

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea in Ingegneria Aerospaziale



TESI DI LAUREA TRIENNALE

**Decondizionamento da Volo  
Spaziale ed Invecchiamento:  
Analogie e Differenze**

Relatrice:  
Prof.ssa Stefania Scarsoglio

Co-relatore:  
Ing. Matteo Fois

Candidato:  
Luca Niero

ANNO ACCADEMICO 2022/2023



# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Cenni di fisiologia umana</b>	<b>8</b>
2.1	Sistema cardiovascolare . . . . .	8
2.1.1	Sangue . . . . .	8
2.1.2	Cuore . . . . .	9
2.1.3	Vasi sanguigni . . . . .	10
2.1.4	Ciclo cardiovascolare . . . . .	11
2.2	Sistema muscolare . . . . .	13
2.2.1	Muscoli lisci . . . . .	13
2.2.2	Muscoli scheletrici . . . . .	13
2.3	Sistema scheletrico . . . . .	15
2.3.1	Ossa . . . . .	15
2.3.2	Cartilagine, legamenti e tendini . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Decondizionamento da volo spaziale ed invecchiamento terrestre</b>	<b>18</b>
3.1	Problematiche dell'ambiente spaziale . . . . .	18
3.2	Effetti del volo spaziale sulla fisiologia umana . . . . .	20
3.2.1	Decondizionamento del sistema cardiovascolare . . . . .	20
3.2.2	Decondizionamento del sistema muscolare . . . . .	25
3.2.3	Decondizionamento del sistema scheletrico . . . . .	27
3.3	Analogie e differenze tra decondizionamento ed invecchiamento . . . . .	29
3.3.1	Sistema cardiovascolare . . . . .	29
3.3.2	Sistema muscolare . . . . .	32
3.3.3	Sistema scheletrico . . . . .	35
3.4	NASA's Twins Study . . . . .	38
<b>4</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>42</b>



# Ringraziamenti

*Tengo particolarmente a riservare uno spazio per alcuni ringraziamenti alle persone che mi hanno supportato per questo lavoro e che hanno condiviso con me del tempo in questo meraviglioso ambiente che è l'Università.*

*Ringrazio la mia relattrice, la Prof.ssa Scarsoglio, ed il mio correlatore, l'Ing. Fois, per avermi permesso di lavorare a questa tesi e per tutti i preziosi consigli che porterò sempre con me.*

*Ringrazio infinitamente i miei genitori, che mi hanno sempre supportato e lasciato in piena libertà di vivere ogni esperienza possibile, appoggiandomi in ogni decisione. Vi sarò grato per sempre.*

*Ringrazio Valentina, che ha reso questa strada una dolce passeggiata tra i fiori. Grazie per essere sempre al mio fianco in tutto quello che faccio e che vorrei fare. Senza la tua forza e la tua felicità contagiante non ce l'avrei mai fatta.*

*Ringrazio AESA e tutti i suoi membri, in questi anni è stato un onore farne parte. Mi avete trasmesso tantissimo, quanto sia bello vivere l'università in compagnia con spensieratezza ma anche passione.*

*Ringrazio tutti gli amici che mi sono sempre stati affianco durante questo percorso. La vita universitaria non sarebbe altrettanto bella senza di voi.*

*Ultimo, ma non meno importante, ringrazio il Prof. Nicoletti, senza il quale non sarei qui. Grazie per avermi donato una passione incredibile per il mio percorso, per gli innumerevoli consigli datomi negli anni e per le lezioni di vita.*



# Capitolo 1

## Introduzione

La salute e le funzioni vitali degli astronauti sono sempre state la priorità nell'ambito delle missioni spaziali umane, anche per poter portare a termine le missioni stesse. Scopo di questo lavoro è la ricerca di una relazione tra il decondizionamento da volo spaziale e l'invecchiamento per l'essere umano. Le analogie e/o differenze tra volo spaziale ed invecchiamento terrestre, ove individuabili, consentirebbero di sviluppare tecnologie utili a contrastare gli effetti di entrambe le problematiche, coniugando le conoscenze oggi note nei due settori, finora poco studiati l'uno in relazione all'altro.

Nel capitolo 2 si introduce la fisiologia umana dei sistemi di maggior interesse, ovvero quelli più soggetti ad avere una relazione tra degrado nell'ambiente spaziale e sulla Terra con l'età. In particolare si esaminano il sistema cardiovascolare, il sistema muscolare ed il sistema scheletrico. È infatti importante comprendere come normalmente funziona il corpo umano, in modo da poterne capire le problematiche emergenti sotto diverse condizioni di funzionamento, come osservato in microgravità.

Sul capitolo 3 si concentra prevalentemente la ricerca. In particolar modo, dopo aver introdotto le ostilità dell'ambiente spaziale, si descrive il fenomeno del decondizionamento fisico da volo spaziale per i tre sistemi sopra menzionati. A seguire si descrivono i confronti tra gli stessi sistemi in decondizionamento da volo spaziale ed a seguito di invecchiamento terrestre, sottolineando le analogie e le differenze tra i due processi. La ricerca porta a comprendere che esiste una forte relazione tra i due declini, anche se coesistono alcune differenze. Occorre considerare però che non esistono studi che coprano gli interi sistemi e che il campione è ridotto. Lo studio più significativo nel campo spaziale è stato indubbiamente il *NASA's Twins Study*, brevemente riassunto al termine del capitolo.



# Capitolo 2

## Cenni di fisiologia umana

La fisiologia è la scienza che studia le funzioni degli organismi viventi, animali e vegetali, per conoscere le cause, le condizioni e le leggi che determinano e regolano i fenomeni vitali. L'applicazione della fisiologia nel volo spaziale umano è necessaria per determinare le problematiche che possono insorgere in una missione di breve o lunga durata. Occorre quindi definire e descrivere la fisiologia dei sistemi umani (in questo lavoro si utilizzano le trattazioni di Guyton e di Berne [1]) più soggetti a tali problematiche, ovvero il sistema cardiovascolare, il sistema muscolare ed il sistema scheletrico.

### 2.1 Sistema cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare<sup>1</sup> è costituito da tre sottosistemi:

- ▷ Sangue;
- ▷ Cuore;
- ▷ Vasi sanguigni.

#### 2.1.1 Sangue

Il sangue è un fluido essenziale per la vita che trasporta e veicola sostanze nutritive, gas respiratori, ormoni e prodotti di scarto in tutto il corpo. È costituito da quattro

---

<sup>1</sup>Dal greco *kardía*, "cuore", e dal latino *vasculum*, "piccolo vaso" nel senso di contenitore del sangue di piccole dimensioni

componenti principali: plasma, globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Dal punto di vista fluidodinamico, a condizioni standard nel corpo umano il sangue risulta un fluido non-Newtoniano con le seguenti caratteristiche. Nella tabella 2.1 si intendono come  $\rho$  la densità, come  $\mu$  la viscosità dinamica e come  $V$  il volume medio totale di sangue nel corpo umano.

Proprietà	Valore
$\rho$	$1060 \text{ kg/m}^3$
$\mu$	$3 \cdot 10^{-3} \div 4 \cdot 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$
$V$	$4.5 \div 5.5 \text{ L}$

Table 2.1: Caratteristiche del sangue a condizioni normali

## 2.1.2 Cuore

Il cuore è un organo muscolare cavo che si trova al centro della cavità toracica, tra i polmoni. È il motore del sistema circolatorio e pompa il sangue attraverso il corpo per fornire ossigeno e nutrienti ai tessuti.

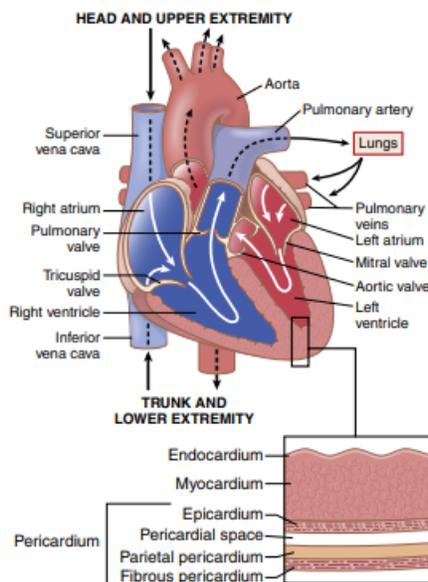


Figura 2.1: Sezione trasversale del cuore [2]

In figura 2.1 si può notare la suddivisione del cuore nelle camere cardiache con le direzioni dei flussi di sangue. Il cuore è diviso in quattro camere: due atri (camere

superiori) e due ventricoli (camere inferiori). Gli atri ricevono il sangue che ritorna dal corpo o dai polmoni, mentre i ventricoli pompano il sangue fuori dal cuore verso la circolazione sistemica e polmonare.

### 2.1.3 Vasi sanguigni

I vasi sanguigni sono condotti cavi che trasportano il sangue dal cuore ai tessuti e dagli organi ai polmoni, o viceversa, per il rifornimento di ossigeno e sostanze nutritive e per l'eliminazione dei prodotti di scarto. Esistono tre tipi di vasi sanguigni: le arterie, le vene e i capillari.

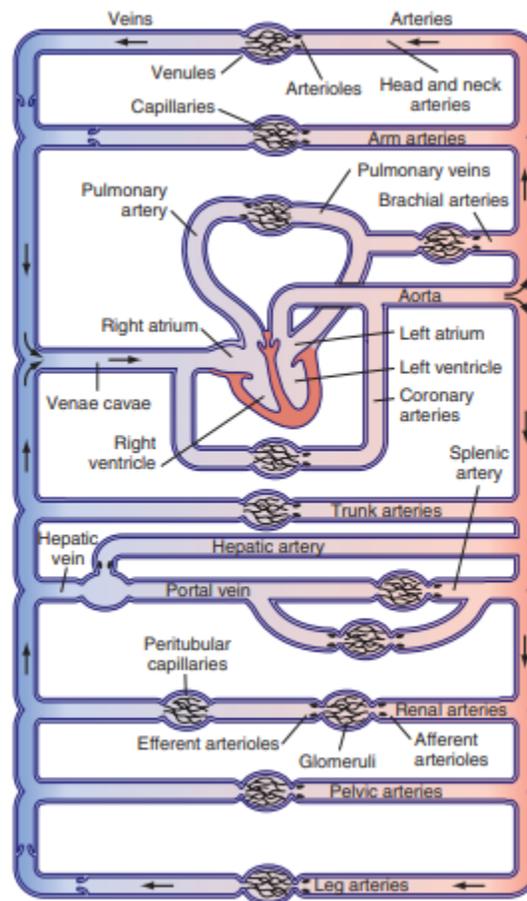


Figura 2.2: Diagramma schematico dei vasi sanguigni [1]

Le arterie sono vasi sanguigni che portano il sangue dal cuore ai tessuti del corpo.

Le arterie si dilatano e si contraggono per regolare la pressione sanguigna. I capillari sono i vasi sanguigni più piccoli e sono presenti in tutti i tessuti del corpo. Hanno pareti molto sottili che permettono lo scambio di sostanze tra il sangue e le cellule. Il sangue viene ossigenato e le sostanze nutritive vengono fornite alle cellule, mentre le sostanze di scarto vengono eliminate. Le vene sono vasi sanguigni che portano il sangue dai tessuti del corpo al cuore. Hanno pareti più sottili delle arterie e possiedono valvole per impedire il reflusso del sangue. In figura 2.2 è presente lo schema dei vasi sanguigni del corpo umano, indicando in rosso il flusso di sangue arterioso ed in blu quello venoso.

### 2.1.4 Ciclo cardiovascolare

Il ciclo cardiovascolare è il processo attraverso il quale il cuore pompa il sangue attraverso il sistema circolatorio per fornire ossigeno e sostanze nutritive ai tessuti del corpo e rimuovere le sostanze di scarto.

