido può essere studiato attraverso molteplici parametri. Un esempio è la pressione venosa centrale (CVP), la quale è stata inizialmente stimata attraverso cateteri periferici corti nelle vene cubitali in sette astronauti prima, entro le 24 ore iniziali, durante e subito dopo il volo in due missioni dello Space Shuttle (missione Spacelab1) [1]. Per eseguire le punture con ago della vena cubitale, i soggetti erano sdraiati in posizione orizzontale sul decubito laterale destro con il braccio a penzolini per indurre la stasi a dilatare le vene periferiche del braccio che conducono alla circolazione venosa centrale [1]. L'ipotesi iniziale era quella che lo spostamento di fluido implicasse un aumento della pressione venosa centrale, ma, sorprendentemente, in tutti e sette gli astronauti, il CVP era inferiore ai valori prevolo.

Successivamente, circa 10 anni dopo, la CVP di tre astronauti è stata misurata direttamente attraverso il posizionamento centrale di cateteri pieni di liquido durante le prime ore di due missioni Space Shuttle (Spacelab 1-2). Nonostante la metodologia utilizzata fosse più affidabile, anche in questo caso fu osservata una diminuzione della CVP [1]. Ancora più sorprendente è stata l'osservazione che simultaneamente con la diminuzione della CVP, il volume telediastolico del ventricolo sinistro (LVEDV), come stimato dall'ecocardiografia, era aumentato [1].

Riassumendo, in tutti gli esperimenti considerati, la CVP è diminuita durante le prime ore di volo nei dieci astronauti rispetto al valore riscontrato prevolo. L'intensità di tale diminuzione oscilla tra 0 e 4.5 mmHg al di sotto del valore nella posizione supina. L'apparente contraddizione di una diminuzione del CVP e un aumento di LVEDV è stato successivamente spiegato dai dati dei voli parabolici, in cui è possibile creare 20 secondi di 0 G dopo un periodo di transizione di 2 G di durata simile. La CVP è stata misurata con i soggetti mantenuti in posizione orizzontale e supina durante tutte le fasi della traiettoria di volo attraverso la tecnica del trasduttore di punta. La stessa tecnica è stata utilizzata durante la precedente missione Space Shuttle, e durante il test è stata osservata una diminuzione della CVP di 1,3 mm Hg in otto soggetti nella fase senza peso [1]. Contemporaneamente, il diametro atriale sinistro, come ripreso dall'ecocardiografia, è aumentato di 3,6 mm e la pressione esofagea misurata attraverso un tubo pieno d'aria è diminuita di 5,6 mmHg [1].

La pressione esofagea riflette i cambiamenti della pressione intratoracica e nella pressione intrapleurica (IPP). La pressione centrale venosa transmurale (TCVP), invece, è definita come la differenza tra la pressione venosa centrale e la pressione intrapleurica (IPP) e fornisce un'indicazione della pressione di distensione atriale. Quindi dato che la IPP diminuisce maggiormente rispetto alla CVP, la TCVP in condizione 0 G aumenta. Questo potrebbe spiegare l'aumento del diametro atriale

osservato nonostante la diminuzione della CVP. La figura 2 riassume i valori di CVP, IPP, e TCVP raccolti durante i vari esperimenti, mostrando che, nonostante la diminuzione del CVP pari a 1.3 mmHg, la TCVP aumenta di 4.3 mmHg.

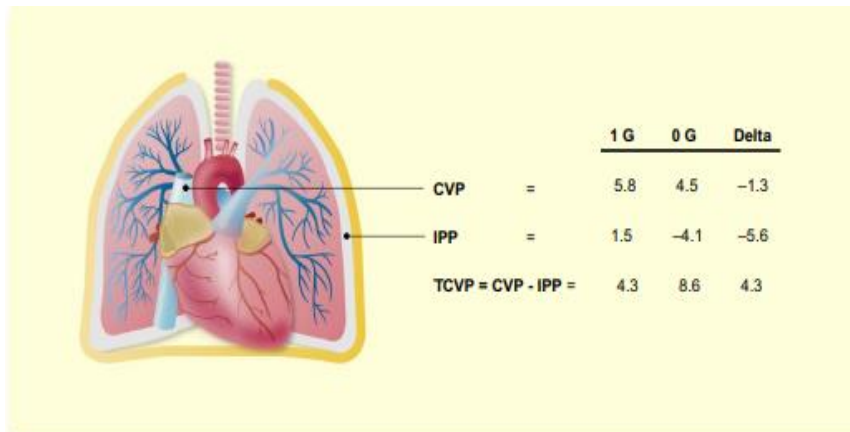


Figura 2: variazioni di CVP, IPP e TCVP in condizioni 1G e 0G [1]

In conclusione, in un ambiente 1G, la TCVP è minore a causa della compressione della cavità toracica e dei tessuti cardiaci e vascolari dalla parte anteriore a quella superiore nella postura supina. Entrando in 0G, tale compressione viene annullata con una conseguente diminuzione della CVP rispetto alla pressione ambiente, ma con un aumento della TCVP e quindi del precarico cardiaco.

2.2.2 Pressione arteriosa

La pressione arteriosa è un ulteriore valore che subisce delle variazioni durante i voli spaziali. Durante le prime misurazioni, gli scienziati hanno riscontrato misurazioni contrastanti in dipendenza della metodologia utilizzata. Una prima misurazione fu quella effettuata su sei astronauti durante voli brevi di 1-2 settimane sullo Space Shuttle. È stata osservata una diminuzione della pressione arteriosa diastolica di 11 mmHg, della pressione arteriosa media (MAP) di 6 mmHg e nessun cambiamento in quella sistolica rispetto alla posizione supina sulla Terra [1]. In contrasto con ciò, in un altro studio, si è verificato un aumento di circa 5 mmHg della pressione arteriosa brachiale media rispetto alla posizione supina [1].

Successivamente, tre studi hanno monitorato la pressione sanguigna ambulatoriale e brachiale nello spazio 24 ore su 24 mediante la tecnica oscillometrica. Due di loro lo hanno fatto durante un volo di breve durata di <2 settimane. I risultati di uno di questi due hanno mostrato che entro 2 settimane di volo su 12 astronauti, la pressione arteriosa diastolica è diminuita di 5 mm Hg con nessuna alterazioni della sistolica e della media [1]. Anche l'altro studio ha mostrato in uno dei due soggetti una moderata diminuzione della pressione arteriosa diastolica e non sistolica e media. In entrambi i casi, il ritmo circadiano della pressione sanguigna con l'immersione durante il sonno era presente ma in modo attenuato. Pertanto, da questi studi, sembra che la pressione arteriosa diastolica diminuisca durante le settimane iniziali di volo spaziale rispetto alla postura eretta e alle condizioni ambulatoriali a terra ma solo ad un moderato livello.

Un ulteriore studio si è focalizzato sulla differenza nella risposta emodinamica tra le arterie più larghe rispetto a quelle più piccole e periferiche. La pressione sanguigna del dito è stata confrontata con

quella brachiale nello spazio ed è stato trovato che le valutazioni MAP potrebbero comportare delle discrepanze di 30 mmHg [1]. Finora sono stati elencati esperimenti riguardanti voli di breve durata.

Negli ultimi decenni, però, l'attenzione si è spostata verso voli di lunga durata maggiore di sei mesi per verificare la sua possibile incidenza sulla pressione sanguigna. Un primo studio ha coinvolto otto astronauti sulla ISS e ha rivelato che la pressione arteriosa diastolica brachiale, misurata tramite la tecnica oscillometrica, subisce una significativa riduzione pari a 10 mmHg rimanendo successivamente invariata come certificato dalle successive misurazioni mensili. Tuttavia, non sono stati riscontrate significative variazioni della MAP, mentre la pressione arteriosa sistolica è diminuita notevolmente solo al quinto mese della missione [1]. Invece, Norsk et al. 2019 [1] hanno misurato la pressione arteriosa brachiale con tecnica ambulatoriale h24 tra 3 e 6 mesi di volo sulla ISS e hanno osservato riduzioni significative di sistolica, diastolica e MAP in otto astronauti maschi di 8, 9 e 10 mmHg, rispettivamente.

Infine, uno studio molto recente [1], ha monitorato la pressione sanguigna con la tecnica Portapress su diversi periodi ambulatoriali di 24 ore prima, durante e dopo 6 mesi di volo sulla ISS. La pressione arteriosa sistolica in volo è diminuita significativamente di 14 mm Hg, al contrario di quella diastolica che è rimasta invariata. L'aspetto particolare di questo studio è che ha rilevato la persistenza del ritmo circadiano della pressione sanguigna con i relativi cali notturni. Ciò conferma i risultati dei pochi studi che hanno effettuato delle misurazioni ogni ora. In conclusione, in 47 astronauti su 58 studiati nello spazio, le pressioni arteriose brachiali diminuiscono rispetto alla postura eretta o seduta. La diminuzione è più marcata durante i voli più lunghi rispetto a quelli più brevi con persistenza di cali circolari durante il sonno. Le pressioni arteriose del dito sono invariate o diminuite (sistoliche) nello spazio. Nel complesso, quindi, la pressione arteriosa diminuisce nello spazio di circa 10 mmHg e inoltre le variazioni si possono verificare contemporaneamente sulla pressione diastolica e sistolica o esclusivamente su una delle due.

