



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige Fakultet

Mottiltak og rehabiliteringsmetoder for å redusere kardiovaskulær dekompensasjon blant astronauter ved fremtidige utforskningsklasse romfartsoppdrag: en scoping review med scenario analyser

Marcus Hunstad Sandstrand

Masteroppgave i profesjonsstudiet medisin, MED3950, Juni 2022

Veileder: Torsten Risør (UiT)

Biveiledere: Kirsti Ytrehus (UiT) og Dag Linnarsson (Karolinska Institutet)

Forord og takksigelser

Høsten 2020 deltok jeg på Den Europeiske Romfartsorganisasjonens (ESA) sitt «Human Space Physiology Training Course 2020», etter anbefaling fra tidligere medisinstudent og nåværende doktorgradsstudent Eirik Birkelund Olsen. Jeg deltok på kurset uten store forventninger om hva jeg skulle få ut av et 2 uker langt kurs innenfor fysiologiske endringer ved opphold i et romfartsmiljø. Det som møtte meg, var en stor gruppe forskere og interesserte studenter innenfor et fagmiljø som var langt utenfor pensum til det man ellers vil møte på medisinstudiet. Romfartsmedisin viser seg å være et utrolig spennende tema med høy relevans for de kommende generasjoners oppdagelsesferder. Spesielt gøy var det å møte studenter fra alle land i Europa, inkludert Canada, med vidt forskjellige utdanninger, men med samme interesse for romfartsmedisin. Dette er et kurs jeg vil anbefale alle medisinstudenter å søke til, spesielt hvis man er nysgjerrig på romfartsmedisin som forskningsfelt.

Jeg vil takke mine biveiledere Kirsti Ytrehus og Dag Linnarsson, og en særlig stor takk til min hovedveileder Torsten Risør for sitt enorme engasjement, faglige nysgjerrighet, og et veldig hyggelig og lærerikt samarbeid. Videre vil jeg også gi en særlig takk til Eirik Reiерth (UiT) for hjelp med litteratursøket. Utover dette vil jeg gjerne takke alle andre som har bidratt til arbeidet med denne masteroppgaven. Alt fra oppmuntring til faglige innspill og gjennomlesninger har vært til stor hjelp. Til slutt vil jeg takke min samboer for støtte, gjennomlesning og estetisk finpuss.

1. Juni 2022

Marcus Hunstad Sandstrand



Innhold

Forord og takksigelser	1
Sammendrag.....	4
Begrepsavklaring.....	6
1 Bakgrunn.....	2
1.1 Fremtidige utforskningsklasse oppdrag	2
1.1.1 ISECG og den Globale Eksplorasjonsstrategien.....	2
1.1.2 Artemis programmet.....	3
1.1.3 SpaceX Mars	4
1.1.4 Bemannede utforskningsklasse romfartsoppdrag fra Russland, Kina, Japan, India og Den Europeiske Romfartsorganisasjon	5
1.2 Kardiovaskulær dekompensasjon.....	6
1.3 Risikoevaluering for kardiovaskulær dekompensasjon.....	9
1.3.1 Viktigste kardiovaskulære risiko forbundet med romfart.....	9
1.3.2 Akseptabel risiko.....	13
1.3.3 Risikoestimat for reiser mot Månen og Mars	13
1.4 Dagens mottiltak og rehabiliteringsmetoder.....	15
1.4.1 Strategi.....	15
1.4.2 Pre flight	16
1.4.3 In flight	16
1.4.4 Post flight.....	17
1.5 Fremtidsforskning	18
1.6 Problemformulering	18
2 Metode	19
2.1 Scoping review protokoll.....	19
2.2 Litteratursøket	20
2.3 Data.....	21

2.4	Scenario analyser.....	21
3	Resultater.....	23
3.1	Karakteristika av inkluderte studier	23
3.2	Sentrifugering kan være effektivt i individualiserte eller korte intermitterende protokoller.....	24
3.3	Lower body negative pressure (LBNP) kan være effektivt, særlig i kombinasjon med treningsintervensjon.....	25
3.4	Treningsintervensjon kan være effektivt, spesielt i kombinasjon med andre intervensjoner.....	26
3.5	Ernæringsintervensjon har ingen påvist effekt	27
3.6	Væskebelastning har liten påvist effekt alene.....	27
3.7	Medikamenter kan ha effekt	28
3.8	Hjerte-lungeredning er mulig å gjennomføre	29
3.9	Lårmansjetter har vært effektivt på kardiovaskulære parametere assosiert med romfart	29
3.10	Hudoverflate nedkjøling har vist noe effekt i få studier	30
3.11	Andre intervensjoner.....	30
4	Diskusjon.....	31
4.1	Scenario analyser.....	34
4.1.1	Scenario 1 – Svikt i treningsutstyr på tur til Mars	34
4.1.2	Scenario 2 – Akutt oppstått persisterende ventrikulær arytmi under returreisen fra Månen	35
4.1.3	Scenario 3 – Retursystemene til raketten svikter etter ankomst til Mars	36
4.2	Styrker og svakheter	37
5	Konklusjon	38
6	Referanser.....	40
7	Tabeller	47
8	Figurer.....	52

Sammendrag

Bakgrunn: Romfartsorganisasjoner planlegger fremtidige utforskningsklasse romfartsoppdrag, og i denne sammenheng vil medisinske utfordringer være relevante. I romfartsmiljø er adaptasjonsprosessen kalt kardiovaskulær dekompensasjon antatt å være årsaken til flere patologiske tilstander. Sentrale kardiovaskulære risiko forbundet med fremtidige utforskningsklasse romfartsoppdrag inkluderer ortostatisk intoleranse, redusert fysisk kapasitet, kosmiske stråleskader, SANS og hjerneendringer. Dagens mottiltak og rehabiliteringsmetoder er kun delvis effektive i å forebygge dette. Oppgaven skal undersøke hvilke mottiltak/rehabiliteringsmetoder som vil være relevante å bruke/utvikle for å forebygge symptomer på kardiovaskulær dekompensasjon ved fremtidige utforskningsklasse-romfartsoppdrag.

