

Politecnico di Torino

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Aerospaziale

A.a. 2025/2026

Sessione di laurea Settembre 2026

La gravità artificiale come contromisura per il decondizionamento del sistema cardiovascolare nelle missioni spaziali

Relatrice:
Prof.ssa Stefania Scarsoglio

Candidata:
Martina Mondini

Indice

Elenco delle figure v

Introduzione 1

1 Effetti della microgravità sul sistema cardiovascolare 2
- 1.1 Fisiologia cardiovascolare in ambiente normogravitario: gradienti idrostatici e meccanismi omeostatici . . . 2
- 1.2 Adattamento cardiovascolare alla microgravità e *fluid shift* cefalico . 4
  - 1.2.1 Gittata sistolica e portata cardiaca . . . 5
  - 1.2.2 Frequenza e ritmo cardiaco . . . 7
  - 1.2.3 Pressione venosa centrale e pressione arteriosa . . . 8
  - 1.2.4 Riduzione del volume plasmatico e regolazione dei fluidi . . . 9
- 1.3 Adattamenti autonomici e riesposizione alla gravità: baroriflesso e intolleranza ortostatica . . . 10
- 1.4 Stasi venosa giugulare e rischio trombotico . . . 11

2 Analoghi sperimentali e contromisure per il decondizionamento da volo spaziale 14
- 2.1 *Head-down tilt bed rest* . . . 14
- 2.2 Studi di immersione: *wet immersion* e *dry immersion* . . . 16
- 2.3 *Parabolic flight* e studi in gravità parziale . . . 19
- 2.4 Contromisure non gravitazionali per il decondizionamento da microgravità . . . 20
  - 2.4.1 *Lower Body Negative Pressure* (LBNP) . . . 21
  - 2.4.2 *Blood Flow Restriction Training* (BFRT) . . . 22
- 2.5 Sintesi critica dei risultati e limiti delle contromisure convenzionali . 22

3 Gravità artificiale: principi, tecnologie e razionale fisiologico 25
- 3.1 Definizione di gravità artificiale . . . 25
- 3.2 Principi fisici della AG mediante rotazione . . . 26
- 3.3 Paradigmi di implementazione . . . 28

3.3.1 Centrifugazione a braccio corto (SAHC) 29
3.3.2 Sistemi a braccio lungo e habitat rotanti 31
3.4 Gradiente gravitazionale, Coriolis e limiti fisiologici 33
3.5 Benefici per il sistema cardiovascolare 36
3.5.1 Ripristino dello stress idrostatico 37
3.5.2 Redistribuzione dei fluidi 37
3.5.3 Stimolo ortostatico e mantenimento dei riflessi cardiovascolari 38

4 Evidenze sperimentali, limiti e questioni aperte 40
4.1 Studi su centrifugazione e tolleranza ortostatica 40
4.2 Confronto tra AG continua, intermittente e passiva 42
4.2.1 AG come contromisura singola o combinata con esercizio . . 43
4.3 Limiti ed efficacia cardiovascolare della *short-arm human centrifuge* 46
4.4 Differenze individuali e possibili differenze di sesso 47
4.5 Problemi di tollerabilità, dose ottimale e personalizzazione 48
4.6 Implicazioni operative per missioni lunari, marziane e *deep space* . . 51

Conclusioni 54

Bibliografia 55

Elenco delle figure

1.1 Pressioni arteriose ipotetiche in 1 g e in microgravità 4
1.2 *Fluid shift* cefalico e incremento della portata cardiaca in microgravità 6
1.3 Pressioni venose e intrapleuriche nel passaggio da 1 g alla microgravità 9
1.4 Alterazioni del flusso nella vena giugulare interna durante il volo spaziale 13

2.1 Configurazione schematica dello *head-down tilt bed rest* 15
2.2 Configurazione schematica della *head-out water immersion* 18
2.3 Configurazione della *dry immersion* 18
2.4 Traiettoria schematica di un volo parabolico 20
2.5 Applicazione della LBNP mediante dispositivo Chibis 24
2.6 Applicazioni del *Blood Flow Restriction Training* in ambito spaziale 24

3.1 Confronto tra gravità terrestre e gravità artificiale in un veicolo rotante 28
3.2 Schema del progetto AGREE per centrifugazione con esercizio . . . 30
3.3 Gradiente di gravità artificiale lungo il corpo in sistemi a diverso raggio 36

4.1 Confronto della risposta cardiovascolare durante esercizio con e senza gravità artificiale 45
4.2 Variabilità individuale del limite di tolleranza ortostatica alla centrifugazione 48

Introduzione

L'esplorazione spaziale umana si sta progressivamente orientando verso missioni di durata sempre maggiore e verso destinazioni oltre l'orbita terrestre bassa. Il ritorno sulla Luna, la prospettiva di future missioni verso Marte e, più in generale, l'esplorazione dello spazio profondo pongono quindi nuove esigenze non soltanto dal punto di vista tecnologico, ma anche per quanto riguarda la capacità dell'organismo umano di adattarsi a periodi prolungati lontano dall'ambiente terrestre. Tra i principali fattori che caratterizzano il volo spaziale vi è l'assenza quasi completa dello stimolo gravitazionale, alla quale il corpo umano risponde attraverso una serie di adattamenti che, pur risultando funzionali alla permanenza in microgravità, possono diventare svantaggiosi al momento della successiva esposizione alla gravità.

Il sistema cardiovascolare è particolarmente coinvolto in questo processo. In condizioni terrestri, la gravità contribuisce continuamente alla distribuzione del sangue lungo il corpo e richiede l'intervento di meccanismi capaci di mantenere un'adeguata pressione e perfusione degli organi. In microgravità questa condizione viene profondamente modificata: i fluidi si redistribuiscono verso la parte superiore del corpo, il volume plasmatico tende a ridursi e cambiano il lavoro cardiaco e i meccanismi di regolazione della pressione. Con il protrarsi della missione tali adattamenti possono contribuire allo sviluppo di decondizionamento cardiovascolare e intolleranza ortostatica, rendendo più difficile sostenere nuovamente la posizione eretta dopo il rientro sulla Terra o all'arrivo su una superficie planetaria.

Le contromisure attualmente utilizzate durante il volo spaziale, soprattutto basate sull'esercizio fisico, consentono di limitare alcune conseguenze della microgravità, ma non riproducono completamente lo stimolo gravitazionale terrestre. Da questa limitazione nasce l'interesse per la gravità artificiale, ottenibile attraverso un'accelerazione controllata e, in particolare, mediante sistemi rotanti. A differenza delle contromisure che agiscono selettivamente su specifici apparati, la gravità artificiale offre la possibilità di reintrodurre contemporaneamente un gradiente pressorio lungo il corpo e un carico meccanico dipendente dall'accelerazione. La sua applicazione solleva tuttavia numerose questioni relative alla configurazione del sistema, alla tollerabilità della rotazione, alla dose necessaria e all'effettiva capacità di prevenire il decondizionamento durante missioni prolungate.

La presente tesi analizza quindi il potenziale della gravità artificiale come contromisura agli effetti cardiovascolari della microgravità, integrando gli aspetti fisiologici con quelli fisici e tecnologici necessari per comprenderne l'applicazione. L'obiettivo non è soltanto descrivere il funzionamento dei sistemi di centrifugazione, ma valutare criticamente in quale misura lo stimolo prodotto possa ripristinare le condizioni che vengono meno durante il volo spaziale, quali benefici siano supportati dalle evidenze sperimentali e quali limiti impediscano ancora di considerare la gravità artificiale una soluzione pienamente consolidata.

Capitolo 1

Effetti della microgravità sul sistema cardiovascolare

1.1 Fisiologia cardiovascolare in ambiente normogravitario: gradienti idrostatici e meccanismi omeostatici

L'anatomia e la fisiologia umane sono il risultato di un lungo processo evolutivo sviluppatosi sotto l'azione costante della gravità terrestre e profondamente influenzato dall'evoluzione della postura eretta e della locomozione bipede. Dal sistema circolatorio alla struttura scheletrica, l'organismo si è progressivamente organizzato per funzionare in presenza di questo vincolo fisico, incorporandolo nei propri meccanismi di regolazione. L'evoluzione ha quindi modellato la forma del corpo e affinato la capacità dei diversi sistemi di mantenere condizioni interne compatibili con la vita [1, 2].

Tale capacità è nota come omeostasi e consiste nell'autoregolazione dei parametri fisiologici entro intervalli relativamente stabili, nonostante le continue variazioni dell'ambiente esterno e dell'attività dell'organismo. Non si tratta di una condizione statica, bensì di un equilibrio dinamico, mantenuto attraverso risposte coordinate che contrastano le variazioni e ristabiliscono il corretto funzionamento dei sistemi biologici.

Il campo gravitazionale influenza inoltre alcuni processi fisici fondamentali alla base della vita, tra cui la formazione dei gradienti di pressione idrostatica. Nel sistema cardiovascolare, quest'ultimo fenomeno assume particolare importanza, poiché il sangue è un fluido distribuito all'interno di una rete vascolare estesa lungo l'intero asse corporeo. In termini biofisici, la circolazione può essere descritta, in prima approssimazione, come una "rete di colonne di sangue interconnesse" [1],

nelle quali la pressione varia in funzione della quota [3].

La differenza di pressione tra due punti posti a diversa altezza può essere espressa mediante la relazione:

$$\Delta P = \rho g \Delta h \tag{1.1}$$

dove ρ è la densità del sangue, g l'accelerazione gravitazionale e Δh la distanza verticale tra i punti considerati. La pressione rilevata nei diversi distretti corporei dipende quindi non soltanto dall'azione di pompa del cuore, ma anche dalla loro posizione rispetto al cuore [1].

Nella postura eretta, la pressione diminuisce procedendo dal cuore verso il capo, mentre aumenta nelle parti del corpo poste al di sotto di esso. Il sistema cardiovascolare deve pertanto garantire una pressione sufficiente a mantenere la circolazione cerebrale e, contemporaneamente, contrastare l'accumulo di sangue negli arti inferiori. Quest'ultimo fenomeno interessa soprattutto il sistema venoso, caratterizzato dalla capacità di dilatarsi facilmente ed accumulare grandi quantità di sangue. La distribuzione pressoria descritta è rappresentata in Figura 1.1, che mette a confronto la condizione eretta a $1\,g$ con quella in microgravità.

Il ritorno venoso è sostenuto da diversi meccanismi. La contrazione dei muscoli delle gambe comprime le vene e spinge il sangue verso il cuore; le valvole venose ne impediscono il reflusso durante il successivo rilassamento. Anche la regolazione del diametro dei vasi contribuisce a limitare l'accumulo periferico e a mantenere una distribuzione adeguata del volume circolante [1].

Quando si passa dalla posizione distesa a quella eretta, una parte del sangue si sposta rapidamente verso le gambe e l'addome. Ne derivano una temporanea riduzione del ritorno venoso, del riempimento cardiaco e della pressione arteriosa. Queste variazioni vengono rilevate dai barocettori localizzati soprattutto nel seno carotideo e nell'arco aortico [2].

Attraverso il baroriflesso, l'organismo aumenta rapidamente la frequenza e la forza di contrazione del cuore e provoca una vasocostrizione periferica. La risposta permette di ristabilire la pressione e di mantenere un adeguato afflusso di sangue al cervello [3]. A tale regolazione immediata si affiancano meccanismi più lenti, che modificano la quantità di acqua e sodio trattenuta dall'organismo e contribuiscono al controllo del volume di sangue circolante.

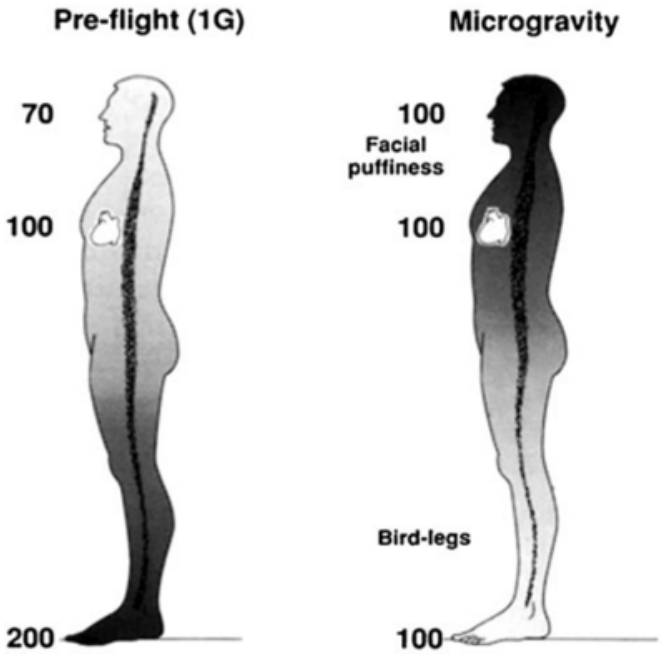


Figura 1.1: Distribuzione schematica delle pressioni arteriose lungo l'asse corporeo (mmHg) in posizione eretta a $1\,g$ e in microgravità. Tratta da Hargens et al. [4], modificata dagli autori da Hargens e Richardson (2009).

1.2 Adattamento cardiovascolare alla microgravità e *fluid shift* cefalico

Nel passaggio dall'ambiente terrestre a quello orbitale, il sistema cardiovascolare perde il gradiente idrostatico che normalmente contribuisce alla distribuzione dei fluidi lungo l'asse testa-piedi.

A bordo di un veicolo spaziale, tuttavia, la gravità non è realmente assente: il veicolo e i suoi occupanti rimangono all'interno del campo gravitazionale terrestre e sono continuamente accelerati verso la Terra [5]. La condizione di apparente assenza di peso deriva dal fatto che essi si trovano insieme in caduta libera. Durante il moto orbitale, il veicolo possiede una velocità tangenziale tale da impedire che la sua caduta verso la Terra si traduca in un impatto con la superficie: mentre la gravità ne curva continuamente la traiettoria, il veicolo continua a seguire la curvatura terrestre, mantenendosi così in orbita. Astronauti, veicolo e oggetti al suo interno condividono quindi sostanzialmente la stessa accelerazione e non è presente la normale forza di sostegno esercitata, sulla Terra, dal pavimento sul

corpo [5]. È questa assenza di una forza di supporto, e non la scomparsa della gravità, a produrre la sensazione di assenza di peso.

I liquidi corporei si redistribuiscono quindi verso il torace, il collo e il capo [4]. Questo fenomeno, denominato *fluid shift* cefalico, rappresenta una delle prime e più evidenti risposte dell'organismo alla microgravità [4, 6]. Nelle prime ore di volo può manifestarsi con gonfiore del volto, maggiore evidenza delle vene del collo, congestione nasale e riduzione del volume apparente delle gambe [1, 5].

Inizialmente, il *fluid shift* non corrisponde ad un aumento della quantità totale di sangue o di acqua presente nell'organismo, ma a una diversa distribuzione dei liquidi già disponibili [1, 5]. Il maggiore riempimento della regione centrale viene tuttavia percepito dai sistemi di regolazione come una condizione di eccesso di volume. Nei giorni successivi vengono quindi attivate risposte che modificano il funzionamento del cuore e dei vasi e riducono progressivamente il volume plasmatico [6, 7, 8].

La risposta cardiovascolare alla microgravità comprende pertanto una fase iniziale, determinata direttamente dalla scomparsa del gradiente idrostatico, e una fase di adattamento più lenta, durante la quale l'organismo raggiunge un nuovo equilibrio. Le modificazioni che ne derivano riguardano gittata sistolica e portata cardiaca, frequenza e ritmo, pressione arteriosa e venosa e regolazione del volume circolante [5, 3, 7, 6].

Tali adattamenti permettono generalmente all'astronauta di vivere e lavorare in microgravità e non rappresentano necessariamente una condizione patologica. Possono però diventare svantaggiosi durante missioni prolungate e, soprattutto, quando l'organismo viene nuovamente esposto alla gravità [4].

1.2.1 Gittata sistolica e portata cardiaca

Per interpretare le variazioni della funzione cardiaca in microgravità è utile considerare che la portata cardiaca (Q) dipende dalla gittata sistolica (GS), cioè dal volume di sangue espulso a ogni battito, e dalla frequenza cardiaca (FC) [5]:

$$Q = GS \cdot FC \tag{1.2}$$

Le variazioni della portata osservate durante il volo possono quindi derivare da modificazioni della gittata sistolica, della frequenza cardiaca o di entrambe [1].

Come affermato in precedenza, nelle prime fasi dell'esposizione alla microgravità, al *fluid shift* segue un aumento del volume di sangue presente nella regione toracica, il che favorisce il riempimento delle cavità cardiache. Aumenta quindi il precarico, cioè il grado di distensione del cuore prima che inizi a pompare. Secondo il meccanismo di Frank-Starling, entro limiti fisiologici, una maggiore distensione permette al cuore di contrarsi più efficacemente e di espellere una quantità maggiore di sangue a ogni battito, aumentando così la gittata sistolica [5, 7]. La sequenza

fisiologica che collega il *fluid shift* cefalico all'aumento della portata cardiaca è schematizzata in Figura 1.2.

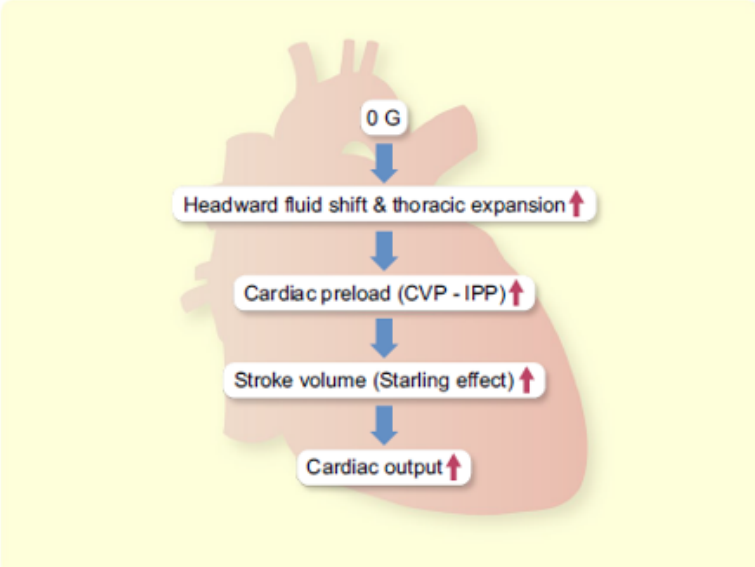


Figura 1.2: Meccanismo attraverso cui il *fluid shift* cefalico e l'espansione toracica in microgravità determinano un aumento del precarico cardiaco, con conseguente incremento della gittata sistolica per effetto Frank-Starling e della portata cardiaca. Tratta da Norsk [5].

Durante missioni di breve durata sono stati osservati aumenti della portata cardiaca dell'ordine del 18–26% rispetto ai valori terrestri misurati in posizione seduta o eretta [5]. Alcune osservazioni effettuate sulla Stazione Spaziale Internazionale (ISS) hanno riportato incrementi ancora maggiori, fino al 41–56% con tecniche basate sull'impiego di gas traccianti, mentre le misure ecografiche hanno generalmente evidenziato aumenti più contenuti [5, 3]. Nel primo caso, il soggetto respira una miscela contenente piccole quantità di gas specifici e l'analisi dei gas inspirati ed espirati permette di stimare il flusso di sangue che attraversa i polmoni, considerato equivalente alla portata cardiaca. L'ecografia Doppler utilizza invece gli ultrasuoni per valutare il movimento del sangue nei vasi e ricavare da queste misure una stima della quantità pompata dal cuore. I due metodi osservano quindi lo stesso fenomeno attraverso principi differenti e possono fornire valori non perfettamente coincidenti.