2.2.3 Resistenza vascolare sistemica

La prima conseguenza connessa alla diminuzione della pressione sanguigna durante le missioni di lunga durata è la vasodilatazione arteriosa sistemica. La resistenza vascolare sistemica (SVR) fornisce un'indicazione di come la mancanza di carico gravitazionale allevia lo stress sul sistema cardiovascolare e dipende anch'essa dalla pressione arteriosa. Può essere ottenuta dividendo la pressione arteriosa brachiale media per la gittata cardiaca CO.

Norsk et al. 2019 [1] ha misurato in otto astronauti questo valore per viaggi di breve e lunga durata misurando la pressione arteriosa brachiale e la CO mediante la respirazione di un gas estraneo, il Freon-22. In entrambi i casi lo studio ha mostrato una diminuzione della SVR, del 14% per i viaggi corti e del 39% per quelli lunghi come mostrato nella figura 3, rispetto alla posizione eretta in 1G. Quindi anche in questo caso, la durata del volo ha una notevole importanza nella variazione del sistema cardiovascolare, come era già stato notato per la pressione sanguigna.

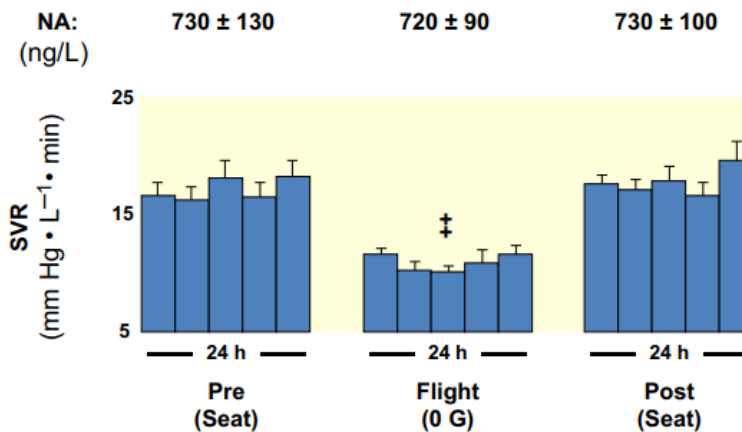


Figura 3: cambiamento della SVR in voli dai 3 ai 6 mesi [1]

2.2.4 Gittata cardiaca e sistolica

Si definisce gittata cardiaca (CO) o portata cardiaca il volume di sangue che il ventricolo destro e il ventricolo sinistro riescono ad espellere in un minuto attraverso l'arteria polmonare e l'aorta, rispettivamente [4]. Può essere calcolata a partire dalla gittata sistolica (in inglese “stroke volume” SV), che rappresenta il volume di sangue pompato ad ogni battito attraverso ciascun ventricolo, e la frequenza cardiaca (heart rate HR), per cui $CO = SV * f$.

Sia la gittata cardiaca che quella sistolica subiscono delle variazioni durante il volo spaziale. Sfortunatamente, nei decenni di esplorazione passata, sono stati raccolti pochi dati sui cambiamenti che si sono verificati per questi parametri. Il primo studio [1] volto a misurare questi valori fu eseguito sulla stazione spaziale russa MIR, in cui venne notata una diminuzione della gittata cardiaca dell'8% e della gittata sistolica del 13% entro la prima settimana di volo, mentre, i valori si sono riportati ai livelli prevolo dopo i primi 2 mesi di volo. Tuttavia, i dati non furono considerati sufficientemente attendibili, in quanto non era stata riportata la posizione dei soggetti ai quali erano stati misurati i valori prevolo [1].

Successivamente, la SV fu misurata tramite la respirazione di gas acetilene durante una missione dello Space Shuttle e fu scoperto un aumento del 18% nei primi due giorni di volo rispetto alla posizione eretta terrestre e poi una diminuzione nei giorni seguenti [1]. Il dato fu confermato dallo studio di Norsk che osservò un aumento in CO del 22% in quattro astronauti dopo una settimana sullo Space Shuttle rispetto alla posizione verticale seduta prevolo [1]. I due precedenti studi sullo Space Shuttle hanno analizzato missioni di breve durata, non considerando quindi l'effetto della durata della permanenza nello spazio sulla gittata cardiaca e sistolica.

Gli studi di viaggi a lungo termine si sono rilevati contrastanti nel recente decennio. Studi che hanno utilizzato tecniche come ecocardiografia, misurazione della pressione sanguigna del dito e un'analisi basata sugli ultrasuoni hanno riportato valori di CO invariati o addirittura inferiori, dopo 6 mesi di volo su MIR o ISS, rispetto sia alla posizione supina che a quella eretta sulla Terra [1]. Al contrario Norsk e Hughson hanno utilizzato la tecnica di respirazione di un gas estraneo e hanno riscontrato un aumento di GS e GC pari al 35% e 41% rispettivamente tra i tre e i sei mesi di volo sulla ISS. Inoltre, uno studio più recente ha riportato un aumento del volume sistolico e CO misurati con una tecnica Doppler a ultrasuoni su ISS pari al 23%-25% e 19%-21%, rispettivamente, rispetto alla postura seduta prima del volo e senza cambiamenti rispetto a supino [1]. La tecnica di respirazione utilizzata da Norsk è più vantaggiosa poiché è indipendente dal paziente considerato e ottiene i dati per un periodo di tempo più lungo. La differenza dei risultati nei voli a lungo termine, tra quelli che hanno misurato

un aumento e quelli che invece dei valori invariati, potrebbe essere causata dalle diverse posizioni di riferimento terrestre. Infatti, nella posizione supina la GC e la GS aumentano di circa 15%-29% rispetto alla posizione seduta eretta.

Riassumendo, la gittata cardiaca e sistolica sembrano aumentare in condizione 0G e tale aumento è maggiore per viaggi di lunga durata. Il meccanismo di Starling, insieme al travaso di fluidi dalle zone inferiori a quelle superiori, spiega in parte questa conclusione a seguito dell'aumento della TCVP che è stato notato durante il volo spaziale (figura 4).

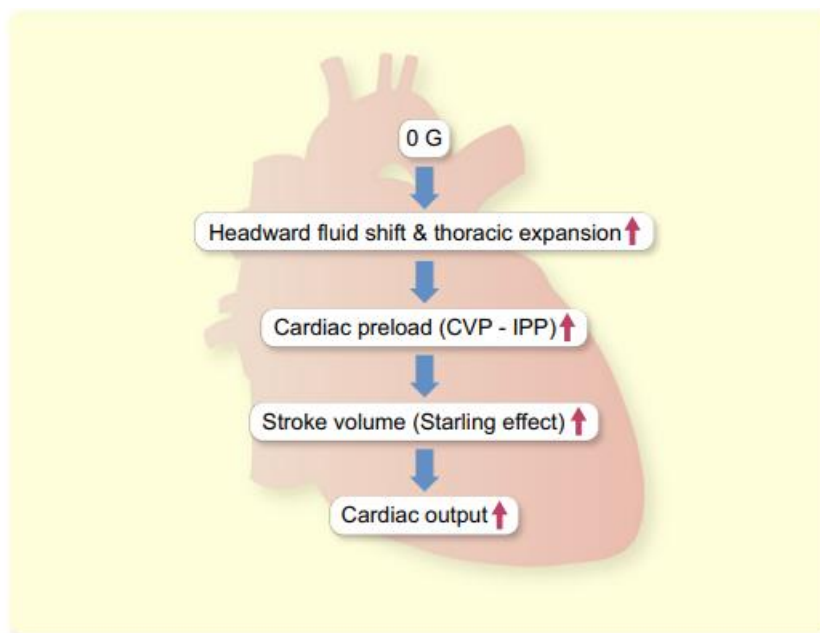


Figura 4: Catena delle conseguenze dell'assenza di peso

Per legge di Frank-Starling (anche chiamata legge del cuore di Starling o legge di Maestrini-Starling o meccanismo di Frank-Starling) si intende la relazione che intercorre tra la gittata cardiaca e la pressione telediastolica, ovvero la pressione presente nel ventricolo al termine della diastole [5]. Il precarico cardiaco, rappresentato dalla pressione telediastolica, aumenta in assenza di peso a causa dell'aumento della TCVP e la gittata cardiaca - che è direttamente proporzionale ad esso - aumenta. Infine, le camere cardiache si espandono cronicamente nello spazio rispetto alla normale posizione quotidiana eretta sulla Terra. Il rischio dell'aumento del precarico cardiaco e della gittata cardiaca è la possibilità che si verifichi un'atrofia cardiaca nell'astronauta. Essa può essere indotta anche dall'aumento della dimensione atriale sinistra che è stata riscontrata dopo sei mesi di volo spaziale tramite la risonanza magnetica. Tuttavia, finora, non sono state trovate evidenti prove che il volo spaziale superiore a sei mesi causi l'atrofia cardiaca. Uno studio ha mostrato infatti l'inversione dell'atrofia cardiaca entro pochi giorni dal ritorno dallo spazio, il che potrebbe suggerire che la risposta è stata mediata da cambiamenti di volume di fluido piuttosto che da vera atrofia cardiaca. [14]

2.2.5 Baroriflessi

Il riflesso barocettivo o baroriflesso è uno dei meccanismi omeostatici del corpo che aiuta a mantenere la pressione sanguigna a livelli pressoché costanti. Una diminuzione della pressione sanguigna riduce l'attivazione del baroriflesso e aumenta la frequenza cardiaca e ripristina i livelli di pressione sanguigna [7]. Intuitivamente, sembra ragionevole presumere che i baroriflessi diventino attenuati e meno efficaci a causa della mancanza dei gradienti di pressione idrostatica in condizione 0G.

