

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Aerospaziale



Tesi di Laurea Magistrale

Studio sperimentale di contromisure per le alterazioni cardiovascolari indotte dal volo spaziale umano

Relatori

Prof.ssa Stefania SCARSOGLIO

Prof. Luca RIDOLFI

Dott. Francesco TRIPOLI

Prof. Silvestro ROATTA (Unito)

Candidata

Carola MARTINELLI

Marzo/Aprile 2025

Abstract

Il volo spaziale umano rappresenta una sfida per l'organismo, in quanto comporta una serie di alterazioni fisiologiche dovute alla microgravità. Tra queste, di rilievo sono quelle legate al sistema cardiovascolare, che includono: redistribuzione dei fluidi nella parte superiore del corpo, ipovolemia centrale, atrofia cardiaca e aggravamento dell'intolleranza ortostatica al rientro in un ambiente gravitazionale. In aggiunta, di recente è stato scoperto un possibile innesco emodinamico della patologia neuro-oculare nota come SANS, classificata dalle maggiori agenzie spaziali mondiali come uno dei principali rischi per le missioni spaziali umane, a causa della sua potenziale irreversibilità.

Pertanto, anche in previsione di future missioni di durata e distanza più elevate, risulta fondamentale la definizione di un protocollo di contromisure che possano mitigare tali alterazioni, prevenendo, inoltre, il rischio che questi cambiamenti diventino permanenti. In questo contesto, rientra la ricerca sul Lower Body Negative Pressure (LBNP), un macchinario in grado di applicare una depressione sui soggetti, con lo scopo di richiamare i fluidi corporei verso la parte inferiore del corpo, in opposizione al moto che si verifica in microgravità.

Lo studio sperimentale oggetto del lavoro di tesi qui presentato mira ad approfondire le conoscenze sui cambiamenti fisiologici indotti da LBNP su un corpo che sperimenta una condizione di assenza di peso, ricreata a terra ponendo i soggetti in posizione supina reclinati di -6° . In particolare, attraverso un protocollo sperimentale condotto su 30 soggetti (15 maschi e 15 femmine), si è analizzato l'impatto dell'LBNP sui parametri cardiovascolari e cerebrali, valutando le variazioni di questi a tre livelli di pressione negativa (-20 mmHg, -30 mmHg, -40 mmHg). In seguito, i dati raccolti durante l'intero esperimento sono stati elaborati statisticamente per poter evidenziare differenze nella risposta fisiologica sia di natura sessuale sia in relazione alla singola fase sperimentale.

I risultati ottenuti hanno mostrato che, con l'applicazione di LBNP, alcuni segnali presentano un riavvicinamento al loro valore relativo ad un ambiente terrestre. Tale risultato rappresenta una conferma del fatto che il Lower Body Negative Pressure, con la sua azione di richiamo dei fluidi, può essere adoperato per simulare l'effetto della gravità nello spazio. Non sono state, invece, rilevate differenze significative nel comportamento dei segnali dei soggetti maschili rispetto a quelli femminili.

Indice

Acronimi	IX
1 Introduzione	1
2 Lower Body Negative Pressure	3
2.1 Funzionamento ed effetti fisiologici indotti	3
2.2 Storia e odierne applicazioni	5
2.3 Fattori che influenzano la risposta all'LBNP	6
2.4 Adattamento cardiovascolare in assenza di peso	9
2.5 LBNP come contromisura per le alterazioni indotte dal volo spaziale umano	13
2.6 Effetto dell'LBNP sui principali parametri cardiovascolari	15
2.7 LBNP in celebri missioni spaziali umane	18
2.8 Ricerca e innovazione tecnologica in ambito spaziale	19
3 Studio sperimentale	21
3.1 Introduzione all'esperimento	21
3.2 Protocollo sperimentale	23
3.3 Strumentazione e software	25
3.4 Segnali misurati	29
3.5 Soggetti	31
4 Risultati	33
4.1 Prima elaborazione dei segnali misurati	33
4.2 Regressioni lineari dei valori medi dei segnali dei singoli soggetti	38
4.2.1 Test statistico sui coefficienti angolari delle regressioni	40
4.3 Regressioni lineari dei segnali dei soggetti raggruppati	41
4.3.1 Significatività delle coppie di rette di regressione	44
4.4 Analisi per il confronto tra i due sessi	47
4.4.1 Test statistico sui valori medi dei soggetti maschili e femminili	47
4.4.2 Test statistico con le differenze percentuali dei valori medi	49

4.5	Analisi per il confronto tra LBNP e baseline	50
4.5.1	Differenze percentuali LBNP - Baseline	51
4.5.2	Test statistico sulle medie tra baseline e LBNP	53
4.6	Analisi per il confronto tra baseline, supino -6° e LBNP -40 mmHg .	54
4.6.1	Test statistico sulle medie normalizzate tra baseline e supino -6°	55
4.6.2	Test statistico sulle medie normalizzate tra supino -6° e LBNP a -40 mmHg	56
4.6.3	Test statistico sulle medie normalizzate tra baseline e LBNP a -40 mmHg	57
4.6.4	Andamenti dei segnali nelle tre fasi considerate	58
4.7	Analisi della fase di riposo	61
4.7.1	Test statistici sui valori medi di tutti i soggetti	62
4.7.2	Test statistici sulle differenze percentuali di tutti i soggetti .	63
4.7.3	Test statistico sulle differenze percentuali dei soggetti maschili e femminili	64
4.8	Normalizzazione dei segnali	66
4.9	Andamenti dei segnali durante l'esperimento	69
4.10	Segnale di pressione dell'LBNP	71
4.11	Riepilogo dei risultati	73
5	Sintesi dei risultati chiave	78
5.1	Confronto tra baseline e supino -6°	80
5.2	Confronto tra supino -6° e LBNP a -40 mmHg	82
5.3	Confronto tra baseline e LBNP a -40 mmHg	84
5.4	Confronto tra supino -6° e LBNP a -20 mmHg e a -30 mmHg	87
5.5	Confronto tra baseline e LBNP a -20 mmHg e a -30 mmHg	89
5.6	Confronto con la fase di riposo finale	91
6	Conclusioni	94
A	Valori medi	98
B	Deviazioni standard	109
C	Regressioni lineari	120
D	Valori medi dei soggetti maschili e femminili	135
E	Differenze percentuali dei soggetti maschili e femminili	138

F	Medie normalizzate dei soggetti maschili e femminili in baseline, supino -6° e LBNP -40 mmHg	141
G	Medie normalizzate	144
H	Deviazioni standard normalizzate	145
	Bibliografia	146

Acronimi

ABP Arterial Blood Pressure

CBF Cerebral Blood Flow

CBV Cerebral Blood Volume

CED Cambridge Electronics Design

CNAP Continuous Non-Invasive Arterial Pressure

CO Cardiac Output

CPP Cerebral Perfusion Pressure

CSF Cerebrospinal Fluid

CVP Central Venous Pressure

DBP Diastolic Blood Pressure

EDO Extended Duration Orbiter

FVR Forearm Vascular Resistance

HR Heart Rate

HDT Head-Down Tilt Test

HUT Head-Up Tilt Test

ICP Intracranial Pressure

IOP Intraocular Pressure

ISS International Space Station

JV Jugular Vein

LBNP Lower Body Negative Pressure

LVED left Ventricular End-Diastolic Volume

MAP Mean Arterial Pressure

MCA Middle Cerebral Artery

NASA National Aeronautics and Space Administration

NIR Near-Infrared

NIRS Near-Infrared Spectroscopy

OPP Ocular Perfusion Pressure

PCA Posterior Cerebral Artery

PP Pulse Pressure

PV Portal Vein

SANS Spaceflight-Associated Neuro Ocular Syndrome

SBP Systolic Blood Pressure

SV Stroke Volume

TCD Transcranial Doppler

THI Total Hemoglobin Index

TOI Tissue Oxygenation Index

TPR Total Peripheral Resistance

Capitolo 1

Introduzione

Il volo spaziale umano rappresenta una sfida per l'organismo, in quanto comporta una serie di alterazioni fisiologiche dovute alla microgravità. Tali alterazioni coinvolgono differenti sistemi e apparati, tra i quali rientra anche il sistema cardiovascolare. In relazione al suddetto apparato, i principali cambiamenti che si verificano in una condizione di assenza di peso sono: redistribuzione dei fluidi nella parte alta del corpo, ipovolemia centrale e atrofia cardiaca. Inoltre, una volta ripristinata la gravità, lo stato di decondizionamento cardiovascolare a cui gli astronauti si sono portati, determina un peggioramento della loro intolleranza ortostatica. Questo fenomeno rappresenta un problema sia per il rientro a Terra dopo una missione, sia in vista di una possibile operazione extraveicolare in un ambiente caratterizzato da ipogravità, come quello che si ritrova sulla Luna o su Marte.

In aggiunta alle alterazioni sopra citate, è stato di recente scoperto un possibile innesco di natura emodinamica per la patologia neuro-oculare nota come Spaceflight-Associated Neuro-Ocular Syndrome (SANS). Sulla base delle recenti scoperte, infatti, la causa dell'innesco della SANS sarebbe riconducibile alla redistribuzione di sangue e liquido cerebrospinale verso la regione toracica e cerebrale, caratteristica della microgravità. Tale accumulo di fluidi in testa comporterebbe un aumento della pressione intracranica con conseguente insorgenza della sindrome in questione, catalogata dalle principali agenzie spaziali mondiali come uno dei maggiori rischi per le missioni umane a seguito della sua potenziale irreversibilità. Dunque, date le numerose alterazioni, a cui si aggiunge la problematica che esse diventino permanenti, soprattutto in previsione di future missioni umane di durata e distanza maggiori, risulta fondamentale la definizione di un protocollo di contromisure in grado di mitigarle.

Pur non avendo ancora redatto un programma ottimizzato, ad oggi, le contromisure atte a limitare le alterazioni cardiovascolari associate al volo spaziale umano sono oggetto di ricerca e anche già implementate nello spazio. Tra queste rientra il Lower Body Negative Pressure (LBNP), un macchinario costituito da una camera

a tenuta stagna che si sviluppa dalla cresta iliaca in giù e in grado, attraverso l'azione di una pompa a vuoto, di applicare una depressione di intensità modulabile. L'effetto principale di tale azione è il richiamo dei fluidi verso la parte inferiore del corpo, in opposizione, quindi, al moto a cui questi sono soggetti in microgravità. Sulla base del suo funzionamento, LBNP risulta essere un efficace strumento in grado non solo di contrastare le alterazioni cardiovascolari, ma anche il fluid shift encefalico responsabile dell'innescò della SANS. Nonostante ciò, è bene notare che la macchina non è ancora stata implementata ufficialmente nello spazio in relazione a quest'ultimo aspetto.

In questo contesto si colloca lo studio sperimentale oggetto del lavoro di tesi di seguito presentato. Lo scopo principale è quello di effettuare un'indagine approfondita dei cambiamenti fisiologici indotti da LBNP su un corpo soggetto alla microgravità, così da comprendere più chiaramente e dettagliatamente la sua potenziale applicabilità come contromisura.

Per poter soddisfare tale obiettivo, è stato definito un protocollo sperimentale costituito da 4 fasi: baseline, con i soggetti in posizione seduta, sotto l'azione della gravità, una seconda fase con i soggetti in posizione supina reclinati di -6° , analogo terrestre della microgravità, la terza con i soggetti sempre in supino -6° ed LBNP in azione e un'ultima fase di riposo finale. In merito alla sessione di LBNP sono stati selezionati tre diversi livelli di intensità, che tutti i soggetti coinvolti si trovano a sperimentare consequenzialmente. Si inizia con 5 minuti a -20 mmHg, si procede con altri 5 minuti a -30 mmHg ed, infine, si conclude con 5 minuti a -40 mmHg. I soggetti coinvolti, invece, sono 30 (15 maschi e 15 femmine), tutti in salute e con età compresa tra i 20 e i 30 anni. Da notare che la scelta di avere un egual numero di maschi e femmine non è stata casuale, ma volta a poter effettuare degli studi per evidenziare possibili differenze nelle risposte fisiologiche tra i due sessi.

Dunque, una volta redatto il protocollo e misurati i parametri fisiologici durante l'intero esperimento, per tutti i soggetti, sono stati effettuati numerosi studi di natura statistica per comprendere il comportamento dei dati collezionati, così da poter poi estrarre i risultati di rilievo.

Per quanto concerne i suddetti risultati, è emerso che alcuni segnali presentano un trend significativo durante l'esperimento e, inoltre, un riavvicinamento al loro valore di baseline, a seguito dell'applicazione di LBNP. Quest'ultimo aspetto, sebbene, come già accennato, non riguardi tutti i parametri, rappresenta un'ulteriore conferma del fatto che il Lower Body Negative Pressure, con la sua azione di richiamo dei fluidi, può essere adoperato per simulare l'effetto della gravità nello spazio.

Infine, per ciò che concerne la variabile sessuale, in tutte le analisi condotte non sono state rilevate differenze significative nel comportamento dei segnali dei soggetti maschili rispetto a quelli femminili. Tuttavia, nonostante le risposte fisiologiche all'esperimento non differiscano, a livello generale, i risultati del gruppo dei soggetti maschili hanno riportato una maggiore significatività.

Capitolo 2

Lower Body Negative Pressure

2.1 Funzionamento ed effetti fisiologici indotti



Figura 2.1: Soggetto inserito in un Lower Body Negative Pressure [18]

Il Lower Body Negative Pressure è una tecnica che induce uno spostamento di fluidi corporei, quindi non solamente sangue, verso la parte inferiore del corpo, generalmente dalla cresta iliaca in giù. Durante l'applicazione dell'LBNP, il paziente, solitamente in posizione supina, viene inserito in una camera a tenuta stagna all'interno della quale si applica una depressione, il cui livello di variazione ha range molto ampi: anche da -10 mmHg a -90 mmHg [29]. Fondamentale, inoltre, è che

la macchina si adatti il meglio possibile al corpo del soggetto, facendo in modo di sigillare la zona della cresta iliaca per garantirne il corretto funzionamento.

Rispetto ad altre tecniche che inducono sempre un travaso di fluidi, l'applicazione dell'LBNP non comporta un cambiamento di posizione del soggetto, come accade, invece, nell'*head-up tilt test*. Questo aspetto rappresenta un valore aggiunto, dal momento che non si verificano alcune alterazioni fisiologiche, come quelle del sistema neurovestibolare, che sono strettamente correlate al passaggio da supino ad eretto tipico dell'HUT. A tal proposito, nello studio sperimentale condotto da Kitano et al. [44] si sono riscontrate altre differenze nelle risposte fisiologiche ai due test.

Pertanto, attraverso l'esercizio di una pressione negativa, creata con un'apposita pompa a vuoto di cui il macchinario è dotato, nella parte inferiore del corpo gli effetti che si riscontrano sono tutti legati al fenomeno del *fluid shift* caudale, a cui segue una condizione di ipovolemia centrale [18].

In relazione a questo fenomeno, il soggetto sperimenta, a livello toracico, uno stato di ipotensione, bradicardia, riduzione del ritorno venoso e della pressione venosa centrale (*CVP*), riduzione dello stroke volume (*SV*), della gittata cardiaca (*CO*) e del volume di fine diastole sinistra (*LVED*). La regione inferiore del corpo, invece, a seguito del fenomeno del *venous pooling* indotto dall'LBNP, vede confluire un maggior quantitativo di sangue a cui seguono: un aumento del volume delle gambe e una diminuzione della resistenza periferica (*TPR*), per rendere i vasi di questa zona più propensi ad accogliere l'elevato flusso sanguigno[29, 30]. Non solo, ma anche la circolazione a livello del cervello subisce un'alterazione, dal momento che si registra una progressiva caduta del volume di sangue (*CBV*) e della portata cerebrale (*CBF*)[67].

In risposta ai suddetti effetti, in un individuo sano, si attivano una serie di meccanismi fisiologici che permettono il ristabilimento di un corretto valore di pressione sanguigna e perfusione cerebrale, evitando la sincope. Essi sono innescati dai barorecettori, recettori di pressione situati nell'aorta e nelle arterie carotidiche, e dall'autoregolazione cerebrale. Il primo segnale della risposta compensatoria all'LBNP che si registra è l'aumento della frequenza cardiaca, indotta dallo stato ipotensivo in cui il soggetto si ritrova. Ad esso si aggiunge un aumento della resistenza vascolare periferica [41], con conseguente vasocostrizione dei vasi e aumento del tono vascolare delle gambe, con l'intento di favorire nuovamente un moto del sangue verso il torace e la testa.

Dunque, dato l'impatto dell'LBNP sul sistema cardiovascolare è possibile asserire che la macchina è in grado di riprodurre uno stress ortostatico al pari di quello esercitato dal carico gravitazionale su un soggetto che passa da una posizione supina a una eretta. Inoltre, l'intensità di tale carico e, in generale, l'impatto della sessione di LBNP a cui si sottopone il soggetto, sono regolabili agendo sulla durata dell'applicazione e sul valore di depressione selezionato. In conclusione, questi non sono gli unici effetti fisiologici riscontrati a seguito dell'applicazione del Lower

Body Negative Pressure, ma sono i più pertinenti per lo studio che di seguito viene presentato. Tuttavia, è stata dimostrata la versatilità dell'LBNP, che, ad esempio, agisce anche sull'apparato respiratorio, sulla risposta ormonale e sulla coagulazione sanguigna [29].

2.2 Storia e odierne applicazioni

Il primo impiego della pressione subatmosferica in medicina risale al 1841, ad opera di Junod, per ricreare una condizione di iperemia localizzata con lo scopo principale di isolare eventuali organi malati, drenando via il sangue dalla regione interessata [68].

Nonostante questa prima applicazione risalente al XIX secolo, il Lower Body Negative Pressure venne introdotto nel 1965 da Lamb e Stevens, sempre in ambito medico. Infatti, dato il suo funzionamento e gli effetti che esso induce sul corpo umano, risultò da subito un valido strumento per lo studio degli effetti dovuti all'intolleranza ortostatica e della risposta cardiovascolare alle emorragie, oltre che per la prevenzione del decondizionamento cardiovascolare [18, 30].

Nel corso degli anni, inoltre, il range di impiego dell'LBNP si è espanso anche ad altri apparati e sistemi corporei in aggiunta a quello cardiovascolare, tra cui il sistema muscolo-scheletrico. A tal proposito, il carico verso le gambe prodotto dall'LBNP è stato adoperato per potenziare l'allenamento degli atleti, ma anche per scopi riabilitativi e ortopedici in casi di pazienti sottoposti a lunghi periodi di degenza a letto. Naturalmente le differenze in queste due applicazioni sono legate alla diversa durata e al diverso livello di depressione, maggiori nel primo caso, decisamente inferiori nel secondo [54].

Oltre alle numerose applicazioni terrestri, la capacità dell'LBNP di indurre stress ortostatico e ipovolemia centrale, ha suscitato interesse nell'ambito della medicina spaziale. Infatti, attraverso l'azione di richiamo di fluidi corporei verso gli arti inferiori, la macchina è in grado di contrastare il moto di tali fluidi verso la parte superiore del corpo. Questo è il primo fenomeno che si verifica in microgravità e innesca una serie di meccanismi caratteristici della risposta a breve e lungo termine dell'essere umano ad una condizione di assenza di peso, risposta che l'LBNP, opportunamente impiegato come contromisura, è in grado di mitigare.

2.3 Fattori che influenzano la risposta all'LBNP

Lo studio della tolleranza che differenti soggetti sviluppano al Lower Body negative Pressure è di grande rilievo per quanto riguarda l'applicazione del macchinario. Infatti, la durata e la pressione applicata non sono sopportate da chiunque in egual maniera. Non solo, ma anche la risposta può differire da un individuo all'altro, non tanto per la varietà dei cambiamenti fisiologici indotti dall'LBNP, quanto più per l'intensità e la celerità con cui questi si presentano.

Sebbene sia la risposta che la tolleranza siano due aspetti soggettivi, sfruttando la facile riproducibilità degli esperimenti che coinvolgono il Lower Body Negative Pressure, sono emersi numerosi fattori che sembrano in grado di influenzare questi due aspetti e che sono sia legati a caratteristiche dei soggetti coinvolti nell'esperimento, sia a parametri strettamente correlati al protocollo sperimentale [30].

Per quanto concerne i parametri legati alle caratteristiche fisiche, questi sono solitamente associati all'effetto che possono avere sull'intolleranza ortostatica. Tuttavia, dal momento che l'azione di richiamo dei fluidi verso la parte inferiore del corpo, esercitata dalla macchina, tende a riprodurre lo stress ortostatico che si prova, in un ambiente gravitazionale, con il semplice cambio di posizione da supino a eretto, tali parametri risultano avere un'influenza anche sulla tolleranza e sulla risposta all'LBNP.

All'interno di tale insieme si ritrova, ad esempio, il sesso. Sulla base di numerosi studi sperimentali condotti, è stato dimostrato che le donne presentano una resistenza inferiore allo stress ortostatico rispetto agli uomini. Conseguentemente, minore è la tolleranza dei soggetti femminili al Lower Body Negative Pressure. La spiegazione e i meccanismi che risiedono alla base di questo fenomeno devono essere ancora ben indagati; analogo discorso per il ciclo mestruale che, ad oggi, non sembra avere un impatto rilevante [58, 14]. Tuttavia, un altro aspetto importante che è emerso è che, soprattutto a bassi livelli di pressione, la risposta emodinamica e cardiovascolare all'LBNP non è influenzata dalla variabile sessuale [58, 24, 43]. L'età è un ulteriore parametro che viene tenuto sotto controllo in quanto comporta una serie di cambiamenti, sia a livello cardiovascolare che neurovestibolare [28, 49], che aggravano l'intolleranza ortostatica e possono portare il soggetto a sperimentare un prematuro stato di sincope. Ciononostante, l'età anagrafica dei soggetti non ha ancora messo in luce differenze significative nella risposta cardiovascolare al Lower Body Negative Pressure, in accordo con le odierne ricerche [61].

Un altro aspetto interessante riguarda la capacità fisica degli individui. È noto che l'esercizio aerobico presenta numerosi benefici per il sistema cardiovascolare, portando ad un miglioramento delle performance cardiache, ma anche ad un aumento della resistenza all'intolleranza ortostatica. A discapito di ciò, però, numerosi studi sperimentali hanno messo in luce il fatto che alti livelli di esercizio, principalmente di tipo resistivo, possono compromettere il sistema di regolazione della

pressione sanguigna, con conseguente abbassamento della tolleranza ortostatica e, di conseguenza, di quella all'LBNP. Tale asserzione non ha validità assoluta per qualsiasi forma di esercizio di resistenza ma, come già dichiarato, è strettamente correlata alla frequenza e all'intensità con cui lo si compie che, pertanto, devono essere opportunamente limitate [17]. Queste scoperte hanno avuto rilevanza anche in ambito aeronautico e spaziale per ciò che concerne la programmazione delle sessioni di esercizio di piloti e astronauti [16].

Infine, altre caratteristiche fisiche, oggetto di studi volti alla ricerca di un loro potenziale effetto sulla tolleranza e la risposta all'LBNP, sono l'altezza e il peso dei soggetti. Per quanto concerne la prima, è stata individuata una relazione inversa: infatti, all'aumentare della statura, i soggetti tendono a ridurre la loro tolleranza alla macchina [29]. Al contrario, il peso corporeo non risulta influente [61, 24].

Si passa, ora, ad esaminare fattori sempre inerenti ai soggetti sottoposti a sessioni di LBNP, ma anche direttamente collegati all'esperimento che si sta conducendo. Un primo esempio di questi è lo stato prandiale nel quale si trovano i volontari al momento dell'esperimento. Infatti, è stato dimostrato che, in generale, l'ingestione di cibo e, più specificatamente, quali sostanze nutritive sono state assimilate, agiscono sul sistema nervoso simpatico, ma anche su alcuni parametri cardiovascolari, come la frequenza e la gittata cardiaca che aumentano entrambe dopo i pasti. Tali fenomeni, e altri non elencati, possono avere effetti sulla risposta indotta dall'LBNP; pertanto, risulta fondamentale conoscere e stabilire nel protocollo lo stato prandiale degli individui coinvolti in un dato studio sperimentale [30]. Con alimentazione, anche l'ingestione di acqua e sale sono elementi che influenzano la tolleranza e la risposta all'LBNP. Tale azione è dovuta al fatto che entrambi portano un incremento del volume di plasma e un conseguente miglioramento dell'intolleranza ortostatica [59, 20]. A conferma di quest'ultimo punto, recentemente si è iniziato a somministrare agli astronauti, in prossimità del rientro, della soluzione salina con lo scopo, soprattutto se abbinata a una sessione con il Lower Body Negative Pressure, di contrastare lo stato ipovolemico indotto dalla microgravità e limitare l'intolleranza ortostatica a terra [10].

Rimanendo in questo ambito, un ultimo elemento da tenere in considerazione è la temperatura corporea, caratteristica soggettiva dei singoli individui ma, naturalmente, legata anche al laboratorio in cui si sta svolgendo l'esperimento. Come noto, il surriscaldamento del corpo è causa di una serie di alterazioni cardiovascolari, tra le quali si registrano una riduzione della velocità del flusso sanguigno e un aumento della resistenza vascolare a livello cranico, che incidono negativamente sull'intolleranza ortostatica [66], andando ad aggravare lo stato di ipoperfusione cerebrale. Dunque, in base a quanto asserito, un corpo surriscaldato presenta una minore tolleranza e una risposta meno efficace al Lower Body Negative Pressure. Gli effetti provocati dall'innalzamento della temperatura corporea risultano rilevanti anche per ciò che concerne gli studi sull'esecuzione di esercizio fisico durante una sessione

di LBNP; tale combinazione è oggetto di ricerca nell'ambito delle contromisure per le alterazioni fisiologiche indotte dalla microgravità [34].

Per concludere, la reazione all'LBNP può essere influenzata da alcune variabili direttamente associate alla procedura e al protocollo sperimentale che sono stati adottati. In particolare, all'interno di questo contesto si collocano il posizionamento del soggetto e della chiusura ermetica della camera.

In merito alla prima sono stati condotti numerosi esperimenti con soggetti sia in supino che in posizione seduta o semi-seduta per osservare come cambia sia la risposta cardiovascolare che renale [30]. Tuttavia, nel contesto dell'esperimento oggetto del lavoro di tesi qui presentato, la posizione è una variabile fissata: infatti, con l'obiettivo di simulare una condizione di assenza di peso, pari a quella sperimentata dagli astronauti nello spazio, durante la fase con l'LBNP in azione, i partecipanti si trovano sempre in posizione supina reclinati di -6° .

Invece, per quanto riguarda la collocazione del sigillo della camera, la posizione standard, adottata dalla maggior parte dei macchinari, si trova in prossimità della cresta iliaca. Tale configurazione, rispetto ad altre testate, come quella che appone la chiusura ermetica sulla parte superiore dell'addome, evita che l'intestino e la vescica vengano schiacciati, con il rischio di compromettere il flusso sanguigno splancico. Non solo ma è stato osservato che sigillando l'addome, dunque più in alto della cresta iliaca, la pressione negativa esercitata potrebbe compromettere la circolazione e, in generale, ridurre la tolleranza e intensificare lo stress cardiovascolare indotto dall'LBNP [27]. Il Lower Body Negative Pressure adoperato nello studio sperimentale in esame è un modello standard che, pertanto, sigilla il soggetto in prossimità della cresta iliaca.

In aggiunta, durante la definizione del protocollo sperimentale è di fondamentale importanza programmare una fase pre-LBNP della durata adeguata. Lo scopo della suddetta fase è di permettere al soggetto, prima dell'applicazione del macchinario, di raggiungere una condizione di equilibrio fisiologico, utile ad evitare che i segnali osservati con l'LBNP attivo presentino dei comportamenti legati ad eventuali transitori di assestamento, associati alla posizione assunta previa accensione dello strumento [29].

Infine, un ultimo aspetto che può influire sulla tolleranza e risposta al Lower Body Negative Pressure è il periodo in cui si svolge l'esperimento. Infatti, è stato osservato che il ciclo circadiano incide sul sistema cardiovascolare, ad esempio, è comune registrare una pressione sanguigna e un tono vascolare più elevati al mattino [55]; di conseguenza, tutto ciò può portare a differenze nelle misure sperimentali condotte in diversi momenti della giornata. Sulla base di tale fenomeno, dunque, risulta opportuno tenere in considerazione l'orario, così come anche la stagione [30], nel momento in cui si programma uno studio sperimentale o, alternativamente, nella fase di analisi ed elaborazione dei risultati.

2.4 Adattamento cardiovascolare in assenza di peso

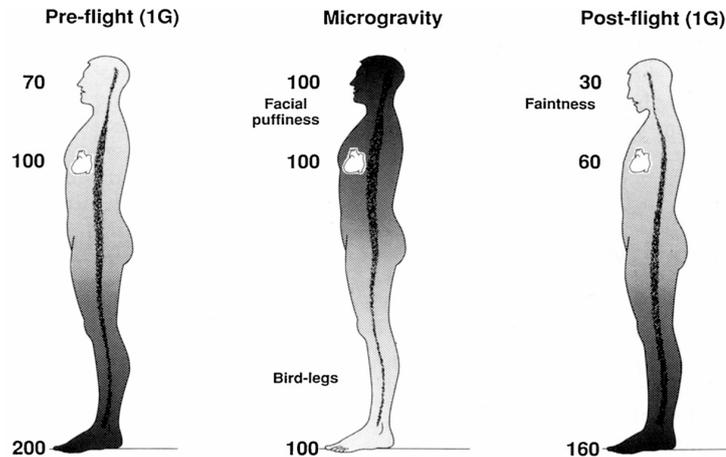


Figura 2.2: spostamento dei fluidi e variazione della pressione sanguigna in base all'ambiente gravitazionale[33].

La microgravità sperimentata dagli astronauti in orbita comporta l'innescare di meccanismi e alterazioni che costituiscono le risposte nel breve e lungo periodo alla condizione di assenza di peso. La suddivisione del tipo di risposta è semplicemente legata al tempo impiegato al cambiamento fisiologico per completarsi: ore, giorni o mesi.

Partendo dall'immediato arrivo in μG , il primo fenomeno che si sperimenta è un travaso di fluidi verso la parte alta del corpo, ovvero dal torace in su, a seguito della scomparsa del gradiente idrostatico di pressione indotto dal vettore gravità. L'assenza di tale gradiente e il fluid shift encefalico che ne deriva, comportano delle alterazioni immediate come il fenomeno della "puffy face" e una sensazione di congestione nasale. Parallelamente a questi cambiamenti, i fluidi, abbandonando la parte inferiore del corpo, contribuiscono a ridurre il volume delle gambe, portando all'insorgenza della sindrome delle "gambe da pollo" [62]. Tale alterazione, a dispetto delle due sopra citate, continua ad aggravarsi nel tempo quando subentra l'atrofia muscolare, caratteristica della risposta di più lungo termine alla microgravità.

Per quanto concerne i parametri cardiaci, soprattutto nei primi giorni dopo la partenza, si assiste ad un aumento dello stroke volume e della gittata cardiaca, quest'ultima, poi, tende ad assestarsi nel lungo termine [36]. Nonostante quanto riportato, è stato, però, dimostrato che nel corso della loro permanenza nello spazio gli astronauti sperimentano uno stato di ipovolemia centrale. Questo fenomeno è dovuto al fatto che l'accumulo di sangue nella zona toracica venga percepito come

un incremento dai recettori cardiaci, che attivano, pertanto, una serie di meccanismi atti a ridurlo. Tuttavia, ciò che realmente accade in assenza di peso, è una redistribuzione di fluidi, senza un loro effettivo aumento. Di conseguenza, l'innescò dei sopracitati meccanismi conduce, con il tempo, ad una progressiva riduzione dei volumi di sangue. Sempre in merito a questi, inizialmente si pensava che, a seguito di alterazioni ormonali, l'ipovolemia fosse principalmente imputabile ad un'aumentata diuresi e natriuresi e una ridotta sete sperimentate dagli astronauti. Ciononostante, è stato di recente dimostrato che la riduzione dei volumi di plasma è un processo complesso e dovuto principalmente a un moto dei fluidi verso gli spazi intracellulari, indipendentemente dall'attività urinaria e dall'ingestione di liquidi [64, 6]. In conclusione a questo primo fenomeno, è bene notare che, pur innescandosi nel breve termine, l'ipovolemia si completa nel lungo periodo ed è causa, una volta raggiunto il punto di decondizionamento spaziale, di una perdita di volume di sangue del 10-15 % [62].

In merito alle pressioni, invece, in una condizione 1G, l'azione della forza di gravità si espleta nella comparsa di un gradiente di pressione idrostatica che, agendo in direzione Z testa-piedi, porta la pressione sanguigna ad assumere valori decrescenti dalle gambe verso la testa. Nel momento in cui si giunge in microgravità, ogni gradiente si estingue e, conseguentemente, la pressione arteriosa si uniforma lungo l'asse principale di inerzia del corpo (figura 2.2). La mancanza di variazioni di pressione a seguito di cambiamenti di posizione dell'individuo, compromette il funzionamento dei recettori di pressione, barorecettori e recettori cardiopolmonari, durante la permanenza in microgravità. Inoltre, una volta rientrato a terra, la ripresa del sistema di regolazione di pressione non risulta immediata, ma presenta una latenza tanto maggiore quanto più lunga è stata l'esposizione alla μG [52].

Interessante è anche il comportamento della pressione venosa centrale, pressione della vena cava all'ingresso dell'atrio destro. Tale segnale, pur subendo un incremento durante il lancio, nel breve periodo in μG , tende a ridursi in maniera parallela all'aumento del volume di fine diastole ventricolare sinistra e dell' SV , indice di un maggior riempimento del cuore. Tale fenomeno è, ad oggi, stato giustificato attraverso la scomparsa della pressione intratoracica, presente in 1G [62, 65].

A livello vascolare, invece, considerando la parte inferiore del corpo, nel lungo termine il sistema tende a portarsi in uno stato di rilassamento, caratterizzato da vasi dilatati e tono vascolare ridotto [63]. La causa di questa nuova condizione è nuovamente imputabile al travaso di fluidi caratteristico della microgravità, con lo scopo di richiamare il sangue verso gli arti inferiori e di evitare un'eccessiva crescita della pressione sanguigna, a seguito dell'improvviso aumento della gittata cardiaca [53]. Non solo, ma i vasi subiscono anche delle variazioni strutturali in quanto, in base ad analisi sulla ridotta pulsatilità del flusso sanguigno, si è dedotta un'aumentata rigidità delle arterie centrali e periferiche. A questo si aggiunge, un incremento nello spessore dell'intima-media, registrato principalmente nella carotide

e nell'arteria femorale [51, 39]. Mentre, a livello venoso, sono stati individuati una serie di fenomeni, tutti legati al fluid shift, tra i quali: aumento del volume della giugulare (JV) e della sezione trasversale della vena porta (PV) e riduzione della velocità del flusso sanguigno nelle vene della regione cerebrale. Queste alterazioni causano una maggiore stasi del sangue, con conseguente insorgenza di trombi, già sviluppati e testimoniati da alcuni astronauti in missione. Sebbene il rischio di trombosi sia già un aspetto da tenere sotto stretto controllo, questi ultimi cambiamenti associati alla μG sono ad oggi di particolare interesse, dal momento che possono essere correlati ad una pericolosa patologia neuro-oculare, introdotta successivamente [3, 47].

Proseguendo nell'elenco delle principali alterazioni indotte dal volo spaziale, in base a quanto sopra asserito, durante la risposta acuta alla microgravità, il volume di sangue nella regione toracica subisce un incremento. Ciononostante, nel lungo periodo, con l'innesco dei meccanismi per la riduzione del volume sanguigno, il soggetto si ritrova in una condizione di ipovolemia con SV , $LVED$ e massa del ventricolo sinistro ridotti. In aggiunta, senza carico gravitazionale, il cuore si trova a dover compiere meno lavoro per favorire il corretto pompaggio, rispetto a quello a cui è abituato in 1G. Da questi risultati, è stato dimostrato, sia con esperimenti sul lettino a riposo, principale analogo della μG a terra, che direttamente durante missioni spaziali come Skylab[56], che in microgravità il muscolo cardiaco si atrofizza. Non solo, ma si è anche rilevata una sua alterazione anatomica: da una forma ellittica ad una più sferica [48]. L'atrofia cardiaca, ad oggi stimata tra 8-10 % [6], non rappresenta una criticità durante la missione spaziale, quanto più al rientro, con il ristabilimento del carico gravitazionale che dovrà essere sostenuto da un cuore tanto più decondizionato e meno performante, quanto più lunga è stata la missione [56, 62]. Ad oggi le alterazioni elencate non hanno mostrato segni di irreversibilità, tuttavia l'atrofia cardiaca rimane una questione aperta su cui bisogna concentrare la ricerca, anche in termini di contromisure, in previsione di missioni spaziali umane di lunga durata.

L'atrofia cardiaca e, in generale, lo stato di rilassamento del sistema cardiovascolare, l'ipovolemia, la ridotta capacità fisica e lo spegnimento dei recettori di regolazione della pressione che si verificano in μG , sono rappresentativi del decondizionamento cardiovascolare a cui l'astronauta è soggetto e che, al rientro, aggrava la sua intolleranza ortostatica [33, 6]. Il ripristino della gravità, determina uno shift di sangue e fluidi verso la regione bassa del corpo nel momento in cui si assume una posizione eretta, con conseguente caduta della pressione arteriosa, dell' SV , del CO e della perfusione cerebrale (CBF). Per un individuo abituato ad un ambiente 1G ed in salute, il cambiamento di posizione e le alterazioni che ne conseguono vengono compensate nel breve termine dai meccanismi attivati dai barorecettori, come l'aumento della frequenza cardiaca, la vasocostrizione e l'incremento del tono vascolare delle gambe. Tuttavia, un astronauta di ritorno da una missione spaziale

si trova in uno stato cardiovascolare compromesso che peggiora la sua capacità di supportare lo stress ortostatico una volta in piedi, aumentando, per altro, il rischio di sincope. Ad oggi, i sintomi di una grave intolleranza ortostatica, quali eccessiva sudorazione, mal di testa, nausea, brividi, ipotensione e svenimento, sono stati registrati nel 9-30 % [9] degli astronauti di ritorno da missioni di breve durata, nell'80 % per missioni più lunghe [6].

A completamento del contesto descritto, è opportuno notare che il travaso di fluidi in microgravità non interessa solamente la regione toracica, ma anche quella cerebrale, con conseguenze aggiuntive al fenomeno della "puffy face" sopra citato. Infatti, la nuova distribuzione di fluidi, come sangue ma anche liquido cerebrospinale, comporta una distensione dei vasi sanguigni cranici, a cui seguono dei cambiamenti strutturali e una compromissione dell'autoregolazione cerebrale [38]. In questo contesto rientra la SANS, una patologia ad oggi riconosciuta dalla NASA e dalle altre maggiori agenzie spaziali mondiali, come uno dei maggiori rischi per le missioni umane di lunga durata, a causa della potenziale irreversibilità dei suoi sintomi [22]. Alcuni di questi, registrati negli astronauti in ritorno dalla ISS, sono: edema del disco ottico, appiattimento del globo oculare, comparsa di scotomi visivi e ipermetropia [35]. Nonostante, ad oggi, l'effettiva eziologia della suddetta patologia non sia ancora del tutto nota, recenti studi stanno evidenziando un innesco di natura emodinamica. A conferma di ciò, il travaso di fluidi verso la testa in μG comporta una costante sollecitazione a livello cerebro-oculare e un aumento della pressione intracranica (*ICP*). L'aumento del primo parametro viene indagato in correlazione all'innesco della SANS, non perchè raggiunga dei valori patologici durante il volo spaziale, ma per la continuità a cui i soggetti sono sottoposti a questi. A terra, la *ICP* aumenta in supino, tuttavia, il cambio di posizione, sia essa seduta o eretta, e lo shift caudale che ne consegue, la riducono, apportando, così, un sollievo alla regione cerebrale. Al contrario, in microgravità si perdono le alterazioni legate alla variazione della posizione, tra cui l'abbassamento della *ICP* che rimane, quindi, ad un costante valore compreso tra quello in piedi e quello in supino a terra [35]. In aggiunta, alcuni dei sintomi provati dagli astronauti ed associati alla SANS, sono riscontrabili a terra in pazienti che soffrono di ipertensione intracranica, condizione caratterizzata proprio da elevati valori di questa pressione [57]. Tale innesco emodinamico non è ancora del tutto confermato a causa della difficoltà e dell'assenza di misure non invasive con cui rilevare la *ICP*. Infatti, questo segnale non è ancora stato misurato durante una missione spaziale e le considerazioni riportate sono i risultati di esperimenti di volo parabolico o sul lettino a riposo a -6° , analoghi terrestri della microgravità [22, 35].

E' in questo complicato contesto che si inseriscono gli studi effettuati sul Lower Body Negative Pressure come contromisura per limitare l'intolleranza ortostatica dovuta al decondizionamento cardiovascolare in μG , la perdita di capacità fisica e, più recentemente, anche per ostacolare l'insorgenza della SANS.

2.5 LBNP come contromisura per le alterazioni indotte dal volo spaziale umano

Il funzionamento dell'LBNP mira a richiamare sangue e fluidi verso la parte inferiore del corpo. Pertanto, il suo utilizzo in microgravità andrebbe a ostacolare il fluid shift inverso che si verifica in questo ambiente e a ricreare un carico simile a quello gravitazionale. L'obiettivo della sua applicazione per tale scopo è quello di limitare il decondizionamento cardiovascolare durante la missione, per esempio ostacolando il ritorno venoso verso il cuore e sollecitando i recettori di pressione, e di ridurre l'intolleranza ortostatica provata dagli astronauti al rientro a terra. A tal proposito, una combinazione testata in volo, strettamente mirata alla mitigazione dell'intolleranza ortostatica post-volo, vede l'abbinamento dell'LBNP con l'ingestione da parte degli astronauti di soluzione salina. Con il primo si ricrea lo stress ortostatico che l'astronauta sperimenterà a terra, con la seconda, invece, si aumenta il volume di fluidi corporei, in opposizione all'ipovolemia indotta dalla permanenza in μG [10].

Ad oggi l'LBNP è adoperato non solo in previsione del rientro a terra, infatti il carico applicato dalla macchina è in grado anche di agire sul sistema muscolo-scheletrico, soggetto ad atrofia e demineralizzazione ossea in μG , e sulla capacità fisica dell'individuo, aspetto di rilievo anche in previsione di attività extraveicolari in condizioni di ipogravità, come quelle che si sperimenterebbero sulla Luna o su Marte [33].

Per potenziare l'effetto di tale carico verso le gambe, sono stati condotti esperimenti a terra attraverso l'ausilio del lettino a riposo, in grado di simulare l'assenza di peso, che hanno combinato l'LBNP con lo svolgimento di esercizio fisico, ad esempio sulla cyclette o sul tapis roulant, come mostrato nello schema di figura 2.3 [34]. In questo modo, si andrebbe a ricreare una condizione di attività fisica più simile a quella svolta in un ambiente gravitazionale, potenziando l'efficacia della contromisura sia sul sistema cardiovascolare che muscolo-scheletrico. Infatti, alcuni studi hanno mostrato che talvolta il Lower Body negative Pressure se usato da solo, in maniera passiva, non ha effetti rilevanti nel limitare le alterazioni fisiologiche che occorrono in microgravità [1]; pertanto la sua combinazione con altre forme di contromisure, come l'esercizio fisico, potrebbero esaltarne le potenzialità.

Al giorno d'oggi, inoltre, il Lower Body Negative Pressure è oggetto di ricerca anche per altre applicazioni nell'ambito del volo spaziale. Nuovi studi, ad esempio, hanno rilevato la possibilità di sfruttarlo come contromisura per la prevenzione di un'altra conseguenza fisica dell'esposizione alla microgravità: il decondizionamento spinale, causa di effetti quali l'allungamento della colonna, l'alterazione dei dischi intervertebrali, un aumento della curvatura spinale e l'atrofia dei muscoli della schiena [12].

Recentemente, è, poi, emersa la possibilità di impiegare l'LBNP con lo scopo di mitigare la SANS. Il Lower Body Negative Pressure, infatti, richiamando il sangue, ma anche il liquido cerebrospinale (CSF) verso il basso, sarebbe in grado di contrastare il fluid shift encefalico che si verifica in microgravità e che, ad oggi, si pensa possa rappresentare l'innescò emodinamico della patologia neuro-oculare, dato l'aumento di pressione intracranica che ne consegue. Il ruolo dell'LBNP in questa applicazione sarebbe, dunque, quello di sostituire la gravità, andando a ricreare la condizione di sollievo per la temporanea riduzione della *ICP*, in analogia con quanto sperimentato a terra nel passaggio da supino alla posizione eretta [57, 46].

Nonostante la conoscenza dell'origine della SANS sia attuale, la ricerca si sta ampiamente muovendo su questo fronte. A tal proposito, data la difficoltà di misurazione della pressione intracranica, sono stati condotti degli studi, appunto per poter verificare l'effettiva efficacia dell'uso di LBNP per la mitigazione della SANS, mirati ad analizzare il comportamento di parametri oculari di più facile acquisizione. Tra questi sono tenute in considerazione principalmente la pressione intraoculare (IOP), che presenta una tendenza a decrescere all'aumentare dell'intensità dell'LBNP, e la pressione di perfusione oculare (OPP) che, invece, ad oggi, non risulta influenzata dalla pressione negativa esercitata dal macchinario [32].

Le nuove scoperte in questo ambito hanno un'elevata rilevanza per i futuri sviluppi dell'esplorazione spaziale umana, data la potenziale irreversibilità di questa sindrome che la colloca tra i maggiori rischi per i voli spaziali di lungo termine.