Tuttavia, i risultati delle missioni di lunga durata sono meno uniformi. In alcuni studi gittata sistolica e portata sono rimaste superiori ai valori pre-volo, mentre in altri sono risultate stabili o addirittura leggermente ridotte nei mesi avanzati della permanenza [1, 3, 9]. Queste differenze possono dipendere dal progressivo

adattamento dell'organismo e dalle contromisure adottate durante la missione. Con il passare del tempo, la riduzione del volume plasmatico tende a limitare il riempimento cardiaco, mentre l'esercizio aerobico e resistivo svolto a bordo può contribuire a rendere più stabili gittata sistolica e portata cardiaca [5, 10, 9]. Inoltre, le discrepanze sono sicuramente causate in parte anche dalla postura utilizzata come riferimento a Terra. Un valore misurato in microgravità può apparire aumentato rispetto al riferimento seduto, ma simile o persino inferiore rispetto a quello supino [5, 3, 9].

1.2.2 Frequenza e ritmo cardiaco

Durante il primo periodo in microgravità, l'aumento del riempimento cardiaco e della gittata sistolica può consentire il mantenimento della portata senza richiedere un aumento della frequenza cardiaca, cioè del numero di battiti nell'unità di tempo. Per questo motivo, alcuni studi hanno osservato valori della frequenza leggermente ridotti o sostanzialmente invariati rispetto alle condizioni terrestri [5, 3, 9].

I risultati dipendono però dalla durata della missione e dalla postura impiegata come confronto. Misure effettuate durante permanenze prolungate hanno mostrato, in alcuni casi, una frequenza inferiore rispetto alla posizione seduta pre-volo ma superiore rispetto alla posizione supina [9]. Una revisione sistematica pubblicata da Mendes Zambetta et al. nel 2024 ha rilevato durante il volo un aumento medio della frequenza cardiaca di circa 3,4 battiti al minuto, indicando quindi una variazione contenuta e non uniforme [7].

Dopo il rientro, la frequenza tende ad aumentare, soprattutto durante la posizione eretta [9]. L'organismo, caratterizzato da un minore volume di sangue circolante e da una riduzione del riempimento cardiaco, utilizza l'aumento dei battiti per contribuire al mantenimento della portata e della perfusione cerebrale [5].

Per quanto riguarda il ritmo cardiaco, inteso come la regolarità della successione dei battiti, nel corso delle missioni Apollo, Skylab e Mir sono stati osservati battiti prematuri e brevi episodi di tachicardia [3, 11]. Si è trattato prevalentemente di eventi isolati e le evidenze disponibili non dimostrano un aumento sistematico delle aritmie gravi durante missioni della durata di alcuni mesi.

Tuttavia, durante le missioni più lunghe sono state osservate alcune modificazioni dell'attività elettrica del cuore. Tra queste rientra un modesto allungamento dell'intervallo QT corretto (QTc), un parametro misurato tramite elettrocardiogramma che indica, in modo semplificato, il tempo necessario ai ventricoli per completare la loro attivazione elettrica e prepararsi al battito successivo. Un suo aumento non rappresenta di per sé un'aritmia, ma può indicare una maggiore predisposizione ad alcune alterazioni del ritmo; per questo motivo il QTc continua a essere monitorato durante le missioni di lunga durata [3, 11].

1.2.3 Pressione venosa centrale e pressione arteriosa

La pressione arteriosa (PA) deve essere sufficientemente elevata da garantire il flusso verso organi e tessuti, mentre quella venosa assume valori inferiori e riflette il ritorno del sangue al cuore. La pressione venosa centrale (PVC) indica in particolare la pressione presente nelle grandi vene che confluiscono nell'atrio destro e fornisce informazioni sul riempimento della parte destra del cuore [1, 5].

Con l'ingresso in microgravità, i vasi degli arti inferiori non sono più sottoposti al peso della colonna di sangue sovrastante, mentre quelli del capo e del collo non presentano più la riduzione pressoria associata alla loro posizione al di sopra del cuore. La pressione tende pertanto a distribuirsi in modo più uniforme lungo il corpo [1, 3].

Nonostante lo spostamento di sangue verso il torace, la pressione arteriosa non mostra generalmente un aumento marcato. Durante il volo rimane per lo più entro valori fisiologici e, nelle missioni prolungate, può ridursi moderatamente rispetto alle misure terrestri eseguite in posizione seduta. Ciò avviene anche perché i vasi sanguigni periferici tendono a dilatarsi, permettendo al sangue di scorrere più facilmente e limitando così l'aumento della pressione. Con il passare del tempo, anche la progressiva riduzione del volume plasmatico contribuisce a contenere la pressione, poiché rimane una quantità minore di liquido da distribuire [5, 3, 1].

Anche in questo caso, gli studi non riportano risultati completamente uniformi. Alcuni hanno osservato una riduzione della pressione sistolica (PAS) e diastolica (PAD), mentre altri hanno rilevato variazioni più contenute. Nel complesso, la pressione arteriosa media (PAM) tende a rimanere stabile o a diminuire leggermente [5, 3, 7].

Più particolare è il comportamento della pressione venosa centrale. In teoria, il *fluid shift* verso il torace dovrebbe aumentarla, perché una maggiore quantità di sangue si concentra nella regione centrale e raggiunge le grandi vene vicine al cuore. Le misurazioni dirette hanno invece mostrato valori inferiori rispetto a quelli terrestri rilevati in posizione supina [12]. Questo apparente paradosso si spiega considerando che, in microgravità, non cambia soltanto la quantità di sangue presente nel torace, ma anche la pressione esercitata dall'esterno sul cuore e sui vasi. In assenza di peso, la gabbia toracica tende infatti a espandersi e la pressione dei tessuti circostanti diminuisce. Di conseguenza, cuore e grandi vene possono risultare maggiormente distesi e contenere più sangue anche se la pressione misurata al loro interno è più bassa [5, 3]. La Figura 1.3 riassume queste variazioni, mostrando come la diminuzione della pressione intrapleurica in microgravità determini un aumento della pressione venosa centrale transmurale, nonostante la riduzione della pressione venosa centrale misurata.

Questi risultati evidenziano che, in microgravità, il significato di una misura pressoria dipende dal distretto considerato, dalla postura terrestre utilizzata come

riferimento e dalla pressione esercitata sui vasi dai tessuti circostanti [5, 3, 9].

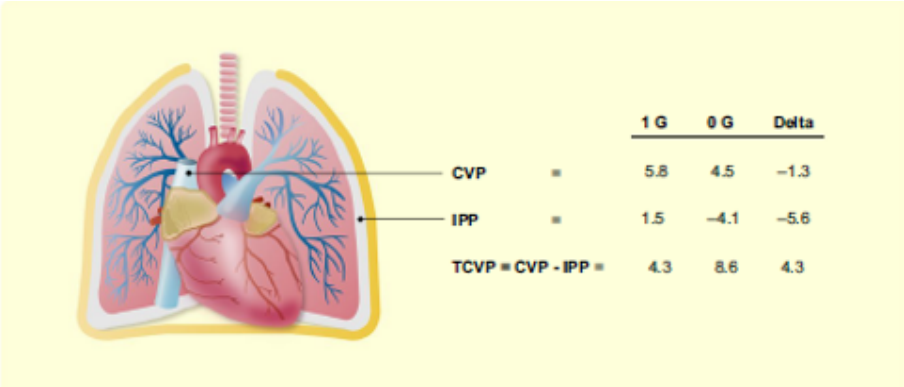


Figura 1.3: Variazione della pressione venosa centrale (CVP), della pressione intrapleurica (IPP) e della pressione venosa centrale transmurale (TCVP) nel passaggio da 1 g alla microgravità. Tratta da Norsk [5].

1.2.4 Riduzione del volume plasmatico e regolazione dei fluidi

Come anticipato, il *fluid shift* determina inizialmente un maggiore riempimento della regione centrale del corpo. Sebbene la quantità totale di sangue sia ancora vicina a quella terrestre, questa nuova distribuzione viene percepita dall'organismo come una condizione di eccesso di volume [5]. Nei giorni successivi vengono quindi attivati meccanismi di adattamento che portano a una progressiva riduzione del volume circolante, soprattutto attraverso una diminuzione della componente plasmatica [10, 13].

In risposta a quello che viene percepito da specifici recettori presenti nel cuore e nei grandi vasi sanguigni come eccessivo riempimento, cambia anche la regolazione ormonale dei liquidi: aumenta il rilascio del peptide natriuretico atriale, un ormone che favorisce l'eliminazione di sodio e acqua attraverso i reni, mentre si riduce temporaneamente l'azione dei meccanismi che normalmente aiutano a trattenere i liquidi [10].

Le osservazioni effettuate nello spazio hanno tuttavia mostrato che la contrazione del volume plasmatico non dipende soltanto dall'aumento della diuresi [10]: nei primi giorni di alcune missioni non è stato rilevato l'incremento della produzione di urina rispetto ai normali modelli fisiologici. Una parte dei liquidi può infatti spostarsi dal circolo verso i tessuti o l'interno delle cellule, riducendo il volume vascolare senza determinare una perdita equivalente di acqua corporea totale [10, 1]. A questo fenomeno possono contribuire anche la minore assunzione di liquidi, la riduzione della sete e gli episodi di nausea legati alla cinetosi spaziale [8].

L'entità della riduzione varia tra gli individui e dipende dalla durata del volo, dall'alimentazione e dai metodi utilizzati per la misurazione. Nelle missioni brevi sono state generalmente osservate diminuzioni del volume plasmatico comprese tra circa il 7 e il 15%, mentre nelle permanenze prolungate sono stati riportati valori dell'ordine del 10–20% [13].

Nel corso delle missioni di lunga durata può diminuire anche la massa dei globuli rossi, fenomeno indicato come anemia da volo spaziale e associato a modificazioni della produzione e della distruzione delle cellule ematiche [10]. Tuttavia, i meccanismi e la rilevanza clinica di tale processo non sono ancora completamente chiariti [10].

La riduzione del volume plasmatico rappresenta quindi una delle principali risposte di adattamento dell'organismo alla microgravità e contribuisce alla formazione del nuovo equilibrio circolatorio durante il volo. Questa stessa modificazione può però diventare svantaggiosa quando l'organismo viene nuovamente esposto alla gravità, contribuendo alla difficoltà di mantenere una risposta cardiovascolare adeguata dopo il rientro. Il suo ruolo nell'intolleranza ortostatica verrà approfondito nel paragrafo successivo [3, 13].

1.3 Adattamenti autonomici e riesposizione alla gravità: baroriflesso e intolleranza ortostatica

Gli effetti dell'adattamento cardiovascolare alla microgravità diventano particolarmente evidenti quando l'organismo viene nuovamente esposto alla gravità. Come già descritto, il mantenimento della posizione eretta richiede l'intervento del baroriflesso e della vasocostrizione periferica; durante il volo, però, questi meccanismi vengono sollecitati in modo diverso per la scomparsa del gradiente idrostatico e delle normali variazioni posturali. Nel tempo possono quindi svilupparsi modificazioni del controllo autonomico e della capacità dei vasi di rispondere allo stress ortostatico [5, 3, 10, 7].

Alcuni studi hanno osservato una riduzione della sensibilità baroriflessa e un'alterazione dell'equilibrio tra attività simpatica e parasimpatica [5]. Queste due componenti del sistema nervoso autonomo agiscono in modo opposto: il sistema simpatico tende ad aumentare la frequenza cardiaca e a restringere i vasi, mentre il parasimpatico tende soprattutto a rallentare il cuore. In microgravità il loro equilibrio può modificarsi, influenzando la rapidità e l'efficacia con cui il sistema cardiovascolare risponde alle variazioni di pressione. Le evidenze non sono tuttavia del tutto uniformi: nelle missioni di lunga durata le variazioni possono risultare meno marcate, anche per effetto dell'esercizio e delle altre contromisure svolte a bordo [10, 3]. Il baroriflesso non viene quindi perso, ma la sua risposta può risultare meno efficace o meno coordinata quando la gravità viene reintrodotta [5, 3].

Al momento del rientro, la ricomparsa del gradiente gravitazionale agisce su un sistema già adattato alla microgravità, caratterizzato da volume plasmatico ridotto e da una risposta cardiovascolare meno pronta. In posizione eretta, il sangue tende nuovamente ad accumularsi negli arti inferiori e l'organismo può non riuscire a compensare in modo sufficientemente rapido [2]. Questa difficoltà prende il nome di intolleranza ortostatica e può manifestarsi con debolezza, capogiri, nausea, offuscamento della vista e, nei casi più marcati, presincope o sincope [1, 5, 3].

L'intolleranza ortostatica è stata osservata fin dalle prime missioni spaziali [5]. Dopo le missioni Apollo, 18 astronauti su 27 mostrarono durante una prova di stress ortostatico frequenze cardiache più elevate e pressioni arteriose inferiori rispetto ai valori precedenti al volo; in alcuni casi il test dovette essere interrotto per la comparsa di sintomi presincopali [5]. Studi successivi hanno confermato un'elevata variabilità individuale, con una prevalenza complessiva riportata intorno al 64% tra gli astronauti esaminati dopo il rientro [3].

La rilevanza del problema non riguarda soltanto il recupero nelle ore successive all'atterraggio. In una missione lunare o marziana, l'equipaggio potrebbe dover uscire dal veicolo, muoversi sulla superficie o affrontare situazioni di emergenza senza assistenza immediata [2]. Capogiri, debolezza o perdita di coscienza potrebbero quindi compromettere attività operative essenziali. Il mantenimento della capacità di tollerare nuovamente la gravità rappresenta perciò uno degli obiettivi principali delle contromisure cardiovascolari e, in particolare, della gravità artificiale [14, 3, 15].

1.4 Stasi venosa giugulare e rischio trombotico

Per molti anni la trombosi non è stata considerata una delle principali conseguenze cardiovascolari del volo spaziale. Gli astronauti sono sottoposti a una rigorosa selezione medica e, per oltre mezzo secolo di missioni, non erano stati riconosciuti episodi tromboembolici durante la permanenza in orbita [16]. Osservazioni più recenti hanno tuttavia mostrato che il *fluid shift* cefalico può modificare significativamente anche la circolazione venosa del collo [5, 3, 6].

Le ecografie eseguite durante missioni di lunga durata hanno mostrato un aumento delle dimensioni delle vene giugulari e una riduzione della velocità del flusso. In uno studio condotto su undici astronauti, l'area media della vena giugulare interna (*internal jugular vein*, IJV) risultava aumentata di circa sette volte rispetto ai valori terrestri di riferimento [17]. In sei partecipanti il flusso nella vena giugulare interna sinistra era diventato molto lento, temporaneamente assente oppure diretto in senso opposto rispetto a quello abituale [17]. La Figura 1.4 riunisce i principali reperti ecografici dello studio, consentendo un confronto diretto tra le condizioni pre-volo, in volo e post-volo.

Questa condizione viene definita stasi venosa [6]. Il termine non indica necessariamente il completo arresto del sangue, ma comprende anche situazioni nelle quali il flusso è tanto rallentato da non garantire un ricambio regolare. La permanenza prolungata del sangue nello stesso tratto vascolare può favorire l'aggregazione delle sue componenti e la formazione di un trombo [16, 6].

La prima trombosi giugulare osservata durante una missione spaziale fu individuata casualmente mediante un'ecografia di ricerca in un'astronauta priva di sintomi [17, 18]. Il coagulo, localizzato nella vena giugulare interna sinistra, venne trattato con farmaci anticoagulanti a bordo e non risultò più presente dopo il rientro [18]. L'episodio ha mostrato che una marcata alterazione del flusso venoso può svilupparsi anche in soggetti sani e senza manifestazioni cliniche evidenti.

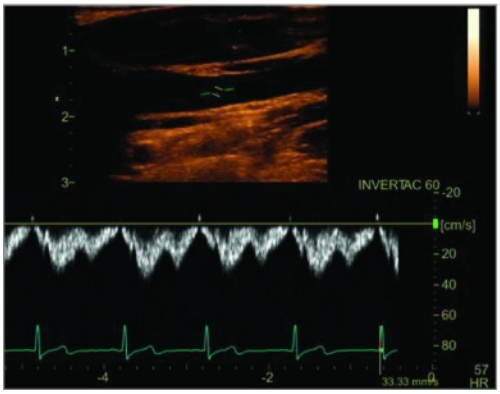
Le evidenze disponibili non indicano che il volo spaziale determini di per sé uno stato generale di maggiore coagulabilità. Il rischio trombotico sembra piuttosto legato alla stasi venosa giugulare, eventualmente favorita da fattori individuali e modificazioni vascolari; la sua reale frequenza resta però incerta a causa del numero limitato di osservazioni disponibili [16, 6].

La diagnosi può inoltre essere complessa, poiché un flusso molto lento o retrogrado può essere difficile da distinguere da una vera occlusione e una trombosi può rimanere asintomatica. Per questo motivo, l'ecografia rappresenta il principale strumento di monitoraggio. Sebbene i casi documentati siano rari, il problema assume particolare rilevanza nelle missioni lontane dalla Terra, dove diagnosi e trattamento sarebbero più difficili [3, 16].

A Internal jugular vein blood flow waveform grades

Crew Member	Grade									
	Preflight			In-flight				Postflight		
	Seated	Supine	HDT	Day 50	Day 50 With LBNP	Day 150	Day 150 With LBNP	Seated	Supine	HDT
1	1	1	2	2	3	4	1	1	3	3
2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	2
3[a]	1	2	2	3	3	3	3	1	2	2
4	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2
5	1	2	1	3	2	2	2	1	2	2
6	1	2	2	3	3	3	NA	1	2	2
7[a]	1	2	2	3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	1	2	2	4	3	2	4	2	2	2
9	1	2	2	3	1	2	1	1	2	2
10	1	2	2	2	1	2	1	1	2	2
11	1	2	2	1	NA	2	NA	1	2	2

B Ultrasound image showing IJV Doppler ultrasound blood flow velocity waveform grade 2



C Ultrasound image showing an IJV thrombus with no Doppler flow signal

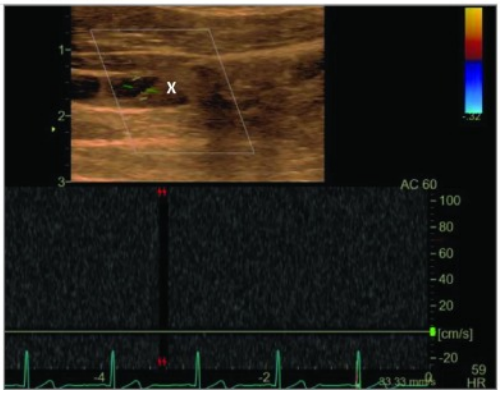


Figura 1.4: Alterazioni del flusso nella vena giugulare interna (IJV) prima, durante e dopo il volo spaziale e immagini ecografiche del trombo osservato durante la missione. Tratta da Marshall-Goebel et al. [17].

Capitolo 2

Analoghi sperimentali e contromisure per il decondizionamento da volo spaziale

2.1 *Head-down tilt bed rest*

La possibilità di studiare direttamente gli effetti della microgravità sull'essere umano è limitata dal numero ridotto di astronauti, dai costi delle missioni e dalle difficoltà operative legate all'esecuzione di esperimenti in volo [1]. Le apparecchiature devono rispettare rigidi vincoli di massa, volume e sicurezza, mentre la raccolta dei dati può essere influenzata dalle attività dell'equipaggio e dalle contromisure svolte contemporaneamente [1, 7]. Per queste ragioni, una parte rilevante delle conoscenze sul decondizionamento fisiologico deriva da modelli sperimentali terrestri, progettati per riprodurre in condizioni controllate alcuni degli effetti dell'assenza di peso [1, 4, 7]. Tra questi, lo *head-down tilt bed rest* (HDTBR) è il più utilizzato.