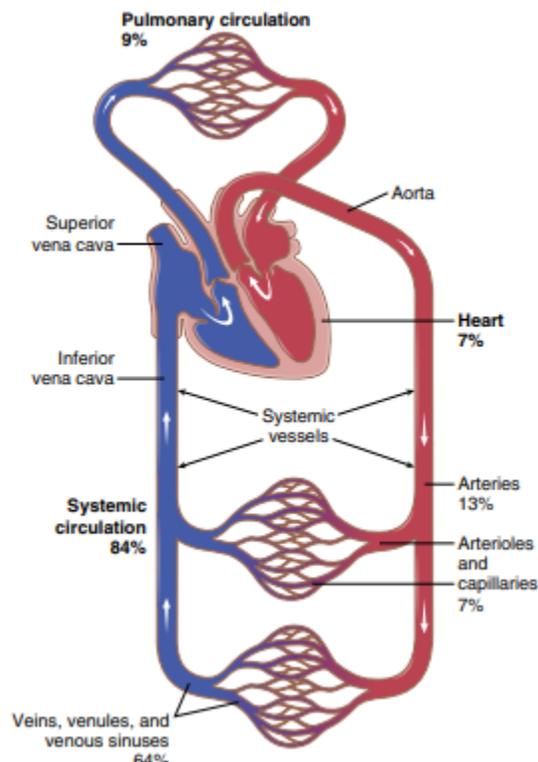


Figura 2.3: Suddivisione del sangue nel ciclo cardiovascolare [2]

Di seguito le fasi del ciclo, rappresentate schematicamente anche in figura 2.3.

- ▷ **Sistole atriale.** La contrazione delle cavità superiori del cuore spinge il sangue ossigenato nelle cavità inferiori;
- ▷ **Diastole ventricolare.** I ventricoli si rilassano e si riempiono di sangue;
- ▷ **Sistole ventricolare.** Il sangue viene pompato fuori dal cuore attraverso le arterie. Il sangue ossigenato viene pompato dal ventricolo sinistro nell'aorta, che a sua volta distribuisce il sangue alla **circolazione sistemica**. Il sangue deossigenato viene invece pompato dal ventricolo destro nel tronco polmonare, che a sua volta distribuisce il sangue alla **circolazione polmonare**. Qui il sangue si arricchisce di ossigeno e si libera di anidride carbonica prima di ritornare alla parte sinistra del cuore attraverso le vene polmonari;
- ▷ **Diastole atriale.** Le camere superiori del cuore si riempiono di nuovo di sangue e il ciclo riprende.

## 2.2 Sistema muscolare

Il sistema muscolare è l'insieme dei muscoli e dei tessuti connettivi che li uniscono e sostengono, collegandoli alle ossa. È impiegato nel moto del corpo permettendogli di mantenere la postura, camminare, sollevare e spostare oggetti. Altro scopo del sistema muscolare è quello di regolare il metabolismo, trasformando gli alimenti in energia utilizzabile dal corpo. Esistono tre tipi di muscoli:

- ▷ Muscolo cardiaco, già descritto nella prima sezione;
- ▷ Muscoli lisci;
- ▷ Muscoli scheletrici.

Il sistema muscolare è un sistema che si adatta alle condizioni del corpo nel tempo, riparando se stesso e variando in base allo stile di vita della persona. Fattori come la dieta, l'esercizio fisico e l'attività fisica influiscono su come l'apparato sia in grado di gestire carichi più o meno grandi per un determinato lasso di tempo.

### 2.2.1 Muscoli lisci

I muscoli lisci sono muscoli involontari presenti all'interno degli organi interni del nostro corpo, come lo stomaco, gli intestini, i vasi sanguigni, i bronchi e la vescica. Questi muscoli sono controllati dal sistema nervoso autonomo e non possono essere controllati consapevolmente.

I muscoli lisci sono caratterizzati da una struttura cellulare liscia e non striata, diversamente dai muscoli scheletrici. Questi muscoli possono contrarsi e rilassarsi in modo continuo e lento per svolgere diverse funzioni, come la digestione, la circolazione sanguigna, la respirazione e l'eliminazione dei rifiuti.

I muscoli lisci possono essere influenzati da diversi fattori, come ormoni, farmaci e stress. In generale, i muscoli lisci sono essenziali per il funzionamento del nostro corpo e per mantenere l'omeostasi, cioè l'equilibrio interno del nostro organismo.

### 2.2.2 Muscoli scheletrici

I muscoli scheletrici (fig. 2.4) permettono il movimento volontario del nostro corpo. Sono composti da fibre muscolari che si contraggono per produrre il movimento delle ossa e delle articolazioni. Questi muscoli sono legati alle ossa da tendini e sono controllati dal sistema nervoso centrale.

Ci sono oltre 600 muscoli scheletrici nel corpo umano, divisi in tre tipi di muscoli: i

muscoli agonisti, i muscoli antagonisti e i muscoli sinergici. I muscoli agonisti sono quelli che si contraggono per produrre il movimento, mentre i muscoli antagonisti si rilassano per permettere il movimento. I muscoli sinergici lavorano insieme per produrre il movimento fluido e coordinato.

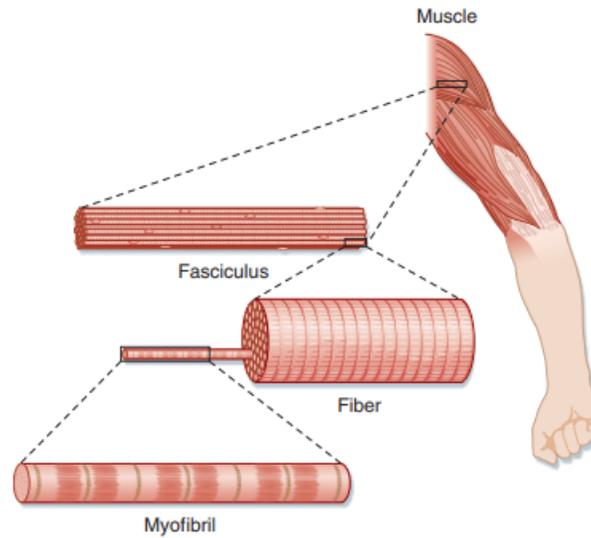


Figura 2.4: Muscoli scheletrici [2]

Alcuni muscoli scheletrici importanti includono i muscoli della schiena, del collo, delle braccia e delle gambe. Questi muscoli possono essere allenati e sviluppati attraverso l'esercizio fisico e possono aiutare a migliorare la forza, l'equilibrio e la postura. Inoltre, i muscoli scheletrici sono anche importanti per la produzione di calore corporeo e per mantenere la temperatura corporea.

## 2.3 Sistema scheletrico

Il sistema scheletrico ha diverse funzioni, tra cui supportare il peso del corpo, proteggere gli organi interni, consentire i movimenti del corpo, produrre cellule del sangue e immagazzinare minerali importanti come il calcio. È un sistema biologico composto da:

- ▷ Ossa;
- ▷ Cartilagine;
- ▷ Legamenti e tendini.

### 2.3.1 Ossa

Le ossa sono tessuti rigidi e duri e compongono il sistema scheletrico umano, formato da 206 parti. Sono costituite da cellule ossee specializzate chiamate osteociti, che producono e mantengono la matrice ossea, composta principalmente da sali minerali di calcio, fosfato e proteine. Altre cellule costituenti sono osteoclasti ed osteoblasti, responsabili rispettivamente della disgregazione e della formazione di matrice ossea. Queste ultime si occupano del rinnovamento delle ossa, il quale avviene coprendo circa il 10% della massa ossea ogni anno. La struttura delle ossa è complessa e comprende diversi strati (fig. 2.5).

La parte esterna delle ossa è costituita da un tessuto compatto, denso e duro, che fornisce forza e protezione alle ossa. All'interno del tessuto osseo compatto si trovano i canali ossei, che contengono vasi sanguigni e nervi. Tali si estendono in tutto il tessuto osseo per nutrire le cellule ossee e per mantenere la salute dell'osso. Nella parte interna delle ossa si trova un tessuto osseo spugnoso, meno denso ma altamente poroso, formato da una struttura a trabecole ossee disposte a rete all'interno della quale si trova il midollo osseo. Il midollo osseo è una zona in cui si formano e si sviluppano le cellule del sangue. Le ossa sono inoltre circondate da una membrana sottile e resistente chiamata periostio, che fornisce una superficie per l'attacco dei muscoli e dei tendini, nonché un mezzo per nutrire e rigenerare le ossa.

### 2.3.2 Cartilagine, legamenti e tendini

La cartilagine, i legamenti e i tendini sono tessuti importanti del sistema muscolo-scheletrico, che svolgono funzioni diverse e complementari.

La cartilagine è un tessuto connettivo resistente ed elastico che si trova principalmente all'interno delle articolazioni ossee. La sua funzione principale è quella

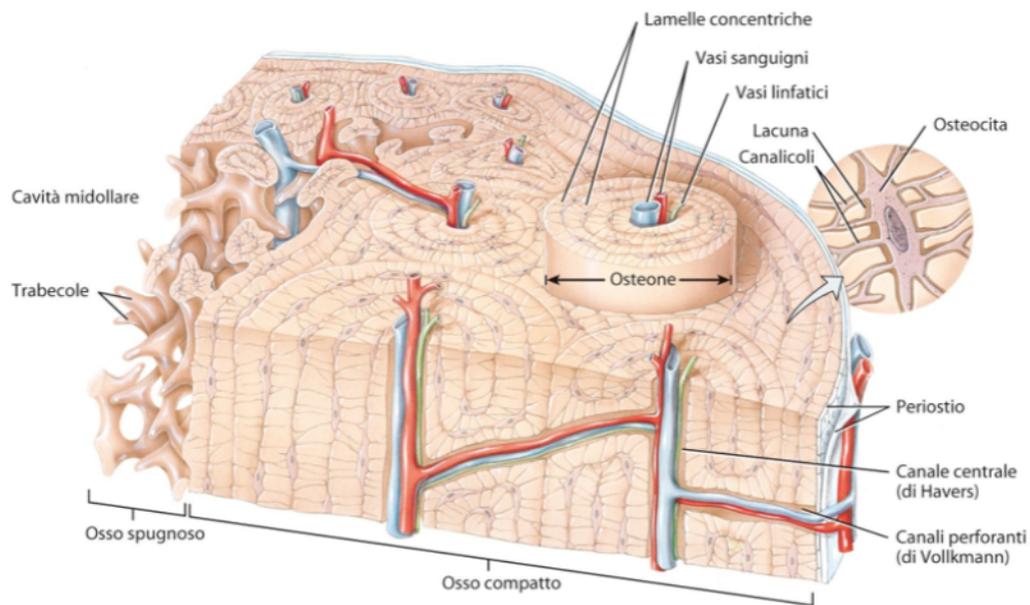


Figura 2.5: Struttura ossea [3]

di ridurre l'attrito e di assorbire gli urti tra le ossa, proteggendo le articolazioni dall'usura e dalla lesione.

I legamenti sono fasci di tessuto connettivo fibroso che collegano le ossa tra loro, fornendo stabilità e limitando il movimento delle articolazioni. I legamenti svolgono anche un ruolo importante nel mantenere l'allineamento corretto delle ossa e nella prevenzione delle lesioni articolari.

I tendini sono cordoni di tessuto connettivo fibroso che collegano i muscoli alle ossa. Sono responsabili del movimento del corpo, poiché quando i muscoli si contraggono, tirano i tendini che a loro volta tirano le ossa, provocando il movimento articolare.



## Capitolo 3

# Decondizionamento da volo spaziale ed invecchiamento terrestre

La salute dell'essere umano e lo studio del miglioramento di essa sono oggetto di ricerca dal *V* secolo *a.C.* e, indubbiamente, lo saranno per sempre. Tuttavia, una nuova sfida si prospetta per i prossimi secoli: l'ambito spaziale. L'avvento delle missioni spaziali ha portato lo studio della biologia e del comportamento umano nello spazio ad unirsi in un'unica materia di ricerca definita bioastronautica. Tale si occupa della protezione, del supporto e dell'incremento positivo della vita umana nello spazio ed ha come obiettivo la valutazione del decondizionamento fisico umano e le contromisure atte a ridurlo.

L'invecchiamento terrestre e l'adattamento al volo spaziale per gli astronauti sono simili nel modo in cui influenzano la fisiologia umana. Sia l'invecchiamento che la vita nello spazio inducono il degrado non di un singolo sistema, ma dell'insieme di quasi tutti i sistemi che raggiungono livelli critici di funzionalità in tempi diversi. Il decorso temporale di questo declino con l'invecchiamento dipende da variabili quali la genetica, lo sviluppo, il metabolismo, lo stile di vita e altre, mentre nel caso del volo spaziale, la causa è da ricercarsi nell'influenza della gravità ridotta (o microgravità) al disotto di una soglia fisiologica.