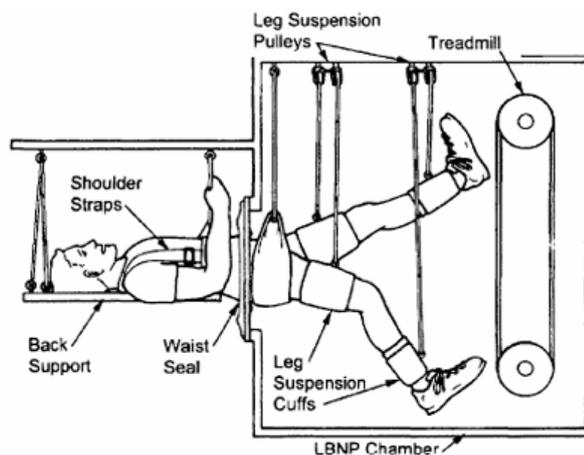


Figura 2.3: Esperimento condotto su coppie di gemelli sul lettino a riposo per 30 giorni [34].

2.6 Effetto dell'LBNP sui principali parametri cardiovascolari

Come già accennato, il Lower Body Negative Pressure presenta possibili applicazioni per molteplici e differenti sistemi e apparati. Tuttavia, dal momento che il lavoro di tesi, di seguito presentato, è strettamente mirato allo studio della risposta fisiologica all'LBNP sul sistema cardiovascolare esposto alla microgravità, nella seguente sezione si evidenziano i principali effetti, indotti dalla macchina, sui parametri caratteristici del suddetto sistema, la maggior parte dei quali misurati anche durante l'esperimento in esame.

Per poter riassumere con chiarezza, le tabelle 2.1 e 2.2 riportano, per i vari segnali considerati, gli effetti legati alla risposta indotta dal Lower Body Negative Pressure, propriamente rilevati durante differenti studi sperimentali. A proposito di questi ultimi, è bene notare che nelle due tabelle sono riportati, in aggiunta al risultato principale ottenuto, l'anno e il numero di soggetti coinvolti nell'esperimento da cui si è tratto il comportamento del segnale che, per altro, proviene solo da dati misurati clinicamente e non da simulazioni numeriche.

Anno	Ricercatori	Numero di soggetti	Risposta a LBNP
1974	Johnson et al. [40]	9 soggetti maschili	Oltre i -20 mmHg nasce una correlazione tra <i>HR</i> che aumenta e la pressione pulsata (<i>PP</i>) che diminuisce.
1994	Convertino et al. [15]	11 soggetti maschili	<i>HR</i> e resistenza vascolare avambraccio (<i>FVR</i>) aumentano, <i>SV</i> , <i>CO</i> e <i>CVP</i> diminuiscono.
2000	Serrador et al. [60]	12 soggetti (7 femmine e 5 maschi)	Diametro arteria cerebrale media (<i>MCA</i>) stabile, velocità media flusso <i>MCA</i> (<i>MCA_v</i>) diminuisce, possibile legame tra <i>MCA_v</i> e <i>CBF</i> .
2000 2003 2004 2004 2015	Baisch et al. [5] Franke et al. [24] Kitano et al. [44] Kelly et al. [43] Russomano et al. [58]	6 soggetti maschili 46 soggetti (24 femmine e 22 maschi) 10 soggetti (2 femmine e 8 maschi) 22 soggetti (10 femmine e 11 maschi) 20 soggetti (12 femmine e 8 maschi)	<i>CO</i> , <i>SV</i> , <i>LVED</i> diminuiscono, <i>HR</i> e <i>TPR</i> aumentano, pressione media arteriosa (<i>MAP</i>) stabile, sesso ininfluenza.
2005	Wilson et al. [67]	8 soggetti (2 femmine e 6 maschi)	<i>CBF</i> e <i>CBV</i> diminuiscono eterogeneamente, <i>CVP</i> diminuisce.
2006	Gasiorowska et al. [25]	24 soggetti maschili	<i>HR</i> e <i>TPR</i> aumentano, <i>SV</i> , <i>CO</i> , volume di plasma e pressione sistolica (<i>SBP</i>) diminuiscono, esercizio resistivo moderato attenua la riduzione di <i>SBP</i>
2011	Bartels et al. [7]	24 soggetti maschili	Il travaso di fluidi indotto da LBNP aumenta Tissue Hemoglobin Index (<i>THI</i>) del polpaccio e riduce quello dell'avambraccio.
2012	Hachiya et al. [31]	20 soggetti (9 femmine e 11 maschi)	<i>CO</i> ed emoglobina ossigenata dell'avambraccio diminuiscono e <i>TPR</i> aumenta senza differenze tra maschi e femmine.

Tabella 2.1: Elenco degli esperimenti con LBNP per il sistema cardiovascolare

Anno	Ricercatori	Numero di soggetti	Risposta a LBNP
2015	Kay et al. [42]	18 soggetti (6 femmine e 12 maschi)	<i>SV</i> e <i>CO</i> diminuiscono, <i>TPR</i> aumenta, <i>MAP</i> diminuisce marcatamente da -75 mmHg, velocità media del flusso in <i>MCA</i> e in arteria cerebrale posteriore (<i>PCA</i>) diminuisce.
2017	Marshall-Goebel et al. [46]	9 soggetti maschili	Diametro guaina del nervo ottico diminuisce, redistribuzione di <i>CSF</i> alleviando lo spazio periorbitale, <i>CVP</i> diminuisce, drenaggio cerebrale migliorato. <i>ICP</i> diminuisce,
2019	Petersen et al. [57]	10 soggetti (2 femmine e 8 maschi)	pressione di perfusione cerebrale (<i>CPP</i>) aumenta, LBNP a -20 mmHg riduce <i>ICP</i> senza compromettere la perfusione cerebrale.
2020	Garega et al. [8]	12 piloti maschi e 12 volontari maschi	In alcuni soggetti la concentrazione di emoglobina ossigenata sulla fronte diminuisce.
2021	Arbeille et al. [3]	14 soggetti (11 maschi e 3 femmine)	<i>MCA_v</i> diminuisce, velocità flusso sanguigno venoso diminuisce, volume di <i>JV</i> diminuisce, area trasversale di <i>PV</i> diminuisce.
2024	Hall et al. [32]	24 soggetti (12 femmine e 12 maschi)	<i>IOP</i> diminuisce, <i>MAP</i> a livello dell'occhio e <i>OPP</i> stabili, sesso ininfluenza.

Tabella 2.2: Elenco degli esperimenti con LBNP per il sistema cardiovascolare

Sulla base dei risultati sopra riportati e ottenuti dai numerosi esperimenti che, nel corso degli anni, hanno previsto l'impiego del Lower Body Negative pressure, è possibile effettuare alcune osservazioni.

Innanzitutto, è opportuno asserire che le alterazioni dei parametri, caratterizzanti la risposta fisiologica all'LBNP, sono state scoperte e indagate attraverso esperimenti tra loro differenti. In particolare, alcuni studi applicano la macchina ai soggetti in posizione supina, altri, invece, prevedono che la sessione di LBNP si svolga con i soggetti reclinati di -6° , o oltre. Quest'ultimo assetto permette di ricreare, in un ambiente gravitazionale, le condizioni di assenza di peso e i cambiamenti fisiologici che ne conseguono [3, 5, 15, 25, 32, 46, 57, 67]. Tutto ciò dimostra la versatilità insita nelle potenziali applicazioni del Lower Body Negative Pressure, persino in ambienti gravitazionali differenti.

A tal proposito, si osserva che la risposta cardiovascolare all'LBNP presenta sempre le medesime alterazioni: aumento di *HR* e *TPR*, riduzione di *CO*, *SV*, *LVED* e *CVP* e stabilità della *MAP*. La differenza riscontrata, però, tra gli esperimenti condotti con i soggetti in supino e quelli che in microgravità, anche se simulata, risiede nell'intensità con cui le suddette alterazioni si presentano. Infatti, è stato dimostrato che la reazione alla macchina da parte di soggetti direttamente esposti all'ambiente spaziale o sottoposti ad un *Head Down Tilt Test (HDT)*, con inclinazione pari o superiore di -6° , risulta più forte rispetto ai casi in cui non si mira ad alterare l'ambiente gravitazionale terrestre. L'intensità della reazione è, naturalmente, proporzionata alla durata dell'esposizione alla μG [5, 15, 25]. Tale risultato rappresenta un'ulteriore conferma dell'aggravamento dell'intolleranza ortostatica a

seguito della permanenza in μG , che, proprio attraverso l'impiego del Lower Body Negative Pressure, può essere ben indagato e mitigato.

Ci sono, invece, degli studi che hanno portato alla luce possibili impieghi dell'LBNP atti a ridurre alterazioni strettamente correlate al travaso di fluidi, caratteristico di una condizione di assenza di peso, e che, pertanto, hanno fatto emergere fenomeni non riscontrati in precedenza. Si tratta degli esperimenti volti all'analisi degli effetti indotti da LBNP sulla circolazione cerebrale, con l'obiettivo di poterlo adoperare come contromisura per la mitigazione della SANS [3, 32, 46, 57, 67]. Tuttavia è importante sottolineare che, sebbene la scoperta di una potenziale applicazione della macchina per la circolazione cerebrale provenga da ricerche nate nell'ambito della medicina spaziale, gli effetti possono avere dei riscontri anche a terra [57].

Proseguendo, un ulteriore aspetto rilevante è il fatto che non tutte le alterazioni dei parametri considerati avvengano con gli stessi trend e allo stesso livello di depressione applicata. Ad esempio, l'aumento della frequenza cardiaca e della resistenza vascolare occorrono a livelli di LBNP relativamente bassi, solitamente nell'intorno dei -20 mmHg [40]. Al contrario, la pressione arteriosa rimane stabile, per poi subire una drastica caduta a livelli più alti (oltre -75 mmHg), quando il soggetto si ritrova in uno stato di presincope [42].

La costanza della *MAP* è il risultato dell'attivazione di una serie di meccanismi da parte dei barorecettori e del sistema di autoregolazione cerebrale, tra cui l'incremento di *HR* e *TPR*, in risposta all'ipovolemia indotta dal richiamo di fluidi verso la parte inferiore del corpo, effettuato dall'LBNP. In assenza di tale sistema di regolazione della pressione, i soggetti sperimenterebbero uno stato di ipotensione, con conseguente sincope, a livelli di pressione negativa decisamente inferiori, riducendo, dunque, la loro tolleranza al Lower Body Negative Pressure. Quanto asserito è osservabile nella figura 2.4, che mostra gli andamenti di *HR* e *MAP* all'aumentare dell'intensità dell'LBNP. Seppur si possa osservare un trend di *MAP* a decrescere, la sua riduzione, prima di -75 mmHg, è minima.

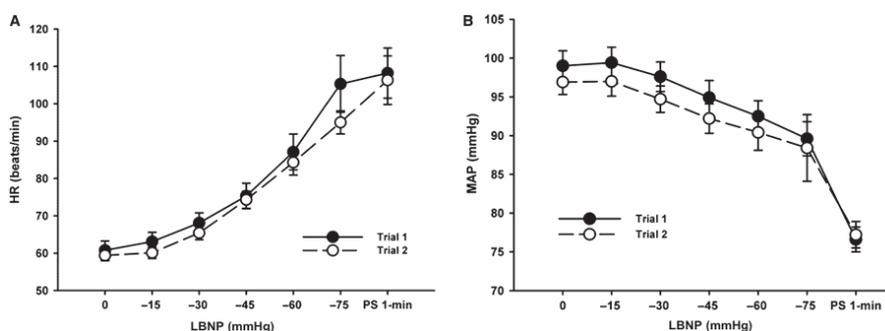


Figura 2.4: *HR* e *MAP* all'aumentare dell'intensità di LBNP [42]

2.7 LBNP in celebri missioni spaziali umane

I primi studi e le prime scoperte inerenti alle alterazioni indotte dal volo spaziale sugli esseri umani risalgono al programma Skylab (1973-1974). Tra gli esperimenti condotti, fu impiegato e testato anche il Lower Body Negative Pressure con uno scopo in particolare: simulare il carico gravitazionale che gli astronauti si sarebbero trovati ad affrontare al rientro a terra, per prevedere la loro risposta ortostatica. Le informazioni raccolte furono numerose e si giunse, per altro, alla definizione di un primo protocollo di applicazione del suddetto strumento [54, 13].

A partire da questo programma, l'LBNP continuò ad essere adoperato e non soltanto più per simulazioni post-volo, ma si iniziò anche a sperimentare il suo potenziale utilizzo come contromisura durante l'intera missione.

Altro interessante impiego risale all'era dello Space Shuttle (1981-2011), dove si progettò un Lower Body Negative Pressure pieghevole e adattabile ad essere utilizzato sul veicolo in questione; tale modello costituisce lo stato dell'arte degli LBNP ad oggi impiegati nelle missioni spaziali [13].

Durante questo periodo furono condotti numerosi esperimenti che videro l'impiego della macchina, tra questi, ad esempio, rientrano quelli della missione Neurolab (STS-90) sul sistema nervoso simpatico [21] e quelli del programma EDO (1989-1995), più incentrato sullo studio del sistema cardiovascolare[11].

Per concludere, al giorno d'oggi, sulla stazione spaziale internazionale è presente un Lower Body Negative Pressure, il Chibis-M ("PVK-2")[54]. Esso è un'evoluzione del modello russo Chibis ("PVK-1"), primo vero esemplare di LBNP adoperato nello spazio durante la missione sulla Solyut-1 nel 1971 [11].

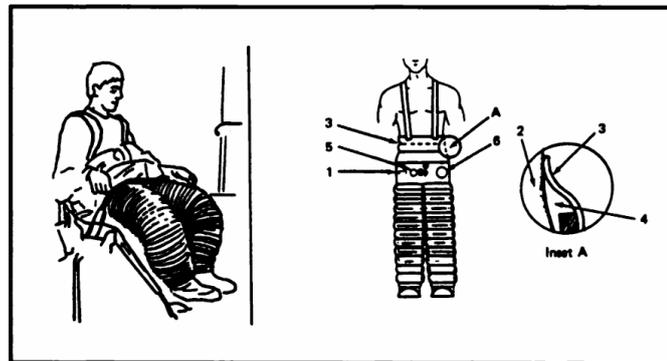


Figura 2.5: Rappresentazione grafica del Chibis [13]

2.8 Ricerca e innovazione tecnologica in ambito spaziale



Figura 2.6: Esempio di *gravity suit* [4]

Come già anticipato, in epoca odierna, la ricerca sull'impiego dell'LBNP nelle missioni spaziali è principalmente rivolta allo studio delle ripercussioni che la macchina può avere nel contrastare l'insorgenza della SANS, ma anche di altre patologie, sempre associate alla μG , quali l'atrofia muscolare e la demineralizzazione ossea [11, 4]. Queste rappresentano, infatti, i maggiori rischi per le missioni spaziali umane di lunga durata a causa della loro potenziale irreversibilità, che potrebbe condurre a cambiamenti permanenti al rientro a terra. A tal proposito, anche sulla base dei dati acquisiti dagli esperimenti condotti sulla ISS con il Chibis-M presente a bordo, l'LBNP sembra essere una valida contromisura per limitare le suddette alterazioni. Nota l'importanza e le potenzialità di questo strumento, un aspetto limitante riguardo al suo impiego nello spazio è legato al fatto che, durante una sessione, gli astronauti siano impediti nello svolgere qualsiasi altra mansione [35]. A dimostrazione di quanto asserito, il Chibis-M a bordo della ISS è ancorato a una delle pareti della stazione [54], contrariamente al suo predecessore russo, come

osservabile in figura 2.5. Per ovviare a questo impedimento, sono stati presentati dei prototipi di LBNP indossabili. Queste *Gravity Suit* esercitano la medesima azione di richiamo dei fluidi verso le gambe ma, a dispetto della classica camera, possono essere indossate quotidianamente dagli astronauti, senza interferire con le loro attività. E' stato, inoltre, dimostrato che il carico applicato dalla tuta è maggiore di quello esercitato dalla camera, rendendo questi dispositivi un valido strumento sia per le odierne missioni sia per il futuro del turismo e dell'esplorazione spaziale [4].

Capitolo 3

Studio sperimentale

3.1 Introduzione all'esperimento

Lo studio sperimentale condotto si pone come obiettivo quello di andare a studiare gli effetti del Lower Body Negative Pressure sul corpo umano, per poter comprendere e conoscere più approfonditamente le potenzialità della macchina come contromisura per le alterazioni indotte dal volo spaziale.

Nonostante, come anche asserito nella sezione 2.5, il campo di applicazioni dell'LBNP come contromisura sia in continua espansione, arrivando anche a toccare altri sistemi all'infuori di quello cardiovascolare, il lavoro di tesi qui presentato si concentra principalmente su quest'ultimo apparato. A riguardo, l'effetto della macchina è stato analizzato sia sulla circolazione a livello toracico sia a livello encefalico, attraverso l'acquisizione e la successiva elaborazione di opportuni segnali. Nello specifico, è stata posta l'attenzione su alcuni aspetti di maggior rilievo. Tra questi, ad esempio, ci si è soffermati maggiormente sui risultati ottenuti dalle analisi dei trend dei valori medi dei segnali, con lo scopo di evidenziare una loro eventuale significatività durante l'esperimento. Importanti sono stati anche i diversi studi volti alla ricerca di differenze nei comportamenti dei dati non solo tra le varie fasi sperimentali, ma anche tra i due sessi. In aggiunta, ruolo centrale lo ha avuto l'osservazione dei parametri cerebrali, con lo scopo di indagare l'effetto dell'LBNP in previsione di una sua applicazione come contromisura per la mitigazione della SANS.

Per poter ottenere informazioni utili in grado di soddisfare gli obiettivi preposti, è stato necessario decidere come svolgere la sessione di Lower Body Negative Pressure, sia in termini di durata che di intensità della pressione applicata. A tal proposito, non essendo ancora stato sviluppato un protocollo ottimizzato per l'utilizzo dell'LBNP come contromisura, si è stabilito che la fase di applicazione della macchina dovesse avere una durata di 15 minuti. Per quanto concerne, invece,

la scelta della depressione da esercitare, si è partiti da un valore iniziale di -20 mmHg, poi incrementato, per due volte, di -10 mmHg, con un intervallo fisso di 5 minuti.

Pertanto, riassumendo, i soggetti sono stati sottoposti ad una sessione di LBNP di 15 minuti, risentendo di una depressione di -20 mmHg, -30 mmHg e -40 mmHg, applicata in tutti e tre i casi per lo stesso intervallo temporale.

Per concludere, è opportuno precisare che, essendo lo studio incentrato sull'impiego del Lower Body Negative Pressure nell'ambito della medicina spaziale, per poter ricreare una condizione di microgravità, i volontari sono rimasti in posizione supina reclinati di -6° per la maggior parte dell'esperimento. Tale assetto, infatti, riproduce le condizioni fisiologiche che caratterizzano la risposta nel breve termine alla μG , dominata dal fenomeno del *fluid shift* toraco-encefalico. Solamente in una fase, la prima, indicata come *baseline*, le acquisizioni dei segnali sono state effettuate con i soggetti seduti. L'inserimento di questa nel protocollo ha consentito di registrare i segnali in una condizione dominata dal vettore gravità, lontana, quindi, da quella che si trova nello spazio, ma comunque utile ai fini dello studio per poter effettuare alcune analisi, presentate dettagliatamente nel capitolo successivo.

3.2 Protocollo sperimentale

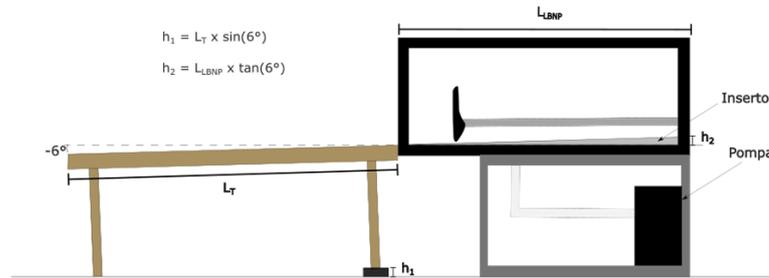


Figura 3.1: Set-up sperimentale

L'esperimento si suddivide in 4 fasi:

Fase 1 (baseline): Posizionamento sensori ed analogo 1g – ~15 minuti

Il soggetto si dispone in postura seduta. Dopo aver posizionato i sensori ha inizio l'acquisizione dei segnali per 15 minuti mantenendo la medesima postura.

Fase 2: Pre-LBNP ed analogo 0g – ~15 minuti

Dopo aver rimosso i sensori, il soggetto posiziona le gambe all'interno dell'LBNP e la parte superiore del corpo su un lettino inclinato a -6° , come rappresentato in figura 3.1. Particolare attenzione viene posta nel sigillare al meglio il soggetto nella macchina, evitando di lasciare spazi vuoti tra il bacino dell'individuo e lo sportello di chiusura di cui l'LBNP è dotato. Tale sistemazione è di importanza rilevante perché impedisce il passaggio di aria tra l'esterno e l'interno dello strumento, garantendo la corretta riuscita della fase sperimentale. Dunque, ubicato e testato correttamente il soggetto nell'LBNP, i sensori vengono riposizionati ed egli mantiene la postura supina con un'inclinazione di -6° per 15 minuti, durante i quali avviene l'acquisizione dei segnali. Tale fase vede l'LBNP ancora spento ed è atta a ricreare le alterazioni fisiologiche in μG .

Fase 3: LBNP – 15 minuti

Il soggetto continua a mantenere la stessa posizione della fase 2 mentre vengono attivati tre diversi livelli di LBNP:

- 5 minuti a -20 mmHg
- 5 minuti a -30 mmHg
- 5 minuti a -40 mmHg

Dal momento che l'LBNP effettua un'azione di richiamo verso il fondo della camera, per evitare che i sensori, soprattutto i più sensibili ai movimenti come il doppler transcranico, si spostassero durante la sessione sperimentale, è stato chiesto a tutti i soggetti di sollevare leggermente il cranio per qualche secondo ad ogni cambio di intensità di pressione.

Fase 4: Post-LBNP e riposo finale – ~5 minuti

Il soggetto rimane nella posizione della fase 2 con l'LBNP spento per 5 minuti, durante i quali avviene l'ultima acquisizione dei segnali.

Per quanto concerne i fattori che influenzano la risposta al Lower Body Negative Pressure, elencati nella sezione 2.3 e strettamente legati al protocollo sperimentale adoperato, sono stati posti alcuni accorgimenti.

Innanzitutto ai soggetti è stato chiesto di non assumere caffè e alcolici nelle 12 ore precedenti l'esecuzione dell'esperimento; per il cibo, invece, non sono state fornite indicazioni particolari.

Procedendo, come già descritto nella fase 2, la posizione assunta dai soggetti pre-LBNP, e successivamente mantenuta anche durante la sessione con il macchinario acceso, è in supino con il lettino reclinato di -6° . Tale disposizione permette, infatti, di ricreare, in un ambiente terrestre, le condizioni di microgravità e le alterazioni fisiologiche che ne conseguono.

In merito sempre alla seconda fase, è stata ritenuta sufficiente una durata di 15 minuti per poter garantire il raggiungimento di un equilibrio emodinamico, associato alla nuova posizione appena descritta.

In aggiunta, il modello di LBNP adoperato presenta una configurazione standard con un sigillo ermetico posto in prossimità della cresta iliaca.

Infine, nessuna considerazione è stata fatta per ciò che riguarda l'orario e il periodo dell'anno in cui svolgere l'esperimento. Le prime sperimentazioni sono iniziate nel mese di luglio e sono, poi, proseguite tra settembre e ottobre.

3.3 Strumentazione e software

Di seguito vengono descritti gli strumenti impiegati durante l'esperimento, sia per il suo svolgimento che per l'acquisizione dei segnali. Infine, si presentano anche i software impiegati nella successiva fase di elaborazione di tutti i dati registrati.

1. Lower Body Negative Pressure

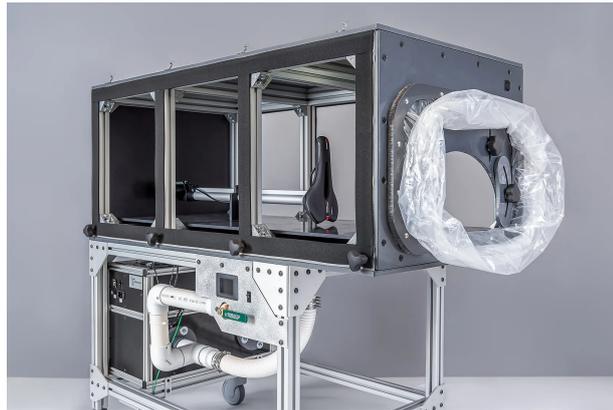


Figura 3.2: Modello 1XXX di Technavance

LBNP adoperato durante l'esperimento è il modello 1XXX della Technavance. Nell'ambito dello studio in esame, osservando la fotografia 3.3, il soggetto si dispone all'interno della camera, adeguando alla sua comodità il sellino interno integrato. Una volta sistematosi, viene opportunamente sigillato nella regione della cresta iliaca per garantire la corretta applicazione della pressione negativa.

Dal momento che i partecipanti presentano caratteristiche fisiche differenti, non sempre è stato possibile ottenere una chiusura ermetica dello strumento. Questo fatto, però, ha compromesso la funzionalità dell'LBNP che esercitava una pressione più bassa, in modulo, di quella desiderata. Per ovviare a tale problematica, per ogni soggetto si sono eseguite delle prove preliminari. Così facendo, sono stati stabiliti dei precisi valori di pressione in input in gradi di far sperimentare a ciascun individuo -20 mmHg, -30 mmHg e -40 mmHg, in accordo con il protocollo sperimentale.

Sulla base di quest'ultima considerazione, è emerso che i soggetti femminili necessitano, in media, dell'applicazione di una depressione maggiore per riuscire a sperimentare lo stesso effetto dei soggetti maschili. A tal proposito, infine, è bene asserire che le differenze tra le pressioni applicate ai vari volontari non sono mai andate oltre ± 10 mmHg.



Figura 3.3: Soggetto all'interno dell'LBNP



Figura 3.4: Soggetto in baseline con sensori posizionati (CNAP: 1-2, doppler: 3, NIRS: 4-5, sfigmomanometro: 6)

2. *CNAP (1 e 2 in figura 3.4)*

Il CNAP è uno strumento affidabile, di facile utilizzo e non invasivo per la misura della pressione sanguigna arteriosa sistolica, diastolica e media. Tale misurazione avviene in continuo, registrando l'onda di pressione battito per battito. Da questo segnale, la macchina è, poi, in grado di ricavare altri parametri cardiaci come, ad esempio, *CO* ed *SV* [23].

È composto da due cuffie per le dita, solitamente inserite nel dito indice e medio, un trasduttore di pressione posizionato sull'avambraccio e un computer che elabora e consente l'immediata visualizzazione dei segnali rilevati [37].

Nel contesto dello studio qui presentato, viene impiegato un CNAP della cnsystems, da cui si ricavano la pressione sanguigna arteriosa media, ma anche la gittata e la frequenza cardiaca.

3. *Doppler Transcranico (3 in figura 3.4)*

Per la misura del flusso sanguigno a livello cerebrale è stato adoperato un Doppler transcranico (TCD), adatto ad effettuare degli studi non invasivi e ripetibili dei vasi cerebrali. È costituito da un transducer a bassa frequenza che viene posizionato sul cranio del paziente, tendenzialmente dove l'osso è più sottile, ed è in grado, attraverso una tecnologia ad ultrasuoni, di visualizzare i vasi intracranici e di rilevare la velocità del sangue al loro interno [19].

Nell'esperimento in esame, si impiega un TCD Module Dolphin/IQ della Via-sonix, equipaggiato con due sonde a 2 MHz montate su caschetto motorizzato. Tale strumento viene adoperato per la misura della velocità del flusso sanguigno nell'arteria cerebrale posteriore (sonda di destra) e nell'arteria cerebrale media (sonda di sinistra).

4. *NIRS (4 e 5 in figura 3.4)*

La NIRS è una tecnica di spettroscopia che sfrutta le onde elettromagnetiche nello spettro del vicino infrarosso (NIR), comprensivo di lunghezze d'onda dai 650 nm ai 950 nm, ed è principalmente adoperata nello studio della composizione sanguigna e dell'ossigenazione dei tessuti [26].

La NIRS adoperata è una NIRO 200nx della Hamamatsu Photonics e, in questo esperimento, sono stati impiegati due sensori: uno sulla fronte, per rilevare informazioni a livello cerebrale, e uno sull'avambraccio. Dal momento che i parametri rilevati sono gli stessi, per distinguere i due canali di provenienza, i segnali NIRS cerebrali sono indicati con il pedice "2", mentre quelli relativi all'avambraccio sono senza pedice.

5. *Sfigmomanometro (6 in figura 3.4)*

In aggiunta alla pressione rilevata dal CNAP, durante l'esperimento, indicativamente con un intervallo di 5 minuti durante ciascuna fase, sono state prese

delle misure puntuali di pressione sistolica (massima) e diastolica (minima) attraverso l'ausilio di uno sfigmomanometro digitale. Il modello adoperato durante l'esperimento è il LOGIKODIGIT della Hangzhou Sejoy Electronics & Instruments Co, distribuito in Italia da Moretti S.p.A.

Tale scelta è stata compiuta a seguito di alcuni valori non coerenti forniti dal CNAP stesso. In questo modo è stato, quindi, possibile confrontare il segnale rilevato dal CNAP con quello fornito dallo sfigmomanometro e valutare l'eventuale necessità di una ricalibrazione del primo strumento.

6. Software

Per l'immediato salvataggio dei segnali acquisiti durante l'esperimento si è utilizzato il programma Spike2 nella versione 9.04b. Si tratta di un software multicanale per l'analisi e l'acquisizione di dati, sviluppato dal CED e largamente impiegato in differenti ambiti, come, ad esempio, l'elettrofisiologia, la neurofisiologia e la farmacologia.

Ottenuti i file Spike con le forme d'onda dei segnali rilevati nelle 4 fasi sperimentali, per poter avviare l'elaborazione, si sono importati i dati su Matlab. È su questo software che sono state condotte tutte le analisi di seguito presentate e attraverso le quali è stato possibile giungere a delle conclusioni per lo studio condotto.

3.4 Segnali misurati

I segnali misurati dagli strumenti introdotti nella sezione 3.3 e successivamente elaborati sono:

- **Pressione sanguigna arteriosa (*ABP*):** misurata dal CNAP in mmHg. Dal momento che lo strumento fornisce un solo valore di questa, si tratta della pressione sanguigna media, legata alla sistolica (*SBP*) e alla diastolica (*DBP*) attraverso la formula [45]:

$$ABP = \frac{1}{3}SBP + \frac{2}{3}DBP \quad (3.1)$$

Per un individuo giovane e sano si assesta sui $70 - 100 \text{ mmHg}$.

- **Gittata cardiaca (*CO*):** misurata dal CNAP in L/min. É il prodotto dello stroke volume per la frequenza cardiaca e descrive la quantità di sangue eiettata dal cuore al minuto. Per un individuo giovane e sano si assesta sui $5/6 \text{ L/min}$.
- **Frequenza cardiaca (*HR*):** misurata dal CNAP in bpm. É la misura dei battiti cardiaci al minuto. Per un individuo giovane e sano si assesta su 75 bpm .
- **Velocità del flusso sanguigno dell'arteria cerebrale media (*MCA*):** misurata dal doppler transcranico in cm/s. L'arteria cerebrale media nasce dalla carotide interna, irrorando molteplici parti della corteccia cerebrale laterale e in essa vi scorre il 21% del flusso sanguigno cerebrale [19, 69].
- **Velocità del flusso dell'arteria cerebrale posteriore (*PCA*):** misurata dal doppler transcranico in cm/s. L'arteria cerebrale posteriore è la parte terminale dell'arteria basilare, irrorando i lobi occipitali e quelli temporali posteromediali e in essa vi scorre l'8% del flusso sanguigno cerebrale [19, 69].
- **Emoglobina deossigenata (*HHb*):** misurata dalla NIRS [-]. É indice della quantità di emoglobina senza ossigeno presente nel tessuto in esame.
- **Emoglobina ossigenata (*O2Hb*):** misurata dalla NIRS [-]. É indice della quantità di emoglobina ossigenata presente nel tessuto in esame. Insieme ad *HHb* fornisce informazioni rilevanti in relazione al supplemento di sangue e al trasporto di ossigeno [26].

- **Total hemoglobin index (*THI*):** misurato dalla NIRS [-].
É un indice dell'emoglobina totale presente nel tessuto in esame [26].
- **Tissue oxygenation index (*TOI*):** misurato dalla NIRS [-].
É il rapporto tra l'emoglobina ossigenata e quella totale di un tessuto, esprimibile come:

$$TOI = \frac{O2Hb}{O2Hb + HHb} \cdot 100 \quad (3.2)$$

Il suo valore, misurato a livello cerebrale, fornisce una misura dell'ossigenazione del tessuto cerebrale intracranico con un grado di sensibilità maggiore rispetto all'analogo dato fornito dallo studio delle variazioni del flusso nella *MCA* [2].

Tutti i segnali sopra elencati sono stati scelti con lo scopo di poter ricavare informazioni sia a livello cardiaco, grazie all' *ABP*, al *CO* e all'*SV*, ma anche a livello cerebrale con la *MCA*, la *PCA*, il *TOI₂*, il *THI₂*, l'*HHb₂* e l'*O2Hb₂*.

A questi si aggiungono, inoltre, i 4 segnali NIRS rilevati dal sensore posto sull'avambraccio dei soggetti, ovvero il *TOI*, il *THI*, l'*HHb* e l'*O2Hb*.

3.5 Soggetti

La tabella 3.1 riporta le principali caratteristiche fisiche dei volontari che hanno preso parte allo studio.

Soggetto	Sesso	Età	Peso [kg]	Altezza [cm]	BMI [$\frac{kg}{m^2}$]	BSA [m^2]
F1	F	24	62	173	20.72	1.76
F2	F	24	57	160	22.27	1.60
F3	F	24	40	167	14.34	1.42
F4	F	23	50	170	17.30	1.58
F5	F	26	58	163	21.83	1.64
F6	F	24	67	170	23.18	1.80
F7	F	29	65	170	22.49	1.77
F8	F	24	60	180	18.52	1.79
F9	F	26	90	168	31.89	2.02
F10	F	20	60	165	22.04	1.68
F11	F	23	52	162	19.81	1.56
F12	F	28	70	165	25.71	1.79
F13	F	24	45	156	18.49	1.42
F14	F	22	66	169	23.11	1.78
F15	F	21	60	165	22.04	1.68
M1	M	23	74	183	22.10	1.98
M2	M	26	85	174	28.08	2.02
M3	M	23	87	178	27.46	2.07
M4	M	21	80	183	23.89	2.04
M5	M	26	67	175	21.88	1.83
M6	M	23	65	174	21.47	1.80
M7	M	26	71	170	24.57	1.84
M8	M	25	73	183	21.80	1.96
M9	M	19	92	180	28.40	2.14
M10	M	26	75	175	24.49	1.92
M11	M	21	63	175	20.57	1.78
M12	M	25	72	180	22.22	1.93
M13	M	23	70	174	23.12	1.86
M14	M	26	75	180	23.15	1.96
M15	M	25	75	180	23.15	1.96

Tabella 3.1: Caratteristiche fisiche dei soggetti coinvolti nell'esperimento

Per completezza, le ultime due colonne mostrano, rispettivamente, i valori del *Body Mass Index* e del *Body Surface Area*, calcolati con le seguenti formule:

$$BMI = \frac{Peso [kg]}{Altezza^2 [m^2]} \quad (3.3)$$

$$BSA = 0.2047(Altezza [m])^{0.725}(Peso [kg])^{0.425} \quad (3.4)$$

I soggetti coinvolti nell'esperimento sono 30: 15 di sesso maschile e 15 di sesso femminile. Tale suddivisione è stata stabilita a priori per avere un egual numero di maschi e femmine e poter, così, effettuare confronti tra i due sessi. Sono, inoltre, tutti giovani di età compresa tra i 20 e i 30 anni ed in salute. Tra di loro, 11 sono fumatori.

Osservando tutti i dati riassunti nella tabella 3.1, si nota, inoltre, come i soggetti presentino caratteristiche fisiche differenti, in termini di peso, altezza, BMI e BSA. Questo aspetto è legato al fatto che tutti i volontari sono stati selezionati senza un preciso criterio in merito a questi parametri.

Pertanto, tra i fattori di possibile influenza sulla risposta all'LBNP e strettamente legati ai soggetti, presentati nella sezione 2.3, l'unica variabile tenuta in considerazione nell'esperimento in esame è quella sessuale.

In conclusione, per poter fornire una visione più generalizzata, in tabella 3.2 sono riportati i valori medi e le deviazioni standard delle caratteristiche fisiche di tutti i soggetti e, oltre a ciò, per il solo gruppo dei soggetti maschili e di quelli femminili.

Gruppo	Misura	Età	Peso [kg]	Altezza [cm]	BMI [$\frac{kg}{m^2}$]	BSA [m^2]
Tutti	Media	24	67.53	172.23	22.67	1.81
	Deviazione standard	2.27	12.43	7.31	3.44	0.18
Maschi	Media	23.87	74.93	177.60	23.76	1.94
	Deviazione standard	2.23	8.11	4.03	2.45	0.10
Femmine	Media	24.13	60.13	166.87	21.58	1.69
	Deviazione standard	2.39	11.70	5.73	4.00	0.16

Tabella 3.2: Medie delle caratteristiche fisiche dei soggetti

Capitolo 4

Risultati

4.1 Prima elaborazione dei segnali misurati

L'elaborazione dei segnali è partita da una prima analisi eseguita sui singoli soggetti.

Una volta estratti da Spike e trasferiti su Matlab, si è, innanzitutto, voluto osservare gli andamenti di tutti i parametri registrati durante l'intero esperimento. A titolo di esempio, considerando il soggetto F2, primo ad essere stato analizzato, la figura 4.1 mostra l'andamento della frequenza cardiaca.

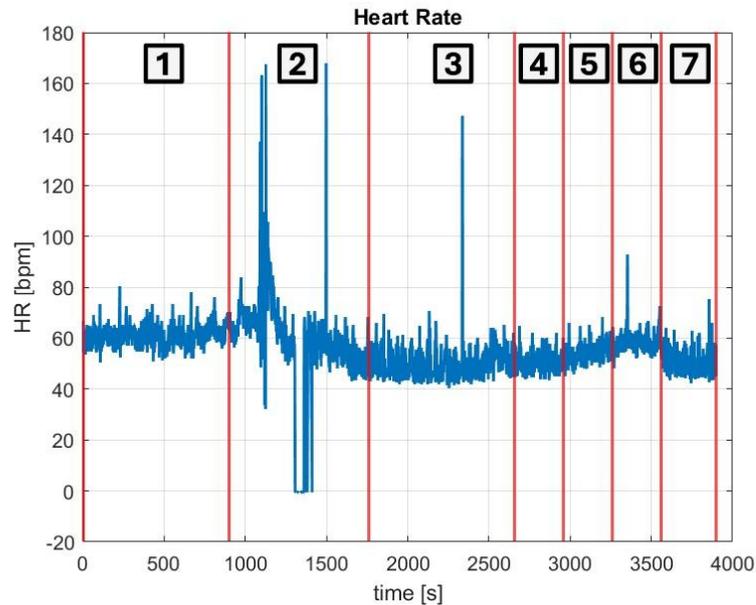


Figura 4.1: HR del soggetto F2 durante l'intero esperimento

Seguendo il protocollo sperimentale presentato nella sezione 3.2 e sulla base, anche, degli ostacoli riscontrati durante l'esecuzione, le fasi finali dell'esperimento sono:

1. Baseline - 15 minuti;
2. Ricalibrazione degli strumenti a seguito del passaggio da seduto a supino;
3. Supino -6° - 15 minuti;
4. LBNP: -20 mmHg - 5 minuti;
5. LBNP: -30 mmHg - 5 minuti;
6. LBNP: -40 mmHg - 5 minuti;
7. Riposo finale - 5 minuti.

Rispetto al protocollo stabilito a priori, si è aggiunta una fase, ovvero quella di ricalibrazione degli strumenti a seguito del cambio di posizione dei soggetti, tuttavia è bene notare che questa non verrà considerata in nessuna delle successive analisi. Infatti, come osservabile anche dal grafico di HR , in questo intervallo di tempo si hanno delle oscillazioni anomale del segnale, che raggiunge addirittura il valore nullo. A completamento di questa prima osservazione, la figura 4.2 riporta l'andamento di tutti i segnali.

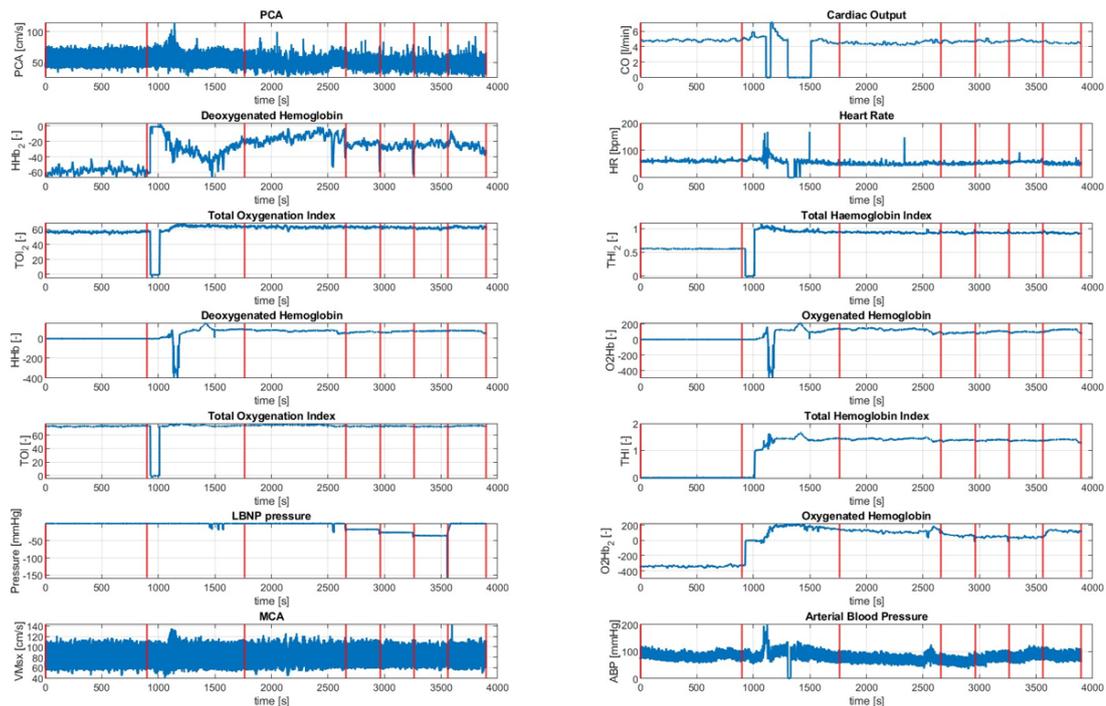


Figura 4.2: Segnali completi del soggetto F2 durante l'intero esperimento

Dunque, dopo aver salvato i segnali di tutti i soggetti su Matlab, è stato necessario selezionare la finestra temporale di osservazione di questi. Inizialmente si sono scelte 4 finestre di osservazione, rispettivamente della durata di 1 minuto, 2 minuti, 3 minuti e 4 minuti, partendo sempre dalla fine di ciascuna fase. Per ognuna sono state, poi, calcolate le medie e le deviazioni standard dei segnali e, infine, a seguito di un'analisi di sensitività, è stata selezionata la *finestra temporale di 2 minuti* dalla fine di ciascuna fase. Questa risulta, infatti, il miglior compromesso tra i 4 intervalli di tempo iniziali.

A seguito di tale scelta, considerando sempre i segnali a due minuti dalla fine di ciascuna fase, sono stati calcolati i valori medi e le deviazioni standard per tutti i soggetti coinvolti nell'esperimento, osservabili nelle tabelle delle appendici A e B. Da questo primo calcolo è stato possibile osservare, sin da subito, i comportamenti anomali dei 4 segnali NIRS relativi all'emoglobina ossigenata (O_2Hb) e deossigenata (HHb) di fronte e avambraccio. In particolare, è emerso che i suddetti segnali presentano delle forti variazioni di valore da una fase all'altra, per uno stesso soggetto. Sono numerosi, infatti, i casi in cui i valori medi passano da negativi a positivi, e viceversa, tra due fasi consecutive, con degli scostamenti importanti da un risultato all'altro. In aggiunta, si sono registrati comportamenti molto diversi anche tra gli individui coinvolti.

Pertanto, a seguito di queste osservazioni, HHb , HHb_2 , O_2Hb e O_2Hb_2 sono stati scartati e non saranno presenti nelle analisi descritte nelle sezioni a seguire.

La dimostrazione di quanto asserito è riscontrabile nelle tabelle dell'appendice A, dove si trovano i valori medi di tutti i soggetti per ogni fase.

Inoltre, a titolo di esempio, nelle quattro figure sotto riportate, vengono mostrati gli andamenti di O_2Hb_2 per i soggetti F5, F14, M1 ed M4. Da queste ultime, si osservano le nette differenze nel comportamento dello stesso segnale per i 4 soggetti selezionati. Infatti, il soggetto M1 (fig. 4.5) presenta valori compresi in un ampio range positivo che va, all'incirca, da 100 a 600, al contrario, il soggetto F5 (fig. 4.3) si assesta per la maggior parte dell'esperimento su valori negativi, con picchi che arrivano fino ad un intorno di -400. Per il soggetto F14 (fig. 4.4) si osserva, invece, un comportamento del segnale marcatamente oscillatorio, con passaggi da valori positivi a negativi, perfino tra fasi consecutive. Analoga osservazione può essere fatta per il soggetto M4 (fig. 4.6).

In ultima analisi, la scelta di questi 4 soggetti è stata casuale, ma con l'intenzione di mostrare due grafici per ciascun sesso. Lo scopo di tale decisione è quello di evidenziare che le differenze individuate in questi 4 segnali NIRS sono presenti sia nei soggetti maschili che in quelli femminili e che, dunque, la variabile sessuale non ha alcun effetto.