Metode: Studietypen scoping review ble valgt for å besvare problemstillingen til oppgaven. Elementene og strukturen i oppgaven følger PRISMA-ScR retningslinjene. Oppgaven baserer seg på litteratur innhentet fra 6 databaser. Scenario analyser ble brukt som analytisk verktøy til å diskutere anvendelser av intervensjoner avdekket i Resultater.

Resultater: Søket identifiserte 1528 artikler, hvorav 59 artikler ble inkludert. Det ble avdekket 11 typer intervensjoner gjennom inkluderte studier, og flere studier evaluerte kombinerte intervensjoner. Sentrale funn inkluderer at sentrifugering og LBNP, særlig i kombinasjon med treningsintervensjon, er effektive mottiltak for å redusere kardiovaskulære risiko. Farmakologiske intervensjoner og hudoverflate nedkjøling er lovende intervensjoner med mindre evidensgrunnlag. Ernæringsstiltak, helkroppsvibrasjon, lårmanşjetter og væskebehandling alene har ikke vist seg å være effektive mottiltak. Få intervensjoner har vist effekt på SANS-assosierte parametere, og det ble ikke avdekket studier som undersøkte intervensjoner mot kosmiske stråleskader på hjerte-kar systemet.

Konklusjon: Resultatene er sammenlignbare med tidligere oversiktsartikler. Et felles problem for intervensjonene er mangel på omfattende og langvarige studier på deres effektivitet. Det er også behov for flere studier som evaluerer patofysiologiske prosesser, konsekvenser og mottiltak mot utviklingen av SANS og strålerelaterte hjerte-kar skader. Scenario analysene som ble utført illustrerte blant annet et behov reserveløsninger for

kardiovaskulære mottiltak, og et behov for å undersøke hvorvidt intervensjoner med delvis effekt i mikrogravitasjon kan være fullstendig effektive i partiell gravitasjon.

Begrepsavklaring

BCPR - Bioastronautics Critical Path Roadmap

CO – Cardiac output, minuttvolum

ESA – European Space Agency

EVA – Extravehicular activity, romvandring

HDBR – Head-down bedrest, analog mikrogravitasjon simulasjon

ILRS – International Lunar Research Station

IOP – Intraocular pressure, intraokulært trykk

ISECG – International Space Exploration Coordination Group, Den Internasjonale Romfart Eksplorasjons Koordinasjonsgruppen

ISS – International Space Station, Internasjonale romstasjon

ITD – Impedance threshold device, impedanseterskelenhet

JAXA – Japan Aerospace Exploration Agency

LBNP – Lower body negative pressure

LBNP-Ex – Kombinert LBNP og treningsregime protokoll

LEO – Low Earth Orbit

MAP – Mean arterial pressure, middelblodtrykket

MCA – Middle cerebral artery, a. cerebri media

MMOP - Multilaterale medisinske operasjonspanel

MRI – Magnetic resonance imaging, magnetresonanstomografi

MSMB - Multilateral Space Medicine Boards

NASA – National Aeronautics and Space Administration

Primum movens – Den primære drivkraft bak en prosess

PRISMA- Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta- Analyses

PRISMA-ScR - Preferred Reporting Item for Systematic review and Meta- Analyses for Scoping Reviews

RR – Relativ risiko

SANS - Space Associated Neuro-Ocular syndrome

Sen-Ex – Kombinert sentrifugering og treningsregime protokoll

SV – Stroke volume, slagvolum

TPR – Total peripheral resistance, total perifer motstand

UiT – Universitetet i Tromsø

1 Bakgrunn

De neste tiårene skal menneskelige romfartsoppdrag sannsynligvis ekspandere til såkalte utforskningsklasse oppdrag, noe som defineres som alle oppdrag utover 'low earth orbit' (LEO), hvor den internasjonale romstasjonen (ISS) ligger. I denne sammenheng vil menneskekroppen bli satt på prøve av de mange fysiologiske og psykologiske endringene som forekommer ved langvarig mikrogravitasjon, kosmisk stråleeksponering og isolasjon. Kardiovaskulær dekompensasjon beskriver adaptasjonsendringene i hjerte- kar systemet som forekommer ved eksposisjon for romfartsmiljøet. Ved re-eksposisjon for gravitasjonskraften vil disse endringene være maladaptive, og kan føre til alvorlige problemer blant mannskapet. Kardiovaskulær dekompensasjon er derfor viktig å forebygge, spesielt ved langvarige oppdrag mot Månen og forbi. Oppgavens hovedfokus er å belyse de fremtidige utfordringene, risikoene for dette, og hvilke tiltak som kan være aktuelle for å redusere kardiovaskulær dekompensasjon på fremtidige utforskningsklasse romfartsoppdrag. Identifisering og vurdering av mulige tiltak skal hovedsakelig gjøres ved bruk av en scoping review av relevant litteratur. Resultatene vil så settes opp imot analyser av mulige fremtidige romfartsscenarioer, for å kunne gi en praktisk refleksjon over problemstillingen og resultatet.

Bakgrunnen til denne oppgaven er inndelt slik at den først forklarer de planlagte fremtidige romfartsoppdragene, og deretter presenteres utfordringen med kardiovaskulær dekompensasjon forbundet med romfartsoppdrag. Videre vil risikoen for kardiovaskulær dekompensasjon presenteres, og settes i sammenheng med de planlagte fremtidige romfartsoppdragene. Til slutt vil også dagens intervensjoner og rehabiliteringsmetoder presenteres, samt. effektiviteten av disse.