### 3.1 Problematiche dell'ambiente spaziale

L'ambiente spaziale è un sistema con numerose problematiche per la vita umana. L'essere umano, infatti, ha potuto svilupparsi sul pianeta Terra per via delle con-

dizioni eccezionali verificatesi su di esso. La presenza di un'atmosfera, di sostanze come l'acqua e della gravità hanno permesso i processi naturali di evoluzione della vita. Le condizioni del pianeta però non sono presenti al di fuori di esso [4]: lo spazio è un ambiente ostile alla vita umana. Le principali ostilità dell'ambiente spaziale sono infatti:

- ▷ **Temperatura estrema.** Nello spazio la temperatura si aggira intorno ai  $3\text{ K}$ . Intorno alle stelle, invece, si assesta dalle migliaia di Kelvin in su. È ovvio, dunque, che l'essere umano non possa sopravvivere a tali condizioni, a meno che esso sia in appositi moduli abitativi o in tute per attività extraveicolari;
- ▷ **Ambiente ipobarico.** La Terra presenta un'atmosfera controllata e con poche variazioni nella troposfera, il che permette all'organismo di soddisfare le proprie funzioni biologiche senza particolari problemi. Essendo lo spazio un ambiente ipobarico e senza ossigeno, ecco che cominciano a crearsi delle situazioni estreme per l'individuo. La bassa pressione non permette all'ossigeno di passare per osmosi alveolare nel sangue, facendo verificare così il fenomeno dell'ipossia. Le conseguenze nel breve termine sono debolezza e scarsa concentrazione, fino a raggiungere la perdita di conoscenza quando sottoposti per più tempo all'ambiente ipobarico. L'ambiente ipobarico crea altre problematiche legate a proprietà fisiche, come lo scambio di calore. In particolare, la convezione non risulta più possibile. Si hanno solamente fenomeni di irraggiamento (emissione ed assorbimento) e conduzione termica;
- ▷ **Forza di gravità.** Le varie fasi del volo spaziale umano hanno forze differenti impresse sul corpo umano. Durante la fase di lancio e di rientro, infatti, il corpo deve sopportare accelerazioni anche di  $3 \div 4G$ . Nell'ambiente spaziale invece si è sottoposti a microgravità ( $0 \div 10^{-6}G$ ), mentre su altri pianeti l'accelerazione dipende dal pianeta stesso. Il lavoro della presente tesi si concentra proprio sull'influenza della gravità alterata sulla fisiologia umana durante le diverse fasi del volo spaziale;
- ▷ **Radiazioni cosmiche.** Le radiazioni particellari dello spazio non sono schermate dall'effetto bottiglia del campo magnetico terrestre, pertanto arrivano agli oggetti in modo diretto e totale. Il problema, oltre che per l'uomo, risulta anche per i dispositivi elettronici che devono quindi essere ben schermati.

Nonostante questa macro-suddivisione, è necessario specificare che le problematiche si distinguono in base alla zona di spazio considerata. È solito considerare che alcune condizioni si verificano soprattutto entro le LEO (*Lower Earth Orbit*), mentre altre sono più significative nello spazio profondo [5].

## 3.2 Effetti del volo spaziale sulla fisiologia umana

Di seguito una trattazione delle maggiori problematiche al corpo umano causate dall'ambiente spaziale. In particolare, si descrivono considerando prima la fase acuta (in seguito al lancio), poi gli effetti a lungo termine ed infine quelli post-rientro. Per apprezzare questi effetti, vale la pena di considerare lo stretto rapporto dell'umanità con la gravità. Il campo gravitazionale della Terra ha stratonato le cellule e i tessuti del corpo umano per milioni di anni ad una accelerazione stabile di  $9.81 m/s^2$ . Questa forza ha mantenuto gli esseri umani a terra, fin dagli albori della specie, e vi è abbondanza di prove che la biologia si sia adattata a questo ambiente. In particolare, il cuore ed i vasi sanguigni si sono adattati per operare all'interno del campo gravitazionale terrestre e la normale fisiologia cardiovascolare dipende dalla gravità.

Con alcune eccezioni degne di nota, la maggior parte dei voli spaziali umani ha avuto luogo in orbita terrestre bassa (LEO), situata tra i 200 ed i 2000 *km* di distanza dalla Terra. La Stazione Spaziale Internazionale e la maggior parte dei satelliti si trovano in LEO. Finora, la maggior parte degli studi scientifici sullo spazio sono stati condotti su individui esposti all'assenza di gravità in LEO [6]. Gli oggetti in LEO sono soggetti a circa il 90% della gravità terrestre, ma la velocità in orbita controbilancia efficacemente la forza di gravità, creando uno stato di caduta libera e di apparente assenza di peso (la microgravità).

### 3.2.1 Decondizionamento del sistema cardiovascolare

**Effetti a breve termine.** Uno dei ruoli più importanti per il corretto mantenimento della pressione sanguigna è svolto dalla gravità stessa, che determina la distribuzione dei fluidi dalla testa ai piedi del corpo a seconda della sua posizione rispetto al campo gravitazionale. In posizione eretta a livello del suolo, le pressioni arteriose del corpo umano si assestano a circa 200 *mmHg* nei piedi, 100 *mmHg* a livello del cuore e 70 *mmHg* nella testa (fig. 3.1). L'assenza di peso nello spazio causa una migrazione dei fluidi corporei dai piedi alla testa, favorita inoltre dalla riduzione della pressione intratoracica. In questo modo, le pressioni arteriose a livello dei piedi, del cuore e della testa si assestano a circa 100 *mmHg* (fig. 3.1) [7].

Questi effetti si osservano prevalentemente durante la fase iniziale del volo spaziale. L'aumento della pressione vascolare arteriosa può alterare la risposta dei barocettori<sup>1</sup> ed è stato ipotizzato che influisca sul sistema nervoso [6]. Inoltre, il sistema vesti-

---

<sup>1</sup>Recettori che rispondono a variazioni pressorie del sistema cardiovascolare per alte pressioni, ovvero nelle arterie

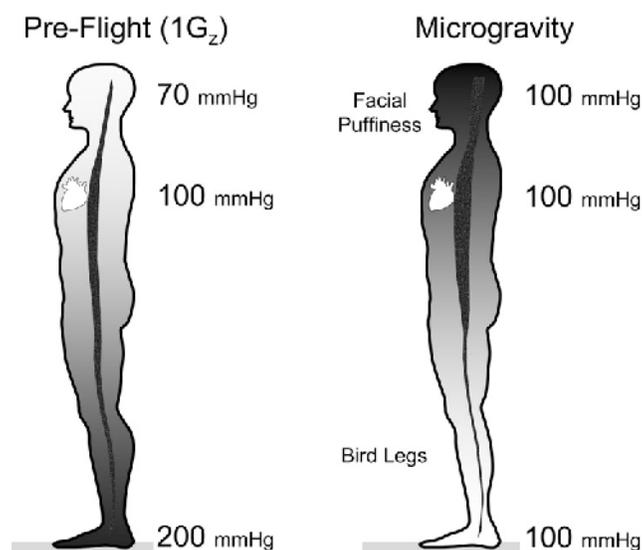


Figura 3.1: Distribuzione pressione sanguigna [7]

bolare<sup>2</sup> risponde agli input anomali stimolando il sistema parasimpatico<sup>3</sup>, che può innescare una sindrome di adattamento allo spazio, causando sintomi come nausea, vomito e disorientamento. Un altro effetto è il fenomeno estetico della *puffy face* e delle *chicken legs* (fig. 3.1), in cui è stato riscontrato un aumento dello spessore del tessuto superficiale della fronte fino al 7%, mentre quello delle tibie diminuisce fino al 15% [6]. La redistribuzione del sangue aumenta la pressione nella circolazione, attivando i mecano-recettori<sup>4</sup> che innescano una risposta autonoma per regolare il volume. Si verificano una vasodilatazione periferica nonché un aumentato smaltimento di liquidi corporei e diuresi, con una generale conseguente diminuzione del volume di liquido nel corpo (ipovolemia). È stato riscontrato che questi adattamenti si verificano in appena 6 ÷ 10 ore di esposizione alla microgravità [6].

Uno studio [8] ha ottenuto misurazioni ecocardiografiche di 17 astronauti prima e dopo un volo spaziale di breve durata (5 ÷ 8 giorni). In seguito alla missione, si è registrata una piccola riduzione del diametro della parete posteriore. Nel frattempo, subito dopo l'atterraggio si è verificata una riduzione significativa del 28% della gittata sistolica, che si è ristabilita ai valori precedenti al volo a due settimane [6]. Tenendo conto delle dimensioni ridotte del campione, non statisticamente at-

<sup>2</sup>Sistema sensoriale che gestisce l'equilibrio

<sup>3</sup>Parte del sistema nervoso che si occupa del del mantenimento omeostatico a breve termine

<sup>4</sup>Recettori che rispondono a variazioni pressorie del sistema cardiovascolare per basse pressioni, ovvero nelle vene

tendibili, questi risultati indicano che la riduzione della funzione cardiaca potrebbe non avere una relazione diretta con i cambiamenti della struttura cardiaca per voli a breve termine. Il discorso cambia significativamente nel caso di missioni a lungo termine, dove le piccole variazioni diventano atrofie.

**Effetti a lungo termine.** Riguardo agli effetti a lungo termine, la principale problematica legata al sistema cardiovascolare è l'atrofia cardiaca. L'atrofia cardiaca è una condizione in cui il cuore subisce una riduzione della massa muscolare e delle sue dimensioni a causa di una ridotta attività fisica o di altri fattori che ne limitano l'uso. Questo può portare ad una riduzione della capacità del cuore di pompare sangue e di rispondere alle esigenze del corpo, causando sintomi come affaticamento, mancanza di respiro e svenimenti. Uno studio [9] ha dimostrato che l'atrofia cardiaca si verifica dopo 6 settimane di riposo orizzontale (grado di inclinazione nullo) a letto, ma anche dopo soli 10 giorni di volo spaziale, come evidenziato [5] da una riduzione del 12% della massa ventricolare sinistra. Questo risultato è una prova che suggerisce il rimodellamento cardiaco in risposta alla riduzione del carico di lavoro nell'ambiente spaziale o nelle simulazioni di esso. Sulla gittata sistolica a lungo termine vi sono pareri discordanti e controversie. Alcuni studi [10] esprimono che possa aumentare anche del 35 ÷ 41% in missioni a lungo termine. Molti altri [5], basati sulla nota missione *NASA's Twins Study* [11], espongono che la gittata diminuisca durante il volo spaziale.

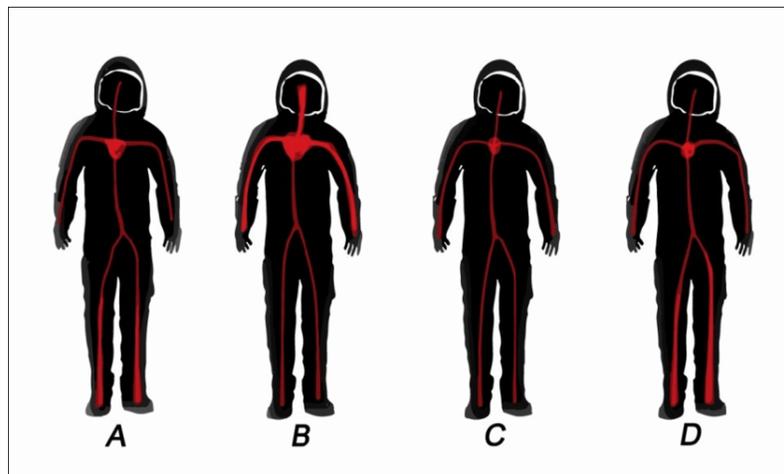


Figura 3.2: Distribuzione del volume di sangue A sulla Terra B durante il lancio C in microgravità D dopo il rientro [12]

Il corpo umano, per le missioni a lungo termine, si comporta con rimodellamenti continui del sistema cardiovascolare. In particolare, la distribuzione del volume di sangue nel corpo sulla Terra si può osservare in fig. 3.2A. Per facilitare l'adattamento all'ambiente spaziale durante il lancio l'astronauta viene posizionato a testa in giù (fig. 3.2B), così da prevenire la redistribuzione successiva. Per il volo a lungo termine, la significativa riduzione di sangue (ipovolemia) fa sì che il sistema si ridimensioni come in fig. 3.2C [12], portando all'atrofia. In seguito al rientro, il sangue viene accumulato nei vasi venosi inferiori del corpo, non più capaci di attuare efficaci meccanismi di ritorno venoso e dando luogo al fenomeno del *venous pooling* (fig. 3.2D) [13].