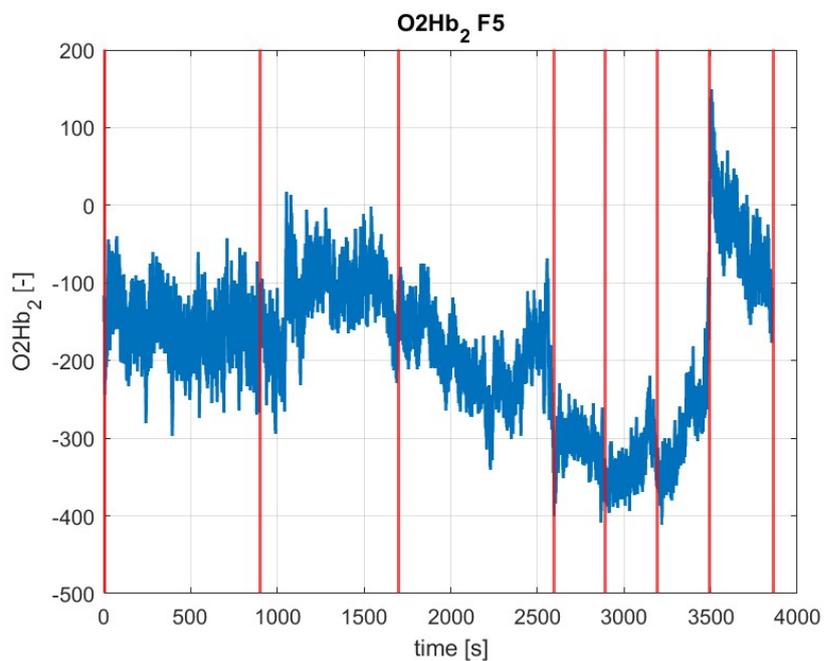


Figura 4.3: Andamento O_2Hb_2 per tutto l'esperimento del soggetto F5

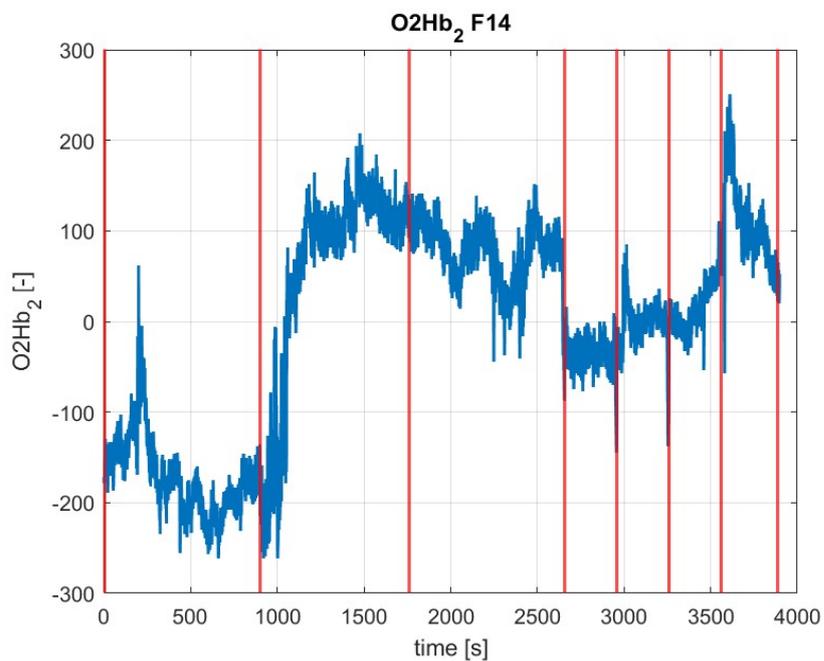


Figura 4.4: Andamento O_2Hb_2 per tutto l'esperimento del soggetto F14

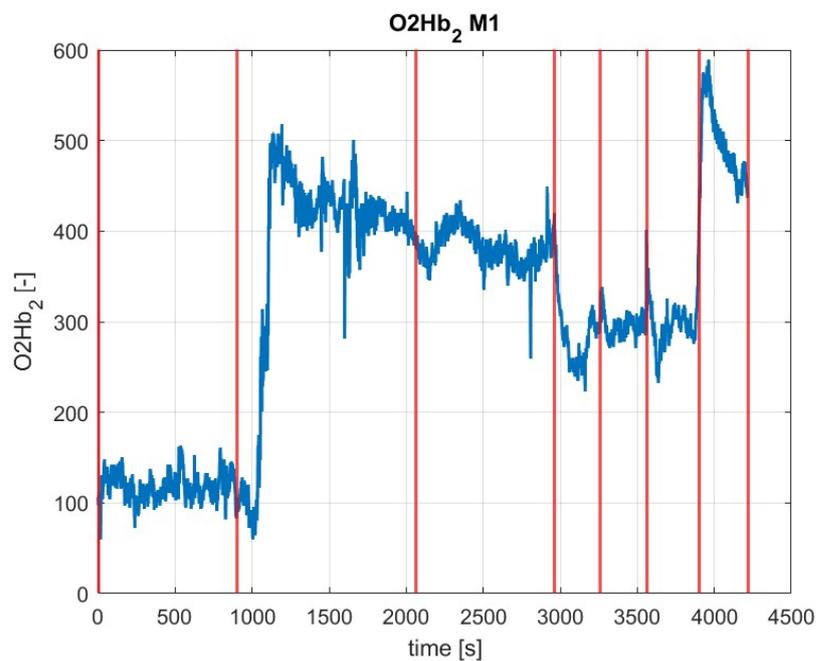


Figura 4.5: Andamento O_2Hb_2 per tutto l'esperienza del soggetto M1

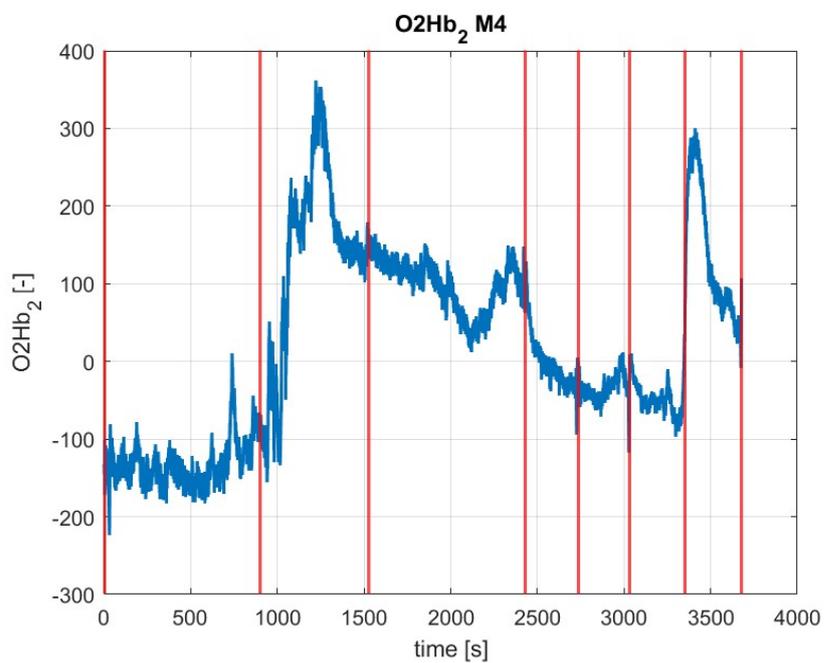


Figura 4.6: Andamento O_2Hb_2 per tutto l'esperienza del soggetto M4

4.2 Regressioni lineari dei valori medi dei segnali dei singoli soggetti

Una volta ottenuti i valori medi e le deviazioni standard di ciascun segnale, in ogni fase e per tutti i singoli soggetti coinvolti, si è partiti con lo studio dei trend delle medie. L'obiettivo di tale analisi è quello di verificare la significatività dei suddetti trend attraverso delle regressioni lineari univariate. Queste ultime sono state calcolate, per ciascun soggetto e segnale, considerando come variabile indipendente la pressione dell'LBNP, mentre le medie, calcolate sempre a due minuti dalla fine delle fasi, rappresentano la variabile dipendente. L'equazione delle rette che si ricavano, invece, è:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 \quad (4.1)$$

dove x_1 rappresenta la variabile indipendente, in questo caso la pressione dell'LBNP, pari a 0 mmHg per la fase supina e rispettivamente a -20 mmHg, -30 mmHg e -40 mmHg per le successive tre, β_0 il termine noto e β_1 il coefficiente angolare [50]. È bene precisare che tale elaborazione è stata fatta prendendo in considerazione solamente le fasi comprese tra supino -6° e la fine della sessione di LBNP a -40 mmHg. Lo scopo di questa scelta è quello di potersi concentrare esclusivamente sul comportamento dei segnali con il soggetto reclinato, analogo 0g, prima e durante l'applicazione della macchina.

Infine, tra i risultati ottenuti dalla regressione, riportati per tutti i soggetti in appendice C, si è posta particolare attenzione sui coefficienti angolari (β_1) e sui pvalue. I primi indicano se il trend è crescente o decrescente durante le fasi sperimentali selezionate, i secondi specificano, con il loro valore, la presenza di una relazione significativa della variabile dipendente con quella indipendente. In particolare, per quanto concerne quest'ultimo punto, la significatività esiste solo qualora la regressione restituisca un *pvalue* ≤ 0.1 .

La figura 4.7 mostra due grafici: quello in blu rappresenta l'andamento dei valori medi e le deviazioni standard del soggetto F2 nelle 4 fasi selezionate, la retta arancione, invece, è il risultato della regressione univariata secondo l'equazione 4.1. I risultati dell'esempio mostrato riportano un coefficiente angolare positivo, indice di un trend crescente della frequenza cardiaca di F2, e un *pvalue* < 0.1 , rappresentativo di una dipendenza significativa tra valori medi di *HR* e pressione dell'LBNP. Tuttavia, nonostante, in questo esempio, il trend sia emerso significativo, lo stesso risultato non è stato sempre raggiunto. A riguardo, la tabella 4.1 riporta il numero di soggetti che, per ogni segnale, ha superato il test con *pvalue* ≤ 0.1 , distinguendo i maschi dalle femmine.

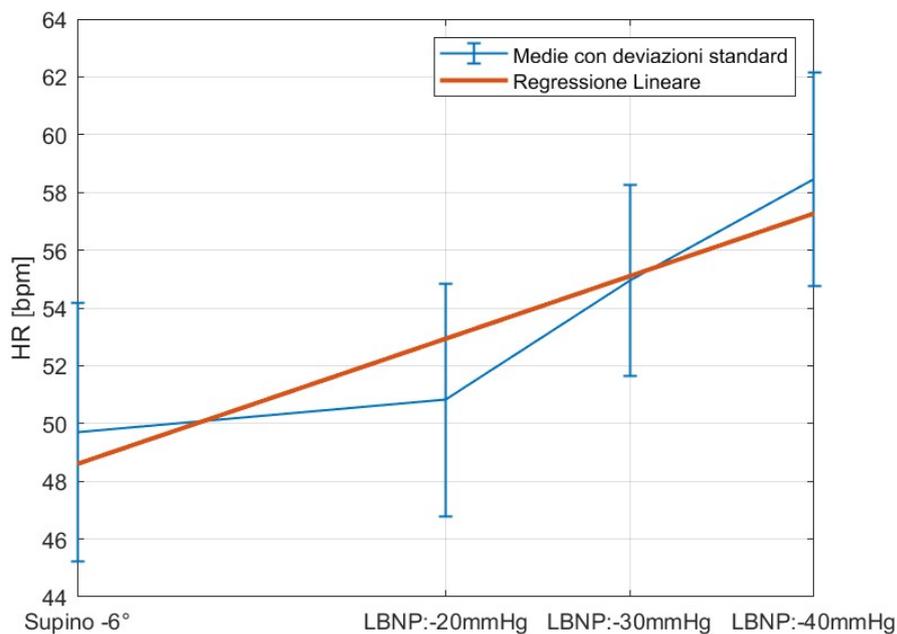


Figura 4.7: Andamento medie e retta di regressione di HR del soggetto F2

Segnale	Maschi	Femmine	Tutti
PCA	5	3	8
MCA	6	5	11
CO	5	2	7
HR	5	5	10
ABP	1	1	2
TOI ₂	7	6	13
TOI	8	6	14
THI ₂	3	6	9
THI	2	3	5

Tabella 4.1: Regressioni lineari con $pvalue \leq 0.1$

Per concludere, sulla base dei risultati ottenuti è possibile asserire che nessuno dei 9 segnali considerati presenta un trend significativo per almeno il 50 % dei soggetti.

4.2.1 Test statistico sui coefficienti angolari delle regressioni

A completamento dell'analisi sulle rette di regressione dei valori medi dei segnali dei singoli soggetti è stato eseguito un test statistico sui coefficienti angolari, considerando solamente i trend significativi, ovvero quando si è ottenuto un pvalue ≤ 0.1 .

L'obiettivo è quello di confrontare i coefficienti dei soggetti maschili con quelli femminili, per uno stesso segnale, alla ricerca di eventuali differenze significative. Per fare ciò, il test selezionato è quello non-parametrico di Wilcoxon-Mann-Whitney, adatto all'analisi di campioni indipendenti, quindi appartenenti a popolazioni diverse, esattamente come nel caso in esame.

I risultati del test, di seguito tabulati, hanno evidenziato una quasi totale assenza di differenze significative nei coefficienti angolari delle rette di regressione dei due sessi. Infatti, solamente *MCA* e *TOI* hanno superato il test, più precisamente, entrambi hanno riportato un pvalue < 0.05 .

Come ultima osservazione, nel test non rientra la *ABP*, perché solo un soggetto maschile e solo un soggetto femminile hanno presentato un trend significativo. Tale condizione non si presta al test statistico eseguito.

Segnale	pvalue
PCA	0.79
MCA	0.03
CO	0.38
HR	0.55
TOI ₂	0.23
TOI	0.01
THI ₂	0.26
THI	0.80

Tabella 4.2: pvalue del test statistico sui coefficienti angolari di maschi e femmine

4.3 Regressioni lineari dei segnali dei soggetti raggruppati

Le elaborazioni presentate a partire da questa sezione non considereranno più i soggetti singolarmente, ma raggruppati in 3 gruppi distinti: quello dei soggetti maschili, quello dei soggetti femminili e quello di tutti i soggetti riuniti.

In particolare, vengono qui descritti i risultati delle regressioni lineari univariate eseguite sui 3 gruppi sopracitati con un analogo procedimento a quello presentato nella precedente sezione 4.2.

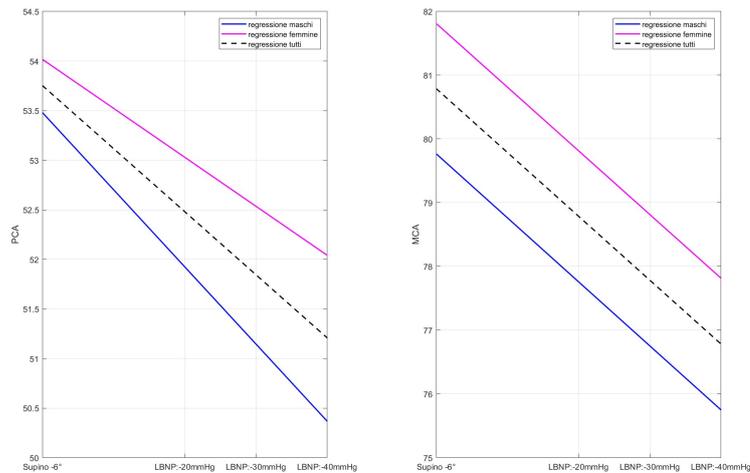


Figura 4.8: Rette di regressione di PCA e MCA dei 3 gruppi di soggetti

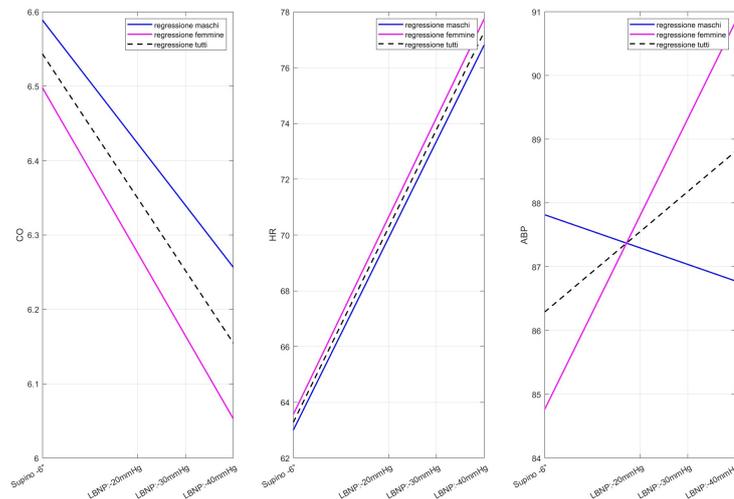


Figura 4.9: Rette di regressione di CO, HR e ABP dei 3 gruppi di soggetti

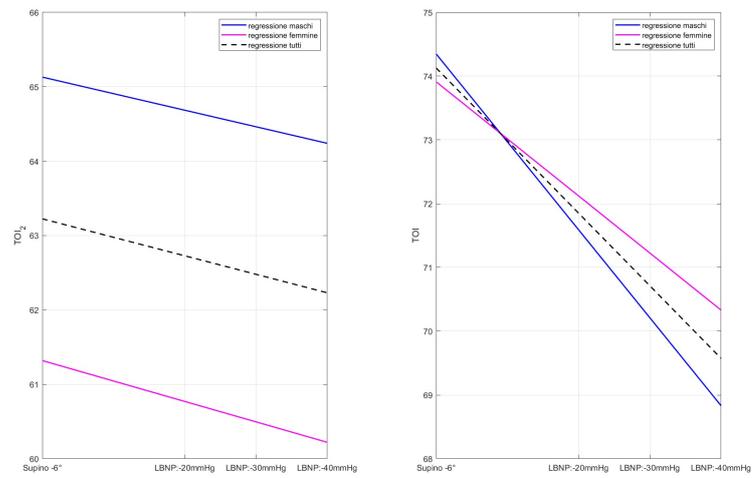


Figura 4.10: Rette di regressione di TOI_2 e TOI dei 3 gruppi di soggetti

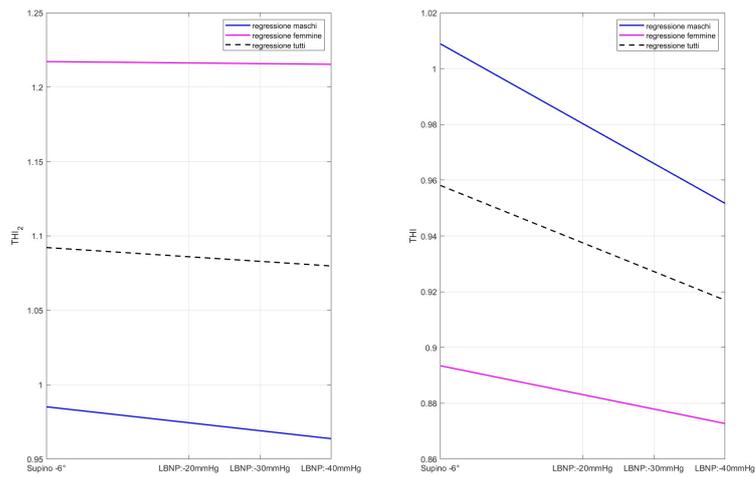


Figura 4.11: Rette di regressione di THI_2 e THI dei 3 gruppi di soggetti

A completamento dei grafici, sono di seguito tabulati i coefficienti angolari (β_1) delle tre regressioni, per ciascun segnale.

Segnale	$\beta_{1,male}$	$\beta_{1,fem}$	$\beta_{1,all}$
PCA	-0.077	-0.049	-0.064
MCA	-0.100	-0.100	-0.100
CO	-0.008	-0.011	-0.01
HR	0.345	0.355	0.350
ABP	-0.026	0.152	0.063
TOI ₂	-0.022	-0.027	-0.025
TOI	-0.138	-0.090	-0.114
THI ₂	-0.001	-5e-5	-0.0003
THI	-0.001	-0.001	-0.001

Tabella 4.3: coefficienti angolari delle regressioni lineari con soggetti raggruppati

In ultima analisi, la tabella 4.4 mostra i segnali che hanno superato il test con $pvalue \leq 0.1$. Per poter ulteriormente distinguere i segnali con i trend significativi più marcati, si indicano con il colore **rosso** i $pvalue \leq 0.1$, mentre i $pvalue \leq 0.05$ vengono scritti in **blu**.

Segnale	$pvalue_{male}$	$pvalue_{fem}$	$pvalue_{all}$
PCA	0.04	0.50	0.22
MCA	0.08	0.20	0.1
CO	0.04	0.41	0.26
HR	0.06	0.18	0.12
ABP	0.71	0.20	0.40
TOI ₂	0.03	0.04	0.03
TOI	0.09	0.12	0.1
THI ₂	0.13	0.95	0.42
THI	0.15	0.68	0.34

Tabella 4.4: pvalue delle regressioni lineari con soggetti raggruppati

I risultati mostrano nuovamente che il numero di trend significativi è piuttosto ridotto. A conferma di ciò, solamente TOI_2 presenta significatività in tutti e 3 i casi, mentre THI_2 , THI e ABP in nessuno.

Infine, è importante evidenziare il fatto che, globalmente, il gruppo dei maschi presenta più $pvalue \leq 0.1$, quindi più trend significativi rispetto a quello delle femmine.

4.3.1 Significatività delle coppie di rette di regressione

La regressione univariata permette di evidenziare la dipendenza dei valori medi dei segnali rispetto alla pressione dell'LBNP. Tuttavia, risulta importante valutare l'impatto di un altro fattore sui dati acquisiti: il sesso dei soggetti. A tal proposito, l'obiettivo della seguente analisi è, per ciascun segnale, valutare la presenza di differenze significative tra le pendenze delle rette di regressione dei soggetti maschili e femminili.

La richiesta può essere soddisfatta impostando una regressione multivariata, la cui procedura parte dalla definizione di una *indicator variable*, posta pari a 0 se il segnale è relativo ai soggetti maschili, 1 per quelli femminili. Tale variabile viene aggiunta, come nuova variabile indipendente, a quella già utilizzata in tutte le precedenti regressioni univariate: la pressione dell'LBNP, indicante la precisa fase dell'esperimento, considerando sempre quelle comprese tra supino -6° e LBNP a -40 mmHg. Successivamente, si costruisce una nuova regressione che vede come variabili indipendenti le due sopra citate e come variabile dipendente il vettore contenente i valori medi di maschi e femmine per ogni segnale, nelle fasi dell'esperimento selezionate.

Le rette di regressione così ottenute si presentano nella forma:

$$y = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_1x_2 \quad (4.2)$$

dove x_1 e x_2 sono le due variabili indipendenti, rispettivamente pressione e sesso, mentre i β rappresentano i coefficienti del polinomio [50].

Infine, si va a studiare la significatività attraverso i pvalue ottenuti per ogni coppia di rette. La regressione così costruita ne restituisce tre: il primo ($pvalue_1$) è associato alla significatività rispetto alla prima variabile indipendente, il secondo ($pvalue_2$) a quella nuova introdotta e il terzo ($pvalue_3$) al prodotto tra le due. Di questi, solamente gli ultimi due sono di rilevanza per le osservazioni inerenti al sesso dei soggetti. Nello specifico, valori ≤ 0.1 indicano che le rette di regressione dei soggetti maschili e femminili si differenziano in maniera significativa le une dalle altre.

I risultati dello studio sono presentati in tabella 4.5, con la usuale distinzione cromatica per evidenziare le differenze più marcate, ovvero i $pvalue \leq 0.05$.

Soffermandosi sui $pvalue_2$, dato più rilevante in quanto direttamente correlato alla variabile sessuale, si riscontra come per molti segnali non siano presenti differenze significative tra i due sessi. Il solo segnale a mostrare significatività tra le coppie di rette è il TOI_2 , unico, per altro, ad avere i trend significativi sia per il gruppo dei soggetti maschili che per quello dei soggetti femminili, come osservabile nella tabella 4.4. È questa la discriminante che rende i risultati qui ottenuti per il segnale TOI_2 gli unici rilevanti. Infatti, dalla tabella sottostante, emergono altri $pvalue \leq 0.05$, tuttavia sono associati ai trend non significativi di THI_2 e THI .

Segnale	pvalue ₂	pvalue ₃
PCA	0.77	0.67
MCA	0.28	0.99
CO	0.77	0.81
HR	0.92	0.96
ABP	0.32	0.15
TOI ₂	4e-5	0.51
TOI	0.79	0.43
THI ₂	0.0003	0.52
THI	0.03	0.51

Tabella 4.5: pvalue delle regressioni multivariate con soggetti raggruppati

In aggiunta ai pvalue sopra tabulati, le figure 4.12 e 4.13 riportano le rette di regressione di TOI_2 e TOI , evidenziando, anche graficamente, l'evidente distacco di queste nel primo segnale e, invece, la loro somiglianza nel il secondo.

In ultima analisi è bene notare che le rette riportate sono state ricavate con i valori ottenuti da quest'ultima analisi, in accordo con l'equazione 4.2. Di fatto, analoghi andamenti si troverebbero andando a rappresentare le rette attraverso l'equazione 4.1, con i dati ricavati dalle precedenti regressioni univariate per i due sessi.

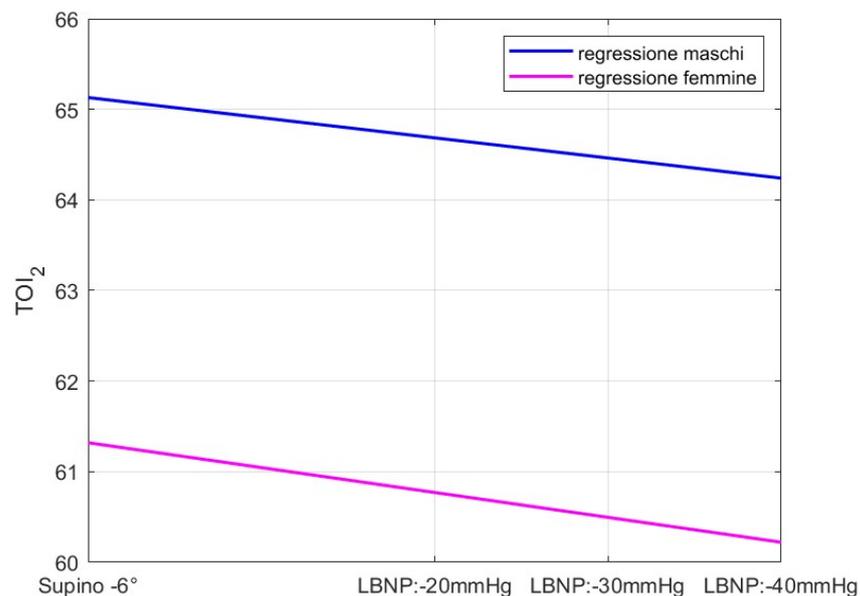


Figura 4.12: Coppia di rette di regressione per TOI_2

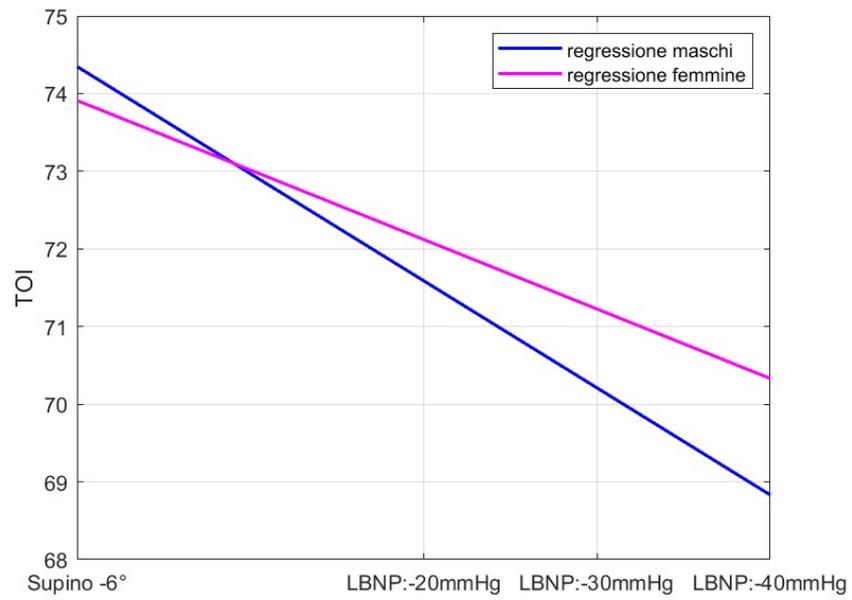


Figura 4.13: Coppia di rette di regressione per TOI

4.4 Analisi per il confronto tra i due sessi

La seguente sezione introduce una serie di studi mirati ad evidenziare gli effetti sul comportamento dei segnali della variabile sessuale.

I soggetti saranno sempre considerati come appartenenti a due gruppi diversi: quello dei maschi e quello delle femmine, tra loro opportunamente confrontati.

4.4.1 Test statistico sui valori medi dei soggetti maschili e femminili

Vengono di seguito mostrati i risultati del test statistico di Wilcoxon-Mann-Whitney per campioni indipendenti, eseguito per confrontare i valori medi dei soggetti maschili e femminili di ciascun segnale per ogni fase sperimentale. Anche in questo caso il superamento del test si ha con un $pvalue \leq 0.1$, indice della presenza di differenze significative nelle medie di maschi e femmine, per un determinato segnale e in una precisa fase.

L'unico segnale che ad aver superato il test statistico è il Total Hemoglobin Index (*THI*), relativo al canale posto sull'avambraccio dei soggetti, solamente durante la fase iniziale di baseline.

Per i restanti segnali, invece, il sesso risulta essere una variabile ininfluyente.

Quanto asserito si ritrova di seguito nella tabella 4.6, che riporta i valori dei $pvalue$ con la distinzione cromatica già adoperata in precedenza.

Come osservabile, ad eccezione del risultato in baseline del *THI*, tutti gli altri $pvalue$ non solo sono > 0.1 , ma risultano, per la maggior parte, molto prossimi all'unità. Il valore intero è raggiunto solo dalla pressione sanguigna arteriosa (*ABP*) in baseline ed è indice di una totale assenza di differenze significative tra i dati confrontati. Pertanto, più il $pvalue$ si avvicina all'unità e minore sarà lo scostamento nel comportamento di un dato segnale tra soggetti maschili e femminili.

Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
PCA	0.32	0.77	0.53	0.80	0.68	0.87
MCA	0.62	0.53	0.53	0.17	0.46	0.90
CO	0.80	0.88	0.27	0.66	0.82	0.77
HR	0.93	0.62	0.62	0.93	0.97	0.46
ABP	1	0.90	0.77	0.20	0.38	0.46
TOI ₂	0.15	0.84	0.84	0.68	0.59	0.62
TOI	0.74	0.97	0.68	0.74	0.55	0.56
THI ₂	0.44	0.44	0.64	0.55	0.50	0.30
THI	0.05	0.23	0.24	0.40	0.76	0.31

Tabella 4.6: $pvalue$ del test statistico sulle medie dei soggetti maschili e femminili

A completamento dello studio, viene di seguito presentata la figura 4.14, che mostra i valori medi di *THI* dei singoli soggetti durante ogni fase.

In aggiunta, l'appendice D riporta gli analoghi grafici per i restanti segnali, che non hanno mostrato differenze significative tra i due sessi in nessuna fase sperimentale.

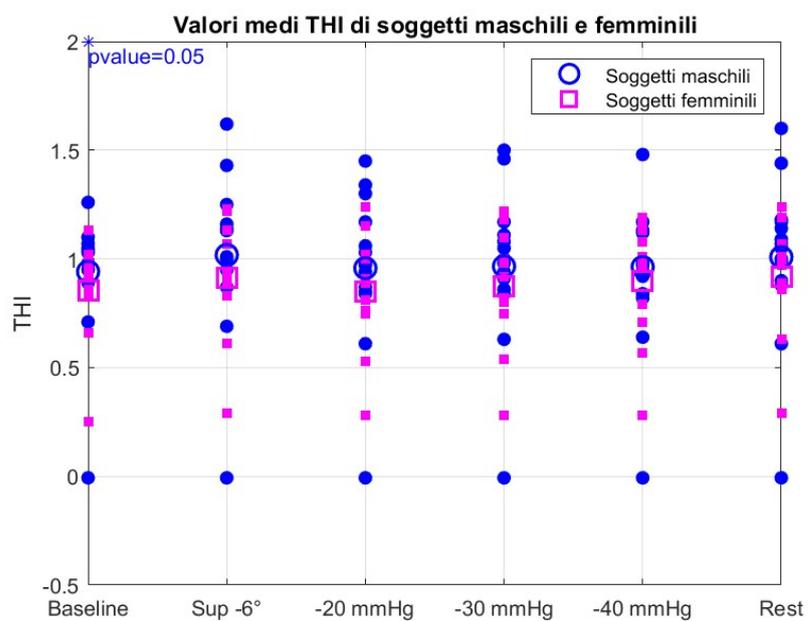


Figura 4.14: Valori medi di THI dei soggetti maschili e femminili

4.4.2 Test statistico con le differenze percentuali dei valori medi

Analizzati i valori medi si è, poi, passati alle differenze percentuali dei segnali. La formula adoperata per il loro calcolo è:

$$\Delta_{\%} = \frac{x_f - x_i}{x_i} \cdot 100 \quad (4.3)$$

dove x_f è la media del segnale nelle varie fasi, dal baseline al rest finale, mentre x_i è il valore iniziale. Quest'ultimo rimane fisso e pari al valor medio in baseline.

Una volta calcolate tutte le $\Delta_{\%}$, per ogni segnale e in ciascuna fase, è stato nuovamente effettuato un test statistico di Wilcoxon-Mann-Whitney per rilevare, attraverso i pvalue, la presenza di differenze significative tra il gruppo dei soggetti maschili e quello dei soggetti femminili.

I risultati ottenuti dalla suddetta analisi sono simili a quelli del test precedentemente esposti nella tabella 4.6, con la differenza che, in questo caso, nessun segnale supera il test.

Pertanto, sulla base di quanto ottenuto, è possibile concludere che, ancor di più in termini di differenze percentuali, il sesso non risulta essere una variabile di rilievo. Analogamente a quanto fatto per il precedente test, a seguire, è riportata la tabella 4.7 con i pvalue. Nuovamente si ritrovano numerosi valori vicini all'unità che, però, è raggiunta solamente da *ABP* e da *TOI* durante LBNP a -20 mmHg

Segnale	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg
PCA	0.21	0.97	0.46	0.97
MCA	0.87	0.48	0.17	0.80
CO	0.84	0.17	0.21	0.56
HR	0.84	0.12	0.21	0.74
ABP	0.90	1	0.48	0.68
TOI ₂	0.25	0.25	0.32	0.20
TOI	0.28	1	0.97	0.97
THI ₂	0.43	0.59	0.63	0.59
THI	0.83	0.68	0.74	0.43

Tabella 4.7: pvalue del test statistico sulle $\Delta_{\%}$ dei soggetti maschili e femminili

A completamento dell'analisi presentata, in appendice E sono riportate le figure che mostrano le differenze percentuali dei soggetti maschili e femminili per ciascun segnale, nelle 4 fasi sperimentali considerate.

4.5 Analisi per il confronto tra LBNP e baseline

Lo scopo della sezione è di presentare due differenti studi, atti a confrontare ed evidenziare le eventuali differenze o similitudini nel comportamento dei segnali durante la fase di baseline e durante l'intera sessione di LBNP.

Tale confronto è di interesse per poter valutare se l'applicazione del Lower Body Negative Pressure su un soggetto esposto alla microgravità, simulata, nel contesto dell'esperimento trattato, con un'inclinazione di -6° del lettino, possa riavvicinare quest'ultimo ad una condizione fisiologica più simile a quella caratteristica di un ambiente gravitazionale, come quello terrestre.

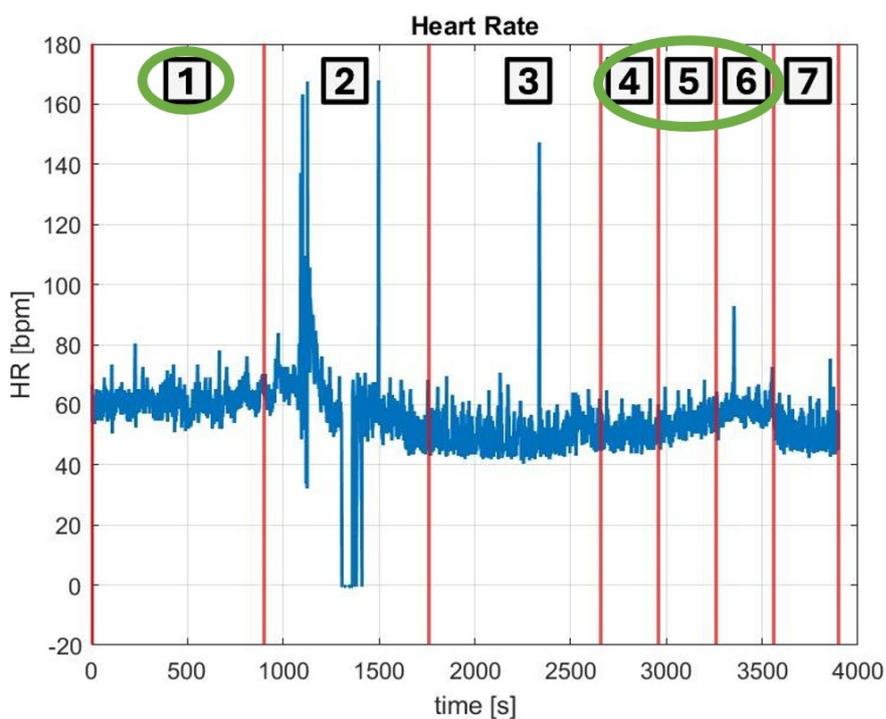


Figura 4.15: Fasi coinvolte negli studi

4.5.1 Differenze percentuali LBNP - Baseline

Nella tabella 4.8 si riportano i valori delle $\Delta\%$ dei vari segnali, per i 3 gruppi di soggetti, calcolate considerando come valore finale rispettivamente le medie a -20 mmHg, -30 mmHg e -40 mmHg e quelle in baseline come valore iniziale.

Pertanto, le fasi considerate non solo presentano LBNP sia acceso che spento, ma vedono anche il soggetto in due posizioni differenti: supino -6° e seduto.

Segnale	Fasi	$\Delta\%,_{male}$	$\Delta\%,_{female}$	$\Delta\%,_{all}$
PCA	Base~-20mmHg	-0.69	-2.52	-1.64
	Base~-30mmHg	-2.29	-8.28	-5.40
	Base~-40mmHg	-5.15	-9.25	-7.28
MCA	Base~-20mmHg	4.44	5.41	4.93
	Base~-30mmHg	0.76	3.48	2.14
	Base~-40mmHg	0.58	-0.55	0.01
CO	Base~-20mmHg	-7.82	-14.82	-11.34
	Base~-30mmHg	-8.66	-13.48	-11.08
	Base~-40mmHg	-8.94	-10.02	-9.48
HR	Base~-20mmHg	-6.11	-10.91	-8.54
	Base~-30mmHg	0.63	-2.52	-0.97
	Base~-40mmHg	10.00	10.51	10.26
ABP	Base~-20mmHg	8.02	6.75	7.38
	Base~-30mmHg	8.04	14.23	11.14
	Base~-40mmHg	10.97	14.32	12.65
TOI ₂	Base~-20mmHg	-2.86	0.70	-1.16
	Base~-30mmHg	-3.25	-0.25	-1.82
	Base~-40mmHg	-3.81	-0.63	-2.30
TOI	Base~-20mmHg	-4.61	-3.93	-4.27
	Base~-30mmHg	-4.92	-4.32	-4.65
	Base~-40mmHg	-5.28	-3.94	-4.61
THI ₂	Base~-20mmHg	7.42	41.80	22.70
	Base~-30mmHg	5.66	40.27	21.04
	Base~-40mmHg	5.20	44.50	22.66
THI	Base~-20mmHg	1.83	-0.75	0.75
	Base~-30mmHg	2.66	1.96	2.37
	Base~-40mmHg	2.20	4.64	3.22

Tabella 4.8: $\Delta\%$ per i tre gruppi tra baseline e LBNP

Dai dati tabulati, si nota che l'andamento decrescente delle $\Delta\%$ da -20 mmHg a -40 mmHg non è una caratteristica che si ritrova né in tutti i segnali né in tutti e tre i gruppi di soggetti. Tale andamento era ricercato in quanto indicativo di un progressivo avvicinamento, al crescere del modulo della pressione applicata, alla condizione 1G, rappresentata, nell'esperimento in esame, dai valori in baseline. In particolare, si osserva che l'unico segnale a presentare la decrescita delle differenze percentuali all'aumentare della pressione e il loro conseguente avvicinamento al baseline, per tutti e tre i gruppi di soggetti, è la velocità del flusso nell'arteria cerebrale media (*MCA*).

I restanti, invece, mostrano tutti uno o più andamenti crescenti, come ben osservabile in tutti e tre i casi dell'*ABP*, o nel *CO*, solamente per i soggetti maschili.

Non solo, ma alcuni segnali mostrano persino andamenti non monotoni. Per quest'ultimo caso, a titolo di esempio, si evidenziano i valori del *THI* per il gruppo dei soggetti maschili e del *THI₂* e del *TOI* per i due gruppi restanti.

Inoltre, dai dati tabulati è possibile effettuare un'altra interessante osservazione. Infatti, confrontando le $\Delta\%$ dei soggetti maschili e femminili, si nota come, per il secondo gruppo, i moduli di questi dati siano sempre più alti. Tale risultato potrebbe essere imputabile al fatto che le femmine mostrino una reazione più intensa alla macchina, pur non essendoci distinzioni marcate nel tipo di risposta al Lower Body Negative Pressure tra i due sessi.

Dunque, sulla base di quanto asserito, risulta corretto che le $\Delta\%$ dei soggetti femminili siano, per lo più, maggiori delle corrispettive maschili, ad indicare proprio il fatto che i loro parametri subiscano delle variazioni uguali ma più forti rispetto a quelle dell'altro sesso, durante la sessione con LBNP.

Come esempio, si pone l'attenzione sui moduli delle differenze percentuali di *THI₂*. Per concludere, è importante considerare che quest'ultimo fenomeno è già stato evidenziato in precedenti studi, citati nel capitolo 2 ed in particolare nelle sezioni 2.3 e 2.6.

4.5.2 Test statistico sulle medie tra baseline e LBNP

Per proseguire il confronto tra la fase di baseline e quella con il Lower Body Negative Pressure, sono stati eseguiti 3 test statistici per confrontare i valori medi dei segnali in baseline con quelli acquisiti a -20 mmHg, -30 mmHg e -40 mmHg.

Il test adoperato è quello di Wilcoxon per campioni dipendenti, scelto dal momento che, per questa analisi, i soggetti sono considerati come un unico insieme, senza distinzioni sessuali.

I risultati di questo studio sono di seguito tabulati, indicando, nuovamente, con il **rosso** qualora il test sia stato superato con un pvalue ≤ 0.1 , mentre con il **blu** il caso con pvalue ≤ 0.05 .

Segnale	Base~-20 mmHg	Base~-30 mmHg	Base~-40 mmHg
PCA	0.61	0.04	0.02
MCA	0.01	0.1	0.49
CO	0.001	0.001	0.01
HR	6e-5	0.37	4e-5
ABP	0.06	0.003	0.0005
TOI ₂	0.94	0.49	0.24
TOI	1e-5	4e-6	6e-6
THI ₂	0.30	0.32	0.31
THI	0.81	0.82	0.50

Tabella 4.9: pvalue dei test statistici per il confronto tra baseline e LBNP

Da quanto riportato dalla tabella 4.9, è possibile asserire che meno del 50 % dei segnali mostra differenze significative tra la fase di baseline e tutte le sottofasi con LBNP acceso. Più nello specifico, *CO*, *ABP* e *TOI* sono gli unici segnali a presentare dei pvalue < 0.1 per l'intera sessione di Lower Body Negative Pressure. In generale, è possibile concludere che la sessione di LBNP ha un maggiore impatto sui parametri cardiaci e cerebrovascolari, mentre è ridotto il suo effetto sull'ossigenazione, soprattutto a livello cerebrale.

4.6 Analisi per il confronto tra baseline, supino -6° e LBNP -40 mmHg

L'obiettivo dell'analisi di seguito presentata è quello di evidenziare come cambiano i segnali nel passaggio dalla fase di baseline a quella in supino -6° con LBNP spento ed, infine, alla sottofase con LBNP a -40 mmHg.

Attraverso la selezione delle prime due fasi si possono osservare le alterazioni fisiologiche che avvengono con il passaggio da un ambiente gravitazionale all'altro. Infatti, la fase di baseline è rappresentativa di un ambiente terrestre, che risente, quindi, dell'azione della gravità, mentre il posizionamento in supino, con una reclinazione di -6°, permette di ricreare una condizione di microgravità.

Aggiungendo, poi, la sottofase con LBNP a -40 mmHg è possibile comprendere quale sia l'effetto della macchina. Ciò che ci si attende da quest'ultima analisi è di osservare un riavvicinamento dei segnali al loro valore in baseline. Tale fenomeno andrebbe a rappresentare un'ulteriore conferma del possibile impiego del Lower Body Negative Pressure in μG , come contromisura per la limitazione delle alterazioni cardiovascolari indotte dal volo spaziale umano.