Il modello prevede che il partecipante rimanga sdraiato su un letto inclinato, con il capo posto leggermente più in basso rispetto ai piedi. L'angolo impiegato più frequentemente è pari a $-6°$, valore sufficiente a favorire lo spostamento dei liquidi verso la parte superiore del corpo senza rendere la posizione eccessivamente difficile da mantenere per periodi prolungati [1, 4, 10]. L'inclinazione genera lungo l'asse longitudinale del corpo una componente dell'accelerazione gravitazionale diretta verso il capo, pari a circa $0{,}1\,g$. Viene quindi riprodotta una configurazione che combina il *fluid shift* cefalico con una marcata riduzione dell'attività fisica e del carico sostenuto dagli arti inferiori [1, 4, 10]. La configurazione sperimentale

descritta è rappresentata schematicamente in Figura 2.1.

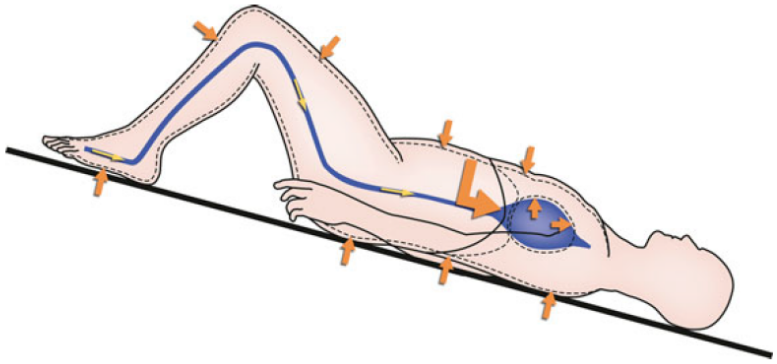


Figura 2.1: Configurazione schematica dello *head-down tilt bed rest*. Le frecce spesse indicano le pressioni dovute alla gravità, mentre le frecce sottili rappresentano lo spostamento dei fluidi verso il cuore. Tratta da Gunga et al. [1].

Nei protocolli più rigorosi, definiti *strict bed rest*, i partecipanti mantengono la posizione inclinata per l'intera durata dello studio e non possono alzarsi né sostenere il peso del corpo sulle gambe [1, 10]. A seconda degli obiettivi sperimentali, l'esposizione può durare pochi giorni, alcune settimane oppure diversi mesi. Le classificazioni più comuni distinguono studi brevi, della durata di circa 5–7 giorni, intermedi, di circa tre settimane, e prolungati, compresi generalmente tra 60 e 90 giorni [2].

Il protocollo comprende solitamente una fase iniziale di raccolta dei valori di riferimento, seguita dal periodo di permanenza a letto e da una fase di recupero, durante la quale vengono osservate le conseguenze della ripresa della posizione eretta e della deambulazione [1, 10]. Nello studio *Artificial Gravity Bed Rest–European Space Agency* (AGBRESA), condotto nel 2019 dal Centro aerospaziale tedesco, *Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt* (DLR), in collaborazione con la *National Aeronautics and Space Administration* (NASA) e l'Agenzia Spaziale Europea (ESA), per esempio, i partecipanti rimasero nella struttura di ricerca per 88 giorni complessivi: 14 giorni furono dedicati alle valutazioni iniziali, 60 giorni allo HDTBR a $-6°$ e 14 giorni alla riabilitazione immediata, seguiti da ulteriori controlli a distanza [19, 20]. Questa organizzazione permette di distinguere le modificazioni sviluppate durante l'immobilità dai tempi e dalle modalità del successivo recupero.

Dal punto di vista cardiovascolare, lo HDTBR riproduce alcuni elementi centrali dell'adattamento alla microgravità già descritti in precedenza, tra cui la redistribuzione dei fluidi verso torace e capo, la progressiva contrazione del volume plasmatico, la ridotta attivazione della pompa muscolare degli arti inferiori e il successivo peggioramento della tolleranza ortostatica [1, 4, 10, 7].

Uno dei principali vantaggi dello HDTBR risiede nella possibilità di studiare contemporaneamente diversi sistemi fisiologici in un ambiente stabile e ripetibile [4, 7]. Rispetto agli esperimenti in volo possono essere impiegate apparecchiature di grandi dimensioni, tecniche avanzate di imaging e procedure invasive, come biopsie e prelievi frequenti. È inoltre possibile controllare alimentazione, attività fisica, sonno e condizioni ambientali, riducendo alcune delle variabili che rendono difficili i confronti tra astronauti e missioni differenti [7].

Il modello presenta tuttavia limiti importanti. I partecipanti rimangono esposti alla gravità terrestre e il corpo continua a essere sostenuto dal materasso, che esercita sui tessuti pressioni assenti durante il libero galleggiamento [1, 10, 7]. Anche il comportamento del torace e della pressione venosa centrale differisce da quello osservato nello spazio: in microgravità la gabbia toracica non è compressa dal proprio peso e la pressione venosa centrale tende a diminuire, mentre durante lo HDTBR il sostegno esercitato sul corpo rimane presente e la pressione venosa può aumentare transitoriamente [1, 10]. Inoltre, anche le caratteristiche dei campioni possono ridurne la rappresentatività: i partecipanti sono spesso giovani, sani e prevalentemente uomini, mentre gli astronauti possono presentare caratteristiche antropometriche e livelli di allenamento differenti e svolgono regolarmente programmi di esercizio durante la missione [4, 10, 7].

Lo *head-down tilt bed rest* deve pertanto essere considerato un analogo selettivo, non una riproduzione completa dell'ambiente spaziale. Il suo valore deriva dalla possibilità di isolare alcuni fattori centrali del decondizionamento, seguirne l'evoluzione nel tempo e valutare in modo controllato l'efficacia delle possibili contromisure [4, 10, 7].

2.2 Studi di immersione: *wet immersion* e *dry immersion*

Accanto allo *head-down tilt bed rest*, gli studi di immersione rappresentano uno dei principali modelli terrestri impiegati per riprodurre alcuni effetti della microgravità. In questo caso, la riduzione del carico corporeo viene ottenuta sfruttando la spinta di galleggiamento e la pressione esercitata dall'acqua. Il corpo è sostenuto in modo diffuso, gli arti inferiori non devono sopportarne il peso e l'attività muscolare necessaria al mantenimento della postura si riduce considerevolmente [1].

Le modalità maggiormente utilizzate sono la *wet immersion* e la *dry immersion*. Nella *wet immersion*, denominata anche *head-out water immersion*, il soggetto viene immerso direttamente nell'acqua fino al collo, mantenendo la testa all'esterno [1, 7]. La temperatura viene regolata su valori prossimi a quella corporea, in modo da limitare le risposte provocate dal freddo o dal caldo e isolare maggiormente gli effetti dell'immersione [2]. Il contatto prolungato con l'acqua comporta tuttavia

difficoltà pratiche e alterazioni cutanee; per questa ragione, tali protocolli durano generalmente poche ore, spesso tra 6 e 12, e vengono utilizzati soprattutto per analizzare le risposte cardiovascolari acute [1, 7]. La configurazione tipica della *wet immersion* è rappresentata schematicamente in Figura 2.2.

Nella *dry immersion*, invece, il partecipante non entra direttamente in contatto con l'acqua. Una membrana elastica e impermeabile riveste la vasca e avvolge il corpo, che rimane sospeso appena sotto la superficie [21]. L'acqua sostiene il soggetto attraverso il tessuto e distribuisce la pressione su gran parte della superficie corporea. La tecnica fu sviluppata negli anni Settanta nell'ambito del programma spaziale sovietico [1]. Il fatto che il soggetto rimanga asciutto rende possibili esposizioni più lunghe rispetto alla *wet immersion*: gli studi possono durare diversi giorni e, storicamente, sono stati realizzati protocolli estesi fino ad alcune settimane [1, 22]. Un esempio della configurazione utilizzata nella *dry immersion* è mostrato in Figura 2.3.

Entrambe le modalità riducono il carico meccanico e l'attivazione muscolare. La pressione esercitata dall'acqua, particolarmente evidente sugli arti inferiori, richiama inoltre una parte dei fluidi verso il torace. Nelle prime fasi dell'esposizione è stato stimato un aumento del volume ematico centrale di circa 700 mL e del volume cardiaco di circa 200 mL, accompagnato da un incremento iniziale della gittata sistolica e della portata cardiaca [1, 7].

L'aumento del volume centrale attiva successivamente le risposte di regolazione dei liquidi che, durante le esposizioni prolungate, contribuiscono alla riduzione del volume plasmatico precedentemente descritta [1]. Il modello permette quindi di riprodurre in tempi relativamente brevi alcuni degli effetti del *fluid shift*, senza dover ripercorrere nuovamente l'intera sequenza fisiologica che conduce all'adattamento cardiovascolare [1, 7].

Con il protrarsi dell'esposizione, soprattutto durante la *dry immersion*, possono manifestarsi una minore efficacia del controllo cardiovascolare e un peggioramento della tolleranza ortostatica al termine dell'immersione. A questi effetti si associano frequentemente perdita di forza muscolare, alterazioni del controllo posturale e modificazioni del metabolismo osseo [22]. Rispetto allo HDTBR, il decondizionamento tende a comparire più rapidamente e, per alcuni parametri, con maggiore intensità [22].

Dal punto di vista operativo, gli studi di immersione richiedono però strutture e procedure dedicate. Devono essere controllate la temperatura e l'igiene dell'acqua, mentre l'alimentazione, le attività quotidiane e l'applicazione degli strumenti di misura risultano più complesse rispetto alla permanenza a letto. La pressione esercitata dall'acqua e il permanere della gravità distinguono comunque l'immersione dalla microgravità reale. Il modello non riproduce inoltre la libertà di movimento tridimensionale, gli stimoli vestibolari e gli altri fattori ambientali propri del volo spaziale [1, 7].

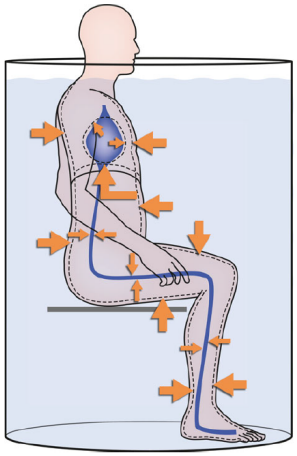


Figura 2.2: Configurazione schematica della *head-out water immersion*. La pressione idrostatica esercitata dall'acqua sulla superficie corporea favorisce la redistribuzione dei fluidi dalla periferia verso la regione centrale. Tratta da Gunga et al. [1].

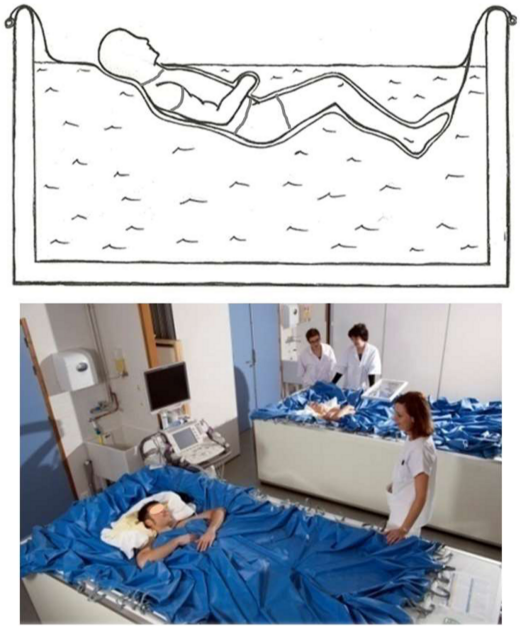


Figura 2.3: Configurazione della *dry immersion*. Il soggetto è sostenuto dall'acqua ma separato da essa mediante un tessuto elastico impermeabile, che consente di mantenere il corpo immerso senza contatto diretto con il liquido. Tratta da Robin et al. [21].

2.3 *Parabolic flight* e studi in gravità parziale

Il volo parabolico occupa una posizione particolare tra i modelli sperimentali della microgravità. Si differenzia dallo *head-down tilt bed rest* e dagli studi di immersione poiché genera per brevi intervalli una reale condizione di caduta libera [1, 7]. Durante questa fase, il velivolo, i passeggeri e gli oggetti presenti al suo interno seguono la stessa traiettoria e non esercitano forze di sostegno reciproche, producendo una condizione di apparente assenza di peso. Il volo parabolico consente quindi di studiare direttamente la risposta umana a rapide variazioni del livello gravitazionale senza ricorrere a una missione spaziale [1, 7].

La manovra si articola in diverse fasi. Partendo dal volo orizzontale, l'aereo aumenta progressivamente la propria inclinazione durante il cosiddetto *pull-up*, nel quale i partecipanti sono sottoposti a un'accelerazione superiore a quella terrestre. Riducendo successivamente la spinta dei motori, il velivolo entra nella fase di caduta libera e segue una traiettoria parabolica. La manovra termina con il *pull-out*, durante il quale l'aereo recupera l'assetto orizzontale e i soggetti sperimentano una seconda breve fase di ipergravità [23]. La Figura 2.4 sintetizza la successione delle diverse fasi della manovra e dei relativi livelli di accelerazione.

La microgravità ottenuta durante ciascuna parabola dura generalmente circa 20–25 secondi [1, 5, 7]. Per raccogliere un numero sufficiente di misure, un singolo volo comprende numerose manovre consecutive, separate da intervalli di volo livellato. Regolando opportunamente la traiettoria è inoltre possibile generare livelli intermedi di accelerazione, corrispondenti a condizioni di gravità parziale [23]. In una recente campagna sperimentale, per esempio, sono state realizzate esposizioni a 0,25 g, 0,50 g, 0,75 g, con una durata compresa approssimativamente tra 30 e 50 secondi per parabola [23].

La breve durata rende questo modello particolarmente adatto allo studio delle risposte fisiologiche acute alla variazione del livello gravitazionale, prima che intervengano gli adattamenti più lenti. Durante le parabole possono essere misurate variazioni del riempimento e delle dimensioni cardiache, della frequenza cardiaca, della distribuzione del sangue e del controllo esercitato dal sistema nervoso autonomo [1, 7]. La rapidità con cui tali parametri si modificano mostra che il sistema cardiovascolare risponde quasi immediatamente alla scomparsa o alla riduzione del gradiente gravitazionale [1, 5, 7].

Il volo parabolico permette inoltre di analizzare fenomeni che gli analoghi statici riproducono soltanto in parte. Durante lo HDTBR e l'immersione, infatti, la gravità continua ad agire e il corpo rimane sostenuto rispettivamente dal letto o dall'acqua [1, 7, 16]. Nella fase di caduta libera viene invece meno anche il peso dei tessuti che normalmente circondano e comprimono i vasi sanguigni. Questa caratteristica consente di studiare in modo più realistico le variazioni acute della pressione, della distensione vascolare e del flusso nei distretti venosi centrali e nel collo [5, 16].

Il modello presenta tuttavia limiti rilevanti. Ogni fase di microgravità o gravità parziale è preceduta e seguita dalle fasi di ipergravità del *pull-up* e del *pull-out* [23]. Le variazioni osservate possono quindi risentire della manovra precedente e non dipendere esclusivamente dal livello di accelerazione raggiunto durante la parabola. Anche vibrazioni, turbolenza e movimenti dell'aereo possono interferire con la raccolta dei dati, soprattutto negli studi dedicati all'equilibrio, alla locomozione e al controllo motorio [23].

I pochi secondi disponibili richiedono inoltre protocolli accuratamente preparati [1, 7]. Gli strumenti devono essere leggeri, fissati in sicurezza e capaci di acquisire rapidamente i dati, mentre le attività sperimentali devono essere completate entro la durata della parabola. Questi vincoli limitano la complessità delle procedure, ma rendono i voli particolarmente utili anche per verificare apparecchiature, tecniche di misura e protocolli destinati a successive sperimentazioni nello spazio [1].

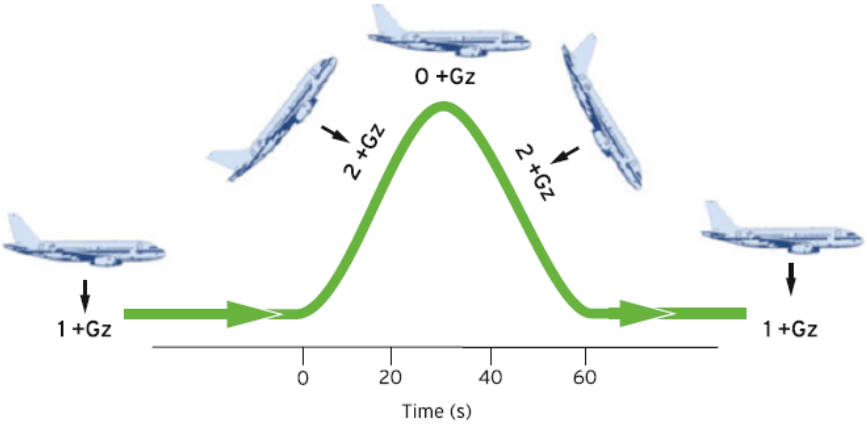


Figura 2.4: Traiettoria schematica di una parabola di volo utilizzata per ottenere un breve intervallo di apparente assenza di peso. Le fasi di ingresso e uscita dalla parabola sono caratterizzate da un incremento dell'accelerazione, mentre in prossimità dell'apice il velivolo e i suoi occupanti si trovano in caduta libera. Tratta da Gunga et al. [1].

2.4 Contromisure non gravitazionali per il decondizionamento da microgravità

I modelli sperimentali descritti nei paragrafi precedenti permettono di studiare alcuni dei principali effetti della microgravità in condizioni controllate. Le contromisure cercano invece di limitarne lo sviluppo durante la missione. Tra quelle attualmente impiegate nel volo spaziale, l'esercizio fisico rappresenta uno dei principali strumenti

per contrastare il decondizionamento. A bordo della Stazione Spaziale Internazionale il programma di esercizio combina attività aerobica, svolta principalmente mediante cicloergometro e tapis roulant, ed esercizio resistivo mediante dispositivi che consentono di applicare carichi anche in assenza di peso [4, 10]. L'attività aerobica contribuisce soprattutto al mantenimento della capacità cardiovascolare e della capacità di esercizio, mentre quella resistiva è rivolta prevalentemente alla conservazione della forza muscolare e del carico sull'apparato muscolo-scheletrico [4, 10].

Pur rappresentando una componente fondamentale delle contromisure attualmente utilizzate, l'esercizio non riproduce il gradiente idrostatico testa-piedi né la redistribuzione dei fluidi determinata dalla gravità terrestre [4, 10]. Costituisce quindi il principale riferimento operativo rispetto al quale valutare il possibile vantaggio di strategie capaci di agire più direttamente sulla distribuzione del sangue e, successivamente, della gravità artificiale.

Tra le strategie non gravitazionali rivolte a specifiche componenti del decondizionamento, la *Lower Body Negative Pressure* (LBNP) e il *Blood Flow Restriction Training* (BFRT) agiscono entrambe sulla circolazione degli arti, ma attraverso principi e finalità differenti: la prima mira principalmente a riprodurre uno stimolo circolatorio simile a quello associato alla postura eretta, mentre il secondo è rivolto soprattutto ad aumentare lo stimolo muscolare durante l'esercizio con carichi relativamente ridotti [24, 8].