**Aritmie e disturbi alla frequenza cardiaca.** I disturbi del ritmo cardiaco durante il volo spaziale sono stati documentati in letteratura, anche se molti di questi resoconti sono semplici osservazioni. Nei viaggi spaziali, in particolare nelle missioni sulla ISS, le aritmie sono state registrate principalmente nel contesto delle attività extraveicolari [6], poiché raramente viene impiegato un monitoraggio cardiaco continuo per l'intera durata del volo spaziale. Si può ipotizzare che tali aritmie siano dovute all'unicità dell'evento, in quanto le EVA siano sicuramente un'esperienza al di fuori dell'immaginazione umana. Alcuni studi dedicati [14] che hanno impiegato un monitoraggio Holter<sup>5</sup> a bordo della ISS hanno dimostrato che non vi è alcun cambiamento significativo nella frequenza delle contrazioni ventricolari o atriali premature prima, durante o dopo il volo spaziale. Fino a questo momento, vi sono state poche prove che suggeriscono che l'ambiente del volo spaziale di per sé aumenta il rischio di aritmie pericolose per la vita [5]. Tuttavia, esistono diversi meccanismi principali attraverso i quali l'ambiente del volo spaziale potrebbe ipoteticamente influenzare i cambiamenti del ritmo cardiaco: attraverso cambiamenti elettrofisiologici, strutturali e funzionali.

Per quanto riguarda la funzione elettrofisiologica del cuore, gli effetti della microgravità prolungata sono ancora sconosciuti. Esistono poche prove che suggeriscono che gli individui nello spazio possono subire cambiamenti dell'intervallo  $QT$ <sup>6</sup> elettrocardiografico. In uno studio, la ripolarizzazione ventricolare, rappresentata dagli intervalli  $QT$  corretti, o  $QTc$ , ha aumentato la sua durata in sette astronauti dopo un volo spaziale di lunga durata. È interessante notare che, gli stessi astronauti, non avevano avuto un prolungamento degli intervalli  $QTc$  dopo le missioni di breve durata. Normalmente, sulla Terra, la variazione dell'intervallo  $QT$  è dovuta ad af-

---

<sup>5</sup>Tipologia di elettrocardiogramma della durata di 24 ore per monitorare aritmie cardiache.

<sup>6</sup>Periodo di tempo in cui il tessuto cardiaco ventricolare si depolarizza e si ripolarizza; se l'intervallo è troppo lungo o troppo corto, può portare ad aritmie letali.

fetti avversi di farmaci o a problemi genetici e di mutazione del DNA. In relazione al rimodellamento cardiaco, come accennato in precedenza, il cuore subisce un'atrofia nel corso del tempo nello spazio, causando una diminuzione della massa ventricolare sinistra del 12% [5] che potrebbe portare il cuore ad aritmie. Inoltre, i cambiamenti funzionali legati alla redistribuzione dei fluidi e all'ipovolemia possono potenzialmente porre le basi per cambiamenti del ritmo cardiaco.

**Disturbi post rientro.** L'adattamento relativamente rapido del sistema cardiovascolare all'assenza di gravità diventa un handicap al ritorno sulla Terra. L'intolleranza ortostatica è un fenomeno documentato negli astronauti dopo il volo spaziale e può talvolta persistere settimane dopo il ritorno sulla Terra [6]. Quasi tutti gli astronauti presentano un'accentuata tachicardia posturale dopo il rientro sulla Terra. La preoccupazione maggiore per la compromissione ortostatica è che gli astronauti non siano in grado di svolgere le loro attività durante la fuga di emergenza dopo l'atterraggio della navicella spaziale, o anche durante le normali operazioni in orbita come le attività extraveicolari. L'intolleranza ortostatica si verifica quando la perfusione cerebrale è inadeguata dopo un cambiamento di postura in piedi. Le cause possono essere il riempimento insufficiente del cuore, la riduzione della gittata sistolica o l'inadeguatezza delle risposte del sistema nervoso al cambiamento posturale [5]. Questo fenomeno può essere spiegato in vari modi nel contesto del volo spaziale: durante il volo spaziale si verifica ipovolemia, secondaria al sovraccarico che si verifica in risposta alla redistribuzione dei liquidi verso la testa. Secondo una ricerca [6], questi sono i principali motivi per cui si verifica l'intolleranza.

**Analoghi terrestri.** Quando il corpo umano viene collocato nel contesto spaziale, in microgravità, i cambiamenti fisici che si verificano mostrano l'importanza della gravità e rivelano fatti sulla fisiologia che potrebbero portare a future intuizioni sulla salute umana. Nei decenni trascorsi dalle prime missioni spaziali, gli scienziati hanno studiato il sistema cardiovascolare in microgravità utilizzando diversi metodi. L'ambiente ideale per questo studio è, indubbiamente, lo spazio. Per ovvie ragioni, tali ricerche sono limitate da campioni di piccole dimensioni. Gran parte dei dati sperimentali provengono anche da ricerche condotte sulla Terra, tra cui esperimenti di inclinazione della testa verso il basso (HDBR, *head down bed rest*) [7]. Questi metodi possono, in una certa misura, simulare gli effetti dell'esposizione alla microgravità, redistribuendo artificialmente i fluidi dai piedi alla testa. È stato riscontrato che un'inclinazione della testa verso il basso di circa 6 gradi (fig. 3.3) può simulare adeguatamente la risposta cardiovascolare dell'organismo alla microgravità [6]. Altri metodi di simulazione dell'assenza di gravità sono l'immersione in acqua, che

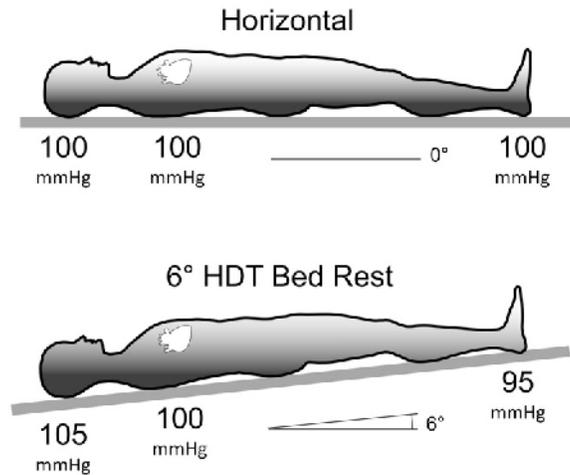


Figura 3.3: HDBR a 6° [7]

imita in modo incompleto la microgravità, e i voli parabolici in caduta libera che producono da 40 a 60 periodi intermittenti di assenza di peso della durata di circa 25 secondi [6]. Per questo motivo, i voli parabolici possono offrire una visione degli effetti a breve termine dell'assenza di gravità, ma possono essere meno affidabili per gli effetti a lungo termine.

### 3.2.2 Decondizionamento del sistema muscolare

Gli effetti della microgravità e dell'ambiente spaziale sono significativi anche sul sistema muscolare, soggetto a varie problematiche. Uno dei principali effetti della microgravità è l'atrofia muscolare (fig. 3.4), che si verifica a causa della ridotta forza gravitazionale a cui i muscoli sono esposti [5]. La perdita di massa muscolare può portare a una ridotta capacità di svolgere attività fisica e ad una maggiore fatica durante il volo spaziale. Inoltre, l'isolamento sociale e la mancanza di stimoli ambientali possono causare una riduzione della motivazione e della performance fisica, che possono contribuire alla riduzione della funzione muscolare. Le radiazioni ionizzanti presenti nello spazio possono anche influire sulla funzione muscolare, causando danni al DNA e alle cellule muscolari. Questo può portare a una ridotta capacità di contrazione muscolare e ad una maggiore suscettibilità alle lesioni muscolari, riducendo così la capacità di esercizio.

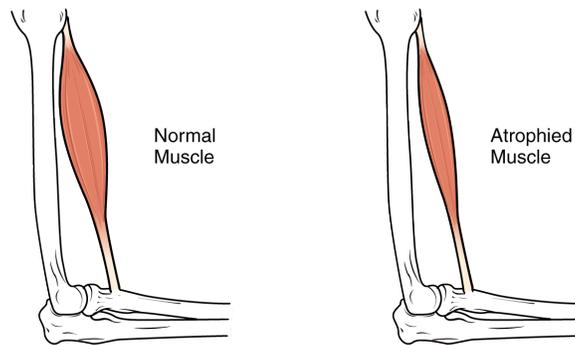


Figura 3.4: Atrofia muscolare [3]

**Diametro e forza delle fibre.** I dati di uno studio [15] mostrano come, per il corpo umano, per durate di missione superiori ai 200 giorni i muscoli perdano mediamente il 30% della loro forza. Non solo per missioni a lungo termine, ma anche per studi condotti [16] dopo 11 giorni si sono riscontrati declini significativi della dimensione trasversale delle fibre muscolari.

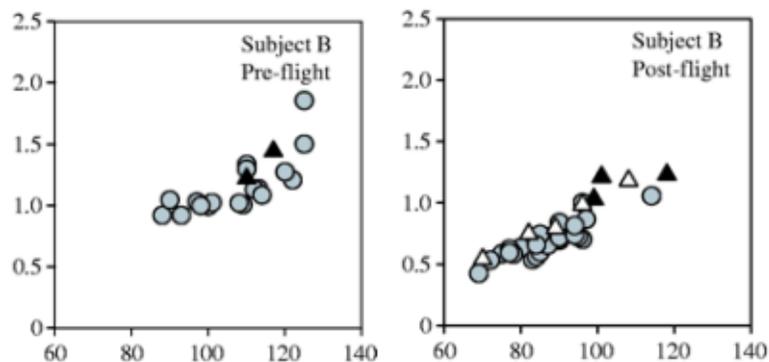


Figura 3.5: Forza (asse verticale,  $[mN]$ ) vs diametro (asse orizzontale,  $[\mu m]$ ) delle fibre del gastrocnemio prima del volo e dopo il volo [15]

Altre ricerche [17] parlano di riduzioni tra il 15% ed il 26% della sezione, a seconda delle fibre esaminate. Alcune ricerche più specifiche [15] hanno valutato la perdita media del 21% di forza esercitabile dalle fibre del gastrocnemio<sup>7</sup> dopo un volo di soli 17 giorni. Quest'ultimo studio si basa su 14 cosmonauti con una variabilità della perdita compresa tra il 12% ed il 40% (fig. 3.5) a seconda dell'individuo.

<sup>7</sup>Muscolo posteriore della gamba

Uno studio [18] su 9 astronauti a bordo della ISS per 6 mesi ha inoltre rilevato come il volume muscolare del polpaccio sia diminuito del 13%, mentre quello del gastrocnemio del 10%. La perdita di potenza media è stata pari al 32% [19]. Occorre specificare che durante questi test, tutti gli astronauti utilizzavano macchinari per allenamenti di resistenza (con attività per 3 ÷ 6 giorni alla settimana) e corsa (circa 5 ore alla settimana) [19].

**Velocità di accorciamento delle fibre.** Un altro parametro osservato dagli studi è la velocità di accorciamento delle fibre a seguito di una contrazione. Alcuni studi sulla MIR [20], svolti sui flessori plantari<sup>8</sup> di sette cosmonauti in missioni dai 3 ai 6 mesi, hanno rilevato un aumento della velocità di accorciamento dopo una contrazione al 15% della forza massima del muscolo. Successive ricerche [21] hanno confermato questo aumento catturando un 31% medio su 14 astronauti in seguito a missioni di durata 90 ÷ 180 giorni. In particolare, a seconda del livello di atrofizzazione del muscolo, per gli individui l'aumento varia in un range tra il 4% ed il 75%.

### 3.2.3 Decondizionamento del sistema scheletrico

La maggiore problematica che insorge al sistema scheletrico nel volo spaziale è l'osteoporosi. L'osteoporosi è una malattia scheletrica che si manifesta con una diminuzione della densità minerale ossea e una perdita di qualità dell'osso, che può aumentare il rischio di fratture ossee. Viene spesso associata all'invecchiamento, ma può essere causata anche da fattori come la malnutrizione, la carenza di vitamina *D*, l'inattività fisica, l'uso di farmaci e altre patologie [19]. Nel volo spaziale, l'osteoporosi rappresenta un problema importante per gli astronauti, poiché il loro organismo è sottoposto a condizioni di microgravità che possono causare una perdita di massa ossea accelerata e una riduzione della forza muscolare [22]. Questi effetti possono essere particolarmente evidenti nelle zone di carico osseo ridotto, come ad esempio la colonna vertebrale, le anche e le ginocchia. Gli astronauti impegnati in missioni spaziali di lunga durata sono soggetti a un rischio aumentato di sviluppare osteoporosi, che può rendere il loro ritorno sulla Terra difficile e pericoloso [23].