Fin dalle prime missioni con equipaggio, gli astronauti hanno sperimentato valori dell'attività baroriflessa alterati a seguito del volo spaziale. Tra il 1968 e il 1972, un'accurata indagine ortostatica di tutti gli astronauti dell'Apollo fu fatta immediatamente al ritorno sulla Terra e in 18 astronauti su 27, uno stress test di tipo ortostatico condotto da LBNP (Lower Body Negative Pressure) ha rivelato frequenze cardiache significativamente più elevate e una pressione sanguigna più bassa rispetto a prima dei voli [1]. LBNP genera una pressione negativa agli arti inferiori, causando un richiamo (o travaso) di sangue e fluido verso gli arti inferiori, come mostrato dalla figura 5. Questo svuotamento percepito a livello centrale causa la risposta dei baroriflessi fino alla vasocostrizione periferica. L'unicità del metodo LBNP prevede che questa tecnologia consenta di inibire e stimolare i baroriflessi nonostante la mancanza di esistenza di pressioni idrostatiche. Da quel momento fu appreso che i baroriflessi subiscono delle variazioni durante viaggi di 12 giorni e la loro attività è attenuata durante test ortostatici o simil-ortostatici.

I successivi studi vennero eseguiti sulla prima stazione spaziale statunitense Skylab nel 1973 e 1974. Anche in questo caso i risultati mostrarono che la risposta della frequenza cardiaca era accelerata e mantenuta intatta nello spazio perché era più stimolata durante LBNP in volo rispetto a prima del volo per compensare la diminuzione della pressione sanguigna [1]. L'analisi più recente dell'attività baroriflessa spontanea è stata condotta sulla ISS durante missioni di 6 mesi da Verheyden e ha riscontrato che il punto operativo della regolazione neuro-cardiovascolare nello spazio si stabilisce su un livello vicino a quello di una posizione supina tarata a Terra, suggerendo che i vasi sanguigni caratterizzati da maggiore resistenza arteriosa sono cronicamente dilatati per almeno 6 mesi di volo spaziale [1].

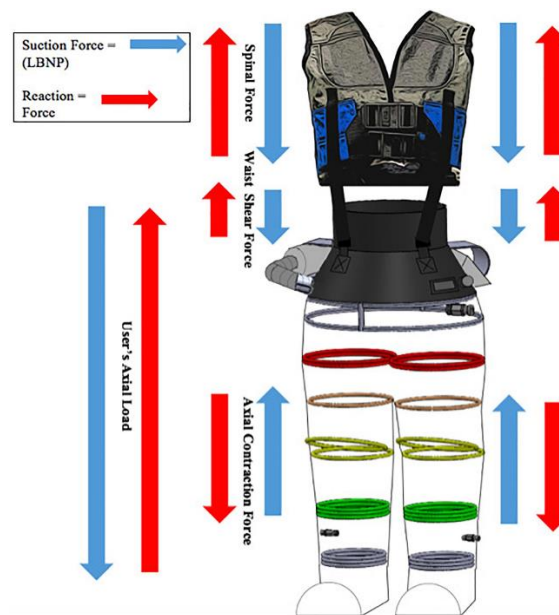


Figura 5: tecnica della LBNP

Dall'inizio della fisiologia spaziale, in seguito ai numerosi esperimenti fatti sullo spazio e tramite analoghi terrestri, gli scienziati hanno cercato di ipotizzare un meccanismo completo della risposta del sistema cardiovascolare all'assenza di peso come evidenziato dalla figura 6.

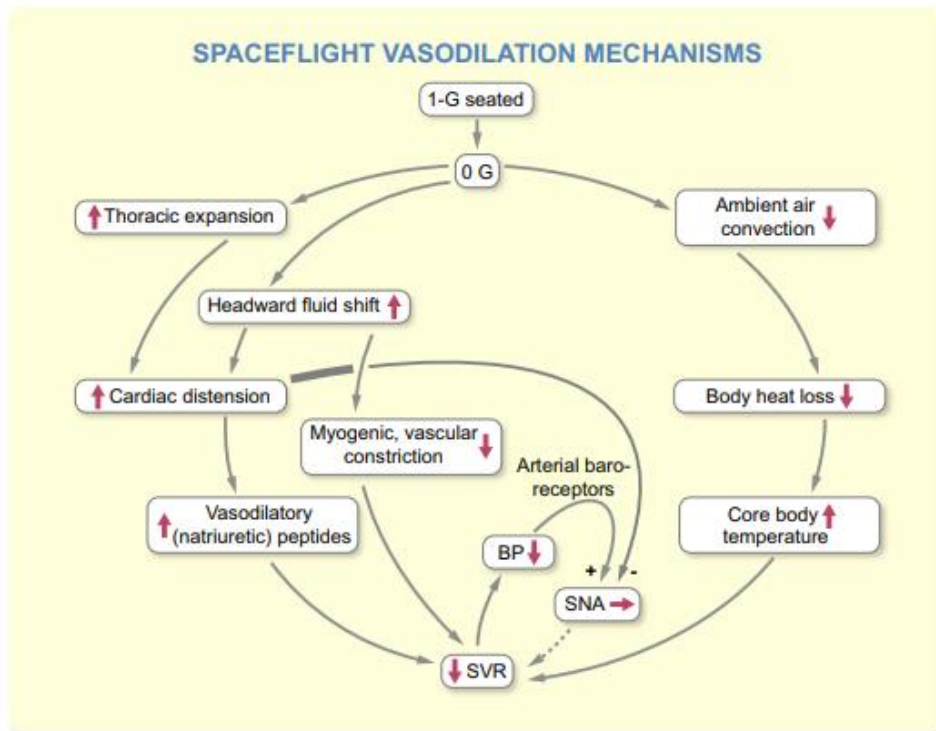


Figura 6: Meccanismi di vasodilatazione a seguito di volo spaziale

Come già ampiamente compreso, l'ambiente 0 G provoca al corpo umano la distensione toracica e lo spostamento di sangue e fluidi verso la testa a causa dell'annullamento del gradiente di pressione idrostatica. Dai dati raccolti negli anni, è stato assunto che la gittata cardiaca e sistolica aumentano attraverso il meccanismo di Starling, mentre la pressione sanguigna diminuisce a causa dell'attività baroriflessa attenuata. Ciò che rimane di difficile comprensione è come viene indotta la vasodilatazione sistemica poiché l'attività del nervo simpatico (SNA) rimane invariata rispetto ai valori di riferimento terrestri. Infatti, fino ad oggi, nessuno dei risultati dello studio dallo spazio ha mostrato una qualsiasi indicazione di SNA al di sotto dei livelli supini terrestri. Al contrario, i dati in volo dimostrano che nella maggior parte degli astronauti e dei cosmonauti che sono stati testati (17 su 24), l'SNA nello spazio è più alto che in posizione supina a terra e in alcuni casi molto simile a quella in posizione verticale seduto [1].

Un ipotetico meccanismo per la diminuzione di SVR potrebbe essere lo spostamento di sangue e fluidi verso la testa, che porta a un minor allungamento delle arterie e delle vene nelle gambe e all'espansione delle camere cardiache. Tutti questi effetti potrebbero portare a una diminuzione dell'SVR. La diminuzione dell'SVR quindi diminuisce la pressione sanguigna che infine inibisce i barocettori arteriosi (aortici) che mantengono l'SNA invariato nonostante lo spostamento di fluidi sanguigni verso la testa. Così, secondo questa ipotesi, l'SNA inaspettatamente alto è secondario alla vasodilatazione.

La seconda ipotesi, invece, afferma che l'aumento della temperatura corporea potrebbe essere la causa della vasodilatazione. In alcuni studi è stato dimostrato che la temperatura degli astronauti è maggiore rispetto ai valori terrestri a causa della mancanza di convezione dell'aria attorno al corpo indotta dall'assenza di peso [1].

