

# POLITECNICO DI TORINO

---

**Corso di Laurea in Ingegneria Aerospaziale**



**Politecnico  
di Torino**

TESI DI LAUREA TRIENNALE

## **Contromisure per le alterazioni cardiovascolari indotte dal volo spaziale umano**

**Relatrice:**  
Prof.ssa Stefania Scarsoglio

**Candidato:**  
Ippolito Troiano

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>pag. 1</b>
<b>1 I cambiamenti e gli adattamenti alla microgravità e/o a gravità diverse da 1G</b>	<b>5</b>
1.1 Il problema .....	5
1.2 Come funziona il sistema cardiovascolare .....	7
1.3 Meccanismi di controllo.....	10
1.3.1 Controllo della pressione sanguigna.....	10
1.3.2 I barocettori.....	11
1.3.3 Regolazione del volume dei fluidi.....	13
1.4 Effetti del volo spaziale.....	14
1.4.1 Posizione di lancio.....	15
1.4.2 Appena in orbita .....	15
1.4.3 Successivamente in orbita .....	18
1.4.4 Dopo il volo.....	20
<b>2 Contromisure per prevenire ed evitare problemi cardio-vascolari</b>	<b>21</b>
2.1 La situazione attuale delle contromisure .....	21
2.2 Contromisure attive e passive.....	22
2.2.1 Esercizio fisico .....	22
2.2.2 Contromisure passive .....	26
<b>3 Applicazione di pressione negativa della parte inferiore del corpo (LBNP)</b>	<b>31</b>
3.1 Campo di applicazione della LBNP.....	31
3.2 Patologie che possono essere mitigate dalla LBNP .....	33
3.2.1 Emodinamica venosa in 0G .....	33
3.2.2 SANS .....	33
3.3 LBNP come simulatore dello stress gravitazionale .....	35
3.4 Applicazione e fattibilità dell'LBNP nello spazio .....	36
3.4.1 Dose minima efficace .....	37
<b>4 Gli studi cardiovascolari nei voli spaziali per la ricerca sulla Terra</b>	<b>40</b>
4.1 I voli spaziali come laboratori di studio per la ricerca.....	40
4.2 Invecchiamento fisiologico .....	42
4.3 Invecchiamento biologico .....	43
4.4 Integrazione dei modelli fisiologici e biologici.....	43
4.5 HiPSC-CM cardiovascolari nello spazio .....	45
4.6 Organoidi e sistema cardiovascolare su chip nello spazio .....	46
<b>5 Conclusioni.....</b>	<b>47</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>49</b>

# Introduzione

Questa tesi riguarda le possibili contromisure per prevenire e contrastare le alterazioni fisiologiche che subisce soprattutto il sistema cardiovascolare umano durante i cambiamenti gravitazionali nei voli spaziali: si passa dalla gravità terrestre 1G alla gravità 0G, o microgravità, nei voli suborbitali terrestri e poi eventualmente, se si va sulla Luna e/o su Marte, alla gravità lunare e/o marziana. Ricordiamo che il termine G è definito come una misura di stress o forza meccanica su un corpo rispetto alla normale condizione indotta dalla gravità sulla superficie terrestre. Perciò, esso rappresenta il rapporto tra un'accelerazione applicata,  $a$ , e l'accelerazione gravitazionale,  $g$  (sulla Terra  $g \approx 9.81 \text{ m/s}^2$ ), tale che  $G = a/g$ . Il corpo umano è soggetto a 1G sulla superficie terrestre, mentre sulla stazione spaziale internazionale (ISS) è soggetto a 0G.

Durante l'esposizione del corpo umano alla microgravità i fluidi come il sangue si spostano dalle gambe al torace e alla testa, causando vari problemi soprattutto al sistema cardiovascolare degli astronauti. Avviene quindi il decondizionamento, ossia alcuni meccanismi che regolano il sistema cardiocircolatorio e che si sono sviluppati a gravità 1G diventano ridondanti in microgravità, proprio perché manca la condizione del gradiente idrostatico dovuto alla gravità terrestre. Ma quando poi occorrono nuovamente quei meccanismi, in presenza di gravità 1G al rientro sulla Terra o, in presenza di gravità inferiori, quando si deve andare sulla Luna e/o Marte, rispettivamente con  $1/6 \text{ G}$  sulla Luna e  $3/8 \text{ G}$  su Marte, compare per gli astronauti un altro problema molto serio: l'intolleranza ortostatica, ossia l'incapacità a stare in piedi [1]. Infatti, quei meccanismi sviluppatisi per contrastare la gravità terrestre e disattivati dopo lunghi periodi di microgravità non si riattivano subito in condizioni di gravità o ipogravità. Questo comporta una incapacità da parte degli astronauti a stare in posizione eretta, con capogiri e svenimenti, proprio perché il sistema cardiocircolatorio non è in grado subito di portare sufficiente sangue al cervello. Occorre del tempo affinché si riattivi la capacità a stare in piedi autonomamente. Ma in caso di necessità, la velocità di intervento e la tempistica per risolvere eventuali problemi sono fondamentali per evitare fallimenti delle missioni. È fondamentale, quindi, la disponibilità di contromisure efficaci.

Una delle contromisure più promettenti è, in base alle ricerche di molti studiosi, la LBNP (Lower Body Negative Pressure), ossia la pressione negativa nella parte inferiore del corpo, che innesca il processo inverso dello spostamento dei fluidi. In questa tesi si prende in considerazione questa contromisura che contrasta l'assenza di gravità e quindi può contrastare o quantomeno mitigare

efficacemente varie patologie dovute al decondizionamento gravitazionale. Molte sono anche le ricadute scientifiche delle ricerche sulla LBNP nella comprensione dei meccanismi fisio-patologici sulla Terra.

La microgravità si percepisce in un ambiente, come la stazione spaziale ISS intorno alla Terra, in cui le forze gravitazionali terrestri sul corpo umano sono bilanciate dalle forze centrifughe, col risultato che si sperimenta un'assenza di peso, quindi una forza totale tendente a zero rispetto a quella sperimentata quando si è fermi sul pianeta Terra. All'interno dell'ISS la microgravità fa sì che gli oggetti a bordo fluttuino e anche gli esseri umani; la microgravità però ha effetti che vanno ben oltre il solo fatto di fluttuare, infatti i cambiamenti fisiologici che subiscono gli astronauti sono molti e interessano tutti i sistemi, soprattutto quello cardiovascolare e quello muscolo scheletrico. Molti ricercatori stanno ponendo molta attenzione anche alla SANS (Sindrome Neuro-oculare Acquisita da voli Spaziali) e alla trombosi venosa.

I compartimenti fluidi del corpo umano sono ovviamente più inclini agli effetti immediati e a medio termine, mentre la composizione degli organi solidi può adattarsi a cicli di feedback alterati, come avviene nel sistema muscolo-scheletrico. L'esposizione alla microgravità modifica profondamente l'emodinamica cardiovascolare. Rispetto alla postura eretta sulla Terra, appena si entra in microgravità il fluido si ridistribuisce rapidamente dalla metà inferiore alla metà superiore del corpo. La riduzione dell'accumulo venoso nell'abbondante territorio delle estremità inferiori è seguita da una rapida contrazione del volume plasmatico. Ciò è dovuto principalmente alla filtrazione transcapillare del fluido negli spazi interstiziali della parte superiore del corpo, esacerbata da qualsiasi riduzione dell'assunzione di liquidi, e porta a una riduzione del 10-15% del volume del fluido extracellulare.

Oltre alla alterata distribuzione dei fluidi, la disfunzione autonoma si verifica entro pochi giorni dall'esposizione alla microgravità. Sebbene non sia evidente nello spazio, causa una vasocostrizione inadeguata e una mancanza di reattività e adattabilità della resistenza periferica totale in posizione eretta dopo il ritorno sulla Terra [2]. Inoltre, l'atrofia cardiaca si verifica rapidamente in microgravità, probabilmente a causa della ridotta contrattilità richiesta per mantenere un'adeguata pressione arteriosa. I fattori di decondizionamento causano un'incapacità del sistema cardiovascolare di adattarsi all'esposizione gravitazionale al ritorno sulla Terra e di mantenere un'adeguata pressione sanguigna in posizione eretta. Questo è noto, come già detto, come intolleranza ortostatica post-volo spaziale.

L'intolleranza ortostatica può essere dovuta a ipotensione ortostatica, sincope neuromediata (riflessa) e sindrome da tachicardia posturale (POTS). Dove l'ipotensione ortostatica è definita come

una riduzione sostenuta della pressione sanguigna sistolica di almeno 20 mmHg o della pressione sanguigna diastolica di 10 mmHg entro 3 minuti dalla posizione eretta o dall'inclinazione della testa verso l'alto di almeno 60 gradi e la POTS è definita come una frequenza cardiaca sostenuta di >30 battiti/min entro 10 minuti dalla posizione eretta o dall'inclinazione della testa verso l'alto in assenza di ipotensione ortostatica. L'intolleranza ortostatica si manifesta come presincope (sintomi di ipoperfusione cerebrale globale senza perdita di coscienza) o sincope (una perdita transitoria di coscienza e tono posturale dovuta a ipoperfusione cerebrale globale seguita da recupero completo) o POTS (sperimentata come stordimento, palpitazioni, tremori e debolezza).

Dal venti al trenta per cento degli astronauti di ritorno da voli spaziali di breve durata e circa l'80% degli astronauti di ritorno da voli spaziali di lunga durata manifestano intolleranza ortostatica sintomatica rispetto a solo il 5% della popolazione generale non esposta di età inferiore ai 50 anni. I sintomi possono essere prevenuti o gestiti con la pressione negativa della parte inferiore del corpo (LBNP) durante il volo, l'assunzione di liquidi, gli indumenti compressivi e la terapia farmacologica al rientro nel campo gravitazionale terrestre. In assenza di un team di supporto a terra specializzato, come sarebbe il caso nelle prime missioni su Marte, l'intolleranza ortostatica post-volo dopo un volo spaziale di così lunga durata costituisce un rischio significativo per la sicurezza degli astronauti e il successo della missione. Sono necessari algoritmi di gestione adatti a tutti i possibili scenari.

Nel capitolo 1, in particolare, si richiamano i principali concetti del funzionamento del sistema cardiovascolare, al fine di comprendere quei meccanismi che, quando vengono alterati, producono risposte che sono alla base delle problematiche che insorgono quando gli astronauti sono in situazioni di microgravità o ipogravità rispetto alla gravità terrestre.

Nel capitolo 2, si illustra la situazione attuale delle principali contromisure messe in campo per prevenire ed evitare i problemi cardiovascolari nei voli spaziali, ponendo l'accento sia sulle contromisure attive, come gli esercizi fisici con i vari strumenti utilizzati dagli astronauti, sia sull'utilizzo di sistemi passivi, come la pressione negativa della parte inferiore del corpo e le tute da pinguino.

Nel capitolo 3, viene discusso come la pressione negativa della parte inferiore del corpo (LBNP) può simulare lo stress gravitazionale durante i voli spaziali e come probabilmente può contrastare la SANS e la trombosi venosa. Inoltre si sottolinea la necessità da parte degli studiosi di determinare sempre più accuratamente la dose minima efficace e il metodo di somministrazione, per utilizzare al meglio la LBNP in volo: si è scoperto che la LBNP deve essere adattata a un uso sicuramente di lunga durata/bassa pressione, che dovrebbe essere compatibile con le attività dell'equipaggio.

Nel capitolo 4, infine, si evidenzia come i voli spaziali sono un grande laboratorio per studiare e comprendere i meccanismi fisiologici legati all'invecchiamento, per far progredire l'industria e i modelli cellulari complessi, come i cardiomiociti derivati da cellule staminali pluripotenti indotte dall'uomo, gli organoidi e le tecnologie organ-on-a-chip. I voli spaziali offrono crescenti opportunità per scienziati e medici di impegnarsi nella ricerca cardiovascolare nello spazio e sulla Terra e costituiscono un'opportunità senza pari per la traduzione bidirezionale della conoscenza, per far progredire la ricerca nello spazio e sulla Terra.

# Capitolo 1

## I cambiamenti e gli adattamenti alla microgravità e/o a gravità diverse da 1G

### 1.1 Il problema

Il corpo umano subisce numerosi cambiamenti e adattamenti durante il volo spaziale, molti dei quali permangono dopo il ritorno sulla Terra [3]. Senza la forza gravitazionale che fornisce un carico assiale dalla testa ai piedi, gli astronauti sperimentano una redistribuzione del fluido toracocefalico, una sregolazione del sistema nervoso autonomo, atrofia muscolare e demineralizzazione ossea. Gli adattamenti persistenti al volo spaziale durano per periodi variabili da individuo a individuo dopo il ritorno sulla Terra. Alcuni di questi adattamenti includono: intolleranza ortostatica, cambiamenti nella frequenza cardiaca a riposo e nella variabilità della frequenza cardiaca, intolleranza all'esercizio, diminuzioni nella stabilità posturale e cambiamenti nell'andatura. Il decondizionamento fisiologico indotto dal volo spaziale mette a rischio la salute degli astronauti e può potenzialmente influenzare le loro prestazioni nel completamento delle attività correlate alla missione.

Comprendere il decondizionamento del volo spaziale e la sua mitigazione è della massima importanza con l'inizio delle missioni di classe esplorativa in cui gli astronauti saranno esposti a periodi più lunghi di microgravità seguiti da ambienti gravitazionali variabili senza accesso a grandi strutture o risorse mediche e di supporto. Dopo l'atterraggio su una superficie planetaria, le rigide tempistiche della missione, l'accesso limitato alle attrezzature per esercizi di riabilitazione e le risposte sconosciute alla riabilitazione in ambienti di ipogravità possono limitare gli sforzi di riabilitazione a metà missione. Il funzionamento autonomo degli astronauti decondizionati dopo un'esposizione prolungata all'ipogravità potrebbe minacciare sia la vita che la missione. Effetti

fisiologici pericolosi dopo il volo spaziale come la presincope, forse dovuta a un'autoregolazione alterata del flusso sanguigno cerebrale, potrebbero portare a conseguenze disastrose dopo il transito sulla superficie lunare. Inoltre, non si sa come il corpo umano reagirà all'esposizione all'ipogravità dopo tempi di esposizione prolungati alla microgravità come previsto negli attuali profili di missione ARTEMIS e Lunar Gateway. Durante l'era Apollo, gli astronauti avevano solo circa 3 giorni di esposizione alla microgravità prima di atterrare sulla superficie lunare, eppure cadevano, inciampavano e avevano altri incidenti durante le loro EVA sulla superficie lunare. Le attuali missioni Artemis prevedono tempi di esposizione molto più lunghi alla microgravità in orbita lunare e non si sa come ciò influenzerà la tolleranza ortostatica e l'equilibrio dei membri dell'equipaggio quando saranno nuovamente esposti all'ipogravità sulla Luna.

La Luna stessa potrebbe fungere da efficace analogo del volo spaziale per ulteriori ricerche sul decondizionamento del volo spaziale e può essere utilizzata come banco di prova per contromisure in preparazione per ulteriori missioni su Marte e oltre.

Ma vediamo in dettaglio quali sono i cambiamenti e gli adattamenti alla microgravità del sistema cardiocircolatorio degli astronauti.