**Perdita di minerali ossei.** Fin dall'inizio degli studi del volo umano spaziale negli anni '60, si sono sempre riscontrati un aumento del calcio nell'urina e una diminuzione della densità minerale nelle ossa [19]. Le missioni *Skylab* degli anni

---

<sup>8</sup>Muscoli gastrocnemio, soleo e tibiale della gamba

'70 hanno mostrato in particolare una progressiva perdita di calcio alla velocità di 200 mg al giorno, con un'allarmante riduzione del 33% della massa ossea del calcagno<sup>9</sup> [19]. Con l'evoluzione delle tecnologie di rilevazione, nelle missioni sulla MIR (fig. 3.6), si sono rilevate perdite medie del 0.3 ÷ 0.4% al mese di densità ossea, con plateau all'1.6% per alcune ossa [19]. Studi successivi [22] a lungo termine sulla ISS sugli effetti della microgravità sulle ossa hanno dimostrato che l'equipaggio ha perso mediamente l'11% della massa dell'anca in circa 6 mesi. Il rateo di perdita è sufficiente da preoccupare gli astronauti per il rientro, in quanto il rischio di frattura ossea al riprendere della normale attività fisica è particolarmente aumentato [19]. Citando lo studio sulla ISS [22], viene espresso che la quantità persa di struttura ossea è comparabile alla perdita stimata associata all'invecchiamento.

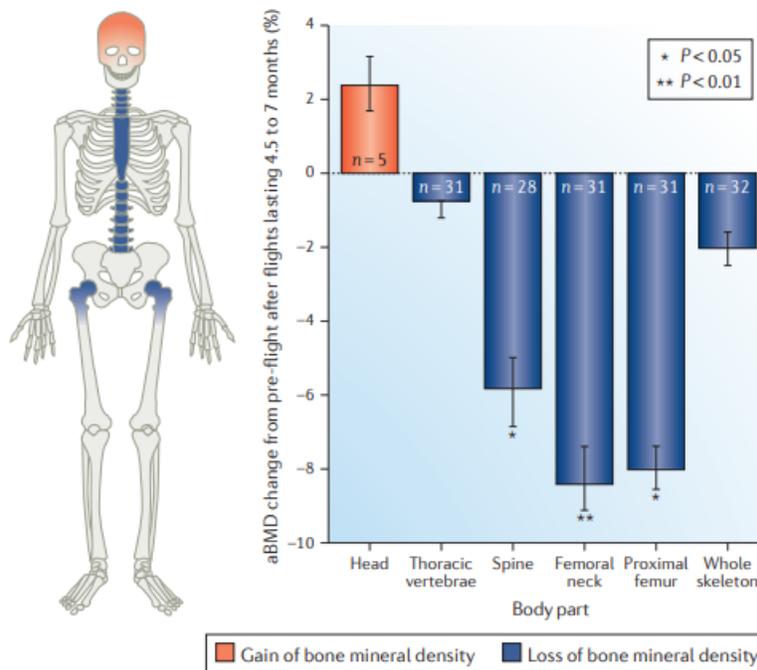


Figura 3.6: Cambiamenti della densità di minerali nelle ossa di astronauti sulla MIR [24]

<sup>9</sup>Osso del tallone

## 3.3 Analogie e differenze tra decondizionamento ed invecchiamento

Prima del lancio di Yuri Gagarin nel 1960, poche erano le conoscenze e le ipotesi sul comportamento del corpo umano nell'ambiente spaziale. In seguito alle missioni sulla MIR, sullo *Skylab* e sulla ISS si è trovato un pattern del comportamento del corpo umano nell'ambiente spaziale [5]. È interessante notare che i primi scienziati a rilevare questi cambiamenti fisiologici concordassero sul fatto che il volo spaziale inducesse caratteristiche che assomigliavano ad un rapido invecchiamento, dalla perdita di densità ossea, all'atrofia muscolare, all'intolleranza, fino a quando non si è capito che quasi tutti questi cambiamenti fossero reversibili al ritorno alla gravità terrestre. Di seguito, un confronto tra il degrado dei tre sistemi menzionati finora e le problematiche riscontrate dalla geriatria<sup>10</sup>.

### 3.3.1 Sistema cardiovascolare

Volendo affrontare in ordine di citazione le problematiche discusse nelle sezioni precedenti, si riscontrano in esse alcune analogie tra la risposta in volo spaziale e quella all'invecchiamento terrestre, ma anche parecchie differenze. Gli studi sul sistema cardiovascolare nell'ambiente spaziale sono i più numerosi. Nonostante ciò, la relazione con l'invecchiamento è la più discutibile. Mancano infatti dati ed evidenze su alcune problematiche, mentre ci sono alcune controversie su altre.

**Le analogie: l'ipotensione e l'intolleranza ortostatica.** Un fenomeno che si manifesta nel volo spaziale si è visto essere l'intolleranza ortostatica, o talvolta l'ipotensione ortostatica [6]. I due consistono, rispettivamente, nella diminuzione della pressione arteriosa o nell'aumento della frequenza cardiaca quando si assume la posizione eretta [25]. Tale problematica si riscontra analogamente con l'avanzare dell'età: le conseguenze dell'invecchiamento sono spesso infortuni o ospedalizzazioni. Queste ultime portano i pazienti a trascorrere lunghi periodi a letto, trascinandoli in una spirale di decondizionamento fisico e creando problemi di intolleranza ortostatica [25]. L'intolleranza, nelle persone anziane, porta a cadute in seguito all'assunzione della posizione eretta, le quali possono infortunare ulteriormente un paziente (fig. 3.7).

---

<sup>10</sup>Disciplina medica che studia le problematiche di salute delle persone anziane



Figura 3.7: Circolo vizioso di fragilità ed ospedalizzazione [26]

Per gli astronauti, dopo il rientro da una missione a lungo termine, gli effetti di intolleranza ed ipotensione ortostatica sono principalmente aumenti importanti del battito cardiaco e della sensazione di fatica [26]. Parecchi astronauti (circa l'80%) risentono anche di fotosensibilità, confusione e difficoltà nell'eseguire semplici attività mentali [26]. Il problema principale di questi effetti sugli astronauti è la possibilità che essi non siano completamente lucidi nelle operazioni durante il rientro, aumentando di molto i rischi dovuti al fattore umano. Lo studio dei fenomeni dovuti all'ambiente spaziale può portare a sviluppare nuove tecnologie utili all'essere umano sulla Terra, migliorando le ospedalizzazioni e mitigando l'intolleranza ortostatica.

**Le differenze: atrofia ed ipertrofia.** Come già introdotto in precedenza, uno studio [9] ha verificato che un principio di atrofia cardiaca si presenta solo dopo 10 giorni di volo spaziale o dopo 6 settimane di HDBR. In modo analogo, l'atrofia cardiaca (così come quella muscolare) può presentarsi durante l'invecchiamento con l'insorgenza di sarcopenia cardiaca [27]. La sarcopenia è una malattia che si presenta in individui anziani, in particolare se vi è presenza di malattie croniche, e che risulta in una atrofizzazione dei muscoli [27]. La sarcopenia cardiaca, che influenza il muscolo cardiaco, è attualmente oggetto di pochi studi in quanto le ricerche si concentrano solo sulla sarcopenia relativa ai muscoli scheletrici; vi sono però alcune ricerche sulla relazione tra la malattia e le patologie cardiovascolari [27]. Alcuni studi su pazienti ospedalieri [28] hanno rilevato una relazione inversa tra la sarcopenia e l'atrofia cardiaca. In particolare, si è evidenziato come la diminuzione della massa muscolare, per via della sarcopenia, porti il cuore in ipertrofia. Pertanto, si può dedurre da queste ricerche che l'invecchiamento associato all'atrofia muscolare scheletrica sia differente dal decondizionamento fisico in ambiente spaziale.

Altre ricerche [29] analizzano come, durante l'invecchiamento, l'ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro e delle pareti dei vasi sanguigni portino il sangue a maggiori pressioni e richiedano al cuore un maggiore carico di lavoro. Anche questi fattori, per un individuo sano, possono portare all'ipertrofia cardiaca con l'invecchiamento. Se sono presenti patologie pregresse (malfunzionamenti delle valvole cardiache, obesità,

ipertensione) allora l'ipertrofia risulta più accentuata [30] (fig. 3.8). Anche in questo caso, si nota la differenza tra l'invecchiamento ed il decondizionamento spaziale.

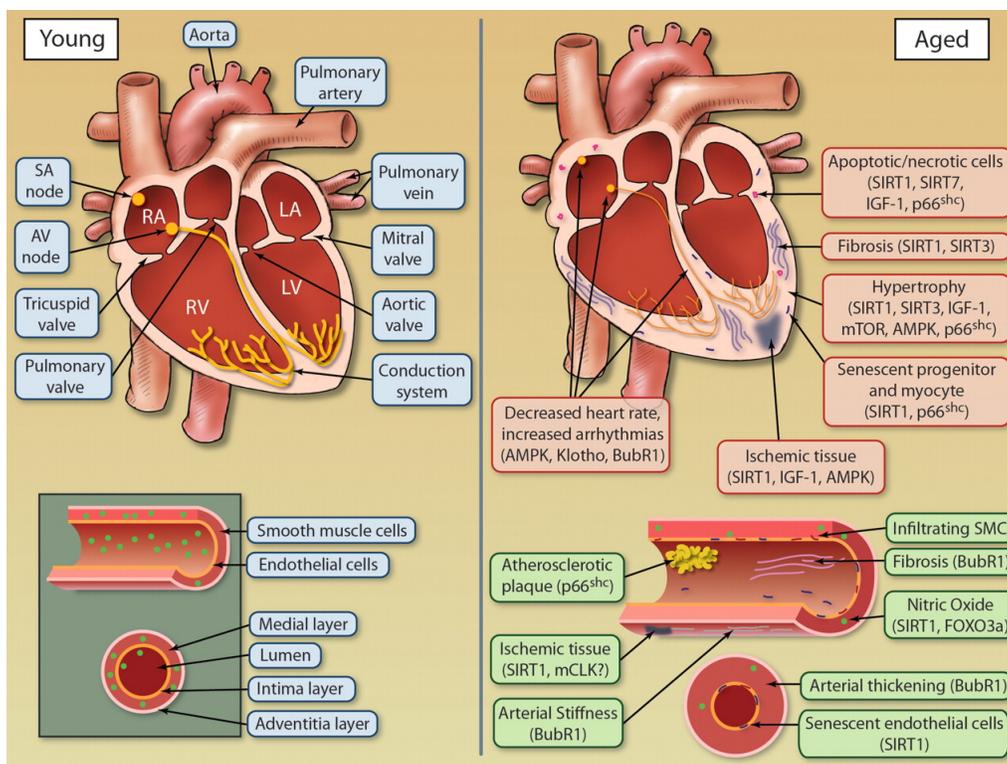


Figura 3.8: Invecchiamento del cuore [29]

**Le domande aperte: la gittata sistolica e le aritmie.** Uno studio [29] evidenzia una diminuzione della gittata sistolica nell'invecchiamento, in modo analogo alla diminuzione notata con il decondizionamento fisico spaziale [5]. Nel caso del volo spaziale, la causa principale della riduzione è l'ipovolemia [6]; per l'invecchiamento invece, la riduzione della gittata sistolica è causata da un declino del sistema cardiovascolare, della risposta dei recettori e della contrattilità [29]. Per via dei pareri discordanti espressi in alcune ricerche [10], è difficile affermare una vera e propria analogia. Saranno studi futuri a confermare o ribaltare la teoria.

Altra problematica decisamente controversa è lo studio della frequenza cardiaca. È ormai noto da tempo che la fibrillazione atriale, ovvero l'irregolarità della frequenza cardiaca con frequenti accelerazioni, è associata all'invecchiamento in modo diretto [31]. La presenza di disturbi al battito cardiaco infatti è riscontrata maggiormente

nei pazienti di età superiore e si ritiene sia associata all'incidenza di mortalità per infarti e malattie cardiache [31]. La rilevazione negli astronauti di aritmie è complessa: non esistono monitoraggi continui della frequenza cardiaca. Si sono già citati gli studi [14] con dispositivi Holter, che però raggiungono rilevazioni di 24 massime. Anche in questo caso, saranno studi e ricerche future più approfondite a determinare l'esistenza o meno di un'analogia tra l'invecchiamento e le aritmie nel volo spaziale.