2.4.1 *Lower Body Negative Pressure* (LBNP)

La *Lower Body Negative Pressure* prevede l'inserimento della parte inferiore del corpo in una camera rigida, sigillata generalmente all'altezza della vita e collegata a una pompa. La riduzione della pressione all'interno della camera favorisce la dilatazione dei vasi di gambe e addome e richiama una parte del sangue dalla regione toracica verso gli arti inferiori, riproducendo alcuni aspetti della redistribuzione dei fluidi che si verifica in posizione eretta sulla Terra [24].

La tecnica è stata utilizzata sia negli analoghi terrestri sia durante il volo spaziale. Applicazioni sperimentali risalgono già alle missioni Skylab, mentre nel programma spaziale sovietico e russo è stato impiegato il dispositivo Chibis, che applica una pressione negativa alla parte inferiore del corpo soprattutto in preparazione al rientro ed è mostrato in Figura 2.5 [4, 24].

La LBNP può essere applicata con il soggetto passivo oppure essere associata all'attività fisica. In quest'ultimo caso, un tapis roulant può essere integrato con la camera, combinando lo spostamento del sangue verso gli arti inferiori con l'azione della pompa muscolare e con lo stimolo metabolico e meccanico dell'esercizio. In questo modo vengono coinvolti contemporaneamente il sistema cardiovascolare e

quello muscolo-scheletrico, pur senza ricreare una vera condizione gravitazionale [4].

2.4.2 *Blood Flow Restriction Training* (BFRT)

Il *Blood Flow Restriction Training* utilizza manicotti pneumatici o fasce applicati nella parte prossimale degli arti. La compressione viene regolata in modo da ostacolare soprattutto il ritorno venoso e ridurre parzialmente l'afflusso arterioso, senza interrompere completamente la circolazione. Durante l'esercizio si crea così localmente una condizione di minore disponibilità di ossigeno e maggiore accumulo di metaboliti, che consente di ottenere uno stimolo muscolare significativo anche utilizzando carichi relativamente bassi [8].

Il BFRT può essere associato sia a esercizi resistivi sia ad attività aerobiche, come camminata, corsa o ciclismo. L'interesse in ambito spaziale deriva soprattutto dalla possibilità di aumentare l'intensità dello stimolo muscolare senza ricorrere a carichi elevati o ad apparecchiature particolarmente ingombranti [8].

La pressione applicata deve tuttavia essere regolata individualmente, poiché il grado di restrizione dipende da fattori quali larghezza del manicotto, circonferenza dell'arto e caratteristiche dei tessuti. Un valore identico può quindi produrre effetti differenti tra soggetti diversi, rendendo necessario evitare pressioni eccessive o l'occlusione completa della circolazione [8].

L'esercizio convenzionale, la LBNP e il BFRT intervengono quindi su componenti differenti del decondizionamento e nessuna di queste strategie riproduce direttamente l'insieme degli stimoli determinati dalla gravità terrestre. I risultati e i limiti delle contromisure considerate vengono discussi nel paragrafo successivo.

2.5 Sintesi critica dei risultati e limiti delle contromisure convenzionali

Le evidenze disponibili mostrano una diversa maturità delle due strategie. La LBNP dispone di una maggiore esperienza come contromisura cardiovascolare, mentre per il BFRT i risultati più consolidati riguardano soprattutto il mantenimento della massa e della funzione muscolare; il suo ruolo nel prevenire il decondizionamento cardiovascolare in microgravità rimane ancora poco documentato [1, 8].

Nel caso della LBNP, l'applicazione passiva non è risultata sufficiente a prevenire completamente l'intolleranza ortostatica, mentre risultati più favorevoli sono emersi quando la tecnica è stata associata all'esercizio [1, 4]. Nel protocollo *Women International Space Simulation for Exploration* (WISE) di 60 giorni, l'esercizio su tapis roulant in LBNP ha contribuito a preservare il volume plasmatico, la capacità di esercizio, la funzione muscolare e, almeno in parte, la tolleranza ortostatica [4].

Questi risultati suggeriscono quindi che la semplice redistribuzione dei fluidi possa essere meno efficace rispetto a un approccio che associa lo stimolo circolatorio all'attività fisica.

Un ulteriore risultato riguarda gli effetti del *fluid shift* nella regione del capo e del collo. Nello studio di Whittle et al. (2025), condotto su 24 partecipanti, l'aumento progressivo della pressione negativa fino a -50 mmHg ha ridotto l'area e la pressione della vena giugulare interna e migliorato alcune caratteristiche del flusso venoso. L'effetto non è stato però uniforme su tutti i parametri analizzati, poiché la pressione di perfusione oculare non ha mostrato variazioni significative. La LBNP sembra quindi agire in modo selettivo su alcune conseguenze del *fluid shift* e, trattandosi di uno studio acuto condotto a Terra, la sua efficacia durante esposizioni prolungate alla microgravità resta da confermare [24].

Per il BFRT, le evidenze mostrano benefici soprattutto sul mantenimento della massa e della forza muscolare, con possibili effetti positivi anche sulla capacità aerobica. Tuttavia, questi risultati derivano principalmente da studi terrestri e non dimostrano ancora un'efficacia specifica nel prevenire il decondizionamento cardiovascolare in microgravità [8]. Le principali modalità di impiego del BFRT considerate in ambito spaziale sono sintetizzate in Figura 2.6.

Anche la sicurezza richiede attenzione. Nei protocolli standardizzati il BFRT presenta generalmente una bassa frequenza di eventi gravi, ma può provocare dolore, affaticamento, capogiri, intorpidimento e piccoli sanguinamenti sottocutanei; sono stati inoltre considerati possibili rischi muscolari e trombotici. Quest'ultimo aspetto assume particolare rilevanza nel volo spaziale, dove il flusso venoso è già modificato dalla microgravità [8].

In conclusione, LBNP e BFRT rappresentano contromisure selettive, poiché nessuna delle due ristabilisce contemporaneamente il gradiente pressorio e il carico meccanico presenti sulla Terra. Da questo limite nasce l'interesse per la gravità artificiale, che mira a reintrodurre direttamente un'accelerazione lungo l'asse corporeo [4].



Figura 2.5: Applicazione della *Lower Body Negative Pressure* mediante dispositivo Chibis durante un protocollo sperimentale. Foto: NASA Human Research Program; il principio e l'impiego della LBNP e del dispositivo Chibis sono descritti in Hargens et al. e Whittle et al. [4, 24].

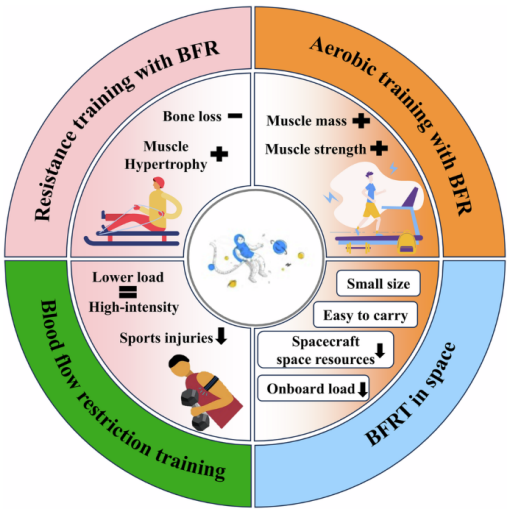


Figura 2.6: Sintesi delle possibili applicazioni del *Blood Flow Restriction Training* (BFRT) come contromisura in ambito spaziale, con particolare riferimento all'esercizio resistivo e aerobico a carichi ridotti e ai potenziali vantaggi operativi associati all'impiego di apparecchiature compatte. Tratta da Hu et al. [8].

Capitolo 3

Gravità artificiale: principi, tecnologie e razionale fisiologico

3.1 Definizione di gravità artificiale

Nel contesto della fisiologia e dell'ingegneria spaziale, con il termine "gravità artificiale" (*Artificial Gravity*, AG) si indica la generazione controllata di un'accelerazione capace di produrre sull'organismo, sui fluidi corporei e sugli oggetti un carico meccanico analogo a quello associato alla gravità [25, 26]. L'espressione non implica quindi la creazione di un vero campo gravitazionale attraverso l'attrazione tra masse, ma descrive un equivalente funzionale ottenuto accelerando il sistema nel quale si trova l'occupante [25, 26].

In linea teorica, la gravità artificiale può essere prodotta mediante un'accelerazione lineare continua del veicolo oppure attraverso la rotazione controllata dell'intero veicolo spaziale o di una sua parte. Nel primo caso, un'accelerazione costante farebbe percepire agli occupanti una forza apparente diretta in verso opposto a quello dell'accelerazione: mantenendo, per esempio, un'accelerazione pari a circa $1\,g$, il pavimento del veicolo eserciterebbe sul corpo un carico paragonabile a quello sperimentato sulla superficie terrestre [25]. Questa soluzione richiederebbe però di mantenere una spinta continua per periodi prolungati, con notevoli esigenze energetiche e propulsive; per questo motivo, le configurazioni basate sulla rotazione sono generalmente considerate più realistiche per la produzione prolungata di gravità artificiale [25, 26, 15].

In un ambiente rotante, l'occupante viene mantenuto a contatto con la superficie situata più lontano dall'asse di rotazione, che esercita sul corpo una forza di reazione

percepita come peso [25, 26, 15]. La rotazione può quindi reintrodurre alcuni degli stimoli meccanici e idrostatici normalmente presenti sulla superficie terrestre [25, 27]. L'analogia con la gravità planetaria non è tuttavia completa: l'intensità e la direzione dell'accelerazione dipendono dalla geometria del sistema e dalla posizione rispetto all'asse di rotazione. Proprio questa dipendenza rende però la gravità artificiale uno stimolo modulabile, il cui livello può essere regolato variando i parametri del sistema [25, 26, 15].

Non è quindi necessario riprodurre esattamente l'accelerazione terrestre di $1\,g$: possono essere generati livelli inferiori, analoghi a condizioni di gravità parziale, oppure superiori a $1\,g$, in funzione degli obiettivi fisiologici e operativi della missione. Soluzioni rotanti capaci di produrre livelli di gravità parziale sono state proposte anche come possibile alternativa alla permanenza continuativa in microgravità durante i trasferimenti interplanetari [26, 23, 15].

Dal punto di vista biomedico, l'AG è stata proposta come una potenziale contromisura integrata e multisistemica [25, 28]. A differenza degli interventi rivolti prevalentemente a una singola conseguenza del decondizionamento, essa applica un unico stimolo fisico potenzialmente rilevante per i sistemi cardiovascolare, muscolo-scheletrico e sensorimotorio. Questa caratteristica ne costituisce il principale razionale teorico, ma non implica che la sua efficacia sia completa o già dimostrata per tutti i sistemi fisiologici [25, 26, 28].

3.2 Principi fisici della AG mediante rotazione

La generazione di gravità artificiale mediante rotazione si basa sul moto circolare di un corpo attorno a un asse [25, 26]. Affinché un occupante rimanga solidale con una struttura rotante, la sua traiettoria deve essere continuamente deviata verso l'asse di rotazione. Nel riferimento inerziale, tale deviazione è prodotta dalla forza normale esercitata dalla superficie del veicolo sul corpo dell'occupante e determina un'accelerazione centripeta, diretta radialmente verso il centro di rotazione [25, 14]. Il suo modulo è espresso dalla relazione [25]:

$$a_c = \omega^2 r = \frac{v_t^2}{r} \tag{3.1}$$

dove:

- a_c è l'accelerazione centripeta, espressa in $\mathrm{m/s^2}$;
- ω è la velocità angolare, espressa in rad/s;
- r è la distanza del punto considerato dall'asse di rotazione, espressa in metri;
- v_t è la velocità tangenziale del punto, espressa in m/s.

Dal punto di vista di un osservatore solidale con la struttura rotante, il sistema costituisce invece un riferimento non inerziale. In tale riferimento viene introdotta una forza centrifuga apparente, diretta radialmente verso l'esterno, che bilancia la forza normale esercitata dalla struttura sull'occupante fermo rispetto all'habitat [25, 14]. La sensazione di peso deriva quindi dalla reazione della superficie di appoggio sul corpo, analogamente a quanto avviene sulla superficie di un pianeta. Il "pavimento" deve pertanto essere collocato nella zona della struttura più lontana dall'asse di rotazione: allontanarsi dall'asse equivale localmente a spostarsi verso il "basso", mentre avvicinarsi all'asse corrisponde a muoversi verso l'"alto" [25, 26]. La Figura 3.1 visualizza il confronto tra le due condizioni e il ruolo dei parametri geometrici e cinematici che caratterizzano il sistema rotante.

La velocità angolare può essere espressa anche attraverso il numero di rotazioni compiute nell'unità di tempo. Indicando con n la velocità di rotazione in giri al minuto (*revolutions per minute*, rpm), vale la relazione [25]:

$$\omega = \frac{2\pi n}{60} \tag{3.2}$$

Sostituendo tale espressione nella relazione dell'accelerazione centripeta si ottiene:

$$a_c = \left(\frac{2\pi n}{60}\right)^2 r \tag{3.3}$$

Il livello locale di gravità artificiale viene generalmente espresso come rapporto tra l'accelerazione centripeta e l'accelerazione gravitazionale terrestre standard, $g_0 = 9{,}81\,\mathrm{m/s^2}$, pari a circa $1\,g$ [14, 25]:

$$G(r) = \frac{a_c}{g_0} = \frac{\omega^2 r}{g_0} = \frac{1}{g_0}\left(\frac{2\pi n}{60}\right)^2 r \tag{3.4}$$

Il valore $G(r) = 1$ indica quindi un'accelerazione equivalente a $1\,g$, mentre valori inferiori o superiori rappresentano rispettivamente condizioni di gravità parziale o di ipergravità [14, 25]. La massa del corpo non compare nella relazione: oggetti posti alla stessa distanza dall'asse e solidali con la struttura sono sottoposti alla stessa accelerazione, mentre la forza esercitata su ciascuno di essi rimane proporzionale alla massa [25].

Le equazioni mostrano che l'accelerazione generata dipende linearmente dal raggio e quadraticamente dalla velocità angolare. Uno stesso livello di gravità artificiale può quindi essere ottenuto mediante differenti combinazioni dei due parametri [25, 26]. La velocità di rotazione e la distanza dall'asse rappresentano pertanto grandezze strettamente interdipendenti, dalle quali derivano sia la configurazione del veicolo sia le caratteristiche dell'ambiente percepito dagli occupanti [25, 26].

A differenza del campo gravitazionale terrestre, che può essere considerato pressoché uniforme lungo l'altezza del corpo umano, l'accelerazione rotazionale è una grandezza locale: si annulla in corrispondenza dell'asse e aumenta con la distanza da esso. In una centrifuga di raggio limitato, testa, cuore e piedi si trovano quindi a distanze differenti dall'asse e sono sottoposti a diversi livelli di accelerazione. Questa proprietà è all'origine del gradiente caratteristico dei sistemi rotanti, che sarà approfondito successivamente [25, 26].

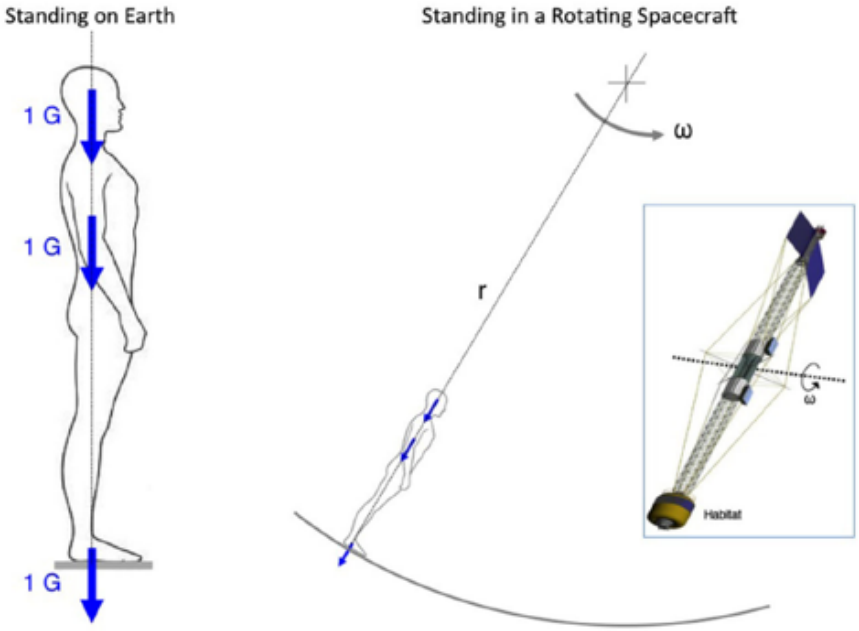


Figura 3.1: Confronto schematico tra la condizione di un soggetto in posizione eretta sulla Terra e quella di un occupante all'interno di un veicolo spaziale rotante. Nel sistema rotante, l'accelerazione apparente dipende dalla velocità angolare ω e dalla distanza r dall'asse di rotazione; nell'esempio illustrato, una velocità di 4 rpm e un raggio di 56 m permettono di ottenere circa 1 g nell'habitat. Tratta da Clément et al. [25].

3.3 Paradigmi di implementazione

Il principio della gravità artificiale mediante rotazione può essere applicato a scale molto diverse, dal dispositivo destinato a un singolo membro dell'equipaggio fino alla rotazione dell'intero habitat spaziale. Le configurazioni proposte possono essere distinte principalmente in base a due criteri: l'estensione della parte rotante e la durata dell'esposizione. La rotazione può infatti interessare soltanto il soggetto e

l'apparecchiatura utilizzata per la centrifugazione, oppure coinvolgere uno o più moduli abitativi; allo stesso modo, l'accelerazione può essere applicata attraverso sessioni programmate e intermittenti oppure mantenuta per periodi prolungati come caratteristica dell'ambiente di bordo [25, 26, 4, 29, 15].

Queste differenze non riguardano soltanto le dimensioni del sistema, ma determinano anche il ruolo che la gravità artificiale assume all'interno della missione. Nei dispositivi più compatti, l'AG costituisce una contromisura utilizzata per periodi limitati e integrata con una vita di bordo che continua a svolgersi prevalentemente in microgravità. Nei sistemi di maggiori dimensioni, invece, essa può diventare una caratteristica stabile dell'ambiente abitativo, modificando direttamente le condizioni nelle quali l'equipaggio svolge le proprie attività quotidiane. La scelta tra queste soluzioni implica quindi un compromesso tra semplicità di integrazione, durata dello stimolo gravitazionale e porzione del veicolo sottoposta alla rotazione [25, 29, 15].

La soluzione più compatta è rappresentata dalla centrifugazione umana a braccio corto, nella quale un singolo individuo viene sottoposto a sessioni di accelerazione mentre il resto del veicolo permane in microgravità [25, 4]. All'estremo opposto si collocano i sistemi a grande raggio e gli habitat rotanti, concepiti per estendere l'ambiente gravito-inerziale a una parte significativa degli spazi e delle attività dell'equipaggio [29, 15]. Tra questi due estremi sono state inoltre proposte configurazioni intermedie, come moduli rotanti inseriti in un veicolo non rotante, anelli abitativi collegati a un mozzo centrale e sistemi costituiti da due masse connesse mediante strutture rigide o cavi [26, 14, 15].