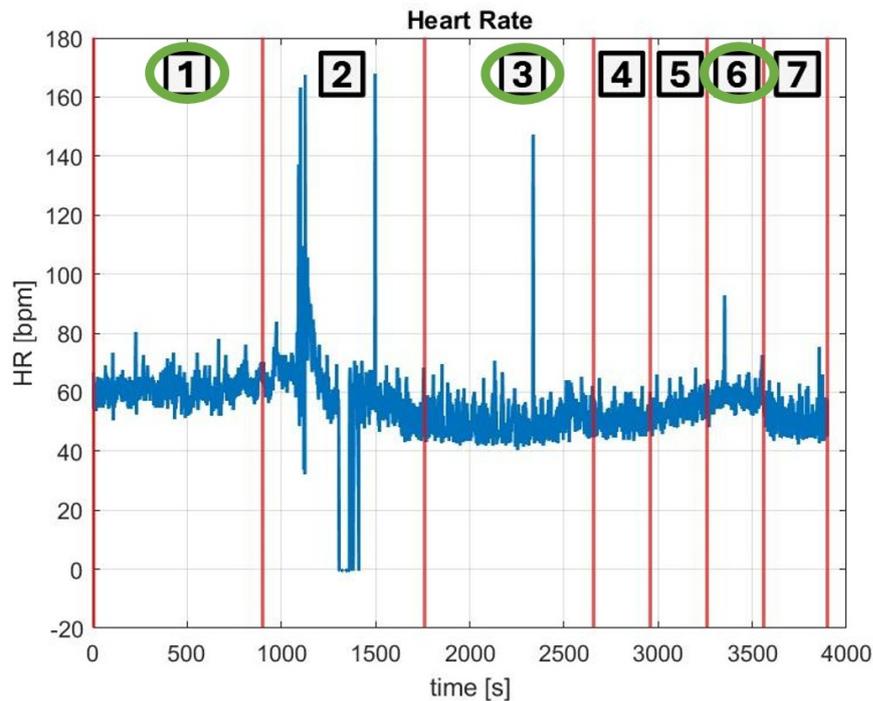


Figura 4.16: Fasi coinvolte negli studi

4.6.1 Test statistico sulle medie normalizzate tra baseline e supino -6°

In prima analisi è stato eseguito un test statistico di Wilcoxon per poter confrontare la fase di baseline con quella in supino -6°, andando così ad evidenziare la risposta cardiovascolare di breve termine alla microgravità, simulata con la seconda fase.

I dati considerati non sono direttamente i valori medi dei segnali, ma questi sono stati normalizzati rispetto al baseline. In tal modo risulta più immediato osservare anche di quanto i parametri si discostino da quelli iniziali che, naturalmente, saranno tutti pari a 1.

Tale test è stato, inoltre, condotto sia sui soggetti maschili, sia su quelli femminili che sul gruppo che li racchiude tutti.

I risultati del test presentato sono riportati in tabella 5.1 in termini di pvalue. La suddivisione cromatica risulta sempre la medesima: **rosso** per pvalue ≤ 0.1 , **blu** per pvalue ≤ 0.05 .

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
PCA	0.68	0.33	0.60
MCA	0.03	0.08	0.004
CO	0.1	0.45	0.1
HR	0.0002	0.001	6e-6
ABP	0.06	0.08	0.01
TOI ₂	0.68	0.19	0.53
TOI	0.19	0.28	0.11
THI ₂	0.80	0.20	0.25
THI	0.13	0.13	0.02

Tabella 4.10: pvalue del test statistico per il confronto tra baseline e supino -6°

Sulla base dei risultati del test statistico si nota come il cambiamento di posizione, rappresentativo del passaggio dall'ambiente terrestre a quello spaziale, produca delle variazioni di rilievo per alcuni parametri. In particolare, a livello cardiaco si rilevano differenze significative per tutti i segnali, ovvero *CO*, *HR* e *ABP*, mentre a livello cerebrale solamente *MCA* ha superato il test per tutti e tre i casi in esame. Invece, per ciò che concerne l'ossigenazione, rappresentata dai valori di *TOI* e *THI* dei due canali, la microgravità non sembra avere particolare effetto. Infatti, solamente il *THI* dell'avambraccio per il gruppo di tutti i soggetti supera il test. In conclusione, in relazione a quanto ottenuto, è possibile asserire che la frequenza cardiaca è il segnale che maggiormente risente nel passaggio da 1G a μG . Ciò è dimostrato dai valori numerici dei pvalue, tutti nettamente inferiori a 0.05.

4.6.2 Test statistico sulle medie normalizzate tra supino -6° e LBNP a -40 mmHg

Considerando sempre i soggetti suddivisi nei tre gruppi e i segnali normalizzati rispetto al baseline, si pongono, ora, a confronto la fase in supino a -6° , rappresentativa della permanenza nello spazio, e gli ultimi 5 minuti con LBNP a -40 mmHg. Lo scopo è quello di andare a valutare se e come variano i segnali con l'applicazione del macchinario. In questo caso, infatti, non si hanno variazioni a livello gravitazionale, dal momento che i soggetti rimangono nella medesima posizione.

L'evidenziazione di differenze nel comportamento dei segnali permette di comprendere come il Lower Body Negative Pressure influisca su un organismo esposto ad una condizione di assenza di peso.

Analogamente a quanto sopra descritto, l'analisi prevede un test di Wilcoxon i cui risultati sono riportati nella tabella 5.3.

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
PCA	0.003	0.02	0.0004
MCA	0.01	0.004	0.0003
CO	0.64	0.42	0.32
HR	6e-5	0.0002	2e-6
ABP	0.68	0.01	0.13
TOI ₂	0.02	0.25	0.03
TOI	0.0001	6e-5	2e-6
THI ₂	0.42	0.91	0.57
THI	0.01	0.52	0.02

Tabella 4.11: pvalue del test statistico per il confronto tra supino -6° e -40 mmHg

Rispetto al precedente test che poneva a confronto baseline e supino -6° , in questo caso il numero di differenze significative tra i segnali delle due fasi considerate è più elevato. Non solo, ma i pvalue sono tutti molto minori di 0.05.

Osservando la tabella, si nota che il Lower Body Negative Pressure non produce variazioni significative solamente per il comportamento della gittata cardiaca, CO , e del THI_2 .

Tutti i restanti segnali, invece, superano il test per almeno uno dei tre gruppi di soggetti analizzati. Tale risultato è indice che sia a livello cardiaco, sia a livello cerebrovascolare e sia a livello di ossigenazione, l'LBNP genera una risposta fisiologica differente da quella mostrata in microgravità.

4.6.3 Test statistico sulle medie normalizzate tra baseline e LBNP a -40 mmHg

A completamento dell'analisi, si è effettuato un ulteriore test statistico di Wilcoxon. I vettori qui confrontati sono quello contenente i segnali normalizzati in baseline e quello dei segnali acquisiti con LBNP a -40 mmHg. Considerando sempre di normalizzare rispetto ai valori in baseline, il vettore relativo a questa fase è composto da soli elementi unitari.

Da tale elaborazione è possibile comprendere quanto i parametri relativi ad un ambiente gravitazionale differiscano da quelli acquisiti in una condizione di μG simulata, ma con l'intervento del Lower Body Negative Pressure.

Questo studio è già stato effettuato sui valori medi assoluti per il gruppo di tutti i soggetti nella sottosezione 4.5.2 ed è stato qui esteso anche ai gruppi dei soggetti maschili e femminili considerando, però, i valori medi normalizzati.

La tabella 5.5 riporta i pvalue ottenuti da quest'ultimo test di Wilcoxon.

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
PCA	0.06	0.19	0.02
MCA	0.72	0.56	0.48
CO	0.05	0.14	0.01
HR	0.0002	0.01	3e-5
ABP	0.02	0.003	0.0003
TOI ₂	0.05	0.93	0.25
TOI	0.003	6e-5	8e-6
THI ₂	0.76	0.38	0.34
THI	0.94	0.37	0.53

Tabella 4.12: pvalue del test statistico per il confronto tra baseline e -40 mmHg

Successivamente, nonostante l'obiettivo dell'LBNP sia quello di riportare i valori il più possibile a quelli in baseline, ostacolando, in tal modo, le alterazioni provocate dalla microgravità, è naturale che le risposte fisiologiche, in queste due fasi considerate, non possano essere le stesse. Quanto asserito giustifica il motivo per cui il test mostri comunque un certo qual numero di differenze significative tra i segnali. Tuttavia è importante notare che, sebbene siano state rilevate differenze significative, queste sono inferiori in quantità rispetto a quelle del precedente confronto tra supino -6° e LBNP. Da ciò, si può concludere che il comportamento dei segnali durante la sessione di Lower Body Negative Pressure sia più affine a quello registrato con i soggetti seduti, in un assetto che vede l'azione del vettore gravità, rispetto alla condizione in cui si simula la microgravità.

4.6.4 Andamenti dei segnali nelle tre fasi considerate

Le figure sottostanti riportano gli andamenti dei valori medi, normalizzati rispetto al baseline, e le relative deviazioni standard dei segnali, per i tre gruppi di soggetti considerati.

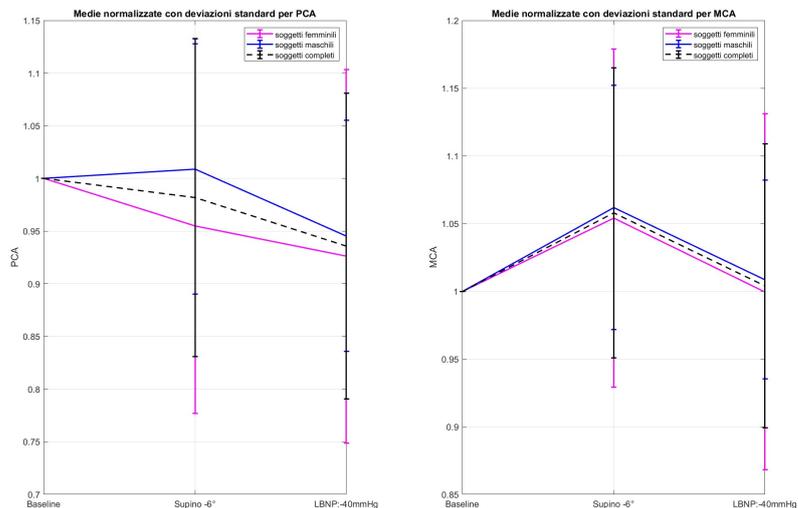


Figura 4.17: Andamenti medie normalizzate per PCA ed MCA

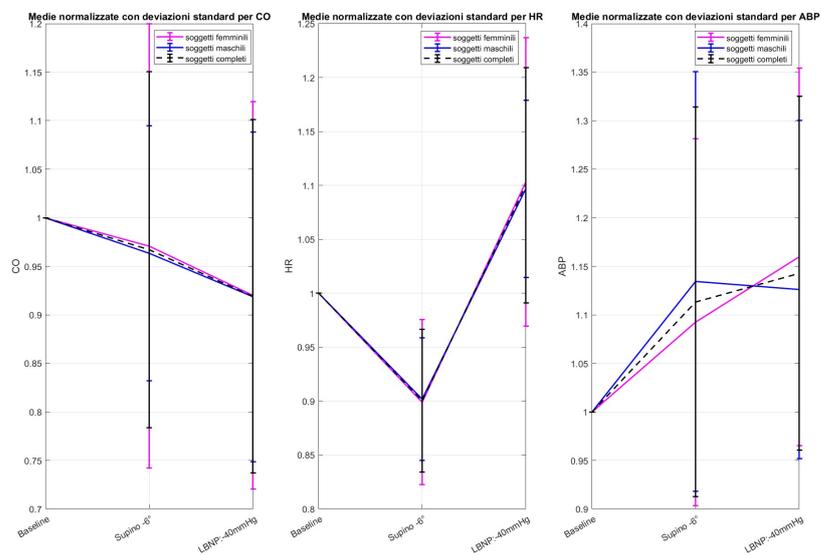


Figura 4.18: Andamenti medie normalizzate per CO, HR e ABP

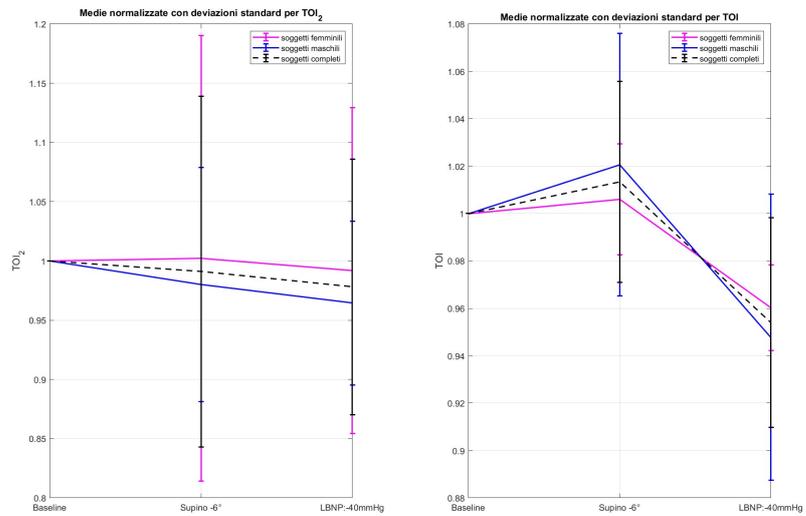


Figura 4.19: Andamenti medie normalizzate per TOI₂ e TOI

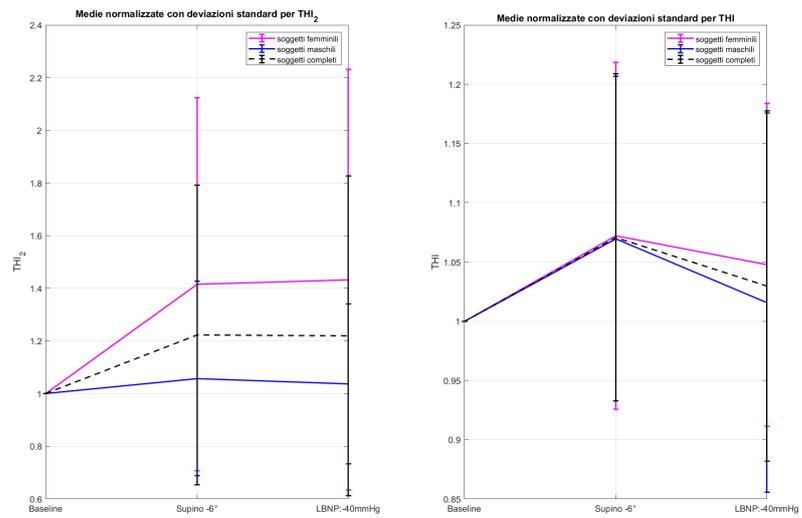


Figura 4.20: Andamenti medie normalizzate per THI₂ e THI

Osservando le curve sopra riportate, si nota come i segnali che più chiaramente mostrano l'andamento atteso siano la velocità del flusso nell'arteria cerebrale media (*MCA*) e il Total Hemoglobin Index dell'avambraccio (*THI*). Infatti, tali parametri subiscono un incremento durante la fase in supino -6°, quindi in una condizione di

μG simulata, per poi ritornare nell'intorno dell'unità attraverso l'applicazione di LBNP a -40 mmHg. Tutto ciò è ulteriormente confermato dal test di Wilcoxon per il confronto tra baseline e -40 mmHg, dal momento che i relativi pvalue sono > 0.1 . Un simile comportamento, seppur in maniera decisamente meno marcata, è riscontrabile nella curva di *ABP* per il gruppo dei soggetti maschili.

Ci sono, invece, segnali che vedono un'inversione nei loro andamenti. È il caso della frequenza cardiaca che tende a diminuire nel passaggio da seduto a supino -6° , per poi ricrescere durante LBNP. Nonostante questo fenomeno sia di interesse, la crescita di *HR* a -40 mmHg, comporta il raggiungimento di valori maggiori di quelli registrati in baseline. Analogo comportamento, seppur con andamento opposto, è presentato anche dal *TOI* e, a livello nettamente inferiore, dalla *PCA* per il solo gruppo dei soggetti maschili.

Si riscontrano, poi, segnali che non sembrano risentire dell'effetto del macchinario. Tale discorso vale per *TOI*₂, *THI*₂ che non presentano evidenti variazioni tra la fase supino -6° e LBNP a -40 mmHg.

Infine, come ben osservabile, ad esempio, nel grafico di *CO*, ci sono casi in cui non solo LBNP non riavvicina al baseline, ma tende ad incrementare l'alterazione generata durante la fase in supino -6° . Per quanto concerne quest'ultima osservazione, oltre alla gittata cardiaca, anche *ABP* e *PCA* mostrano il medesimo trend, escluso soltanto il gruppo dei soggetti maschili.

Dunque, per concludere, sebbene il numero di differenze significative tra baseline e LBNP a -40 mmHg sia risultato minore di quello tra supino -6° e LBNP a -40 mmHg, il riavvicinamento ai valori in baseline, tramite l'applicazione del macchinario, non è stato riscontrato in tutti i segnali acquisiti durante l'esperimento.

A completamento dello studio, in aggiunta ai tre test statistici e alle figure 4.17, 4.18, 4.19 e 4.20, si fa riferimento anche ai grafici che mostrano i valori medi normalizzati dei segnali di tutti i soggetti, solamente nelle tre fasi considerate, e riportati in appendice F.

4.7 Analisi della fase di riposo

In questa sezione ci si concentra sulla fase finale di riposo, confrontandola, sia attraverso valori assoluti che $\Delta\%$, con le fasi supino -6° e LBNP a -40 mmHg.

La prima fase è stata scelta perchè permette di valutare come cambiano i segnali prima e dopo l'applicazione del Lower Body Negative Pressure, considerando sempre il soggetto nella stessa posizione, ovvero reclinato di -6° .

La seconda, invece, consente un confronto diretto tra il momento con l'LBNP a massima pressione applicata e quello, immediatamente successivo, con la macchina spenta.

È bene notare che in ambedue i casi il soggetto rimane sempre nella stessa posizione supina a -6° , analogo terrestre della μG , ed è proprio per tale motivo che, come primo confronto, si è scelta la seconda fase sperimentale e non quella di baseline, dove viene assunta una postura seduta.

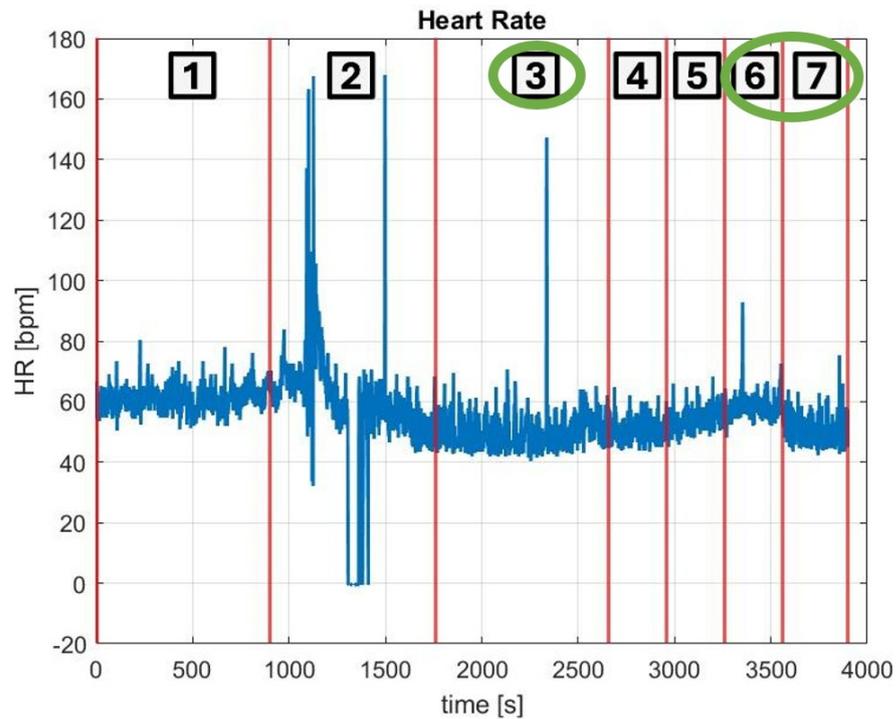


Figura 4.21: Fasi coinvolte negli studi

4.7.1 Test statistici sui valori medi di tutti i soggetti

Considerando le medie dei segnali nella fase di rest per tutti i soggetti, si effettuano due test statistici per confrontare questi valori con quelli registrati sia nella fase di supino -6° che nella fase con LBNP a -40 mmHg.

Dal momento che i vettori appartengono alla stessa popolazione, ovvero l'insieme di tutti i soggetti, il test adoperato è quello di Wilcoxon per campioni non indipendenti. Infatti, in questo caso, si vogliono indagare le variazioni tra fasi, indipendentemente dal sesso.

Inoltre, per quanto concerne le differenze durante la fase di rest tra le medie dei due gruppi di soggetti, si richiamano i risultati del test statistico di Mann-Whitney descritti nella sottosezione 4.4.1. Dai risultati ottenuti nella suddetta sezione, ciò che si può notare, in relazione al riposo finale, è che nessun segnale mostra differenze significative nei valori medi dei due sessi durante la fase sperimentale qui analizzata. La tabella 4.13 mostra i risultati del test di Wilcoxon, nuovamente si ha: **rosso** se $pvalue \leq 0.1$, **blu** se $pvalue \leq 0.05$.

Segnale	Rest $\sim -6^\circ$	Rest ~ -40 mmHg
PCA	0.60	0.001
MCA	0.35	0.001
CO	0.1	0.48
HR	0.0002	2e-6
ABP	0.02	0.20
TOI ₂	0.87	0.01
TOI	0.31	2e-6
THI ₂	0.81	0.18
THI	0.44	0.01

Tabella 4.13: pvalue dei test statistici sulle medie tra Rest $\sim -6^\circ$ e Rest ~ -40 mmHg

Analizzando i risultati riportati in tabella, è possibile asserire che la maggior parte dei valori medi subisce variazioni tra il riposo finale e la sottofase con LBNP a -40 mmHg. In particolare, il test statistico eseguito tra Rest e -40 mmHg è superato da tutti i parametri fatta eccezione per *CO*, *ABP* e *THI₂*.

Contrariamente, *HR* e *ABP* risultano essere gli unici due segnali a presentare differenze significative tra la fase supino -6° e il riposo finale.

Sulla base di questi risultati è possibile concludere che, se da un lato la risposta fisiologica cambia notevolmente tra LBNP spento e acceso, lo stesso non vale tra la fase precedente e quella successiva all'applicazione del macchinario, naturalmente considerando sempre il soggetto nella stessa posizione.

4.7.2 Test statistici sulle differenze percentuali di tutti i soggetti

Il procedimento qui seguito prevede, innanzitutto, il computo di nuove $\Delta\%$, diverse dalle precedenti in quanto, ora, il valore finale è la media del segnale in rest, mentre i valori iniziali sono rispettivamente la media in supino -6° e la media durante LBNP a -40 mmHg.

Una volta concluso il suddetto calcolo, considerando sempre i soggetti come un unico insieme, si effettua un test di Wilcoxon per campioni non indipendenti che confronti le $\Delta\%_{rest\sim sup}$ con le $\Delta\%_{rest\sim -40mmHg}$.

La tabella 4.14 racchiude l'esito di questa analisi, da cui si può riscontrare come il test venga superato da un elevato numero di segnali.

Tale risultato porta ad affermare che, viste le elevate differenze significative evidenziate, la variazione dei segnali tra supino e riposo finale sia differente da quella che si verifica nel passaggio da LBNP a -40 mmHg e il medesimo riposo.

Segnale	pvalue
PCA	0.0005
MCA	0.0004
CO	0.33
HR	2e-6
ABP	0.1
TOI ₂	0.03
TOI	2e-6
THI ₂	0.43
THI	0.02

Tabella 4.14: pvalue del test statistico tra $\Delta\%_{rest\sim sup}$ e $\Delta\%_{rest\sim -40mmHg}$

4.7.3 Test statistico sulle differenze percentuali dei soggetti maschili e femminili

Come ultima analisi relativa alla fase di riposo finale sono stati eseguiti due test statistici di Wilcoxon-Mann-Whitney per il confronto tra soggetti maschili e femminili.

I dati coinvolti sono le $\Delta_{\%,rest\sim sup}$, nel primo, e le $\Delta_{\%,rest\sim -40mmHg}$ nel secondo. Inoltre, dal momento che i soggetti sono trattati come appartenenti a due differenti popolazioni, si è abbandonato l'uso del test di Wilcoxon, adoperato in tutta questa sezione, a favore di quello adatto a trattare con campioni tra loro indipendenti.

Per quanto concerne i risultati, sia il test sulle $\Delta_{\%,rest\sim sup}$ che quello sulle $\Delta_{\%,rest\sim -40mmHg}$ sono stati superati solamente dall'*HR*.

Tale esito conferma il fatto che, per la maggior parte dei segnali, il sesso non risulti una variabile di impatto rilevante.

A completamento dell'analisi viene presentata la tabella 4.15, riportante i pvalue, ottenuti dal test statistico condotto.

In aggiunta, la figura 4.22 mostra le $\Delta_{\%,rest\sim sup}$ e le $\Delta_{\%,rest\sim -40mmHg}$ dell'*HR* di tutti i soggetti, distinguendo, attraverso colori differenti, i maschi dalle femmine.

Segnale	$\Delta_{\%,rest\sim sup}$	$\Delta_{\%,rest\sim -40mmHg}$
PCA	1	0.17
MCA	0.38	0.30
CO	0.41	0.59
HR	0.03	0.1
ABP	0.21	0.59
TOI ₂	0.68	0.46
TOI	0.48	0.16
THI ₂	0.43	0.33
THI	0.13	0.81

Tabella 4.15: pvalue dei test statistici sulle $\Delta_{\%}$ tra Rest $\sim -6^\circ$ e Rest ~ -40 mmHg dei soggetti maschili e femminili

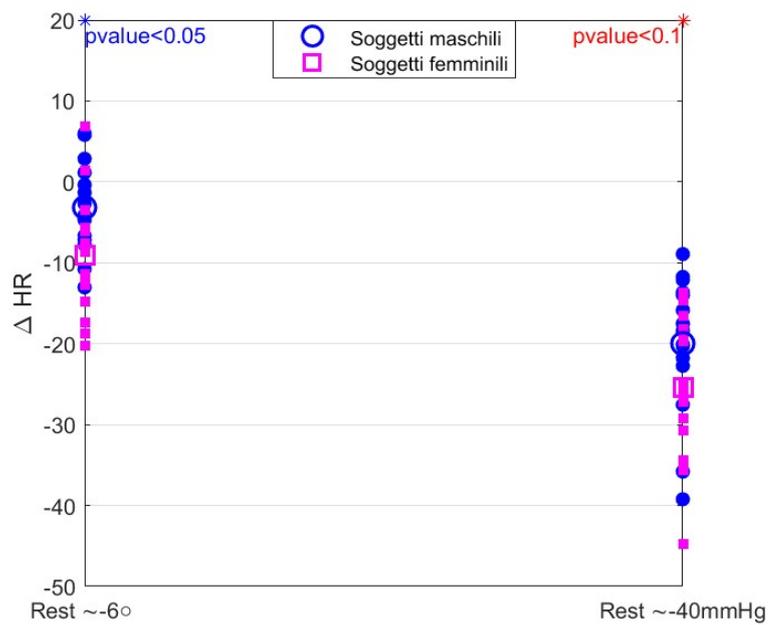


Figura 4.22: $\Delta\%_{,rest\sim sup}$ e $\Delta\%_{,rest\sim -40mmHg}$ di HR

4.8 Normalizzazione dei segnali

Dopo aver trattato i valori medi assoluti dei segnali registrati, è stato compiuto un processo di normalizzazione.

Tale operazione è stata fatta rispetto ai valori in baseline, ovvero quelli acquisiti durante la prima fase sperimentale con i soggetti in posizione seduta. A seguito di ciò, i vettori delle medie normalizzate hanno sempre 1 come primo elemento.

Per quanto concerne le analisi eseguite sui valori medi normalizzati, si sono effettuate le medesime elaborazioni descritte nelle sezioni precedenti. Fanno eccezione soltanto gli studi che hanno coinvolto le $\Delta\%$, ovvero quelli riportati nelle sottosezioni 4.4.2, 4.5.1, 4.7.2 e 4.7.3. Non sono, inoltre, presenti i test di sezione 4.6, dal momento che coinvolgono già le medie normalizzate rispetto al baseline.

Condotte, dunque, le suddette analisi, è emerso che i risultati ottenuti da ciascuna sono all'incirca analoghi a quelli ricavati per i valori medi assoluti. Più precisamente, cambiano i valori numerici, ad esempio dei pvalue, ma le differenze significative e gli andamenti dei trend restano, per la maggior parte dei casi, invariati.

A tal proposito, si riporta la tabella 4.16 con i coefficienti angolari delle rette e la 4.17 con i pvalue delle regressioni univariate eseguite sui valori medi normalizzati dei segnali, considerando sempre gli stessi 3 gruppi di soggetti.

A seguire, viene anche riportata la tabella 4.18 con i pvalue, ottenuti dai due test di Wilcoxon condotti sui segnali normalizzati. Analogamente a quanto descritto nella sottosezione 4.7.1, questi ultimi due test confrontano la fase di riposo con quella in supino a -6° , previa accensione del Lower Body Negative Pressure, e con i 5 minuti a -40 mmHg, conclusivi della sessione di applicazione della macchina.

Segnale	$\beta_{1,male}$	$\beta_{1,fem}$	$\beta_{1,all}$
PCA	-0.002	-0.001	-0.001
MCA	-0.001	-0.001	-0.001
CO	-0.001	-0.001	-0.001
HR	0.005	0.005	0.005
ABP	-0.0004	0.002	0.001
TOI ₂	-0.0004	-0.0003	-0.0003
TOI	-0.002	-0.001	-0.002
THI ₂	-0.001	0.0002	-0.0002
THI	-0.001	-0.001	-0.001

Tabella 4.16: β_1 regressioni lineari dei segnali normalizzati

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
PCA	0.05	0.48	0.20
MCA	0.06	0.20	0.08
CO	0.06	0.42	0.27
HR	0.07	0.17	0.12
ABP	0.66	0.19	0.39
TOI ₂	0.04	0.16	0.08
TOI	0.09	0.12	0.1
THI ₂	0.26	0.80	0.54
THI	0.17	0.61	0.35

Tabella 4.17: pvalue regressioni lineari dei segnali normalizzati

Segnale	Rest $\sim -6^\circ$	Rest ~ -40 mmHg
PCA	0.61	0.0004
MCA	0.35	0.001
CO	0.09	0.49
HR	0.0002	2e-6
ABP	0.02	0.18
TOI ₂	0.87	0.01
TOI	0.28	2e-6
THI ₂	0.83	0.27
THI	0.48	0.01

Tabella 4.18: pvalue dei test statistici sulle medie normalizzate tra Rest $\sim -6^\circ$ e Rest ~ -40 mmHg

A conferma di quanto sopra asserito, gli andamenti dei trend sono gli stessi e i risultati della seconda tabella coincidono, anche se non in modulo, con quelli della 4.4. Emergono solamente due eccezioni. La prima è insita nel segnale TOI_2 che, con la normalizzazione, non presenta più un trend significativo per tutti e tre i gruppi di soggetti, ma solamente per quello dei maschi e di tutti. In aggiunta, si riscontra una differenza anche nel coefficiente angolare del THI_2 del gruppo dei soggetti femminili che risulta positivo, in opposizione con il trend decrescente rilevato con i valori assoluti. In relazione a quest'ultimo aspetto è opportuno osservare che, sebbene i due β abbiano segno opposto, hanno entrambi un valore molto inferiore a 1.

La tabella 4.18, invece, presenta esattamente le medesime differenze significative della 4.13.

In aggiunta, la tabella 4.19 riporta i risultati del test statistico condotto sui segnali

normalizzati per il confronto tra baseline e l'intera sezione di LBNP. Tale elaborazione è analoga a quella della sottosezione 4.5.2 con la quale trova, nuovamente, perfetto riscontro.

Per concludere, nonostante le differenze insite nei valori dei pvalue, è possibile asserire che, a livello generale, i comportamenti dei valori medi normalizzati dei segnali rispecchiano quelli dei valori medi assoluti.

Segnale	Base~-20 mmHg	Base~-30 mmHg	Base~-40 mmHg
PCA	0.64	0.07	0.02
MCA	0.01	0.08	0.48
CO	0.003	0.002	0.01
HR	6e-5	0.34	3e-5
ABP	0.05	0.002	0.0003
TOI ₂	0.91	0.61	0.25
TOI	1e-5	4e-6	8e-6
THI ₂	0.39	0.41	0.34
THI	0.78	0.78	0.53

Tabella 4.19: pvalue dei test statistici per il confronto tra baseline e LBNP con segnali normalizzati

4.9 Andamenti dei segnali durante l'esperimento

La normalizzazione dei segnali analizzati ha reso più chiari gli andamenti dei valori medi di questi durante l'intera fase sperimentale.

I grafici sottostanti li riportano, insieme alle deviazioni standard, per i 3 gruppi di soggetti considerati. Naturalmente, essendo la normalizzazione stata compiuta rispetto ai valori in baseline, tutte le curve partono da 1.

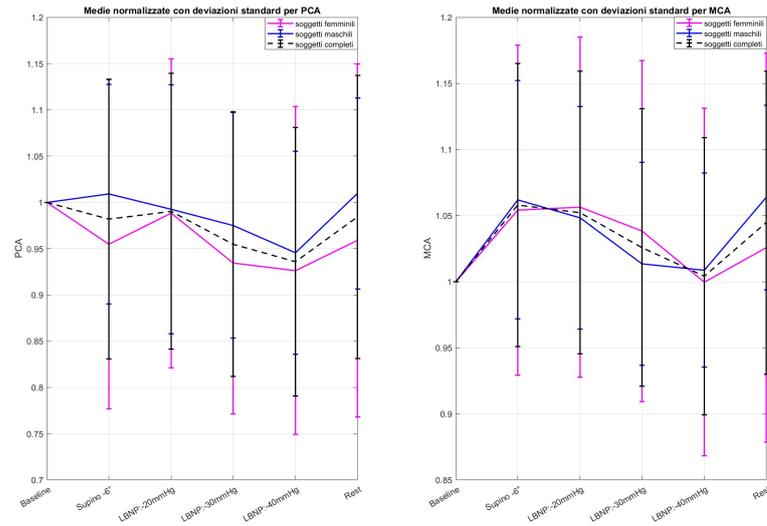


Figura 4.23: Andamenti medie normalizzate per PCA ed MCA

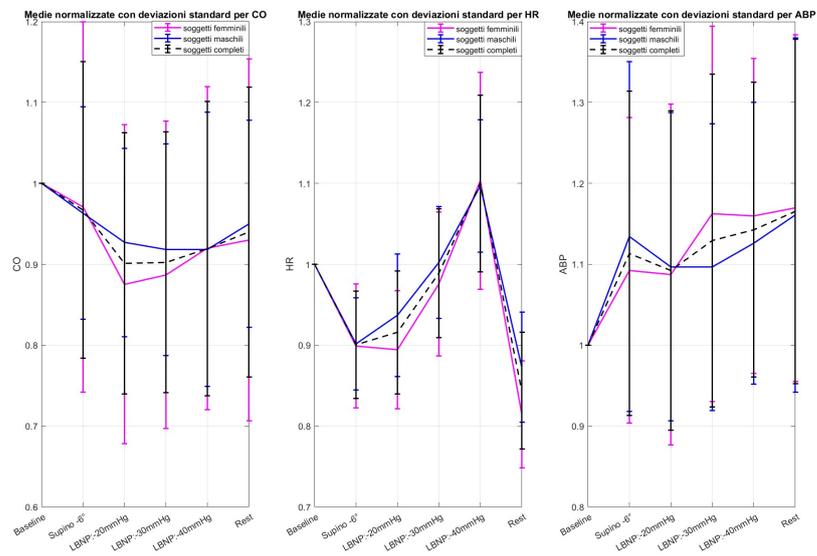


Figura 4.24: Andamenti medie normalizzate per CO, HR e ABP

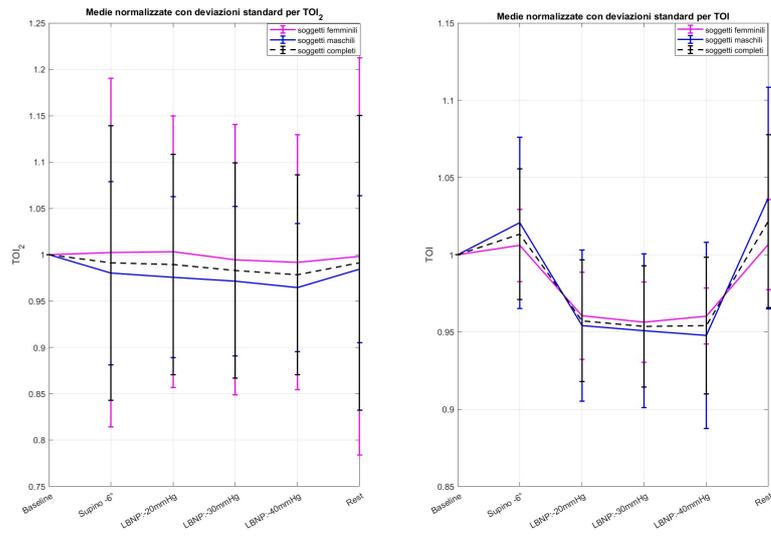


Figura 4.25: Andamenti medie normalizzate per TOI₂ e TOI

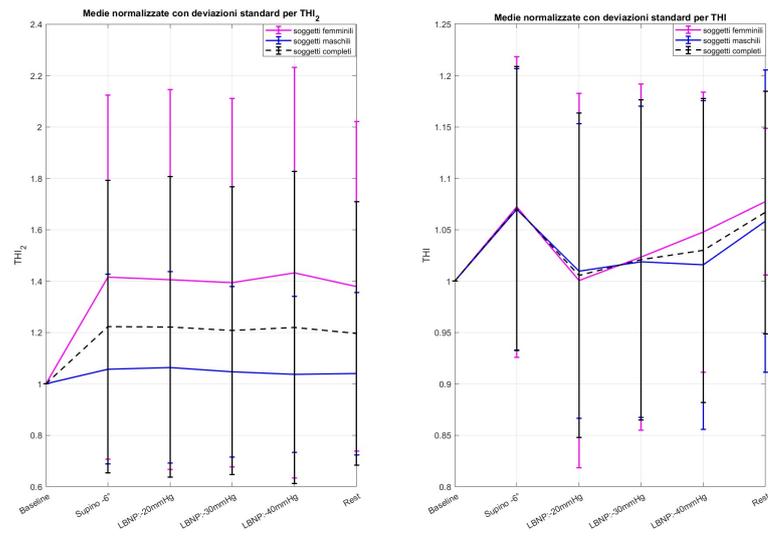


Figura 4.26: Andamenti medie normalizzate per THI₂ e THI

4.10 Segnale di pressione dell'LBNP

In aggiunta ai segnali registrati e commentati nelle sezioni precedenti, durante l'esperimento è stato rilevato anche il segnale di pressione del Lower Body Negative Pressure. Naturalmente questo è rimasto sempre pari a zero, ad eccezione dei 15 minuti in cui la macchina è stata accesa, durante i quali si sono impostati dall'esterno dei valori di pressione pari rispettivamente a -20 mmHg, -30 mmHg e -40 mmHg. Come già asserito nel capitolo 3, i suddetti valori hanno subito delle ridotte oscillazioni, rispetto a quelli stabiliti dal protocollo, a seguito, principalmente, delle caratteristiche fisiche differenti dei vari soggetti. In base, infatti, alla loro conformazione fisica non si è sempre riusciti ad ottenere una chiusura ermetica della camera e questo fatto ha leggermente inficiato sull'effetto dell'LBNP, richiedendo la modifica, per alcuni individui, della pressione esercitata, rispetto a quella inizialmente stabilita. Tuttavia, nonostante questa complicazione, è possibile affermare che tutti i valori impostati hanno garantito la corretta riuscita dell'esperimento. A conferma di ciò, la figura 4.27 mostra l'andamento dei valori medi di depressione, in tutte le fasi sperimentali e per i tre gruppi di soggetti considerati. Dal suddetto grafico, si può notare che durante i primi 5 minuti di applicazione dello strumento la media complessiva di tutti i partecipanti è leggermente inferiore a -20 mmHg, mentre risulta poco superiore a -40 mmHg nella fase finale. Ciononostante, l'andamento globale di tutti i soggetti risulta in linea con il protocollo sperimentale.

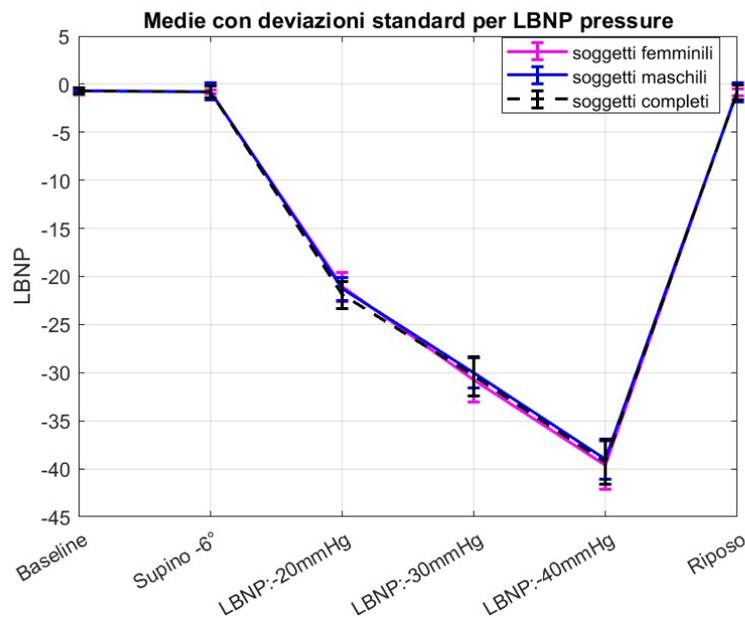


Figura 4.27: Andamento medie pressione LBNP

Dall'andamento dei valori medi della pressione del Lower Body Negative Pressure sopra riportato, si nota, inoltre, che la curva associata al gruppo dei soggetti femminili rimane, per tutti e tre i livelli applicati, sopra a quella dei soggetti maschili. Questo fatto conferma nuovamente quanto asserito in precedenza, ovvero che non è stato possibile impostare dei valori di pressione fissi e invariati per tutti i partecipanti. Tale aspetto, per altro, trova conferma anche nelle tabelle riportate in appendice A dove si leggono i valori medi di questo parametro.

Data la differenza osservata nelle medie e nel loro andamento per i due gruppi, si è ulteriormente indagata l'influenza della variabile sessuale sui livelli di pressione dell'LBNP. Tuttavia, conducendo l'analisi analoga a quella descritta in questo capitolo, precisamente nella sezione 4.3, è emerso che, perfino per quanto concerne l'intensità dell'applicazione dell'LBNP, nel contesto dell'esperimento in esame, il sesso non risulta una variabile di rilievo.

A completamento, viene mostrato il grafico con le tre rette di regressione ottenute per il segnale di pressione dei tre gruppi di soggetti. Ponendo l'attenzione sulle due rette dei maschi e delle femmine, si nota come le differenze tra i due sessi, seppur riscontrate nei valori medi dei singoli, a livello più generale siano quasi del tutto assenti. Inoltre, un'ulteriore conferma si ha anche con il valore del $pvalue_2$, direttamente associato alla variabile sessuale nella regressione multivariata, che, per questo segnale, vale 0.99. La stretta vicinanza con l'unità di questo dato è proprio indice di una quasi totale assenza di distinzioni tra le rette. In conclusione, nonostante la necessità di adattare, per alcuni individui, i livelli di pressione, il sesso non ha mostrato un impatto rilevante sull'intensità dell'LBNP.

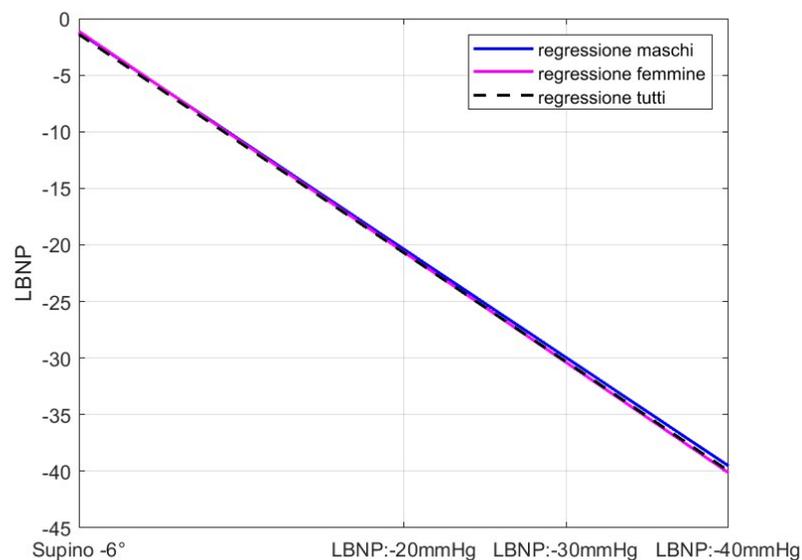


Figura 4.28: rette di regressione della pressione dell'LBNP

4.11 Riepilogo dei risultati

Nella seguente sezione viene presentato un riepilogo dei risultati a cui si è giunti, sulla base delle elaborazioni precedentemente descritte.

In primo luogo, le tre tabelle sotto riportate riassumono gli esiti delle analisi eseguite su ciascun segnale, considerando solamente le elaborazioni effettuate sui valori medi assoluti. Per ciò che concerne i valori medi normalizzati, si rimanda alla sezione 4.8.

In aggiunta, qualora si sia ottenuto un risultato rilevante, si userà il simbolo \checkmark ; al contrario, la sua assenza indica che il test non è stato di interesse per il segnale in questione. In merito, inoltre, ai trend dei segnali per i 3 gruppi di soggetti, affrontati nella sezione 4.3, oltre ad indicare se questi sono risultati significativi, si appone vicino al simbolo \checkmark un $-$ nel caso di andamento decrescente, un $+$ per l'andamento crescente.