2.3 Intolleranza ortostatica

L'intolleranza ortostatica dovuta al volo spaziale è la mancanza di capacità del sistema cardiovascolare di mantenere un'adeguata pressione di perfusione sanguigna al cervello nella posizione eretta, come ad esempio dopo una lunga permanenza in orbita [2]. Nella diagnosi terrestre l'intolleranza ortostatica implica una frequenza cardiaca aumentata quando si passa dalla posizione supina alla posizione eretta. Mentre l'ipotensione ortostatica, o ipotensione posturale, è una forma di ipotensione in cui la pressione del sangue di un individuo crolla rapidamente nel momento in cui si alza in piedi o compie uno sforzo analogo [8]. Entrambe le patologie causano sintomi di debolezza, sensazione di testa vuota, vertigini, confusione o offuscamento della vista si verificano entro pochi minuti dall'assunzione della postura eretta e scompaiono rapidamente stando distesi. Alcuni pazienti sperimentano cadute, sincope, o perfino convulsioni generalizzate [9].

Il fenomeno dell'intolleranza ortostatica venne studiato per la prima volta durante la missione spaziale internazionale Neurolab Space e aveva lo scopo di identificare le cause dell'intolleranza ortostatica che si verificava sugli astronauti dopo il rientro sulla Terra. Il sistema nervoso autonomo ricopre un ruolo fondamentale nel mantenere un livello adeguato di pressione sanguigna. Esso agisce tramite la stimolazione simpatica che aumenta la frequenza e contrattilità cardiaca e la l'attivazione parasimpatica che invece riduce la frequenza cardiaca quando è necessario. Tuttavia, gli stimoli sufficientemente forti, come l'esposizione all'iper-gravità su una centrifuga, in un aereo ad alte prestazioni, o durante il lancio o il rientro di razzi possono superare la capacità compensatoria del sistema nervoso autonomo sano, provocando sintomi cardiovascolari come l'intolleranza ortostatica o la sincope.

Gli astronauti subiscono carichi gravitazionali maggiori soprattutto durante la fase di lancio e quella di atterraggio, nelle quali la forza applicata è circa 3-5 volte maggiore rispetto alla gravità terrestre. Durante queste fasi sono state misurate frequenze cardiache superiori a 150 bat/min a causa del maggiore stress fisiologico e psicologico [10]. Al rientro dalle missioni Space Shuttle di 9-14 giorni, nove astronauti su quattordici non sono stati in grado di completare un test consistente nello stare in piedi per 10 minuti condotto entro 4 ore dall'atterraggio [10]. Al giorno d'oggi, invece, grazie alle migliori contromisure adottate per inibire l'intolleranza ortostatica gli astronauti sono in grado di stare in piedi già poco dopo il ritorno sulla Terra senza pre-sincope o sincope, a seguito di diversi mesi a bordo della ISS. Il numero limitato di astronauti rispetto ai quali possiamo misurare la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca alterate ha implicato l'utilizzo di analoghi terrestri come il riposo supino sul letto inclinato negativamente e l'immersione a secco già descritte precedentemente [3].

Uno studio ha valutato le risposte ortostatiche prima e dopo le 6 ore di riposo a letto in una posizione a testa in giù di -5° , che produce spostamenti del liquido cefalico in modo simile all'assenza di gravità, e in una posizione a testa in su di $+10$, $+20$ o $+42^\circ$ in giorni separati. La frequenza cardiaca in posizione verticale era significativamente aumentata dopo il riposo a letto a testa in giù e meno dopo il riposo a letto a testa in su [10]. In un secondo studio di 21 giorni sul letto a testa in giù, una durata più rilevante per una missione spaziale, la tolleranza ortostatica è stata misurata mediante la combinazione dell'head-up test tilt e LBNP e quantificata come il tempo all'interruzione del test. La tolleranza ortostatica media era di 21 minuti prima e solo 12 min dopo il riposo a testa in giù [10].

Dagli studi condotti sullo spazio e quelli terrestri risulta chiaro che la tolleranza ortostatica dipenda dalla variazione dello stato del volume, della rigidità cardiovascolare e del controllo del sistema nervoso autonomo. Partendo dal primo fattore, all'inizio del volo spaziale, gli astronauti potrebbero

sperimentare disidratazione e perdita di volume a causa di inadeguatezza nella fornitura di acqua e soluti contro la cinetosi spaziale, stress da calore e sudorazione eccessiva. Ciò nonostante, è stato notato che la diminuzione del volume plasmatico e del sangue è presente anche nei giorni successivi di volo spaziale. Il cambiamento dello stato del volume è associato alla riduzione della pressione venosa centrale e allo spostamento di fluido dal compartimento intravascolare a quello intracellulare [10].

Sia gli studi sullo spazio che durante gli esperimenti di riposo supino sul letto inclinato si è verificata una sostanziale riduzione del volume sanguigno in risposta all'assenza di peso. Uno studio è stato condotto sulla ISS su sedici cosmonauti russi tramite la misurazione con bioimpedenziometria e ha evidenziato una sostenuta riduzione del volume del sangue toracico a seguito durante il volo di lunga durata (figura 7) [10]. È stato misurato il valore in questione in posizione supina e eretta prima e dopo il volo e mensilmente sulla ISS.

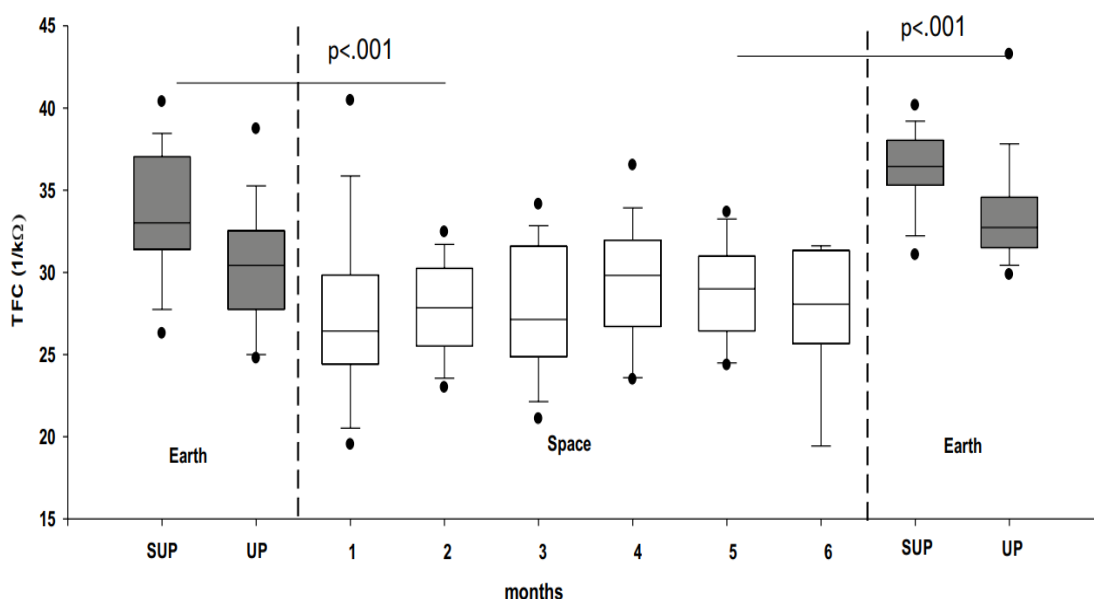


Figura 7: volume del sangue toracico nella posizione supina e eretta prima, durante e dopo il volo [10]

Il decondizionamento è la risposta attesa del sistema cardiovascolare allo scarico sia in assenza di gravità che durante riposo a letto. In particolare, si sono verificate riduzioni della massa ventricolare sinistra negli astronauti dopo il volo spaziale e in seguito a 12 settimane di riposo su letto orizzontale [10]. Tuttavia, la risposta della massa ventricolare sinistra al decondizionamento da riposo orizzontale può essere eterogenea. Inoltre, come le alterazioni vascolari sul lato venoso o sul lato arterioso contribuiscano all'intolleranza ortostatica non è chiaro. Infine, il sistema nervoso autonomo composto dall'attività simpatica e parasimpatica rappresenta un importante fattore nello studio dell'intolleranza ortostatica post-volo.