3.3.1 Centrifugazione a braccio corto (SAHC)

La centrifugazione umana a braccio corto (SAHC) utilizza una *short-arm human centrifuge* con raggio tipicamente dell'ordine di pochi metri, dimensionata per risultare compatibile con gli spazi disponibili all'interno o in prossimità di un veicolo spaziale. Il soggetto viene normalmente collocato in posizione supina, con la testa prossima all'asse di rotazione e i piedi orientati verso l'esterno [25, 14, 27]. In questa configurazione, l'accelerazione viene applicata prevalentemente lungo l'asse longitudinale testa-piedi, indicato convenzionalmente come direzione $+G_z$ [25, 27]. L'esposizione può essere modulata intervenendo sulla velocità di rotazione, sulla durata della sessione e sul livello di accelerazione raggiunto nei diversi distretti corporei [25, 22, 4].

La centrifugazione può inoltre essere effettuata in maniera passiva oppure integrata con l'attività fisica. Sono stati proposti sistemi nei quali il soggetto pedala per contribuire alla rotazione, nonché configurazioni dotate di cicloergometri o dispositivi per esercizi resistivi, squat e vibrazioni meccaniche. Queste soluzioni permettono di combinare il carico inerziale con la contrazione muscolare [26, 4, 28].

I principali vantaggi tecnologici della SAHC sono rappresentati dalla relativa compattezza e dalla possibilità di attivare o arrestare il sistema secondo necessità [25, 4]. La configurazione permette inoltre di conservare ambienti in microgravità per le attività scientifiche e operative e di interrompere rapidamente l'esposizione in caso di malessere. Per tali ragioni, la centrifugazione a corto raggio risulta maggiormente compatibile con le dimensioni delle architetture spaziali convenzionali rispetto alle strutture rotanti di grande diametro [25, 4, 29].

La riduzione del raggio comporta tuttavia alcuni compromessi. Per produrre livelli di accelerazione significativi sono necessarie velocità angolari relativamente elevate e si sviluppa una marcata variazione del carico tra testa, cuore e piedi. Il dispositivo richiede inoltre sistemi di contenimento del soggetto, controllo dinamico e bilanciamento delle masse rotanti [25, 26, 29].

Un esempio delle difficoltà connesse all'integrazione della centrifugazione in un veicolo esistente è rappresentato dal progetto *Artificial Gravity with Ergometric Exercise* (AGREE) [26]. Il dispositivo, selezionato nel 2009 per un possibile impiego sulla Stazione Spaziale Internazionale, avrebbe combinato una centrifuga a corto raggio con un cicloergometro [26]. La configurazione prevista per il progetto AGREE è illustrata in Figura 3.2. Il progetto fu cancellato nel 2013 dopo che le analisi strutturali indicarono che i carichi vibratori generati avrebbero potuto compromettere i nodi dell'ISS [26]. Il caso dimostra come la fattibilità di un dispositivo dipenda fortemente dalla sua compatibilità dinamica e strutturale con il veicolo ospitante.

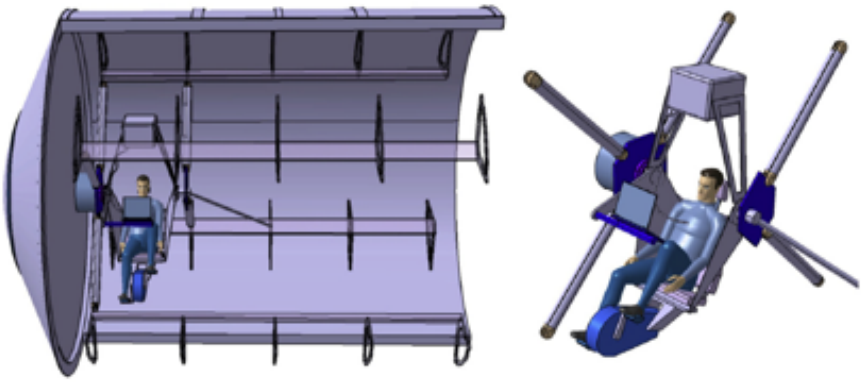


Figura 3.2: Schema del progetto AGREE, nel quale una centrifuga umana a corto raggio con cicloergometro avrebbe dovuto essere installata all'interno del Multi-Purpose Logistics Module della Stazione Spaziale Internazionale. Una velocità di rotazione di circa 30 rpm avrebbe prodotto un'accelerazione di circa 1 g a livello dei piedi del soggetto. Tratta da Clément et al. [26].

3.3.2 Sistemi a braccio lungo e habitat rotanti

I sistemi a braccio lungo e gli habitat rotanti perseguono un obiettivo differente rispetto alla SAHC: creare un ambiente nel quale una parte significativa della vita di bordo si svolga sotto l'azione di un'accelerazione artificiale. In queste configurazioni il raggio può raggiungere decine o centinaia di metri e, come affermato in precedenza, la rotazione può interessare l'intero veicolo, uno o più moduli abitativi oppure una struttura periferica collegata a una sezione centrale [25, 26, 14, 15].

Sono state proposte tre configurazioni principali. La prima prevede la rotazione dell'intero veicolo attorno al proprio centro di massa [26, 14]. La seconda utilizza due masse, per esempio un habitat e un modulo propulsivo o una contromassa, poste alle estremità di una struttura rigida o di un cavo e fatte ruotare attorno al baricentro. La terza prevede un anello o un modulo abitativo rotante collegato a un mozzo centrale non rotante [26, 15]. In quest'ultima soluzione, il centro potrebbe essere utilizzato per l'attracco, il trasferimento dei veicoli e le attività che richiedono condizioni di microgravità, mentre la parte periferica fornirebbe gravità artificiale agli spazi abitativi. La separazione tra una zona centrale non rotante e una parte esterna rotante permetterebbe quindi di mantenere all'interno dello stesso veicolo ambienti caratterizzati da differenti livelli di accelerazione [15].

L'aumento del raggio consente di ottenere un determinato livello di gravità artificiale con velocità angolari inferiori rispetto a quelle richieste da una SAHC. Ne deriva una distribuzione più uniforme dell'accelerazione lungo il corpo [14, 29]. Nei sistemi di grandi dimensioni anche la testa si trova sufficientemente lontana dall'asse da essere sottoposta a un'accelerazione più vicina a quella applicata alle regioni inferiori del corpo [14, 29].

Tuttavia, la realizzazione di grandi strutture rotanti introduce vincoli dinamici e operativi più complessi rispetto a quelli di un veicolo non rotante. Il bilanciamento delle masse deve essere mantenuto durante l'intera missione, poiché lo spostamento dell'equipaggio, il consumo di propellente o la redistribuzione dei materiali possono modificare la posizione del centro di massa e generare squilibri durante la rotazione. Tali variazioni possono tradursi in vibrazioni e carichi indesiderati sulla struttura, rendendo necessario un sistema di controllo capace di mantenere stabile l'assetto e la velocità di rotazione [26, 14, 15].

Anche le fasi di avviamento e arresto devono essere considerate parte integrante del progetto. Portare progressivamente la struttura alla velocità di regime significa trasferirle momento angolare e sollecitare meccanicamente i diversi elementi del veicolo; allo stesso modo, un eventuale arresto della rotazione deve poter avvenire in condizioni controllate. Inoltre, alcuni sistemi essenziali dovrebbero continuare a funzionare anche qualora il veicolo si trovasse temporaneamente in condizioni di microgravità durante una fase di arresto o manutenzione [15].

Nei veicoli composti da una parte rotante e da una centrale non rotante si

aggiunge il problema dell'interfaccia tra le due sezioni. Il passaggio dell'equipaggio deve essere compatibile con il moto relativo delle strutture, così come devono essere garantiti il trasferimento di energia, dati e fluidi e l'accesso alle diverse zone per manutenzione o emergenza.

Le configurazioni basate su cavi permettono invece di ottenere grandi distanze tra le masse senza ricorrere a una struttura rigida di pari lunghezza, riducendo potenzialmente la massa strutturale. Questo vantaggio introduce però ulteriori criticità: il cavo deve essere dispiegato e mantenuto in tensione in modo controllato, mentre eventuali oscillazioni o variazioni nella distribuzione delle masse possono influenzare la stabilità dell'intero sistema. Diventano quindi essenziali il controllo dinamico, l'affidabilità del collegamento e la possibilità di gestire eventuali guasti senza compromettere la sicurezza dell'equipaggio [14, 15].

In ogni caso, nessun habitat rotante di grande raggio destinato alla permanenza umana è stato finora impiegato operativamente. Le conoscenze disponibili derivano quindi prevalentemente da studi teorici, simulazioni e sperimentazioni condotte con centrifughe terrestri di dimensioni inferiori [14, 29]. I sistemi a grande raggio costituiscono una possibile soluzione per architetture future, mentre la SAHC rappresenta un'opzione più compatibile con i veicoli di dimensioni limitate [26, 29, 15].

Nel complesso, le principali differenze tra SAHC e sistemi a grande raggio emerse nei paragrafi precedenti sono riassunte in Tabella 3.1.

Tabella 3.1: Confronto sintetico tra centrifugazione umana a braccio corto (SAHC) e sistemi rotanti a grande raggio. Elaborazione dell'autrice sulla base delle caratteristiche discusse in Clément et al. [25, 26], van Loon et al. [15] e Goswami et al. [2].

Caratteristica	**SAHC**	**Sistemi a grande raggio**
Parte posta in rotazione	Singolo soggetto e dispositivo	Intero veicolo o modulo abitativo
Modalità di esposizione	Prevalentemente intermittente	Prolungata o continua
Raggio caratteristico	Pochi metri	Decine o centinaia di metri
Velocità di rotazione richiesta	Relativamente elevata	Inferiore a parità di accelerazione
Uniformità lungo il corpo	Ridotta	Maggiore
Ambiente esterno al sistema	Rimane in microgravità	Dipende dalla configurazione
Integrazione con esercizio	Diretta e programmabile	Possibile nelle normali attività
Complessità del veicolo	Moderata e localizzata	Elevata e distribuita
Maturità tecnologica	Ampia sperimentazione terrestre	Prevalentemente concettuale

3.4 Gradiente gravitazionale, Coriolis e limiti fisiologici

Come anticipato, in ambiente rotante, il livello di accelerazione varia con la distanza dall'asse e i movimenti compiuti all'interno della struttura determinano la comparsa di forze apparenti caratteristiche dei sistemi rotanti. Raggio e velocità angolare influenzano quindi non soltanto l'intensità della gravità artificiale, ma anche l'uniformità del carico lungo il corpo e le condizioni percepite dall'occupante [25, 14, 15].

Come mostrato nel paragrafo 3.2, l'accelerazione centrifuga apparente aumenta linearmente con la distanza dall'asse di rotazione [25, 14]:

$$a_c = \omega^2 r \tag{3.5}$$

In un soggetto disposto radialmente, testa, cuore e piedi si trovano a raggi differenti e sono pertanto sottoposti a diversi livelli di accelerazione [14, 27]. Se r_H e r_F rappresentano rispettivamente la distanza della testa e dei piedi dall'asse, si ottiene:

$$a_H = \omega^2 r_H, \qquad a_F = \omega^2 r_F \tag{3.6}$$

Il gradiente relativo rispetto all'accelerazione presente ai piedi può essere espresso come [25, 14]:

$$\Gamma = \frac{a_F - a_H}{a_F} = 1 - \frac{r_H}{r_F} \tag{3.7}$$

Pertanto, nelle centrifughe a braccio corto, la ridotta distanza dall'asse determina un gradiente di accelerazione marcato lungo il corpo: gli arti inferiori possono essere sottoposti a livelli sensibilmente superiori rispetto a quelli presenti a livello cardiaco e vestibolare [25, 14, 27]. Nei sistemi di grande raggio, invece, la distribuzione del carico risulta molto più uniforme [14, 15]. Come mostrato in Figura 3.3, Goswami et al. confrontano una centrifuga di 2 m con un sistema di 100 m, entrambi regolati per produrre la gravità marziana a livello cardiaco, evidenziando come l'aumento del raggio riduca notevolmente la differenza di accelerazione tra testa, cuore e piedi [14].

Questa diversa distribuzione dell'accelerazione si riflette anche sui fluidi corporei e quindi sulle pressioni che si sviluppano lungo il corpo [27]. In un sistema rotante, la differenza di pressione tra due punti posti a distanze r_1 e r_2 dall'asse di rotazione è data da:

$$\Delta P = \int_{r_1}^{r_2} \rho\omega^2 r \, dr = \frac{1}{2}\rho\omega^2 \left(r_2^2 - r_1^2\right) \tag{3.8}$$

dove ρ rappresenta la densità del fluido. A differenza di quanto avviene sulla Terra, in un sistema rotante l'accelerazione non è costante lungo il corpo, ma aumenta allontanandosi dall'asse [25, 14]. Di conseguenza, anche la distribuzione delle pressioni tra capo, torace e arti inferiori dipende dalla posizione rispetto all'asse e dalle dimensioni della struttura [27].

Il raggio assume quindi un ruolo importante non soltanto nel determinare il gradiente di accelerazione e di pressione lungo il corpo, ma anche nel definire la velocità di rotazione necessaria per ottenere un determinato livello di gravità artificiale [25, 14, 15]. A parità di accelerazione, infatti, un raggio maggiore permette di utilizzare una velocità angolare più bassa, mentre sistemi più compatti richiedono velocità di rotazione più elevate [25, 15]. Alcune combinazioni esemplificative di livello di gravità, velocità di rotazione e raggio necessario sono riportate in Tabella 3.2. Ricavando il raggio dalla relazione dell'accelerazione centripeta si ottiene:

$$r = \frac{G g_0}{\left(\frac{2\pi n}{60}\right)^2} \tag{3.9}$$

dove G indica il livello di accelerazione espresso in multipli di g e n la velocità di rotazione in rpm [25, 15].

Tabella 3.2: I valori mostrano come, a parità di accelerazione, l'aumento della velocità di rotazione consenta di ridurre significativamente il raggio del sistema. Elaborazione sulla base di Clément et al. [25] e van Loon et al. [15].

Livello di gravità	**Velocità di rotazione**	**Raggio necessario**
1,00 g – *Terra*	2 rpm	circa 224–225 m
1,00 g – *Terra*	4 rpm	circa 56 m
0,38 g – *Marte*	2 rpm	circa 85 m
0,38 g – *Marte*	4 rpm	circa 21 m
0,16 g – *Luna*	2 rpm	circa 36 m

I valori mostrano il compromesso progettuale tra dimensioni e velocità. Un raggio di circa 225 m consente di produrre 1 g a 2 rpm, mentre aumentando la velocità a 4 rpm il raggio necessario si riduce a circa 56 m [25, 15].

Oltre al gradiente, un secondo elemento caratteristico degli ambienti rotanti è rappresentato dall'accelerazione di Coriolis [25, 15]. Nel riferimento solidale con la struttura, essa compare quando un corpo si muove rispetto all'habitat ed è espressa da [25]:

$$\mathbf{a}_C = -2\boldsymbol{\omega} \times \mathbf{v}_{\text{rel}} \tag{3.10}$$

dove $\boldsymbol{\omega}$ è il vettore velocità angolare della struttura e $\mathbf{v}_{\text{rel}}$ la velocità del corpo rispetto al riferimento rotante. Il suo modulo è:

$$a_C = 2\omega v_{\text{rel}} \sin\theta \tag{3.11}$$

con θ pari all'angolo tra i due vettori [25].

La forza apparente associata è diretta perpendicolarmente sia all'asse di rotazione sia alla direzione del movimento e può quindi modificare la traiettoria e il carico percepito durante gli spostamenti. Per esempio, camminando nella stessa direzione di rotazione dell'habitat il soggetto può percepire un aumento del proprio peso apparente, mentre muovendosi nel verso opposto può percepirne una diminuzione [25]. Anche uno spostamento radiale, cioè verso l'asse o verso la periferia, genera una deviazione laterale rispetto alla direzione del movimento; al contrario, uno

spostamento parallelo all'asse di rotazione non produce accelerazione di Coriolis [25].

Un ulteriore problema riguarda i movimenti della testa e del corpo [25]. Se durante la rotazione la testa viene inclinata o ruotata secondo un asse diverso da quello dell'habitat, il sistema vestibolare può ricevere stimoli diversi da quelli normalmente associati allo stesso movimento sulla Terra [25]. Possono quindi comparire sensazioni illusorie di movimento, disorientamento, alterazioni dell'equilibrio e, nei soggetti non adattati, cinetosi [25]. Questi effetti aumentano con la velocità di rotazione e rappresentano uno dei principali motivi per cui, a parità di gravità artificiale desiderata, sono preferibili raggi maggiori e velocità angolari più basse [25, 15].

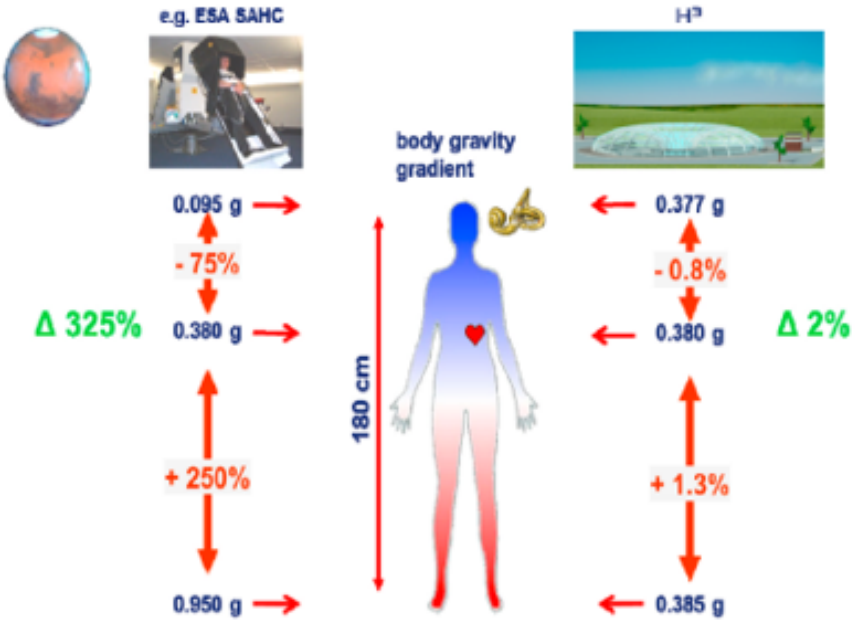


Figura 3.3: Confronto del gradiente di accelerazione lungo il corpo umano tra una centrifuga a braccio corto, con raggio di circa 2 m, e un sistema rotante di grande raggio, pari a circa 100 m. Entrambe le configurazioni sono regolate per produrre un'accelerazione prossima alla gravità marziana a livello cardiaco; nel sistema a corto raggio il carico varia fortemente tra testa e piedi, mentre nel sistema di grande raggio risulta quasi uniforme. Tratta da Goswami et al. [14].

3.5 Benefici per il sistema cardiovascolare

Dopo averne descritto i principi fisici e le principali modalità di implementazione, è possibile considerare la gravità artificiale dal punto di vista fisiologico. L'obiettivo

di AG non è soltanto applicare un carico al corpo, ma ristabilire, almeno in parte, gli stimoli che sulla Terra contribuiscono alla distribuzione del sangue e alla regolazione cardiovascolare [4, 25, 27]. Nei paragrafi successivi saranno analizzati in particolare il ripristino dello stress idrostatico, la redistribuzione dei fluidi e il mantenimento dello stimolo ortostatico e dei relativi meccanismi di regolazione.

3.5.1 Ripristino dello stress idrostatico

La relazione descritta nel paragrafo 3.4 mostra come, in un sistema rotante, la pressione possa nuovamente variare lungo l'asse corporeo in funzione della distanza dall'asse di rotazione.