Nel caso, invece, di test statistici eseguiti sui tre gruppi di soggetti, se solamente uno o due di questi li superano, vicino a \checkmark si appone una M per i maschi, una F per le femmine e una T per tutti.

Infine, per fornire una visione più chiara, i segnali non vengono considerati riuniti, ma suddivisi in 3 tabelle differenti: la prima per i segnali cerebrali rilevati dalla NIRS e dal doppler transcranico, la seconda per i parametri cardiaci, misurati con il CNAP, e la terza per i due segnali della NIRS relativi al sensore posizionato sull'avambraccio dei soggetti.

Risultato	<i>PCA</i>	<i>MCA</i>	<i>TOI₂</i>	<i>THI₂</i>
Trend significativo maschi	$-\checkmark$	$-\checkmark$	$-\checkmark$	
Trend significativo femmine			$-\checkmark$	
Trend significativo tutti		$-\checkmark$	$-\checkmark$	
Significatività coppie di rette di regressione			\checkmark	
Differenze significative medie e $\Delta\%$ tra sessi				
Differenze significative medie base ~ -20 mmHg		\checkmark		
Differenze significative medie base ~ -30 mmHg	\checkmark	\checkmark		
Differenze significative medie base ~ -40 mmHg	\checkmark			
Differenze significative medie base \sim sup		\checkmark		
Differenze significative medie sup ~ -40 mmHg	\checkmark	\checkmark	\checkmark (M,T)	
Differenze significative medie rest \sim sup				
Differenze significative medie rest ~ -40 mmHg	\checkmark	\checkmark	\checkmark	
Differenze significative $\Delta\%_{rest\sim sup}$ e $\Delta\%_{rest\sim -40mmHg}$	\checkmark	\checkmark	\checkmark	
Differenze significative $\Delta\%_{rest\sim sup}$ tra sessi				
Differenze significative $\Delta\%_{rest\sim -40mmHg}$ tra sessi				

Tabella 4.20: Effetti dell'LBNP sui segnali cerebrali

Risultato	CO	HR	ABP
Trend significativo maschi	-✓	+✓	
Trend significativo femmine			
Trend significativo tutti			
Significatività coppie di rette di regressione			
Differenze significative medie e $\Delta\%$ tra sessi			
Differenze significative medie base~ -20 mmHg	✓	✓	✓
Differenze significative medie base~ -30 mmHg	✓		✓
Differenze significative medie base~ -40 mmHg	✓	✓	✓
Differenze significative medie base ~ sup	✓(M, T)	✓	✓
Differenze significative medie sup ~ -40 mmHg		✓	✓(F)
Differenze significative medie rest~ sup	✓	✓	✓
Differenze significative medie rest~ -40 mmHg		✓	
Differenze significative $\Delta\%_{,rest\sim sup}$ e $\Delta\%_{,rest\sim -40mmHg}$		✓	✓
Differenze significative $\Delta\%_{,rest\sim sup}$ tra sessi		✓	
Differenze significative $\Delta\%_{,rest\sim -40mmHg}$ tra sessi		✓	

Tabella 4.21: Effetti dell'LBNP sui segnali cardiaci

Risultato	TOI	THI
Trend significativo maschi	-✓	
Trend significativo femmine		
Trend significativo tutti	-✓	
Significatività coppie di rette di regressione		
Differenze significative medie e $\Delta\%$ tra sessi		✓
Differenze significative medie base~ -20 mmHg	✓	
Differenze significative medie base~ -30 mmHg	✓	
Differenze significative medie base~ -40 mmHg	✓	
Differenze significative medie base ~ sup		✓(T)
Differenze significative medie sup ~ -40 mmHg	✓	✓(M,T)
Differenze significative medie rest~ sup		
Differenze significative medie rest~ -40 mmHg	✓	✓
Differenze significative $\Delta\%_{,rest\sim sup}$ e $\Delta\%_{,rest\sim -40mmHg}$	✓	✓
Differenze significative $\Delta\%_{,rest\sim sup}$ tra sessi		
Differenze significative $\Delta\%_{,rest\sim -40mmHg}$ tra sessi		

Tabella 4.22: Effetti dell'LBNP sui segnali dell'avambraccio

Sulla base delle elaborazioni dei segnali, descritte nel suddetto capitolo e riassunte nelle tabelle 4.20, 4.21 e 4.22, si possono trarre una serie di conclusioni.

Queste sono di seguito brevemente esposte, con lo scopo di riassumere i risultati ricavati dall'esperimento, oggetto del lavoro di tesi qui presentato.

1. Risultati per i trend dei valori medi dei tre gruppi di soggetti

Lo studio dei trend dei valori medi dei segnali, con i soggetti suddivisi nel gruppo dei soggetti maschili, quello dei soggetti femminili e quello che li riunisce tutti, è stato eseguito con lo scopo di identificare una significatività nell'andamento delle medie dei parametri, al variare della pressione dell'LBPN e, conseguentemente, al variare delle fasi sperimentali.

Per poter fare ciò si sono adoperate le regressioni lineari univariate.

I risultati da evidenziare in questo contesto sono tre.

Il primo è che l'unico segnale a riportare un trend significativo per tutti e tre i gruppi di soggetti esaminati è il *Tissue Oxygenation Index* relativo al canale sulla fronte degli individui (TOI_2).

Secondo aspetto di rilievo è che, a livello generale, il gruppo dei soggetti maschili presenta un maggior numero di trend significativi rispetto agli altri due gruppi considerati. Più precisamente, hanno mostrato significatività nel trend: 5 segnali su 9 per i maschi, 3 su 9 per tutti i soggetti e solamente 1, TOI_2 , per le femmine.

In conclusione, come terza ed ultima osservazione, è bene notare che, tra i trend significativi rilevati, indipendentemente dal gruppo, si hanno andamenti sempre decrescenti all'aumentare del livello di pressione dell'LBPN. Unica eccezione vale per la frequenza cardiaca che, come atteso, presenta una tendenza a crescere. Tale comportamento è, infatti, uno dei primi meccanismi attivati dal sistema di regolazione di pressione, in risposta al richiamo di fluidi verso la parte inferiore del corpo esercitato dalla macchina.

2. Risultati per le differenze tra i due sessi

Per ciò che concerne la ricerca di differenze di origine sessuale nei comportamenti dei segnali durante l'esperimento, si è, innanzitutto, eseguita una regressione lineare multivariata. Tale analisi ha permesso l'introduzione della variabile sessuale come seconda variabile indipendente, in aggiunta alla pressione della macchina, già adoperata nelle regressioni univariate.

Da questo primo studio, è emerso che solamente TOI_2 presenta delle differenze significative nella coppia di rette di regressione dei soggetti maschili e femminili.

Successivamente, grazie ai risultati ottenuti dai test statistici di Mann-Whitney, usati per confrontare rispettivamente medie e differenze percentuali dei segnali dei due sessi, è emersa la scarsa influenza della variabile sessuale sulla risposta

fisiologica dei soggetti durante l'esperimento. A conferma di ciò, il test sulle medie è stato superato solamnete da *THI* durante il baseline, mentre quello sulle differenze percentuali non è stato superato da nessun segnale in nessuna fase sperimentale.

Dunque, sulla base di quanto appena osservato, si deduce che il sesso non risulta essere una variabile capace di influenzare il comportamento dei segnali e, di conseguenza, la risposta fisiologica al Lower Body Negative Pressure.

3. Risultati per il confronto tra baseline e LBNP

Studiando le differenze percentuali, calcolate tra i segnali acquisiti in baseline e nelle tre rispettive sottofasi della sessione di Lower Body Negative Pressure, è emerso che non tutti i parametri rilevati tendono ad avvicinarsi ai valori relativi ad un ambiente gravitazionale (baseline), all'aumentare dell'intensità di LBNP. A tal riguardo, l'unico segnale le cui $\Delta\%$ si riducono nel passaggio da -20 mmHg a -40 mmHg, indicando un avvicinamento al baseline all'aumentare in modulo della pressione esercitata, sono quelle della velocità del flusso sanguigno nell'arteria cerebrale media (*MCA*).

Sono, invece, numerose le differenze significative riscontrate tra valori medi in baseline e quelli rilevati con LBNP attivo. In merito a quest'ultimo aspetto, solamente *TOI₂*, *THI₂* e *THI* non hanno superato il test statistico di Wilcoxon, mirato specificatamente al confronto delle due fasi in esame.

4. Risultati per il confronto tra baseline, supino -6° e LBNP a -40 mmHg

Le prime due fasi poste a confronto, attraverso un test statistico di Wilcoxon, sono state la prima, baseline, con i soggetti in posizione seduta e la seconda, con i soggetti in supino e reclinati di -6°. Così facendo si è potuto evidenziare l'effetto di breve termine della microgravità, simulata a terra durante la seconda fase sperimentale, e i cambiamenti dei segnali rispetto al baseline, rappresentativo di un ambiente 1G, come quello terrestre.

Da tale studio sembra che il passaggio alla μG abbia effetti più rilevanti a livello cardiaco, rispetto a ciò che riguarda la circolazione cerebrale e l'ossigenazione. A conferma di quest'ultimo aspetto, solamente *MCA* e *THI* riportano dei pvalue < 0.1.

Successivamente, sono stati effettuati altri due test: uno per confrontare i segnali in supino -6° con quelli con LBNP a -40 mmHg, l'altro, invece, per il confronto tra baseline e LBNP a -40 mmHg.

Un aspetto di interesse che è emerso dalla suddetta analisi è che il numero di differenze significative riscontrate tra i segnali nel primo test risulta maggiore di quelle ottenute dal secondo. Da tale osservazione è possibile concludere che, seppur con delle variazioni, i 5 minuti finali della sessione con il Lower Body Negative Pressure a -40 mmHg avvicinano maggiormente i segnali a quelli in

baseline, anzichè a quelli acquisiti nella fase di simulazione della microgravità. Tuttavia, come anche riscontrabile dai grafici della sottosezione 4.6.4, è opportuno precisare che il riavvicinamento al baseline, durante LBNP a -40 mmHg, non è un fenomeno registrato in tutti i segnali, anzi, i segnali in cui tale fenomeno è meglio visibile sono due: la velocità del flusso sanguigno nell'arteria cerebrale media (*MCA*) e il Total Hemoglobin Index dell'avambraccio (*THI*). In particolare il primo parametro mostra, durante l'intera sessione di LBNP, un andamento sempre in controtendenza con quello insorto nel passaggio da seduto a supino -6°.

5. Risultati per la fase di riposo

Per quanto concerne la fase di riposo sono stati eseguiti una serie di test statistici.

Un primo aspetto che si è voluto studiare riguarda la ricerca di differenze significative nei valori medi dei segnali tra la fase supino -6°, pre-LBNP, e quella finale, post-LBNP, e tra la sottofase con LBNP a -40 mmHg e la medesima fase finale.

Per il primo confronto non sono emerse numerose variazioni, a conferma di ciò, solamente 3 su 9 segnali hanno superato il test di Wilcoxon eseguito. Al contrario, un discorso analogo non è applicabile al confronto tra LBNP a -40 mmHg e il post-LBNP. Infatti, in quest'ultimo caso, 6 su 9 segnali, quindi più del 50 %, hanno superato il test, riportando variazioni rilevanti tra le due fasi esaminate.

Procedendo con le analisi, si è effettuato un ulteriore test di Wilcoxon atto a confrontare le $\Delta\%$ tra rest e supino -6° con quelle tra rest e LBNP a -40 mmHg. Dal momento che 7 su 9 segnali hanno riportato un pvalue < 0.1 , da questa elaborazione si è concluso che i segnali acquisiti durante la fase di riposo finale variano, rispetto a quelli pre-LBNP, in maniera differente di come variano rispetto a quelli misurati negli ultimi 5 minuti della sessione, con la macchina alla massima pressione scelta.

Infine, si è eseguito un ultimo test di Mann-Whitney, con l'obiettivo di evidenziare differenze significative tra i due sessi. I parametri confrontati sono le differenze percentuali calcolate tra riposo e supino pre-LBNP e quelle tra riposo e LBNP a -40 mmHg. Entrambi i test sono stati superati solamente dalla frequenza cardiaca (*HR*), risultato che conferma nuovamente l'indipendenza dell'andamento dei segnali dalla variabile sessuale.

Capitolo 5

Sintesi dei risultati chiave

Nel seguente capitolo si riporta un resoconto dei risultati ottenuti dall'esperimento, oggetto del lavoro di tesi qui descritto. Tutto quanto riportato è relativo alle elaborazioni trattate nel capitolo 4 che, laddove sia risultato necessario, sono state integrate per chiarificare e approfondire maggiormente il discorso. Innanzitutto le figure 5.1 , 5.2 e 5.3 riportano gli andamenti dei 9 segnali, normalizzati rispetto alla prima fase di baseline, durante l'intera durata dell'esperimento.

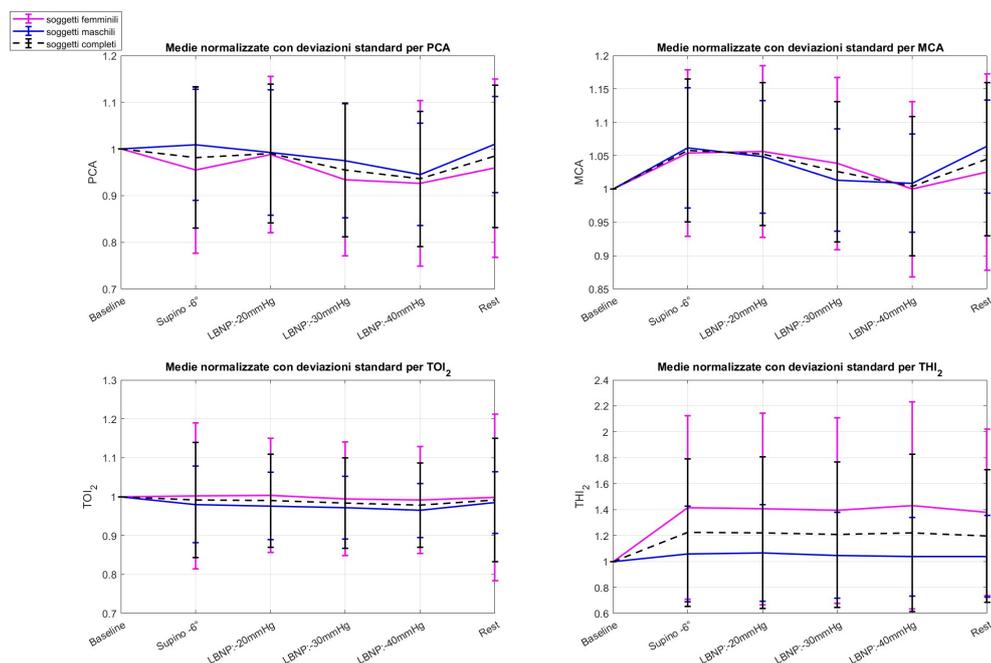


Figura 5.1: Andamenti dei segnali cerebrali normalizzati

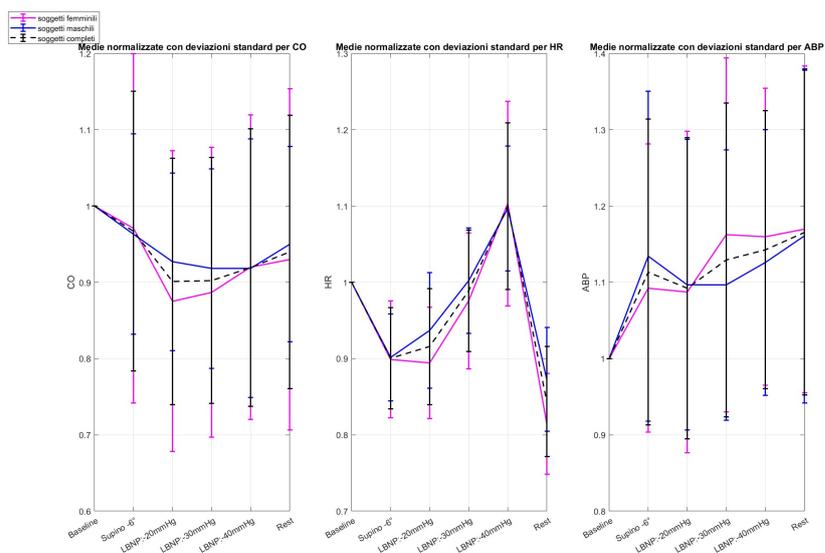


Figura 5.2: Andamenti dei segnali cardiaci normalizzati

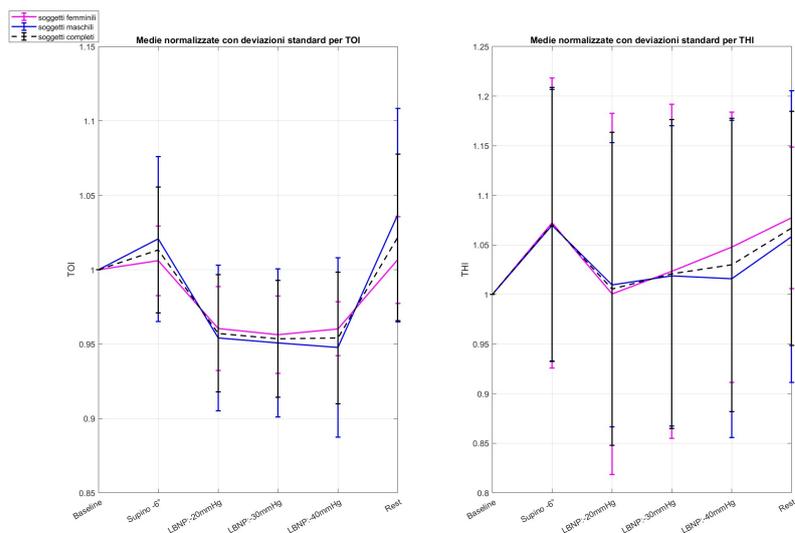


Figura 5.3: Andamenti dei segnali avambraccio normalizzati

In aggiunta ai grafici, in Appendice G è riportata la tabella con i valori medi normalizzati rispetto al baseline di tutti i segnali, per i tre gruppi di soggetti considerati e per tutte le fasi sperimentali. In Appendice H si riportano, invece, le deviazioni standard.

5.1 Confronto tra baseline e supino -6°

La fase di baseline vede il soggetto in posizione seduta ed è rappresentativa dell'ambiente terrestre, pertanto sotto l'azione gravitazionale. La seconda fase sperimentale, invece, presenta il soggetto supino, reclinato a testa in giù di -6°; tale configurazione permette di simulare una condizione di microgravità, al pari di quella sperimentata dagli astronauti durante un volo spaziale.

Dunque, il confronto tra le due suddette fasi consente di evidenziare le eventuali differenze significative nel comportamento dei segnali nel passaggio da un ambiente 1G alla μG .

La tabella 5.1 riporta i pvalue ottenuti dal test di Wilcoxon condotto sui segnali normalizzati rispetto baseline, per il gruppo dei soggetti maschili, quello dei soggetti femminili e quello che li riunisce tutti. Per quanto concerne la suddivisione cromatica, il **blu** è usato per pvalue < 0.05, il **rosso** per pvalue < 0.1.

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
PCA	0.68	0.33	0.60
MCA	0.03	0.08	0.004
CO	0.1	0.45	0.1
HR	0.0002	0.001	6e-6
ABP	0.06	0.08	0.01
TOI ₂	0.68	0.19	0.53
TOI	0.19	0.28	0.11
THI ₂	0.80	0.20	0.25
THI	0.13	0.13	0.02

Tabella 5.1: pvalue del test statistico per il confronto tra baseline e supino -6°

Come osservabile dai risultati sopra tabulati, le principali differenze significative si riscontrano per i tre parametri cardiaci, ovvero *CO*, *HR* e *ABP*. In particolare, la frequenza cardiaca, sulla base dei pvalue ottenuti, vede il maggior distacco tra le due fasi sperimentali, con un andamento decrescente.

Osservando sempre la figura 5.2, si nota che lo stesso comportamento è presentato da *CO*, mentre la pressione tende ad aumentare con la reclinazione dei soggetti. Tali andamenti trovano riscontro con le alterazioni cardiovascolari dovute al volo spaziale umano, rilevate in numerosi esperimenti passati e descritte nella sottosezione 2.4.

A livello cerebrale solamente la *MCA* supera il test per i tre gruppi e cresce con il passaggio alla microgravità (fig. 5.1).

In relazione all canale della NIRS posto sull'avambraccio, invece, il *THI* è l'unico a

riportare un $pvalue < 0.1$, esclusivamente per il gruppo di tutti i soggetti. Quest'ultimo segnale permette di asserire che il passaggio da 1G a μG non provoca variazioni di rilievo sull'ossigenazione dei tessuti, soprattutto su quello cerebrale. Infine, si nota come non emergano particolari scostamenti tra il gruppo dei soggetti maschili e quello dei soggetti femminili, indice di un'assenza di differenze nei comportamenti dei segnali dovute alla variabile sessuale. Tale asserzione è confermata anche dai grafici nelle figure 5.1 , 5.2 e 5.3, dove è possibile osservare che gli andamenti dei segnali nel passaggio da 1G a μG sono, all'incirca, analoghi per i due sessi.

La tabella 5.2 riassume brevemente i risultati del test statistico condotto.

Gruppo	pvalue < 0.05	pvalue < 0.1
Maschi	2/9 segnali	2/9 segnali
Femmine	1/9 segnali	2/9 segnali
Tutti	4/9 segnali	1/9 segnali

Tabella 5.2: segnali che hanno superato il test statistico tra baseline e supino -6°

5.2 Confronto tra supino -6° e LBNP a -40 mmHg

Considerando esclusivamente i segnali che hanno superato il test statistico sul confronto tra baseline e supino -6° per almeno uno dei tre gruppi di soggetti, si passa, ora, a ricercare le differenze significative tra i segnali in supino -6°, rispettivamente con LBNP spento e a -40 mmHg.

Tale confronto, infatti, permette di evidenziare le variazioni di comportamento indotte dall'attivazione del Lower Body Negative Pressure su un corpo esposto alla microgravità, seppur simulata a Terra. In particolare si va a studiare se la macchina non solo sia in grado di modificare i parametri fisiologici acquisiti, ma anche di farli riavvicinare al valore di baseline, caratteristico di un ambiente terrestre.

La tabella 5.3 riporta i pvalue del test statistico condotto, considerando sempre i segnali normalizzati rispetto al baseline.

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
MCA	0.01	0.004	0.0003
CO	0.64	0.42	0.32
HR	6e-5	0.0002	2e-6
ABP	0.68	0.01	0.13
THI	0.01	0.52	0.02

Tabella 5.3: pvalue del test statistico per il confronto tra supino -6° e -40 mmHg

Sulla base dei risultati ricavati si osserva che la gittata cardiaca (*CO*) e la pressione sanguigna arteriosa (*ABP*), ad eccezione del gruppo dei soggetti femminili, non mostrano differenze significative tra la fase in supino pre-LBNP e i 5 minuti finali della sessione con LBNP a -40 mmHg. I restanti segnali considerati, invece, hanno superato il test per almeno due dei tre gruppi considerati.

Tuttavia, non è sufficiente analizzare esclusivamente la presenza o l'assenza di scostamenti nel comportamento dei segnali da una fase all'altra, ma è opportuno evidenziare anche il tipo di variazioni che avvengono. Infatti, ai fini della ricerca sul possibile impiego del Lower Body Negative Pressure come contromisura per le alterazioni fisiologiche indotte dal volo spaziale umano, è fondamentale individuare eventuali controtendenze, indotte proprio da LBNP, nell'andamento dei parametri rispetto alla fase in cui viene simulata la microgravità. Più precisamente, si vuole comprendere se e per quali segnali si verifichi un riavvicinamento al baseline, a seguito dell'attivazione del macchinario. Per fare ciò, in aggiunta ai risultati del test statistico, riportati in tabella 5.3, si richiamano anche le figure 5.1, 5.2 e 5.3 con gli andamenti dei segnali normalizzati durante l'intero esperimento.

A tal proposito, partendo dalla *MCA* (fig. 5.1) si nota come, dopo una prima crescita nel passaggio in supino -6°, questa diminuisca progressivamente all'aumentare della

pressione dell'LBNP, mostrando un riavvicinamento al baseline sempre più marcato. È opportuno però precisare che, sebbene il comportamento descritto sia mostrato da tutti e tre i gruppi, quello dei soggetti femminili non ha mostrato un trend significativo, al contrario dei due restanti (tab. 4.4 e 4.19).

A livello cardiaco (fig. 5.2) la pressione arteriosa non mostra un trend chiaro, mentre CO , che era calato in supino, risale durante LBNP, riavvicinandosi però maggiormente al valore pre-LBNP rispetto a quello iniziale. Lo stesso discorso non è applicabile alla frequenza cardiaca (HR) che, invece, mostra un evidente andamento in controtendenza durante la sessione con il macchinario che la fa risalire, previa decrescita nella seconda fase. Concentrandosi sempre sui parametri cardiaci, è bene osservare che tutti i comportamenti descritti sono associati a trend poco significativi: infatti, sia HR che CO mostrano significatività per il solo gruppo dei maschi, mentre ABP per nessuno dei tre casi (tab. 4.4 e 4.19).

Infine, per l'ossigenazione, l'unico segnale da considerare, dati i risultati dei test statistici, è il THI . Tale parametro, però, dopo aver subito un incremento in supino -6° , non segue un andamento monotono nelle tre sottofasi con LBNP acceso. A dimostrazione di ciò, dal secondo grafico in figura 5.3 si osserva come il segnale diminuisca a -20 mmHg, riavvicinandosi al baseline, per poi riaumentare da -30 mmHg. Nonostante ciò, a tale andamento non corrisponde alcun trend significativo, come riscontrabile nelle tabelle (tab. 4.4 e 4.19).

A conclusione della suddetta analisi, è possibile nuovamente constatare l'assenza di differenze di rilievo tra il gruppo dei soggetti maschili e quello dei soggetti femminili. Tale osservazione è valida sia per i risultati del test statistico che per gli andamenti che, sebbene in alcuni casi possano presentare delle leggere variazioni tra i due gruppi, seguono lo stesso trend.

Come nella sottosezione precedente, la tabella 5.4 riassume brevemente i risultati del test di Wilcoxon per il confronto tra supino -6° e LBNP a -40 mmHg.

Gruppo	pvalue < 0.05	pvalue < 0.1
Maschi	3/5 segnali	0/5 segnali
Femmine	3/5 segnali	0/5 segnali
Tutti	3/5 segnali	0/5 segnali

Tabella 5.4: segnali che hanno superato il test statistico tra supino -6° e LBNP -40 mmHg

5.3 Confronto tra baseline e LBNP a -40 mmHg

La seguente sezione è volta all'analisi del confronto effettuato tra la fase di baseline e la sottofase finale con LBNP a -40 mmHg.

In questo caso vengono considerati solamente i segnali che hanno superato il test condotto tra supino -6° e LBNP a -40 mmHg e l'obiettivo è ricercare l'assenza di differenze significative tra le due fasi in esame. Infatti, si vogliono individuare i casi in cui l'applicazione della macchina permette un riavvicinamento dei parametri fisiologici alla condizione di baseline, rappresentativa di un ambiente gravitazionale. Il tutto a seguito di variazioni dei segnali nel passaggio in supino -6°, analogo terrestre della microgravità.

La tabella 5.5 mostra i risultati del test di Wilcoxon condotto sui segnali normalizzati rispetto al baseline.

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
MCA	0.72	0.56	0.48
HR	0.0002	0.01	3e-5
ABP	0.02	0.003	0.0003
THI	0.94	0.37	0.53

Tabella 5.5: pvalue del test statistico per il confronto tra baseline e -40 mmHg

Il test statistico condotto ha evidenziato un'assenza di differenze significative, indice di un riavvicinamento al baseline, solamente per la velocità del flusso sanguigno nell'arteria cerebrale media (*MCA*) e per il Total Hemoglobin Index (*THI*) rilevato sull'avambraccio dei soggetti. Pertanto, LBNP incide nella maniera desiderata su un numero limitato di segnali: 2 dei 9 inizialmente acquisiti.

In particolare, in relazione alla figura 5.4, si nota come la *MCA* ritorni alla condizione di baseline durante l'intera sessione di LBNP, sviluppando un trend in controtendenza con quello nato nel passaggio dalla posizione seduta a quella in supino -6°. Infatti, la macchina riduce la *MCA*, aumentata con la seconda fase sperimentale rispetto al baseline.

È bene notare che l'effetto di riduzione del suddetto parametro cerebrale, in risposta a LBNP, è in accordo con quanto già scoperto in esperimenti passati [3, 42, 60]. Come già osservato, inoltre, il *THI* non supera il test in esame, tuttavia il segnale mostra un andamento non monotono e non significativo durante la sessione con il macchinario: decrescente a -20 mmHg e crescente da -30 mmHg in avanti (fig.5.3). Dunque, tale comportamento risulta meno chiaro e di rilievo rispetto a quello del parametro cerebrale.

In aggiunta, è interessante analizzare anche il comportamento della frequenza cardiaca (*HR*) che, pur avendo mostrato differenze significative tra supino e -40 mmHg,

continua a presentarle anche tra baseline e -40 mmHg. A tal proposito, dal suo andamento (fig.5.2) si nota che, nonostante LBNP faccia andare in controtendenza il segnale rispetto a quello decrescente tra le prime due fasi, la crescita di HR è eccessivamente alta al termine della sessione con il macchinario. Questo apparente ostacolo al riavvicinamento al baseline potrebbe, però, essere ovviato riducendo il modulo della pressione esercitata, comportando così un effettivo riavvicinamento al valore unitario.

Nuovamente, l'aumento della frequenza cardiaca a seguito dell'applicazione di LBNP è in linea con la letteratura esistente [5, 15, 24, 40, 43, 44, 58], sebbene il trend del segnale sia significativo esclusivamente per il gruppo dei soggetti maschili (tab. 4.4 e 4.19).

L'ultimo segnale che compare nella tabella è la pressione sanguigna (ABP). In questo caso, il test non viene superato da nessuno dei tre gruppi, risultato, però, di scarso interesse per il gruppo dei maschi e di tutti i soggetti, dal momento che si era già ottenuto un $pvalue > 0.1$ nel test di confronto tra supino -6° e LBNP a -40 mmHg. Dal grafico di figura 5.2 è possibile poi osservare il comportamento del segnale, analogo per tutti e tre i casi: la pressione sanguigna cala leggermente tra supino -6° e LBNP a -20 mmHg, per poi riprendere a salire, più o meno marcatamente, a -30 mmHg. In merito a quest'ultimo aspetto, è ancora possibile notare come, sebbene ci siano delle oscillazioni, il range di variazione del segnale tra supino -6° e la sessione di LBNP sia molto limitato. Pertanto, l'aver ottenuto una pressione che, dopo la crescita da $1G$ a μG , non subisce intense variazioni, è, ancora una volta, un comportamento in linea con la risposta al Lower Body Negative Pressure [5, 24, 42, 43, 44, 58]. Tuttavia, è opportuno evidenziare che il comportamento di questo segnale non ha una rilevanza così elevata dal momento che il trend non è risultato significativo per nessuno dei tre gruppi di soggetti (tab. 4.4 e 4.19).

La tabella 5.6 riassume i risultati del test presentato.

Gruppo	pvalue < 0.05	pvalue < 0.1
Maschi	2/4 segnali	0/4 segnali
Femmine	2/4 segnali	0/4 segnali
Tutti	2/4 segnali	0/4 segnali

Tabella 5.6: segnali che hanno superato il test statistico tra baseline e LBNP -40 mmHg

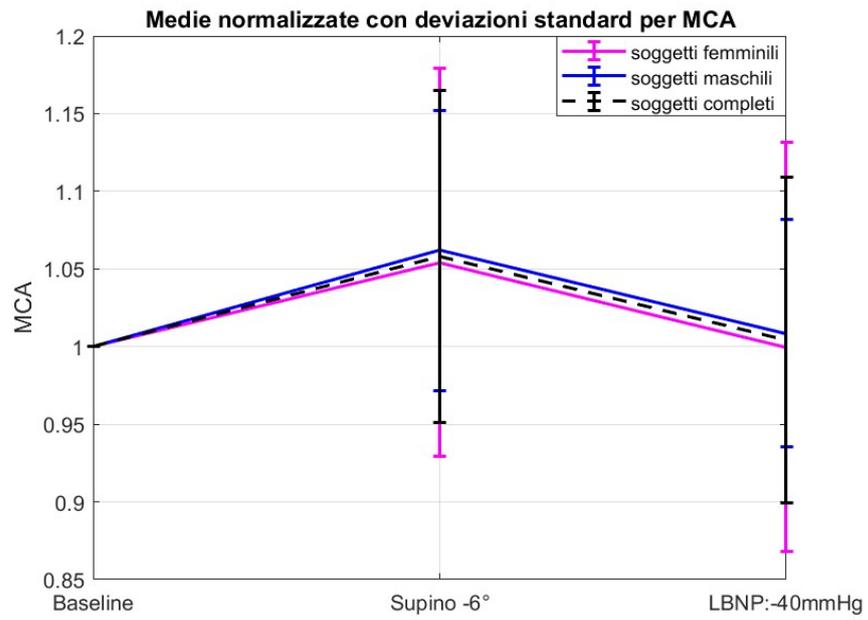


Figura 5.4: Andamento MCA normalizzato

5.4 Confronto tra supino -6° e LBNP a -20 mmHg e a -30 mmHg

Nella sezione 5.2, si sono evidenziati i segnali che presentavano un salto significativo tra la fase supino -6°, analogo terrestre della μG , e LBNP a -40 mmHg, massima intensità adoperata nell'esperimento. Tuttavia, potrebbero presentarsi dei casi, se non tutti, in cui i suddetti segnali presentino variazioni di rilievo tra supino e LBNP anche a pressioni di modulo inferiore.

Pertanto, per verificare tale aspetto, sono stati effettuati due test statistici che confrontano la fase supino -6° con le rispettive sottofasi con LBNP a -20 mmHg e a -30 mmHg. L'obiettivo di tale elaborazione è, naturalmente, l'identificazione di differenze significative, considerando soltanto i segnali che hanno ottenuto un $pvalue < 0.1$ nella tabella 5.3.

I risultati dei due test sono riportati nelle tabelle 5.7 e 5.8.

Segnale	$pvalue_{male}$	$pvalue_{fem}$	$pvalue_{all}$
MCA	0.56	0.89	0.59
HR	0.42	0.89	0.61
ABP	0.15	0.42	0.11
THI	0.003	0.002	8e-5

Tabella 5.7: $pvalue$ del test statistico per il confronto tra supino -6° e -20 mmHg

Segnale	$pvalue_{male}$	$pvalue_{fem}$	$pvalue_{all}$
MCA	0.002	0.08	0.001
HR	0.001	0.007	7e-5
ABP	0.04	0.05	0.78
THI	0.004	0.02	0.0004

Tabella 5.8: $pvalue$ del test statistico per il confronto tra supino -6° e -30 mmHg

Dai $pvalue$ del primo test, si osserva che nessun segnale mostra differenze significative rispetto alla fase supino -6°, con una pressione di -20 mmHg. L'unica eccezione è il *THI* che, a questa pressione, presenta un andamento decrescente, in opposizione alla crescita subita nel passaggio da seduto a supino. Inoltre, osservando il grafico in figura 5.3, non solo il segnale va in controtendenza con l'attivazione dell'LBNP, ma si riavvicina persino al baseline. Tale comportamento è caratteristico esclusivamente dei primi 5 minuti della sessione, infatti a partire da -30 mmHg il parametro sale nuovamente, allontanandosi dal valore unitario.

Concentrandosi, invece, su -30 mmHg, si nota come tutti i segnali presentino uno scostamento tra le due fasi confrontate per almeno due gruppi di soggetti. Quest'ultimo risultato è indice del fatto che una sessione di Lower Body Negative Pressure a -30 mmHg sia sufficiente per provocare una risposta fisiologica diversa da quella innescata dalla microgravità. Nonostante ciò, non tutti i segnali, oltre a presentare una controtendenza con la seconda fase, mostrano anche un riavvicinamento al baseline. Tale fenomeno emerge specialmente dai grafici di *MCA* (fig.5.1) e *HR* (fig. 5.2) che, per l'appunto, a -30 mmHg raggiungono valori più affini a quelli relativi ad un ambiente gravitazionale. Un'ulteriore conferma di quanto appena asserito è riscontrabile anche nei valori medi normalizzati tabulati in Appendice G, dove si constata che i valori a -30 mmHg sono i più vicini, se non pari, all'unità.

Tra i restanti segnali, di scarso interesse è il comportamento di *ABP*, dato il suo andamento non monotono e il trend non significativo (fig 5.2, tab. 4.4 e 4.19).

Invece, come anche già osservato, a -30 mmHg *THI* tende a risalire, riprendendo l'andamento presentato durante la seconda fase.

Dunque, si può concludere con una serie di osservazioni. Innanzitutto, da quest'ultima analisi è emerso che lo scostamento dei segnali da quelli in supino -6° ricorre anche a pressioni inferiori a -40 mmHg. Più precisamente il valore di -30 mmHg sembra essere il più adatto, dal momento che alcuni segnali presentano non solo un allontanamento dalla seconda fase, ma anche un riavvicinamento alla prima. Inoltre, in relazione a quest'ultima frase, è però opportuno precisare che il numero di segnali che presenta l'andamento desiderato, indipendentemente dal valore di pressione di LBNP, è inferiore al 50 % di quelli inizialmente acquisiti. Tra questi si citano specialmente: *MCA*, *HR* e *THI*, ricordando però la scarsa significatività dei loro trend (tab. 4.4 e 4.19).

Infine, ricollegandosi a questi tre parametri, è importante notare che l'avvicinamento al valore unitario con l'applicazione di LBNP non avviene per tutti alla stessa intensità: infatti, se per i segnali cerebrale e cardiaco -30 mmHg risulta la pressione ottimale, per il *THI* il ritorno al baseline si ha a -20 mmHg.

La tabella 5.9 riassume brevemente i risultati dei due test.

Gruppo	Test	pvalue < 0.05	pvalue < 0.1
Maschi	Sup ~ -20mmHg	1/4 segnali	0/4 segnali
	Sup ~ -30mmHg	4/4 segnali	0/4 segnali
Femmine	Sup ~ -20mmHg	1/4 segnali	0/4 segnali
	Sup ~ -30mmHg	3/4 segnali	1/4 segnali
Tutti	Sup ~ -20mmHg	1/4 segnali	0/4 segnali
	Sup ~ -30mmHg	3/4 segnali	0/4 segnali

Tabella 5.9: segnali che hanno superato il test statistico tra supino -6° e LBNP a -20 mmHg e a -30 mmHg

5.5 Confronto tra baseline e LBNP a -20 mmHg e a -30 mmHg

Il confronto tra supino -6° e LBNP a -20 mmHg e -30 mmHg ha evidenziato la presenza di salti significativi soprattutto a -30 mmHg, quindi a pressioni più basse di quella massima esercitata nell'esperimento descritto, cioè -40 mmHg. Ricollegandosi, dunque, a questo risultato, si vuole ora analizzare se i segnali che hanno superato i due test, oltre a scostarsi dalla seconda fase sperimentale, si riavvicinino anche al baseline.

In sostanza si ripropone la medesima analisi eseguita considerando solo -40 mmHg e descritta nelle sezioni 5.2 e 5.3.

Eseguendo lo studio sugli stessi segnali coinvolti nel confronto supino -6° e LBNP a -20 mmHg e -30 mmHg, le tabelle 5.10 e 5.11 riportano i risultati in termini di pvalue.

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
MCA	0.03	0.08	0.01
HR	0.01	0.0004	6e-5
ABP	0.19	0.17	0.05
THI	1	0.70	0.78

Tabella 5.10: pvalue del test statistico per il confronto tra baseline e -20 mmHg

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
MCA	0.56	0.11	0.08
HR	0.98	0.21	0.34
ABP	0.06	0.01	0.002
THI	0.95	0.77	0.78

Tabella 5.11: pvalue del test statistico per il confronto tra baseline e -30 mmHg

Le due tabelle concordano, a livello generale, con la 5.7 e la 5.8.

In particolare, dal suddetto studio è confermato che il *THI* è l'unico segnale ad avvicinarsi al baseline a -20 mmHg. Al contrario, i restanti segnali non mostrano quasi differenze significative a partire da una pressione di -30 mmHg.

Il solo segnale ad avere un comportamento differente, in quanto si scosta sia dal baseline che dal supino -6° , è la pressione arteriosa (*ABP*), della quale è stato evidenziato l'andamento poco regolare e non significativo già in precedenza.

Pertanto, l'elaborazione appena descritta permette di confermare ulteriormente

quanto dichiarato nella precedente sezione e, in particolare, evidenzia come il raggiungimento di -40 mmHg con LBNP non sembri necessario ai fini di innescare una risposta fisiologica in controtendenza con quella sviluppata in una condizione di microgravità.

La tabella 5.12 riassume i risultati di questi ultimi due test di Wilcoxon.

Gruppo	Test	pvalue < 0.05	pvalue < 0.1
Maschi	Base ~ -20mmHg	1/4 segnali	0/4 segnali
	Base ~ -30mmHg	4/4 segnali	0/4 segnali
Femmine	Base ~ -20mmHg	1/4 segnali	0/4 segnali
	Base ~ -30mmHg	3/4 segnali	1/4 segnali
Tutti	Base ~ -20mmHg	1/4 segnali	0/4 segnali
	Base ~ -30mmHg	3/4 segnali	0/4 segnali

Tabella 5.12: segnali che hanno superato il test statistico tra baseline e LBNP a -20 mmHg e a -30 mmHg

5.6 Confronto con la fase di riposo finale

Per concludere è opportuno considerare la fase finale dell'esperimento, ovvero gli ultimi 5 minuti che i soggetti trascorrono in posizione supina a -6° e con LBNP spento. A tal proposito, sono stati condotti due confronti: tra supino -6° e riposo e tra LBNP a -40 mmHg e riposo. Lo scopo di tale studio è quello di comprendere se, una volta spenta la macchina, la risposta fisiologica ritorni nuovamente a quella innescata durante la seconda fase sperimentale, formalmente analoga al riposo.

I risultati dei due test di Wilcoxon sono riportati nella tabella 5.13 e nella 5.14. È bene considerare che vengono analizzati tutti i segnali acquisiti, così da poter avere una visione completa dei comportamenti che si innescano allo spegnimento del Lower Body Negative Pressure.

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
PCA	0.64	0.76	0.61
MCA	0.68	0.36	0.35
CO	0.64	0.04	0.09
HR	0.06	0.001	0.0002
ABP	0.39	0.01	0.02
TOI ₂	0.86	0.80	0.87
TOI	0.21	0.85	0.28
THI ₂	0.64	0.43	0.83
THI	0.79	0.25	0.48

Tabella 5.13: pvalue del test statistico per il confronto tra supino -6° e rest

Segnale	pvalue _{male}	pvalue _{fem}	pvalue _{all}
PCA	0.001	0.06	0.0004
MCA	0.007	0.06	0.001
CO	0.45	0.93	0.49
HR	6e-5	6e-5	2e-6
ABP	0.21	0.56	0.18
TOI ₂	0.06	0.15	0.01
TOI	6e-5	0.0002	2e-6
THI ₂	0.67	0.34	0.27
THI	0.01	0.28	0.01

Tabella 5.14: pvalue del test statistico per il confronto tra -40 mmHg e rest

Sulla base dei risultati ottenuti e delle figure 5.1, 5.2 e 5.3 è possibile fare una serie di considerazioni.

Innanzitutto si nota che il numero di differenze significative riscontrate tra la seconda e l'ultima fase è particolarmente limitato, soprattutto se confrontato con quelle rispetto a LBNP a -40 mmHg. Questo dimostra che, a livello generale, lo spegnimento della macchina altera la risposta dei segnali e che questa tende a riportarsi a quella registrata in supino -6°, caratteristica di una condizione di assenza di peso. Tale comportamento è ben osservabile per la *PCA* e, più marcatamente, per la *MCA* e per i segnali NIRS relativi al canale posto sull'avambraccio dei soggetti. Al contrario, dagli andamenti, si constata come *TOI₂* e *THI₂* non mostrino un ritorno ai valori registrati durante la seconda fase, in quanto si mantengono costanti a questo valore anche con LBNP acceso. Per ciò che concerne *THI₂* questo non è di particolare interesse, non avendo mai trend significativo, in completa opposizione a *TOI₂*, unico segnale con significatività registrata in tutti e tre i gruppi di soggetti esaminati (tab. 4.4).

Riprendendo, invece, *TOI* e *THI*, bisogna aggiungere che, se per il primo il riavvicinamento al supino si verifica solamente con il riposo finale, il secondo tende a risalire già a partire da LBNP a -30 mmHg.

A livello cardiaco, invece, si osserva come la gittata cardiaca (*CO*) non risenta in particolar modo dello spegnimento di LBNP. A conferma di ciò, non si rilevano differenze significative nel test tra riposo e -40 mmHg, mentre si hanno due pvalue < 0.1 in quello tra riposo e supino -6°.

La frequenza cardiaca presenta un andamento che richiama quello della *MCA*: in controtendenza rispetto a supino -6° nell'intera sessione di LBNP, per poi riprendere il trend associato alla seconda fase durante il riposo finale. Tuttavia, così come a -40 mmHg il segnale subisce un incremento eccessivo, con conseguente allontanamento dal baseline, allo spegnimento del macchinario si assiste ad una drastica caduta che lo fa scostare dal secondo valore. Tutto ciò trova riscontro con i risultati dei test sopra riportati che vedono differenze significative per i tre gruppi di soggetti non solo tra riposo e -40 mmHg, ma anche tra riposo e supino -6°.

Infine, la pressione arteriosa (*ABP*) mostra nuovamente un comportamento particolare, in quanto sembra mantenere il trend debolmente crescente, innescatosi a partire da -30 mmHg, anche al termine della sessione di LBNP.