## 1.2 Come funziona il sistema cardiovascolare

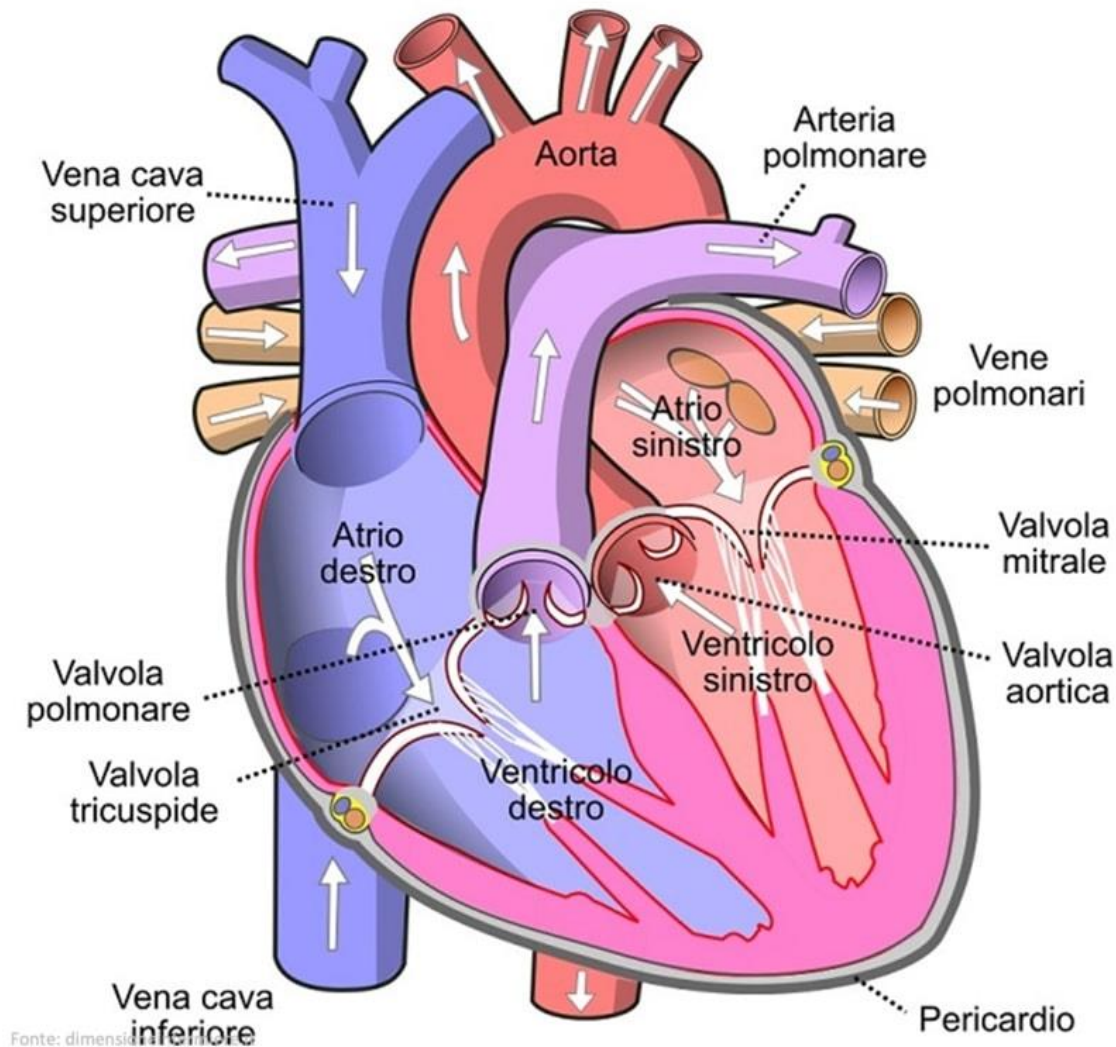
Il sistema cardiovascolare ha due funzioni principali:

1. Fornire ossigeno e nutrienti alle cellule
2. Espellere anidride carbonica e i rifiuti metabolici cellulari

Naturalmente ha altre funzioni come il trasporto di ormoni, il trasporto di componenti del sistema immunitario come globuli bianchi o anticorpi e la regolazione del calore [3].

Gli elementi fondamentali del sistema cardiovascolare sono: il cuore, una pompa motore, due sistemi circolatori, la circolazione polmonare e la circolazione sistemica, e il sangue, il fluido che scorre nelle arterie e nelle vene.

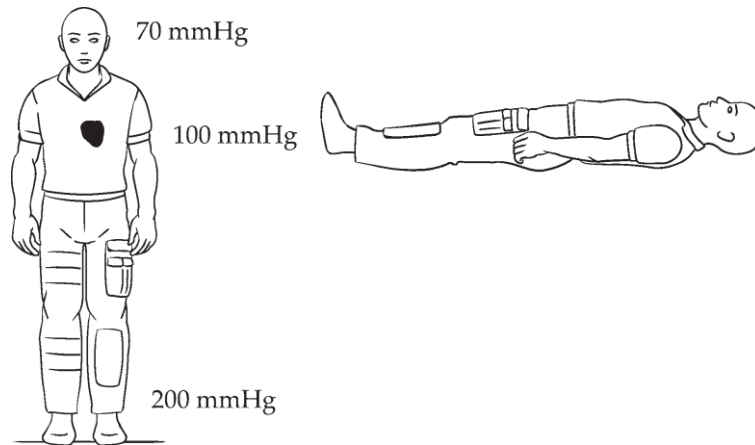
Nella circolazione sistemica, le arterie trasportano sangue ossigenato proveniente dai polmoni al resto del corpo con una spinta da parte del ventricolo sinistro nell'aorta, a pressioni dell'ordine di 80-90 mmHg, e le vene riportano al cuore, all'atrio destro, attraverso le vene cave, sangue deossigenato a pressione di 5-15 mmHg. Successivamente il sangue passa nel ventricolo destro e da qui viene portato nei polmoni tramite l'arteria polmonare. Una volta eseguito lo scambio tra anidride carbonica e ossigeno nei polmoni, attraverso la respirazione, il sangue ossigenato, attraverso la vena polmonare, arriva all'atrio sinistro del cuore. Il sistema polmonare è un sistema a bassa pressione, tipicamente 10-20 mmHg, con bassa resistenza al flusso del sangue. Dall'atrio sinistro, infine, il sangue viene immesso nel ventricolo sinistro e ricomincia il ciclo. Quanto detto sul cuore è mostrato brevemente nella fig. 1.1.



**Fig.1.1.** Il cuore e il complesso sistema del verso della circolazione sanguigna.

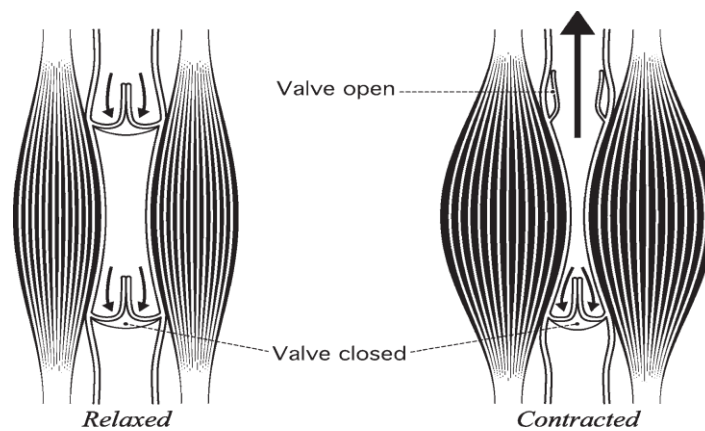
(<https://www.dimensioneinfermiere.it/atRIO-ventricolo-anatomia-cardiaca-conformazione-interna-del-cuore/>)

La capacità del sistema venoso è grande e almeno il 70% del volume di sangue negli umani si trova nelle vene. La pressione arteriosa media rappresenta la pressione media che spinge il sangue attraverso i capillari e altri vasi della circolazione sistemica. Questo livello di pressione fornisce informazioni sul flusso medio di sangue ai tessuti. Nella Terra, c'è un grande gradiente di pressione dalla testa ai piedi, con una pressione arteriosa media di circa 70 mmHg a livello della testa, 100 mmHg a livello del cuore e 200 mmHg a livello dei piedi (fig.1.2). Questo avviene a causa della pressione idrostatica dovuta alla gravità, mentre se stiamo supini si ha una perdita del gradiente idrostatico.



**Fig. 1.2.** Sulla Terra, quando siamo in piedi, c'è un gradiente di pressione idrostatica dalla testa ai piedi. Le vene delle nostre gambe inferiori sostengono una pressione di circa 200 mmHg. Un effetto immediato della transizione alla microgravità è la perdita del gradiente idrostatico nel sistema vascolare venoso, simile all'essere supini sulla Terra [3].

Il sangue riesce a tornare al cuore dalle vene delle gambe grazie ad alcuni accorgimenti: i muscoli delle gambe, contraendosi, agevolano la risalita del sangue e contemporaneamente le valvole delle vene presenti lungo i condotti impediscono al sangue di fluire nel verso opposto del flusso sanguigno (fig. 1.3).



**Fig. 1.3.** La contrazione dei muscoli scheletrici nelle gambe aiuta a pompare il sangue verso il cuore, ma è impedita dalla chiusura delle valvole venose di spingere il sangue lontano dal cuore [3].

## 1.3 Meccanismi di controllo

### 1.3.1. Controllo della pressione sanguigna

Il sistema cardio-vascolare è ben noto come il principale sistema di trasporto dei fluidi del corpo umano. Il suo trasporto regolato da e per i capillari è centrale per la vita dal livello cellulare a quello dell'intera persona. Tuttavia il plasma del sistema cardio-vascolare contiene solo circa 3 l del contenuto totale di acqua corporea di 42 l (circa il 7%) per un uomo "medio" di 70 kg. Altri 11 l di acqua si trovano negli spazi interstiziali extracellulari, negli spazi tra le cellule e nei vasi linfatici che drenano quelli spazi. I restanti 28 l di acqua sono il fluido intracellulare all'interno delle cellule del corpo. Tranne in caso di emorragie, i cambiamenti nel volume del sangue si verificano di solito a causa di cambiamenti nel contenuto di acqua del plasma sanguigno. L'aumento del volume totale del sangue aumenta infine la "pressione di riempimento" del sistema vascolare e la quantità di sangue da espellere dal cuore a ogni contrazione [3]. Il volume di sangue scaricato dal ventricolo sinistro del cuore a ogni contrazione è chiamato volume sistolico (circa 70 ml a riposo), con una frequenza cardiaca di 72 battiti/min, il flusso sanguigno nell'intera circolazione umana è di circa 5.000 ml/min a riposo, ma può essere 5-6 volte maggiore durante l'esercizio. La quantità di sangue pompata dal cuore in 1 min è chiamata gittata cardiaca:

$$\begin{aligned} \text{gittata cardiaca} &= \text{volume sistolico} \times \text{frequenza cardiaca} \\ (\text{ml di sangue} / \text{min}) &= (\text{ml di sangue} / \text{battito}) (\text{battiti} / \text{min}) \end{aligned}$$

sia la frequenza cardiaca che il volume sistolico possono cambiare, variando quindi la gittata cardiaca e l'apporto di sangue all'intera circolazione. Controllare il raggio dei vasi sanguigni, che viene eseguito dal sistema nervoso simpatico, è anche un modo molto potente per il corpo di variare la resistenza dei vasi al flusso di sangue, deviare il flusso da un'area all'altra e variare la pressione sanguigna in generale. La pressione sanguigna varierà anche in funzione della viscosità del sangue, come la quantità di cellule del sangue nel plasma (tabella 1.1).

Sia la frequenza cardiaca che la pressione sanguigna sono controllate dal sistema nervoso autonomo e inconscio, che è costituito da due parti: il sistema nervoso parasimpatico e quello simpatico. Questi due sistemi hanno ruoli opposti e sono attivati in base alle diverse esigenze dell'individuo. Il sistema nervoso parasimpatico viene attivato durante il riposo e aiuta il ripristino dell'energia attraverso la digestione e l'assorbimento del cibo. Questo sistema agisce anche per diminuire la frequenza cardiaca. Il sistema nervoso simpatico, d'altra parte, prepara il corpo a un'emergenza e contrasta il sistema nervoso parasimpatico per mantenere l'approvvigionamento energetico

richiesto.

Durante qualsiasi stress emotivo o fisico, l'adrenalina viene rilasciata dal sistema nervoso simpatico, che agisce per aumentare la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna.

Di conseguenza, un equilibrio tra l'attività del sistema nervoso parasimpatico e simpatico controlla la frequenza cardiaca. Su una base battito-battito, tuttavia, è stato osservato che la frequenza cardiaca non è costante e ci sono fluttuazioni periodiche indicative dei contributi relativi di ciascuno di questi due componenti del sistema nervoso autonomo. Sono stati impiegati vari metodi nel tentativo di quantificare i contributi relativi di ciascuno di questi sistemi. Uno dei metodi più comunemente utilizzati è l'analisi del dominio di frequenza della variabilità della frequenza cardiaca. Questo metodo utilizza tecniche altamente sofisticate per determinare diverse frequenze della frequenza cardiaca, e da questa analisi è possibile identificare quale dei due sistemi è predominante e più attivo sia a riposo che durante l'esercizio.

Tabella 1.1. Alcuni fattori che influenzano la pressione arteriosa e i meccanismi associati [3].

Fattori	Perché la pressione sanguigna aumenta
Aumento del volume del sangue	Aumento della “pressione di riempimento” totale nel sistema cardiovascolare semiflessibile; aumento del ritorno venoso al cuore, con conseguente aumento del volume sistolico
Aumento del battito del cuore	Aumento della gittata cardiaca che, senza una variazione contrastante della resistenza periferica, aumenta la pressione
Aumento del volume sistolico	Uguale all'aumento della frequenza cardiaca
Aumento della resistenza periferica	Normalmente varia al variare del diametro dei vasi, in particolare nelle arteriole, l'aumento della resistenza costrittiva aumenta la pressione nei vasi che vi conducono
Aumento della viscosità del sangue	Maggiore resistenza, poiché il sangue più denso non scorre così facilmente

### 1.3.2. I barocettori

I barocettori, o "recettori di pressione", sono terminali nervosi specializzati situati sia nei sistemi arteriosi che venosi, che vengono stimolati quando i vasi sanguigni vengono stirati da una pressione

aumentata. I barocettori nel sistema arterioso sono situati nel collo quando l'arteria carotide ascende al cervello e nell'arco aortico, immediatamente quando il sangue lascia il cuore nell'aorta (figura 1.4). Quando la pressione sanguigna aumenta, la risposta correttiva tramite la stimolazione dei barocettori e del sistema nervoso simpatico include una diminuzione della frequenza cardiaca e del volume sistolico e una vasodilatazione delle arteriole per ridurre la resistenza periferica vascolare. Inoltre, gli effetti secondari agiscono sul rene per consentire una maggiore produzione di urina. Gli effetti inversi si verificano se la pressione sanguigna viene diminuita. I barocettori nel sistema venoso sono piuttosto localizzati in modo diffuso e meno compresi classicamente. In generale, questi recettori sono dispersi nelle vene principali che entrano nel cuore, negli atri e nei vasi polmonari (detti anche vene cave). Poiché le vene grandi sono molto capacitive, cambiando notevolmente di volume con piccoli cambiamenti di pressione, i barocettori venosi stanno realmente monitorando cambiamenti piuttosto significativi nel volume del sangue venoso nella parte superiore del corpo. Sebbene meno caratterizzati delle loro controparti arteriose, è possibile che questi siano i primi barocettori attivati dagli spostamenti di fluido che si verificano nei voli spaziali. Si ricorda ora che i voli spaziali decondizionano la risposta del barocettore, con conseguenza di cambiamenti maggiori nella distensione del barocettore necessari per indurre gli stessi cambiamenti

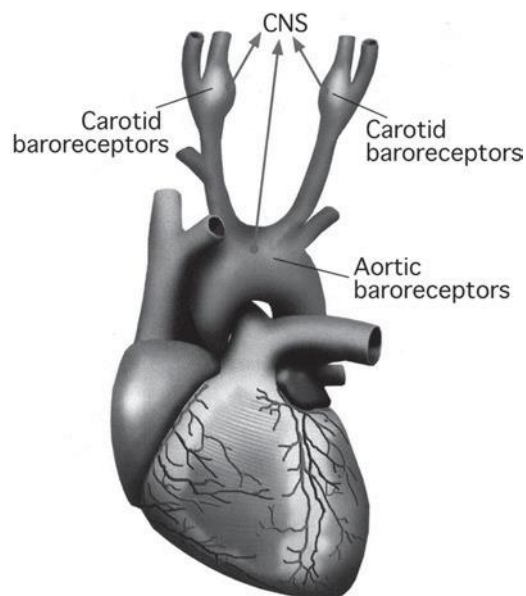


Figura 1.4. I barocettori arteriosi sono situati nell'arco aortico e nei seni carotidei delle arterie carotidi interne sinistra e destra. Ogni volta che questi sensori vengono allungati o rilassati, vengono trasmessi segnali nervosi al SNC, che comunica con il cuore e i vasi di resistenza arteriosa periferica [3].

nella frequenza cardiaca a 0G rispetto a 1G. Ci sono anche sempre più prove che il sistema vestibolare gioca un ruolo significativo nella regolazione della pressione sanguigna. Durante la

transizione da varie posture, la stimolazione degli organi otolitici da parte dei cambiamenti nell'orientamento della testa relativamente alla gravità potrebbe essere usata come segnale per innescare un rapido aggiustamento della pressione sanguigna. Questa risposta sarebbe, naturalmente, alterata in microgravità.