Gli studi riguardo l'attivazione simpatica mostrano dei valori contrastanti tra quelli ottenuti a seguito di volo spaziale e riposo a testa in giù e quelli dopo volo parabolico. I primi hanno riscontrato un aumento del traffico simpatico neurale, mentre dopo il volo parabolico l'attività del nervo simpatico era del 191% durante l'ipergravità (circa 1.8 G) ma solo del 82,8% durante l'assenza di peso [10]. Nella maggior parte degli studi effettuati, però, sono stati osservati valori dell'attività simpatica e del rilascio di noradrenalina lievemente maggiori rispetto alle condizioni terrestri. Sembra quindi improbabile che le condizioni spaziali alterino sufficientemente il nervo simpatico, il quale non è in grado di sopportare stress ortostatici. L'unica ipotesi attualmente valida è che una risposta

inappropriata del nervo simpatico all'ipovolemia, cioè alla riduzione del volume sanguigno potrebbe predisporre all'intolleranza ortostatica dopo il riposo a letto [10]. Per quanto riguarda l'attività parasimpatica, la sua alterazione potrebbe modificare le risposte della frequenza cardiaca ortostatica in seguito a volo spaziale, sebbene quest'ultima ricopra un ruolo limitato. A prova di questa ipotesi, Dopo il ritorno sulla Terra, gli astronauti, che non sono stati in grado di completare un test ortostatico, hanno mostrato un aumento dell'irregolarità della frequenza cardiaca in posizione supina [10].

Comprendere più in profondità l'intolleranza ortostatica è di primaria importanza, soprattutto per rendere più sicuri i viaggi verso Marte. Infatti, tale fenomeno rappresenta un enorme rischio a seguito dell'atterraggio su un altro pianeta, in cui gli astronauti non sono supportati fisicamente dallo staff presente a Terra e devono essere prontamente in grado di camminare. La NASA negli ultimi anni ha avviato progetti per il miglioramento delle contromisure all'intolleranza ortostatica. Un primo esempio è quello di trovare liquidi in grado di mantenere un livello adeguato del volume di sangue. In uno studio sul letto a testa in giù di 7 giorni eseguito su sette persone, il trattamento con il mineralcorticoide idrocortisone di 24 h risultò più efficace nel mantenere il volume plasmatico e tolleranza ortostatica rispetto al sale orale e al carico di acqua [10]. Un altro esempio sono le tute anti-G che hanno lo scopo di ridurre lo spostamento acuto di fluidi verso la testa e dopo vari test, si sono dimostrate efficaci nell'aumentare la tolleranza ortostatica. Infine, la gravità artificiale generata attraverso una centrifuga a braccio corto potrebbe essere utile nell'attenuare il deterioramento fisiologico in assenza di gravità. Infatti, Durante la missione Neurolab, quattro membri dell'equipaggio su sei sono stati esposti a 1 G su una centrifuga installata all'interno dello Space Shuttle Columbia. Dopo il ritorno sulla Terra, nessuno dei membri dell'equipaggio nel gruppo di centrifugazione ha sperimentato intolleranza ortostatica, mentre uno dei due membri dell'equipaggio nel gruppo di controllo ha mostrato dei sintomi [10].

3 SANS

3.1 Introduzione alla patologia

Fino a circa 10-15 anni fa, lo studio dello spostamento dei fluidi in assenza di peso nello spazio aveva un interesse esclusivamente accademico. Esso acquisì uno scopo clinico a seguito dei problemi oculari riscontrati negli astronauti americani di ritorno da viaggi spaziali di lunga durata. Successivamente le analisi neuro-oculari vennero eseguite tramite oftalmoscopia e tomografia ottica, le quali evidenziarono edema del disco ottico unilaterale e bilaterale, gonfiore del nervo ottico, pieghe coroideali e retiniche, chiazze di cotone idrofilo, spostamento ipermetropico e ispessimento dello strato di fibre nervose retiniche. Questa serie di risultati venne definita inizialmente come “Disabilità Visiva per Pressione Intracranica (VIIP)” basata sulla possibilità di aumento della pressione intracranica (ICP) come unico meccanismo.

In microgravità, la redistribuzione del fluido verso il cervello si era ipotizzato elevasse la pressione intracranica (ICP) in un modo sproporzionato rispetto alla pressione intraoculare (IOP), risultando così in un gradiente di pressione (IOP-ICP) ridotto o addirittura invertito attraverso la lamina cribrosa nel lato posteriore dell'occhio. Infatti, in un modello acuto di microgravità simulata, l'inclinazione a testa in giù (HDTBR; -9 e -10 gradi) ha causato un aumento ICP ma non di IOP [11]. Gli astronauti con questa sindrome svilupparono risultanze fisiche comprendenti papilledema, appiattimento del globo oculare e dilatazione della guaina del nervo ottico a causa dell'ICP elevata. Questa analogia e il legame teorico tra lo spostamento del fluido cefalico e l'ipertensione intracranica ha portato i chirurghi di volo della NASA a fare riferimento alla sindrome come VIIP.

Negli anni successivi, grazie a studi maggiormente incentrati sulle cause dei cambiamenti oculari, si scoprì che l'aumento della pressione intracranica non era una causa così rilevante; perciò, venne scelto il termine “sindrome neuro-oculare associata al volo spaziale (SANS)”, il quale è sicuramente più accurato. Tuttavia, fino a quel momento, non erano state ancora effettuate delle misurazioni dirette dell'ICP nella condizione 0G simulata. Inoltre, all'inizio della fisiologia spaziale era stato ipotizzato che la pressione venosa centrale aumentasse a causa dello spostamento dei fluidi verso la testa, ma le misurazioni dirette evidenziarono l'esatto contrario.

La sindrome SANS, secondo alcuni studiosi, presenta delle analogie con la sindrome terrestre di “Ipertensione Intracranica Idiopatica (IIH)”. Quest'ultima è caratterizzata da un aumento della pressione intracranica in assenza di lesioni cerebrali parenchimali, malformazioni vascolari, infezione dell'idrocefalo o del sistema nervoso centrale, mentre la pressione del liquido cerebrospinale (CSF) deve essere superiore a 25 cmH₂O [12]. Inoltre, un paziente è soggetto all'IIH se presenta 3 su 4 dei criteri di imaging aggiuntivi, tra cui troviamo compressione dell'ipofisi, appiattimento del globo posteriore, distensione del diametro della guaina nervosa ottica (ONSD) o stenosi del seno venoso trasverso [12].

3.2 SANS e ICP

Il primo studio considerato [12], attraverso un'analisi computazionale fluidodinamica, ha lo scopo di suggerire le possibili cause di SANS negli astronauti sottoposti a viaggi spaziali di lunga durata e presentare un'eziologia vascolare per la SANS simile a quella dell'IIH. Tra queste due patologie sono presenti molte analogie, ma anche differenze. Per esempio, i sintomi terrestri dell'IIH includono

mal di testa e acufene pulsatile, ma gli astronauti con SANS non presentano questi sintomi. L'IIH si presenta più spesso con cambiamenti bilaterali nell'occhio, prevalentemente nelle donne, ma SANS ha una più alta presentazione asimmetrica o unilaterale ed è più comune negli uomini. Le oscurazioni visive transitorie o diplopia secondaria a una paralisi non localizzata del sesto nervo non sono mai state segnalate in astronauti con SANS, a differenza dei pazienti con IIH. Il valore più significativo per identificare l'IIH e la SANS è la pressione intracranica, la quale dipende dalla formazione e deflusso del liquido cerebrospinale e dalla pressione sagittale superiore.

Il secondo studio [11] analizzato ha dimostrato che la pressione intracranica non subisce un aumento acuto in assenza di peso ma rimane pressoché vicino al valore terrestre. Gli studiosi hanno condotto degli esperimenti dettagliati su cinque uomini e tre donne, in tre diverse situazioni: (i) cambio di postura sulla superficie terrestre, (ii) microgravità acuta tramite volo parabolico e (iii) 24h di assenza di peso simulata attraverso l'HDTBR a -6° . Inoltre, vennero presi in considerazione anche livelli di CO₂ elevati, simili a quelli presenti sulla ISS, e programmi di esercizi svolti dagli astronauti con lo scopo di verificare se questi due fattori potessero modificare i valori considerati.

Nel primo caso (i), il passaggio dalla posizione seduta a 90° alla posizione supina ha causato un aumento immediato dell'ICP che ha raggiunto il picco in 13 s e poi è leggermente diminuito fino a raggiungere uno stato stazionario di 3 minuti (fig.8) [11]. L'aumento si è verificato in tutti i soggetti in considerazione ed è mediamente pari a 10 ± 1 mmHg, in quanto l'ICP è passato da poco meno di 5mmHg a poco più di 15 mmHg (fig.9) [11]. L'aumento così immediato dopo essere passati alla posizione supina è dovuto presumibilmente alla rapida redistribuzione del liquido cerebrospinale venoso e del sangue verso la testa. Inoltre, il primo esperimento ha anche evidenziato che l'uso del cuscino durante il riposo supino ha costantemente ridotto l'ICP da 14 mmHg a 10 mmHg [11].