In aggiunta a quanto asserito, non si presentano particolari variazioni negli andamenti dei segnali tra i tre gruppi di soggetti considerati, da cui è possibile, ancora una volta, confermare l'ininfluenza della variabile sessuale.

Per concludere, sebbene sia evidente una maggiore affinità tra la fase iniziale in supino -6° e quella finale nella medesima posizione, non tutti i segnali mostrano un chiaro ritorno al valore in microgravità dopo lo spegnimento del Lower Body Negative Pressure. Il segnale che tra tutti meglio descrive l'andamento atteso è, come più volte constatato in precedenza, la velocità del flusso sanguigno nell'arteria

cerebrale media (*MCA*), con particolare rilievo per il gruppo dei soggetti maschili e di tutti, in quanto caratterizzati da un trend significativo (tab. 4.4 e 4.19).

La tabella 5.15 riassume in breve i risultati dei due test.

Gruppo	Test	pvalue < 0.05	pvalue < 0.1
Maschi	Sup ~ Rest	0/9 segnali	1/9 segnali
	-40 mmHg ~ Rest	5/9 segnali	1/9 segnali
Femmine	Sup ~ Rest	3/9 segnali	0/9 segnali
	-40 mmHg ~ Rest	2/9 segnali	2/9 segnali
Tutti	Sup ~ Rest	2/9 segnali	1/9 segnali
	-40 mmHg ~ Rest	6/9 segnali	0/9 segnali

Tabella 5.15: segnali che hanno superato il test statistico tra supino -6° e riposo e tra -40 mmHg e riposo

Capitolo 6

Conclusioni

Una volta concluse le acquisizioni dei segnali durante l'esperimento per tutti i soggetti coinvolti, ha avuto inizio la fase di elaborazione dei dati collezionati. Data la moltitudine di parametri, a seguito di un'analisi di sensitività, si è scelto di considerare esclusivamente i segnali misurati a partire da due minuti dalla fine di ciascuna fase sperimentale. A partire da questi, sono stati poi calcolati i valori medi e le deviazioni standard, punto di partenza per tutte le analisi statistiche effettuate.

Dopo un breve studio condotto sui singoli soggetti, si è deciso di suddividerli in tre gruppi: quello dei 15 soggetti maschili, quello dei 15 soggetti femminili e quello che raggruppa tutti i 30 soggetti coinvolti.

Considerando, dunque, questa suddivisione, i primi risultati di rilievo che sono stati ottenuti sono quelli relativi alle regressioni lineari sui valori medi dei segnali. In particolare, dalla suddetta analisi, è emersa una ridotta significatività dei trend dei valori medi dei segnali. Infatti, un solo segnale mostra un trend significativo per tutti e tre i gruppi di soggetti coinvolti: è il caso del Tissue Oxygenation Index (TOI_2) relativo al canale posizionato sulla fronte dei soggetti. Per ciò che concerne i restanti, MCA e TOI presentano significatività nel trend per il gruppo dei maschi e di tutti i soggetti, PCA , CO e HR per il solo gruppo dei maschi, mentre ABP , THI_2 e THI per nessuno dei tre casi. Pertanto, sulla base dei risultati appena riassunti, partendo dal presupposto di avere una ridotta significatività, i segnali del gruppo dei soggetti maschili sono maggiormente influenzati dalla pressione del Lower Body Negative Pressure, selezionata come variabile indipendente delle regressioni lineari. Tuttavia, sebbene, come asserito, i trend significativi dei maschi siano nettamente superiori a quelli delle femmine (6/9 segnali contro 1/9 segnali), successive elaborazioni hanno in realtà evidenziato la quasi totale assenza di differenze significative nel comportamento dei segnali dei due sessi. Questa affermazione presenta un ulteriore importante risultato ottenuto dallo studio sperimentale qui descritto, in quanto permette di concludere che le risposte fisiologiche dei soggetti risultano,

almeno a livello qualitativo, indipendenti dalla variabile sessuale. Tutto ciò trova conferma sia nei grafici riportanti gli andamenti dei valori medi dei segnali (sezione 4.6.4), ma anche in letteratura [24, 43, 58].

Pertanto, sulla base di queste prime analisi, è possibile concludere che, sebbene i soggetti maschili e femminili abbiano risposto in maniera pressochè analoga all'esperimento, i primi presentano un numero più elevato di trend significativi che rendono i risultati più interessanti.

Si passa, ora, al riepilogo dei risultati inerenti alle differenze significative tra i segnali misurati in fasi sperimentali differenti. Un primo confronto che è opportuno considerare è quello tra la prima fase di baseline e la seconda, ambedue eseguite con LBNP spento. Tale analisi è stata condotta per poter rilevare se e quali scostamenti presentino i segnali nel passaggio da un ambiente 1G, associato al baseline, alla microgravità, simulata nell'altra fase con il posizionamento dei soggetti in supino reclinati a testa in giù di -6° . Ciò che è emerso è in linea con le alterazioni cardiovascolari innescate dalla μG . A titolo di esempio si ricorda l'abbassamento della frequenza e della gittata cardiaca e l'innalzamento della pressione arteriosa, tutte alterazioni legate alla redistribuzione dei fluidi nella regione toraco-encefalica, primo fenomeno legato all'assenza di peso.

Successivamente, si è coinvolta anche la terza fase, rappresentata dalla sessione di 15 minuti con il Lower Body Negative Pressure. Essa è stata confrontata sia con la fase in supino -6° pre-LBNP che con il baseline. Infatti, dal primo confronto si comprende quali segnali alterano ed, eventualmente, invertono il loro comportamento a seguito dell'accensione della macchina. Mentre il secondo permette di evidenziare se la controtendenza di un dato segnale, nata durante la sessione di LBNP, ne comporti anche il riavvicinamento al suo valore di baseline, rappresentativo dell'ambiente terrestre. In sostanza, dunque, tale studio consente di evidenziare se LBNP, attraverso l'azione di richiamo dei fluidi nella parte inferiore del corpo, riesca a sostituirsi e a riprodurre l'effetto della gravità.

In merito a quanto asserito, i primi confronti sono partiti considerando solamente i 5 minuti finali della sessione, con una pressione di -40 mmHg, massimo valore esercitato nell'esperimento in esame. Solo dopo aver individuato i segnali con comportamenti interessanti, si è estesa la trattazione anche agli altri due livelli: rispettivamente -20 mmHg e -30 mmHg. Quest'ultimo studio è stato condotto con lo scopo di comprendere se si potessero ottenere comportamenti affini a quelli rilevati con LBNP a -40 mmHg anche esercitando pressioni di intensità inferiore. Riassumendo complessivamente i risultati, è emerso che solamente un numero contenuto di segnali ha mostrato una controtendenza nell'andamento rispetto al supino e un riavvicinamento al baseline. Tra questi, l'esempio più evidente è quello della velocità del flusso sanguigno nell'arteria cerebrale media (*MCA*), il cui trend, si ricorda, è risultato non significativo solo per il gruppo dei soggetti femminili. Comportamento simile è, poi, ben osservabile nella frequenza cardiaca (*HR*) e,

meno marcatamente, nella *PCA* e nel *CO*. I restanti segnali, invece, presentano andamenti di scarso interesse: è il caso del *TOI*, del *TOI₂* e del *THI₂* che non risentono quasi per nulla dell'effetto di LBNP, rimanendo nell'intorno del valore raggiunto in supino pre-LBNP. Infine, si sono ottenuti *ABP* e *THI* con andamenti poco chiari e addirittura non monotoni durante la sessione.

Nonostante ciò, in relazione proprio all'ultimo segnale citato, emerge un altro risultato caratteristico di tale elaborazione, ovvero che il raggiungimento di -40 mmHg non è necessario per ottenere il comportamento desiderato. A dimostrazione, si riporta il comportamento di *HR* che si avvicina maggiormente al baseline a -30 mmHg, mentre a -40 mmHg subisce una crescita eccessiva. Inoltre, sia dal suo andamento che dai valori medi normalizzati, il Total Hemoglobin Index dell'avambraccio (*THI*) ritorna verso il valore in 1G a -20 mmHg, sebbene vada ricordata l'assenza di significatività dei suoi trend. Questo è l'unico segnale a presentare tale comportamento al minimo valore di pressione esercitata, i restanti, invece, tendono a riavvicinarsi già a partire da -30 mmHg. In ogni caso, quindi, si nota come non occorra raggiungere -40 mmHg.

In ultima analisi, è stata presa in considerazione la fase di riposo, sempre in supino -6° con LBNP spento. In questo contesto, si è ricercato un riavvicinamento dei segnali alla seconda fase sperimentale. Nuovamente tale fenomeno è emerso nella *MCA*, nella *PCA* e nel *TOI*. Una controtendenza rispetto alla sessione di LBNP si è osservata anche per l'*HR*, ma solamente a livello qualitativo dal momento che la decrescita che il segnale subisce tra la terza e la quarta fase è più intensa e raggiunge valori inferiori rispetto a quelli ottenuti tra la prima e la seconda. Rimangono, invece, inalterati il *THI₂* e il *TOI₂*. Quest'ultimo, in realtà, mostra un andamento che rimane all'incirca costante per l'intero esperimento.

Quanto sopra descritto rappresenta un riassunto dei numerosi risultati ottenuti, a partire dai quali è possibile effettuare una serie di osservazioni aggiuntive a chiusura dello studio sperimentale, oggetto del lavoro di tesi presentato.

Innanzitutto, come già notato, è emerso come alcuni segnali, tra cui risalta il *TOI₂*, non alterino il loro comportamento durante l'intero esperimento, o solamente durante alcune fasi, tra cui la sessione di LBNP, come nel caso di *THI₂*. Pertanto, in future sperimentazioni, potrebbe essere utile sostituire tali parametri di scarso interesse con segnali che possano permettere di ottenere risultati più rilevanti.

In merito sempre all'aggiunta di segnali, potrebbe essere interessante integrare parametri a livello cerebro-oculare, così da ricavare un maggior numero di informazioni sugli effetti del Lower Body Negative Pressure in questa regione e sulla sua potenziale applicabilità per contrastare la SANS. Tale considerazione nasce dal fatto che sia la *PCA* che, soprattutto, la *MCA* hanno mostrato comportamenti di interesse durante l'esperimento e sono state alterate dall'azione del macchinario, ulteriore conferma che LBNP può avere effetti anche sull'emodinamica cerebrale e non solo cardiaca.

Infine, è bene notare che la fase di simulazione della μG ha una durata di 15 minuti, a seguito della quale è possibile osservare solamente alterazioni di breve termine. Pertanto, in prospettiva di ricerche future, si potrebbero indagare anche gli effetti di LBNP sui cambiamenti fisiologici indotti da un'esposizione più lunga alla microgravità.

In conclusione, la ricerca ha permesso di ottenere alcuni risultati rilevanti. Ad esempio, quali segnali mostrano un trend significativo e l'assenza di differenze sessuali nella risposta fisiologica al macchinario. Inoltre, ha sottolineato che, seppur non per tutti i segnali acquisiti, il Lower Body Negative Pressure è in grado di riprodurre l'effetto del carico gravitazionale sperimentato in un ambiente terrestre, contrastando così le alterazioni dovute all'esposizione alla microgravità.

Appendice A

Valori medi

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F1	VM _{dx}	48.45	62.89	63.18	62.71	60.62	63.14
	CO	5.58	4.66	4.95	4.80	5.01	4.59
	HHb ₂	-7.284	-180.94	-184.14	-177.28	-182.59	-185.08
	HR	59.64	48.34	53.56	53.33	61.81	45.54
	TOI ₂	58.60	63.68	60.96	60.46	61.07	64.28
	THI ₂	1.25	1.00	0.92	0.92	0.91	1.00
	HHb	10.71	82.17	75.11	87.77	94.83	83.04
	O2Hb	164.15	252.99	192.59	198.75	198	256.66
	TOI	74.68	74.60	72.95	72.37	71.93	74.78
	THI	1.13	1.22	1.15	1.18	1.19	1.24
	LBNP	-0.78	-0.85	-20.90	-28.86	-38.48	-1.00
	O2Hb ₂	40.98	-21.87	-95.16	-98.29	-94.38	-16.31
	VM _{sx}	72.25	79.83	80.45	81.41	78.15	81.97
ABP	83.80	82.92	80.54	81.42	87.38	91.94	
F2	VM _{dx}	53.28	48.18	48.19	47.27	46.80	45.74
	CO	4.93	4.51	4.69	4.63	4.69	4.46
	HHb ₂	-59.25	-8.90	-22.55	-24.58	-22.90	-28.08
	HR	63.30	49.70	50.81	54.95	58.45	50.43
	TOI ₂	56.91	62.81	62.77	62.41	61.40	62.72
	THI ₂	0.58	0.91	0.90	0.91	0.91	0.90
	HHb	-2.03	78.15	65.58	71.79	73.95	70.39
	O2Hb	-1.22	134.43	88.06	107.09	95.40	123.44
	TOI	73.74	74.95	73.05	73.33	72.65	73.84
	THI	-0.01	1.44	1.39	1.40	1.37	1.39
	LBNP	-0.51	-0.55	-18.04	-26.92	-36.10	-0.65
	O2Hb ₂	-330.81	106.54	61.30	51.78	38.75	117.57
	VM _{sx}	75.21	79.42	82.09	78.97	77.55	79.49
ABP	79.46	60.38	56.84	74.35	82.35	78.83	

Tabella A.1: Medie nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F3	VM _{dx}	63.82	55.07	65.22	49.59	50.01	56.12
	CO	6.03	8.33	7.80	8.04	8.15	8.28
	HHb ₂	-10.10	-8.47	10.23	-1.31	3.60	-22.79
	HR	63.69	56.22	67.83	75.49	82.54	60.10
	TOI ₂	61.57	59.47	58.15	57.11	56.35	58.54
	THI ₂	1.17	0.99	1.05	1.01	1.00	0.98
	HHb	-1.08	-4.76	44.62	33.28	32.79	-33.28
	O2Hb	-35.78	31.83	-77.51	-44.86	-45.18	45.24
	TOI	60.38	59.63	57.04	56.00	57.62	60.60
	THI	1.03	1.00	1.01	0.95	0.96	0.96
	LBNP	-0.93	-1.00	-20.03	-27.59	-35.87	-1.14
	O2Hb ₂	-80.94	-21.06	-26.63	-7.11	-5.98	49.50
VM _{sx}	67.56	68.88	65.97	67.88	66.02	70.72	
ABP	53.56	76.79	77.68	79.38	81.20	90.62	
F4	VM _{dx}	47.88	56.32	54.21	53.52	53.18	57.99
	CO	5.79	7.06	6.52	6.54	6.95	6.30
	HHb ₂	20.09	-42.92	3.78	18.84	22.03	1.99
	HR	72.90	60.43	70.72	79.13	96.06	53.02
	TOI ₂	63.77	64.74	64.63	65.99	66.37	67.56
	THI ₂	0.99	0.95	0.98	1.01	1.01	1.00
	HHb	-6.53	-3.41	-31.89	5.37	39.23	-25.44
	O2Hb	3.36	96.94	-134.22	-118.25	-47.20	22.60
	TOI	71.70	73.47	67.47	66.94	68.34	74.17
	THI	0.99	1.05	0.86	0.91	1.01	0.97
	LBNP	-0.81	-0.93	-20.42	-28.96	-37.42	-1.09
	O2Hb ₂	64.05	71.60	-65.39	-65.42	-56.70	23.51
VM _{sx}	63.28	80.37	77.28	78.59	77.91	82.66	
ABP	70.21	54.96	54.28	56.15	56.17	53.45	
F5	VM _{dx}	69.07	66.86	76.03	63.97	68.02	64.19
	CO	6.72	5.50	5.28	5.11	5.43	5.53
	HHb ₂	11.54	-10.84	-53.25	-47.83	-60.90	-39.86
	HR	66.53	59.58	57.55	61.64	67.31	55.07
	TOI ₂	66.79	73.24	71.51	70.68	71.43	75.37
	THI ₂	1.04	1.13	0.93	0.93	0.97	1.25
	HHb	-10.99	46.49	78.60	71.22	64.17	76.44
	O2Hb	-25.85	47.17	-24.97	-33.80	7.97	105.31
	TOI	74.14	75.18	68.61	68.75	69.44	73.11
	THI	0.96	1.07	1.02	1.00	1.01	1.07
	LBNP	-0.47	-0.47	-20.530	-35.278	-37.436	-0.51
	O2Hb ₂	-170.75	-200.73	-311.48	-312.82	-256.43	-84.18
VM _{sx}	93.46	97.20	96.33	94.11	93.40	89.30	
ABP	74.40	100.12	98.23	115.83	109.46	98.22	

Tabella A.2: Medie nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F6	VM _{dx}	49.32	50.48	43.67	46.35	48.97	52.46
	CO	5.54	5.62	5.10	5.35	5.54	5.32
	HHb ₂	-76.76	-3.48	26.64	23.96	19.73	-1.81
	HR	77.01	69.63	65.32	73.00	76.94	61.74
	TOI ₂	63.16	62.24	61.05	61.01	60.96	62.08
	THI ₂	0.98	0.88	0.90	0.90	0.92	0.90
	HHb	75.29	-3.80	3.13	18.40	61.68	47.43
	O2Hb	301.16	121.99	-42.05	-6.14	87.19	138.59
	TOI	79.97	80.49	74.60	75.03	75.74	78.64
	THI	1.02	0.90	0.76	0.82	0.96	0.99
	LBNP	-0.96	-1.07	-21.38	-28.93	-37.67	-1.20
	O2Hb ₂	-301.46	-84.01	-226.38	-166.4	-154.47	-129.15
VM _{sx}	65.52	70.21	73.56	71.23	68.68	75.17	
ABP	99.43	101.83	96.70	101.84	98.75	103.89	
F7	VM _{dx}	50.49	50.11	52.50	50.14	47.94	51.59
	CO	6.03	8.45	6.89	6.27	6.51	7.77
	HHb ₂	-46.88	-125.25	-132.01	-124.13	-125.05	-141.64
	HR	66.35	71.35	57.41	56.90	66.66	56.87
	TOI ₂	43.27	41.74	44.95	44.00	43.39	42.47
	THI ₂	0.95	0.87	0.89	0.85	0.86	0.81
	HHb	22.56	37.28	49.72	49.01	56.08	41.19
	O2Hb	85.81	147.1	45.63	42.99	66.22	202.86
	TOI	77.05	81.57	74.82	74.40	73.83	80.91
	THI	0.84	0.83	0.75	0.75	0.79	0.89
	LBNP	-0.66	-0.80	-20.08	-30.62	-40.70	-0.50
	O2Hb ₂	16.69	72.56	-77.33	-83.36	-22.52	127.62
VM _{sx}	70.03	78.07	79.88	79.08	77.53	76.43	
ABP	84.79	92.88	82.25	92.03	96.58	96.41	
F8	VM _{dx}	58.27	43.99	45.11	43.66	40.09	39.51
	CO	8.71	7.68	6.53	6.94	7.60	8.63
	HHb ₂	-11.20	1.62	5.25	14.52	26.88	-10.32
	HR	97.53	83.70	82.27	92.00	110.43	76.45
	TOI ₂	66.37	73.38	71.25	69.34	67.45	73.29
	THI ₂	1.00	1.07	0.93	0.89	0.88	0.97
	HHb	18.39	-0.54	11.63	15.14	-13.29	-53.85
	O2Hb	35.64	17.90	-26.53	-5.34	10.99	84.72
	TOI	76.65	73.34	70.09	70.35	71.90	77.79
	THI	0.99	1.02	1.00	1.02	0.99	1.00
	LBNP	-0.78	-0.92	-19.85	-28.31	-38.09	-1.06
	O2Hb ₂	-1.80	-33.30	-48.84	-43.93	-42.74	69.93
VM _{sx}	82.92	64.68	61.57	59.20	56.74	59.41	
ABP	89.81	103.16	91.83	99.72	99.85	106.01	

Tabella A.3: Medie nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F9	VM _{dx}	41.53	48.80	47.85	45.46	44.40	46.88
	CO	7.72	6.97	6.15	6.25	5.55	5.68
	HHb ₂	-81.47	-141.06	-132.19	-127.88	-110.95	-117.63
	HR	82.03	72.73	72.37	80.81	91.85	59.06
	TOI ₂	66.25	69.74	66.30	64.46	62.30	65.67
	THI ₂	0.81	0.90	0.85	0.85	0.83	0.89
	HHb	-431.15	-389.40	-392.82	-383.86	-379.33	-385.62
	O2Hb	-617.59	-557.36	-607.08	-595.33	-594.37	-545.68
	TOI	77.59	77.81	76.05	75.55	75.07	77.63
	THI	0.25	0.29	0.28	0.28	0.28	0.29
	LBNP	-1.02	-1.06	-22.74	-31.91	-40.79	-0.004
	O2Hb ₂	-335.83	-307.33	-414.46	-382.64	-396.69	-314.38
	VM _{sx}	68.04	58.72	57.10	56.00	54.08	51.89
ABP	80.63	83.64	100.23	88.32	93.08	104.05	
F10	VM _{dx}	70.25	66.90	58.51	57.98	55.41	54.38
	CO	8.35	6.20	5.91	6.35	6.38	5.91
	HHb ₂	-32.71	111.15	112.05	126.26	128.08	133.50
	HR	66.16	54.73	58.47	64.42	70.81	52.83
	TOI ₂	46.11	57.10	57.56	58.02	57.75	58.72
	THI ₂	0.94	2.19	2.11	2.20	2.22	2.35
	HHb	-53.05	117.66	99.72	95.83	92.10	90.32
	O2Hb	-54.06	176.08	139.65	139.60	66.37	53.33
	TOI	71.09	72.00	71.15	70.81	68.30	66.48
	THI	0.86	1.23	1.24	1.22	1.08	0.97
	LBNP	-0.66	-0.80	-21.81	-31.10	-40.03	-0.91
	O2Hb ₂	-31.10	191.42	203.43	220.77	216.57	235.19
	VM _{sx}	85.72	94.84	93.72	91.64	87.78	88.01
ABP	60.27	68.06	69.30	64.64	64.96	68.02	
F11	VM _{dx}	69.23	48.00	49.44	50.51	44.38	53.42
	CO	7.47	7.46	6.55	6.81	7.69	8.63
	HHb ₂	-65.76	23.00	29.92	54.71	96.52	35.88
	HR	85.25	81.15	82.55	91.50	116.76	76.55
	TOI ₂	69.61	67.09	66.16	64.91	61.79	69.17
	THI ₂	0.65	1.44	1.45	1.45	1.44	1.54
	HHb	-35.08	14.69	30.41	36.59	65.17	3.20
	O2Hb	-29.23	70.23	22.14	95.90	206.83	151.84
	TOI	71.77	71.25	67.31	68.75	70.80	74.39
	THI	0.92	0.93	0.91	0.98	1.13	1.01
	LBNP	-0.63	-0.73	-21.65	-32.42	-43.06	-0.84
	O2Hb ₂	-35.35	119.47	130.13	133.04	79.74	210.66
	VM _{sx}	81.94	101.77	101.11	94.70	72.91	79.69
ABP	105.78	101.05	108.92	116.33	107.70	113.22	

Tabella A.4: Medie nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F12	VM _{dx}	58.56	42.13	65.33	60.83	60.95	62.45
	CO	6.85	6.12	5.66	5.46	5.73	5.84
	HHb ₂	11.82	-43.89	-11.54	-7.69	-10.00	-41.51
	HR	74.45	73.08	69.27	71.84	76.46	63.75
	TOI ₂	43.97	17.10	24.08	24.87	26.71	15.46
	THI ₂	0.10	0.06	0.07	0.07	0.07	0.06
	HHb	-3.66	-21.69	-68.51	-47.26	-41.36	-29.89
	O2Hb	36.41	6.74	-111.12	-116.18	-85.12	29.08
	TOI	77.00	78.53	77.28	75.71	76.32	79.93
	THI	0.66	0.61	0.53	0.54	0.57	0.63
	LBNP	-0.47	-0.49	-20.78	-31.28	-42.08	-0.56
	O2Hb ₂	11.82	83.02	19.40	26.75	36.16	132.01
VM _{sx}	75.51	83.98	82.39	80.60	82.57	80.90	
ABP	66.76	89.05	86.29	99.37	92.08	93.77	
F13	VM _{dx}	57.53	58.88	59.43	53.06	56.90	58.58
	CO	12.10	6.66	5.88	6.03	6.46	6.30
	HHb ₂	-8.34	-56.45	-45.12	-54.37	-55.80	-70.43
	HR	71.49	67.43	68.23	72.70	78.35	63.36
	TOI ₂	74.57	78.75	77.51	77.47	77.82	78.58
	THI ₂	0.97	0.86	0.85	0.85	0.86	0.88
	HHb	-62.69	21.64	14.79	25.29	13.65	14.09
	O2Hb	-38.38	85.07	-10.95	-9.91	-48.81	53.80
	TOI	73.19	71.63	69.18	68.85	68.21	71.52
	THI	0.83	0.90	0.81	0.80	0.71	0.86
	LBNP	-0.65	-0.72	-21.85	-33.35	-42.91	-0.91
	O2Hb ₂	29.82	306.27	182.46	210.10	244.81	381.22
VM _{sx}	81.71	81.38	83.17	80.61	78.78	75.59	
ABP	62.96	74.34	84.73	92.88	81.47	80.64	
F14	VM _{dx}	48.81	49.62	50.33	49.29	50.94	50.34
	CO	9.22	10.18	7.11	7.36	7.49	7.78
	HHb ₂	-41.58	-23.05	-18.74	-7.02	-14.44	-11.89
	HR	101.00	88.79	78.59	90.78	97.91	73.37
	TOI ₂	66.74	61.06	65.27	60.85	63.53	49.68
	THI ₂	0.98	2.71	2.89	2.70	3.15	1.88
	HHb	2.95	26.52	42.29	48.29	59.99	33.29
	O2Hb	-7.78	58.11	27.68	40.55	63.86	87.29
	TOI	78.78	80.55	77.52	77.30	76.56	80.47
	THI	0.92	0.92	0.89	0.92	0.98	0.97
	LBNP	-0.92	-0.86	-20.99	-32.33	-42.80	-1.09
	O2Hb ₂	-173.11	75.50	-34.99	1.93	43.00	73.65
VM _{sx}	92.07	98.05	96.64	95.79	94.41	100.39	
ABP	100.59	104.69	98.96	101.28	107.97	99.36	

Tabella A.5: Medie nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F15	VM _{dx}	63.10	47.99	49.16	44.90	42.91	40.83
	CO	5.39	4.87	4.36	4.86	5.09	4.77
	HHb ₂	-31.04	-49.54	-9.53	-28.11	-49.86	-101.09
	HR	61.96	60.43	53.39	62.88	72.76	51.48
	TOI ₂	60.72	66.37	62.65	64.55	64.65	70.29
	THI ₂	0.98	1.77	1.75	1.73	1.68	1.80
	HHb	2.97	68.08	46.47	108.32	106.10	74.72
	O2Hb	33.63	110.62	-16.974	39.093	108.32	166.86
	TOI	72.84	72.61	69.78	68.42	69.84	73.85
	THI	1.01	1.13	1.00	1.10	1.16	1.19
	LBNP	-0.85	-0.98	-23.23	-33.17	-40.94	-1.11
	O2Hb ₂	28.67	283.74	97.41	128.66	207.29	327.60
VM _{sx}	79.21	76.88	85.55	84.79	82.62	85.45	
ABP	81.95	92.55	88.18	100.86	105.54	94.66	
M1	VM _{dx}	48.80	49.96	48.25	47.79	47.42	46.85
	CO	6.84	5.52	5.96	5.94	6.18	5.09
	HHb ₂	9.61	66.05	92.92	109.15	131.35	99.28
	HR	69.76	59.74	78.80	77.00	87.71	53.30
	TOI ₂	71.91	67.53	66.95	66.13	65.29	64.17
	THI ₂	1.06	1.03	1.04	1.03	1.02	0.95
	HHb	-38.43	12.09	94.85	123.07	146.15	7.90
	O2Hb	93.56	63.81	-51.51	-58.61	-75.38	76.95
	TOI	72.39	70.40	63.82	62.98	61.84	73.19
	THI	1.10	1.00	0.97	0.98	0.98	1.00
	LBNP	-0.62	-0.70	-22.68	-30.23	-40.41	-0.89
	O2Hb ₂	117.26	372.68	283.14	297.66	301.03	464.46
VM _{sx}	71.32	77.02	75.09	74.14	75.68	71.82	
ABP	81.51	90.76	80.59	88.59	85.64	92.82	
M2	VM _{dx}	49.33	50.77	51.04	49.15	49.44	51.11
	CO	8.33	7.48	7.41	7.24	6.84	7.03
	HHb ₂	-237.30	-238.64	-260.86	-248.64	-238.99	-231.15
	HR	89.10	80.13	88.21	91.73	93.76	76.49
	TOI ₂	62.21	53.60	56.41	54.50	55.01	52.47
	THI ₂	0.40	0.20	0.23	0.21	0.20	0.18
	HHb	-9.59	10.33	13.26	14.20	10.76	3.69
	O2Hb	162.81	172.38	74.58	58.81	11.66	83.66
	TOI	79.33	77.68	74.17	73.44	72.64	75.92
	THI	1.03	0.95	0.87	0.86	0.84	0.90
	LBNP	-0.83	-0.88	-20.95	-29.51	-38.04	-0.87
	O2Hb ₂	-412.88	-399.24	-459.07	-404.06	-420.12	-365.72
VM _{sx}	79.42	94.67	93.84	88.72	86.89	90.63	
ABP	91.11	112.72	96.38	98.61	106.98	114.65	

Tabella A.6: Medie nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
M3	VM _{dx}	60.24	55.43	55.75	56.66	55.43	55.89
	CO	8.91	8.69	8.77	8.91	8.77	9.81
	HHb ₂	-22.26	22.98	-1.31	11.25	19.93	-15.29
	HR	64.82	57.78	60.15	70.45	79.26	61.23
	TOI ₂	74.99	69.69	70.44	69.50	68.57	70.02
	THI ₂	1.03	0.95	1.05	1.01	0.99	0.98
	HHb	27.96	-112.29	56.63	79.03	106.46	12.84
	O2Hb	41.52	-32.57	-84.39	-49.58	-63.57	36.22
	TOI	70.45	64.83	58.95	58.96	56.60	63.95
	THI	1.02	0.87	0.94	0.92	0.90	0.98
	LBNP	-0.58	-0.68	-20.09	-27.41	-35.92	-0.85
	O2Hb ₂	-15.61	-96.15	-9.48	28.62	36.85	108.78
M4	VM _{dx}	81.10	80.54	82.60	78.27	75.58	81.93
	ABP	73.67	71.00	66.96	73.70	72.65	72.16
	VM _{dx}	54.53	59.15	55.30	53.32	51.34	54.08
	CO	7.22	7.39	6.64	6.89	7.27	7.22
	HHb ₂	8.16	-19.67	-26.62	-32.35	-29.57	-34.00
	HR	79.88	71.45	70.84	75.86	81.68	70.52
	TOI ₂	74.34	83.22	81.64	81.17	80.65	83.98
	THI ₂	1.32	1.57	1.45	1.43	1.48	1.58
	HHb	-90.91	-108.81	-125.91	-117.39	-112.23	-153.86
	O2Hb	-150.88	-260.18	-346.94	-318.87	-309.34	-317.88
	TOI	78.77	73.90	70.96	71.09	71.12	73.42
	THI	0.71	0.69	0.61	0.63	0.64	0.61
M5	LBNP	-0.93	-1.00	-20.10	-28.70	-37.21	-1.16
	O2Hb ₂	-98.38	111.54	-23.61	-21.56	-56.72	63.58
	VM _{sx}	58.31	73.72	67.01	65.41	66.17	72.19
	ABP	91.81	87.30	93.20	88.92	85.24	98.15
	VM _{dx}	51.65	55.20	49.02	46.52	43.16	48.12
	CO	6.01	5.68	5.44	5.87	5.95	5.93
	HHb ₂	69.88	-9.078	-53.54	-52.73	-47.51	-32.74
	HR	73.61	71.61	70.84	75.96	82.43	72.43
	TOI ₂	56.97	56.77	56.49	55.99	55.00	55.42
	THI ₂	0.64	0.65	0.67	0.67	0.67	0.67
	HHb	-2.04	-2.04	-2.04	-2.05	-2.05	-2.04
	O2Hb	-1.22	-1.22	-1.22	-1.23	-1.23	-1.23
TOI	76.29	76.81	73.09	75.69	76.56	78.02	
THI	-0.007	-0.007	-0.007	-0.007	-0.007	-0.007	
LBNP	-0.47	-0.48	-21.57	-31.20	-39.76	-0.51	
O2Hb ₂	12.31	90.14	32.08	66.71	36.23	77.52	
VM _{sx}	69.12	77.59	74.87	70.71	65.90	72.43	
ABP	71.59	87.69	91.50	84.47	89.35	92.74	

Tabella A.7: Medie nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
M6	VM _{dx}	53.19	62.97	60.43	59.90	58.45	60.96
	CO	5.55	5.62	5.13	5.41	5.80	5.29
	HHb ₂	-38.24	4.46	6.52	-4.70	-14.02	-4.45
	HR	73.23	67.47	66.99	71.41	74.40	62.60
	TOI ₂	74.08	75.69	74.54	74.22	74.01	77.55
	THI ₂	1.02	0.86	0.85	0.83	0.82	0.86
	HHb	40.32	58.49	72.56	93.43	91.91	66.99
	O2Hb	67.50	111.02	9.99	41.57	57.84	108.31
	TOI	70.79	73.55	69.11	68.39	69.19	72.43
	THI	1.03	1.14	1.06	1.11	1.13	1.17
	LBNP	-0.77	-0.94	-21.92	-29.62	-39.05	-0.99
	O2Hb ₂	-64.50	118.24	29.94	41.78	67.33	155.69
VM _{sx}	81.24	81.81	86.95	86.19	84.75	82.36	
ABP	93.20	80.2	80.29	76.80	75.38	72.81	
M7	VM _{dx}	55.13	68.40	68.03	68.11	66.91	68.23
	CO	7.03	7.07	6.47	6.19	6.14	7.12
	HHb ₂	37.20	86.03	103.43	118.28	127.97	110.66
	HR	77.19	69.03	69.21	74.44	79.96	68.78
	TOI ₂	79.65	76.98	75.81	75.25	75.18	75.69
	THI ₂	0.97	0.92	0.90	0.90	0.90	0.89
	HHb	-65.60	27.60	108.26	145.41	150.37	27.64
	O2Hb	178.07	534.57	368.29	377.36	354.01	515.53
	TOI	75.19	81.87	72.90	71.70	71.32	81.42
	THI	1.26	1.62	1.45	1.50	1.48	1.60
	LBNP	-0.86	-0.96	-23.70	-33.41	-43.18	-1.02
	O2Hb ₂	113.53	434.61	291.47	344.05	358.75	495.97
VM _{sx}	88.71	90.76	94.05	91.22	88.10	90.61	
ABP	79.57	80.73	77.21	82.73	85.11	77.5	
M8	VM _{dx}	43.69	44.86	41.90	43.04	39.26	44.41
	CO	7.45	6.88	5.21	4.23	2.88	5.50
	HHb ₂	-0.22	-60.32	-49.20	-62.15	-50.03	-69.12
	HR	89.31	69.62	85.96	98.53	103.37	66.35
	TOI ₂	61.46	61.85	59.37	59.89	60.08	61.85
	THI ₂	0.78	0.85	0.86	0.86	0.86	0.88
	HHb	1.16	-13.07	21.26	35.25	40.42	12.81
	O2Hb	14.43	20.12	-38.81	-3.11	-27.03	50.42
	TOI	74.00	77.19	72.41	72.66	71.83	76.92
	THI	0.98	1.00	0.98	1.00	0.99	1.05
	LBNP	-0.78	-0.94	-22.22	-30.33	-39.81	-1.10
	O2Hb ₂	-11.70	-33.27	-111.48	-46.99	-77.60	100.89
VM _{sx}	59.36	67.92	66.15	63.40	60.81	66.01	
ABP	74.49	84.09	95.26	82.88	97.24	98.49	

Tabella A.8: Medie nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
M9	VM _{dx}	57.60	53.70	52.80	51.97	47.85	56.00
	CO	8.65	7.42	7.66	7.95	8.22	7.74
	HHb ₂	-66.45	8.72	29.26	31.27	40.43	-20.78
	HR	74.04	64.85	69.53	79.27	86.08	68.61
	TOI ₂	64.99	64.88	64.93	64.36	63.39	65.45
	THI ₂	0.80	0.91	0.94	0.92	0.92	0.93
	HHb	-157.85	-87.97	-59.91	-34.76	-28.06	-112.61
	O2Hb	-223.48	-53.05	-102.53	-124.02	-150.14	-86.23
	TOI	73.80	78.00	75.63	74.91	73.88	79.28
	THI	0.89	0.87	0.84	0.84	0.82	0.88
	LBNP	-0.72	-0.88	-22.04	-32.37	-41.24	-0.94
	O2Hb ₂	-19.94	83.84	-37.24	-33.47	-56.56	142.12
VM _{sx}	75.20	73.00	75.36	72.16	71.23	74.63	
ABP	63.86	102.01	92.25	93.82	92.61	108.71	
M10	VM _{dx}	44.73	42.10	41.26	40.67	40.23	40.32
	CO	6.03	5.12	5.35	4.93	5.23	5.47
	HHb ₂	-19.21	-81.52	-75.78	-83.48	-87.04	-76.36
	HR	62.42	58.44	58.42	59.39	62.43	56.86
	TOI ₂	63.98	67.06	66.89	66.74	66.55	66.10
	THI ₂	1.00	1.00	0.98	0.98	0.98	0.98
	HHb	9.71	56.69	136.71	182.06	166.16	-8.49
	O2Hb	38.68	150.95	51.26	51.96	48.03	191.71
	TOI	66.52	70.99	65.18	63.20	64.57	78.62
	THI	1.05	1.16	1.17	1.17	1.17	1.14
	LBNP	-0.53	-0.59	-19.29	-28.20	-36.76	-0.82
	O2Hb ₂	48.97	25.01	-43.10	-12.37	-10.49	41.27
VM _{sx}	82.50	82.79	80.35	74.75	71.63	86.43	
ABP	72.31	98.07	86.76	95.31	88.19	92.31	
M11	VM _{dx}	53.64	54.48	69.21	62.20	50.25	52.95
	CO	6.66	7.15	6.63	6.95	6.83	6.95
	HHb ₂	3.52	-136.93	-121.48	-134.39	-139.59	-176.00
	HR	74.19	67.52	63.58	74.53	84.20	69.45
	TOI ₂	52.02	55.49	54.86	54.11	51.41	50.23
	THI ₂	0.98	0.89	0.87	0.87	0.86	0.84
	HHb	-63.59	86.38	106.85	115.33	101.01	94.22
	O2Hb	-110.43	38.49	-43.99	46.54	122.72	98.45
	TOI	62.17	63.97	61.12	63.21	64.01	66.03
	THI	1.07	1.25	1.30	1.05	0.92	1.07
	LBNP	-0.46	-0.50	-19.81	-28.41	-36.99	-0.58
	O2Hb ₂	18.00	131.56	70.84	101.31	118.96	237.73
VM _{sx}	98.82	94.18	101.45	89.45	103.25	107.47	
ABP	91.88	76.5	78.53	78.97	86.37	88.83	

Tabella A.9: Medie nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
M12	VM _{dx}	52.54	40.90	41.39	40.33	44.26	52.52
	CO	6.25	6.18	6.55	6.14	6.12	6.78
	HHb ₂	13.72	-80.01	-61.37	-71.27	-86.17	-125.78
	HR	51.13	46.48	45.28	47.41	50.49	44.56
	TOI ₂	75.32	54.14	57.13	58.86	61.90	68.91
	THI ₂	0.98	1.04	1.10	1.16	1.18	1.20
	HHb	-24.09	-48.66	14.81	0.37	7.73	-105.40
	O2Hb	13.24	45.51	-112.99	-112.90	-120.69	33.10
	TOI	72.89	77.20	70.62	71.00	69.60	80.76
	THI	0.95	1.01	0.94	0.94	0.94	0.99
	LBNP	-0.48	-0.51	-20.29	-28.61	-36.63	-0.68
	O2Hb ₂	-147.65	-80.48	-144.52	-125.13	-73.57	11.20
VM _{sx}	66.43	67.30	67.46	66.83	66.75	66.75	
ABP	88.87	89.81	88.01	92.99	95.38	87.56	
M13	VM _{dx}	60.24	63.76	53.43	57.95	61.37	71.30
	CO	5.61	7.53	6.93	6.54	6.46	6.64
	HHb ₂	-55.61	-141.92	-86.31	-58.75	-37.76	-121.35
	HR	64.74	67.27	67.92	64.27	73.22	58.50
	TOI ₂	70.73	65.15	62.27	64.60	64.51	66.95
	THI ₂	1.01	0.73	0.72	0.74	0.75	0.77
	HHb	-25.05	-116.86	-46.17	41.90	108.00	-7.90
	O2Hb	184.82	302.32	127.29	165.69	216.83	335.73
	TOI	78.88	88.02	79.67	74.92	72.61	82.89
	THI	1.04	1.13	1.03	1.08	1.12	1.18
	LBNP	-0.68	-0.78	-21.31	-30.70	-40.14	-0.88
	O2Hb ₂	58.66	241.67	117.69	114.23	133.71	284.52
VM _{sx}	78.12	77.73	66.70	71.02	74.87	87.18	
ABP	78.36	79.65	76.24	73.18	84.44	89.39	
M14	VM _{dx}	58.58	57.93	55.71	56.42	57.01	56.98
	CO	6.29	5.14	5.16	5.37	5.52	5.26
	HHb ₂	-31.44	91.33	103.32	84.61	86.77	74.70
	HR	62.61	54.32	54.52	61.26	69.16	50.11
	TOI ₂	58.27	62.83	62.04	62.37	61.36	65.79
	THI ₂	0.84	1.80	1.84	1.66	1.53	1.54
	HHb	-4.58	174.47	159.76	188.13	190.86	156.73
	O2Hb	31.22	262.64	150.53	269.52	285.91	264.98
	TOI	72.66	70.76	68.83	69.63	70.17	72.06
	THI	1.03	1.43	1.34	1.46	1.48	1.44
	LBNP	-0.51	-0.69	-21.93	-31.08	-40.68	-0.79
	O2Hb ₂	-11.03	413.83	404.67	491.09	468.56	593.24
VM _{sx}	67.71	76.62	78.07	76.15	74.91	75.49	
ABP	72.47	100.71	97.70	92.85	96.97	93.06	

Tabella A.10: Medie nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
M15	VM _{dx}	46.09	38.69	41.05	37.85	36.76	40.49
	CO	6.89	6.40	6.32	6.18	6.30	6.32
	HHb ₂	-10.19	-23.67	-14.84	-9.60	-26.27	-60.46
	HR	71.43	62.71	60.47	61.71	74.81	58.53
	TOI ₂	59.46	61.10	62.02	60.15	59.41	59.05
	THI ₂	1.01	1.29	1.28	1.29	1.29	1.27
	HHb	7.64	81.17	12.12	76.00	87.02	68.13
	O2Hb	135.78	-30.33	-346.87	-150.88	74.44	227.54
	TOI	79.77	81.35	76.61	77.17	79.65	88.16
	THI	1.04	1.01	0.85	0.91	0.97	1.09
	LBNP	-0.59	-0.72	-21.49	-30.73	-39.30	-0.88
	O2Hb ₂	-8.16	134.03	24.00	55.96	91.32	189.23
	VM _{sx}	73.70	76.34	71.35	71.21	71.03	73.66
ABP	68.60	90.35	88.11	85.39	83.58	84.78	

Tabella A.11: Medie nella finestra di due minuti

Appendice B

Deviazioni standard

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F1	VM _{dx}	5.821	9.035	7.099	8.041	6.367	9.425
	CO	0.060	0.122	0.158	0.091	0.106	0.203
	HHb ₂	4.829	5.356	4.177	4.862	4.851	4.650
	HR	2.146	2.910	10.464	2.808	3.071	2.419
	TOI ₂	0.489	0.684	0.662	0.653	0.643	0.705
	THI ₂	0.013	0.005	0.006	0.007	0.005	0.006
	HHb	1.416	1.664	3.449	1.009	1.196	2.215
	O2Hb	3.080	2.094	7.777	6.770	5.169	2.668
	TOI	0.121	0.152	0.180	0.245	0.179	0.166
	THI	0.004	0.004	0.012	0.007	0.003	0.004
	LBNP	0.038	0.039	0.191	0.217	0.118	0.035
	O2Hb ₂	7.884	9.870	9.245	8.828	9.282	10.267
	VM _{sx}	11.384	12.261	10.085	10.167	8.211	12.903
	ABP	12.704	13.439	11.959	11.7	10.779	14.501
F2	VM _{dx}	8.297	6.099	5.596	5.140	5.220	6.872
	CO	0.157	0.155	0.025	0.075	0.079	0.075
	HHb ₂	3.366	4.244	2.701	3.394	2.911	4.520
	HR	3.722	4.479	4.015	3.312	3.695	5.658
	TOI ₂	0.784	1.018	0.861	0.785	0.922	1.112
	THI ₂	0.004	0.014	0.011	0.008	0.007	0.011
	HHb	0.067	2.700	3.816	2.147	0.631	7.991
	O2Hb	0.065	5.517	3.867	2.434	2.417	12.656
	TOI	0.206	0.450	0.411	0.284	0.141	0.229
	THI	0.0003	0.009	0.007	0.004	0.004	0.04
	LBNP	0.026	0.030	0.067	0.118	0.221	0.0327
	O2Hb ₂	8.789	11.082	8.605	6.476	8.531	10.537
	VM _{sx}	13.852	14.220	13.430	12.055	11.862	14.555
	ABP	9.683	9.758	10.586	9.782	10.419	10.878

Tabella B.1: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Deviazioni standard