Nel complesso, sebbene i barocettori e i recettori vestibolari rispettivamente ai cambiamenti di pressione e accelerazione, la risposta non è immediata. Chiunque si sia alzato molto velocemente da una posizione reclinata o in ginocchio sa che potrebbero verificarsi vertigini per qualche secondo. Queste vertigini sono il periodo in cui il cervello riceve troppo poco flusso di sangue mentre i riflessi del corpo lavorano per correggere la pressione sanguigna nella parte superiore del corpo. I piloti di jet che eseguono virate ad alta g avvertono la stessa cosa. C'è un periodo di "ritardo" prima che le risposte cardio-vascolari comincino ad adattarsi al movimento del sangue indotto da g verso il basso dalla testa ai piedi. Durante, e anche prima, questo momento critico i piloti devono essere particolarmente vigili per mantenere la pressione sanguigna mediante speciali manovre di sforzo che aumentano la pressione sanguigna (ulteriormente aiutati da una tuta anti-g a rapida reazione che si gonfi sulle gambe e sull'addome per spingere il sangue verso la parte superiore del corpo). Tali tempi di ritardo nei riflessi del corpo non sono così importanti in microgravità, perché lo spostamento del fluido verso la testa a cui rispondono i barocettori è una condizione molto più lenta e cronica, che inizia quando gli astronauti si reclinano sui loro sedili per il lancio e continua in orbita.

### **1.3.3. Regolazione del volume dei fluidi**

La regolazione a lungo termine della pressione sanguigna e del relativo volume sanguigno sono principalmente controllati dai reni. Il principale parametro controllato è il volume del plasma sanguigno, la parte liquida del sangue. Infine, i componenti cellulari del sangue sono anche controllati dalla produzione o distruzione di globuli rossi e bianchi e piastrine. Tuttavia, questo è un fenomeno secondario e a lungo termine.

I reni giocano un ruolo importante nella regolazione del volume dei fluidi nel corpo e aiutano a controllare la produzione di globuli rossi e la pressione sanguigna. I reni aiutano anche a mantenere le normali concentrazioni di acqua ed elettroliti nei fluidi corporei. Questo controllo dipende dagli ormoni che regolano l'equilibrio di sale e acqua. Ad esempio, l'ormone antidiuretico (ADH) è un ormone polipeptidico rilasciato attraverso la ghiandola pituitaria posteriore del cervello quando rileva un aumento dell'osmolarità plasmatica, relativa alla concentrazione di sale. L'ormone ADH agisce direttamente sui reni per farli trattenere più acqua. Questa acqua poi diluisce il plasma

sanguigno e fa aumentare il volume del plasma. In alternativa, una riduzione dei livelli di ADH causerà l'eliminazione di più acqua dal corpo.

Certe cellule renali sono anche sensibili alla pressione arteriosa in modo barocettore, all'attività del sistema nervoso simpatico o all'epinefrina circolante nel sistema nervoso simpatico. In risposta alla bassa pressione sanguigna o all'aumento dell'attività nervosa simpatica, queste cellule avviano un processo piuttosto complesso e multi-stadio che serve a trattenere o eliminare acqua ed elettroliti. Per richieste acute, come durante l'esercizio o rapidi cambiamenti di postura, i centri di ordine superiore nel cervello avviano un aumento della frequenza cardiaca, definito "comando centrale". I sensori situati nei muscoli scheletrici rispondono ai cambiamenti dello stato metabolico e meccanico e inviano segnali al cervello che riflettono l'intensità dello sforzo. Il cuore stesso è un organo sensoriale e rileva l'adeguatezza dell'idratazione e del riempimento cardiaco attraverso i "meccanorecettori". I sensori di pressione o "barocettori" nelle pareti dei grandi vasi sanguigni rilevano la pressione all'interno del sistema vascolare. Questi segnali sono integrati in centri speciali del cervello, che rispondono regolando sia la forza che la frequenza della contrazione del cuore e la resistenza dei vasi sanguigni, principalmente mediante meccanismi neurali [3].

## **1.4. Effetti del volo spaziale**

La transizione rapida tra posture verticali, sedute e sdraiate richiede che il cuore e i vasi sanguigni rispondano molto rapidamente. Sulla Terra, questo viene raggiunto da centri di controllo molto sofisticati. Questi centri di controllo sono messi a dura prova durante il volo spaziale. Quando i gradienti idrostatici vengono rimossi, come il cambiamento dalla posizione verticale a quella supina o l'esposizione alla microgravità, il sangue viene spostato dalla parte inferiore del corpo verso il petto, raddoppiando virtualmente la quantità di sangue all'interno del cuore. Il cuore risponde a questo carico di volume aumentando la quantità di sangue che pompa e iniziando sia una redistribuzione che un'eliminazione del plasma. Gli studi di ricerca si sono concentrati sulla comprensione degli effetti dei voli spaziali sul sistema cardio-vascolare studiando la gittata cardiaca, la frequenza cardiaca, il comportamento dei vasi sanguigni, la pressione sanguigna e il volume sanguigno durante i voli spaziali e al ritorno sulla Terra. Lo scopo di questi studi è determinare con precisione quando si verificano gli spostamenti dei fluidi, perché si ritiene che siano i precursori di altri cambiamenti fisiologici che si verificano in microgravità.

### **1.4.1. Posizione di lancio**



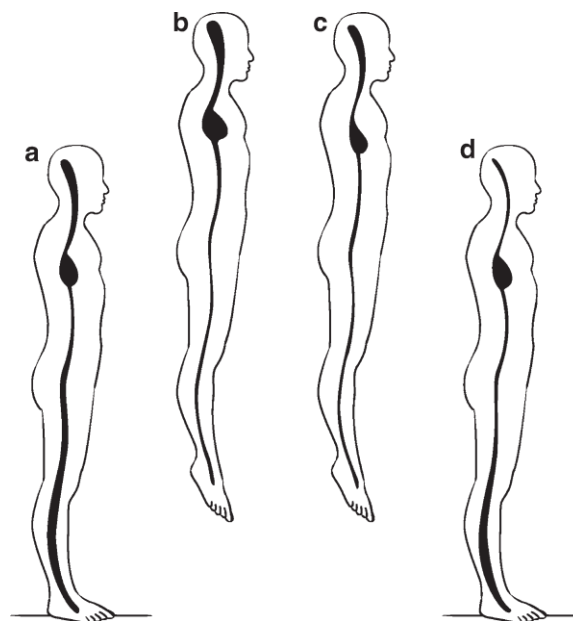
È importante ricordare che gli astronauti sono orientati in una posizione quasi orizzontale durante l'attesa di un lancio. L'equipaggio viene posizionato in questa posizione circa 2,5 ore prima dell'orario di lancio previsto e può restare lì fino a 4 ore. La posizione supina con una flessione di fianchi e ginocchio di 90° viene scelta per orientare l'accelerazione di lancio nella direzione orizzontale del corpo (+gx, schiena al petto), per cui la tolleranza è maggiore.

L'effetto di questa specifica posizione supina è che un significativo volume di sangue viene posizionato sopra il cuore, aumentando così il precarico sul cuore (pressione venosa centrale) e la gittata cardiaca. Durante la prima parte di questo orientamento, il volume di svuotamento di un soggetto aumenta da circa 75 ml/battito a circa 90 ml/battito. Questo è del tutto previsto, perché c'è un aumento di fluidi nella parte superiore del corpo e il cuore ha quindi più sangue da espellere durante ogni battito. Il corpo compensa in parte questa situazione riducendo il volume di sangue attraverso la minzione e una riduzione della sete. Gli astronauti dello Shuttle indossano un intimo con un materiale assorbente i fluidi, che consente loro di urinare all'interno delle tute di lancio, se necessario. Tuttavia, alcuni astronauti a volte preferiscono limitare l'assunzione di fluidi da 12 a 24 ore prima del lancio e stare in "fly dry" per evitare di usare il pannolino. Questo potrebbe funzionare a breve termine e quindi gli astronauti potrebbero andare in orbita in uno stato di esaurimento dei fluidi. Inoltre, tale riduzione del volume di sangue sulla rampa di lancio può compromettere la loro capacità di eseguire un'uscita di emergenza e potrebbe provocare sincope alzandosi rapidamente.

### **1.4.2. Appena in orbita**

Una volta completata la fase di lancio, lo spostamento di fluido verso la testa continua in microgravità rispetto alle condizioni normali della Terra. Si pensa che questo spostamento si verifichi perché i meccanismi che normalmente agiscono per contrastare l'accumulo di sangue nelle estremità inferiori continuano ad agire come in presenza di gravità. Lo spostamento del fluido verso la testa crea in realtà una distribuzione più uniforme dei fluidi e una distribuzione più uniforme della pressione sanguigna di quanto si osserva sulla Terra (figura 1.5b). Lo spostamento iniziale del fluido avviene rapidamente ed è praticamente completo entro le prime 6-10 ore di volo. Gli effetti di questo spostamento del fluido verso la testa tendono a durare per tutta la durata del volo. L'effetto più evidente è una distensione visibile delle vene nella regione della testa e del collo, nonché un gonfiore attorno agli occhi. Gli astronauti percepiscono questo cambiamento di fluido e lo descrivono come una "pienezza nella testa" o una congestione nasale. I sensi dell'olfatto e del gusto possono essere alterati, come accade sulla Terra quando si ha un raffreddore. Alcuni astronauti

riferiscono anche un aumento della pressione all'interno dell'occhio per alcuni giorni e dolore agli occhi quando eseguono grandi saccadi oculari. Sono stati segnalati occasionali mal di testa e la pressione intracranica è ancora in fase di studio per vedere come e se cambia in microgravità come possibile correlazione a questo e ad altri effetti (come la nausea). Contrariamente alla parte superiore del corpo, le gambe subiscono una perdita netta di fluidi, in quanto le pressioni capillari generali diminuiscono. Questo porta a una cosiddetta "sindrome della zampa di pollo", in quanto il volume della gamba diminuisce con il tempo in microgravità. Studi hanno dimostrato che la circonferenza della gamba può diminuire del 10-30%, soprattutto nelle cosce più carnose, in quanto fino a 2 l di fluido si spostano verso la testa. Gli spostamenti di fluido spiegano chiaramente la prima fase di questa diminuzione.



**Figura 1.5.** Spostamento dei fluidi durante i voli spaziali. (a). Sulla Terra, a causa della forza di gravità verso il basso, il corpo fornisce facilmente sangue agli arti inferiori. (b). All'inizio dell'orbita, il volume del sangue si sposta verso il torace e la testa, con conseguente aumento del sangue nella parte superiore del corpo. (c). Questo aumento attiva i recettori, che quindi inducono il corpo a ridurre il volume dei fluidi. Il corpo funziona con meno fluidi e il cuore diventa più piccolo. (d). Quando gli astronauti tornano sulla Terra, la maggior parte del sangue torna alle gambe e, poiché la quantità totale di sangue è diminuita, non ce n'è abbastanza per riempire l'intero sistema di vasi sanguigni. Ciò contribuisce al verificarsi di ipotensione ortostatica [3].

La sete diminuisce generalmente all'inizio del volo e l'assunzione di fluido degli astronauti è ridotto. In parte, questo potrebbe essere il risultato dello spostamento dei fluidi verso la testa e della soppressione dei normali riflessi della sete. Tuttavia, non ci sono indicazioni che l'uscita di urina sia aumentata nello spazio. La ridotta assunzione di fluidi potrebbe essere dovuta anche agli effetti del malore da cinetica spaziale in molti membri dell'equipaggio per i primi 1-3 giorni di volo spaziale. L'uso di farmaci anti-malore da cinetica spaziale, le attività di missione e molti altri fattori possono anche influenzare l'idratazione e il volume di urina nello spazio.

Una misurazione di particolare interesse nella fisiologia cardio-vascolare è la pressione venosa

centrale (CVP). La CVP è la pressione nelle vene cave, che sono le grandi vene che riportano il sangue dalla circolazione sistemica nell'atrio destro del cuore. Questa pressione rappresenta il sangue "disponibile" per essere raccolto dall'atrio destro prima di ogni ciclo di contrazione. Questa misurazione dovrebbe quindi stabilire la quantità di fluidi che si ridistribuiscono o si spostano nella parte superiore del corpo e la rapidità con cui si spostano. Le prime misurazioni dirette della CVP negli umani si verificarono durante una missione Spacelab nel 1993, quando un astronauta fu monitorato con un catetere che si estendeva nella vena cava inferiore vicino al cuore. I risultati sono stati confermati in successive missioni Spacelab. I dati hanno indicato un aumento della CVP prima del lancio, quando gli astronauti sono in posizione seduti con le ginocchia in alto, e un ulteriore aumento durante il lancio e la salita.

Un minuto dopo aver raggiunto la microgravità, tuttavia, la CVP è diminuita al di sotto dei livelli di pre-lancio e sono rimasti inferiori del normale. L'aumento di CVP prima e durante la fase di lancio effettiva era previsto, a causa dell'afflusso di fluidi nell'atrio destro dovuto alla posizione supina e alla forza g che comprimono l'area del torace, rispettivamente. Tuttavia, la diminuzione di CVP una volta che gli astronauti sono arrivati nello spazio, nonostante i fluidi corporei hanno continuato a muoversi verso l'alto, e il fatto che la CVP sia scesa a un livello inferiore alla normalità entro 1 minuto dall'ingresso nell'ambiente spaziale, è stata totalmente inaspettata. In microgravità, la diminuzione di CVP può indicare che la compliance venosa dei vasi sanguigni toracici aumenta rapidamente per mantenere i fluidi aumentati a una pressione più bassa. Questo spazio aumentato per l'accumulo di fluidi attorno al cuore potrebbe essere migliorato, ad esempio, dalla rimozione del peso dei polmoni sulle vene che circondano il cuore. Altri cambiamenti a breve termine includono un aumento della frequenza cardiaca e un aumento delle dimensioni del cuore dovuti a un volume eccessivo di fluidi.

Per accertare se un cambiamento della pressione sanguigna è indotto da un cambiamento nella quantità di sangue pompato dal cuore o dalla dilatazione delle arterie periferiche, deve essere misurata la gittata cardiaca. Poiché la quantità di sangue che passa attraverso i polmoni è uguale alla quantità di sangue che esce dal cuore (gittata cardiaca), la misurazione degli scambi di gas può essere utilizzata per determinare la gittata cardiaca. Quindi, gli scienziati monitorano una miscela di gas che il soggetto ispira ed espira. Mentre passa attraverso i polmoni, il sangue assorbe un tracciante che si trova nella miscela di gas. La velocità di assorbimento è proporzionale alla quantità di sangue che scorre attraverso i polmoni. Questa relazione di proporzionalità consente quindi un calcolo diretto della gittata cardiaca. Un aumento del 18% nella velocità di assorbimento del tracciante si verifica durante i primi giorni in cui un astronauta si trova nello spazio, rispetto alla posizione eretta sulla terra. Oltre alla diminuzione della pressione sanguigna, come descritto in

precedenza, questo aumento della gittata cardiaca suggerisce che i vasi di resistenza arteriosa sono più dilatati a 0G che a 1G. I valori nello spazio sono comparabili a quelli ottenuti in posizione seduta sulla Terra. In altre parole, il sistema cardio-vascolare si rilassa dopo una sola settimana nello spazio.