1.1 Fremtidige utforskningsklasse oppdrag

1.1.1 ISECG og den Globale Eksplorasjonsstrategien

Den Internasjonale Romfart Eksplorasjons Koordinasjonsgruppen (ISECG) er en ikke-bindende koordinasjonsgruppe bestående av 24 nasjonale romfartsorganisasjoner. De har som mål å utveksle informasjon om interesser, planer og aktiviteter i utforskningen av verdensrommet, og samarbeide for å styrke både individuell eksplorasjon og den kollektive innsatsen. (1)

I 2018 utga ISECG tredje utgave av 'The Global Exploration Roadmap', med et supplement utgitt i september 2020. Utgivelsen gjenspeilet en konsensus om betydningen av Månen som et bindeledd i forberedninger til reiser mot Mars. Viktige forbedringer av fremtidsplanene inkluderte blant annet en åpenhet innen internasjonal forskning for å fremme kunnskap, introduksjonen av et internasjonalt Gateway konsept og økt samarbeid med en voksende privat romfartssektor. Supplementet inkluderte annonsering av to nye medlemsland og oppdaterte planer for eksplorasjon av Månen, inkludert et oppdatert scenario for eksplorasjonen som samsvarer med dagens målsettinger. (1)

1.1.2 Artemis programmet

National Aeronautics and Space Administration (NASA) lanserte i 2017 Artemis programmet. Artemis er et initiativ for å gjennomføre romferder til Månen, denne gangen for å bygge opp en permanent tilstedeværelse. Artemis programmet er ledet av NASA, men gjennomføres i samarbeid med flere andre internasjonale romfartsbyråer og kommersielle romfartsselskaper, blant annet Det Kanadiske Romfartsbyrå, ESA, Det Japanske Romfartsbyrå (JAXA), SpaceX, Dynetics og Blue Origin. Målet med Artemis fase 1 er foreløpig å lande den første kvinnen og den neste mannen på Månen innen 2024 gjennom Artemis III oppdraget. (2)

Etter Artemis III starter Artemis fase 2, hvor det er et langsiktig mål om å etablere en infrastruktur og systemer som kan legge grunn for en vedvarende tilstedeværelse på Månens overflate. Deretter er det en langsiktig plan å forberede mennesker på reiser mot Mars. Artemis Base Camp er beskrivelsen av den første infrastrukturen som er planlagt på Månens overflate. Sammen med effektive kommunikasjonsenheter, strålingsbeskyttelse og avfallshåndtering, vil dette legge til rette for at Månen enklere kan besøkes på nytt, slik at man kan utvikle infrastrukturen ytterligere. I fase 2 vil internasjonalt samarbeid og bruk av kommersielle partnere bli spesielt uttalt. Dette vil da pågå frem til en tid hvor månebasen kan innhøste egne ressurser fra Månen. Dette medfører mindre avhengighet av forsyninger levert fra Jorden, noe som kan gi mer effektive oppdrag. (2)

Som ledd i Artemis programmet skal den cislunare romstasjonen Gateway opprettes. Gateway vil bli en sentral del av Artemis oppdragene, og er planlagt å fungere som et mellomledd fra Jorden til Månen på fremtidige reiser. Dette tillater at astronautene kan primært oppholde seg

på stasjonen, og gjennomføre flere oppdrag nedover til Månens overflate før de returnerer til Jorden. Gateway vil ifølge NASA også kunne spille en avgjørende rolle innen simulasjon av oppdrag mot Mars, hvor man vil tilbringe tilsvarende tid på stasjonen som tur/retur Mars vil kreve, og besøke Månens overflate mellom turene. Mulighet for simulasjon er nyttig siden opphold utenfor jordens Van Allen Belter reflekterer et mer ekte interplanetarisk oppdrag, og grunnet raskere kommunikasjon og kortere returdistanse tillater at eventuelle problemer vil kunne løses mer effektivt. (2)

13. oktober 2020 ble Artemis Accords signert av NASA og de største samarbeidspartnere. Artemis Accords er en internasjonal enighet blant medlemsland i Artemis Programmet, og legger et grunnlag for prinsipper om samarbeid ved sivile romferdsaktiviteter på Månen, Mars, kometer og asteroider, inkludert overflate, undergrunn og bane. Avtalen vil kunne ytterligere styrke det internasjonale samarbeidet, men per Mai 2022 har blant annet Russland, India, Kina og de fleste medlemslandene i ESA ikke signert denne avtalen. Russland har kritisert avtalen som et forsøk på å lage en internasjonal romlov som favoriserer USA (3). Kinesiske regjeringstilknyttede media har også sammenlignet avtalen med europeiske metoder for kolonisering av land (4). Ukraina signerte Artemis Accords i November 2020 (5). I forbindelse med konfliktene mellom Russland og Ukraina våren 2022 kan det også tenkes at dette vil påvirke samarbeidsforholdet mellom Russland og vestlige medlemsland ytterligere.

1.1.3 SpaceX Mars

I 2016 kunngjorde det amerikanske selskapet SpaceX en plan om å sende mennesker til Mars innen 2024, noe de selv beskriver som framstrebende. Målet med SpaceX Mars programmet er å gjøre den menneskelige sivilisasjonen flerplanetisk. For å oppnå dette legger selskapet vekt på å redusere kostnadene for å gjennomføre reiser mot planeten. SpaceX estimerer pr. 2016 at kostnaden for én person med en «Apollo- style approach» til Mars vil koste mellom 100-200 milliarder i daværende dollar. Selskapet ønsker å redusere denne kostnaden til 200 000 daværende dollar. For å redusere kostnadene så betydelig la de frem fire tiltak: fullstendig gjenbrukbarhet av alle deler av raketten, påfylling av raketten i jordas bane, drivstoffproduksjon på Mars (in-situ ressurs utnyttelse) og riktig valg av drivstoff. (6)

I 2016 presenterte også SpaceX en foreløpig plan for fremtidige oppdrag før den første menneskelige ferden. Dette inkluderte oppdrag hvert 2. år mot Mars, frem til 2024. Planen ble

revidert februar 2017, hvor de utsatte første oppskytning til 2022, med fortsatt mål om bemannede reiser i 2024. I tillegg introduserte de også det som i dag er kjent som SpaceX Starship som transportmetode. Per Mai 2022 har Starship-prototyper gjennomført flere suksessfulle flyvninger under LEO, og det er ikke kommet noen offisielle oppdateringer som har avvirket målet om bemannede reiser i 2024. (6-8)

1.1.4 Bemannede utforskningsklasse romfartsoppdrag fra Russland, Kina, Japan, India og Den Europeiske Romfartsorganisasjon

Russland har hatt langsiktige planer om å sende mennesker til Mars gjennom utposter på Månen, som er planlagt å opprettes innen 2030 (9). Tidsestimat for en reise til Mars er ikke offisielt annonsert.