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F3	VM _{dx}	12.254	8.011	10.198	5.701	5.528	8.322
	CO	2.884	0.428	0.194	0.238	0.305	0.427
	HHb ₂	5.255	7.256	5.534	4.527	5.552	6.020
	HR	3.283	4.456	3.454	6.379	8.165	5.625
	TOI ₂	1.889	1.800	1.764	1.653	1.729	2.019
	THI ₂	0.024	0.018	0.020	0.017	0.017	0.018
	HHb	3.613	5.804	10.556	3.191	14.766	7.558
	O2Hb	4.841	7.559	11.385	4.908	13.096	10.311
	TOI	0.319	1.010	1.098	0.347	2.334	0.776
	THI	0.009	0.012	0.006	0.004	0.008	0.010
	LBNP	0.034	0.038	0.060	0.109	0.147	0.033
	O2Hb ₂	10.037	14.183	6.584	6.211	8.814	10.798
VM _{sx}	13.576	13.448	11.171	10.944	10.141	13.322	
ABP	13.838	22.024	17.908	20.095	20.220	25.769	
F4	VM _{dx}	6.418	6.812	5.406	5.258	5.189	7.380
	CO	0.147	0.097	0.159	0.351	0.419	0.110
	HHb ₂	4.561	5.206	4.835	3.841	7.583	6.876
	HR	5.709	8.978	9.535	5.913	7.135	8.921
	TOI ₂	0.916	0.965	1.018	0.882	0.883	1.254
	THI ₂	0.014	0.010	0.014	0.011	0.011	0.016
	HHb	2.581	2.001	2.952	5.495	2.832	16.648
	O2Hb	4.816	8.234	4.820	11.723	6.582	10.455
	TOI	0.271	0.268	0.205	0.553	0.339	0.441
	THI	0.007	0.005	0.004	0.018	0.005	0.024
	LBNP	0.035	0.032	0.092	0.106	0.176	0.039
	O2Hb ₂	13.401	13.276	11.125	11.835	11.602	14.544
VM _{sx}	10.892	12.159	9.647	10.100	9.667	12.740	
ABP	10.269	14.413	12.779	13.529	13.007	13.346	
F5	VM _{dx}	15.968	14.843	12.777	10.101	10.832	13.521
	CO	0.187	0.232	0.088	0.145	0.212	0.161
	HHb ₂	21.007	17.675	11.140	13.359	9.008	15.067
	HR	5.850	5.868	3.039	4.029	3.875	4.226
	TOI ₂	2.977	2.516	2.025	2.085	2.111	2.677
	THI ₂	0.030	0.031	0.018	0.020	0.022	0.033
	HHb	3.890	5.155	3.011	3.588	5.350	11.577
	O2Hb	11.351	7.307	1.668	4.218	24.645	5.710
	TOI	0.500	0.723	0.292	0.490	0.647	1.375
	THI	0.006	0.005	0.003	0.004	0.016	0.013
	LBNP	0.020	0.018	0.108	0.126	0.158	0.028
	O2Hb ₂	30.724	32.804	20.836	25.802	17.626	22.229
VM _{sx}	22.091	20.825	18.530	16.872	15.408	19.774	
ABP	16.377	16.493	15.381	15.943	16.702	17.850	

Tabella B.2: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F6	VM _{dx}	7.441	7.130	5.614	7.283	5.194	6.294
	CO	0.060	0.191	0.103	0.083	0.147	0.093
	HHb ₂	6.956	11.037	3.761	4.559	5.715	8.413
	HR	4.383	1.602	4.327	4.398	5.892	3.575
	TOI ₂	0.960	7.464	0.787	1.054	1.013	0.915
	THI ₂	0.006	0.019	0.006	0.007	0.010	0.009
	HHb	5.643	7.054	4.211	8.407	7.507	3.735
	O2Hb	14.081	8.932	3.642	11.088	19.932	9.063
	TOI	0.293	0.499	0.259	0.223	0.842	0.276
	THI	0.011	0.011	0.007	0.017	0.020	0.011
	LBNP	0.042	0.033	0.095	0.110	0.159	0.032
	O2Hb ₂	8.709	21.858	7.779	11.325	9.612	12.373
VM _{sx}	10.904	11.732	9.549	9.188	8.392	12.021	
ABP	8.122	10.811	9.648	9.812	9.520	12.298	
F7	VM _{dx}	8.655	6.583	5.769	5.118	4.224	6.101
	CO	0.269	0.129	0.204	0.078	0.134	0.251
	HHb ₂	4.802	9.021	8.843	7.050	9.827	7.764
	HR	4.878	6.581	3.730	2.400	3.660	4.881
	TOI ₂	1.613	1.905	1.959	1.538	1.424	1.952
	THI ₂	0.011	0.028	0.054	0.042	0.054	0.009
	HHb	2.609	5.111	3.974	1.798	4.449	1.341
	O2Hb	7.469	5.139	6.216	2.635	24.64	7.674
	TOI	0.280	0.360	0.584	0.231	0.731	0.234
	THI	0.004	0.009	0.009	0.005	0.026	0.005
	LBNP	0.033	0.035	0.092	0.193	0.164	0.022
	O2Hb ₂	9.586	19.807	12.602	13.908	45.735	13.330
VM _{sx}	13.725	16.308	14.421	12.583	10.860	14.248	
ABP	15.678	23.025	19.454	19.566	18.945	26.344	
F8	VM _{dx}	8.945	4.244	4.355	5.097	4.189	5.997
	CO	0.138	0.167	0.083	0.086	0.182	0.232
	HHb ₂	3.609	3.474	2.988	3.298	2.185	2.402
	HR	4.807	5.049	3.762	4.563	15.41	4.335
	TOI ₂	1.362	0.900	0.913	0.793	0.912	0.868
	THI ₂	0.017	0.013	0.011	0.009	0.010	0.013
	HHb	17.841	0.986	0.827	4.729	4.656	2.661
	O2Hb	22.078	1.978	1.234	5.439	5.285	3.478
	TOI	0.553	0.117	0.088	0.488	0.434	0.214
	THI	0.028	0.003	0.002	0.003	0.004	0.003
	LBNP	0.032	0.034	0.119	0.141	0.092	0.070
	O2Hb ₂	7.957	5.486	5.886	7.520	8.912	11.534
VM _{sx}	13.550	9.794	8.186	7.385	6.275	9.239	
ABP	17.677	17.772	10.694	13.787	14.375	23.136	

Tabella B.3: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Deviazioni standard

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F9	VM _{dx}	6.924	6.788	5.397	5.053	4.466	6.657
	CO	0.185	0.221	0.244	0.324	0.826	0.337
	HHb ₂	2.413	6.547	2.587	3.855	3.512	4.293
	HR	6.712	4.993	6.496	6.763	12.469	5.363
	TOI ₂	1.045	1.058	0.675	1.144	0.952	1.064
	THI ₂	0.007	0.011	0.007	0.008	0.010	0.010
	HHb	1.835	2.572	2.226	2.275	3.033	1.162
	O2Hb	5.227	4.386	3.415	2.789	4.844	4.268
	TOI	0.224	0.136	0.114	0.226	0.154	0.187
	THI	0.002	0.002	0.002	0.001	0.002	0.002
	LBNP	0.032	0.035	0.076	0.114	0.292	0.007
	O2Hb ₂	10.432	8.023	12.000	6.202	8.172	18.501
VM _{sx}	12.698	8.667	6.944	6.708	5.876	7.604	
ABP	16.591	15.380	14.976	15.359	14.838	15.816	
F10	VM _{dx}	14.108	11.242	8.119	7.304	6.165	8.194
	CO	0.204	0.121	0.182	0.087	0.134	0.080
	HHb ₂	2.640	2.684	3.644	2.379	3.346	6.274
	HR	3.908	4.141	3.754	2.614	3.228	5.477
	TOI ₂	0.588	0.271	0.361	0.363	0.364	0.563
	THI ₂	0.014	0.029	0.038	0.027	0.033	0.070
	HHb	6.532	3.620	6.609	2.467	1.559	3.571
	O2Hb	16.624	4.000	17.294	2.958	5.307	7.707
	TOI	0.238	0.155	0.209	0.119	0.135	0.158
	THI	0.010	0.004	0.014	0.003	0.006	0.005
	LBNP	0.032	0.035	0.078	0.084	0.142	0.035
	O2Hb ₂	7.202	3.593	9.769	5.888	6.511	14.413
VM _{sx}	19.623	17.118	16.557	13.759	13.306	18.925	
ABP	15.827	14.898	13.506	12.331	11.360	13.942	
F11	VM _{dx}	12.200	6.784	6.103	6.038	5.245	8.411
	CO	0.155	0.112	0.064	0.240	0.414	0.089
	HHb ₂	8.234	7.065	7.386	9.376	12.314	8.270
	HR	4.262	3.016	3.327	6.209	16.448	4.068
	TOI ₂	0.858	0.825	0.813	0.940	1.261	0.965
	THI ₂	0.008	0.012	0.051	0.064	0.032	0.013
	HHb	3.235	5.712	3.308	3.759	8.488	2.002
	O2Hb	4.752	5.047	15.449	11.637	27.820	13.773
	TOI	0.435	0.487	0.368	0.405	1.921	0.221
	THI	0.003	0.007	0.018	0.017	0.017	0.015
	LBNP	0.033	0.032	0.089	0.451	0.210	0.038
	O2Hb ₂	16.109	10.997	18.128	26.228	30.734	17.093
VM _{sx}	14.378	13.731	11.997	11.163	11.548	12.924	
ABP	17.578	15.692	13.943	15.868	16.501	22.357	

Tabella B.4: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F12	VM _{dx}	7.791	6.746	7.662	6.639	6.595	9.040
	CO	0.542	0.205	0.104	0.189	0.117	0.101
	HHb ₂	10.911	6.476	4.167	5.056	5.586	7.698
	HR	5.463	3.074	3.033	4.517	3.660	4.362
	TOI ₂	2.480	2.207	2.883	2.028	1.984	3.999
	THI ₂	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	0.002
	HHb	3.852	6.714	3.727	1.994	2.739	2.912
	O2Hb	4.085	7.145	3.283	2.153	7.918	7.617
	TOI	0.262	0.420	0.314	0.272	0.520	0.199
	THI	0.004	0.009	0.002	0.001	0.004	0.006
	LBNP	0.021	0.027	0.084	0.518	0.175	0.032
	O2Hb ₂	23.883	11.314	10.446	9.604	8.414	13.200
VM _{sx}	11.546	10.759	9.207	8.365	8.899	10.714	
ABP	14.059	12.730	11.628	11.865	12.448	15.058	
F13	VM _{dx}	12.799	8.874	8.201	7.653	7.900	8.809
	CO	0.292	0.158	0.158	0.270	0.081	0.160
	HHb ₂	9.172	9.454	8.377	7.198	9.391	9.786
	HR	5.478	5.940	6.010	6.118	3.721	6.707
	TOI ₂	1.022	1.415	1.309	1.138	1.429	1.359
	THI ₂	0.012	0.009	0.007	0.007	0.008	0.009
	HHb	1.726	3.919	2.375	3.697	1.826	2.070
	O2Hb	7.342	5.454	3.955	7.464	5.444	7.186
	TOI	0.319	0.470	0.293	0.373	0.311	0.270
	THI	0.008	0.004	0.008	0.020	0.009	0.012
	LBNP	0.036	0.033	0.100	0.139	0.444	0.035
	O2Hb ₂	23.445	12.953	17.442	13.442	17.467	17.32
VM _{sx}	19.178	15.042	13.991	12.118	10.836	13.214	
ABP	22.950	14.584	14.161	15.090	14.691	15.082	
F14	VM _{dx}	6.417	6.575	5.801	5.115	5.105	6.721
	CO	0.145	0.662	0.196	0.202	0.141	0.228
	HHb ₂	10.558	17.348	7.309	7.371	6.384	12.234
	HR	10.762	13.147	9.854	9.883	11.135	10.885
	TOI ₂	1.848	2.396	2.377	2.090	2.631	2.199
	THI ₂	0.080	0.284	0.232	0.171	0.350	0.115
	HHb	3.894	2.968	2.331	0.707	0.734	4.043
	O2Hb	14.668	4.918	10.649	2.677	10.369	14.607
	TOI	0.267	0.264	0.618	0.204	0.406	0.320
	THI	0.025	0.010	0.011	0.004	0.017	0.027
	LBNP	1.368	0.032	0.082	0.111	0.138	0.040
	O2Hb ₂	14.600	25.733	17.858	21.532	22.494	25.365
VM _{sx}	16.849	16.171	15.298	13.432	12.545	16.707	
ABP	20.473	25.094	16.393	16.516	18.412	20.161	

Tabella B.5: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
F15	VM _{dx}	10.453	7.072	6.445	4.106	3.931	5.845
	CO	0.159	0.429	0.095	0.077	0.111	0.109
	HHb ₂	12.368	27.913	8.286	10.958	13.073	13.067
	HR	6.269	7.423	3.017	3.190	4.013	3.197
	TOI ₂	1.873	2.168	1.542	1.514	2.230	1.841
	THI ₂	0.063	0.102	0.054	0.058	0.058	0.031
	HHb	5.524	9.106	7.648	4.142	4.329	2.775
	O2Hb	10.493	37.257	13.290	8.441	17.401	5.294
	TOI	0.330	1.369	0.245	0.345	0.974	0.432
	THI	0.019	0.027	0.017	0.009	0.015	0.006
	LBNP	0.033	0.038	0.114	1.077	0.640	0.036
	O2Hb ₂	17.755	54.872	11.457	13.098	67.605	12.574
VM _{sx}	14.463	23.562	12.318	10.697	11.159	14.180	
ABP	11.163	11.365	10.728	10.896	9.318	12.662	
M1	VM _{dx}	6.570	5.221	4.885	3.721	3.558	5.308
	CO	0.286	0.068	0.284	0.128	0.199	0.143
	HHb ₂	5.244	6.949	8.123	5.961	3.451	4.986
	HR	6.082	2.570	12.381	4.500	9.385	2.979
	TOI ₂	1.654	2.232	2.177	2.202	2.223	2.911
	THI ₂	0.021	0.031	0.034	0.027	0.026	0.033
	HHb	22.437	33.362	42.174	17.770	11.093	20.247
	O2Hb	24.362	22.764	33.879	10.725	8.369	18.209
	TOI	1.980	2.312	3.264	1.326	0.931	1.581
	THI	0.017	0.010	0.019	0.010	0.005	0.013
	LBNP	0.034	0.035	0.168	0.100	0.137	0.034
	O2Hb ₂	16.339	11.854	20.723	8.027	9.054	13.240
VM _{sx}	10.471	10.052	9.977	7.640	8.119	10.141	
ABP	15.529	12.079	11.350	12.162	11.523	12.932	
M2	VM _{dx}	6.686	7.263	6.379	6.270	5.765	8.348
	CO	0.176	0.185	0.070	0.198	0.357	0.047
	HHb ₂	2.884	4.516	4.597	2.805	4.627	3.551
	HR	6.345	3.818	3.574	5.080	9.734	3.670
	TOI ₂	0.274	0.555	0.274	0.724	0.397	0.395
	THI ₂	0.007	0.007	0.007	0.004	0.006	0.004
	HHb	1.487	5.343	1.849	2.949	2.091	1.250
	O2Hb	8.350	8.501	4.149	6.780	4.577	2.565
	TOI	0.336	0.228	0.178	0.271	0.210	0.146
	THI	0.006	0.016	0.002	0.006	0.003	0.002
	LBNP	0.032	0.034	0.094	0.350	0.153	0.036
	O2Hb ₂	12.166	10.105	7.701	17.958	10.448	6.944
VM _{sx}	16.333	15.960	14.846	14.636	14.719	14.107	
ABP	16.627	20.167	16.558	13.848	14.604	17.182	

Tabella B.6: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
M3	VM _{dx}	9.695	9.234	7.503	7.011	6.248	8.169
	CO	0.271	0.452	0.207	0.270	0.449	1.352
	HHb ₂	3.646	4.867	4.749	4.132	8.173	3.310
	HR	5.703	5.496	5.620	6.784	6.578	11.096
	TOI ₂	2.012	2.613	2.177	2.436	2.558	2.413
	THI ₂	0.039	0.035	0.027	0.031	0.031	0.031
	HHb	13.834	43.928	11.687	11.477	13.698	18.526
	O2Hb	6.350	21.221	19.805	6.927	4.330	7.147
	TOI	1.397	4.042	1.065	0.844	0.995	1.017
	THI	0.013	0.021	0.005	0.005	0.004	0.005
	LBNP	0.032	0.031	0.118	0.100	0.120	0.032
	O2Hb ₂	19.311	13.998	13.012	13.838	10.441	19.162
VM _{sx}	17.370	17.703	16.341	13.740	12.674	17.110	
ABP	20.189	20.837	16.963	20.269	19.483	23.224	
M4	VM _{dx}	10.598	8.664	6.988	6.253	5.908	7.921
	CO	0.222	0.080	0.204	0.127	0.162	0.130
	HHb ₂	4.891	2.223	1.788	1.939	1.558	1.974
	HR	4.952	3.995	3.725	3.742	4.495	3.685
	TOI ₂	0.658	0.965	0.578	0.621	0.536	0.629
	THI ₂	0.020	0.047	0.015	0.019	0.020	0.023
	HHb	5.170	1.798	3.210	1.456	5.057	5.516
	O2Hb	8.983	6.566	3.081	11.403	7.820	6.548
	TOI	0.270	0.224	0.135	0.394	0.424	0.157
	THI	0.016	0.006	0.005	0.009	0.005	0.007
	LBNP	0.031	0.037	0.142	0.086	0.179	0.034
	O2Hb ₂	20.621	17.544	9.246	12.799	17.941	18.790
VM _{sx}	11.027	13.421	10.561	9.954	9.976	12.851	
ABP	16.557	17.270	15.980	16.479	16.093	17.656	
M5	VM _{dx}	9.209	9.681	6.932	6.324	6.987	9.948
	CO	0.222	0.165	0.193	0.111	0.259	0.214
	HHb ₂	2.822	3.460	3.744	6.082	3.692	9.490
	HR	5.016	4.983	7.939	8.453	9.059	8.925
	TOI ₂	1.077	1.195	0.945	1.071	0.925	1.085
	THI ₂	0.009	0.010	0.007	0.008	0.010	0.014
	HHb	0.065	0.059	0.064	0.061	0.062	0.064
	O2Hb	0.060	0.059	0.063	0.058	0.060	0.058
	TOI	0.200	0.472	0.759	0.715	0.771	0.778
	THI	0.0003	0.0003	0.0003	0.0003	0.0003	0.0003
	LBNP	0.021	0.022	0.118	0.163	0.192	0.024
	O2Hb ₂	7.487	6.164	10.373	17.600	10.283	15.888
VM _{sx}	13.583	14.331	11.209	10.993	10.201	14.378	
ABP	11.562	13.160	13.460	12.884	12.842	14.563	

Tabella B.7: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
M6	VM _{dx}	6.047	8.708	7.080	6.851	6.289	8.397
	CO	0.099	0.164	0.115	0.235	0.235	0.205
	HHb ₂	6.443	8.474	6.829	8.972	5.068	4.160
	HR	3.957	5.532	4.865	5.497	5.248	5.461
	TOI ₂	1.031	1.493	1.205	1.148	1.295	1.370
	THI ₂	0.017	0.015	0.025	0.016	0.022	0.019
	HHb	6.228	2.357	7.665	3.417	2.633	5.350
	O2Hb	5.183	6.094	5.696	9.709	2.495	11.771
	TOI	0.369	0.307	0.433	0.504	0.254	0.199
	THI	0.004	0.003	0.008	0.007	0.003	0.009
	LBNP	0.037	0.036	0.062	0.128	0.230	0.035
	O2Hb ₂	17.883	12.750	7.127	15.397	13.336	12.641
VM _{sx}	11.700	10.804	10.200	10.262	10.015	10.686	
ABP	13.383	13.957	12.656	13.360	12.570	13.640	
M7	VM _{dx}	8.612	9.923	8.544	8.131	7.510	10.125
	CO	0.379	0.321	0.155	0.228	0.159	0.256
	HHb ₂	4.806	2.507	3.122	2.796	3.244	4.457
	HR	5.414	3.083	2.00	2.90	3.25	3.225
	TOI ₂	1.141	2.410	1.754	2.177	2.073	2.802
	THI ₂	0.018	0.032	0.023	0.026	0.026	0.034
	HHb	15.218	3.941	6.262	9.585	9.572	16.943
	O2Hb	28.827	5.711	8.337	8.647	7.752	15.260
	TOI	1.026	0.248	0.448	0.700	0.647	1.196
	THI	0.050	0.011	0.015	0.012	0.011	0.017
	LBNP	0.037	0.034	0.057	0.096	0.114	0.045
	O2Hb ₂	25.953	6.969	10.469	8.630	6.235	22.190
VM _{sx}	16.838	15.853	14.694	13.575	12.718	15.872	
ABP	15.060	17.349	15.581	14.902	14.576	16.218	
M8	VM _{dx}	4.500	4.340	4.314	4.244	4.787	4.322
	CO	0.285	0.268	0.782	1.554	1.258	0.252
	HHb ₂	5.328	4.530	5.299	4.838	2.424	3.704
	HR	5.723	8.756	4.547	23.396	25.316	6.487
	TOI ₂	0.923	1.068	0.845	1.089	0.957	0.798
	THI ₂	0.015	0.011	0.012	0.009	0.008	0.009
	HHb	1.908	8.983	0.971	3.804	1.499	6.554
	O2Hb	8.129	15.951	11.090	6.776	6.642	12.514
	TOI	0.236	0.256	0.311	0.106	0.204	0.288
	THI	0.004	0.013	0.009	0.004	0.002	0.009
	LBNP	0.035	0.035	1.051	0.326	0.166	0.034
	O2Hb ₂	13.454	15.472	16.294	21.920	8.141	15.674
VM _{sx}	8.695	9.451	7.307	7.445	7.640	8.607	
ABP	12.565	17.941	12.684	10.858	12.090	13.561	

Tabella B.8: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Deviazioni standard

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
M9	VM _{dx}	11.059	7.898	5.775	5.348	4.921	8.359
	CO	0.521	0.423	0.186	0.084	0.104	0.271
	HHb ₂	5.796	13.277	6.737	6.797	7.135	7.989
	HR	3.916	2.803	3.776	3.753	5.771	5.899
	TOI ₂	2.256	2.889	2.293	2.398	2.368	2.877
	THI ₂	0.022	0.033	0.026	0.025	0.027	0.035
	HHb	2.180	6.512	4.768	2.553	5.241	23.774
	O2Hb	16.682	9.635	7.258	9.432	3.276	49.887
	TOI	0.365	0.257	0.123	0.136	0.169	0.554
	THI	0.002	0.004	0.002	0.004	0.005	0.016
	LBNP	0.036	0.046	0.079	0.230	0.150	0.034
	O2Hb ₂	13.531	21.514	11.976	11.346	14.018	20.071
VM _{sx}	13.803	13.789	11.001	10.025	10.059	12.802	
ABP	14.450	18.411	17.702	16.794	16.600	20.689	
M10	VM _{dx}	5.671	5.593	5.204	5.615	5.244	6.345
	CO	0.336	0.107	0.155	0.060	0.277	0.240
	HHb ₂	5.656	4.990	6.975	6.130	5.361	6.452
	HR	4.785	2.567	2.072	2.597	3.375	2.529
	TOI ₂	3.090	2.453	2.243	2.238	2.391	2.643
	THI ₂	0.026	0.020	0.018	0.020	0.022	0.022
	HHb	24.335	10.457	15.797	12.513	57.877	7.600
	O2Hb	22.780	10.219	12.581	16.719	40.787	8.947
	TOI	2.314	1.096	1.174	1.287	5.090	0.774
	THI	0.015	0.004	0.005	0.007	0.010	0.003
	LBNP	0.023	0.032	1.063	0.070	0.092	3.782
	O2Hb ₂	14.017	7.138	13.589	18.590	18.816	8.524
VM _{sx}	14.607	12.267	11.141	13.699	15.763	15.293	
ABP	12.815	14.127	14.023	13.372	13.752	15.423	
M11	VM _{dx}	8.739	9.842	10.919	9.597	7.053	8.642
	CO	0.215	0.188	0.140	0.212	0.173	0.227
	HHb ₂	10.218	10.852	7.561	8.034	8.235	8.924
	HR	4.571	6.052	6.134	5.544	5.212	6.866
	TOI ₂	2.315	2.547	2.190	2.262	2.371	2.810
	THI ₂	0.020	0.018	0.017	0.020	0.018	0.021
	HHb	6.489	13.643	9.194	21.106	11.242	6.952
	O2Hb	11.526	25.968	19.842	37.842	35.321	12.193
	TOI	0.280	0.647	0.567	1.083	0.891	0.671
	THI	0.007	0.039	0.028	0.035	0.050	0.025
	LBNP	0.015	0.024	0.052	0.103	0.194	0.030
	O2Hb ₂	17.810	21.230	15.195	13.787	19.274	17.566
VM _{sx}	20.170	15.967	15.096	14.620	15.489	18.257	
ABP	17.777	17.131	17.580	16.640	15.377	17.884	

Tabella B.9: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Deviazioni standard

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
M12	VM _{dx}	9.294	5.449	5.021	4.671	7.306	7.646
	CO	0.291	0.188	0.357	0.237	0.279	0.482
	HHb ₂	12.179	10.138	9.393	6.768	12.713	10.468
	HR	5.309	5.308	3.278	2.923	4.144	3.280
	TOI ₂	2.781	2.968	2.370	2.456	2.688	3.023
	THI ₂	0.031	0.035	0.035	0.037	0.045	0.037
	HHb	11.471	6.377	7.979	10.759	7.145	15.927
	O2Hb	16.160	17.291	17.154	13.631	28.876	5.619
	TOI	1.569	0.995	1.141	1.539	1.726	1.387
	THI	0.025	0.006	0.013	0.006	0.017	0.013
	LBNP	0.022	0.025	0.075	0.101	0.169	0.035
	O2Hb ₂	25.046	20.268	27.144	16.431	38.704	21.893
VM _{sx}	14.393	11.904	11.264	9.860	9.241	11.768	
ABP	20.744	23.846	25.880	25.545	24.750	25.071	
M13	VM _{dx}	10.640	10.236	7.758	7.471	8.408	11.077
	CO	0.210	0.318	0.164	0.154	0.339	0.463
	HHb ₂	10.905	10.633	9.853	14.280	9.385	6.322
	HR	6.343	7.293	6.235	5.457	14.014	6.493
	TOI ₂	1.994	2.157	1.680	1.886	2.071	2.097
	THI ₂	0.014	0.018	0.011	0.015	0.014	0.016
	HHb	5.893	16.332	4.087	17.753	14.068	9.243
	O2Hb	10.405	29.412	15.572	19.419	15.602	10.930
	TOI	0.525	1.048	0.370	1.449	1.210	0.452
	THI	0.010	0.040	0.018	0.015	0.020	0.011
	LBNP	0.034	0.034	0.098	0.352	0.162	0.033
	O2Hb ₂	15.756	21.299	12.180	19.096	29.568	16.951
VM _{sx}	16.636	14.601	11.303	10.788	11.118	14.152	
ABP	14.294	19.917	17.745	16.756	19.825	21.638	
M14	VM _{dx}	10.993	8.862	8.076	7.873	7.475	9.206
	CO	0.256	0.076	0.083	0.097	0.121	0.225
	HHb ₂	3.167	5.725	7.885	5.972	3.430	12.548
	HR	4.475	4.155	3.957	3.347	4.023	3.031
	TOI ₂	1.167	0.555	0.968	1.120	0.658	1.212
	THI ₂	0.011	0.033	0.029	0.035	0.011	0.015
	HHb	3.993	3.166	2.647	7.069	5.710	6.731
	O2Hb	10.755	6.354	3.519	5.036	8.059	21.619
	TOI	0.294	0.217	0.175	0.412	0.536	0.511
	THI	0.006	0.006	0.004	0.005	0.003	0.019
	LBNP	0.026	3.444	0.089	0.125	0.166	0.038
	O2Hb ₂	7.982	21.598	29.847	27.104	9.953	19.860
VM _{sx}	12.011	12.925	12.318	11.257	10.439	13.974	
ABP	13.680	14.321	15.314	14.400	14.477	16.105	

Tabella B.10: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Soggetto	Segnale	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
M15	VM _{dx}	7.210	7.907	4.986	4.580	4.743	4.799
	CO	0.107	0.272	0.092	0.064	0.152	0.131
	HHb ₂	5.815	7.127	11.727	8.488	8.099	12.009
	HR	3.740	6.372	9.826	9.262	5.806	9.339
	TOI ₂	3.417	4.545	3.533	3.990	4.094	4.772
	THI ₂	0.028	0.050	0.043	0.049	0.044	0.049
	HHb	6.105	9.669	12.846	5.077	13.321	7.031
	O2Hb	7.805	29.092	39.971	20.475	22.712	24.743
	TOI	1.177	1.106	1.100	0.962	1.277	1.683
	THI	0.011	0.014	0.014	0.014	0.011	0.016
	LBNP	0.030	0.034	0.087	0.332	0.336	0.035
	O2Hb ₂	10.949	11.406	19.000	21.872	15.319	18.235
	VM _{sx}	11.168	12.098	10.055	9.436	8.469	11.368
ABP	12.697	16.783	16.986	16.586	14.648	16.423	

Tabella B.11: Deviazioni standard nella finestra di due minuti

Appendice C

Regressioni lineari

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F1	PCA	x1	-0.048
		pvalue	0.302
		r^2	0.487
	MCA	x1	-0.022
		pvalue	0.728
		r^2	0.074
	CO	x1	0.007
		pvalue	0.199
		r^2	0.642
	HR	x1	0.297
		pvalue	0.090
		r^2	0.828
	ABP	x1	0.083
		pvalue	0.533
		r^2	0.218
	TOI ₂	x1	-0.072
		pvalue	0.151
		r^2	0.720
	TOI	x1	-0.068
		pvalue	0.009
		r^2	0.981
THI ₂	x1	-0.002	
	pvalue	0.081	
	r^2	0.845	
THI	x1	-0.0007	
	pvalue	0.561	
	r^2	0.193	

Tabella C.1: Risultati regressione lineare F1

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F2	PCA	x1	-0.035
		pvalue	0.125
		r^2	0.766
	MCA	x1	-0.049
		pvalue	0.560
		r^2	0.194
	CO	x1	0.004
		pvalue	0.172
		r^2	0.686
	HR	x1	0.218
		pvalue	0.077
		r^2	0.852
	ABP	x1	0.569
		pvalue	0.186
		r^2	0.663
	TOI ₂	x1	-0.032
		pvalue	0.181
		r^2	0.672
	TOI	x1	-0.054
		pvalue	0.079
		r^2	0.849
THI ₂	x1	2.857e-5	
	pvalue	0.902	
	r^2	0.010	
THI	x1	-0.002	
	pvalue	0.072	
	r^2	0.862	

Tabella C.2: Risultati regressione lineare F2

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F3	PCA	x1	-0.177
		pvalue	0.584
		r^2	0.173
	MCA	x1	-0.057
		pvalue	0.317
		r^2	0.467
	CO	x1	-0.005
		pvalue	0.648
		r^2	0.124
	HR	x1	0.658
		pvalue	0.002
		r^2	0.996
	ABP	x1	0.108
		pvalue	0.055
		r^2	0.894
	TOI ₂	x1	-0.079
		pvalue	0.004
		r^2	0.992
	TOI	x1	-0.064
		pvalue	0.285
		r^2	0.511
THI ₂	x1	0.0002	
	pvalue	0.870	
	r^2	0.017	
THI	x1	-0.001	
	pvalue	0.271	
	r^2	0.532	

Tabella C.3: Risultati regressione lineare F3

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F4	PCA	x1	-0.081
		pvalue	0.021
		r^2	0.959
	MCA	x1	-0.056
		pvalue	0.288
		r^2	0.507
	CO	x1	-0.005
		pvalue	0.686
		r^2	0.099
	HR	x1	0.843
		pvalue	0.044
		r^2	0.914
	ABP	x1	0.036
		pvalue	0.334
		r^2	0.444
	TOI ₂	x1	0.044
		pvalue	0.151
		r^2	0.720
	TOI	x1	-0.141
		pvalue	0.195
		r^2	0.648
THI ₂	x1	0.002	
	pvalue	0.032	
	r^2	0.938	
THI	x1	-0.001	
	pvalue	0.716	
	r^2	0.081	

Tabella C.4: Risultati regressione lineare F4

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F5	PCA	x1	-0.028
		pvalue	0.908
		r^2	0.008
	MCA	x1	-0.100
		pvalue	0.05
		r^2	0.903
	CO	x1	-0.004
		pvalue	0.594
		r^2	0.165
	HR	x1	0.178
		pvalue	0.277
		r^2	0.523
	ABP	x1	0.327
		pvalue	0.322
		r^2	0.459
	TOI ₂	x1	-0.053
		pvalue	0.161
		r^2	0.704
	TOI	x1	-0.151
		pvalue	0.179
		r^2	0.674
THI ₂	x1	-0.004	
	pvalue	0.221	
	r^2	0.607	
THI	x1	-0.002	
	pvalue	0.09	
	r^2	0.829	

Tabella C.5: Risultati regressione lineare F5

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F6	PCA	x1	-0.046
		pvalue	0.737
		r^2	0.069
	MCA	x1	-0.031
		pvalue	0.738
		r^2	0.069
	CO	x1	-0.002
		pvalue	0.821
		r^2	0.032
	HR	x1	0.187
		pvalue	0.352
		r^2	0.420
	ABP	x1	-0.047
		pvalue	0.682
		r^2	0.101
	TOI ₂	x1	-0.033
		pvalue	0.095
		r^2	0.819
	TOI	x1	-0.125
		pvalue	0.217
		r^2	0.614
THI ₂	x1	0.0009	
	pvalue	0.044	
	r^2	0.914	
THI	x1	0.0009	
	pvalue	0.822	
	r^2	0.032	

Tabella C.6: Risultati regressione lineare F6

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F7	PCA	x1	-0.050
		pvalue	0.542
		r^2	0.210
	MCA	x1	-0.007
		pvalue	0.881
		r^2	0.014
	CO	x1	-0.053
		pvalue	0.076
		r^2	0.853
	HR	x1	-0.178
		pvalue	0.573
		r^2	0.183
	ABP	x1	0.097
		pvalue	0.729
		r^2	0.074
	TOI ₂	x1	0.043
		pvalue	0.453
		r^2	0.299
	TOI	x1	-0.197
		pvalue	0.074
		r^2	0.857
THI ₂	x1	-0.0004	
	pvalue	0.571	
	r^2	0.184	
THI	x1	-0.001	
	pvalue	0.439	
	r^2	0.314	

Tabella C.7: Risultati regressione lineare F7

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F8	PCA	x1	-0.084
		pvalue	0.339
		r^2	0.436
	MCA	x1	-0.198
		pvalue	0.008
		r^2	0.984
	CO	x1	-0.005
		pvalue	0.855
		r^2	0.021
	HR	x1	0.610
		pvalue	0.196
		r^2	0.647
	ABP	x1	-0.063
		pvalue	0.775
		r^2	0.051
	TOI ₂	x1	-0.147
		pvalue	0.012
		r^2	0.975
	TOI	x1	-0.045
		pvalue	0.489
		r^2	0.261
THI ₂	x1	-0.005	
	pvalue	0.038	
	r^2	0.926	
THI	x1	-0.0005	
	pvalue	0.382	
	r^2	0.382	

Tabella C.8: Risultati regressione lineare F8

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F9	PCA	x1	-0.114
		pvalue	0.048
		r^2	0.906
	MCA	x1	-0.111
		pvalue	0.023
		r^2	0.955
	CO	x1	-0.032
		pvalue	0.055
		r^2	0.894
	HR	x1	0.453
		pvalue	0.155
		r^2	0.715
	ABP	x1	0.182
		pvalue	0.562
		r^2	0.192
	TOI ₂	x1	-0.184
		pvalue	0.001
		r^2	0.997
	TOI	x1	-0.069
		pvalue	0.012
		r^2	0.975
THI ₂	x1	-0.002	
	pvalue	0.036	
	r^2	0.930	
THI	x1	-0.0003	
	pvalue	0.122	
	r^2	0.771	

Tabella C.9: Risultati regressione lineare F9

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F10	PCA	x1	-0.282
		pvalue	0.033
		r^2	0.934
	MCA	x1	-0.165
		pvalue	0.091
		r^2	0.827
	CO	x1	0.006
		pvalue	0.546
		r^2	0.206
	HR	x1	0.394
		pvalue	0.044
		r^2	0.913
	ABP	x1	-0.095
		pvalue	0.296
		r^2	0.496
	TOI ₂	x1	0.020
		pvalue	0.137
		r^2	0.744
	TOI	x1	-0.082
		pvalue	0.122
		r^2	0.771
THI ₂	x1	0.0009	
	pvalue	0.677	
	r^2	0.104	
THI	x1	-0.003	
	pvalue	0.295	
	r^2	0.497	

Tabella C.10: Risultati regressione lineare F10

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F11	PCA	x1	-0.055
		pvalue	0.649
		r^2	0.123
	MCA	x1	-0.636
		pvalue	0.197
		r^2	0.645
	CO	x1	0.002
		pvalue	0.948
		r^2	0.003
	HR	x1	0.797
		pvalue	0.175
		r^2	0.681
	ABP	x1	0.241
		pvalue	0.341
		r^2	0.434
	TOI ₂	x1	-0.122
		pvalue	0.098
		r^2	0.813
	TOI	x1	-0.019
		pvalue	0.822
		r^2	0.032
THI ₂	x1	5.71e-5	
	pvalue	0.831	
	r^2	0.029	
THI	x1	0.004	
	pvalue	0.230	
	r^2	0.593	

Tabella C.11: Risultati regressione lineare F11

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F12	PCA	x1	0.470
		pvalue	0.223
		r^2	0.604
	MCA	x1	-0.053
		pvalue	0.352
		r^2	0.420
	CO	x1	-0.012
		pvalue	0.250
		r^2	0.563
	HR	x1	0.068
		pvalue	0.612
		r^2	0.150
	ABP	x1	0.157
		pvalue	0.524
		r^2	0.226
	TOI ₂	x1	0.239
		pvalue	0.030
		r^2	0.940
	TOI	x1	-0.065
		pvalue	0.100
		r^2	0.809
THI ₂	x1	0.0002	
	pvalue	0.122	
	r^2	0.771	
THI	x1	-0.001	
	pvalue	0.443	
	r^2	0.310	

Tabella C.12: Risultati regressione lineare F12

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F13	PCA	x1	-0.091
		pvalue	0.461
		r^2	0.291
	MCA	x1	-0.064
		pvalue	0.402
		r^2	0.358
	CO	x1	-0.007
		pvalue	0.663
		r^2	0.113
	HR	x1	0.261
		pvalue	0.110
		r^2	0.791
	ABP	x1	0.272
		pvalue	0.396
		r^2	0.364
	TOI ₂	x1	-0.026
		pvalue	0.254
		r^2	0.556
	TOI	x1	-0.085
		pvalue	0.028
		r^2	0.946
THI ₂	x1	-5.71e-5	
	pvalue	0.831	
	r^2	0.029	
THI	x1	-0.004	
	pvalue	0.033	
	r^2	0.936	

Tabella C.13: Risultati regressione lineare F13

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F14	PCA	x1	0.022
		pvalue	0.501
		r^2	0.249
	MCA	x1	-0.088
		pvalue	0.014
		r^2	0.973
	CO	x1	-0.069
		pvalue	0.179
		r^2	0.675
	HR	x1	0.229
		pvalue	0.511
		r^2	0.239
	ABP	x1	0.053
		pvalue	0.772
		r^2	0.052
	TOI ₂	x1	0.036
		pvalue	0.713
		r^2	0.083
	TOI	x1	-0.099
		pvalue	0.040
		r^2	0.923
THI ₂	x1	0.008	
	pvalue	0.335	
	r^2	0.442	
THI	x1	0.001	
	pvalue	0.418	
	r^2	0.338	

Tabella C.14: Risultati regressione lineare F14

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
F15	PCA	x1	-0.131
		pvalue	0.214
		r^2	0.618
	MCA	x1	0.158
		pvalue	0.313
		r^2	0.472
	CO	x1	0.006
		pvalue	0.681
		r^2	0.102
	HR	x1	0.288
		pvalue	0.387
		r^2	0.376
	ABP	x1	0.344
		pvalue	0.253
		r^2	0.557
	TOI ₂	x1	-0.040
		pvalue	0.558
		r^2	0.196
	TOI	x1	-0.083
		pvalue	0.192
		r^2	0.653
THI ₂	x1	-0.002	
	pvalue	0.078	
	r^2	0.851	
THI	x1	0.001	
	pvalue	0.824	
	r^2	0.031	

Tabella C.15: Risultati regressione lineare F15

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M1	PCA	x1	-0.065
		pvalue	0.019
		r^2	0.963
	MCA	x1	-0.046
		pvalue	0.349
		r^2	0.424
	CO	x1	0.016
		pvalue	0.037
		r^2	0.927
	HR	x1	0.653
		pvalue	0.047
		r^2	0.909
	ABP	x1	-0.092
		pvalue	0.643
		r^2	0.127
	TOI ₂	x1	-0.055
		pvalue	0.036
		r^2	0.930
	TOI	x1	-0.216
		pvalue	0.041
		r^2	0.920
THI ₂	x1	-0.0002	
	pvalue	0.522	
	r^2	0.229	
THI	x1	-0.0005	
	pvalue	0.341	
	r^2	0.435	

Tabella C.16: Risultati regressione lineare M1

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M2	PCA	x1	-0.041
		pvalue	0.253
		r^2	0.558
	MCA	x1	-0.204
		pvalue	0.085
		r^2	0.837
	CO	x1	-0.015
		pvalue	0.127
		r^2	0.763
	HR	x1	0.349
		pvalue	0.008
		r^2	0.984
	ABP	x1	-0.189
		pvalue	0.573
		r^2	0.182
	TOI ₂	x1	0.028
		pvalue	0.595
		r^2	0.164
	TOI	x1	-0.127
		pvalue	0.023
		r^2	0.955
THI ₂	x1	-3.314e-5	
	pvalue	0.963	
	r^2	0.001	
THI	x1	-0.003	
	pvalue	0.030	
	r^2	0.940	

Tabella C.17: Risultati regressione lineare M2

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M3	PCA	x1	0.010
		pvalue	0.717
		r^2	0.080
	MCA	x1	-0.125
		pvalue	0.295
		r^2	0.497
	CO	x1	0.003
		pvalue	0.392
		r^2	0.370
	HR	x1	0.531
		pvalue	0.083
		r^2	0.840
	ABP	x1	0.068
		pvalue	0.610
		r^2	0.152
	TOI ₂	x1	-0.026
		pvalue	0.419
		r^2	0.338
	TOI	x1	-0.198
		pvalue	0.036
		r^2	0.929
THI ₂	x1	0.001	
	pvalue	0.578	
	r^2	0.178	
THI	x1	0.0008	
	pvalue	0.526	
	r^2	0.225	

Tabella C.18: Risultati regressione lineare M3

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M4	PCA	x1	-0.195
		pvalue	3.11e-5
		r^2	1
	MCA	x1	-0.203
		pvalue	0.092
		r^2	0.825
	CO	x1	-0.005
		pvalue	0.775
		r^2	0.051
	HR	x1	0.244
		pvalue	0.168
		r^2	0.693
	ABP	x1	-0.044
		pvalue	0.777
		r^2	0.050
	TOI ₂	x1	-0.064
		pvalue	0.008
		r^2	0.984
	TOI	x1	-0.071
		pvalue	0.145
		r^2	0.732
THI ₂	x1	-0.003	
	pvalue	0.266	
	r^2	0.538	
THI	x1	-0.001	
	pvalue	0.355	
	r^2	0.416	

Tabella C.19: Risultati regressione lineare M4

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M5	PCA	x1	-0.298
		pvalue	0.0008
		r^2	0.998
	MCA	x1	-0.285
		pvalue	0.046
		r^2	0.910
	CO	x1	0.008
		pvalue	0.419
		r^2	0.337
	HR	x1	0.256
		pvalue	0.178
		r^2	0.676
	ABP	x1	-0.005
		pvalue	0.970
		r^2	0.0009
	TOI ₂	x1	-0.041
		pvalue	0.094
		r^2	0.821
	TOI	x1	-0.004
		pvalue	0.960
		r^2	0.002
THI ₂	x1	0.0005	
	pvalue	0.122	
	r^2	0.771	
THI	x1	3.621e-6	
	pvalue	0.219	
	r^2	0.610	

Tabella C.20: Risultati regressione lineare M5

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M6	PCA	x1	-0.109
		pvalue	0.008
		r^2	0.984
	MCA	x1	0.082
		pvalue	0.385
		r^2	0.378
	CO	x1	0.003
		pvalue	0.810
		r^2	0.036
	HR	x1	0.174
		pvalue	0.153
		r^2	0.718
	ABP	x1	-0.126
		pvalue	0.130
		r^2	0.758
	TOI ₂	x1	-0.043
		pvalue	0.022
		r^2	0.957
	TOI	x1	-0.119
		pvalue	0.139
		r^2	0.742
THI ₂	x1	-0.001	
	pvalue	0.038	
	r^2	0.926	
THI	x1	-0.0002	
	pvalue	0.890	
	r^2	0.012	

Tabella C.21: Risultati regressione lineare M6

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M7	PCA	x1	-0.031
		pvalue	0.185
		r^2	0.664
	MCA	x1	-0.059
		pvalue	0.589
		r^2	0.169
	CO	x1	-0.024
		pvalue	0.023
		r^2	0.954
	HR	x1	0.264
		pvalue	0.128
		r^2	0.760
	ABP	x1	0.115
		pvalue	0.414
		r^2	0.344
	TOI ₂	x1	-0.047
		pvalue	0.026
		r^2	0.949
	TOI	x1	-0.273
		pvalue	0.068
		r^2	0.869
THI ₂	x1	-0.0005	
	pvalue	0.122	
	r^2	0.771	
THI	x1	-0.003	
	pvalue	0.234	
	r^2	0.586	