### **1.4.3. Successivamente in orbita**

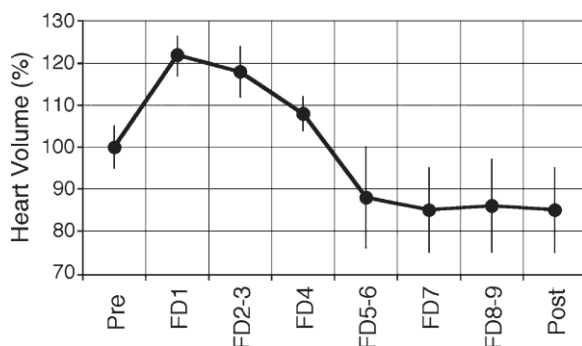
Lo spostamento del fluido verso la testa attiva i barocettori, che informano i centri di controllo, che a loro volta eliminano l'eccesso di fluido nella parte superiore del corpo (figura 1.5c). Per diversi giorni, il volume del sangue diminuisce come risultato della diminuzione della sete e dell'aumentata produzione di acqua da parte dei reni. La perdita totale di fluido dagli spazi vascolari e tissutali delle estremità inferiori è stata riscontrata in 1-2 l (circa un cambiamento di volume del 10-15% rispetto al prevolo). Entro 3-5 giorni nello spazio, l'acqua corporea totale si stabilizza a circa il 2-4% al di sotto del livello normale e il volume del plasma diminuisce di circa il 22%.

Sorprendentemente, l'acqua corporea totale, misurata con una tecnica di diluizione degli isotopi, è invariata, sebbene il fluido extracellulare e il volume del plasma siano diminuiti. Questi risultati implicano che i 2 l persi nel compartimento vascolare e interstiziale delle estremità inferiori sono parzialmente rilocati nello spazio intracellulare. Dopo una riduzione del volume del sangue, inclusa la perdita del volume del plasma e del conteggio dei globuli rossi, un astronauta raggiungerà un nuovo stato di idratazione intravascolare che, sebbene adattato alla microgravità, è profondamente ipovolemico per 1G.

Agli astronauti è stata sottoposta un'infusione di soluzione salina endovenosa per indagare l'uscita renale di sale e fluidi nello spazio. La velocità di escrezione del sale nello spazio era la stessa di quando si è seduti sulla Terra. In effetti, nello spazio la pressione sanguigna è anche la stessa di quando si è seduti sulla Terra. Tuttavia, il livello di concentrazione nel sangue dell'ormone trasmettore del sistema nervoso simpatico, noradrenalina, è stato aumentato in modo significativo. Un aumento della gittata cardiaca sarebbe normalmente accompagnato da una minore attività del sistema nervoso simpatico, il che significa che c'è un'aumentata escrezione di sale e un rilascio di noradrenalina nel flusso sanguigno. L'interazione unica polmone-cuore presente in microgravità potrebbe essere la fonte di questa discrepanza. In microgravità, la gabbia toracica si espande e porta a un'espansione dei vasi centrali e del cuore. Questo contribuisce quindi a un aumento di flusso di sangue al cuore. Ne risulta un livello più alto di attività del sistema nervoso simpatico. L'attività simpatica potrebbe anche risultare dalla diminuzione del volume del fluido extracellulare nelle

gambe. Un esperimento per indagare gli effetti a lungo termine della microgravità sull'attività del sistema nervoso simpatico è stato fatto a bordo della ISS. La pressione sanguigna e la gittata cardiaca venivano misurate per periodi di 24 ore con la concentrazione di noradrenalina nelle piastre del sangue.

È stato anche scoperto che l'esposizione alla microgravità compromette l'efficienza del circuito baroriflesso. Un collare aderente al collo, simile a un collare per colpo di frusta, è stato utilizzato sugli astronauti durante la missione Spacelab SLS-1 per testare e registrare due aree di rilevamento della pressione sanguigna situate nel collo. All'ottavo giorno di volo, gli astronauti avevano frequenze cardiache a riposo significativamente più veloci, minore cambiamento massimo della frequenza cardiaca per unità di cambiamento della pressione del collo e un range più ridotto di risposte della frequenza cardiaca. I cambiamenti che si sviluppavano erano grandi, statisticamente significativi e si sono verificati in tutti gli astronauti studiati. Misurazioni su umani prima, durante e dopo diversi voli spaziali hanno anche fornito dati eco-cardiografici sulle dimensioni e sulla funzione cardiaca. L'imaging ultrasuonografico ha rivelato che il volume del cuore aumenta drammaticamente quando gli astronauti arrivano per la prima volta nello spazio, probabilmente a causa dell'aumento del volume di sangue che scorre nel cuore (Fig 1.6).



**Figura 1.6.** Variazioni del volume del ventricolo sinistro appena prima della contrazione prima, durante (giorno del volo FD) e dopo un volo spaziale. Il riempimento ventricolare aumenta all'inizio del volo e diminuisce dopo alcuni giorni rispetto ai livelli pre-volo [3].

Il volume del cuore quindi diminuisce lentamente mentre il corpo degli astronauti si adatta all'ambiente spaziale, diventando più piccolo rispetto alle sue dimensioni sulla Terra. Questa diminuzione di dimensioni può essere spiegata dal fatto che l'eccesso di sangue e fluidi è stato eliminato e il cuore non ha bisogno di pompare il sangue contro la gravità. Inoltre, i requisiti di lavoro fisico sono generalmente minori nello spazio. I vasi sanguigni sembrano anche diventare leggermente più piccoli e più rigidi.

#### 1.4.4. Dopo il volo

Le forze di rientro nelle capsule Soyuz possono arrivare fino a 3,8 G esercitate lungo l'asse Gx (dal petto alla schiena). La posizione più efficace per la tolleranza g è sdraiato sulla schiena con le gambe flesse. Al contrario, gli astronauti nello SPACE SHUTTLE sono esposti a forze di rientro lungo l'asse Gz (dalla testa ai piedi), dovute all'assetto di pianificazione del veicolo. Queste forze non superano 1,3-1,5 G per circa 20 minuti. Tuttavia, queste piccole forze durante il rientro dopo 16 giorni di decondizionamento cardio-vascolare in microgravità possono essere provocative quanto forze di 5-6 G in un aereo da caccia con un pilota in forma. Nel peggior caso, la perdita di coscienza (sincope) può risultare da una diminuzione del flusso sanguigno al cervello (ipoperfusione cerebrale).

Sia la frequenza cardiaca che la pressione arteriosa aumentano durante il rientro e subito dopo l'atterraggio. Dopo l'atterraggio, tutti gli astronauti per la prima volta vengono testati per il livello della loro intolleranza, sia su un "tavolo inclinabile" che si muove rapidamente dalla posizione orizzontale a verticale, oppure confrontando i loro ritmi cardiaci e le loro pressioni sanguigne tra riposo supino e posizione eretta. Dopo un volo spaziale di breve durata, circa il 27% dei membri dell'equipaggio non è in grado di completare un test di 10 minuti in posizione eretta il giorno dell'atterraggio, ed è costretto a sedersi per prevenire la sincope. Le cause di questa intolleranza ortostatica sono diverse. In alcuni soggetti, la sincope è dovuta a un flusso sanguigno diminuito (meno di 30 ml/min per 100 grammi di tessuto cerebrale); in altri è dovuto a una diminuzione della pressione arteriosa (pressione arteriosa media inferiore a 40 mmHg).

Una risposta cardiaca molto evidente dopo il volo è una frequenza cardiaca notevolmente elevata. Questa è probabilmente un'azione riflessa per aumentare la gittata cardiaca e, quindi, la pressione sanguigna. Questa frequenza cardiaca aumentata sembra particolarmente importante per la funzione cardio-vascolare, in quanto i test hanno dimostrato che altri meccanismi per aumentare la pressione sanguigna a breve termine, come l'aumento della resistenza periferica o l'aumento del volume sistolico attraverso l'aumento della contrattilità cardiaca, tramite il sistema nervoso simpatico sembrano meno efficienti dopo il volo spaziale. Una diminuita sensibilità dei barocettori acquisita in microgravità può anche rallentare la risposta totale.

Studi recenti eseguiti su sei astronauti prima e dopo voli spaziali di lunga durata (129-190 giorni) hanno rivelato che l'intolleranza ortostatica è ancora più grave dopo voli di lunga durata che dopo voli di breve durata. Cinque dei sei astronauti studiati sono diventati pre-sincopali durante il test di inclinazione dopo voli di lunga durata, mentre solo uno era diventato pre-sincopale durante il test di stand dopo voli di breve durata.

## **Capitolo 2**

### **Contromisure per prevenire ed evitare problemi cardiovascolari**

#### **2.1 La situazione attuale delle contromisure**

Sono state sviluppate e impiegate varie contromisure dalle agenzie spaziali per ridurre il rischio per la salute degli astronauti e aumentare il successo della missione [4]. Le agenzie spaziali impiegano programmi di esercizi per contrastare alcuni degli effetti cardiopolmonari e muscoloscheletrici della microgravità durante le missioni sulla Stazione Spaziale Internazionale (ISS) [5]. Tuttavia, l'esercizio come contromisura è limitato da guasti meccanici delle apparecchiature, nonché da limitazioni tecniche, di massa e di spazio sulle navicelle spaziali. La pre-istituzione di apparecchiature di contromisure nello spazio e sulla superficie è stata postulata come una potenziale soluzione per superare queste limitazioni. L'aggiunta di complessità tecnica alla pianificazione della missione, come la mappatura di traiettorie esatte per consentire l'attracco delle navi contenenti membri dell'equipaggio ai centri di riabilitazione in orbita, aumenta il rischio di errore e aumenta potenzialmente la durata della missione. Inoltre, le prove suggeriscono che le attrezzature per l'esercizio fisico per un'abitazione prolungata sulla Luna o su Marte potrebbero essere relativamente basilari per compensare la "mancanza" di gravità, poiché semplici esercizi come saltare la corda potrebbero essere applicati per fornire uno stimolo molto potente per mantenere l'integrità muscoloscheletrica e cardiovascolare.

Attualmente, l'esercizio è la principale modalità di contromisura utilizzata sulla ISS. Sebbene contrasti in modo significativo la perdita di massa ossea e muscolare, nonché il decondizionamento cardiovascolare in ipogravità, la contromisura non è stata vista migliorare completamente gli effetti cardiopolmonari o muscoloscheletrici avversi della microgravità sul corpo umano. Sarà probabilmente necessario stabilire un livello di decondizionamento accettabile per le future missioni

di classe di esplorazione come il programma Artemis della NASA [6]. In modo ottimale, questo livello consentirebbe il completamento sicuro ed efficiente delle attività della missione utilizzando il minor numero di risorse e tempo necessario per ottenerlo. Sono stati stanziati maggiori sforzi e risorse per sviluppare contromisure efficaci al decondizionamento indotto dalla microgravità per i voli spaziali di lunga durata (LDSM) all'orizzonte. Le contromisure passive potrebbero avere una maggiore probabilità di garantire la salute degli astronauti e supportare il successo della missione mantenendo livelli di decondizionamento accettabili durante le missioni di classe di esplorazione che l'esercizio da solo potrebbe non essere in grado di raggiungere.

Le contromisure passive sono definite come quelle in cui l'individuo che utilizza la contromisura non ha bisogno di esercitare sforzi per l'uso previsto. Le contromisure nutrizionali sono escluse da questa definizione. L'efficacia delle contromisure passive come mezzi autonomi per migliorare il decondizionamento fisiologico in microgravità è oggetto di studio e sperimentazione da molti anni. Le contromisure passive sono generalmente utilizzate insieme ad altri tipi di contromisure. Tuttavia, l'uso di più tipi di contromisure rende difficile discernere quale contromisura sta influenzando i risultati misurati e con quale efficacia. Per stabilire al meglio l'efficacia delle contromisure passive, devono essere esaminate come misure autonome.

Pertanto, è utile esaminare l'efficacia di contromisure passive autonome nel prevenire il decondizionamento cardiopolmonare e muscoloscheletrico negli esseri umani dovuto allo scarico gravitazionale sia nei voli spaziali che negli studi analoghi a terra.

## **2.2 Contromisure attive e passive**

I cambiamenti e gli adattamenti alla microgravità e le sue implicazioni per il ritorno sulla Terra, pur non essendo pienamente compresi, richiedono contromisure efficaci. Molti successi si sono avuti nel ridurre, ad esempio, l'intolleranza ortostatica sperimentata dagli astronauti di ritorno, soprattutto dopo voli di lunga durata. Per contrastare i problemi del sistema cardiovascolare all'assenza di gravità, si hanno a disposizione una gamma di contromisure attualmente utilizzate e altre in fase di sviluppo per l'implementazione e proposte per il futuro. Queste contromisure sono divise in quelle che richiedono un coinvolgimento attivo del soggetto, ovvero l'esercizio, e tecniche passive, come la pressione negativa della parte inferiore del corpo e le tute da pinguino.

### **2.2.1 Esercizio fisico**

Fin dai primi voli le agenzie spaziali internazionali hanno continuamente perfezionato le contromisure per proteggere la salute e le prestazioni degli astronauti dal decondizionamento



fisiologico multisistemico che si verifica durante il volo spaziale. Inizialmente, le contromisure per l'esercizio consistevano in fasce elastiche che fornivano poca, se non nessuna, protezione contro il deterioramento indotto dal volo spaziale della forma cardiorespiratoria e delle dimensioni e della forza muscolare. Da queste prime missioni, è stato sviluppato un hardware per l'esercizio sempre più avanzato, tanto che gli astronauti nelle missioni sulla Stazione Spaziale Internazionale (ISS) ora completano sessioni di allenamento con esercizi utilizzando il cicloergometro con Vibration Isolation and Stabilization System (CEVIS) (Fig.2.1), il tapis roulant di seconda generazione (T2) (Fig.2.2) e l'Advanced Resistive Exercise Device (ARED) (Fig. 2.3). Di seguito alcune immagini di astronauti impegnati in sessioni di esercizi fisici alle varie apparecchiature a bordo dell'ISS.



**FIG. 2.1.** JAXA (Japan Aerospace Exploration Agency) astronaut Satoshi Furukawa pedals on the upgraded CEVIS system.  
NASA(fonte <https://www.nasa.gov/missions/station/iss-research/astronaut-exercise/>).



**FIG. 2.2.** ESA (European Space Agency) astronaut Samantha Cristoforetti runs on the station's T2 treadmill. ESA/NASA(fonte <https://www.nasa.gov/missions/station/iss-research/astronaut-exercise/> ).



**FIG. 2.3.** NASA astronauts Bob Hines and Kjell Lindgren work out on the Advanced Resistive Exercise Device (ARED).  
NASA (fonte <https://www.nasa.gov/missions/station/iss-research/astronaut-exercise/> ).

Le missioni pianificate di esplorazione della superficie lunare e dello spazio profondo possono durare fino a tre anni, durante i quali gli astronauti saranno esposti alla microgravità durante il trasporto e alla gravità parziale durante le permanenze sulla superficie della Luna o di Marte.

Prima, durante e dopo la missione l'esercizio fisico è una delle contromisure più ovvie per prevenire l'instabilità ortostatica al ritorno, grazie alle sue implicazioni cardiovascolari positive. Tra queste vi sono una maggiore capacità di esercizio, una migliore regolazione del sistema nervoso autonomo e una maggiore resistenza. I futuri astronauti seguono un programma di esercizi sulla Terra per mantenere il loro livello di forma fisica e prepararsi all'iniezione nello spazio. Il programma di esercizi pre-volo include due o tre sessioni settimanali di attività aerobica e allenamento con i pesi. L'ambiente spaziale di per sé non è fisicamente impegnativo per gli astronauti; tuttavia, un elevato livello di forma fisica può essere utile durante il decollo, una possibile evacuazione di emergenza e l'attività extraveicolare. Inoltre, l'esercizio regolare è una misura preventiva contro gli eventi cardiovascolari, uno degli effetti più significativi che possono verificarsi durante il lancio. Tuttavia, le sessioni di esercizio fisico più importanti seguono durante il volo spaziale. L'esercizio fisico è una componente importante della routine di un astronauta durante il volo. L'equipaggio della ISS trascorre tra le 2 e le 3 ore al giorno in esercizio. Mettere da parte un intervallo così sostanziale del poco tempo di lavoro degli astronauti mostra la necessità di impiegare contromisure al decondizionamento indotto dalla microgravità.