**Confronti e conclusioni.** Grazie ad una raccolta di ricerche [5], è possibile riassumere tutti i risultati principali del confronto tra invecchiamento e decondizionamento spaziale in una tabella (tab. 3.1). In particolare, a sinistra si trovano gli effetti dell'ambiente spaziale vero o simulato (comunque coerenti e simili), mentre a destra gli effetti noti dell'invecchiamento. Da tali risultati si può esprimere come ci sia una relazione tra invecchiamento e decondizionamento per il sistema. Tuttavia, alcune differenze esistono e la ricerca non ha sufficienti dati per stabilire le relazioni di altre problematiche.

Effetti decondizionamento spazio/HDBR	Effetti invecchiamento Terra
↓ Volume plasma 10 ÷ 20% in 180 giorni	↓ Volume plasma 0.5 ÷ 1% in 10 anni
↓ Gittata sistolica/cardiaca	↓? Gittata sistolica/cardiaca
Atrofia cardiaca	Ipertrofia cardiaca
↑ Ipotensione ortostatica	↑ Ipotensione ortostatica
↑ Intolleranza ortostatica	↑ Intolleranza ortostatica
↑ Spessore arterie	↑ Spessore arterie

Table 3.1: Confronto tra invecchiamento e decondizionamento da volo spaziale per il sistema cardiovascolare [5]

### 3.3.2 Sistema muscolare

Il sistema muscolare, come già parzialmente accennato nella sottosezione dedicata al sistema cardiovascolare, presenta alcune analogie tra decondizionamento ed invecchiamento. L'invecchiamento infatti, associato ad altri fattori, porta il sistema muscolare al suo degrado in modo continuo nel tempo.

**Le analogie: atrofia muscolare e sarcopenia.** Si è visto in precedenza come il sistema muscolare umano sia soggetto ad alcuni problemi legati al rimodellamento delle fibre, ovvero l'atrofia muscolare. In particolare, le fibre muscolari in microgravità tendono a diminuire il loro diametro [17] e la loro forza [19]. La velocità

di accorciamento, invece, viene favorita poiché diminuiscono gli attriti tra le fibre, rendendo così agevolate le azioni di tipo esplosivo [21]. Gli effetti si notano in particolare modo sui muscoli delle gambe, essendo le loro funzionalità molto ridotte non dovendo sopportare il peso umano [20].

Per l'invecchiamento, le analogie sono moltissime. La sarcopenia muscolare è una malattia, già parzialmente discussa con il sistema cardiovascolare, che colpisce le persone anziane ed ha una prevalenza maggiore con l'invecchiamento [27]. La malattia attualmente è poco studiata, tuttavia l'atrofizzazione dei muscoli causata da essa è conosciuta sia nell'ambito spaziale che per l'invecchiamento terrestre. Gli effetti sono i medesimi: riduzione della forza media e della forza esplosiva (di picco) delle fibre, riduzione del diametro delle fibre e maggior velocità di accorciamento del muscolo [32]. Si stima una perdita dell'1% di massa muscolare all'anno sulla Terra, mentre nel volo spaziale la stessa percentuale è ottenuta in un mese per alcuni muscoli (gambe e spinali) [5]. Si conferma quindi la teoria di un invecchiamento accelerato nello spazio, con pericolose perdite di capacità di esercizio nel lungo periodo. Sia per l'ambito spaziale che per l'invecchiamento, il grasso adiacente ai muscoli si infiltra nello spazio riservato al muscolo, occupando sempre più spazio e rendendo un effetto di muscolo flaccido [5].

In figura 3.9 si possono vedere gli effetti della sarcopenia da invecchiamento terrestre, analoghi a quelli del volo spaziale. Il muscolo riduce la sua dimensione e, nella sezione trasversale, le cellule di grasso si infiltrano nel muscolo.

**Le contromisure: il metodo del salto.** L'atrofia muscolare è un serio problema che può inficiare nella salute umana a lungo termine. Lo studio del decondizionamento spaziale può aiutare parecchio nello sviluppo di nuove tecnologie per contrastare la sarcopenia e l'atrofia muscolare a terra. Dopo anni di esperimenti con pochi risultati [32], alcuni studi condotti dall'ESA [34] hanno permesso di sviluppare un metodo di riduzione del degrado muscolare. La contromisura consiste in una serie di attività esplosive (ovvero ad alta velocità) più o meno intense. L'idea dello studio [34] è quella di effettuare una serie di salti con carichi variabili, in modo da stimolare le fibre muscolari e renderle più resistenti. Nelle missioni spaziali questa tecnica ha fornito già ottimi risultati [32], tuttavia sulla Terra non è facilmente applicabile a pazienti anziani. Si preferisce utilizzare tecniche con macchinari a vibrazioni i quali, prima dell'ospedalizzazione (quando possibile) e durante, permettono una molto ridotta perdita di massa muscolare.

**Confronti e conclusioni.** L'analogia tra invecchiamento e decondizionamento per il sistema muscolare è una delle più chiare. Gli effetti sono i medesimi: riduzione

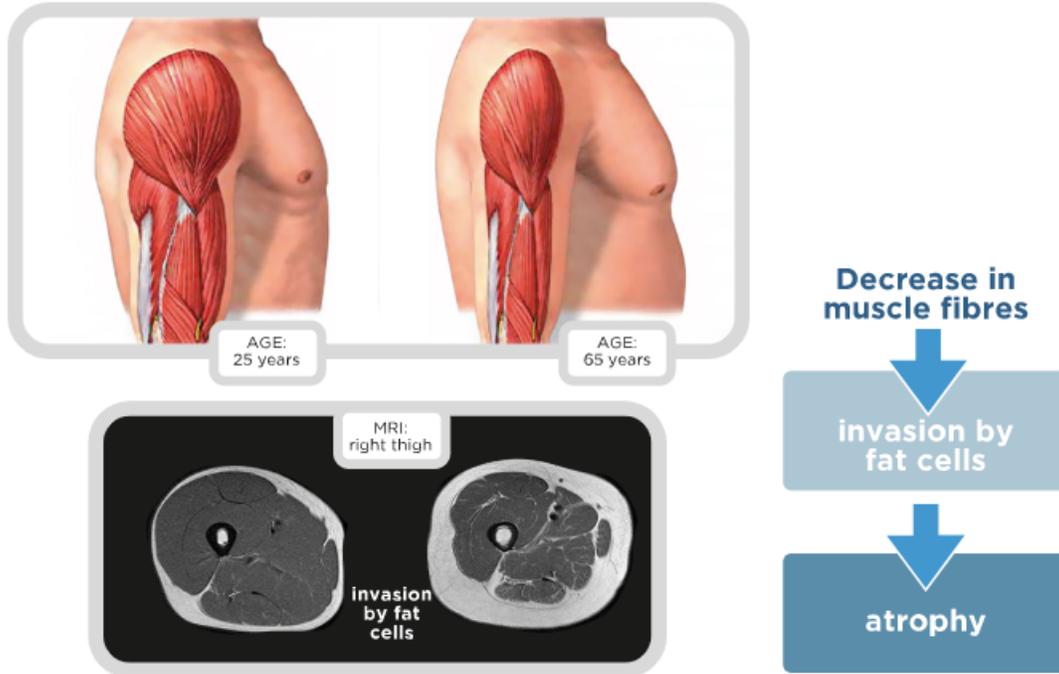


Figura 3.9: Effetti della sarcopenia durante l'invecchiamento, analoghi all'atrofia del volo spaziale [33]

della forza, del volume muscolare e dell'attrito tra fibre [5]. Sull'*Handbook of Bioastronautics* [5], raccolta di numerose ricerche sul decondizionamento, è stata stilata una tabella (tab. 3.2) di confronto tra invecchiamento e decondizionamento fisico da volo spaziale. I principali confronti sono raccolti qui di seguito.

Effetti decondizionamento spazio/HDBR	Effetti invecchiamento Terra
↓ Massa muscolare 1% in 30 giorni	↓ Massa muscolare 1% in 1 anno
↓ Sintesi proteine	↓ Sintesi proteine
↓ Forza muscolare media	↓ Forza muscolare media
↓ Forza muscolare esplosiva	↓ Forza muscolare esplosiva
Flaccidità muscolare	Flaccidità muscolare
↑ Grasso nei muscoli	↑ Grasso nei muscoli

Table 3.2: Confronto tra invecchiamento e decondizionamento da volo spaziale per il sistema muscolare [5]

### 3.3.3 Sistema scheletrico

Il sistema scheletrico, come quello muscolare, è la prova lampante dell'esistenza di una relazione tra il declino dei sistemi umani nello spazio e l'invecchiamento. Come già per gli altri sistemi, la vita nell'ambiente spaziale si manifesta come un'accelerazione dell'invecchiamento osservato a terra.

**Le analogie: perdita di minerale osseo, osteoporosi e calcoli renali.** Durante il volo spaziale si registra una perdita importante di minerali ossei, oltre che un minore rateo di formazione dell'osso tramite il meccanismo degli osteoblasti ed un maggiore rateo di disgregazione degli osteoclasti [32]. Il pericolo di questi effetti è il rientro in gravità, in quanto il rischio di fratture viene aumentato (anche nel caso di gravità marziana, per future missioni).

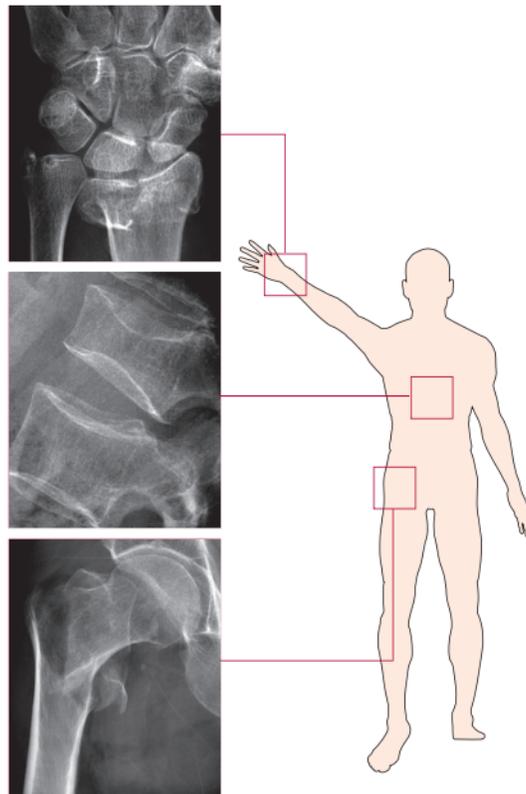


Figura 3.10: Ossa maggiormente intaccate dall'osteoporosi [35]

Durante l'invecchiamento, il processo è molto simile, ma dipende anche dal sesso

della persona. L'osteoporosi intacca le ossa e rimuove area resistente utile alle azioni a cui esse sono soggette (fig. 3.12). Il rischio di frattura dipende inversamente dalla quantità di minerale presente nelle ossa, pertanto la malattia aumenta particolarmente il pericolo di rottura [36]. Le ossa maggiormente intaccate dalla malattia risultano essere le anche, le vertebre ed i polsi [35] (fig. 3.10). L'osteoporosi è causata solitamente da una diminuzione del livello di ormoni ed estrogeni, la quale riduce il funzionamento degli osteoblasti [35]. L'osteoporosi è preceduta, talvolta, da una forma più leggera di perdita di massa ossea detta osteopenia. Questa si presenta in soggetti più giovani della media soggetta ad osteoporosi e predispone alla seconda fase della malattia [5].

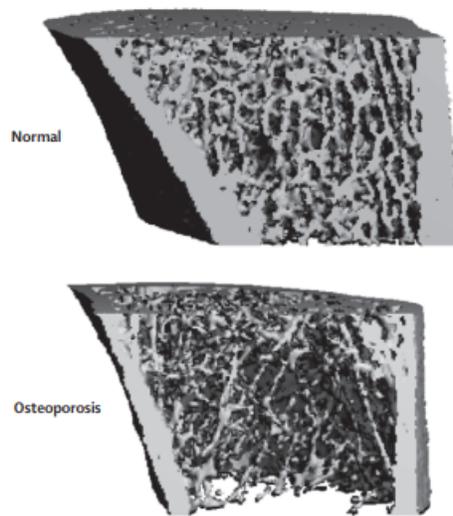


Figura 3.11: Effetto dell'osteoporosi sulle trabecole ossee [35]

La dipendenza dal sesso è altrettanto importante: gli uomini hanno statisticamente ossa più grandi delle donne, pertanto hanno più area resistente alla frattura. Il rischio di frattura si assesta attorno al 40% per le donne di età superiore ai 50 anni, mentre vi è il 13% di probabilità per gli uomini alla stessa età [36]. Nonostante ciò, gli uomini sono comunque soggetti a frattura delle ossa anche a maggiore densità minerale [36].