Det Kinesiske måneprogrammet har foreløpige planer om å opprette en kinesisk romstasjon i LEO, sende mennesker til Månen innen 2030, og muligens opprette en permanent utpost i nærheten av sydpolen for å fremme internasjonalt samarbeid. Kina utførte i 2016 en ubemannet testflygning av deres «next-generation crewed spacecraft», som er designet for å ta kinesiske astronauter på fremtidige utforskningsklasse oppdrag. I etterkant av Artemis Accords kritikken, har Russland og Kina inngått et samarbeid om å opprette en Internasjonal Lunar Forskningsstasjon (ILRS), med planlagt første oppdrag LUNA-25 høsten 2022. (10-12)

JAXA har uttrykket ønsker om å delta i det internasjonale programmet om en månebase, og ifølge den offisielle Artemis planen fra NASA September 2020 skal JAXA bistå med komponenter til en månebase og logistikkforsyninger (2). Det er ikke annonsert offisielle planer om japansk- bemannede reiser mot Månen eller Mars.

Den indiske-, europeiske- og kanadiske romfartsorganisasjonen, sammen med 12 andre land har alle hatt astronauter som har besøkt ISS i LEO, men ingen av disse landene har annonsert individuelle planer om bemannede reiser forbi LEO.(13)

Utforskningsklasse romfartsoppdrag, uansett type, vil sannsynligvis kreve et lengre opphold i mikrogravitasjon. Dette kan by på utfordringer for mannskapet ombord av flere grunner. En av disse grunnene er forekomsten og byrden av en kardiovaskulær dekompensasjon.

1.2 Kardiovaskulær dekompensasjon

Gravitasjonskraften er en konstant dragningskraft på kroppen nedover mot senteret av Jorden. Kraften er beskrevet av Newtons gravitasjonslov, og er definert som at to legemer med masser m_1 og m_2 er direkte proporsjonale med hverandre og akselerasjonskraften til gravitasjonen ($g = 9.81 \text{ m/s}^2$ på Jorden), og omvendt proporsjonal av kvadratet til avstanden mellom de to massene (eksempelvis Jorden og individet). $F = g \frac{m_1 m_2}{r^2}$. Som følge av denne konstante påvirkningen har menneskekroppen utviklet homeostatiske mekanismer optimalisert for å håndtere dette 1G miljøet på Jorden. Innen det kardiovaskulære systemet vil enkelte elementer bruke gravitasjonskraften for sin fordel, mens enkelte subsystemer har utviklet seg til å jobbe imot gravitasjonskraften. Gravitasjonskraften er av stor betydning for kroppens hydrostatiske trykkgradient langs den longitudinelle akse. Denne hydrostatiske trykkgradienten starter i beina ved et trykk på omtrent 200mmHg, og så vil trykket falle til omtrent 100mmHg ved hjertehøyden, og ytterligere til omtrent 70mmHg i hodet. Som et resultat av denne hydrostatiske trykkforskjellen er den kardiovaskulære arkitekturen, inkludert kapillærer og vener, spesielt adaptert etter trykket som forekommer i områdene. (14, 15)

Mikrogravitasjon representerer en unik stressfaktor for mennesker adaptert til et 1G miljø i mange årtusener. I dette miljøet forsvinner den longitudinelle gravitasjonspåvirkningen på hjerte-kar systemet. Dette medfører en fysiologisk adaptasjonsprosess som følger en bestemt rekke patofysiologiske hendelser. *Primum movens* og første adaptasjonsendring ved eksposisjon for mikrogravitasjon er en utjevning av både arterielt og venøst hydrostatisk trykk. Dette er et resultat av et væskeskift i retning hodet fra beina grunnet den høye elastisiteten i underekstremitetenes vener. Mean arterial pressure (MAP) er da uniformt omtrent 100mmHg i alle nivåer av det kardiovaskulære systemet langs den longitudinelle akse. Væskeskiftet medfører en relativ overfylling av den kraniale og thoracale delen av kroppen, og en relativ underfylling av den caudale delen. Det relativt høye hydrostatiske trykket i hodet og nakken, og det relativt lave hydrostatiske trykket i underekstremitetene medfører da et fenomen kalt «puffy-face chicken-leg syndrome». Nesetetthet og ubehag i hodet er vanlige rapporterte symptomer på dette tidspunktet. (16)

Etter det initiale væskeskiftet oppstår i mikrogravitasjon, vil astronauter oftest oppleve en reduksjon i sentralvenøst trykk. Dette er det motsatte av det som er observert ved simulert