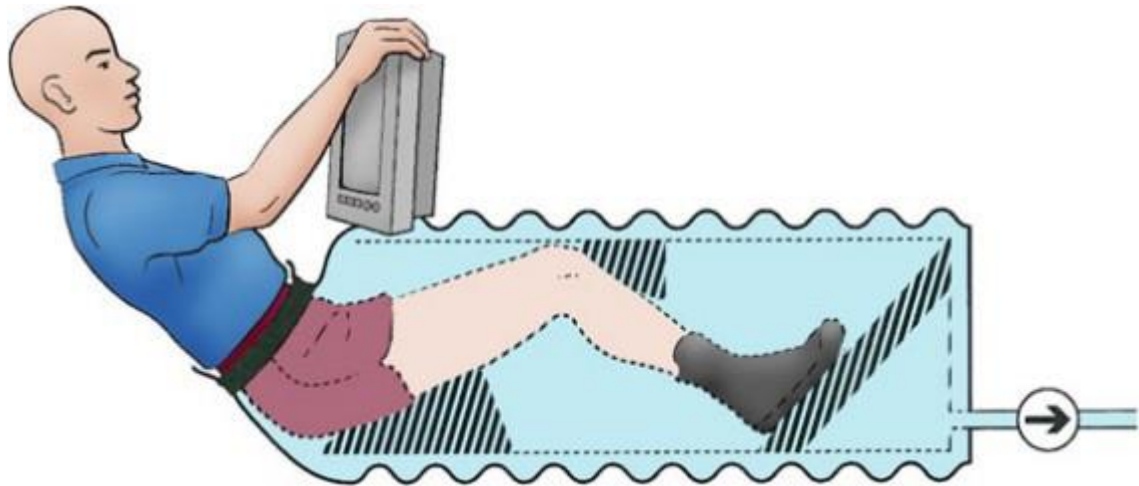
A bordo, gli astronauti della ISS hanno una serie di attrezzature per l'esercizio. Un tapis roulant staccato, a cui l'astronauta è imbrigliato, galleggia all'interno della stazione. L'opzione di usare un ergometro e un dispositivo per esercizi di resistenza mira a prevenire l'atrofia muscolare durante il loro inutilizzo in assenza di peso. Principalmente, l'esercizio a bordo mira a mantenere la tensione sul sistema muscolare e scheletrico. Tuttavia, anche il sistema cardiovascolare trae beneficio da queste sessioni quotidiane. Attraverso l'esercizio, i soggetti allenano il loro cuore, oltre a causare un aumento del flusso sanguigno ai muscoli in uso, ad esempio, le gambe. In questo modo il sistema cardiovascolare fa circolare il sangue alle estremità inferiori, la parte del corpo che viene trascurata nello spazio, ma essenziale sulla Terra. È stato dimostrato che l'esercizio acuto massimale in volo riduce l'intolleranza ortostatica al ritorno, oltre a ripristinare il volume sanguigno e la funzione baroriflessa. L'attività fisica in volo viene applicata come contromisura contro diversi disturbi indotti dalla microgravità, come la compromissione muscolare, ma ha anche effetti positivi sul sistema cardiovascolare e può aiutare a ridurre l'instabilità ortostatica al ritorno. Camminare e correre contro la gravità artificiale nello spazio con l'aiuto del tapis roulant allena il tipo di

movimento che sembrerà insolito al ritorno sulla Terra e viene sempre più utilizzato in prossimità del ritorno. Nonostante le pesanti routine di esercizi in volo mitigano gli effetti negativi e il decondizionamento, attualmente non possono annullarli. Pertanto, la riabilitazione fisica e l'allenamento continuano dopo il volo. Una volta atterrati in sicurezza sulla Terra, gli astronauti iniziano gli esercizi di riabilitazione a intensità molto più basse per riportare la loro funzione antigravitazionale alla pari. Il recupero della stabilità ortostatica iniziale in 1G non richiede molto tempo, il che suggerisce la natura adattiva dei cambiamenti nella microgravità.

### **2.2.2 Contromisure passive**

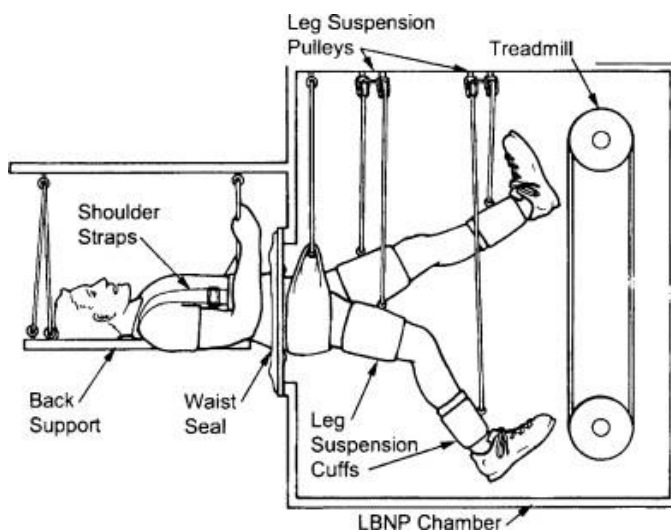
#### a) Pressione negativa della parte inferiore del corpo

La pressione negativa della parte inferiore del corpo (LBNP) crea un carico idrostatico della parte inferiore del corpo. La configurazione di tale sistema è tale che la metà inferiore del corpo è inserita in una scatola a tenuta d'aria simile a un tubo, in cui la pressione negativa viene ottenuta con l'aiuto di una pompa a vuoto ( Fig. 2.4). La pressione negativa attorno ai tessuti induce uno spostamento del sangue verso la periferia inferiore e quindi crea una redistribuzione dei fluidi come sulla Terra. Ciò fornisce una sfida ortostatica al sistema cardiovascolare e il ritorno venoso può essere modulato variando il livello di vuoto. Il grande vantaggio di questo dispositivo è che può farlo indipendentemente dalla gravità. Durante gli esperimenti terrestri, è stata testata l'efficacia dell'utilizzo di sessioni LBNP giornaliere per contrastare l'instabilità ortostatica a seguito di inattività cardiovascolare (ad esempio durante il riposo a letto). Inoltre, l'effetto di LBNP durante la breve fase di microgravità è stata testata durante i voli parabolici.



**Fig. 2.4.** Pressione negativa della parte inferiore del corpo: la configurazione è tale che la parte inferiore del corpo è inserita in una scatola a tenuta stagna a forma di tubo, in cui la pressione negativa viene raggiunta con l'aiuto di una pompa a vuoto [2].

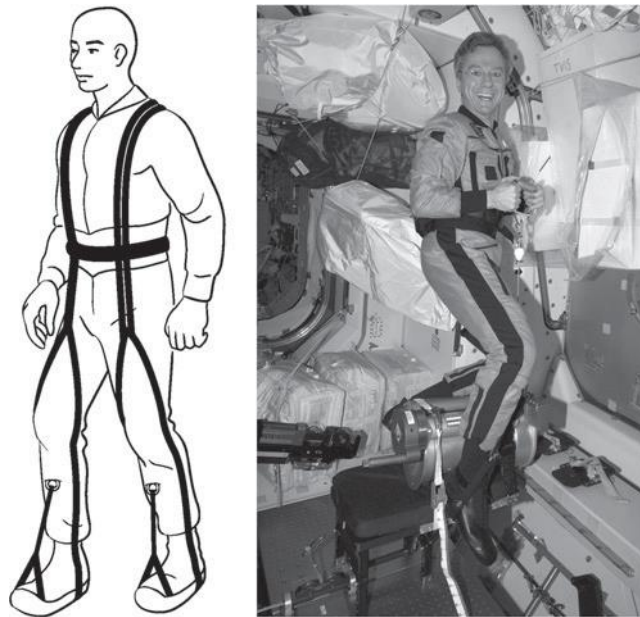
Un approccio più sofisticato che è di eccezionale interesse sono quei metodi che combinano LBNP con moduli di esercizi come un tapis roulant. L'esercizio all'interno di LBNP è un concetto desiderabile poiché le pressioni sanguigne indotte in combinazione con il carico generano condizioni di gravità simulate. Il caso ideale sarebbe quello di poter eseguire sessioni di esercizi simili a quelle della Terra nello spazio, per evitare che il decondizionamento cardiovascolare causi problemi al ritorno (Fig. 2.5).



**Fig. 2.5.** Schema che mostra l'utilizzo della LBNP in combinazione con un tapis-roulant, in posizione supina, per simulazioni cardiovascolari e muscolo- scheletriche contemporanee [7].

## b) Tute gravitazionali

Le tute gravitazionali sono dispositivi che possono essere indossati dai soggetti per influenzare la distribuzione dei fluidi nel corpo e indurre artificialmente una deformazione simile alla gravità. Esempi sono indumenti compressivi come i polsini di compressione delle cosce chiamati Braslet che sono usati dai cosmonauti russi. Questi mirano a limitare lo spostamento dei fluidi indotto dal volo spaziale. Tuttavia, una prova durante una missione Mir di 6 mesi ha mostrato che i polsini compensavano solo parzialmente i cambiamenti cardiovascolari in microgravità, ma non sono riusciti a interferire con il decondizionamento. Una versione modificata del Braslet è testata dai membri dell'equipaggio della ISS per dimostrare che il polsino è efficace nel trattenere più sangue nelle gambe e nel ridurre gli spostamenti dei fluidi verso la testa. Un'altra iniziativa russa per sviluppare un dispositivo indossabile per implementare una deformazione simile alla gravità è la tuta Penguin, nota anche come tuta Adeli. La tuta anti-zero-G originale testata nel 1975 sembrava una normale tuta blu da volo, ma aveva un elastico e delle pulegge aggiuntivi che creavano una forza contro cui il corpo deve lavorare (Fig. 2.6).



**Fig. 2.6.** Tuta Penguin: la tuta anti-zero-G sembra una tuta standard russa da volo, ma aveva elastici e pulegge aggiuntivi che creavano una forza contro cui il corpo deve lavorare [3].

I ricercatori hanno tentato di sviluppare nuove tute di pelle realizzate in materiale elastico leggero per imitare meglio la gravità e che siano più comode da indossare. Applicare una pressione attorno all'addome e alle estremità inferiori in un modo che farebbe la gravità. Sviluppare un pezzo di equipaggiamento indossabile che contrasti gli adattamenti alla microgravità e quindi limiti i

problemi al ritorno sarebbe un risultato importante per i voli spaziali. In tal caso, la necessità di esercizi in volo diminuirebbe e gli astronauti potrebbero dedicare più tempo ad altri compiti importanti come gli esperimenti in volo [3].

#### c) Carico di liquidi e prodotti farmaceutici

Un approccio ovvio per contrastare i problemi causati dall'ipovolemia è quello di aumentare il volume del sangue prima di tornare sulla Terra. Ciò può essere ottenuto aumentando l'assunzione di sale e liquidi circa 2 ore prima del rientro. Tutti gli astronauti che tornano dallo spazio assumono una porzione di brodo o compresse di sale con acqua. L'assunzione di sale porta a una ritenzione idrica, tale che il volume del fluido aumenta mantenendo una concentrazione di elettroliti costante. Aumentando il volume di liquidi nel corpo, gli astronauti soffriranno meno di intolleranza ortostatica immediatamente dopo il rientro. Molti ricercatori hanno studiato l'efficacia di questa contromisura e hanno visto che la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna erano migliorate nei soggetti che avevano eseguito il carico di liquidi. Tuttavia, il volume plasmatico che è stato ridotto durante il volo spaziale non può essere completamente ripristinato da un aumento dell'assunzione di liquidi prima del rientro. Un effetto simile può essere indotto dall'assunzione di farmaci. Ad esempio, Florinef fa sì che i reni trattengano il sodio e consente al corpo di ripristinare il suo volume plasmatico. Florinef ha dimostrato di ridurre il tasso di sincope post-riposo a letto, tuttavia, non ha dimostrato di essere una contromisura efficace per l'intolleranza ortostatica per gli astronauti di ritorno. Un'altra possibilità è Midodrine, un farmaco che riduce la capacità venosa e previene l'accumulo venoso e in alcuni casi aumenta la resistenza periferica totale. Ciò ha un impatto positivo sullo stato ortostatico dei soggetti. L'assunzione di Midodrine si è dimostrata efficace nel prevenire la presincope nei soggetti a letto con inclinazione della testa verso il basso. D'altro canto, Midodrine ha provocato e aumentato la risposta di acatisia quando assunta con alcuni farmaci contro la cinetosi (prometazina). Florinef e Midodrine non sono gli unici candidati per interventi farmacologici. Altre sostanze come Octreotide hanno il potenziale per alleviare l'instabilità ortostatica post-volo e sono in fase di sperimentazione. Tuttavia, le preoccupazioni per gli effetti collaterali indesiderati di questi farmaci possono limitarne l'uso. Affrontare il problema di una ridotta quantità di acqua corporea aumentando artificialmente il contenuto di liquidi è semplicemente una soluzione transitoria, che maschera il problema anziché risolverlo. Pertanto, nonostante il carico di liquidi o alcuni farmaci potenzialmente alleviano i sintomi ortostatici dopo il ritorno, non sono sufficienti come contromisura al decondizionamento cardiovascolare in microgravità.

#### d) Gravità artificiale

La gravità artificiale ha un alto potenziale nel ridurre gli adattamenti indesiderati all'assenza di peso, non solo del sistema cardiovascolare. Tuttavia, questo approccio deve ancora affrontare gravi sfide tecniche. La gravità artificiale potrebbe essere creata tramite centrifugazione a corto raggio. Gli astronauti potrebbero trascorrere determinati intervalli durante il giorno in una centrifuga di bordo e quindi essere esposti a forze simili alla gravità. Questa idea non è nuova; tuttavia, la combinazione ideale di dimensioni della centrifuga e velocità di rotazione e lunghezza dell'intervallo per contrastare il decondizionamento multi-sistema non è stata ancora determinata. Studi a terra indagano l'efficacia della centrifugazione per alleviare l'instabilità ortostatica post-riposo a letto. La durata ideale, l'entità e il tipo di gravità artificiale come contromisura per il decondizionamento cardiovascolare devono ancora essere chiariti. Un'alternativa all'avere una centrifuga a bordo è trasformare l'intera stazione spaziale in una centrifuga. Se una stazione spaziale cilindrica gira attorno al suo asse, la forza centrifuga verso l'esterno causerebbe la sensazione di un'attrazione gravitazionale verso l'esterno. Ciò creerebbe un "pavimento" che si piega verso l'alto, tornando su se stesso, un approccio teorico che è stato implementato in diversi film di fantascienza, come *Interstellar*. Tuttavia, la gravità artificiale indotta dalla centrifuga di intere stazioni spaziali rimane per ora un approccio teorico a causa delle quantità esorbitanti di energia necessarie per mantenere la stazione in rotazione.



## **Capitolo 3**

### **Applicazione di pressione negativa della parte inferiore del corpo (LBNP)**

#### **3.1 Campo di applicazione della LBNP**

L'attenuazione delle patologie correlate ai voli spaziali, come la sindrome neuro-oculare associata ai voli spaziali (SANS) e il rischio di trombosi venosa recentemente scoperto, deve avvenire prima che possa avere luogo l'esplorazione dello spazio profondo. La pressione negativa della parte inferiore del corpo (LBNP) può simulare lo stress gravitazionale durante i voli spaziali che probabilmente contrasta la SANS e la trombosi venosa, ma la dose ideale e il metodo di somministrazione devono ancora essere determinati. Gli studiosi hanno scoperto che per utilizzare la LBNP in volo, deve essere adattata a un uso di lunga durata/bassa pressione che dovrebbe essere compatibile con le attività dell'equipaggio. Una mancanza di comprensione dell'eziologia delle patologie, che la LBNP può contrastare, ostacola l'applicazione della LBNP come contromisura durante i voli spaziali [8].