Altra problematica riscontrata in modo analogo tra invecchiamento terrestre e decondizionamento spaziale è la formazione di calcoli renali. Statisticamente, il 5% della popolazione sviluppa calcoli renali clinicamente significanti ed esistono parecchi casi asintomatici [5]. Ciò è dovuto alla perdita di calcio la cui causa risiede nell'adattamento alla gravità per l'ambiente spaziale e per differenti motivi nella

vita a terra [37]. L'ipovolemia infatti influenza tutti i fluidi del corpo; se l'output renale diminuisce, l'urina rimane più tempo a contatto con la vescica e ciò porta a sviluppare calcoli renali [5].

**Confronti e conclusioni.** Attualmente, gli studi dipendono in modo importante dal singolo individuo. Infatti, la storia fisica della persona, così come altri tratti caratteristici, hanno una grande influenza sui risultati sperimentali e non permettono di ottenere dati standard [5]. Ciò che ormai risulta appurato, però, è che il sistema scheletrico subisca un invecchiamento accelerato in ambiente spaziale, in modo completamente analogo alla perdita di calcio e di massa ossea sulla Terra. Anche per questo sistema sono riportate nell'*Handbook of Bioastronautics* [5] delle tabelle (tab. 3.3) di confronto, tra invecchiamento e decondizionamento spaziale, in cui è possibile riportare tutti gli analoghi.

Effetti decondizionamento spazio/HDBR	Effetti invecchiamento Terra
↓ Massa ossea 5% in 30 giorni (vertebre e gambe)	↓ Massa ossea 1% in 1 anno (vertebre, gambe e polsi)
↓ Calcio nelle ossa	↓ Calcio nelle ossa
Calcoli renali dovuti a perdita di $Ca$	Calcoli renali dovuti a perdita di $Ca$
↓ Vitamina D3	↓ Vitamina D3
Iniziale osteoporosi	Iniziale osteopenia

Table 3.3: Confronto tra invecchiamento e decondizionamento da volo spaziale per il sistema scheletrico [5]

Nonostante siano state sperimentate ed ideate contromisure al decondizionamento spaziale per i sistemi cardiovascolare e muscolare, il sistema scheletrico rimane oggi senza protezione. Finora sono stati svolti numerosi esperimenti atti a ridurre la perdita di massa ossea durante il volo spaziale, tuttavia nessuna procedura ha restituito risultati concreti [38]. Saranno forse studi futuri a fornire una contromisura a tale problematica.

### 3.4 NASA's Twins Study

Il *NASA's Twins Study* [11] è sicuramente una delle ricerche che ha rivoluzionato la comprensione umana della fisiologia e che ha confermato l'analogia tra invecchiamento e decondizionamento spaziale. La ricerca ha coinvolto due astronauti NASA, Scott e Mark Kelly, gemelli omozigoti<sup>11</sup>. Lo studio ha perfettamente riassunto le differenze tra un anno di decondizionamento ed un anno di invecchiamento, definendo dei riferimenti utili al futuro della ricerca bioastronautica [11].



Figura 3.12: *NASA's Twins Study* [11]

**Lo studio.** Il primo soggetto (definito dalla ricerca come TW) ha trascorso 340 giorni<sup>12</sup> sulla stazione spaziale internazionale, eseguendo test ed esperimenti sul suo corpo; il secondo (utilizzando la notazione della ricerca, HR) è rimasto sulla Terra eseguendo gli stessi test. Entrambi i soggetti, all'inizio della ricerca, avevano 50 anni e rispettivamente 180 e 54 giorni di volo spaziale alle spalle. Lo studio è stato condotto 4 anni dopo il termine dell'ultimo volo spaziale, in modo da ristabilire eventuali modifiche parziali al corpo.

**I risultati.** Le maggiori scoperte si sono concentrate su alcune proprietà genetiche del DNA di notevole importanza. Senza entrare nel dettaglio, è stata studiata la dimensione dei telomeri<sup>13</sup>, la quale si è notata aumentare del 14% nel soggetto in

---

<sup>11</sup>Identici

<sup>12</sup>Attualmente record di permanenza sulla ISS

<sup>13</sup>Estremità dei cromosomi nel DNA, si occupano di proteggere l'integrità della catena e preven-  
gono il danneggiamento di essa

volo (fig. 3.13). La lunghezza dei telomeri è poi ritornata ad un valore standard subito dopo il rientro. Il DNA ha subito una *gene expression*, ovvero una modifica dell'adattabilità genetica all'ambiente mediante aggiunta di piccole unità alla catena [11].

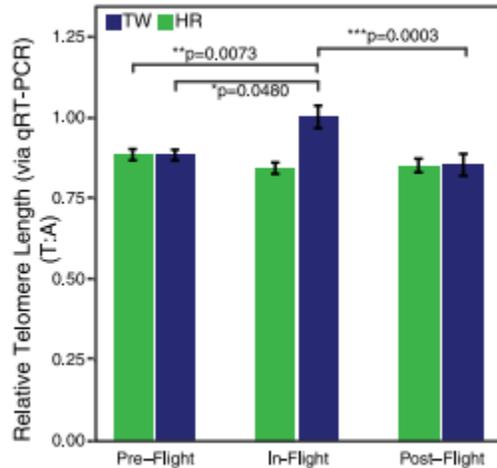


Figura 3.13: Modifiche alla lunghezza dei telomeri (Scott: blu, Mark: verde) [11]

Come già ipotizzato, sul soggetto in volo si è riscontrata anche una diminuzione significativa della massa totale (fig. 3.14), comprensiva di perdita muscolare ed ossea.

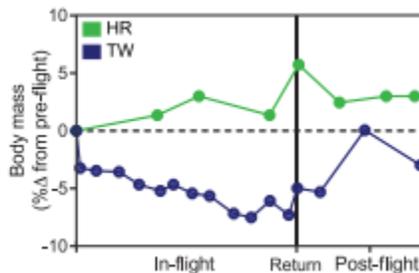


Figura 3.14: Modifiche alla massa corporea (Scott: blu, Mark: verde) [11]

Una serie di test computerizzati ha poi dimostrato che alcune funzioni cognitive sono aumentate nel soggetto in volo, soprattutto all'inizio della missione [11]. Tuttavia, altre sono diminuite ed hanno avuto un declino fino a 6 mesi dopo il rientro. In particolare, la diminuzione si è osservata nel riconoscimento delle emozioni, nella

precisione nello svolgimento di compiti e nella velocità cognitiva [11].

Ulteriore risultato dello studio è il rimodellamento oculare. Si sono osservati, sul soggetto in volo, un rigonfiamento del disco ottico, un appiattimento del globo oculare ed altri cambiamenti strutturali [11]. Questi possono portare all'insorgenza di visione offuscata, punti ciechi ed altre problematiche importanti [11].

**Analogie e differenze con l'invecchiamento.** I risultati della ricerca hanno confermato tutte le ipotesi di partenza, nonché analogie con l'invecchiamento: perdita di massa ossea, perdita di massa muscolare, ispessimento delle arterie, riduzione cognitiva post-rientro ed altre [11] (fig. 3.15). Altri risultati degni di nota sono l'aumento dell'output cardiaco del 10% e la riduzione della pressione nei vasi sanguigni [11].

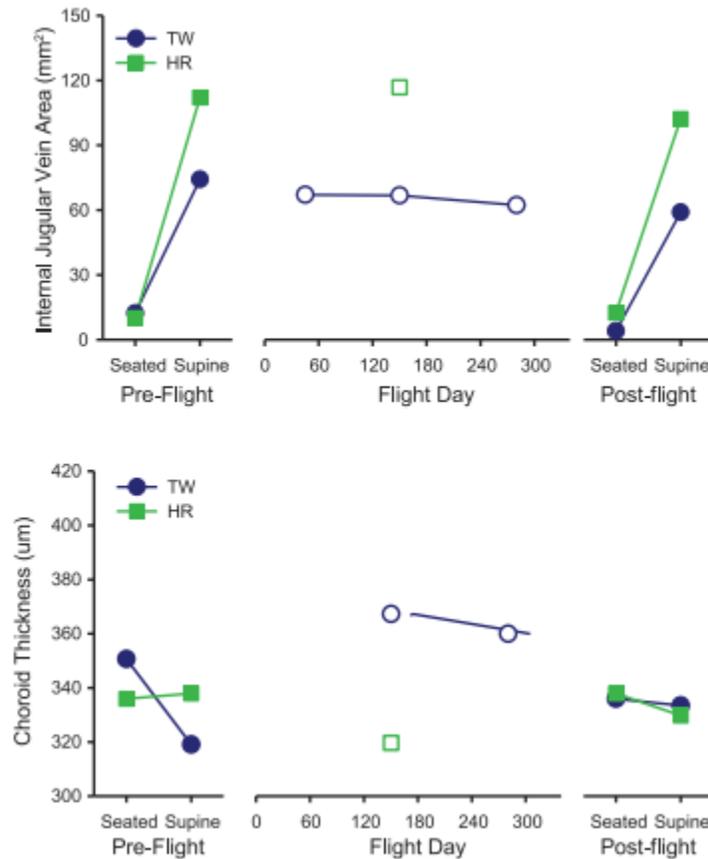


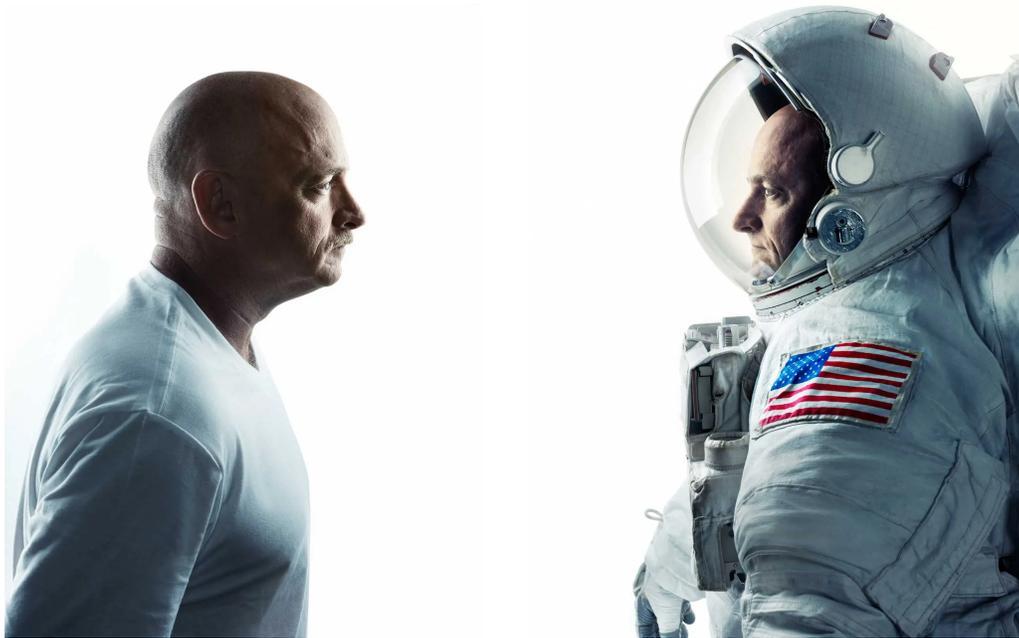
Figura 3.15: Modifiche agli spessori dei vasi sanguigni (Scott: blu, Mark: verde) [11]

Si aggiunge alle problematiche, già esaminate, lo studio dei telomeri, i quali sono

direttamente collegati all'invecchiamento [39]. In particolare, l'avanzare dell'età induce i telomeri a diminuire di lunghezza e quantità nel DNA, con una conseguente diminuzione della protezione della catena. Se viene a mancare l'integrità dei cromosomi, il rischio di cancro aumenta quanto aumenta il danneggiamento di essi [39]. Nonostante i telomeri di Scott Kelly siano ritornati alla normalità dopo il rientro, è necessario determinare qual è il ruolo della microgravità a lungo termine sul DNA, in modo da stimare l'eventuale rischio di tumori per l'astronauta. Si presenta però una differenza tra ambiente spaziale e Terra, infatti i telomeri si allungano nel primo e si accorciano nel secondo caso [11].