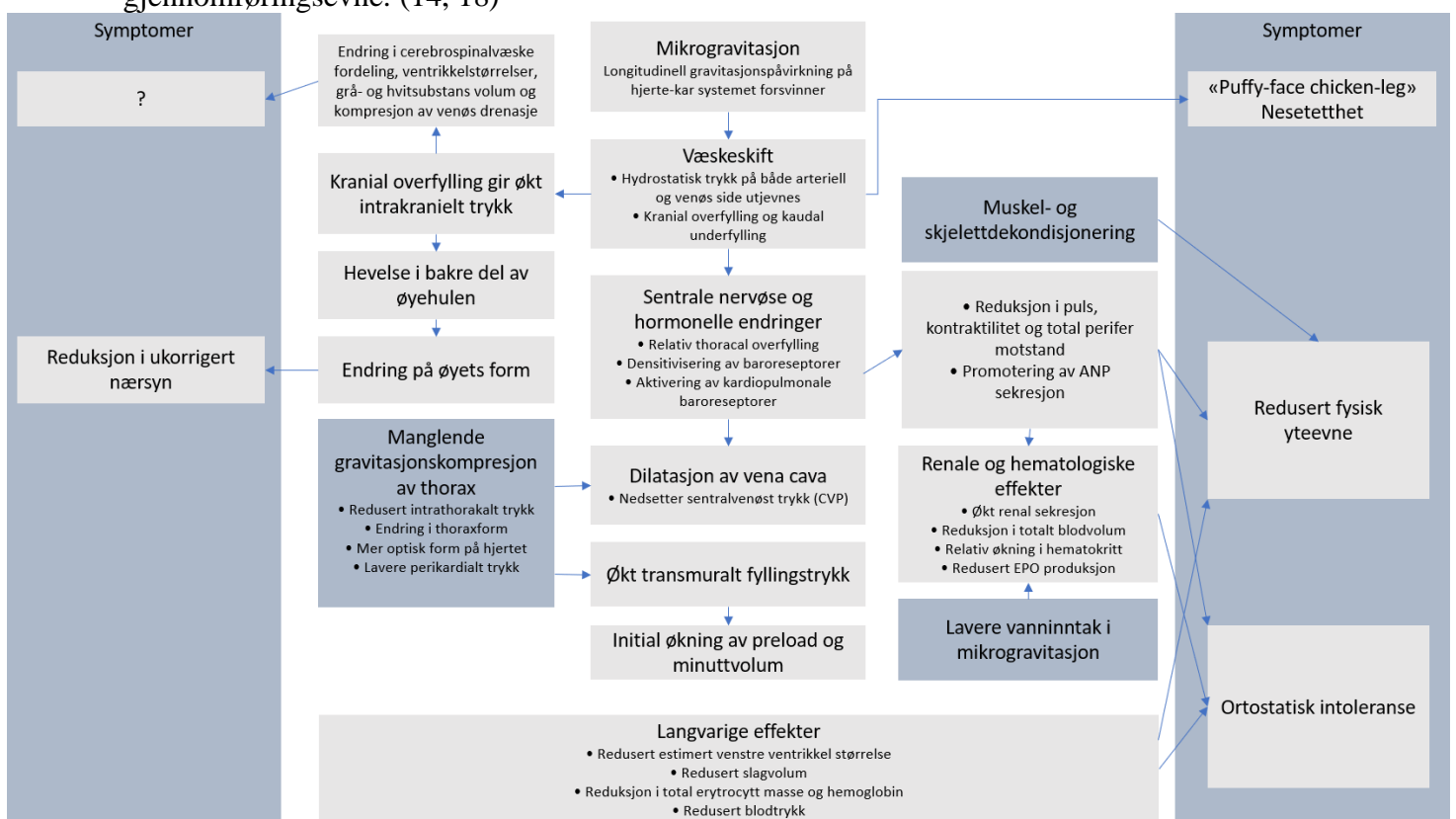
mikrogravitasjon, og kan muligens oppstå grunnet en reduksjon i intrathoracalt trykk, endring i thoraxform og en manglende gravitasjonskompresjon av thorax. Dette kan da tillate en dilatasjon av vena cava, og sentralvenøst trykk reduseres. Det transmural trykket er derimot ofte økt, og ekkokardiografiske funn av hjertet ved samme tidspunkt viser oftest en forstørrelse av hjertekamrene, noe som peker mot en overfylling. Denne diskrepansen forklares antakelig av det reduserte intrathoracale trykket i kombinasjon med en mer optisk form på hjertet og lavere perikardialt trykk. Høyere transmuralt fyllingstrykk i hjertet medfører en økt preload og minuttvolum (CO). Samtidig vil også væskeskiftet medføre en desensitivisering av barorefleksene, noe som vil redusere hjerterytmen og kontraktiliteten i hjertet, samtidig som total perifer motstand (TPR) reduseres. (14, 15)

Ved distensjon av sentral vaskulatur, atrier og ventrikler som resultat av væskeskiftet, vil volumreseptorer medføre en økt sekresjon av atrial natriuretisk peptid. Dette øker renal væskeekskresjon, og vil redusere blodvolumet med 10-15%. Denne reduksjonen i blodvolumet kan også delvis forklares av et redusert væskeinntak blant astronauter de første dagene, og en reduksjon i total kroppsmasse grunnet skjelettmuskel atrofi. Redusert blodvolum medfører en relativ økning i hematokritt, noe som reduserer erythropoietin produksjonen i nyrene. Dette har vist å kunne nedsette hemoglobin konsentrasjonen ved langvarige eksposisjoner for mikrogravitasjon. Lengre opphold i mikrogravitasjon også vist gjennom ekkokardiografiske studier å kunne medføre en redusert estimert venstre ventrikel størrelse. Dette kan trolig relateres til funn av redusert slagvolum (SV) og diastolisk dysfunksjon etter langvarige oppdrag. Reduksjonen i SV skyldes dog antakeligvis ikke en iboende defekt i kontraktiliteten, men heller en diastolisk dysfunksjon. (17)