Durante l'esposizione alla microgravità, il fluido dalle gambe si sposta nel torace e nella testa, causando la redistribuzione del fluido nei tessuti e nei vasi del corpo. Il corpo si adatta a questo spostamento di fluido aumentando la minzione che diminuisce il volume plasmatico; tuttavia, si osservano ancora un aumento della gittata cardiaca e del volume sistolico e una diminuzione della pressione arteriosa media, tra gli altri effetti, indicando i limiti della capacità del corpo di adattarsi a 0G [9]. Lo spostamento del fluido cefaloide è una conseguenza inevitabile dell'assenza di gravità e probabilmente associato a molti esiti negativi sulla salute, alcuni dei quali sono stati caratterizzati attraverso analoghi basati a terra come il cambiamento di postura, il riposo a letto, l'immersione in acqua (e a secco) e il volo parabolico. In particolare, gli effetti sul sistema cardiaco e sulla tolleranza ortostatica sono stati ampiamente esplorati, ma le contromisure esistenti per mitigare questi cambiamenti si sono rivelate ampiamente inadeguate, sia in termini di tempo, sicurezza,

efficacia o praticità. La tolleranza ortostatica diminuisce dopo solo pochi giorni di volo, tuttavia gli astronauti dovranno essere in grado di agire in modo autonomo dopo l'atterraggio sulla Luna o su Marte senza un equipaggio medico di sicurezza per l'assistenza. Pertanto, un adeguato mantenimento della tolleranza ortostatica durante il volo è un fattore chiave per un'esplorazione della superficie planetaria di successo e sicura.

Altre patologie sono ancora in fase di scoperta e caratterizzazione durante missioni LEO di lunga durata. La sindrome neuro-oculare associata ai voli spaziali (SANS) richiede misure di mitigazione prima delle missioni planetarie, poiché la SANS rappresenta un rischio significativo sia per il singolo equipaggio che per il successo complessivo della missione. La trombosi venosa è stata recentemente identificata durante una missione di lunga durata, e ha evidenziato i rischi relativi al trattamento di condizioni mediche emergenti durante il volo. Le patologie correlate all'emodinamica alterata, pertanto, richiedono anche adeguate strategie di mitigazione prima delle missioni planetarie nello spazio profondo.

Ancora più importante, devono essere sviluppate contromisure in grado di mitigare questi effetti del volo spaziale prima che possa aver luogo un volo spaziale di lunga durata. Simulando lo stress gravitazionale durante periodi prolungati di esposizione a 0G, i sistemi corporei che si sono evoluti sotto 1G possono essere mantenuti e gli adattamenti a 0G che sono disattivati al ritorno sulla Terra, come la ristrutturazione cerebrale e oculare, possono essere evitati. Le patologie che sono specificamente collegate allo spostamento dei fluidi in 0G hanno una probabilità particolarmente elevata di essere mitigate dall'esposizione regolare allo stress gravitazionale simulato tramite LBNP. In ordine di evidenza più forte, le possibili patologie che possono essere mitigate da LBNP sono:

1. Intolleranza ortostatica prima del rientro.
2. SANS, data la possibilità di limitare lo spostamento del fluido cefalico limitando di conseguenza la ristrutturazione cerebrale e oculare.
3. Trombosi venosa, ripristinando potenzialmente la normale emodinamica venosa.
4. Degradazione cardiovascolare, poiché l'LBNP può probabilmente mantenere la funzione cardiaca, nonché la funzione dei vasi sanguigni e i riflessi.
5. Degradazione muscoloscheletrica, poiché LBNP genera un carico meccanico che può essere utilizzato in combinazione con l'esercizio.

## **3.2 Patologie che possono essere mitigate dalla LBNP**

### **3.2.1 Emodinamica venosa in 0G**

È stato scoperto che l'emodinamica venosa è particolarmente sensibile a 0G. Lo spostamento del fluido nella regione cefalica porta alla distensione delle camere cardiache, all'aumento del volume sistolico e all'accumulo di sangue nelle vene della testa e del collo. L'aumento del diametro della vena giugulare, della vena porta e della vena femorale è stato notato durante i voli spaziali e gli analoghi di 0G, il che indica un accumulo venoso nelle regioni cefalica, splancnica e pelvica.

Oltre al movimento del fluido di massa, devono essere considerati gli effetti endoteliali della stasi venosa e dell'accumulo durante il volo spaziale. È noto che la direzione del flusso e quindi la direzione dello sforzo di taglio che agisce sull'endotelio svolgono un ruolo cruciale per i processi di rimodellamento della parete arteriosa e la trombogenesi arteriosa; tuttavia, il ruolo della direzione del flusso venoso (flusso inverso e stasi) e il suo potenziale impatto sulla disfunzione endoteliale venosa sono in qualche modo poco studiati. Considerando la mecano-sensibilità delle cellule endoteliali, è possibile che lo sforzo di taglio mediato dal flusso venoso alterato, come risultato dell'emodinamica venosa alterata in 0G, possa anche svolgere un ruolo per i processi infiammatori che precedono il rimodellamento della parete venosa e la trombogenesi, come visto di recente in un membro dell'equipaggio della Stazione Spaziale Internazionale (ISS).

La scoperta casuale di una TVP asintomatica nella vena giugulare durante un esperimento scientifico in volo fornisce molte cause di preoccupazione. Finora, non ci sono state segnalazioni note di questa patologia negli studi a terra. Non si sa se la TVP non venga osservata negli studi a terra a causa della mancanza di imaging/test, o se ci sia una differenza fondamentale tra la macro- e la micro-circolazione dei fluidi durante il volo spaziale che aumenta il rischio di formazione di coaguli di sangue.

### **3.2.2 SANS**

La SANS è caratterizzata da alterazioni oculari e alterazioni associate nel cervello. Il reperto cardinale e l'attuale criterio diagnostico sono l'edema mono o bilaterale del disco ottico di grado Frisen 1 o superiore. Inoltre, nei soggetti a cui è stata diagnosticata la SANS, spesso si osservano appiattimento del globo, pieghe coroidali e retiniche, macchie di cotone idrofilo ed errore refrattivo iperottico. Sebbene la SANS sia stata identificata solo negli astronauti dopo il volo spaziale e non sia ancora stata riprodotta in modo convincente in un analogo terrestre, presenta una certa

somiglianza con patologie terrestri come l'ipertensione intracranica idiopatica (IIH) e l'idrocefalo normoteso (NPH). Tuttavia, l'eziologia esatta della SANS rimane sconosciuta, il che rende particolarmente difficile la riproduzione terrestre ai fini dello studio delle contromisure della SANS. Esistono molteplici ipotesi per l'eziologia della SANS. L'ipotesi prevalente sull'eziologia della SANS si basa su un lento ma cronico sovraccarico cerebrale e oculare di fluidi e pressione associato allo spostamento sistemico del fluido cefalico in assenza di peso. Ciò in teoria costituirebbe un aumento della pressione intracranica (ICP). Durante il movimento del fluido di massa, il liquido cerebrospinale (CSF) può fluire nello spazio del nervo ottico orbitale e il flusso di ritorno potrebbe essere compromesso a causa del rimodellamento dello spazio subaracnoideo, la risposta del corpo a questo sovraccarico di CSF. La riduzione del riassorbimento del CSF e del drenaggio linfatico potrebbe causare edema cerebrale che porta a un aumento della ICP.

In alternativa, il ristagno/reflusso venoso potrebbe essere un fattore causale per SANS. L'ICP sembra essere regolato dalla pressione nelle vene drenanti. Il diametro della vena giugulare interna (IJV) e il flusso sanguigno diminuiscono quando ci si sposta dalla posizione supina a quella seduta sotto 1G, mentre il flusso sanguigno della vena vertebrale aumenta per mantenere il drenaggio cerebrale. Ciò indica che la variazione della postura (che si perde in 0G) ha effetti significativi sul drenaggio cerebrale e quindi sull'ICP. Durante il volo spaziale, l'IJV è costantemente distesa a causa dello spostamento del fluido verso la testa indotto da 0G, che può avere gravi conseguenze per il mantenimento del drenaggio cerebrale e dell'ICP. Un recente studio in volo su 11 astronauti ha riportato che il 55% dell'equipaggio aveva un flusso sanguigno stagnante e retrogrado nella propria IJV.

Alcuni studi sui 0G hanno documentato che i diametri delle arterie cerebrali e la velocità del flusso sanguigno sono autoregolati e non cambiano in modo significativo durante il volo spaziale [10], ma è stato documentato che gli spostamenti di fluido della  $\mu$ G causano distensione della vena giugulare, osservata anche nell'inclinazione della testa verso il basso (HDT). La distensione osservata della vena giugulare e il presunto aumento della pressione venosa giugulare durante l'assenza di gravità potrebbero alterare le forze di Starling e favorire la filtrazione del fluido nello spazio interstiziale, aumentando ulteriormente l'ICP.

La difficoltà nel determinare il ruolo dell'ICP nella complessa patologia della SANS e della perfusione e del drenaggio cerebrale è dovuta in gran parte alla natura invasiva di questa misurazione che la rende inadatta ai voli spaziali. Nonostante l'entusiasmo sia della comunità scientifica che clinica, al momento non sono disponibili metodi ICP non invasivi affidabili. Sono state eseguite misurazioni invasive durante l'assenza di gravità a brevissimo termine nel volo

parabolico, nella manipolazione posturale del vettore gravitazionale e nello stress gravitazionale simulato. Sulla base di questo lavoro, è stato ipotizzato che l'ICP non venga elevato a livelli patologici in assenza di gravità, ma piuttosto si stabilizzi a livelli compresi tra quelli terrestri eretti e supini, senza mai raggiungere i normali livelli eretti per scaricare il cervello. Livelli di ICP in posizione eretta non patologici ma superiori alla norma, senza concomitanti modifiche della pressione intraoculare (IOP), causano un aumento della pressione differenziale attraverso la lamina cribrosa che spinge sull'occhio, spiegando l'appiattimento del globo osservato nei pazienti con diagnosi di SANS.

### **3.3 LBNP come simulatore dello stress gravitazionale**

In posizione eretta sotto 1 G, la gravità sollecita il sistema cardiovascolare spostando sangue e fluidi verso i piedi. Per mantenere la pressione sanguigna e la perfusione delle strutture craniche, vengono provocati riflessi compensatori. LBNP simula l'effetto dello stress gravitazionale in posture erette, ma a differenza del vero stress gravitazionale, provoca un aumento brusco e uniforme su tutto il corpo, al contrario del gradiente lineare dello stress gravitazionale fornito dalla postura eretta in 1 G. Nonostante queste differenze, LBNP può essere una contromisura cardiovascolare utile; invertendo lo spostamento dei fluidi e riducendo il ritorno venoso al cuore, vengono attivati e mantenuti i baroriflessi arteriosi e cardiopolmonari compensatori [11].

Date le ipotesi per l'eziologia della SANS presentate sopra, l'uso di LBNP per mitigare la SANS si basa sulla capacità di LBNP di combattere lo spostamento del fluido cefalico, che ha il potenziale per mitigare gli aumenti di ICP, la mancata corrispondenza IOP/ICP e/o il rimodellamento cerebrale. Uno studio ha scoperto che l'ICP e l'area trasversale della vena giugulare interna (IJV CSA) aumentavano durante una transizione da posizione seduta eretta a 15° HDT e LBNP è stato in grado di mitigare questi aumenti: LBNP a -25 mmHg ha ridotto l'ICP durante HDT, mentre -50 mmHg hanno ridotto l'ICP e l'IJV CSA. LBNP a -20 mmHg ha indotto comodamente il carico meccanico e lo spostamento del fluido desiderato ed è stato trovato ideale per abbassare l'ICP senza compromettere la pressione di perfusione cerebrale. Di recente, è stato dimostrato che LBNP utilizzato durante il riposo a letto riduce l'ingorgo coroidale. In 12° HDT con -20 mmHg, LBNP è stato in grado di ridurre gli aumenti del diametro della guaina del nervo ottico, che è collegato a ICP e CSF (fluido cerebrospinale) intracranico, il che indica la capacità di LBNP di influenzare il CSF [12].

Nel complesso, LBNP può scaricare le strutture cerebrali, ha un effetto evidente sulla circolazione cerebrale e sugli adattamenti cardiovascolari sistemici e sul flusso venoso. LBNP a -10 mmHg per 1 ora ha ridotto la pressione venosa centrale senza influenzare la pressione sanguigna o la frequenza cardiaca, il che indica che può attivare i normali riflessi dei barocettori senza causare stress eccessivo sul corpo. Pertanto, LBNP può mantenere lo stress di taglio endoteliale abituale, contrastando la disfunzione endoteliale e l'accumulo venoso, e può anche ridurre la perdita di plasma e quindi mitigare l'intolleranza ortostatica. È stato dimostrato che LBNP aumenta il flusso sanguigno in dieci delle 17 sessioni durante un recente studio sulla ISS, dimostrando la sua capacità di alterare l'emodinamica durante il volo spaziale.

### **3.4 Applicazione e fattibilità dell'LBNP nello spazio**

LBNP è stato utilizzato dalle agenzie spaziali americane e russe sin dall'era dello Shuttle e del MIR, ma la difficoltà di applicazione di LBNP, in termini di rischio per la sicurezza della sincope nello spazio quando si applicano alte pressioni per brevi periodi, e l'inefficienza per quanto riguarda l'uso del tempo quando si applicano basse pressioni per lunghi periodi di tempo, insieme a una risposta alla dose sconosciuta hanno portato al suo declino da parte americana ed europea. Tuttavia, i cosmonauti russi continuano a utilizzare una versione di LBNP, la tuta Chibis, fino ad oggi sulla ISS. Altri partner sulla ISS utilizzano l'infrastruttura Chibis puramente per la ricerca, come è stato fatto durante il Fluid Shifts Experiment, ma non come contromisura.

Per attenuare i problemi di sicurezza e rendere LBNP più facile da usare, si dovrebbero usare pressioni più basse per scopi di contromisura. La LBNP potrebbe agire come una simulazione dello stress gravitazionale per mitigare gli effetti negativi della microgravità, infatti pressioni più basse (vale a dire da -10 mmHg a -20 mmHg) sono più efficaci per mitigare le patologie associate alla perdita di tolleranza ortostatica e SANS. Mentre pressioni più alte sono state testate e occasionalmente si sono rivelate efficaci, il rischio di sincope nello spazio e la perdita di perfusione cerebrale rendono le applicazioni ad alta pressione sia rischiose che poco pratiche, poiché gli astronauti dovrebbero essere supervisionati sotto queste pressioni più alte per monitorare gli effetti indesiderati, il che annulla di fatto il vantaggio temporale dell'applicazione ad alta intensità/bassa durata.

Di recente, il dott. Petersen e il team supportato dalla NASA hanno sviluppato una tuta LBNP mobile e indossabile [13]. Un ulteriore sviluppo di questo sforzo faciliterà potenzialmente LBNP

come contromisura fattibile per i voli spaziali di lunga durata poiché non interferisce con le attività quotidiane dei membri dell'equipaggio.

### 3.4.1 Dose minima efficace di LBNP

La ricerca sull'LBNP (Fig. 3.1) nei primi giorni dei voli spaziali scese a -100 mmHg, il che era probabilmente inutile e pericoloso e ha probabilmente contribuito all'interruzione della tecnica per tutta l'era della ISS.