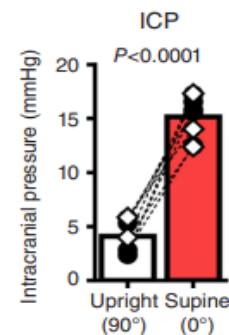
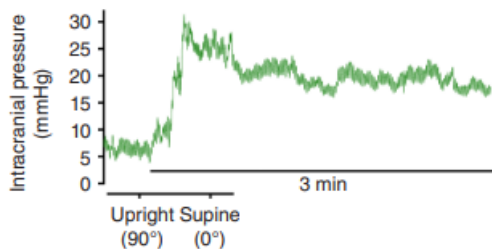


Figura 8: variazione temporale della ICP da eretti a supini [11]

Figura 9: differenza dell'ICP da eretti a supini [11]

Nel secondo caso (ii), i partecipanti sono rimasti in posizione supina con l'asse spinale perpendicolare alla direzione di volo per ridurre al minimo qualsiasi spostamento di fluido indotto dal cambiamento dell'angolo dell'aereo. All'apice della parabola, quando la forza gravitazionale sui soggetti è pari a zero, l'ICP è scesa immediatamente con un ulteriore calo graduale fino ad arrivare al 20% al di sotto del valore della posizione supina in condizione 1G [11]. È importante sottolineare che sebbene l'ICP in 0G sia diminuita rispetto alla posizione supina, non era così bassa come l'ICP nella postura seduta a 90 gradi sulla Terra, in quanto l'ICP in 0G è pari a 13 mmHg mentre sulla Terra in posizione seduta è pari a 4,1 mmHg (figura 10) [11].

Infine, il terzo caso (iii) considerato è stato quello dell'assenza di peso simulata attraverso il riposo per 24h sul letto inclinato a -6° (HDTBR). Già attraverso il volo parabolico (ii) si era notato che l'ICP scendesse rispetto alla condizione terrestre, confutando l'ipotesi iniziale dell'ipotetico aumento nello

spazio. Ciò nonostante, l'assenza di peso durante il volo parabolico è presente per 20-30 s e pertanto non rispecchia perfettamente i cambiamenti che gli astronauti subiscono a seguito di voli spaziali di lunga durata. Mentre, l'HDTBR risulta essere un analogo terrestre più attendibile poiché gli spostamenti di fluidi persistono per più di 24h e risultano essere molto simili a quelli notati in orbita. A seguito della transizione dalla posizione supina a quella inclinata a -6° si è notato un immediato aumento dell'ICP in ogni soggetto pari a $1,8 \pm 0,5$ mmHg [11]. Dopo 3h di HDTBR, l'ICP è tornata al valore supino, mentre, durante il sonno notturno, è scesa leggermente al di sotto del valore della posizione supina in 1G (figura 11) [11]. Al termine delle 24h, valori erano tornati a quelli di base in tutti i soggetti, nonostante il persistente gradiente idrostatico negativo dal cuore alla testa.

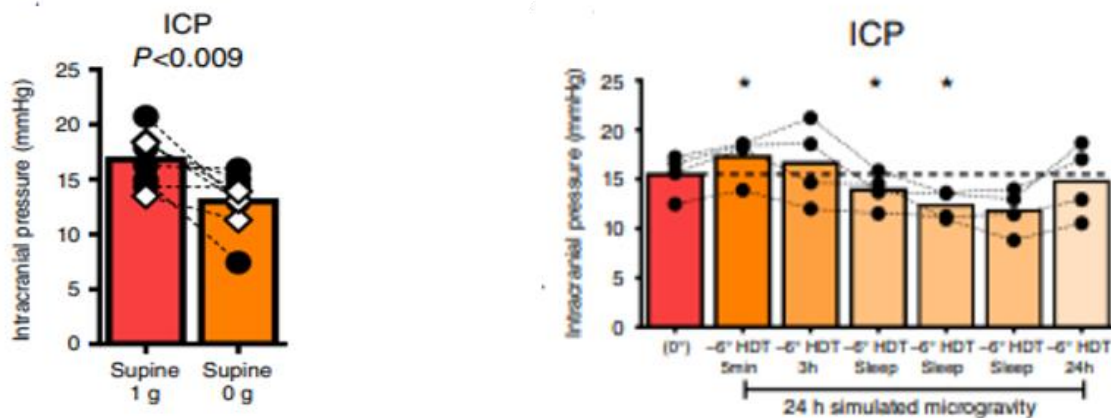


Figura 10: differenza di ICP tra supino 1G e 0G [11] Figura 11: valori di ICP in condizione 0G simulata per 24h [11]

I tre esperimenti sono stati ripetuti in seguito adottando una concentrazione di CO₂ maggiorata dello 0,7% per ottenere un valore uguale a quello presente sulla ISS. Questa nuova condizione, però, non ha avuto alcun effetto sull'ICP sia in posizione supina che in qualsiasi momento dell'HDTBR (figura 12) [11]. Inoltre, l'ipercapnia ha leggermente aumentato la caduta dell'ICP durante il volo parabolico. Al contrario, gli esercizi di leg press che simulano le attività aerobiche sostenute dagli astronauti in orbita, hanno aumentato l'ICP (figura 13). Gli aumenti dell'ICP presentano delle differenze in base al modello di respirazione adottato. Ad esempio, quando i partecipanti hanno eseguito una manovra di Valsalva, che causa un forte aumento della pressione intratoracica, l'ICP è aumentato maggiormente, mentre è diminuito durante la fase di rilassamento della pressione arteriosa. Invece, è stato dimostrato che la manovra di Muller, nella quale la pressione intratoracica è ridotta, l'aumento dell'ICP è risultato attenuato [11].

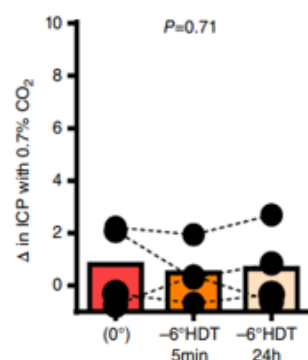


Figura 12: variazione dell'ICP con concentrazione di CO₂ maggiore [11]

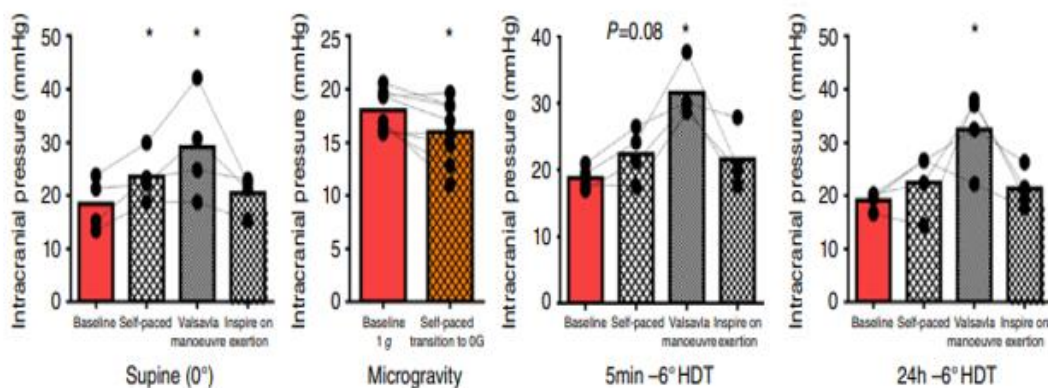


Figura 13: differenza dell'ICP dopo esercizi aerobici [11]

Per concludere, questa serie di esperimenti forniscono convincenti prove che l'ICP non sia patologicamente elevato in 0G come era stato ipotizzato all'inizio. Inoltre, i dati raccolti hanno rilevato ulteriori conseguenze interessanti. La prima è che l'ICP in posizione seduta è minore rispetto alla posizione supina sulla superficie terrestre. I cambiamenti dei valori dell'ICP a seguito del cambio di postura o delle condizioni gravitazionali si verificano istantaneamente e non sono presenti variazioni prolungate nel tempo. Inoltre, né i livelli di CO₂ lievemente elevati, né gli esercizi di resistenza contribuiscono probabilmente all'elevazione dell'ICP nello spazio.

Dal momento che i valori dell'ICP non sono patologicamente elevati durante la condizione 0G simulata, l'ipotesi avanzata dai ricercatori è che la SANS è dovuta probabilmente ad un valore di ICP costantemente vicino a quello della posizione supina sulla Terra, rendendo l'intensità del gradiente di pressione translinare inferiore (IOP-ICP) prolungatamente inferiore o anche invertito rispetto a quello in condizione 1G. Infatti, bisogna considerare che durante la vita quotidiana terrestre, si passano circa 2/3 in piedi in cui l'ICP è ridotto e 1/3 sdraiati in cui l'ICP è maggiore. Quindi i normali cambiamenti di postura causano grandi cambiamenti dell'ICP negli esseri umani e tale transizione di valori non è possibile nello spazio poiché la distribuzione di fluidi è costante in tutto il corpo. Perciò la SANS potrebbe essere causata dalla mancanza dei quotidiani cicli circadiani nell'ICP durante la permanenza nello spazio, e senza di essi la patologia si verificherebbe anche sulla Terra.