Synsforstyrrelsene er et bekymrende fenomen beskrevet etter langvarig mikrogravitasjon, og kalles oftest 'Space Associated Neuro-Ocular syndrome' (SANS). En mulig forklaring på dette fenomenet er at det kraniale væskeskiftet medfører en overfylling av venøst blod i hjernehulen. Dette tar opp rom og øker det intrakranielle trykket, og vil som konsekvens forflytte spinalvæsken og hjernevevet i kraniet, og komprimere venøs drenering. Denne teorien er senere blitt bekreftet med pre- og post oppdrag magnetisk resonans (MRI) bilder av hodet, som har vist kompresjon av sinus sagittalis kombinert med forstørrelse av hjernens ventrikler og andre assosierte væskefylte rom. Trykkøkningen i cerebrospinalvæsken (som står i kontakt med synsnerven), medfører en hevelse i bakre del av øyehulen, som da medfører en endring i

øyets form og en påfølgende reduksjon i ukorrigert nærsyn. Studier har vist at det kan ta opptil flere måneder og år før dette reverseres etter retur til Jorden. I tillegg til synsendringene assosiert med det økte intrakranielle trykket, fokuserer nå videre forskning på hvordan det kraniale væskeskiftet kan påvirke hjernen. Så langt har studier påvist endringer i ventrikkelstørrelser, gråsubstans- og hvitsubstans-volum og omfattende forandringer i cerebrospinalvæske fordelingen. (18-20)

De beskrevne fysiologiske adaptasjonsendringene er antatt å være årsaken til en rekke patologiske sykdomstilstander både under oppholdet i mikrogravitasjonen, men også når hjerte-kar systemet til slutt re-eksponeres for et 1G miljø. Komplet gjenopprettelse av kardiovaskulære funksjoner er rapportert å forekomme innen 10 dager etter kortvarige mikrogravitasjonseksponeringer, men ved langvarige oppdrag antas dette perioden å kunne vare opptil 4 uker. Synsendringene ser derimot ut til å persistere lengre enn dette. De patofysiologiske trinnene og symptomene de kan medføre er illustrert i Figur 1.1 under. Ved fremtidige utforskningsklasse romfartsoppdrag vil det kunne være stor nytte i å ha kartlagt de sentrale adaptasjonsendringene som kan medføre en utfordring for oppdragets trygghet og gjennomføringsevne. (14, 18)



Figur 1.1 Patofysiologiske trinn ved kardiovaskulær dekompenasjon og relaterte symptomer

1.3 Risikoevaluering for kardiovaskulær dekompensasjon

Verdensrommet er et fiendtlig miljø med opphav til mange mulige risiko for menneskelig funksjon og ytelse. Bemannede romfartsoppdrag er derfor generelt risikabelt å forsøke. For å gjennomføre bemannede utforskningsklasse romfartsoppdrag, er det de tidligere erfaringer og funn fra både LEO (Spacelab, Mir og ISS) og analoge simulasjoner (head-down bedrest, dry immersion) som legger det kliniske grunnlaget for risikoevaluering og forebygging av kardiovaskulær sykdom for å ivareta god helse og ytelse blant astronauter både under og etter fremtidige oppdrag.

Fullstendige pålitelige kardiovaskulære risikoestimer forbundet med langvarig eksposisjon til et romfartsmiljø er vanskelig å avgjøre grunnet en lav studiepopulasjon, manglende mulighet for kontrollgrupper, heterogene intervensjoner og varierende startpunkt. I en tid hvor både nasjonale og private romfartsorganisasjoner viser interesse for langvarige utforskningsklasse oppdrag, har flere studier derimot forsøkt å gjennomføre systematiske gjennomganger av tilgjengelige data for å kunne avgjøre de viktigste risiko forbundet med romfart, akseptabel risiko og risikoestimer ved ulike fremtidsscenario. Studiene baserer derimot sine resultater på matematiske modeller med utgangpunkt i en generell populasjon, og har derfor usikker gyldighet.

1.3.1 Viktigste kardiovaskulære risiko forbundet med romfart

I et lukket miljø med begrensede ressurser, slik som fremtidige utforskningsklasse romfartsoppdrag vil være, vil det være nyttig å vite hvilke sykdommer/tilstander som er viktigst å bringe diagnostikk og behandling for. For å kunne kartlegge dette har NASA og andre romfartsorganisasjoner opprettet ulike risikovurderings-, behandlings- og alvorlighetsstrategier, og bringer deretter diagnostikk og behandlinger for sykdommene med størst innvirkning. Det vil derimot aldri være mulig å fjerne all risiko for all sykdom, og akseptable risikoer må derfor settes i enighet med fremtidige astronauter. (21)

I 2004 utga NASA en risiko-reduksjons strategi kalt Bioastronautics Critical Path Roadmap (BCPR), som ble etablert for å identifisere og vurdere risiko ved menneskers eksponering for de farlige omgivelsene i verdensrommet. På dette tidspunktet mente BCPR at forekomst av alvorlige hjertearytmier og redusert hjerte- kar funksjon var de viktigste kardiovaskulære risikoer som følge av langvarig eksposisjon til mikrogravitasjon. I 2000-versjonen inkluderte

også BCPR manifestasjon av tidligere kardiovaskulær sykdom, ortostatisk intoleranse og redusert aerobisk kapasitet som viktigste kardiovaskulære risiko. (21)

I 2005 publiserte en internasjonal gruppe forskere Bellagio Rapporten, som systematisk vurderte litteraturen innen kardiovaskulær risiko identifisert av BCPR i 2000 og 2004 for å utvikle en mer prioritert liste av risikoene avdekket av BCPR. Prioriteringen ble vurdert med tanke på sannsynlighet for forekomst, mulig påvirkning av oppdrag, mulighet for forebyggende tiltak og objektiv vurdering av skaden. Risikoevalueringen tok for seg hjerte- kar problemstillingene nevnt i avsnittet over.(22)