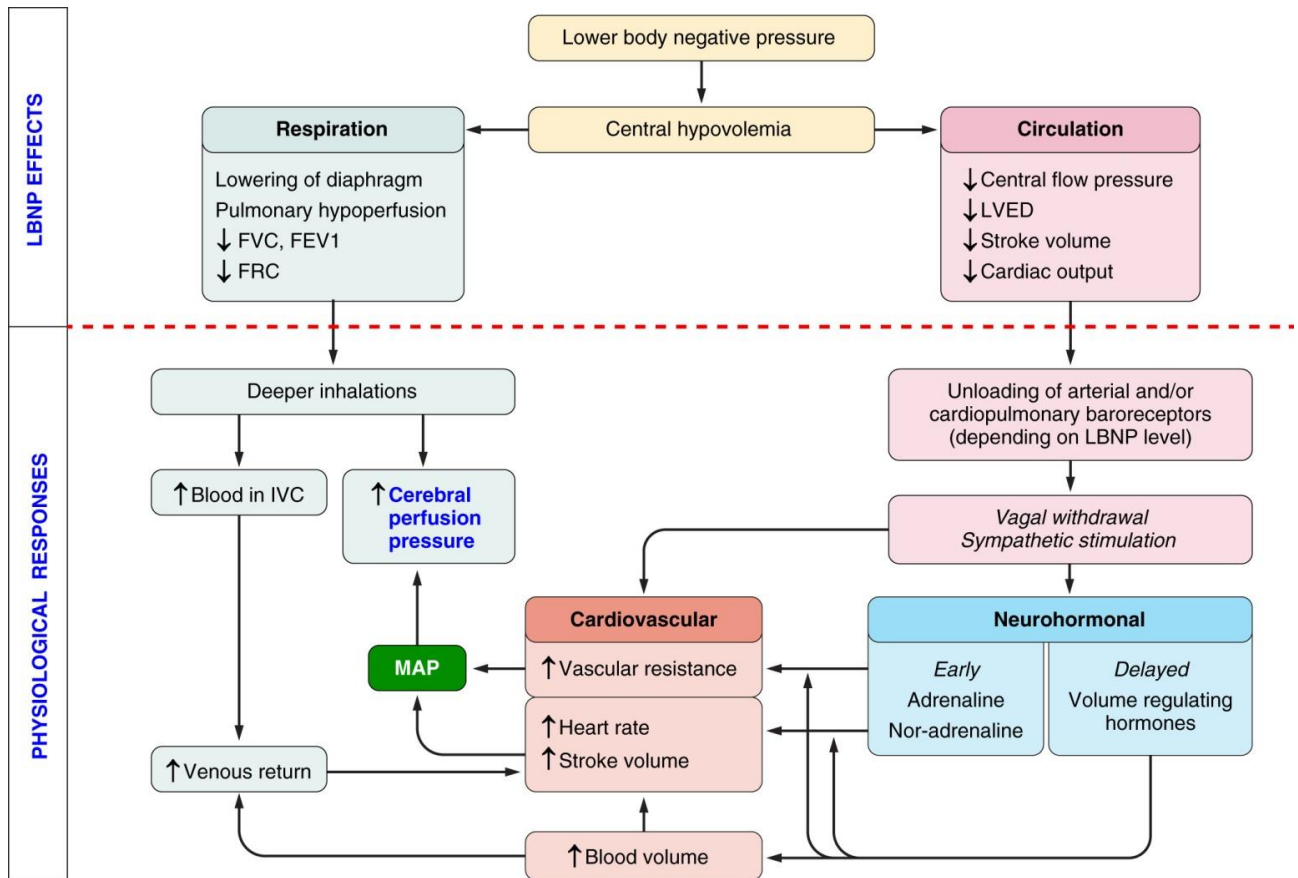
Ricerche recenti dimostrano che grandezze più piccole sono efficaci, sebbene la dose minima efficace esatta per ogni patologia identificata correlata allo spostamento di fluidi sia sconosciuta e probabilmente differisca nei tempi e nelle pressioni richiesti. Dato il rischio per la sicurezza associato alla redistribuzione di fluidi nello spazio, per convincere i chirurghi di volo e l'equipaggio che LBNP è efficace e sicuro come contromisura, dovrebbe esserci un margine di sicurezza significativo nella quantità di pressione che può essere applicata e le pressioni applicate e i tempi di esposizione dovrebbero essere ben al di sotto dei livelli noti per causare pre-sincope. Le alte pressioni hanno maggiori probabilità di avere gli effetti negativi della sincope e una ridotta pressione di perfusione cerebrale, quindi invece di muoversi verso un'alta pressione, una breve durata temporale, la ricerca ha seguito la tendenza verso lunghe applicazioni di basse pressioni.



**Fig 3.1.** Test del dispositivo LBNP

(Fonte <https://www.slideshare.net/slideshow/2013-space-human-phys-and-anatomy/29767325#14> )

Una panoramica degli effetti meccanici e fisiologici di LBNP è mostrata nella figura 3.2. Gli effetti della cessazione di LBNP, d'altro canto, sono simili a quelli che seguono una manovra di Valsalva: il sangue si sposta verso il torace, portando a un aumento transitorio della pressione sanguigna e a una diminuzione della frequenza cardiaca [14].



**FIGURA 3.2.** Panoramica degli effetti meccanici e delle risposte fisiologiche della pressione negativa della parte inferiore del corpo (LBNP). FVC, capacità vitale forzata; FEV, volume espiratorio forzato in 1 s; FRC, capacità residua funzionale; LVED, volume telediastolico del ventricolo sinistro; IVC, vena cava inferiore; MAP, pressione arteriosa media [14].



Di seguito viene puntualizzato il ruolo dell'LBNP come importante strumento di ricerca e alcune delle sue applicazioni traslazionali e cliniche [14].

### **Ruolo del LBNP come importante strumento di ricerca**

- LBNP fornisce un metodo non invasivo in grado di indurre riduzioni progressive del volume sanguigno centrale in esseri umani coscienti, in grado di modellare aspetti dell'emodinamica associati al sanguinamento. Ciò è particolarmente importante nella medicina d'urgenza o militare.
- L'applicazione di LBNP in soggetti seduti (regolata per mantenere il diametro atriale sinistro) è stata utilizzata per comprendere i contributi relativi dei recettori a bassa e alta pressione sul rilascio di arginina vasopressina. Questa conoscenza è importante per i pazienti con insufficienza cardiaca (che hanno già livelli più elevati di ormoni vasocostrittori e una maggiore resistenza vascolare sistemica) nei quali potrebbero essere sviluppati migliori regimi/terapie di sodio e fluidi.
- LBNP è stato utilizzato per valutare l'effetto degli inibitori della ricaptazione della serotonina sui riflessi cardiovascolari.
- LBNP, in combinazione con esercizi sul tapis roulant, è stato utilizzato per fornire condizioni simili alla gravità per caricare i sistemi muscoloscheletrico e cardiovascolare nello spazio. Sulla Terra, questa procedura combinata non solo protegge le persone sottoposte a riposo a letto con inclinazione della testa verso il basso dal decondizionamento ortostatico, ma migliora anche la forza muscolare, la funzionalità della colonna vertebrale e il metabolismo osseo.

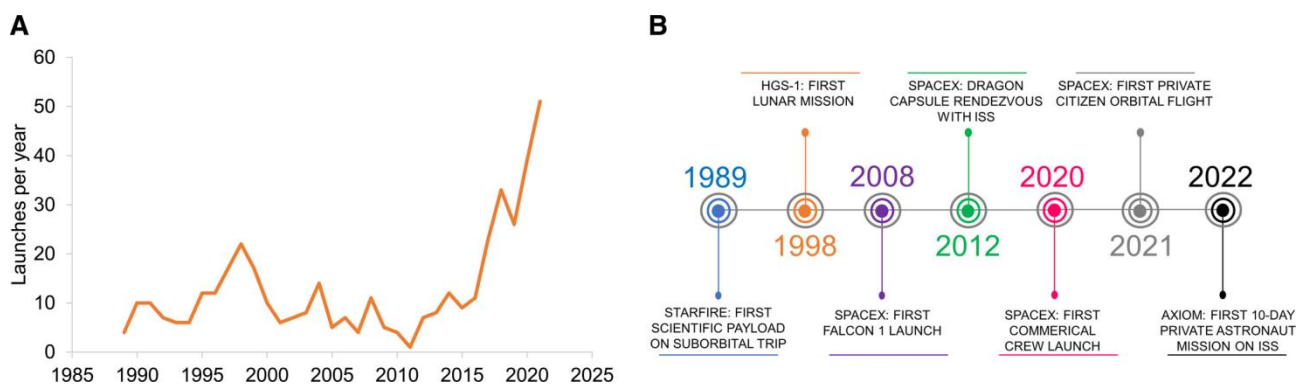
## **Capitolo 4**

### **Gli studi cardiovascolari nei voli spaziali per la ricerca sulla Terra**

#### **4.1 I voli spaziali come laboratori di studio per la ricerca**

I voli spaziali potrebbero essere sfruttati per studiare l'invecchiamento, per far progredire l'industria e i modelli cellulari complessi come i cardiomiociti derivati da cellule staminali pluripotenti indotte dall'uomo, gli organoidi e le tecnologie organ-on-a-chip. I voli spaziale offrono crescenti opportunità per scienziati e medici di impegnarsi nella ricerca cardiovascolare nello spazio e sulla Terra [15].

Negli ultimi 15 anni si è verificata una relativa esplosione nella promozione e nello sviluppo dei voli spaziali commerciali (Fig.4.1A). Con oltre 85 aziende e organizzazioni di voli spaziali commerciali solo negli Stati Uniti, entità commerciali hanno migliorato l'accesso alle condizioni uniche di microgravità e radiazioni dei voli spaziali sia per la ricerca clinica che di base (Fig .4.1B). Un maggiore accesso allo spazio abbinato ai progressi della tecnologia potrebbe fornire opportunità senza precedenti per espandere la ricerca cardiovascolare.



**Figura 4.1.** Cronologia dei voli spaziali commerciali. A, Numero di lanci di voli spaziali commerciali all'anno dall'inizio nel 1989. B, Principali eventi di voli spaziali commerciali negli ultimi 30 anni. HGS indica Hughes Global Services [15].

I cambiamenti fisiologici associati alle alterazioni cellulari, molecolari e genomiche suggeriscono che il volo spaziale potrebbe essere un modello esemplare per studiare le conseguenze dell'invecchiamento fisiologico (Tabella 2), sebbene molti dei fattori biologici sottostanti debbano ancora essere chiariti.

**Tabella 2.** Il volo spaziale come modello di invecchiamento accelerato [15].

	≈6 mesi di volo spaziale + esercizio (fisiologico); modello di volo spaziale (biologico)	≈10 anni di invecchiamento sano (fisiologico); Modello di invecchiamento (biologico)
<b>Fisiologico</b>		
Morfologia cardiaca	↔ o ↓ massa LV	↑ LV spessore della parete ↓ massa LV
Funzione cardiaca	↔ Funzione sistolica	↔ Funzione sistolica
	↓ Funzione diastolica	↓ Funzione diastolica
Conduzione cardiaca	↑ Rischio di fibrillazione atriale	↑ Rischio di fibrillazione atriale
Morfologia vascolare	↑ Dimensioni delle arterie sopra il cuore	↑ Dimensioni arteriose
	↑ Spessore dell'intima media	↑ Spessore dell'intima media
Funzione vascolare	↑ Rigidità arteriosa	↑ Rigidità arteriosa
	↓ Flusso venoso giugulare	↓ Flusso venoso giugulare
Tolleranza ortostatica	↔ Rischio di intolleranza ortostatica con contromisure fluidiche	↑ Rischio
Ematologico	↓ Globuli rossi	↓ Globuli rossi
Tolleranza all'esercizio	↓ Consumo massimo di ossigeno	↓ Consumo massimo di ossigeno
<b>Biologico</b>		
Stabilità genomica	↑ Instabilità genomica	↑ Instabilità genomica
Lunghezza del	↑ Lunghezza del telomero	↓ Lunghezza del telomero

	<b>≈6 mesi di volo spaziale + esercizio (fisiologico); modello di volo spaziale (biologico)</b>	<b>≈10 anni di invecchiamento sano (fisiologico); Modello di invecchiamento (biologico)</b>
telomero		
Epigenetica	↑ Alterazioni epigenetiche	↑ Alterazioni epigenetiche
Proteostasi	↓ Proteostasi (↓ drosophila;? altri modelli)	↓ Proteostasi
Funzione mitocondriale	↑ Disfunzione mitocondriale	↑ Disfunzione mitocondriale
Divisione cellulare	↑ Senescenza cellulare	↑ Senescenza cellulare
Funzione delle cellule staminali	↑ Esaurimento delle cellule staminali	↑ Esaurimento delle cellule staminali
Comunicazione intracellulare	↑ Comunicazione intercellulare alterata	↑ Comunicazione intercellulare alterata

LV indica il ventricolo sinistro.

## 4.2 Invecchiamento fisiologico

Similmente ad altri fattori di stress gerontogeni come la terapia del cancro, l'esposizione prolungata ai voli spaziali non solo provoca cambiamenti cardiovascolari che ricapitolano circa 10 anni di invecchiamento, ma causa anche altri cambiamenti fisiologici correlati all'invecchiamento come atrofia muscolare e perdita ossea. Molti cambiamenti acuti (ad esempio, durante il volo spaziale) sembrano reversibili con la riabilitazione post-volo, ma possono in ultima analisi contribuire a condizioni di salute croniche (ad esempio, mesi dopo il volo spaziale) correlate all'età, come malattie cardiovascolari e un aumento del rischio di mortalità rispetto ai non astronauti. Dato che queste alterazioni si verificano durante missioni ISS di circa 6 mesi, la valutazione delle sequele dell'invecchiamento mediante monitoraggio seriale è fattibile in un lasso di tempo relativamente breve, a differenza di altri modelli di invecchiamento umano. Come precedentemente notato, i cambiamenti dell'invecchiamento correlati ai voli spaziali si verificano nonostante robusti interventi di esercizio prima e durante le missioni ISS. Pertanto, i voli spaziali rappresentano una piattaforma per valutare strategie di intervento aggiuntive (ad esempio, farmacologiche, nutrizionali) per compensare i fenotipi dell'invecchiamento.

## 4.3 Invecchiamento biologico

Diverse caratteristiche biologiche ricorrenti dei voli spaziali sono simili ai tratti distintivi molecolari e cellulari dell'invecchiamento, tra cui stress ossidativo, danni al DNA, disregolazione mitocondriale, cambiamenti epigenetici/regolatori e cambiamenti nelle interazioni ospite-microbo.