3.3 SANS e IOP

Data l'importanza del gradiente tra pressione intraoculare (IOP) e intracranica (ICP), ulteriori studi vennero condotti con lo scopo di ottenere dei dati riguardo la variazione della pressione intraoculare. Teoricamente, lo spostamento del fluido cefalico che si sviluppa in assenza di peso dovrebbe causare un aumento della IOP come risultato dell'aumento della pressione venosa episclerale. Le prime osservazioni vennero fatte durante i voli parabolici, nei quali si è notato un aumento di 7 mmHg in 20-30 s di condizione 0G [13]. Allo stesso modo, le misurazioni eseguite sulla MIR e ISS nelle prime ore di volo hanno riscontrato aumenti immediati tra i 4 mmHg e gli 8 mmHg. Tuttavia, in tutte le missioni scelte, le misurazioni seguenti hanno evidenziato che la IOP è riportata a un valore uguale a quello prevolo entro i 4 giorni dall'inizio dell'assenza di peso [13]. Infatti, dopo il ritorno dal volo spaziale di lunga durata, i valori IOP erano simili alle misure prevolo (rispettivamente 10-14 mmHg in volo contro 10-16 mmHg prevolo). A sostegno di ciò, la sorveglianza del Lifetime Astronaut

Health ha raccolto dati IOP in volo su 15 astronauti che hanno subito viaggi spaziali di lunga durata e non ha riscontrato cambiamenti significativi tra IOP prevolo, IOP in volo al 30° giorno, IOP 30 giorni prima del ritorno a terra e IOP post-volo [14].

Pertanto, i risultati elencati suggeriscono che si verifica un aumento immediato della IOP quando si entra in assenza di gravità, ma si normalizza ai livelli a terra dopo alcuni giorni di volo. Questo fenomeno è del tutto analogo a quello descritto in precedenza per l'ICP. Nel frattempo, sono state condotte anche delle ricerche attraverso l'HDTBR. Uno studio di HDTBR a -6° (14 e 70 giorni) ha osservato un lieve aumento della IOP con +1,42 e +1,79 mmHg dal valore base, rispettivamente [14]. Altri studi condotti con HDTBR a -15° di 21 minuti hanno riscontrato un picco di IOP più elevato in miopi moderati (19,8 mmHg) rispetto agli emmetropi e miopi bassi (rispettivamente 18,6 e 18,7 mmHg) [14].

3.4 Propositi futuri

La sindrome SANS è strettamente legata alla durata della missione spaziale in quanto le prime patologie vennero osservate a seguito di voli di oltre sei mesi. Infatti, il 60% degli astronauti presentano una ridotta acuità visiva a causa degli spostamenti ipermetropici dopo il ritorno da sei mesi in assenza di peso, il 15% sviluppa la SANS e il 20% ha pieghe coroideali [12], mentre, dopo viaggi di breve durata, solo il 29% presenta una ridotta acuità visiva [14]. Anche se nessuna perdita permanente della vista è stata ancora riportata, pieghe coroideali e appiattimento del globo posteriore possono persistere per anni dopo viaggi di lunga durata. Diversi astronauti hanno infatti riportato alterazioni delle funzionalità visive che devono ancora risolversi [14].

Nonostante gli spostamenti di fluidi che si verificano durante HDTBR siano simili a quelli sullo spazio, durante i test effettuati non sono stati osservati sui pazienti i risultati legati alla SANS come spostamento refrattivo, macchie di cotone idrofilo e pieghe coroideali [14]. Infatti, sebbene l'HDTBR sia l'analogo terrestre più efficace, i soggetti analizzati presentano significative differenze fisiche rispetto agli astronauti che svolgono circa due anni di preparazione prima della missione. Un'altra limitazione è legata al tempo di analisi richiesto in quanto i test non vengono mai svolti con la stessa durata delle missioni più lunghe. Infine, ci sono condizioni indotte da HDTBR che non sono coerenti con il volo spaziale, come i soggetti che hanno il loro lato posteriore sempre a contatto con il letto.

Tuttavia, un altro studio ha promosso un'indagine HDBTR in ambiente di lieve ipercapnia e ha osservato che gli individui con leggeri sintomi SANS sviluppati da HDTBR hanno dimostrato un elevato affidamento sui segnali visivi durante i test sulle prestazioni cognitive rispetto ai soggetti HDTBR non SANS [14]. Lo studio ha sollevato preoccupazioni sul fatto che la SANS negli astronauti possa influenzare le prestazioni in volo per determinati compiti o che possono verificarsi cambiamenti cognitivi associati alla SANS.

Attualmente, le ragioni che inducono la SANS negli astronauti non sono del tutto chiare e profondamente comprese. La prima certezza è che l'elevazione dell'ICP a valori cronici non si verifica durante il volo spaziale. Tuttavia, la differenza tra IOP e ICP, che in assenza di peso è costantemente inferiore rispetto ai valori terrestri, potrebbe essere considerata come una probabile causa dei cambiamenti oculari osservati. La seconda ipotesi è legata alla pressione del liquido cerebrospinale, la quale aumenta localmente all'interno della guaina del nervo ottico a causa di un meccanismo simile a una valvola unidirezionale che gli consente di entrare dallo spazio

subaracnoideo cranico, ma non di uscire. Questa teoria della guaina del nervo ottico può spiegare la persistenza dell'edema del disco ottico negli astronauti nonostante ci sia una pressione ICP relativamente normale o leggermente elevata. Inoltre, nessuno dei tipici sintomi terrestri di aumento dell'ICP è presente negli astronauti con SANS [13].

Una terza ipotesi è che la SANS sia causata da uno spostamento verso l'alto del cervello durante l'assenza di peso [12-14]. Le risonanze magnetiche post-volo negli astronauti hanno dimostrato lo spostamento verso l'alto del chiasma ottico. Questa condizione si ipotizza che sia dovuta alla leggera rotazione del cervello all'interno della microgravità, tirando il chiasma ottico verso l'alto e quindi esercitando tensione sul nervo ottico. Ciò innesca la compressione della guaina del nervo ottico, che a sua volta esercita una forza di compressione sulla faccia posteriore dell'occhio. Insieme questi causano la deformazione del bulbo oculare (appiattimento del globo) ed espansione della guaina del nervo ottico senza elevazione dell'ICP. Il supporto a questa ipotesi è uno studio a campione di ventidue astronauti con risonanza magnetica post-volo che dimostrano un aumento pari a $0,80 \pm 0,74$ mm della lunghezza del nervo ottico dal globo al chiasma rispetto alle scansioni pre-volo [14]. Questo è stato associato allo spostamento in avanti della testa del nervo ottico, il quale è correlato alla durata del volo spaziale e ai segni clinici di SANS [14].

Data la varietà dei fattori che potenzialmente possono incidere sulla SANS, è necessario un approccio multidisciplinare per comprendere e mitigare la fisiopatologia. A tale scopo, la NASA ha finanziato diverse future indagini che utilizzano il modello HDT cronico e una missione di volo spaziale di un anno sulla ISS. Inoltre, la NASA ha finanziato diversi esperimenti sui roditori in volo e sulla Terra per ottenere dati difficili o impossibili da ottenere tramite studi di ricerca umana [13]. Oltre a comprendere maggiormente le cause, gli studi hanno lo scopo di implementare contromisure efficienti a ridurre gli effetti dell'assenza di peso sul corpo umano. In conclusione, ciò che è chiaro è che la SANS è un'entità patologica unica e non è assoggettabile a neuropatie ottiche simili riscontrate sulla terra, come l'ipertensione intracranica idiopatica. Nei prossimi anni, gli astronauti prenderanno parte a viaggi spaziali di durata superiore a un anno per sviluppare le strategie migliori da adottare nelle missioni marziane. Perciò, data la stretta dipendenza della SANS dalla durata dell'assenza di peso, essa rappresenta un ostacolo ulteriormente maggiore per la sicurezza degli astronauti nelle future missioni.

Una proposta interessante potrebbe essere quella di monitorare contemporaneamente i valori di ICP e IOP direttamente a bordo della ISS attraverso metodi di misurazione non invasivi. Per una maggiore attendibilità dell'analisi le misurazioni dovrebbero essere condotte su un minimo di otto astronauti, di nazionalità e sesso diverso per comprendere meglio se questi fattori possano influenzare i valori considerati. Per misurare l'ICP si può usare il doppler transcranico, basato sugli ultrasuoni, mentre per la misurazione non invasiva di IOP sarebbe consigliabile l'impiego di un tonometro. Le due pressioni vengono misurate due volte al giorno per almeno due settimane a partire dall'inizio della missione con lo scopo di ottenere l'andamento del gradiente di pressione translaminare in assenza di peso.