Alvorlige hjertearytmier er ifølge BCPR rapportert en håndfull tilfeller av fra Apollo tiden, Skylab og Mir, noe som peker mot at langvarig mikrogravitasjon kan medføre økt risiko for forekomst av alvorlige hjertearytmier. En slik hendelse vil mest sannsynlig kunne påvirke et oppdrag i stor grad, med behov for livreddende behandling om rytmeforstyrrelsen skulle persistere. Bellagio Rapporten konkluderte her med at det var for lite evidens som peker mot at et romfartsoppdrag i seg selv kan medføre arytmier, og at ikke-vedvarende ventrikulære takykardier er observert hos opptil 3% av personer med anatomisk friske hjerter. Det er også her viktig å huske på at supraventrikulære takykardier har en livsprevalens på 1% i den normale befolkning, og sannsynligheten for dette øker med alderen. (22)

Redusert hjerte- kar funksjon refererer til at langvarige opphold i mikrogravitasjon er sterkt relatert til funn av redusert SV og redusert TPR ved reeksponering for gravitasjonskraften. BCPR rapporterer at redusert SV kommer av redusert hjertemuskelstørrelse, bekreftet med en 14% reduksjon i venstre ventrikelstørrelse på MRI-bilder etter 10 dagers opphold i mikrogravitasjon. Bellagio Rapporten argumenterer i dette tilfellet for at den reduserte venstre ventrikelstørrelsen oppstår som følge av en normal adaptasjon til redusert aktivitet, støttet ved at en 14 dagers head-down bed rest (HDBR) påviser samme endringer. Rapporten hevder også at redusert SV kommer av en isolert diastolisk funksjonsreduksjon, og at det er lite evidens for at en systolisk (kontraktil) dysfunksjon bidrar til reduksjonen i SV som følge av mikrogravitasjon. Teorien om isolert diastolisk funksjonsreduksjon er støttet ved funn av redusert endediastolisk venstre ventrikel volum og SV etter et 84 dagers oppdrag på ISS. Her kan det være en mulig intervensjonsbias, da målingene er utført på stasjonerte ISS medlemmer som daglig gjennomførte moderat-intense treningsprogrammer. Det er derfor

mulig at mikrogravitasjon medfører en systolisk (kontraktil) dysfunksjon som forebygges av dagens treningsprogrammer. (22)

Manifestasjon av tidligere kardiovaskulær sykdom var ifølge BCPR 2000 en kardiovaskulær risiko forbundet med romfart. Bellagio rapporten understreker her at det per 2005 ikke var noen evidens for at mikrogravitasjonen akselerer standard risikoprofiler (eks. alder, livsstil). (22)

Ortostatisk intoleranse refererer til en redusert respons fra det kardiovaskulære systemet til en postural endring, noe som kan gi presynkopale symptomer som svimmelhet, kvalme, hodepine og palpitasjoner. BCPR foreslo at redusert TPR grunnet redusert vaskulær kontraktilitet var en forklaring til hvorfor enkelte astronauter ble presynkopale ved reeksposisjon for 1G. Bellagio rapporten argumenterer derimot for at det ikke finnes noen evidens for at mennesker som returnerer fra mikrogravitasjon har en redusert vaskulær kontraktilitet, men heller en redusert vasokonstriktor reserve kombinert med en generell hypovolemi som ses ved mikrogravitasjon. Denne teorien støttes av Spacelab Life Sciences-1 som påviste at ortostatisk intolerante individer hadde en redusert evne til å øke maksimal TPR sammenlignet med før oppdraget og med ortostatisk tolerante astronauter. Redusert evne til å kunne stå oppreist, spesielt ved nødstilfeller, kan medføre en redusert responsevne og dermed resultere i en livstruende hendelse ved fremtidige oppdrag. Ortostatisk intoleranse er et godt beskrevet fenomen den første uken etter astronauter returnerer til Jorden, og presynkopale symptomer har vært rapportert blant 28-65% av astronauter studert med vippebordtest eller oppreist stilling test. (22)

Redusert aerobisk kapasitet er påvist signifikant redusert etter eksposisjon for mikrogravitasjon, og etter simulert mikrogravitasjon. Dette er igjen relatert til den reduserte diastoliske hjertefunksjonen som medfører redusert SV, og den generelle hypovolemien også sett ved langvarig mikrogravitasjon. Ved bruk av VO₂max målinger for å reflektere aerobisk kapasitet, er det blitt påvist en signifikant reduksjon på mellom 20-25% av aerobisk kapasitet etter påvirkning av mikrogravitasjon. En redusert aerobisk kapasitet vil kunne redusere et mannskap sitt evne til å gjennomføre anstrengende aktiviteter, og kan være til fare for crewmedlemmer i nødstilfeller hvor det kreves sterkt fysisk arbeid. (22)

Nyere litteratur har foreslått at pro-oksidativ stråling (fra galaktiske kosmiske strålinger og solarpartikkelhendelser) i det interplanetare rommet er av betydning i forhold til risiko for kardiovaskulær sykdom. Strålingens følger på kardiovaskulær sykdom manifesterer seg i form av akselerert arteriosklerose utvikling, myokardial fibrose, klaffedefekter, ledningsfeil, arytmier og økt stivhet i arteria carotis og øvre aorta. En granskning av de 24 Apollo astronautene som reiste til Månen forbi Jordens strålebeskyttende magnetiske felt (Van-Allen beltet) har påvist en signifikant økt mortalitet grunnet kardiovaskulær sykdom sammenlignet med astronauter på ISS innenfor Jordens Van Allen belte og den generelle populasjonen. De menneskelige observasjonene har derimot flere konfunderende faktorer, slik som lipidnivåer og fysisk aktivitet som ikke er vurdert i relasjon til disse funnene. I tillegg er det en svært begrenset studiepopulasjon som har reist utenfor Jordens Van-Allen belte, noe som svekker den statistiske styrken av de kliniske resultatene. Dette resulterer i dag det i dag kun eksisterer en håndfull studier som har utforsket mekanismer og forekomsten av strålingens sykdomsfremkallende evne i det kardiovaskulære systemet. Potensielle mottiltak kan allikevel være av relevans å undersøke, siden oksidativt stress som resultat av kosmisk stråling og solstråling også har vært knyttet til andre sykdomsprosesser i andre organsystem, noe som gjør de negative konsekvensene som resultat av stråling svært omfattende.(23)