Tabella C.22: Risultati regressione lineare M7

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M8	PCA	x1	-0.119
		pvalue	0.132
		r^2	0.753
	MCA	x1	-0.176
		pvalue	0.038
		r^2	0.926
	CO	x1	-0.098
		pvalue	0.007
		r^2	0.987
	HR	x1	0.876
		pvalue	0.007
		r^2	0.985
	ABP	x1	0.221
		pvalue	0.493
		r^2	0.257
	TOI ₂	x1	-0.045
		pvalue	0.285
		r^2	0.511
	TOI	x1	-0.132
		pvalue	0.085
		r^2	0.838
THI ₂	x1	0.0003	
	pvalue	0.122	
	r^2	0.771	
THI	x1	-0.0001	
	pvalue	0.745	
	r^2	0.065	

Tabella C.23: Risultati regressione lineare M8

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M9	PCA	x1	-0.129
		pvalue	0.146
		r^2	0.729
	MCA	x1	-0.049
		pvalue	0.524
		r^2	0.227
	CO	x1	0.020
		pvalue	0.024
		r^2	0.952
	HR	x1	0.535
		pvalue	0.044
		r^2	0.914
	ABP	x1	-0.230
		pvalue	0.146
		r^2	0.729
	TOI ₂	x1	-0.034
		pvalue	0.178
		r^2	0.676
	TOI	x1	-0.102
		pvalue	0.004
		r^2	0.992
THI ₂	x1	0.0002	
	pvalue	0.729	
	r^2	0.074	
THI	x1	-0.001	
	pvalue	0.030	
	r^2	0.942	

Tabella C.24: Risultati regressione lineare M9

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M10	PCA	x1	-0.047
		pvalue	0.002
		r^2	0.996
	MCA	x1	-0.285
		pvalue	0.045
		r^2	0.911
	CO	x1	-8.57e-5
		pvalue	0.992
		r^2	6.73e-5
	HR	x1	0.088
		pvalue	0.207
		r^2	0.629
	ABP	x1	-0.189
		pvalue	0.410
		r^2	0.348
	TOI ₂	x1	-0.012
		pvalue	0.020
		r^2	0.960
	TOI	x1	-0.179
		pvalue	0.113
		r^2	0.787
THI ₂	x1	-0.0005	
	pvalue	0.122	
	r^2	0.771	
THI	x1	0.0003	
	pvalue	0.122	
	r^2	0.771	

Tabella C.25: Risultati regressione lineare M10

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M11	PCA	x1	-0.061
		pvalue	0.877
		r^2	0.015
	MCA	x1	0.120
		pvalue	0.681
		r^2	0.102
	CO	x1	-0.007
		pvalue	0.480
		r^2	0.270
	HR	x1	0.405
		pvalue	0.235
		r^2	0.585
	ABP	x1	0.213
		pvalue	0.159
		r^2	0.707
	TOI ₂	x1	-0.092
		pvalue	0.129
		r^2	0.759
	TOI	x1	0.002
		pvalue	0.969
		r^2	0.001
THI ₂	x1	-0.001	
	pvalue	0.031	
	r^2	0.940	
THI	x1	-0.008	
	pvalue	0.183	
	r^2	0.667	

Tabella C.26: Risultati regressione lineare M11

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M12	PCA	x1	0.061
		pvalue	0.405
		r^2	0.354
	MCA	x1	-0.015
		pvalue	0.241
		r^2	0.576
	CO	x1	-0.003
		pvalue	0.781
		r^2	0.048
	HR	x1	0.092
		pvalue	0.298
		r^2	0.493
	ABP	x1	0.144
		pvalue	0.252
		r^2	0.560
	TOI ₂	x1	0.187
		pvalue	0.016
		r^2	0.969
	TOI	x1	-0.186
		pvalue	0.078
		r^2	0.852
THI ₂	x1	0.004	
	pvalue	0.013	
	r^2	0.975	
THI	x1	-0.002	
	pvalue	0.122	
	r^2	0.771	

Tabella C.27: Risultati regressione lineare M12

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M13	PCA	x1	-0.068
		pvalue	0.741
		r^2	0.067
	MCA	x1	-0.083
		pvalue	0.703
		r^2	0.088
	CO	x1	-0.028
		pvalue	0.015
		r^2	0.970
	HR	x1	0.091
		pvalue	0.581
		r^2	0.176
	ABP	x1	0.050
		pvalue	0.823
		r^2	0.031
	TOI ₂	x1	-0.009
		pvalue	0.875
		r^2	0.016
	TOI	x1	-0.397
		pvalue	0.005
		r^2	0.989
THI ₂	x1	0.001	
	pvalue	0.320	
	r^2	0.463	
THI	x1	-0.0003	
	pvalue	0.871	
	r^2	0.017	

Tabella C.28: Risultati regressione lineare M13

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M14	PCA	x1	-0.025
		pvalue	0.546
		r^2	0.206
	MCA	x1	-0.042
		pvalue	0.446
		r^2	0.307
	CO	x1	0.010
		pvalue	0.103
		r^2	0.804
	HR	x1	0.356
		pvalue	0.134
		r^2	0.750
	ABP	x1	-0.134
		pvalue	0.296
		r^2	0.496
	TOI ₂	x1	-0.031
		pvalue	0.141
		r^2	0.737
	TOI	x1	-0.016
		pvalue	0.668
		r^2	0.111
THI ₂	x1	-0.007	
	pvalue	0.188	
	r^2	0.659	
THI	x1	0.002	
	pvalue	0.582	
	r^2	0.175	

Tabella C.29: Risultati regressione lineare M14

Soggetto	Segnale	Dato	2 minuti
M15	PCA	x1	-0.053
		pvalue	0.507
		r^2	0.243
	MCA	x1	-0.136
		pvalue	0.099
		r^2	0.813
	CO	x1	-0.004
		pvalue	0.313
		r^2	0.472
	HR	x1	0.240
		pvalue	0.384
		r^2	0.379
	ABP	x1	-0.172
		pvalue	0.017
		r^2	0.965
	TOI ₂	x1	-0.045
		pvalue	0.329
		r^2	0.450
	TOI	x1	-0.056
		pvalue	0.565
		r^2	0.189
THI ₂	x1	2.86e-5	
	pvalue	0.902	
	r^2	0.010	
THI	x1	-0.001	
	pvalue	0.707	
	r^2	0.086	

Tabella C.30: Risultati regressione lineare M15

Appendice D

Valori medi dei soggetti maschili e femminili

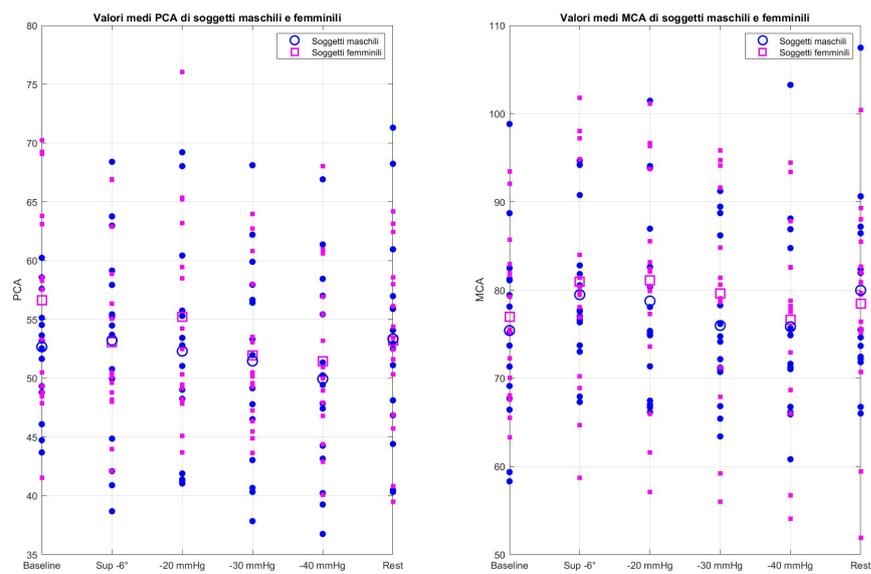


Figura D.1: Valori medi di PCA ed MCA dei soggetti maschili e femminili

Valori medi dei soggetti maschili e femminili

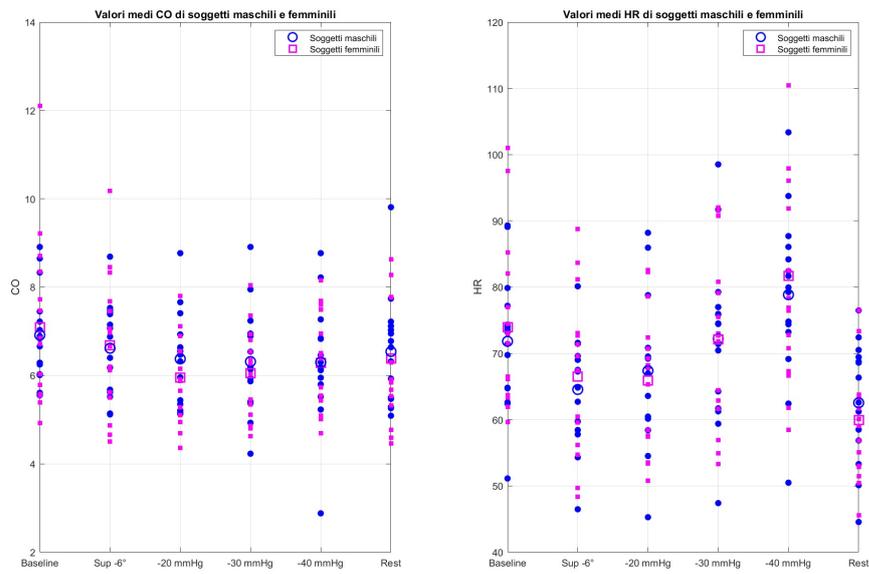


Figura D.2: Valori medi di CO e HR dei soggetti maschili e femminili

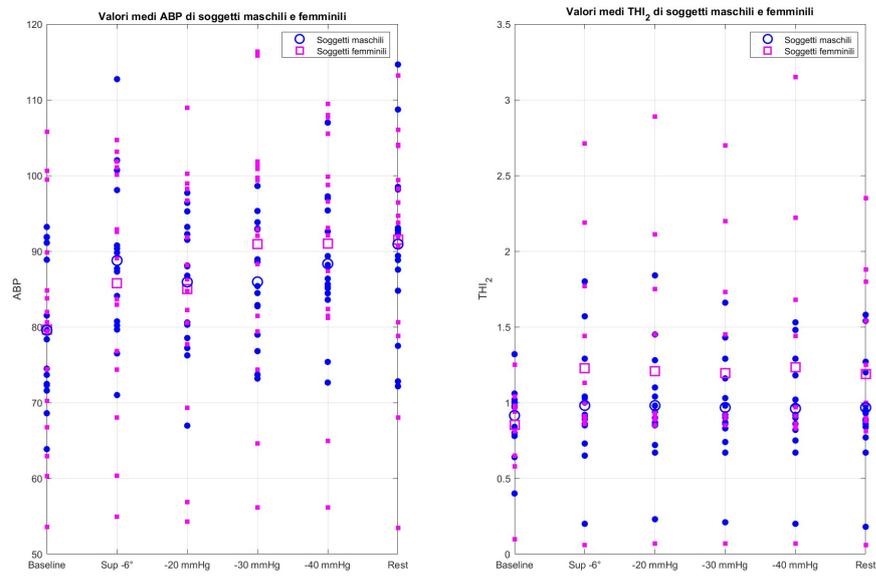


Figura D.3: Valori medi di ABP e TH₁₂ dei soggetti maschili e femminili

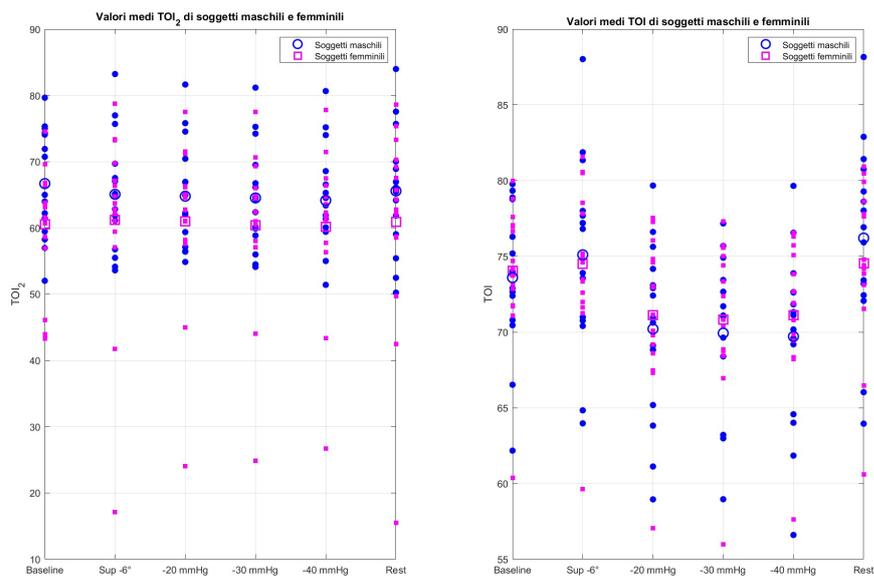


Figura D.4: Valori medi di TOI₂ e TOI dei soggetti maschili e femminili

Appendice E

Differenze percentuali dei soggetti maschili e femminili

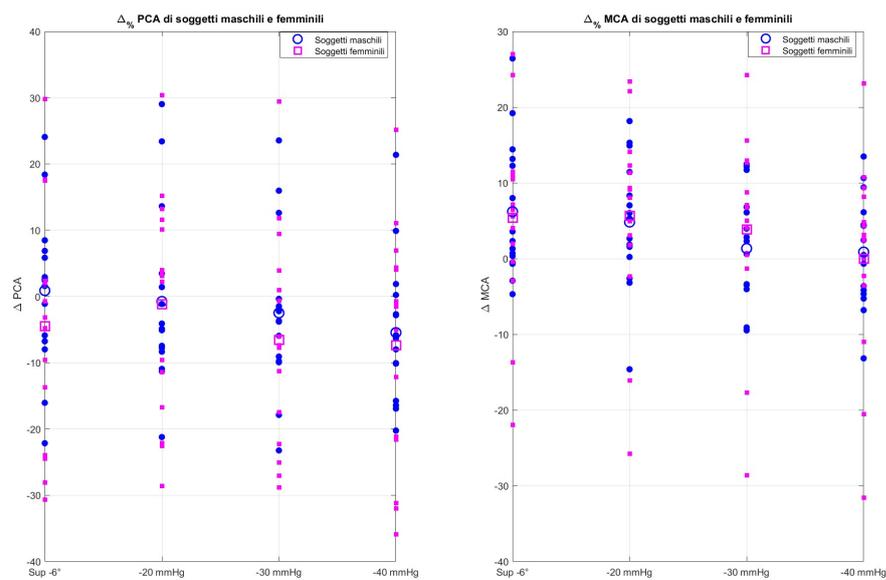


Figura E.1: $\Delta_{\%}$ di PCA ed MCA dei soggetti maschili e femminili

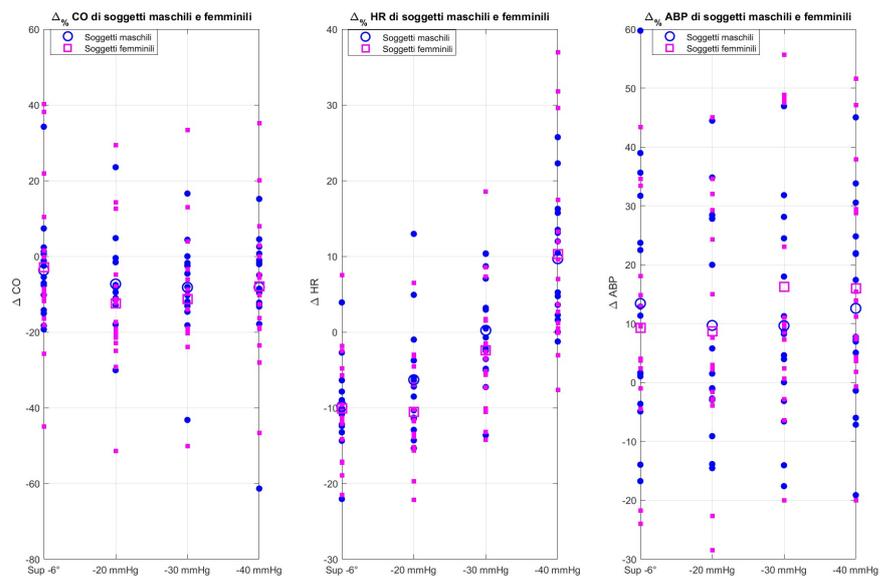


Figura E.2: $\Delta_{\%}$ di CO HR e ABP dei soggetti maschili e femminili

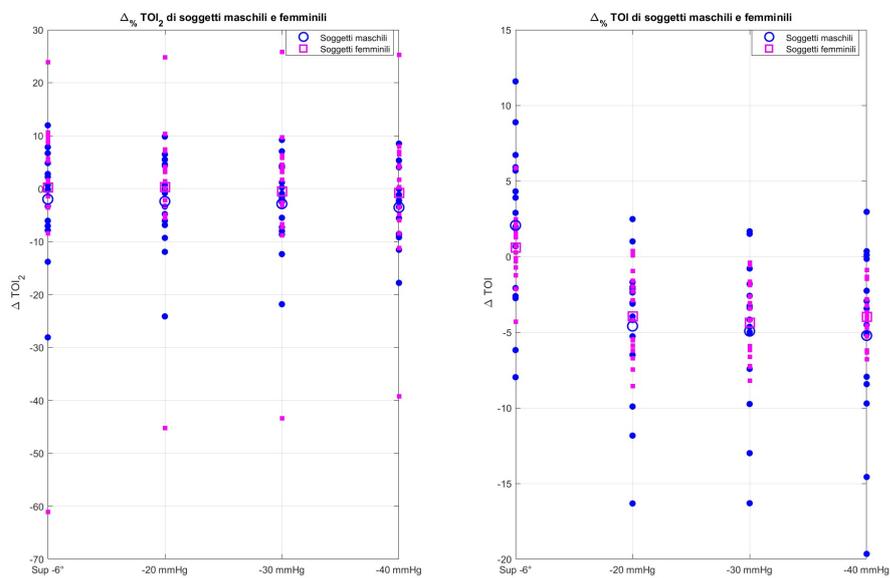


Figura E.3: $\Delta_{\%}$ di TOI₂ e TOI dei soggetti maschili e femminili

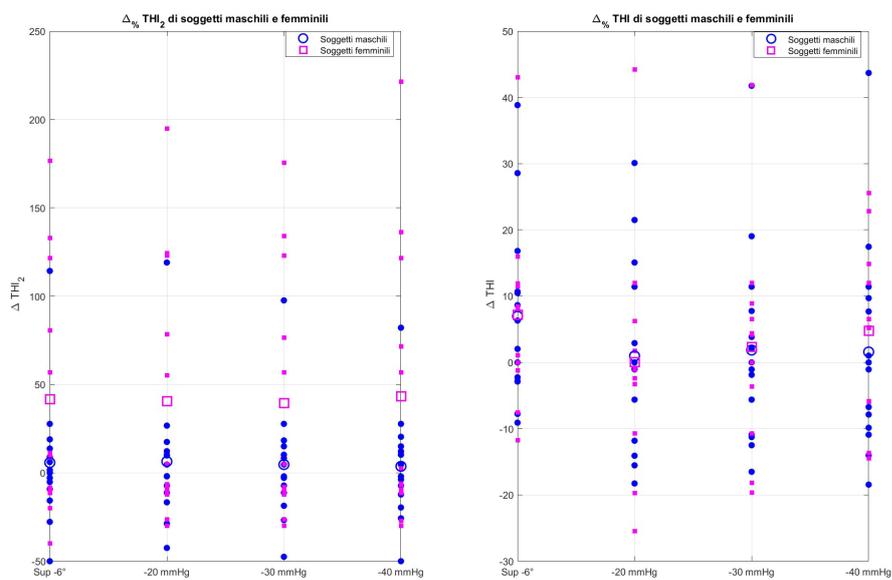


Figura E.4: $\Delta\%$ di THI_2 e THI dei soggetti maschili e femminili

Appendice F

Medie normalizzate dei soggetti maschili e femminili in baseline, supino -6° e LBNP -40 mmHg

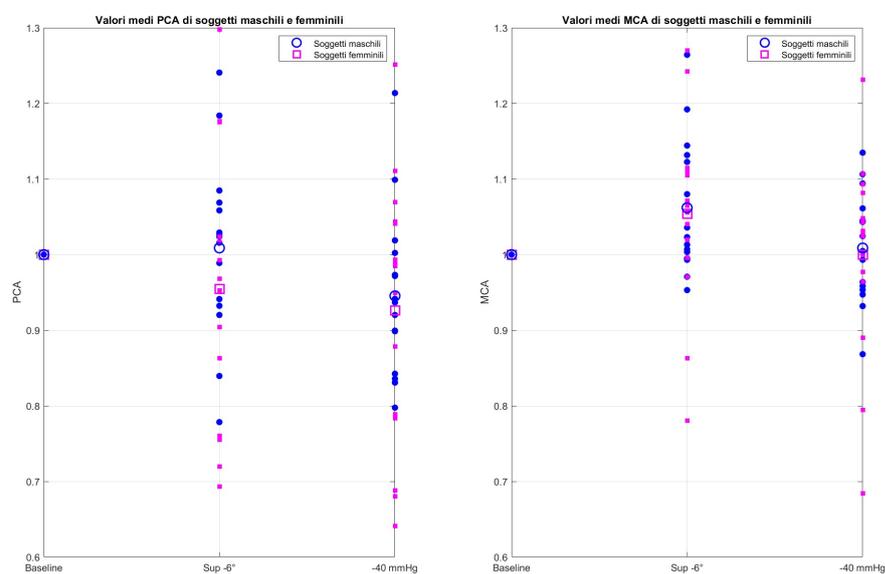


Figura F.1: Medie normalizzate di PCA ed MCA dei soggetti maschili e femminili

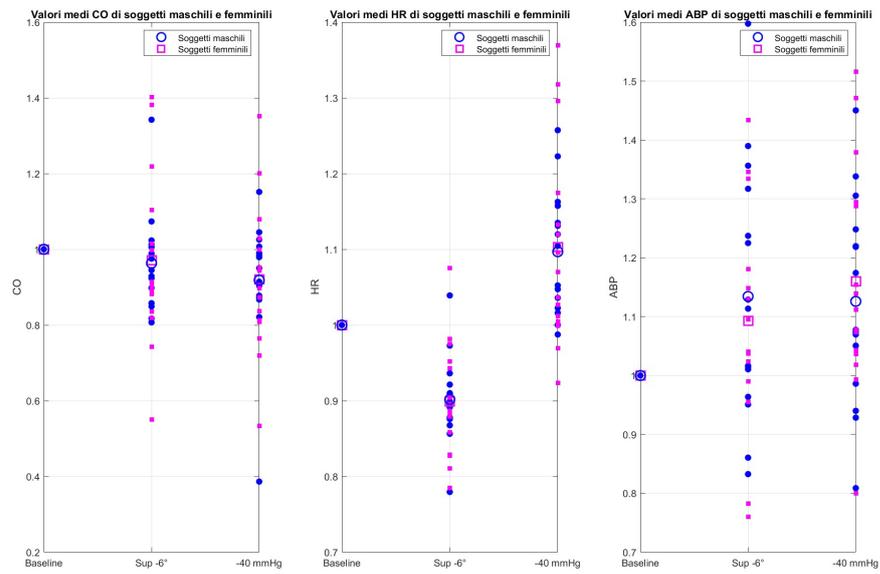


Figura F.2: Medie normalizzate di CO HR e ABP dei soggetti maschili e femminili

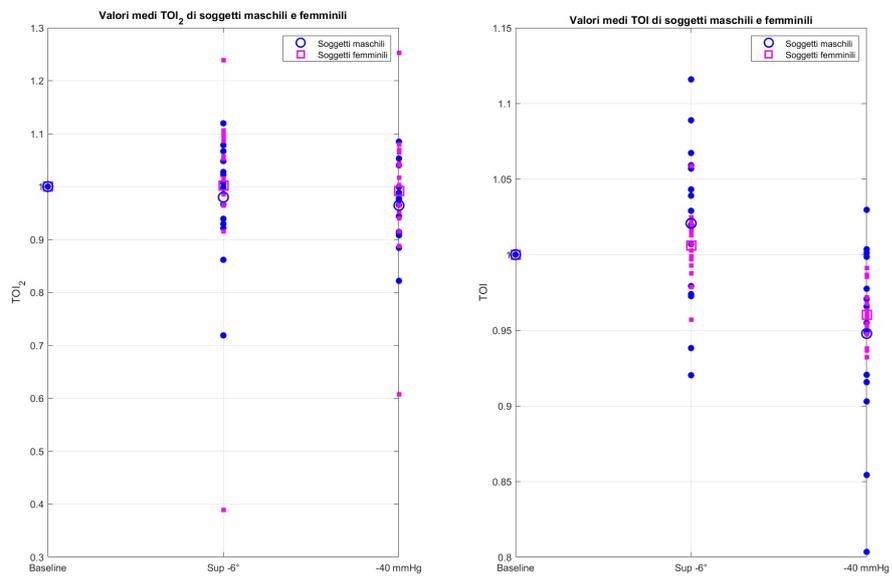


Figura F.3: Medie normalizzate di TOI₂ e TOI dei soggetti maschili e femminili

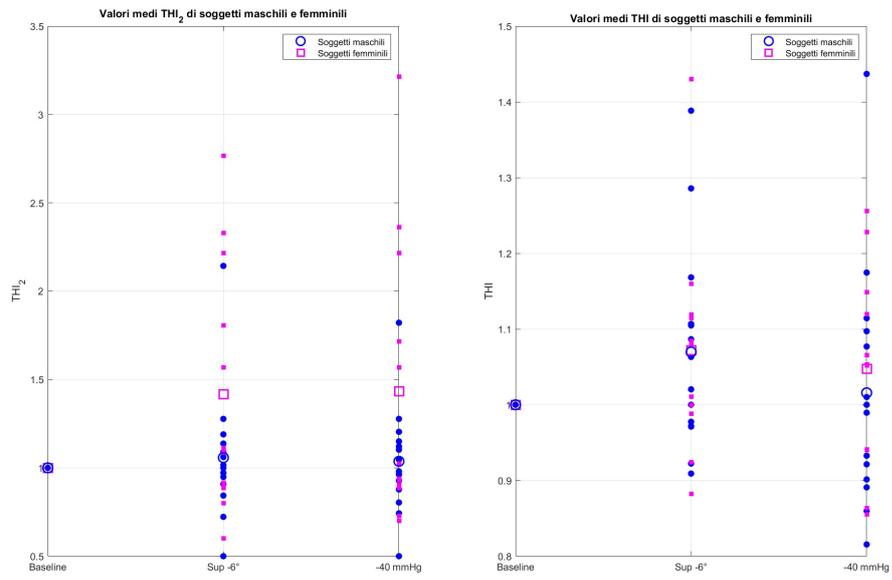


Figura F.4: Medie normalizzate di THI_2 e THI dei soggetti maschili e femminili

Appendice G

Medie normalizzate

Segnale	Gruppo	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
PCA	Maschi	1	1	0.99	0.98	0.95	1.01
	Femmine	1	0.95	0.99	0.93	0.93	0.96
	Tutti	1	0.98	0.99	0.95	0.94	0.98
MCA	Maschi	1	1.06	1.05	1.01	1.01	1.06
	Femmine	1	1.05	1.06	1.04	1	1.03
	Tutti	1	1.06	1.05	1.03	1	1.04
CO	Maschi	1	0.96	0.93	0.92	0.92	0.95
	Femmine	1	0.97	0.88	0.89	0.92	0.93
	Tutti	1	0.97	0.90	0.90	0.92	0.94
HR	Maschi	1	0.90	0.94	1	1.10	0.87
	Femmine	1	0.90	0.89	0.98	1.10	0.81
	Tutti	1	0.90	0.92	0.99	1.10	0.84
ABP	Maschi	1	1.13	1.10	1.10	1.13	1.16
	Femmine	1	1.09	1.09	1.16	1.16	1.17
	Tutti	1	1.11	1.09	1.13	1.14	1.17
TOI ₂	Maschi	1	0.98	0.98	0.97	0.96	0.98
	Femmine	1	1	1	0.99	0.99	1
	Tutti	1	0.99	0.99	0.98	0.98	0.99
TOI	Maschi	1	1.02	0.95	0.95	0.95	1.04
	Femmine	1	1	0.96	0.96	0.96	1.01
	Tutti	1	1.01	0.96	0.95	0.95	1.02
THI ₂	Maschi	1	1.06	1.06	1.05	1.04	1.04
	Femmine	1	1.42	1.41	1.39	1.43	1.38
	Tutti	1	1.22	1.22	1.21	1.22	1.20
THI	Maschi	1	1.07	1.01	1.02	1.02	1.06
	Femmine	1	1.07	1	1.02	1.05	1.08
	Tutti	1	1.07	1.01	1.02	1.03	1.07

Tabella G.1: Medie normalizzate per i tre gruppi in tutte le fasi

Appendice H

Deviazioni standard normalizzate

Segnale	Gruppo	Baseline	Supino -6°	-20 mmHg	-30 mmHg	-40 mmHg	Riposo
PCA	Maschi	0	0.12	0.13	0.12	0.11	0.10
	Femmine	0	0.18	0.17	0.16	0.18	0.19
	Tutti	0	0.15	0.15	0.14	0.15	0.15
MCA	Maschi	0	0.09	0.08	0.08	0.07	0.07
	Femmine	0	0.12	0.13	0.13	0.13	0.15
	Tutti	0	0.11	0.11	0.11	0.10	0.11
CO	Maschi	0	0.13	0.12	0.13	0.17	0.13
	Femmine	0	0.23	0.20	0.19	0.20	0.22
	Tutti	0	0.18	0.16	0.16	0.18	0.18
HR	Maschi	0	0.06	0.08	0.07	0.08	0.07
	Femmine	0	0.08	0.07	0.09	0.13	0.07
	Tutti	0	0.07	0.08	0.08	0.11	0.07
ABP	Maschi	0	0.22	0.19	0.18	0.17	0.22
	Femmine	0	0.19	0.21	0.23	0.19	0.21
	Tutti	0	0.20	0.20	0.21	0.18	0.21
TOI ₂	Maschi	0	0.10	0.09	0.08	0.07	0.08
	Femmine	0	0.19	0.15	0.15	0.14	0.21
	Tutti	0	0.15	0.12	0.12	0.11	0.16
TOI	Maschi	0	0.06	0.05	0.05	0.06	0.07
	Femmine	0	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03
	Tutti	0	0.04	0.04	0.04	0.04	0.06
THI ₂	Maschi	0	0.37	0.37	0.33	0.30	0.32
	Femmine	0	0.71	0.74	0.72	0.80	0.64
	Tutti	0	0.57	0.59	0.56	0.61	0.51
THI	Maschi	0	0.14	0.14	0.15	0.16	0.15
	Femmine	0	0.15	0.18	0.17	0.14	0.07
	Tutti	0	0.14	0.16	0.16	0.15	0.12

Tabella H.1: Deviazioni standard normalizzate per i tre gruppi in tutte le fasi

Bibliografia

1. Ahmed, S. S., Goswami, N., Sirek, A., Green, D. A., Winnard, A., Fiebig, L. & Weber, T. Systematic review of the effectiveness of standalone passive countermeasures on microgravity-induced physiologic deconditioning. *npj Microgravity* **10**, 48 (2024).
2. Al - Rawi, P. G., Smielewski, P. & Kirkpatrick, P. J. Evaluation of a Near-Infrared Spectrometer (NIRO 300) for the Detection of Intracranial Oxygenation Changes in the Adult Head. *Stroke* **11**, 2492–2499 (2001).
3. Arbeille, P. *et al.* Lower body negative pressure reduces jugular and portal vein volumes and counteracts the elevation of middle cerebral vein velocity during long-duration spaceflight. *Journal of Applied Physiology* **131**, 1080–1087 (2021).
4. Ashari, N. & Hargens, A. R. The Mobile Lower Body Negative Pressure Gravity Suit for Long-Duration Spaceflight. *Frontiers in Physiology* **11**, 977 (2020).
5. Baisch, F., Beck, L., Blomqvist, G., Wolfram, G., Drescher, J., Rome, J.-L. & Drummer, C. Cardiovascular response to lower body negative pressure stimulation before, during, and after space flight. *European Journal of Clinical Investigation* **30**, 1055–1065 (2000).
6. Baran, R., Marchal, S., Campos, S. G., Rehnberg, E., Tabury, K., Baselet, B., Wehland, M., Grimm, D. & Baatout, S. The Cardiovascular System in Space: Focus on In Vivo and In Vitro Studies. *Biomedicines* **10**, 59 (2022).
7. Bartels, S. A. *et al.* Multi-site and multi-depth near-infrared spectroscopy in a model of simulated (central) hypovolemia: lower body negative pressure. *Intensive Care Medicine* **37**, 671–677 (2011).
8. Bartels, S. A. *et al.* Assessment of the brain ischemia during orthostatic stress and lower body negative pressure in air force pilots by near-infrared spectroscopy. *Biomedical Optics Express* **11**, 1043–1060 (2020).

9. Buckey, J. C., Lane, L. D., Levine, B. D., Watenpaugh, D. E., Wright, S. J., Moore, W. E., Gaffney, F. A. & Blomqvist, C. G. Orthostatic intolerance after spaceflight. *Journal of Applied Physiology* **81**, 7–18 (1996).
10. Bungo, M., Charles, J. & Johnson, P. J. Cardiovascular deconditioning during space flight and the use of saline as a countermeasure to orthostatic intolerance. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* **56**, 985–990 (1985).
11. Campbell, M. R. & Charles, J. B. Historical Review of Lower Body Negative Pressure Research in Space Medicine. *Aerospace Medicine and Human Performance* **86**, 633–640 (2015).
12. Cao, P., Kimura, S., Macias, B. R., Ueno, T., Watenpaugh, D. E. & Hargens, A. R. Exercise within lower body negative pressure partially counteracts lumbar spine deconditioning associated with 28-day bed rest. *Journal of Applied Physiology* **99**, 39–44 (2005).
13. Charles, J. B. & Lathers, C. M. Summary of lower body negative pressure experiments during space flight. *The Journal of Clinical Pharmacology* **34**, 571–583 (1994).
14. Claydon, V., Younis, N. R. & Hainsworth, R. Phase of the menstrual cycle does not affect orthostatic tolerance in healthy women. *Clinical Autonomic Research* **16**, 98–104 (2006).
15. Convertino, V. A., Doerr, D. F., Ludwig, D. A. & Vernikos, J. Effect of simulated microgravity on cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance. *The American journal of physiology* **266**, R1962–R1969 (1994).
16. Convertino, V. A. Aerobic fitness, endurance training, and orthostatic intolerance. *Exercise and Sport Sciences Reviews* **15**, 223–260 (1987).
17. Convertino, V. A. Endurance exercise training: conditions of enhanced hemodynamic responses and tolerance to LBNP. *Medicine and science in sports and exercise* **25**, 705–712 (1993).
18. Cooke, W. H., Ryan, K. L. & Convertino, V. A. Lower body negative pressure as a model to study progression to acute hemorrhagic shock in humans. *Journal of applied physiology* **96**, 1249–1261 (2004).
19. D’Andrea, A. *et al.* Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications. *World Journal of Cardiology* **8**, 383–400 (2016).
20. El - Sayed, H. & Hainsworth, R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* **75**, 134–140 (1996).

21. Ertl, A. C., Diedrich, A., Paranjape, S. Y., Biaggioni, I., Robertson, R. M., Lane, L. D., Shiavi, R. & Robertson, D. The Human Sympathetic Nervous System Response to Spaceflight. *NASA Technical Report Server* (2003).
22. Fois, M., Diaz-Artiles, A., Zaman, S. Y., Ridolfi, L. & Scarsoglio, S. Linking cerebral hemodynamics and ocular microgravity-induced alterations through an in silico-in vivo head-down tilt framework. *npj Microgravity* **10** (2024).
23. Fortin, J., Wellisch, A. & Maier, K. CNAP - evolution of continuous non-invasive arterial blood pressure monitoring. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* **58**, 4179 (2013).
24. Franke, W. D., Johnson, C. P., Steinkamp, J. A., Wang, R. & Halliwill, J. R. Cardiovascular and autonomic responses to lower body negative pressure: do not explain gender differences in orthostatic tolerance. *Clinical Autonomic Research* **13**, 36–44 (2003).
25. Gasiorowska, A., Mikulski, T., Smorawinski, J., Kaciuba-Uscilko, H., Cybulski, G., Ziemia, A. W., Krzeminski, K., Niewiadomski, W. & Nazar, K. Cardiovascular and neurohormonal responses to lower body negative pressure (LBNP): effect of training and 3 day bed rest. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* **10**, 85–100 (2006).
26. Gomez, A., Sainbhi, A. S., Froese, L., Batson, C., Alizadeh, A., Mendelson, A. A. & Zeiler, F. A. Near Infrared Spectroscopy for High-Temporal Resolution Cerebral Physiome Characterization in TBI: A Narrative Review of Techniques, Applications, and Future Directions. *Frontiers in Pharmacology* **12**, 719501 (2021).
27. Goswami, N., Grasser, E., Roessler, A., Schneditz, D. & Hinghofer-Szalkay, H. The cardiovascular response to lower body negative pressure in humans depends on seal location. *Physiological research* **58**, 311–318 (2009).
28. Goswami, N., Blaber, A. P., Hinghofer-Szalkay, H. & Montani, J.-P. Orthostatic intolerance in older persons: etiology and countermeasures. *Frontiers in Physiology* **8**, 803 (2017).
29. Goswami, N., Blaber, A. P., Hinghofer-Szalkay, H. & Convertino, V. A. Lower body negative pressure: physiological effects, applications, and implementation. *Physiological Reviews* **99**, 807–851 (2019).
30. Goswami, N., Loeppky, J. A. & Hinghofer-Szalkay, H. LBNP: Past Protocols and Technical Considerations for Experimental Design. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* **79**, 459–471 (2008).
31. Hachiya, T., Hashimoto, I., Saito, M. & Blaber, A. P. Peripheral vascular responses of men and women to LBNP. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* **83**, 118–124 (2012).

32. Hall, E. A., Whittle, R. S. & Diaz - Artiles, A. Ocular perfusion pressure is not reduced in response to lower body negative pressure. *npj Microgravity* **10**, 67 (2024).
33. Hargens, A. R. & Richardson, S. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **169S**, S30–S33 (2009).
34. Hargens, A. R. *et al.* The gravity of LBNP exercise: Lessons learned from identical twins in bed for 30 days. *Journal of gravitational physiology* **9**, 59–62 (2002).
35. 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** (2020).
36. Hughson, R. L., Shoemaker, J. K., Blaber, A. P., Arbeille, P., Greaves, D. K., Pereira-Junior, P. P. & Xu, D. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station. *Journal of Applied Physiology* **112**, 719–727 (2012).
37. Ilies, C., Bauer, M., Berg, P., Rosenberg, J., Hedderich, J., Bein, B., Hinz, J. & Hanss, R. Investigation of the agreement of a continuous non-invasive arterial pressure device in comparison with invasive radial artery measurement. *British Journal of Anaesthesia* **108**, 202–210 (2012).
38. Iwasaki, K.-i. *et al.* Human cerebral autoregulation before, during and after spaceflight. *The Journal of Physiology* **579**, 799–810 (2007).
39. Jirak, P. *et al.* How spaceflight challenges human cardiovascular health. *European Journal of Preventive Cardiology* **29**, 1399–1411 (2022).
40. Johnson, J. M., Rowell, L. B., Niederberger, M. & Eisman, M. M. Human splanchnic and forearm vasoconstrictor responses to reductions of right atrial and aortic pressures. *Circulation Research* **34**, 515–524 (1974).
41. Kappel, F., Fink, M. & Batzel, J. J. Aspects of control of the cardiovascular-respiratory system during orthostatic stress induced by lower body negative pressure. *Mathematical Biosciences* **206**, 273–308 (2007).
42. Kay, V. L. & Rickards, C. A. Reproducibility of a continuous ramp lower body negative pressure protocol for simulating hemorrhage. *Physiological Reports* **3**, e12640 (2015).
43. Kelly, D. E., Scroop, G. C., Anne Tonkin & Thornton, A. Cardiovascular responses to orthostatic and other stressors in men and women are independent of sex. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* **31**, 50–56 (2004).

44. Kitano, A., Shoemaker, J. K., Ichinose, M., Wada, H. & Nishiyasu, T. Comparison of cardiovascular responses between lower body negative pressure and head-up tilt. *Journal of Applied Physiology* **98**, 2081–2086 (2005).
45. Kundu, R. N., Biswas, S. & Das, M. Mean Arterial Pressure Classification: A Better Tool for Statistical Interpretation of Blood Pressure Related Risk Covariates. *Cardiology and Angiology: An International Journal* **6**, 1–7 (2017).
46. Marshall-Goebel, K., Terlevic, R., Gerlach, D. A., Kuehn, S., Mulder, E. & Rittweger, J. Lower body negative pressure reduces optic nerve sheath diameter during head-down tilt. *Journal of Applied Physiology* **123**, 1139–1144 (2017).
47. Marshall-Goebel, K. *et al.* Assessment of jugular venous blood flow status and thrombosis during spaceflight. *JAMA Network Open* **2**, e1915011 (2019).
48. May, C. *et al.* Affect of Microgravity on cardiac shape: comparison of pre- and in-flight data to mathematical modeling. *Journal of the American College of Cardiology* **63**, A1096 (2014).
49. Monahan, K. D. & Ray, C. A. Vestibulosympathetic reflex during orthostatic challenge in aging humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **283**, R1027–R1032 (2002).
50. Montgomery, D., Peck, E. & Vining, G. *Introduction to linear regression analysis* (Wiley, 2012).
51. Navasiolava, N. *et al.* Vascular and microvascular dysfunction induced by microgravity and its analogs in humans: mechanisms and countermeasures. *Frontiers in Physiology* **11**, 952 (2020).
52. Nicgossian, A. E., Charles, J. B., Bungo, M. W. & Leach-Huntoon, C. S. Cardiovascular function in space flight. *Acta Astronautica* **24**, 323–328 (1991).
53. Norsk, P., Damgaard, M., Petersen, L., Gybel, M., Pump, B., Gabrielsen, A. & Christensen, N. J. Vasorelaxation in space. *Hypertension* **47**, 69–73 (2006).
54. Paladugu, P. *et al.* Lower body negative pressure as a research tool and countermeasure for the physiological effects of spaceflight: A comprehensive review. *Life Sciences in Space Research* **42**, 8–16 (2024).
55. Panza, J. A., Epstein, S. E. & Quyyumi, A. A. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *New England Journal of Medicine* **325**, 986–990 (1991).
56. Perhonen, M. A., Franco, F., Lane, L. D., Buckey, J. C., Blomqvist, C. G., Zer-Wekh, J. E., Peshock, R. M., Weatherall, P. T. & Levine, B. D. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *Journal of Applied Physiology* **91**, 645–653 (2001).

57. Petersen, L. G. *et al.* Lower body negative pressure to safely reduce intracranial pressure. *The Journal of Physiology* **597**, 237–248 (2018).
58. Russomano, T., May, F., Dalmarco, G., Baptista, R. R., Gauger, P., Petrat, G. & Beck, L. A gender comparison of cardiovascular responses to lower body negative pressure exposure. *American Journal of Medical and Biological Research* **3**, 95–101 (2015).
59. Schroeder, C., Bush, V. E., Norcliffe, L. J., Luft, F. C., Tank, J., Jordan, J. & Hainsworth, R. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* **106**, 2806–2811 (2002).
60. Serrador, J. M., Picot, P. A., Rutt, B. K., Shoemaker, J. K. & Bondar, R. L. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* **31**, 1672–1678 (2000).
61. Van Hoeyweghen, R., Hanson, J., Stewart, M. J., Dethune, L., Davies, I., Little, R. A., Horan, M. A. & Kirkman, E. Cardiovascular response to graded lower body negative pressure in young and elderly man. *Experimental Physiology* **86**, 427–435 (2001).
62. Vernice, N. A., Meydan, C., Afshinnkoo, E. & Mason, C. E. Long-term spaceflight and the cardiovascular system. *Precision Clinical Medicine* **3**, 284–291 (2020).
63. Watenpaugh, D. & Hargens, A. in *Handbook of Physiology: Environmental Physiology* (cur. Fregly, M. & Blatteis, C.) 631–674 (Oxford University Press, New York, 1996).
64. Watenpaugh, D. E. Fluid volume control during short-term space flight and implications for human performance. *Journal of Experimental Biology* **204**, 3209–3215 (2001).
65. White, R. J. & Blomqvist, C. G. Central venous pressure and cardiac function during spaceflight. *Journal of Applied Physiology* **85**, 738–746 (1998).
66. Wilson, T. E., Cui, J., Zhang, R. & Crandall, C. G. Heat stress reduces cerebral blood velocity and markedly impairs orthostatic tolerance in humans. *American journal of physiology-Regulatory, integrative and comparative physiology* **291**, R1443–R1448 (2006).
67. Wilson, T. D., Shoemaker, J. K., Kozak, R., Lee, T.-Y. & Gelb, A. W. Reflex-mediated reduction in human cerebral blood volume. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **25**, 136–143 (2005).
68. Wolthius, R. A., Bergman, S. A. & Nicogossian, A. E. Physiological effects of locally applied reduced pressure in man. *Physiological reviews* **54**, 566–595 (1974).

69. Zarrinkoob, L., Ambarki, K., Wåhlin, A., Birgander, R., Eklund, A. & Malm, J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **35**, 648–654 (2015).