Un parametro particolarmente importante per descrivere lo stimolo esercitato sulla parete dei vasi è la pressione transmurale [4]. Tale relazione può essere espressa come:

$$P_{\text{tm}} = P_{\text{in}} - P_{\text{ext}} \tag{3.12}$$

dove P_{tm} è la pressione transmurale, P_{in} la pressione presente all'interno del vaso e P_{ext} la pressione esercitata esternamente dai tessuti circostanti.

È questa differenza di pressione a contribuire alla distensione della parete vascolare e a determinare il carico meccanico al quale il vaso è sottoposto. Hargens et al. individuano proprio il ripristino di tali differenze regionali come una delle caratteristiche che dovrebbe possedere una contromisura capace di riprodurre in modo più completo gli effetti fisiologici della gravità [4].

La perdita prolungata delle normali condizioni pressorie non riguarda soltanto la distribuzione istantanea del sangue. Nel tempo è possibile riscontrare modificazioni strutturali e funzionali dei vasi. Studi condotti soprattutto mediante analoghi terrestri, modelli animali e cellulari hanno evidenziato alterazioni della funzione endoteliale e delle risposte vasodilatatorie e vasocostrittrici in condizioni di scarico gravitazionale [4, 2].

La centrifugazione introduce nuovamente un'accelerazione diretta lungo l'asse testa-piedi e ristabilisce quindi, almeno parzialmente, le differenze di pressione tra i diversi distretti corporei. I vasi degli arti inferiori vengono nuovamente sottoposti a pressioni intravascolari e transmurali, ricreando periodicamente uno stimolo meccanico più vicino a quello caratteristico della postura eretta [4, 29].

3.5.2 Redistribuzione dei fluidi

La ricomparsa di un gradiente pressorio durante la centrifugazione modifica direttamente anche la distribuzione del sangue lungo l'asse corporeo [4, 14, 2]. Durante la centrifugazione, il sangue tende a spostarsi verso le regioni più lontane dall'asse di rotazione, producendo una variazione opposta al *fluid shift* cefalico sperimentato

in orbita [4, 27]. Questa risposta distingue AG dalle contromisure che agiscono soltanto sull'attività muscolare: l'accelerazione interviene direttamente sulla distribuzione della massa liquida e modifica il ritorno venoso, la gittata sistolica e le pressioni percepite dai recettori cardiopolmonari [5, 14, 2].

Il concetto di pressione transmurale introdotto nel paragrafo precedente permette di comprendere più nel dettaglio il meccanismo attraverso il quale avviene questa redistribuzione. Il sistema venoso opera infatti a pressioni relativamente basse ed è caratterizzato da pareti facilmente distensibili; per questo motivo le vene, soprattutto quelle degli arti inferiori, possono accogliere variazioni considerevoli del volume di sangue e comportarsi come veri e propri vasi di capacitanza [1]. La relazione tra variazione della pressione transmurale e variazione del volume contenuto nel compartimento venoso può essere descritta, in prima approssimazione, attraverso la compliance venosa:

$$C_v = \frac{\Delta V_v}{\Delta P_{\mathrm{tm}}} \tag{3.13}$$

dove C_v rappresenta la compliance venosa, ΔV_v la variazione del volume di sangue contenuto nel compartimento venoso e ΔP_{tm} la corrispondente variazione della pressione transmurale. Una maggiore compliance indica quindi che una variazione pressoria può produrre una variazione più ampia del volume contenuto nel vaso [1, 2].

Durante la centrifugazione, l'aumento della pressione nei distretti più lontani dall'asse determina quindi una maggiore distensione del compartimento venoso periferico e favorisce l'accumulo di sangue negli arti inferiori, fenomeno indicato come *venous pooling*. Il volume che si raccoglie nelle regioni periferiche viene sottratto al compartimento centrale, contribuendo alla riduzione del ritorno venoso e del riempimento cardiaco [2].

Questo effetto assume particolare interesse perché interrompe temporaneamente la persistente redistribuzione cefalica caratteristica della microgravità [4]. La possibilità che esposizioni ripetute siano sufficienti anche a limitare nel lungo periodo la contrazione del volume plasmatico o le altre conseguenze del *fluid shift* dipende tuttavia dalla durata, dall'intensità e dalla frequenza della centrifugazione.

3.5.3 Stimolo ortostatico e mantenimento dei riflessi cardiovascolari

Come descritto nel Capitolo 1, il mantenimento della pressione arteriosa durante la posizione eretta richiede l'intervento di meccanismi di regolazione capaci di compensare rapidamente la redistribuzione del sangue verso le regioni inferiori del corpo. In microgravità, la scomparsa del normale gradiente idrostatico riduce la

frequenza e l'intensità con cui tali meccanismi vengono sollecitati, favorendo nel tempo un adattamento del controllo cardiovascolare alle nuove condizioni [5, 2].

La gravità artificiale può reintrodurre periodicamente uno stimolo di natura analoga. Come discusso nel paragrafo precedente, la centrifugazione favorisce il *venous pooling* negli arti inferiori e riduce il volume ematico centrale. La conseguente variazione del riempimento cardiaco e delle pressioni percepite dai barocettori richiede nuovamente l'intervento del sistema nervoso autonomo. L'aumento dell'attività simpatica favorisce quindi l'incremento della frequenza cardiaca e della vasocostrizione periferica, contribuendo al mantenimento della pressione arteriosa e della perfusione cerebrale [5, 27, 2]. Protocolli sperimentali di centrifugazione a braccio corto hanno confermato che l'esposizione a gradienti $+G_z$ è effettivamente in grado di stimolare le componenti cardiache e vascolari coinvolte nella risposta ortostatica [30].

Su questo principio si basa il concetto di *G-training*, secondo il quale esposizioni periodiche a variazioni dell'accelerazione possono essere utilizzate come una forma di allenamento dei meccanismi responsabili della tolleranza ortostatica. L'obiettivo non è mantenere costantemente elevata l'attività simpatica, ma preservare la capacità dell'organismo di attivare rapidamente una risposta adeguata quando viene nuovamente sottoposto a uno stress gravitazionale [27].

Il possibile beneficio della gravità artificiale non dipende tuttavia dal mantenimento di un singolo riflesso. La tolleranza ortostatica deriva dall'interazione tra volume plasmatico, funzione cardiaca, risposta vascolare, pompa muscolare degli arti inferiori e regolazione della perfusione cerebrale. La centrifugazione ha il potenziale di sollecitare contemporaneamente più componenti di questo sistema, ma la capacità di tali esposizioni di preservarne effettivamente la funzione nel lungo periodo dipende dal protocollo adottato e deve essere valutata sulla base delle evidenze sperimentali discusse nel Capitolo 4.

Capitolo 4

Evidenze sperimentali, limiti e questioni aperte

Dopo aver descritto nel Capitolo 3 i principi fisici, le principali configurazioni e il razionale fisiologico della gravità artificiale, è necessario valutarne l'effettiva efficacia sulla base delle evidenze sperimentali disponibili. Il presente capitolo analizza quindi i principali risultati ottenuti negli studi di centrifugazione, insieme ai limiti e alle questioni ancora aperte che ne condizionano l'applicazione nelle missioni spaziali di lunga durata [25, 2].

È opportuno ricordare che l'interpretazione complessiva delle evidenze è limitata dalla forte eterogeneità dei protocolli, dalla ridotta numerosità dei campioni e dalla difficoltà di distinguere gli effetti della centrifugazione da quelli dell'esercizio associato [25, 22]. A ciò si aggiunge la scarsità di dati raccolti direttamente nello spazio, che non consente ancora di confermare l'efficacia della gravità artificiale durante missioni prolungate [26, 22]. Le evidenze disponibili derivano infatti prevalentemente da esperimenti acuti su volontari sani [31, 32, 27] e da studi terrestri di *bed rest* [33, 19], mentre l'impiego prolungato della gravità artificiale durante il volo spaziale e le configurazioni di AG realmente continua non sono ancora stati verificati sperimentalmente nell'uomo [26, 22].

4.1 Studi su centrifugazione e tolleranza ortostatica

Un primo parametro fondamentale è la tolleranza ortostatica. Come discusso nei capitoli precedenti, questa capacità può risultare compromessa dopo esposizioni prolungate alla microgravità ed è particolarmente importante al momento del rientro o dell'arrivo su una superficie planetaria [4].

Negli studi sperimentali, la tolleranza viene generalmente valutata mediante *head-up tilt test*, mantenimento della posizione eretta oppure applicazione progressiva della *Lower Body Negative Pressure* [32, 31, 27, 34]. Oltre al tempo trascorso prima della comparsa di sintomi presincopali, vengono misurati parametri quali frequenza cardiaca, pressione arteriosa, gittata sistolica, portata cardiaca e, in alcuni protocolli, perfusione cerebrale [32, 31, 27, 34]. La varietà delle procedure e dei livelli di accelerazione limita tuttavia la confrontabilità diretta tra i risultati [25].

Negli esperimenti acuti condotti a Terra su volontari sani, la centrifugazione a braccio corto è stata utilizzata innanzitutto per verificare se fosse in grado di produrre una risposta simile a quella osservata durante la stazione eretta [31, 35]. Goswami e collaboratori hanno rilevato che un'esposizione corrispondente a circa $0{,}4\,g$ a livello degli occhi e $0{,}75\,g$ in corrispondenza del cuore determinava risposte cardiovascolari e cerebrovascolari comparabili a quelle registrate in posizione eretta [31]. Il risultato mostra che, nonostante il gradiente caratteristico delle centrifughe a corto raggio, lo stimolo applicato può attivare i meccanismi coinvolti nella regolazione ortostatica [31, 35].

Una risposta acuta durante la rotazione non dimostra però che la centrifugazione sia in grado di prevenire il decondizionamento nel tempo [25]. Per questo motivo, altri studi hanno valutato la tolleranza prima e dopo esposizioni ripetute o protocolli costruiti in funzione della soglia individuale [32, 27, 34].

In uno studio basato su una centrifugazione personalizzata, i partecipanti furono sottoposti a 45 minuti di esposizione con variazioni dell'accelerazione mantenute al di sotto del limite presincopale individuale [32]. Dopo la sessione, il tempo di tolleranza durante un test combinato di inclinazione e LBNP risultò sensibilmente aumentato. Furono inoltre osservati valori più elevati di pressione arteriosa, gittata sistolica e portata cardiaca, senza un corrispondente incremento della frequenza cardiaca. Il miglioramento sembrava quindi associato soprattutto a una migliore conservazione del riempimento cardiaco e del volume di sangue espulso a ogni battito [32].

Risultati favorevoli sono emersi anche nello studio di Fedchuk e collaboratori, nel quale sei uomini sani completarono cinque sessioni di centrifugazione intervallata della durata complessiva di 45 minuti. Il protocollo alternava fasi di cinque minuti con accelerazioni pari a circa $1{,}27\,g$ e $2{,}06\,g$ ai piedi [27]. Dopo il programma, la frequenza cardiaca durante il *tilt test* aumentava meno rispetto alla valutazione iniziale. Gli autori interpretarono questa risposta come un possibile segnale di maggiore stabilità ortostatica, poiché lo stesso stress richiedeva una compensazione cardiaca meno marcata [27].

Un livello di evidenza differente è fornito dagli studi di *head-down tilt bed rest*, nei quali la centrifugazione viene applicata durante lo sviluppo di un decondizionamento indotto sperimentalmente [33]. In uno studio della durata di 21 giorni, un'ora

quotidiana di AG consentì ai partecipanti di mantenere più a lungo la posizione eretta e di manifestare sintomi meno marcati rispetto al gruppo di controllo. La centrifugazione sembrò quindi preservare almeno parzialmente la capacità di rispondere allo stress ortostatico [33].

L'efficacia non è però risultata uniforme in tutti gli studi. In alcuni protocolli il miglioramento della tolleranza ortostatica non si è accompagnato a una completa normalizzazione degli altri parametri cardiovascolari [33]. Questo aspetto sarà approfondito nel paragrafo 4.3.

4.2 Confronto tra AG continua, intermittente e passiva

Una volta stabilito che la centrifugazione può produrre uno stimolo ortostatico fisiologicamente rilevante, resta da comprendere come tale stimolo debba essere somministrato. La gravità artificiale può infatti essere applicata in modo continuo o intermittente e può prevedere una partecipazione passiva oppure attiva del soggetto. Questi termini non descrivono però la stessa caratteristica: *continua* e *intermittente* indicano la distribuzione temporale dell'esposizione, mentre *passiva* specifica che il soggetto rimane fermo durante la rotazione, senza svolgere esercizio fisico [25, 26].

Occorre inoltre distinguere due differenti significati attribuiti all'espressione AG continua. In ambito progettuale, essa indica la rotazione permanente o prolungata dell'intero veicolo, o di una sua sezione, in modo che l'equipaggio rimanga esposto all'accelerazione gravito-inerziale durante gran parte della giornata. Negli studi con centrifughe a braccio corto, invece, lo stesso termine viene spesso utilizzato per indicare una singola sessione giornaliera non interrotta. Quest'ultima modalità rimane quindi intermittente rispetto all'intera giornata, anche se l'esposizione è continua all'interno della singola sessione [25, 22, 14].

La vera AG continua potrebbe mantenere stabilmente il gradiente pressorio e il carico meccanico lungo il corpo, evitando l'alternanza tra molte ore in condizioni di ridotto carico gravitazionale e brevi periodi di centrifugazione [14]. Si ribadisce tuttavia che non sono disponibili esperienze nelle quali esseri umani siano stati sottoposti per settimane o mesi a gravità artificiale continua nello spazio. Pertanto, la possibile superiorità di questa modalità rimane un'ipotesi fisiologica e progettuale non ancora verificata [25, 14].

L'AG intermittente costituisce invece il paradigma maggiormente studiato. In questo caso, la *dose* giornaliera può essere somministrata mediante un'unica sessione oppure suddivisa in più esposizioni brevi. La seconda soluzione consente di ripetere diverse volte lo stimolo ortostatico, ma introduce anche frequenti transizioni tra livelli differenti di accelerazione [26, 22].

Il confronto sperimentale più diretto tra queste due modalità è stato condotto a Terra nell'ambito dello studio AGBRESA, durante 60 giorni di *head-down tilt bed rest*, già descritto nel Capitolo 2 [19]. I partecipanti vennero suddivisi in un gruppo di controllo e in due gruppi sottoposti alla stessa dose complessiva di centrifugazione: il primo svolgeva un'unica sessione quotidiana di 30 minuti, definita "continua", mentre il secondo effettuava sei esposizioni da cinque minuti distribuite nella giornata, definite "intermittenti". In entrambi i protocolli l'accelerazione raggiungeva circa $1\,g$ in corrispondenza del centro di massa e circa $2\,g$ ai piedi [19].

Entrambe le modalità sono risultate tollerabili durante il protocollo di *bed rest* [19]. Per quanto riguarda la tolleranza ortostatica, la successiva analisi dello stesso studio ha mostrato che sia l'esposizione continua sia quella intermittente attenuavano il peggioramento rispetto al gruppo di controllo, senza evidenziare una chiara superiorità di una modalità sull'altra. La centrifugazione non ha comunque impedito completamente la riduzione della tolleranza ortostatica [36].

Una terza caratteristica riguarda la partecipazione del soggetto durante la rotazione. Nell'AG passiva, il partecipante rimane disteso e non svolge attività fisica. Questa modalità consente di isolare gli effetti determinati dall'accelerazione: redistribuzione del sangue verso gli arti inferiori, riduzione del volume ematico centrale e attivazione dei meccanismi di regolazione pressoria. È inoltre relativamente semplice da standardizzare, perché limita le differenze legate all'intensità dell'esercizio [4, 26].

La centrifugazione passiva non riproduce però l'attivazione della pompa muscolare e le sollecitazioni dinamiche presenti durante la normale attività terrestre. Per questo motivo i suoi effetti tendono a essere maggiormente evidenti sulla risposta ortostatica acuta, mentre risultano meno uniformi per il mantenimento della capacità aerobica e della funzione muscolare [4, 26]. Le evidenze ottenute nello studio AGBRESA e in precedenti protocolli di *bed rest* suggeriscono quindi che la sola esposizione passiva possa costituire uno stimolo utile, ma non necessariamente sufficiente come contromisura multisistemica [20, 33].

4.2.1 AG come contromisura singola o combinata con esercizio

I limiti emersi con la sola esposizione passiva hanno portato a valutare protocolli in cui la centrifugazione viene associata all'esercizio, con l'obiettivo di ampliare lo stimolo oltre la sola risposta cardiovascolare. Durante la rotazione, l'attività degli arti inferiori aggiunge infatti il contributo della pompa muscolare e uno stimolo metabolico e meccanico, potenzialmente utile sia per la tolleranza ortostatica sia per il mantenimento della capacità fisica [4, 26, 34].

Accelerazione ed esercizio devono tuttavia essere bilanciati, poiché livelli elevati di accelerazione possono ridurre il carico di lavoro sostenibile, mentre livelli inferiori facilitano l'attività ma producono uno stress ortostatico meno marcato [26, 34].

Un esempio recente di esperimento acuto condotto a Terra su volontari sani è fornito dal protocollo sviluppato da Blaber et al., nel quale il ciclismo in posizione supina veniva eseguito sia in assenza sia in presenza di gravità artificiale. L'intensità dell'esercizio e il livello di accelerazione erano definiti rispetto alle capacità del singolo partecipante. L'aggiunta dell'AG ha prodotto valori più elevati di frequenza cardiaca, pressione sistolica e pressione arteriosa media rispetto al solo ciclismo, mostrando che i due stimoli, applicati simultaneamente, aumentano l'impegno cardiovascolare [34]. Il risultato dimostra che la centrifugazione modifica la risposta acuta all'esercizio, ma non permette ancora di stabilire se tale incremento si traduca in una protezione duratura [34].

L'integrazione tra gravità artificiale ed esercizio resistivo è stata valutata anche nello studio *Bed Rest, Artificial Gravity and Resistance Vibration Exercise* (BRAVE), condotto a Terra su volontari sani nell'ambito di un protocollo di breve durata. Ventiquattro partecipanti hanno svolto per due settimane un programma di *resistance vibration exercise* (RVE), comprendente squat caricati, estensioni e sollevamenti del polpaccio associati a vibrazioni. Un gruppo svolgeva il protocollo in posizione eretta (*upright resistance vibration exercise*, URVE), un secondo in posizione orizzontale (*horizontal resistance vibration exercise*, HRVE) e un terzo eseguiva lo stesso programma su una centrifuga a braccio corto (*artificial gravity resistance vibration exercise*, AGRVE) [28].

Nel complesso, l'associazione tra gravità artificiale ed esercizio appare più promettente della sola centrifugazione passiva, anche se la modalità ottimale di integrazione tra i due stimoli non è ancora definita [4, 34, 28].

Il confronto tra la risposta cardiovascolare durante il solo esercizio e durante l'esercizio associato alla centrifugazione è riportato in Figura 4.1.