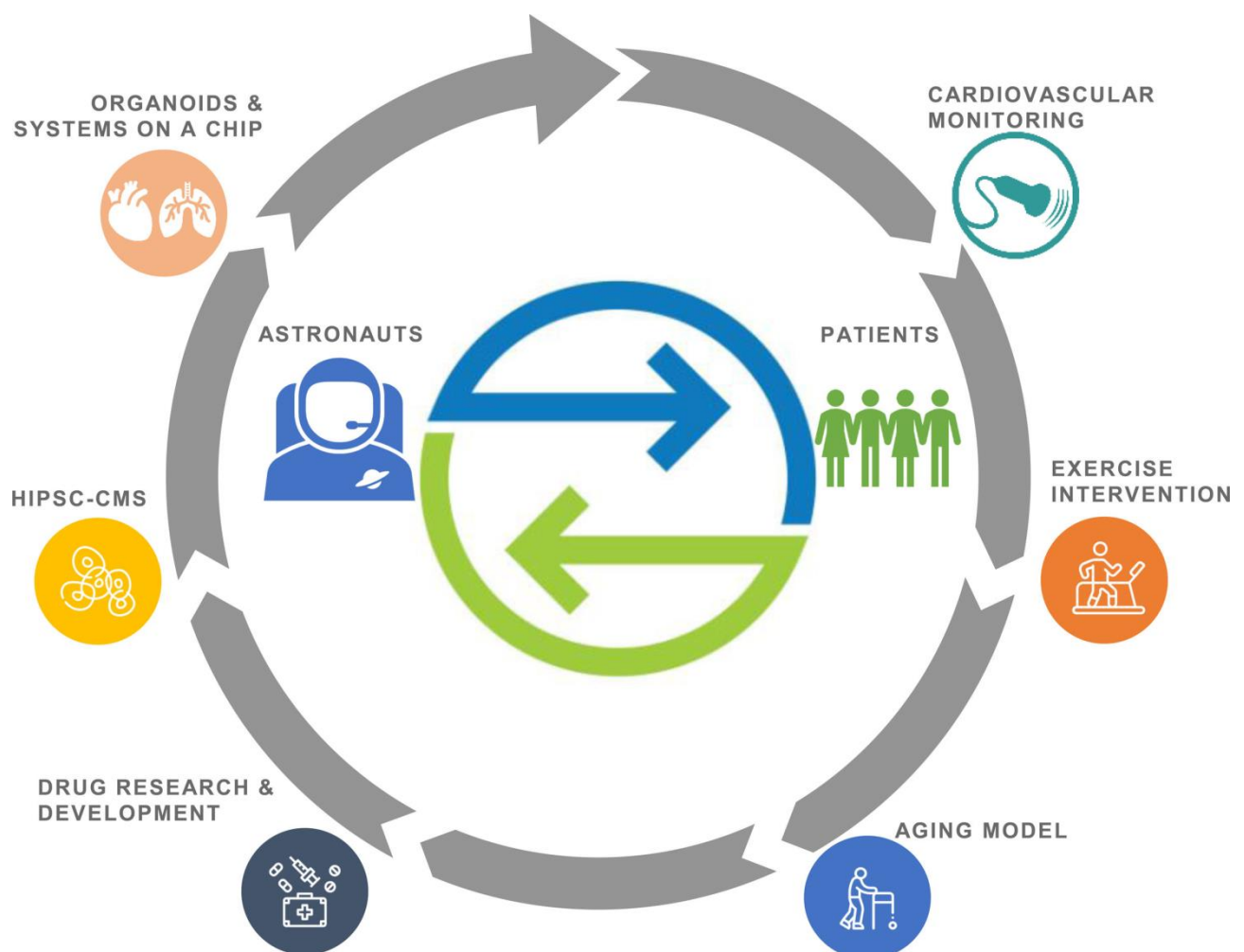
Sebbene vi siano numerosi studi che valutano gli effetti biologici dei voli spaziali sul sistema cardiovascolare, rimangono diverse questioni critiche relative alla fedeltà dei modelli cellulari complessi e dei meccanismi alla base della risposta. In primo luogo, gli studi sullo scarico degli arti posteriori (HLU) e sulle radiazioni spaziali sono stati eseguiti principalmente su topi maschi sedentari di età compresa tra 10 settimane e 10 mesi. Tuttavia, l'esercizio è un intervento obbligatorio durante i voli spaziali, ci sono differenze ben definite tra maschi e femmine nella risposta cardiovascolare negli astronauti, inoltre l'astronauta medio ha circa 48 anni. Saranno necessari una ricapitolazione degli effetti nei modelli animali femmine, modelli più vecchi (ad esempio, topi di età compresa tra 10 e 14 mesi) e l'inclusione di fattori come l'esercizio fisico per migliorare la comprensione di un processo biologico complesso e la traduzione agli astronauti. In secondo luogo, le prove finora sono in gran parte in correlazione. C'è bisogno di prove causali che utilizzino guadagno o perdita di funzione nei voli spaziali o analoghi dei voli spaziali per chiarire i collegamenti meccanicistici tra i percorsi. Infine, i meccanismi alla base di diversi effetti cardiovascolari non sono noti. Ad esempio, dato il probabile coinvolgimento dei vasi venosi e linfatici nello sviluppo della trombosi venosa associata ai voli spaziali, sono necessarie altre ricerche per comprendere gli effetti della microgravità e delle radiazioni spaziali sui vasi venosi e linfatici. Affrontare queste e altre sfide sarà fondamentale per facilitare l'indagine sui voli spaziali come modello di invecchiamento biologico accelerato.

## 4.4 Integrazione di modelli fisiologici e biologici

Recenti scoperte suggeriscono che un approccio integrato che combina più dati omici da esseri umani e modelli cellulari complessi potrebbe essere utilizzato per definire le cause molecolari degli effetti cardiovascolari avversi. Ad esempio, in analisi che includevano vari modelli di cellule umane, tessuti, due ceppi di topi e campioni di sangue e urina di astronauti hanno identificato che gli effetti del volo spaziale sulla funzione mitocondriale a livello genetico, proteico e metabolico

erano il fattore chiave che influenzava l'immunità innata, il metabolismo dei lipidi e la regolazione genica. Gli effetti del volo spaziale erano, tuttavia, più evidenti nelle cellule isolate che negli organi interi. Queste e altre analisi erano fattibili grazie alla piattaforma organizzata della NASA per la deposizione, la conservazione, l'analisi e la visualizzazione di dati multiparametrici complessi di voli spaziali e dati analogici di voli spaziali da una serie di modelli cellulari complessi biologici. La valutazione di dati multiparametrici integrati da diversi organismi modello supporta l'idea che i metadati da vari modelli cellulari complessi possano aiutare a catalizzare indagini basate su ipotesi.

L'integrazione dei voli spaziali e della ricerca cardiovascolare sulla Terra potrebbe aiutare a sincronizzare e potenziare i progressi per migliorare sia la salute degli astronauti nelle missioni di esplorazione sia la salute dei pazienti sulla Terra (Fig.4.2).



**Figura 4.2.** Traduzione bidirezionale della conoscenza alla ricerca cardiovascolare avanzata nello spazio e sulla Terra. Modello concettuale che delinea la traduzione di modelli cellulari complessi, tecnologie cliniche e interventi per accelerare la ricerca cardiovascolare per i voli spaziali umani e i pazienti sulla Terra. HiPSC-CM indica cardiomiociti derivati da cellule staminali pluripotenti indotte umane [15].

## 4.5 HiPSC-CM cardiovascolari nello spazio

Gli hiPSC-CM (cardiomiociti derivati da cellule staminali pluripotenti indotte umane) sono emersi come un modello robusto per studiare i meccanismi molecolari e cellulari della fisiopatologia cardiaca. In uno studio è stato dimostrato la fattibilità della coltura cellulare a lungo termine di hiPSC-CM sulla ISS. Nello specifico, monostrati di hiPSC-CM battenti di 3 individui sono stati piastrati in BioCell, un contenitore per coltura cellulare completamente contenuto, e lanciati sulla ISS su una navicella spaziale SpaceX Dragon. Le BioCell sono state coltivate in un mezzo di mantenimento di CM ad alto contenuto di nutrienti che è stato cambiato settimanalmente e mantenuto a bordo della ISS in un'incubatrice in stazione (Space Automated Bioproduct Laboratory) a 37 °C e 5% di CO<sub>2</sub>. Dopo il ritorno del campione dalla ISS, i fenotipi cellulari sono stati valutati utilizzando l'espressione genica, l'immunofluorescenza, l'imaging del calcio e le analisi della contrattilità. Una sfida per tali approcci, tuttavia, è che la maggior parte delle cellule derivate da iPSC sono funzionalmente immature e presentano caratteristiche simili a quelle fetali. Non è noto se i voli spaziali possano accelerare iPSC-CM su larga scala, di alta qualità e specifici per il paziente per lo sviluppo di farmaci e la modellazione delle malattie; tuttavia, l'ambiente di microgravità potrebbe fornire eterogeneità ridotta e protocolli per strategie di maturazione in una singola unità per ridurre la variabilità. Questa ricerca rappresenta la prima coltura di lunga durata (30 giorni) di iPSC umane sulla ISS e ha generato un interesse crescente nella ricerca sulle iPSC umane in microgravità per una varietà di tipi di cellule e tessuti. Ad esempio, alcuni studiosi hanno dimostrato che le cellule progenitrici cardiovascolari neonatali umane (CPC) esposte a microgravità per 30 giorni hanno mostrato caratteristiche di una fase di sviluppo leggermente precedente rispetto alle CPC adulte esposte a microgravità, così come ai controlli a terra. Si pensa che questa leggera de-differenziazione sia associata a una staminalità migliorata (vale a dire, rendendo le CPC più simili a cellule staminali e aumentando il potenziale di svilupparsi in diversi tipi di cellule cardiovascolari). Nelle CPC neonatali, la segnalazione del calcio e la segnalazione dell'Akt (proteina chinasi B) sono state entrambe attivate in risposta al volo spaziale. L'Akt è una molecola importante nel promuovere la pluripotenza e la capacità di una cellula staminale di continuare a dividersi, espandersi e mantenere il suo stato simile a quello delle cellule staminali. È stato anche scoperto che le CPC neonatali cresciute in microgravità hanno una proliferazione migliorata, mentre sia le CPC adulte che quelle neonatali hanno dimostrato una maggiore capacità di migrare dopo l'esposizione alla microgravità. Questa ricerca suggerisce che il volo spaziale potrebbe essere promettente per affrontare alcune delle sfide associate alle terapie di medicina rigenerativa cardiovascolare [15].

## 4.6 Organoidi e sistema cardiovascolare su chip nello spazio

Lo sviluppo di organi su chip ha fatto progredire gli esperimenti di coltura cellulare con architetture tissutali multistrato e interconnesse che possono imitare la fisiologia e la fisiopatologia umana. Gli organoidi sono modelli 3D che incorporano tipi di cellule organo-specifiche derivate da cellule staminali o progenitori per ricapitolare la funzione dell'organo e le interazioni tra più tipi di cellule. L'utilizzo di iPSC (cellule staminali pluripotenti indotte) in sistemi microfisiologici (o chip di tessuto) e modelli di organoidi offre l'opportunità di studiare modelli di malattie umane per test di sicurezza preclinici, sviluppo di farmaci e test di terapie e applicazioni di medicina personalizzata. Lo studio di questi modelli analogici umani in microgravità offre l'opportunità di comprendere i meccanismi delle malattie a livello cellulare in un ambiente che imita l'invecchiamento accelerato. La comprensione delle sequele dell'invecchiamento potrebbe, a sua volta, accelerare lo sviluppo di nuovi interventi terapeutici. Le attuali collaborazioni dell'ISS National Laboratory con il National Institute of Health, il National Center for Advancing Translational Sciences e la National Science Foundation stanno valutando una varietà di sistemi di organi in chip di tessuto, tra cui la barriera ematoencefalica, l'intestino, il polmone, il sistema muscoloscheletrico, il rene e il sistema cardiovascolare. L'obiettivo del progetto è stabilire un approccio multiforme che combini microgravità, ingegneria tissutale e regolazione metabolica per promuovere la maturazione degli hiPSC-CM.

Questi sistemi analoghi umani hanno l'opportunità di fornire un'utilità significativa nella preparazione per le prossime missioni di lunga durata sia in termini di comprensione delle radiazioni di lunga durata e degli effetti sulla salute umana in microgravità dei viaggi spaziali sia nello sviluppo di contromisure. Collettivamente, ora esiste un'opportunità senza pari per la traduzione bidirezionale della conoscenza per far progredire la ricerca cardiovascolare nello spazio e sulla Terra.



## Conclusioni

LBNP può essere considerata una piattaforma sperimentale per studiare la fisiologia dell'ipovolemia sistemica. Di fondamentale importanza per questa metodologia è l'apprezzamento di come la LBNP può essere utilizzata per esplorare la natura complessa delle risposte fisiologiche a stress specifici. La comprensione delle risposte indotte da vari protocolli di LBNP può essere utilizzata per chiarire le relazioni tra meccanismi fisiologici chiave e condizioni cliniche. Le risposte e la tolleranza emodinamiche e neuro-ormonali indotte da LBNP variano da un individuo all'altro, ma sono riproducibili nello stesso individuo nel tempo. È necessario considerare numerose variabili confondenti che potrebbero influenzare le risposte indotte da LBNP quando si definiscono i criteri per la progettazione dell'esperimento e la selezione dei partecipanti.

Poiché ogni specifico obiettivo di ricerca richiede l'uso di diverse applicazioni LBNP, i dettagli e le varianti del protocollo LBNP devono essere attentamente considerati. Pertanto, la categorizzazione dei protocolli basati su LBNP deve incorporare e specificare chiaramente tali fattori. Date le diverse applicazioni dell'LBPN, è prevedibile che verranno sviluppate applicazioni nuove e innovative dell'LBPN per esplorare i complessi meccanismi fisio-patologici sulla Terra.

Molto promettente è la tuta LBNP mobile e flessibile Gravity Suit [13]. La Gravity Suit flessibile a 20 mmHg LBNP ha indotto comodamente il carico meccanico e lo spostamento desiderato del fluido mantenendo la mobilità delle anche e delle articolazioni del ginocchio. La Gravity Suit può fornire un metodo fattibile per applicare LBNP di basso livello e a lungo termine senza interferire con l'attività quotidiana degli astronauti durante il volo spaziale per fornire una contromisura integrativa.

Guardando oltre le applicazioni della fisiologia spaziale al settore medico, si scopre che la fisiologia spaziale ha benefici anche a livello politico. Le organizzazioni internazionali spesso uniscono le forze per raggiungere obiettivi di ricerca comuni. Molti Paesi hanno già imparato a collaborare strettamente con i loro vicini nella fisiologia e nella medicina spaziale per essere competitivi nella corsa per vivere e lavorare nello spazio, sia ora che in un futuro più lontano.

Occorre sottolineare, infine, che la ricerca in generale e quella scientifica in particolare, oltre a costituire un arricchimento culturale e umano gigantesco, hanno ricadute positive sulla vita quotidiana di tutti.

Saprà la ricerca scientifica dare risposte significative al miglioramento della salute degli astronauti, in vista delle prossime missioni sulla Luna e su Marte e, parallelamente, dare utili indicazioni sulla cura dei pazienti sulla Terra?

Potrà la LBNP essere una contromisura affidabile ed efficace per il superamento degli effetti negativi sul sistema cardiovascolare nei voli spaziali?

In base agli studi in corso il futuro è molto promettente.

## Bibliografia

- [1] van Loon, LM, Steins, A., Schulte, KM. *et al.* Modellazione computazionale dell'intolleranza ortostatica per il viaggio su Marte. *npj Microgravity* **8**, 34 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41526-022-00219-2>
- [2] Hanns-Christian Gunga, Victoria Weller von Ahlefeld, Hans-Joachim Appell Coriolo, Andreas Werner, and Uwe Hoffmann. *Cardiovascular system, red blood cells, and oxygen transport in microgravity*. Springer, 2016.
- [3] G. Clément, *Fundamentals of Space Medicine*, Space Technology Library 23, DOI 10.1007/978-1-4419-9905-4\_4, © Springer Science+Business Media, LLC 2011
- [4] Ahmed, S.S., Goswami, N., Sirek, A. *et al.* Systematic review of the effectiveness of standalone passive countermeasures on microgravity-induced physiologic deconditioning. *npj Microgravity* **10**, 48 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00389-1>
- [5] Petersen, N. *et al.* Esercizio nello spazio: l'approccio dell'Agenzia spaziale europea alle contromisure per gli esercizi in volo per missioni di lunga durata sulla ISS. *Extrem. Physiol. Med.* **5**, 9 (2016).
- [6] National Aeronautics and Space Administration. Artemis plan: NASA's lunar exploration program overview. [https://www.nasa.gov/wp-content/uploads/2020/12/artemis\\_plan-20200921.pdf](https://www.nasa.gov/wp-content/uploads/2020/12/artemis_plan-20200921.pdf) (2020).
- [7] Anne Pavy-Le Traon, Martina Heer, Marco V Narici, Joern Rittweger, and Joan Vernikos. From space to earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *European journal of applied physiology*, 101:143-194, 2007
- [8] Harris, K.M., Petersen, L.G. & Weber, T. Reviving lower body negative pressure as a countermeasure to prevent pathological vascular and ocular changes in microgravity. *npj Microgravity* **6**, 38 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41526-020-00127-3>
- [9] Norsk, P. Adaptation of the cardiovascular system to weightlessness: surprises, paradoxes

- and implications for deep space missions. *Acta Physiol.* <https://doi.org/10.1111/apha.13434>, 1–16 (2019).
- [10] Lee, A. G., Mader, T. H., Gibson, C. R., Brunstetter, T. J. & Tarver, W. J. Space flight-associated neuro-ocular syndrome (SANS). *Eye* **32**, 1164–1167 (2018).
- [11] Baisch, F. et al. Cardiovascular response to lower body negative pressure stimulation before, during, and after space flight. *Eur. J. Clin. Invest.* **30**, 1055–1065 (2000).
- [12] Marshall-Goebel, K. et al. Lower body negative pressure reduces optic nerve sheath diameter during head-down tilt. *J. Appl. Physiol.* **123**, 1139–1144 (2017).
- [13] Petersen, L. G. et al. Mobile lower body negative pressure suit as an integrative countermeasure for spaceflight. *Aerosp. Med. Hum. Perform.* **90**, 993–999 (2019).
- [14] Nandu Goswami et al. Lower Body Negative Pressure: Physiological Effects, Applications, and Implementation <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2018> (2018)
- [15] Jessica M. Scott et al., Leveraging Spaceflight to Advance Cardiovascular Research on Earth, *Circulation Reserch* Volime 130, Number 6, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319843> (2022).