Per le funzioni cognitive, anche qui l'analogia è presente. Escludendo gli iniziali incrementi di performance, durante le prime fasi di volo sulla ISS, e considerandole dovute all'ottimo addestramento svolto per le criticità del lancio, ci si concentra più sugli effetti a lungo termine. In particolare, si nota l'analogia dei cali di velocità cognitiva, accuratezza e riconoscimento delle emozioni come un fattore solitamente associato all'invecchiamento [40]. Infatti, l'avanzare dell'età provoca dei declini del sistema cognitivo importanti, variabili da persona a persona [40].

Riguardo al sistema oculare, anch'esso è soggetto agli stessi problemi, o simili, dell'invecchiamento. Si ha infatti un offuscamento della vista e problematiche simili a quelle relative al progredire dell'età [41].



# Capitolo 4

## Conclusioni

Lo studio della fisiologia umana è fondamentale per il miglioramento della salute e della qualità di vita. Il programma spaziale, negli anni, ha permesso di raccogliere una vasta conoscenza sul comportamento del corpo umano, permettendo così di comprenderlo al meglio e di sviluppare nuove tecnologie che permettano di mantenerlo nella miglior condizione possibile. Il futuro delle missioni spaziali dipenderà soprattutto dai limiti fisiologici del nostro corpo, pertanto è necessario conoscerli ben prima.

Nel presente lavoro di tesi, inizialmente, si sono voluti evidenziare i problemi dei tre sistemi più soggetti al decondizionamento da volo spaziale: cardiovascolare, muscolare e scheletrico. Nel primo si denotano ipovolemia (riduzione del volume di liquido), riduzione della gittata cardiaca, atrofia (riduzione della massa muscolare), intolleranza ortostatica ed ispessimento delle pareti dei vasi sanguigni. Nel sistema muscolare, invece, i problemi interessano la massa dei muscoli secondo un processo di atrofizzazione. Dall'atrofia conseguono una notevole riduzione della forza ed un aumento di grasso nel muscolo. Infine, nel sistema scheletrico, si osservano una riduzione della massa ossea ed un decremento importante della percentuale di minerale osseo, predisponendo all'osteoporosi.

Scopo del lavoro è stata la ricerca delle relazioni tra i problemi sopra elencati, dovuti al decondizionamento da volo spaziale, e le problematiche tipiche dell'invecchiamento terrestre. Si sono evidenziate molteplici analogie tra il decondizionamento dovuto all'ambiente spaziale e l'invecchiamento terrestre. I sistemi muscolare e scheletrico si comportano essenzialmente nello stesso modo, anche se in microgravità la velocità di degrado dei due è molto maggiore di quella legata al normale progredire dell'età sulla Terra. Anche il sistema cardiovascolare presenta numerose analogie,

come l'intolleranza ortostatica e l'ispessimento arterioso. La somiglianza tra decondizionamento spaziale ed invecchiamento è considerevole. Alcuni studi specifici sulla stazione spaziale, come il *NASA's Twins Study* analizzato a fine del capitolo 3, permettono di notare anche analogie all'invecchiamento terrestre nei sistemi oculare e cognitivo.

Esistono anche alcune differenze. Ad esempio, durante l'invecchiamento terrestre, il cuore subisce ipertrofia mentre, al contrario, dopo lunga permanenza in microgravità si rileva generalmente una condizione di atrofia cardiaca negli astronauti. Analizzando inoltre altri ambiti, come quello genetico, si osserva nell'ambiente spaziale un allungamento dei telomeri, mentre con l'avanzare dell'età tendono ad accorciarsi.

Nonostante le evidenze, è complicato trarre delle conclusioni certe sulla connessione tra decondizionamento spaziale ed invecchiamento terrestre. Su alcuni aspetti la ricerca non ha ancora trovato un punto di equilibrio, mentre su altri esiste a malapena. Certamente, due sono i problemi legati a tali mancanze: l'eccessivo costo delle missioni spaziali ed il basso numero di campioni da studiare. Inoltre, il singolo individuo e la sua storia fisiologica condizionano molto i risultati, rendendo così ancora più complessa la determinazione di un esito. In conclusione, sicuramente esiste una stretta connessione tra il declino dei sistemi umani nell'ambiente spaziale e l'invecchiamento terrestre, tuttavia sarà la direzione futura della ricerca a svelare più dettagli.

*What we know is a drop, what we don't know is an ocean.*  
*Isaac Newton*

# Riferimenti

- [1] Bruce M Koeppen and Bruce A Stanton. *Berne and levy physiology e-book*. Elsevier Health Sciences, 2017.
- [2] John E Hall and Michael E Hall. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences, 2020.
- [3] Derrickson Tortora. *Conosciamo il corpo umano*. Zanichelli, 2009.
- [4] Steven Evans. *Space Environment Hazards*.
- [5] Laurence R Young and Jeffrey P Sutton. *Handbook of bioastronautics*. Springer, 2021.
- [6] Michael Shen and William H Frishman. Effects of spaceflight on cardiovascular physiology and health. *Cardiology in review*, 27(3):122–126, 2019.
- [7] Alan R. Hargens and Laurence Vico. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *Journal of Applied Physiology*, 120(8):891–903, 2016. PMID: 26893033.
- [8] MW Bungo, DJ Goldwater, RL Popp, and H Sandler. Echocardiographic evaluation of space shuttle crewmembers. *Journal of Applied Physiology*, 62(1):278–283, 1987.
- [9] Merja A Perhonen, Fatima Franco, Lynda D Lane, Jay C Buckey, C Gunnar Blomqvist, Joseph E Zerwekh, Ronald M Peshock, Paul T Weatherall, and Benjamin D Levine. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *Journal of applied physiology*, 91(2):645–653, 2001.
- [10] Peter Norsk, Ali Asmar, Morten Damgaard, and Niels Juel Christensen. Fluid shifts, vasodilatation and ambulatory blood pressure reduction during long duration spaceflight. *The Journal of physiology*, 593(3):573–584, 2015.

- [11] Francine E Garrett-Bakelman, Manjula Darshi, Stefan J Green, Ruben C Gur, Ling Lin, Brandon R Macias, Miles J McKenna, Cem Meydan, Tejaswini Mishra, Jad Nasrini, et al. The nasa twins study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*, 364(6436):eaau8650, 2019.
- [12] Gabriel G. De la Torre. Cognitive neuroscience in space. *Life : open access journal*, 4, 07 2014.
- [13] Hanns-Christian Gunga, Victoria Weller von Ahlefeld, Hans-Joachim Appell Coriolano, Andreas Werner, and Uwe Hoffmann. *Cardiovascular system, red blood cells, and oxygen transport in microgravity*. Springer, 2016.
- [14] Stuart Lee, Michael B Stenger, Steven S Laurie, and Brandon R Macias. Risk of cardiac rhythm problems during spaceflight. Technical report, 2017.
- [15] Robert H. Fitts, Danny R. Riley, and Jeffrey J. Widrick. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. *Journal of Experimental Biology*, 204(18):3201–3208, 09 2001.
- [16] V. R. Edgerton, M. Y. Zhou, Y. Ohira, H. Klitgaard, B. Jiang, G. Bell, B. Harris, B. Saltin, P. D. Gollnick, R. R. Roy, and al. et. Human fiber size and enzymatic properties after 5 and 11 days of spaceflight. *Journal of Applied Physiology*, 78(5):1733–1739, 1995. PMID: 7649906.
- [17] Jeffrey J Widrick, Shannon T Knuth, Kris M Norenberg, Janell Romatowski, James LW Bain, Danny A Riley, M Karhanek, SW Trappe, Todd A Trappe, David Costill, et al. Effect of a 17 day spaceflight on contractile properties of human soleus muscle fibres. *Journal of Physiology*, 1999.
- [18] Scott Trappe, David Costill, Philip Gallagher, Andrew Creer, Jim R Peters, Harlan Evans, Danny A Riley, and Robert H Fitts. Exercise in space: human skeletal muscle after 6 months aboard the international space station. *Journal of applied physiology*, 2009.
- [19] Joan Vernikos and Victor S Schneider. Space, gravity and the physiology of aging: parallel or convergent disciplines? a mini-review. *Gerontology*, 56(2):157–166, 2010.
- [20] F Goubel. Changes in mechanical properties of human muscle as a result of spaceflight. *International journal of sports medicine*, 18(S 4):S285–S287, 1997.

- [21] Daniel Lambertz, Chantal Pérot, Rustem Kaspranski, and Francis Goubel. Effects of long-term spaceflight on mechanical properties of muscles in humans. *Journal of applied physiology*, 90(1):179–188, 2001.
- [22] Jean D Sibonga, Peter R Cavanagh, Thomas F Lang, Adrian D LeBlanc, Victor S Schneider, Linda C Shackelford, Scott M Smith, and Laurence Vico. Adaptation of the skeletal system during long-duration spaceflight. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 5:249–261, 2007.
- [23] Jean D Sibonga. Spaceflight-induced bone loss: is there an osteoporosis risk? *Current osteoporosis reports*, 11(2):92–98, 2013.
- [24] Laurence Vico and Alan Hargens. Skeletal changes during and after spaceflight. *Nature Reviews Rheumatology*, 14(4):229–245, 2018.
- [25] Nandu Goswami, Andrew P Blaber, Helmut Hinghofer-Szalkay, and Jean-Pierre Montani. Orthostatic intolerance in older persons: etiology and countermeasures. *Frontiers in physiology*, 8:803, 2017.
- [26] Nandu Goswami. Falls and fall-prevention in older persons: geriatrics meets spaceflight! *Frontiers in physiology*, 8:603, 2017.
- [27] Nana He, Yuelin Zhang, Lu Zhang, Shun Zhang, and Honghua Ye. Relationship between sarcopenia and cardiovascular diseases in the elderly: an overview. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, page 1867, 2021.
- [28] Bianchi et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia, identified according to the ewgsop definition and diagnostic algorithm, in hospitalized older people: the glisten study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 72(11):1575–1581, 2017.
- [29] Brian J North and David A Sinclair. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circulation research*, 110(8):1097–1108, 2012.
- [30] Edward G Lakatta. So! what’s aging? is cardiovascular aging a disease? *Journal of molecular and cellular cardiology*, 83:1–13, 2015.
- [31] Wilbert S Aronow and Maciej Banach. Atrial fibrillation: the new epidemic of the ageing world. *Journal of atrial fibrillation*, 1(6), 2009.
- [32] Felice Strollo, Sandro Gentile, Giovanna Strollo, Andrea Mambro, and Joan Vernikos. Recent progress in space physiology and aging. *Frontiers in physiology*, 9:1551, 2018.

- [33] Online page Aminother. Sarcopenia and frailty.
- [34] Andreas Kramer, Jakob Kümmel, Edwin Mulder, Albert Gollhofer, Petra Frings-Meuthen, and Markus Gruber. High-intensity jump training is tolerated during 60 days of bed rest and is very effective in preserving leg power and lean body mass: an overview of the cologne rsl study. *PloS one*, 12(1):e0169793, 2017.
- [35] Tilman D Rachner, Sundeep Khosla, and Lorenz C Hofbauer. Osteoporosis: now and the future. *The Lancet*, 377(9773):1276–1287, 2011.
- [36] Peter Pietschmann, Martina Rauner, Wolfgang Sipos, and Katharina Kerschanschindl. Osteoporosis: an age-related and gender-specific disease—a mini-review. *Gerontology*, 55(1):3–12, 2009.
- [37] SM Smith, SA Abrams, JE Davis-Street, M Heer, KO O’Brien, ME Wastney, and SR Zwart. Fifty years of human space travel: implications for bone and calcium research. *Annual review of nutrition*, 34:377–400, 2014.
- [38] Satoshi Iwase, Naoki Nishimura, and Tadaaki Mano. Osteoporosis in spaceflight. *Topics in Osteoporosis. London, UK: IntechOpen*, pages 259–279, 2013.
- [39] Geraldine Aubert and Peter M Lansdorp. Telomeres and aging. *Physiological reviews*, 88(2):557–579, 2008.
- [40] Daniel L Murman. The impact of age on cognition. In *Seminars in hearing*, volume 36, pages 111–121. Thieme Medical Publishers, 2015.
- [41] Carlo Cavallotti and Luciano Cerulli. *Age-related changes of the human eye*. Springer Science & Business Media, 2008.