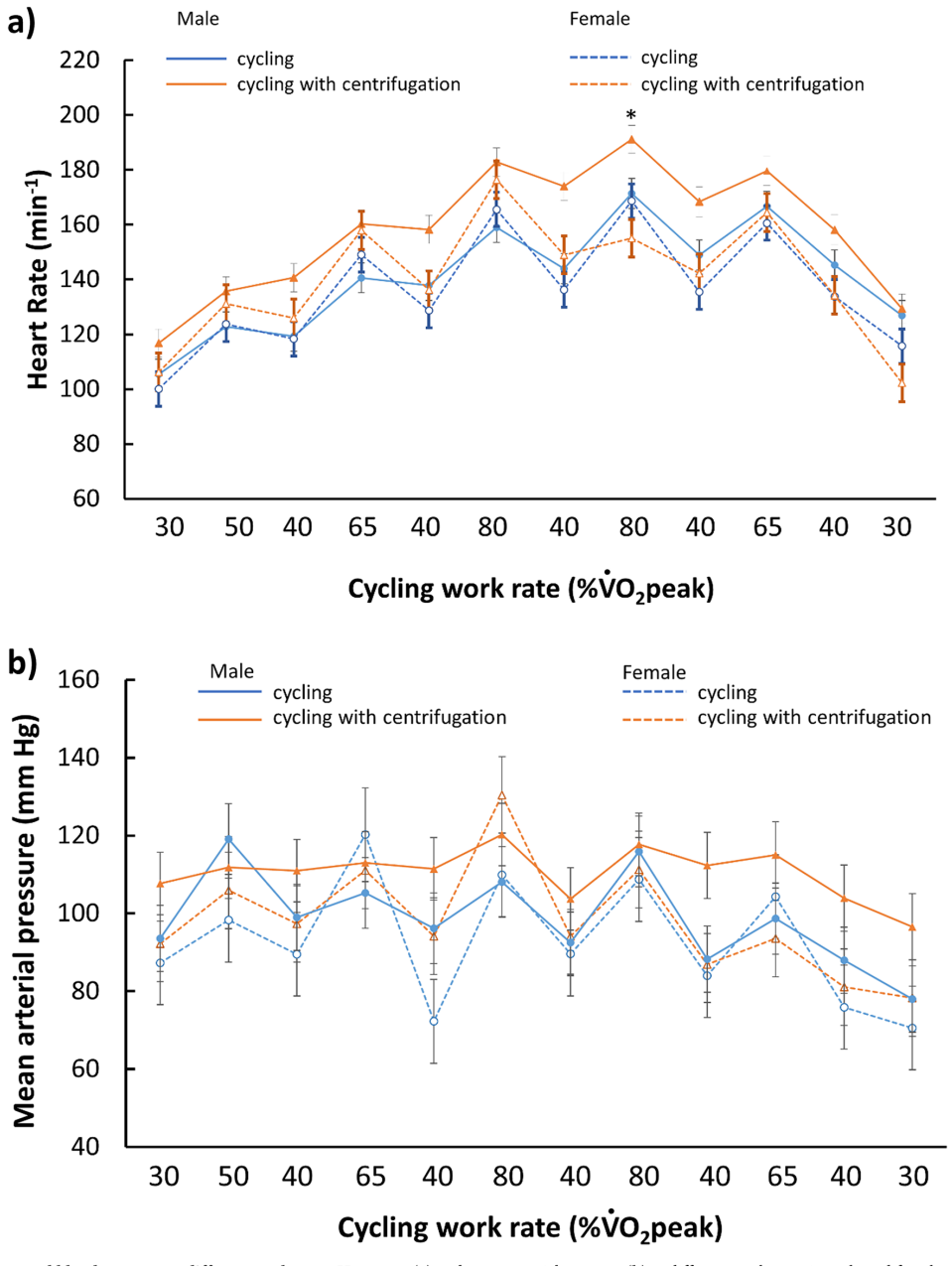


Figura 4.1: Andamento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa media durante esercizio al cicloergometro eseguito con e senza centrifugazione, nei partecipanti uomini e donne. Tratta da Blaber et al. [34].

4.3 Limiti ed efficacia cardiovascolare della *short-arm human centrifuge*

I risultati discussi nei paragrafi precedenti mostrano che la centrifugazione a braccio corto produce uno stimolo cardiovascolare reale, ma che i benefici osservati non si estendono necessariamente a tutte le componenti del sistema circolatorio [2].

Come descritto nel paragrafo 3.4, nella SAHC l'accelerazione aumenta con la distanza dall'asse di rotazione. Ciò rappresenta uno dei limiti principali della *short-arm human centrifuge*, poiché lo stimolo ricevuto dall'organismo non dipende soltanto dal valore dell'accelerazione raggiunto ai piedi, ma anche da come questa accelerazione è distribuita lungo il corpo [37, 2].

Questo aspetto è stato studiato in modo specifico da Laing et al. [37], che hanno confrontato diverse configurazioni della centrifuga modificando la posizione dell'asse di rotazione rispetto al soggetto.

Lo studio coinvolse venti partecipanti sani, dieci uomini e dieci donne, sottoposti a esposizioni passive della durata di 10 minuti. L'asse di rotazione veniva collocato in tre diverse posizioni: al di sopra del capo, in corrispondenza della testa oppure a livello del cuore. Per ciascuna configurazione venivano inoltre applicati diversi livelli di accelerazione ai piedi. In questo modo gli autori poterono valutare come la distribuzione del gradiente lungo il corpo influenzasse la risposta cardiovascolare, anche a parità di accelerazione periferica [37].

I risultati mostrarono che spostare l'asse di rotazione verso il cuore rendeva la centrifugazione più tollerabile. In questa configurazione si osservavano infatti una minore raccolta di sangue negli arti inferiori, un aumento più contenuto della frequenza cardiaca e una riduzione meno marcata dell'ossigenazione cerebrale rispetto alla configurazione con asse posto sopra il capo. Anche i sintomi associati a una ridotta tolleranza alla centrifugazione risultavano meno frequenti [37].

La maggiore tollerabilità non rappresenta però necessariamente un vantaggio assoluto. Riducendo lo spostamento di sangue verso gli arti inferiori si riduce infatti anche lo stress ortostatico prodotto dalla centrifugazione. Si crea quindi un compromesso tra la necessità di applicare uno stimolo sufficientemente intenso da sollecitare il sistema cardiovascolare e quella di evitare una riduzione eccessiva del volume ematico centrale e della perfusione cerebrale [37].

Lo studio di Laing et al. evidenzia quindi la necessità di definire protocolli che considerino congiuntamente l'intensità dello stimolo, la posizione dell'asse di rotazione e la risposta fisiologica del soggetto [37, 2].

4.4 Differenze individuali e possibili differenze di sesso

La risposta alla centrifugazione non dipende esclusivamente dalle caratteristiche tecniche del protocollo. Anche quando intensità, durata e modalità di esposizione sono identiche, la tolleranza e gli adattamenti cardiovascolari possono differire considerevolmente tra i partecipanti [34]. Pertanto, nella maggior parte dei casi, i risultati medi di un gruppo non descrivono la risposta del singolo individuo [10].

Una prima fonte di variabilità è rappresentata dalla tolleranza ortostatica iniziale. La stessa accelerazione può costituire uno stimolo moderato per un soggetto e una sollecitazione prossima alla presincope per un altro. Le differenze possono dipendere da volume plasmatico, efficienza della pompa muscolare e allenamento [10]. Anche caratteristiche corporee come altezza e posizione del corpo influenzano il carico ricevuto [14, 32]. Soggetti di statura differente, collocati sulla stessa centrifuga, possono presentare gradienti non perfettamente equivalenti, anche quando l'accelerazione nominale ai piedi è la stessa [14].

La variabilità individuale emerge chiaramente anche in esperimenti acuti condotti a Terra. Nel protocollo di Blaber et al., il limite di tolleranza ortostatica (*Orthostatic Tolerance Limit*, OTL) alla centrifugazione variava tra circa 0,9 g e 1,75 g, nonostante i partecipanti fossero tutti giovani, sani e normalmente attivi [34]. Non furono osservate differenze significative tra uomini e donne nel limite di tolleranza, ma la dispersione complessiva mostra che un unico valore di accelerazione non avrebbe sottoposto tutti a uno stimolo equivalente [34]. La distribuzione dei valori individuali di OTL è riportata in Figura 4.2 e rende immediatamente visibile l'ampia variabilità osservata tra i partecipanti.

Una parte della letteratura ha esaminato le possibili differenze tra uomini e donne nella risposta allo stress ortostatico [14, 10]. Alcuni studi indicano una minore tolleranza media nelle donne, associata a differenze nel riempimento cardiaco, nella gittata sistolica, nella massa muscolare e nella capacità di aumentare le resistenze vascolari. Queste osservazioni non devono però essere interpretate come una risposta necessariamente peggiore alla gravità artificiale, poiché la variabilità interna ai due gruppi è ampia e i risultati cambiano in funzione del protocollo utilizzato [34, 14].

Negli esperimenti di centrifugazione sono emerse differenze soprattutto nei meccanismi attraverso i quali la pressione viene mantenuta [14]. In condizioni di riduzione del volume circolante, uomini e donne possono ottenere un miglioramento della tolleranza attraverso combinazioni non identiche di risposta cardiaca, vasocostrizione e regolazione della perfusione cerebrale. La letteratura richiama quindi la possibilità di strategie compensatorie differenti, più che l'esistenza di un beneficio riservato a un solo sesso [14].

Un'indicazione sperimentale deriva dallo studio terrestre di centrifugazione

individualizzata già introdotto nel paragrafo 4.1, nel quale il tempo di tolleranza aumentò di circa 14 minuti negli uomini e 11 minuti nelle donne [32]. Entrambi i gruppi ottennero quindi un beneficio dopo l'esposizione. La differenza numerica non è però sufficiente per dimostrare una diversa efficacia della contromisura, soprattutto considerando le dimensioni del campione e la variabilità individuale. Lo studio supporta piuttosto l'utilità di determinare il carico rispetto alla soglia del singolo partecipante [32, 34].

Le evidenze confermano quindi una marcata variabilità individuale nella risposta alla centrifugazione, aspetto che deve essere considerato nella definizione dei protocolli di esposizione [34].

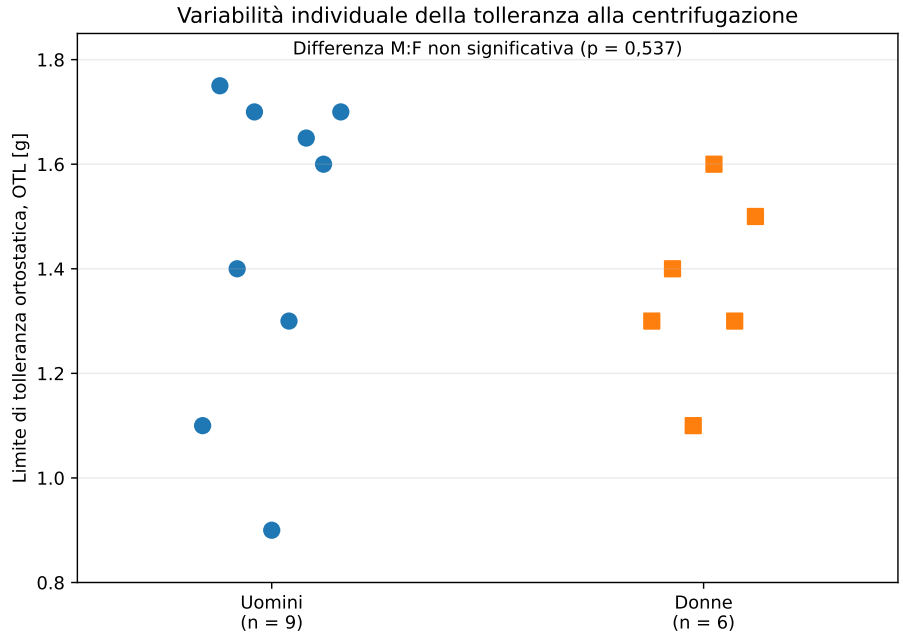


Figura 4.2: Distribuzione individuale del limite di tolleranza ortostatica alla centrifugazione (OTL) nei partecipanti uomini e donne. Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi ($p = 0{,}537$). Elaborazione dell'autrice su dati di Blaber et al. [34].

4.5 Problemi di tollerabilità, dose ottimale e personalizzazione

La definizione della *dose* rappresenta una delle principali questioni ancora aperte nella ricerca sulla gravità artificiale [4, 22]. Essa non coincide con un singolo valore

di accelerazione, ma comprende l'intensità dello stimolo nei diversi distretti corporei, la velocità di rotazione, la durata e la frequenza delle esposizioni e l'eventuale associazione con l'esercizio. La combinazione ottimale di questi parametri non è ancora stata stabilita [4, 22].

Un aspetto importante è la possibilità di adattarsi progressivamente alla rotazione. La familiarizzazione e l'aumento graduale della velocità possono migliorare la tollerabilità, soprattutto rispetto agli effetti vestibolari prodotti dai movimenti della testa e del corpo [22, 4]. Rimangono tuttavia da definire il numero di esposizioni necessario per ottenere questo adattamento, la velocità con cui incrementare il carico e quanto a lungo gli effetti della familiarizzazione persistano dopo l'interruzione delle sessioni [22].

Un'ulteriore difficoltà deriva dal fatto che apparati diversi potrebbero richiedere dosi differenti. Uno stimolo sufficiente per il sistema cardiovascolare potrebbe non fornire un carico adeguato a muscoli e ossa, mentre una dose efficace dal punto di vista muscolo-scheletrico potrebbe risultare eccessiva sotto il profilo ortostatico o vestibolare [4, 26, 28].

La variabilità individuale discussa nel paragrafo 4.4 rende inoltre poco appropriata una prescrizione identica per tutti [32, 34]. La personalizzazione può basarsi sulla soglia ortostatica, sulla capacità di esercizio e sulla tolleranza alla rotazione, in modo che soggetti differenti ricevano uno stimolo relativo comparabile. Tale regolazione dovrebbe però essere dinamica: nel corso di una missione la risposta alla centrifugazione può cambiare in funzione dell'allenamento, dello stato di idratazione, dell'affaticamento e del progressivo adattamento all'ambiente spaziale [2]. Un protocollo operativo potrebbe quindi richiedere valutazioni periodiche e un conseguente adattamento della dose [26, 22].

Rimane infine importante standardizzare la descrizione dei protocolli sperimentali [26, 22]. Il solo valore dell'accelerazione ai piedi non permette infatti di confrontare correttamente sistemi con raggi e velocità di rotazione differenti. Dovrebbero essere riportati almeno l'accelerazione a livello di piedi, cuore e testa, il raggio e la velocità di rotazione, la durata e la frequenza delle esposizioni, l'attività svolta durante la centrifugazione e i criteri utilizzati per definire la soglia individuale e interrompere la prova [26, 27].

Per rendere più immediato il confronto tra protocolli così eterogenei, la Tabella 4.1 raccoglie in forma sinottica i principali studi discussi nel Capitolo 4, riportandone campione, protocollo di centrifugazione, eventuale esercizio associato, principale risultato cardiovascolare e limite sperimentale. La sintesi permette così di evidenziare a colpo d'occhio le differenze metodologiche tra gli studi e il diverso livello delle evidenze disponibili.

Tabella 4.1: Sintesi dei principali studi sperimentali sulla gravità artificiale con rilevanza cardiovascolare. Elaborazione personale sulla base degli studi citati.

Studio	**Campione**	**Protocollo AG**	**Esercizio**	**Risultato CV principale**	**Limite**
Goswami et al.; Verma et al. [31, 35]	13 sani (7 U, 6 D)	SAHC acuta; 1 e 2 g ai piedi; a 2 g: $\sim$ 0,4 g agli occhi e 0,75 g al cuore	Assente	A 2 g ai piedi, risposta CV e cerebrovascolare simile a quella osservata in stazione eretta.	Esposizione acuta; soggetti sani; nessuna verifica della protezione a lungo termine.
Goswami et al. [32]	12 sani (7 U, 5 D)	SAHC individualizzata; determinazione della soglia + 45 min di training sub-presincopale	Non previsto*	OTL da 11,6 a 14,9 min; PA, GS e Q maggiori a isotempo; FC simile.	Campione ridotto; esposizione acuta; nessun HDTBR o volo spaziale.
Stenger et al. [33]	15 U (8 AG, 7 controllo)	21 giorni di HDTBR; SAHC 1 h/giorno; 1 g al cuore e $\sim$ 2,5 g ai piedi	Non previsto*	Attenuata la riduzione della tolleranza ortostatica e della capacità aerobica.	Solo uomini; analogo terrestre; volume plasmatico ancora ridotto.
AGBRESA: Frett et al.; Hoenemann et al. [19, 36]	24 sani (16 U, 8 D): 8 controllo, 8 AG continua, 8 AG intermittente	60 giorni di HDTBR; 30 min/giorno continui oppure 6 $\times$ 5 min; 1 g al centro di massa, $\sim$ 2 g ai piedi	Non previsto*	Entrambi i protocolli attenuano la riduzione dell'OTL rispetto al controllo, senza chiara superiorità tra le modalità.	OTL non completamente preservata; campione ridotto; analogo terrestre.
Fedchuk et al. [27]	6 U sani	5 sessioni da 45 min; fasi di 5 min a $\sim$ 1,27 e 2,06 g ai piedi	Assente	Minore aumento della FC durante il *tilt test* dopo il training, indicativo di maggiore stabilità ortostatica.	$n = 6$; post-*tilt* disponibile in 5; solo uomini; nessun HDTBR o volo spaziale.
Blaber et al. [34]	15 sani (9 U, 6 D)	Protocollo crossover acuto; AG individualizzata in base all'OTL	Ciclismo	AG + esercizio: FC, PAS e PAM maggiori rispetto al solo ciclismo.	Studio acuto su soggetti ambulanti; non dimostra protezione nel lungo periodo.

Tabella 4.1 – continuazione

Studio	Campione	Protocollo AG	Esercizio	Risultato CV principale	Limite
BRAVE: Mekjavic et al. [28]	24 U sani: 8 URVE, 8 HRVE, 8 AGRVE	2 settimane di training; nel gruppo AGRVE esercizio resistivo-vibratorio svolto su SAHC	RVE: squat, triple extension squat e calf raises con vibrazione	AG + RVE: maggior incremento della forza di estensione e flessione del ginocchio e del volume muscolare della coscia rispetto all'esercizio senza AG.	Soggetti ambulanti; solo uomini; risultati principalmente muscolo-scheletrici; nessun HDTBR o volo spaziale.
Laing et al. [37]	20 sani (10 U, 10 D)	9 esposizioni passive da 10 min; asse sopra il capo, all'apice della testa o a livello del cuore; 1,0, 1,7 e 2,4 g ai piedi	Assente	Spostando l'asse verso il cuore: minore pooling periferico, minore aumento della FC e minore riduzione dell'ossigenazione cerebrale, con maggiore tolleranza alla centrifugazione.	Studio acuto su soggetti sani; nessuna verifica della protezione cardiovascolare nel lungo periodo.

Abbreviazioni:
U = uomini; D = donne; CV = cardiovascolare; FC = frequenza cardiaca; PA = pressione arteriosa; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAM = pressione arteriosa media; GS = gittata sistolica; Q = portata cardiaca; OTL = limite di tolleranza ortostatica; HDTBR = *head-down tilt bed rest*; RVE = *resistance vibration exercise*; URVE = *upright resistance vibration exercise*; HRVE = *horizontal resistance vibration exercise*; AGRVE = *artificial gravity resistance vibration exercise*.

*Durante la centrifugazione potevano essere consentite brevi manovre muscolari per favorire il ritorno venoso o contrastare i sintomi presincopali; tali attività non costituivano tuttavia un protocollo di esercizio associato.

4.6 Implicazioni operative per missioni lunari, marziane e *deep space*

Nelle missioni di lunga durata, il decondizionamento fisiologico non rappresenta soltanto un problema per la salute dell'equipaggio, ma può diventare un vero limite operativo [26, 23]. Più aumenta la distanza dalla Terra, infatti, minore è la possibilità di contare su assistenza immediata, evacuazione rapida o supporto esterno. In questo scenario, il valore della gravità artificiale dipende soprattutto dalla sua capacità di mantenere gli astronauti sufficientemente efficienti e autonomi per affrontare le diverse fasi della missione [26, 23].