4 Conclusione

Nei precedenti capitoli sono stati analizzati i principali cambiamenti del sistema cardiovascolare indotti dalla permanenza in assenza di peso come la pressione sanguigna, la pressione venosa centrale, i baroriflessi, la gittata cardiaca e quella sistolica. Ciò che si evince è che nonostante cinquanta anni circa di viaggi spaziali la comprensione di alcuni aspetti risulta ancora non del tutto chiara, come l'intolleranza ortostatica post-volo e la più recente SANS. La difficoltà di eseguire le misurazioni direttamente a bordo della ISS rappresenta tutt'ora un problema ancora irrisolto e le metodologie analoghe terrestri non rispecchiano del tutto le condizioni affrontate nello spazio. Il secondo fattore è legato al numero limitato dei soggetti potenzialmente analizzabili. Ciò nonostante, esperimento dopo esperimento sono state ideate contromisure efficaci per mitigare le conseguenze agli spostamenti di fluido nello spazio. L'attenzione è posta soprattutto sull'evitare il decondizionamento fisiologico fino a un livello cronico e riguarda congiuntamente i sistemi cardiovascolare, scheletrico, neuro-oculare e immunitario.

Il decondizionamento fisiologico durante il volo spaziale è in gran parte dovuto alla perdita del carico gravitazionale; quindi, la contromisura più efficace sarebbe riprodurre il carico gravitazionale anche in volo, il quale può essere generato attraverso centrifughe rotanti. A differenza dei tradizionali metodi di contromisura che affrontano uno specifico sistema fisiologico, la gravità artificiale è una contromisura integrata che colpisce sistemi fisiologici multipli [2]. Infatti, molti progetti di missioni su Marte, nei primi giorni del programma spaziale prevedono l'utilizzo di veicoli di transito rotanti per generare gravità artificiale. Data la complessità del sistema, questi disegni non sono stati ancora implementati in parte a causa di problemi tecnici e i costi in massa ed energia, per la mancanza di requisiti progettuali definitivi, livelli di gravità artificiale e velocità di rotazione particolarmente accettabili. Inoltre, restano sconosciuti molti aspetti su come gli esseri umani possono adattarsi a un ambiente rotante e poi riadattarsi un ambiente non rotante (ad esempio, quando arrivano su Marte). Studi recenti suggeriscono che gli esseri umani possono adattarsi a velocità di rotazione elevate a corto raggio. Pertanto, un'alternativa alla rotazione dell'intero habitat è quella di fornire una centrifuga a raggio corto all'interno dell'habitat e fornire dosi terapeutiche di gravità artificiale. Ciò comporterebbe un design nel complesso più semplice e conveniente [2].

Attualmente, sono a disposizione degli astronauti numerose contromisure che mitigano le conseguenze sui vari sistemi del corpo umano. Durante l'assenza di peso, i soggetti svolgono allenamenti giornalieri aerobici, dinamici e resistivi secondo i protocolli testati sulla ISS per contrastare il degrado muscolare e osseo e la diminuzione della capacità aerobica [2]. Gli esercizi sono integrati con una dieta che prevede l'assunzione di antiossidanti, acidi grassi omega-3 e quantità ridotte di sale e ferro e bifosfonati. La cinetosi spaziale può essere alleviata tramite appositi farmaci assunti prima delle attività extra-veicolari e delle transizioni di G [2]. Invece l'intolleranza ortostatica dopo il rientro sulla Terra viene contrastata attraverso l'introduzione di sale e liquidi e tramite un indumento compressivo per la parte inferiore del corpo.

Oltre a migliorare le contromisure già disponibili, le missioni future avranno anche lo scopo di implementare i dispositivi per misurare i valori di interesse. C'è la necessità di sviluppare apparecchiature di analisi di laboratorio per la stima dei biomarcatori nel sangue, nelle urine, e saliva per monitorare lo stato di ossa, muscoli, sistema cardiovascolare, alimentazione, sistema immunitario e danno cellulare; tecniche ecografiche avanzate per il monitoraggio della salute ossea e cardiovascolare [2].

Rispetto alle contromisure precedentemente elencate - ormai consolidate e provate come efficaci - quelle che mitigano la SANS sono ancora in via di sviluppo dato il minor tempo di indagine. Attualmente, gli astronauti utilizzano occhiali correttivi plus sphere (in passato "Space Anticipation Glasses") durante il volo spaziale come contromisura per gli spostamenti ipermetropici indotti dalla microgravità [14]. La seconda contromisura è quella di utilizzare il dispositivo non invasivo per la pressione negativa del corpo inferiore (LBNP). In un test di HDTBR di cinque ore, la LBNP di -20 mmHg ha indotto un aumento minore della guaina del nervo ottico così come del volume del liquido cerebrospinale orbitale e intracranico misurato tramite risonanza magnetica [14]. Un altro studio HDTBR di contromisura della durata di tre giorni ha rilevato una diminuzione del 40% dell'aumento del volume coroideale con l'uso di LBNP pari a -20 mmHg per 8 h/giorno [14]. Le riduzioni di tutti questi fattori suggeriscono che la LBNP potrebbe essere una efficace contromisura alla SANS.

Un'ulteriore contromisura sono i polsini della coscia gonfiati con specifiche pressioni, tra i 40 mmHg e i 60 mmHg, che limitano la quantità di flusso di fluido verso la testa. I test HDTBR sono stati sfruttati anche per sviluppare dispositivi per il monitoraggio dei valori della SANS adottabili in volo. Per esempio, il monitoraggio dell'ICP durante il volo spaziale è un argomento di interesse, con misure invasive - come la puntura lombare - non attualmente fattibili in volo. Pertanto, è auspicabile l'implementazione di dispositivi non invasivi per misurare l'ICP. Nel dicembre del 2018, è stata adottata per la prima volta sulla ISS l'angiografia OCTA, una tecnica di imaging oculare non invasivo ad alta risoluzione che misura e fornisce informazioni sul flusso sanguigno e dati angiografici sui vasi retinali e coroideali, le quali rappresentano un ruolo sempre più importante nella valutazione della vascolarizzazione oculare nella SANS [14]. L'utilizzo di OCTA in HDTBR permette di confrontare i dati ottenuti con quelli a bordo della ISS e fornire nuove informazioni sulla capacità dell'HDTBR di imitare gli spostamenti di fluidi indotti dal volo spaziale all'interno del sistema vascolare della retina.

La NASA ha pianificato da tempo future missioni nello spazio profondo oltre le fasce di van Allen con il cosiddetto progetto Gateway includendo sbarchi regolari sulla superficie lunare, un equipaggio di 4 astronauti ogni anno, con incrementi di durata dai 30 ai 60 giorni nel corso del programma Artemis. Lo spazio profondo è rimasto inesplorato per circa 40 anni, dal 1972 durante le missioni Apollo nelle quali ventiquattro astronauti trascorsero massimo dodici giorni oltre l'orbita terrestre. Le missioni annuali regolari nell'habitat in orbita lunare con alcuni atterraggi in superficie sono previste come fasi preparatorie per le missioni umane per Marte nel 2030. Questi piani richiedono molte ricerche sulla fisiologia umana per comprendere gli impatti non solo dell'assenza di gravità, ma la combinazione con radiazioni nello spazio profondo, isolamento e stress psicologico sulla fisiologia umana, sulla salute, sulle prestazioni e sul comportamento.

5 Bibliografia

- [1] Peter Norsk. *Adaptation of the cardiovascular system to weightlessness: Surprises, paradoxes and implications for deep space missions*
- [2] Peter Norsk. *Physiological Effects of Spaceflight – Weightlessness: An Overview*
- [3] Meenakshi Pandiarajan* and Alan R. Hargens. *Ground-Based Analogs for Human Spaceflight*
- [4] https://it.wikipedia.org/wiki/Gittata_cardiaca
- [5] https://it.wikipedia.org/wiki/Legge_di_Frank-Starling
- [6] Summers RL, Martin DS, Meck JV, Coleman TG (2005) Mechanism of spaceflight-induced changes in left ventricular mass. *Am J Cardiol* 95(9):1128–1130. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.01.033>
- [7] https://it.wikipedia.org/wiki/Riflesso_barocettivo
- [8] https://it.wikipedia.org/wiki/Ipotensione_ortostatica
- [9] <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/sintomatologia-delle-malattie-cardiovascolari/ipotensione-ortostatica>
- [10] Jens Jordan, Ulrich Limper, Jens Tank. *Cardiovascular autonomic nervous system responses and orthostatic intolerance in astronauts and their relevance in daily medicine* *cardio system*
- [11] Justin S. Lawley, Lonnie G. Petersen, Erin J. Howden, Satyam Sarma, William K. Cornwell, Rong Zhang, Louis A. Whitworth, Michael A. Williams and Benjamin D. Levine. *Effect of gravity and microgravity on intracranial pressure*
- [12] Grant Alexander Bateman and Alexander Robert Bateman. *A perspective on spaceflight associated neuro-ocular syndrome causation secondary to elevated venous sinus pressure*
- [13] Alex S. Huang, Michael B. Stenger, Brandon R. Macias. *Gravitational Influence on Intraocular Pressure: Implications for spaceflight and disease*
- [14] Joshua Ong, Andrew G. Lee and Heather E. Moss. *Head-Down Tilt Bed Rest Studies as a Terrestrial Analog for Spaceflight Associated Neuro-Ocular Syndrome*