Il momento dell'arrivo assume un'importanza particolare. Dopo mesi trascorsi in microgravità, l'equipaggio potrebbe essere chiamato quasi immediatamente a mantenere la posizione eretta, camminare, utilizzare strumenti, svolgere attività extraveicolari o reagire a situazioni di emergenza [23]. Intolleranza ortostatica, riduzione della capacità aerobica e alterazioni sensorimotorie potrebbero quindi tradursi direttamente in una minore capacità di operare in sicurezza. L'obiettivo di una contromisura efficace non è dunque soltanto ridurre gli effetti fisiologici della microgravità durante il viaggio, ma fare in modo che l'equipaggio arrivi a destinazione nelle condizioni necessarie per svolgere la missione [26, 23].

Nelle missioni lunari di breve durata, il tempo relativamente limitato trascorso in microgravità potrebbe rendere sufficiente l'impiego delle contromisure convenzionali, eventualmente integrate con sessioni mirate di centrifugazione [5, 38]. La situazione sarebbe diversa per permanenze prolungate sulla superficie. La gravità lunare, pari a circa $0{,}16\,g$, reintroduce un orientamento verticale e un certo carico meccanico, ma non è ancora noto se sia sufficiente a preservare nel lungo periodo la funzione cardiovascolare e muscolo-scheletrica [38].

Gli esperimenti svolti durante voli parabolici mostrano inoltre che la riduzione della gravità può modificare equilibrio, stabilità posturale e capacità di eseguire alcune attività motorie. Tali risultati riguardano esposizioni molto brevi e non riproducono l'adattamento a una permanenza sulla superficie; indicano tuttavia che la capacità funzionale osservata sulla Terra non può essere trasferita automaticamente a un ambiente di gravità parziale [23].

Per una base lunare di lunga durata, la gravità artificiale potrebbe quindi avere una funzione supplementare, fornendo periodicamente un livello di accelerazione superiore a quello presente sulla superficie [38]. Un simile intervento potrebbe risultare particolarmente rilevante prima di attività impegnative o del rientro sulla Terra. La sua effettiva necessità dipenderà però dai dati raccolti durante le future permanenze prolungate [5].

Le missioni verso Marte presentano una successione più complessa di ambienti gravitazionali. Il viaggio di andata in microgravità sarebbe seguito dall'esposizione alla gravità marziana, pari a circa $0{,}38\,g$, da un nuovo periodo di microgravità durante il ritorno e infine dalla riesposizione a $1\,g$ sulla Terra [38, 26]. La contromisura dovrebbe quindi essere adattata alle diverse fasi della missione.

Durante il transito verso Marte, l'AG avrebbe principalmente lo scopo di limitare il decondizionamento e mantenere l'equipaggio pronto alle attività sulla superficie [38, 26]. Prima dell'atterraggio, il protocollo potrebbe essere orientato maggiormente al recupero della tolleranza ortostatica e della capacità funzionale. Durante il viaggio di ritorno, invece, sarebbe necessario preparare progressivamente l'organismo alla gravità terrestre, più elevata di quella marziana [38, 26].

Come anticipato, la scelta della configurazione di gravità artificiale dipende quindi non solo dall'efficacia fisiologica, ma anche dalla sua compatibilità con

l'architettura e con le attività della missione [26, 22, 15]. Una SAHC richiederebbe sessioni programmate, monitoraggio, manutenzione e una quota del tempo quotidiano dell'equipaggio, soprattutto se utilizzata insieme all'esercizio. Un sistema a grande raggio ridurrebbe invece la dipendenza da sessioni dedicate, ma dovrebbe essere previsto fin dalle prime fasi di progettazione del veicolo [26, 15].

Nelle missioni di lunga durata assumono particolare importanza affidabilità e ridondanza. Massa, consumo energetico e manutenzione devono essere valutati insieme alle conseguenze di un eventuale guasto, soprattutto quando il rientro rapido o l'assistenza dalla Terra non sono possibili [26, 15]. Il problema cambia inoltre con la configurazione scelta: il malfunzionamento di una centrifuga dedicata comporterebbe principalmente la perdita delle sessioni di AG, mentre un guasto a un sistema di rotazione integrato nell'habitat potrebbe interessare direttamente l'intero ambiente di bordo. Per questo motivo, l'impiego operativo della gravità artificiale richiederebbe non soltanto un sistema efficace, ma anche procedure di emergenza, possibilità di manutenzione e contromisure alternative capaci di garantire la continuità della protezione fisiologica in caso di indisponibilità temporanea del sistema principale [15].

Nel complesso, non esiste una configurazione di gravità artificiale adatta indistintamente a ogni missione. La scelta tra esposizioni intermittenti, eventualmente associate all'esercizio, e sistemi integrati in modo permanente negli habitat futuri dipenderà dalla durata della missione, dal livello di autonomia richiesto e dai vincoli dell'architettura di bordo [26, 22, 15].

La sfida non consiste quindi soltanto nel riuscire a generare gravità artificiale, ma nel trasformarla da possibilità tecnologica a contromisura realmente sostenibile e affidabile. Solo allora sarà possibile stabilire se essa potrà diventare uno degli elementi fondamentali per rendere l'esplorazione umana di lunga durata oltre la Terra non soltanto possibile, ma anche sicura [26, 22, 15].

Conclusioni

L'analisi delle evidenze disponibili conferma che la gravità artificiale possiede un razionale fisiologico concreto come contromisura al decondizionamento cardiovascolare indotto dalla microgravità. La centrifugazione è infatti in grado di reintrodurre uno stimolo accelerativo lungo l'asse corporeo, modificando la distribuzione dei fluidi e sollecitando nuovamente i meccanismi coinvolti nella regolazione ortostatica.

Le evidenze sperimentali mostrano tuttavia un'efficacia cardiovascolare parziale e dipendente dall'esito considerato. I benefici osservati sulla tolleranza ortostatica e su altri parametri non corrispondono necessariamente a una completa preservazione del sistema cardiovascolare.

Rimangono inoltre aperte la definizione della dose e la scelta della modalità di esposizione più efficace e tollerabile. L'associazione con l'esercizio appare promettente, mentre l'ampia variabilità individuale suggerisce che protocolli adattabili alle caratteristiche del singolo soggetto possano risultare più appropriati rispetto a prescrizioni rigidamente uniformi.

Restano importanti limiti nelle evidenze disponibili. Gran parte degli studi è stata condotta a Terra, spesso su campioni ridotti e mediante protocolli molto differenti tra loro. Mancano soprattutto dati relativi a esposizioni prolungate alla gravità artificiale durante il volo spaziale reale, necessari per stabilire se i benefici osservati sperimentalmente possano essere mantenuti nel lungo periodo.

Sul piano operativo, l'eventuale impiego della gravità artificiale dipenderà inoltre dalla compatibilità tra efficacia fisiologica e vincoli dell'architettura di missione, poiché una SAHC intermittente e un habitat rotante di grande raggio comportano requisiti molto differenti in termini di spazio, complessità, affidabilità e integrazione con le attività dell'equipaggio.

La gravità artificiale può quindi essere considerata una contromisura promettente, ma non ancora pienamente validata per l'impiego operativo.

Il principale interrogativo non è più soltanto se AG produca effetti cardiovascolari favorevoli, ma quale esposizione sia realmente necessaria, per quale soggetto, per quanto tempo e con quale capacità di preservare la funzione cardiovascolare nel lungo periodo. La risposta a queste domande sarà determinante per capire se la gravità artificiale potrà passare da strumento sperimentale a reale contromisura per le future missioni di lunga durata.

Bibliografia

[1] H.-C. Gunga, V. W. V. Ahlefeld, H.-J. Appell Coriolano, A. Werner e U. Hoffmann. *Cardiovascular System, Red Blood Cells, and Oxygen Transport in Microgravity*. Springer International Publishing, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-33226-0.

[2] N. Goswami et al. «Gravity, Microgravity, and Artificial Gravity: Physiological Effects, Implementation, and Applications». *Physiological Reviews* 106.2 (2026), pp. 751–840. DOI: 10.1152/physrev.00055.2024.

[3] P. Jirak et al. «How Spaceflight Challenges Human Cardiovascular Health». *European Journal of Preventive Cardiology* 29.10 (2022), pp. 1399–1411. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac029.

[4] A. R. Hargens, R. Bhattacharya e S. M. Schneider. «Space Physiology VI: Exercise, Artificial Gravity, and Countermeasure Development for Prolonged Space Flight». *European Journal of Applied Physiology* 113.9 (2013), pp. 2183–2192. DOI: 10.1007/s00421-012-2523-5.

[5] P. Norsk. «Adaptation of the Cardiovascular System to Weightlessness: Surprises, Paradoxes and Implications for Deep Space Missions». *Acta Physiologica* 228.3 (2020), e13434. DOI: 10.1111/apha.13434.

[6] J.-S. Kim e H. Y. Moon. «Exercise as a Countermeasure to Microgravity-Induced Deconditioning». *Exercise Science* 34.3 (2025), pp. 231–240. DOI: 10.15857/ksep.2025.00430.

[7] R. Mendes Zambetta, É. D. F. Signini, G. N. Ocamoto, A. M. Catai, N. R. Uliam, E. Santarnecchi e T. L. Russo. «Effects of Weightlessness on the Cardiovascular System: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Frontiers in Physiology* 15 (2024), p. 1438089. DOI: 10.3389/fphys.2024.1438089.

[8] M. Hu, W. Li, Q. Yin, Y. Liu, L. Chen, Q. Ru, G. Xu e Y. Wu. «Blood Flow Restriction Training in Microgravity: A Review of Multisystem Physiological Benefits and Implementation Challenges for Long-Duration Space Missions». *npj Microgravity* 11.1 (2025), p. 53. DOI: 10.1038/s41526-025-00515-7.

[9] P. Balali et al. «Evidence of Effective Cardiovascular Countermeasures during Spaceflights: Insights from Wearable Monitoring». *npj Microgravity* 11.1 (2025), p. 68. DOI: 10.1038/s41526-025-00522-8.

[10] E. T. Hedge, C. A. Patterson, C. J. Mastrandrea, V. Sonjak, G. Hajj-Boutros, A. Faust, J. A. Morais e R. L. Hughson. «Implementation of Exercise Countermeasures during Spaceflight and Microgravity Analogue Studies: Developing Countermeasure Protocols for Bedrest in Older Adults (BROA)». *Frontiers in Physiology* 13 (2022), p. 928313. DOI: 10.3389/fphys.2022.928313.

[11] K. Xiang, J. Wu, J. Zhai, T. Luo, F. Wu e Y. Yao. «The Mechanism and Protection of Microgravity Induced Cardiac Remodeling». *Life Sciences in Space Research* 52 (2026), pp. 170–184. DOI: 10.1016/j.lssr.2026.02.008.

[12] J. C. Buckey Jr., F. A. Gaffney, L. D. Lane, B. D. Levine, D. E. Watenpaugh, S. J. Wright, C. W. Yancy Jr., D. M. Meyer e C. G. Blomqvist. «Central Venous Pressure in Space». *Journal of Applied Physiology* 81.1 (1996), pp. 19–25. DOI: 10.1152/jappl.1996.81.1.19.

[13] A. Mendoza-Arzate, A. Hernández-Chávez, M. A. Robles-Rangel e R. J. Martínez-Tapia. «Cardiovascular Effects of Exposure to Microgravity: A Literature Review». *Cardiology* (2025), pp. 1–13. DOI: 10.1159/000548170.

[14] N. Goswami, O. White, A. Blaber, J. Evans, J. J. Van Loon e G. Clément. «Human Physiology Adaptation to Altered Gravity Environments». *Acta Astronautica* 189 (2021), pp. 216–221. DOI: 10.1016/j.actaastro.2021.08.023.

[15] J. J. Van Loon, C. Lobascio, G. Boscheri, C. Goujon, S. Voglino, E. Zeminiani, R. González-Cinca e R. Ewald. «Benefits of a Rotating – Partial Gravity – Spacecraft». *Acta Astronautica* 220 (2024), pp. 403–415. DOI: 10.1016/j.actaastro.2024.04.041.

[16] U. Limper e J. Jordan. «Neck-vein Thrombosis during Spaceflight». *British Journal of Clinical Pharmacology* 92.1 (2026), pp. 24–34. DOI: 10.1002/bcp.70300.

[17] K. Marshall-Goebel et al. «Assessment of Jugular Venous Blood Flow Stasis and Thrombosis During Spaceflight». *JAMA Network Open* 2.11 (2019), e1915011. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15011.

[18] S. M. Auñón-Chancellor, J. M. Pattarini, S. Moll e A. Sargsyan. «Venous Thrombosis during Spaceflight». *New England Journal of Medicine* 382.1 (2020), pp. 89–90. DOI: 10.1056/NEJMc1905875.

[19] T. Frett, D. A. Green, E. Mulder, A. Noppe, M. Arz, W. Pustowalow, G. Petrat, U. Tegtbur e J. Jordan. «Tolerability of Daily Intermittent or Continuous Short-Arm Centrifugation during 60-Day 6-Degree Head Down Bed Rest (AGBRESA Study)». *PLOS ONE* 15.9 (2020), e0239228. DOI: 10.1371/journal.pone.0239228.

[20] T. Liu, G. Melkus, T. Ramsay, A. Berthiaume, G. Armbrecht e G. Trudel. «Effect of Artificial Gravity on Calcaneal Bone Marrow Adipose Tissue and Mineral Content in Female and Male Participants in 60 Days of Bed Rest». *Experimental Physiology* (2025), pp. 1–13. DOI: 10.1113/EP091495.

[21] A. Robin et al. «DI-5-CUFFS: Venoconstrictive Thigh Cuffs Limit Body Fluid Changes but Not Orthostatic Intolerance Induced by a 5-Day Dry Immersion». *Frontiers in Physiology* 11 (2020), p. 383. DOI: 10.3389/fphys.2020.00383.

[22] G. Clément. «International Roadmap for Artificial Gravity Research». *npj Microgravity* 3.1 (2017), p. 29. DOI: 10.1038/s41526-017-0034-8.

[23] G. Clément, T. R. Macaulay, A. Bollinger, H. Weiss e S. J. Wood. «Functional Activities Essential for Space Exploration Performed in Partial Gravity during Parabolic Flight». *npj Microgravity* 10.1 (2024), p. 86. DOI: 10.1038/s41526-024-00422-3.

[24] R. S. Whittle, N. Keller, E. A. Hall, S. Patanam, B. J. Dunbar e A. Diaz-Artiles. «Integrative Cardiovascular Dose-Response to Graded Lower-Body Negative Pressure». *Experimental Physiology* 110.12 (2025), pp. 1852–1879. DOI: 10.1113/EP092483.

[25] G. R. Clément, A. P. Bukley e W. H. Paloski. «Artificial Gravity as a Countermeasure for Mitigating Physiological Deconditioning during Long-Duration Space Missions». *Frontiers in Systems Neuroscience* 9 (2015), p. 92. DOI: 10.3389/fnsys.2015.00092.

[26] G. R. Clément, J. B. Charles e W. H. Paloski. «Revisiting the Needs for Artificial Gravity during Deep Space Missions». *REACH* 1 (2016), pp. 1–10. DOI: 10.1016/j.reach.2016.01.001.

[27] M. V. Fedchuk, V. B. Rusanov, M. I. Koloteva, A. I. Tersintseva, A. V. Salnikov, E. S. Luchitskaya, G. A. Fomina e A. G. Chernikova. «Potential of Interval Training Protocol on a Short-Arm Human Centrifuge for Orthostatic Intolerance Prevention After Space Flight Conditions». *Microgravity Science and Technology* 37.3 (2025), p. 26. DOI: 10.1007/s12217-025-10180-w.

[28] I. B. Mekjavic et al. «The Effect of Artificial Gravity on the Outcome of a Two-week Resistance Vibration Exercise Programme: BRAVE Study». *Experimental Physiology* 111.3 (2026), pp. 1165–1180. DOI: 10.1113/EP093066.

[29] E. Isasi, M. E. Isasi e J. J. W. A. Van Loon. «The Application of Artificial Gravity in Medicine and Space». *Frontiers in Physiology* 13 (2022), p. 952723. DOI: 10.3389/fphys.2022.952723.

[30] Z. Masatli et al. «Gender-Specific Cardiovascular Reactions to +Gz Interval Training on a Short Arm Human Centrifuge». *Frontiers in Physiology* 9 (2018), p. 1028. DOI: 10.3389/fphys.2018.01028.

[31] N. Goswami, M. Bruner, D. Xu, M.-P. Bareille, A. Beck, H. Hinghofer-Szalkay e A. P. Blaber. «Short-Arm Human Centrifugation with 0.4g at Eye and 0.75g at Heart Level Provides Similar Cerebrovascular and Cardiovascular Responses to Standing». *European Journal of Applied Physiology* 115.7 (2015), pp. 1569–1575. DOI: 10.1007/s00421-015-3142-8.

[32] N. Goswami, J. Evans, S. Schneider, M. von der Wiesche, E. Mulder, A. Rössler, H. Hinghofer-Szalkay e A. P. Blaber. «Effects of Individualized Centrifugation Training on Orthostatic Tolerance in Men and Women». *PLOS ONE* 10.5 (2015), e0125780. DOI: 10.1371/journal.pone.0125780.

[33] M. B. Stenger, J. M. Evans, C. F. Knapp, S. M. C. Lee, T. R. Phillips, S. A. Perez, A. D. Moore, W. H. Paloski e S. H. Platts. «Artificial Gravity Training Reduces Bed Rest-Induced Cardiovascular Deconditioning». *European Journal of Applied Physiology* 112.2 (2012), pp. 605–616. DOI: 10.1007/s00421-011-2005-1.

[34] A. P. Blaber, D. N. Divsalar, T. Stead, C. Taylor, D. Xu, A. Van Ombergen e N. Goswami. «A Combined Individualized Cycling Exercise and Artificial Gravity Training Protocol as a Spaceflight Deconditioning Countermeasure». *npj Microgravity* 11.1 (2025), p. 84. DOI: 10.1038/s41526-025-00538-0.

[35] A. K. Verma, D. Xu, M. Bruner, A. Garg, N. Goswami, A. P. Blaber e K. Tavakolian. «Comparison of Autonomic Control of Blood Pressure During Standing and Artificial Gravity Induced via Short-Arm Human Centrifuge». *Frontiers in Physiology* 9 (2018), p. 712. DOI: 10.3389/fphys.2018.00712.

[36] J.-N. Hoenemann et al. «Effects of Daily Artificial Gravity Training on Orthostatic Tolerance Following 60-Day Strict Head-Down Tilt Bedrest». *Clinical Autonomic Research* 33.4 (2023), pp. 401–410. DOI: 10.1007/s10286-023-00959-5.

[37] C. Laing, D. A. Green, E. Mulder, H. Hinghofer-Szalkay, A. P. Blaber, J. Rittweger e N. Goswami. «Effect of Novel Short-Arm Human Centrifugation-Induced Gravitational Gradients upon Cardiovascular Responses, Cerebral Perfusion and G-Tolerance». *The Journal of Physiology* 598.19 (2020), pp. 4237–4249. DOI: 10.1113/JP273615.

[38] J. J. W. A. Van Loon. «The Human Centrifuge». *Microgravity Science and Technology* 21.1–2 (2009), pp. 203–207. DOI: 10.1007/s12217-008-9062-z.