Et bekymrende fenomen observert det siste tiåret ved langvarig mikrogravitasjon er redusert syn blant astronauter, kalt SANS. Mader et al., 2011 kartla at omtrent 23% av astronauter på kortvarige og 48% av astronauter på langvarige oppdrag rapporterte en reduksjon i ukorrigert nærsyn. I tillegg til dette er det også påvist en rekke strukturelle hjerneendringer i nyere litteratur, som kan vise seg å være av stor betydning for risikoestimer. Funnene vil sannsynligvis ha behov for bekreftelse av andre studier, da dette er relativt nye oppdagelser. (18, 20)

Bellagio rapporten konkluderte i 2005 med at ortostatisk intoleranse og redusert aerobisk kapasitet er de viktigste kardiovaskulære risiko forbundet med romfart (22). Nyere litteratur viser peker også mot at kosmisk stråling, hjerneendringer og SANS kan bli store utfordringer for langvarige romfartsoppdrag (18, 20, 23).

1.3.2 Akseptabel risiko

Det vil sannsynligvis aldri være mulig å fjerne all risiko for alle sykdommer forbundet med romfart. Hvor man setter grensen for risiko for enkeltpersoner og institusjoner i jakten på eksplorasjon har ikke et eksakt svar. Akseptabel risiko for utforskningsklasse oppdrag er en vanskelig avgjørelse, spesielt når det kommer til livstruende tilstander. Nasjonale romfartsorganisasjoner og uavhengige forskere har lenge forsøkt å gi pålitelige estimater for akseptabel risiko ved fremtidige utforskningsklasse oppdrag. Dette er ansett som nyttig for å kunne jobbe etter sikkerhetsmål i arbeidet om å promotere helse og ytelse blant mannskapet. (24)

For å kunne gi et pålitelig estimat av akseptabel risiko har blant annet NASA historisk hatt tilgang til de beste vitenskapelige-, operasjonelle- og kliniske data. NASA publiserte i 2015 sin siste revisjon av 'Human Research Program Requirements Document', et prosjekt med overordnet mål om å utvikle mottiltak, kunnskap, teknologi og verktøy for å promotere en sikker, pålitelig og produktiv menneskelig utforskning av verdensrommet. Som et ledd i dette ønsket de også å definere akseptabel risiko for identifiserte risiko ved menneskelig utforskningsklasse oppdrag. De viktigste variablene brukt for å definere akseptabel risiko var sannsynlighet for forekomst og diskusjoner rundt mulige konsekvenser. Deres risikoestimerer er basert på 'Human Research Program Requirements Document Evidence Base' sin samling av erkjente risiko ved romfart, og evaluering av evidensbaserte risikoreporter fra ulike nasjonale og uavhengige hold. Risikoestimat ble utført for hver identifisert risiko i fire ulike eksplorasjons-scenario med unike antakelser. (25)

Menneskelig eksplorasjon kan aldri utføres med fullstendig sikkerhet, men risiko for sykdom eller død vil på et tidspunkt nå et punkt som erkjennes som allment akseptert. Det er på dette tidspunktet fremtidige retningslinjer bør sikte seg som mål, om dette lar seg gjøre. Ved begrensede ressurser blant mannskapet, vil det være noen tilstander som ikke kan fullverdig behandles, men i beste fall lindres.

1.3.3 Risikoestimat for reiser mot Månen og Mars

Basert på europeisk forskning og teknologisk utvikling har romfartsindustrien anskaffet seg erfaring som muliggjør risikoestimering for mennesker i et romfartsmiljø. Risikoestimerer legger en solid base for de medisinske utfordringene ved gjennomføring av oppdrag mot

Månen og Mars. Ved å identifisere risiko forbundet med oppdraget tillater man et mer målrettet sikkerhetsarbeid for å redusere risiko for menneskets helse og ytelse både under og etter oppdraget.

I 2003 ble ESA's «Study of Long- Duration Interplanetary and Planetary Environments» (HUMEX) publisert for å vurdere menneskers generelle helse med hensyn til miljøet i interplanetarisk rom og på planeter. Studien anvender matematiske modeller med utgangspunkt i klassiske pålitelighetskrav og epidemiologisk data fra analoge farlige situasjoner på Jorden. HUMEX vektlegger at det er signifikante helseproblemer relatert til langvarige utforskningsklasse oppdrag, som det må utvikles diagnostikk og behandling for før oppdragene kan gjennomføres. Dette inkluderer spesielt helserisikoene forbundet med kosmisk stråling, gravitasjonseffekter og psykologiske utfordringer, men også problemer relatert til kommunikasjonsforsinkelse, alternativer ved medisinske nødstilfeller og liv i lukkede miljø. (26)

For å kunne gi et risikoestimat for langvarige oppdrag mot Månen og Mars, tok HUMEX studien utgangspunkt i eksisterende planer i 2003, slik som NASAs utkast for et Mars-oppdrag. Studien presenterte da tre scenarier: to scenarier ved reiser mot Mars og ett ved reise mot Månen. Kalkulasjoner utført på bakgrunn av de klassiske pålitelighetskravene for menneskelige romfartsoppdrag, viste at alle scenarier, inkludert et 1000 dagers Mars-oppdrag med et omtrentlig 400 dagers opphold på Mars, hadde en pålitelighets sannsynlighet over 90%. (26)

Mortalitetsrisikoen grunnet sykdom eller skade ble kalkulert for hver enkelt del av oppdraget for de tre scenarioene, på bakgrunn av en sammensetning av epidemiologisk data hentet fra tilsvarende farlige situasjoner. Generelt ble det funnet at alle oppdrag hadde en økt relativ risiko (RR) for mortalitet sammenlignet med et person-år på Jorden. Mars-oppdragene var generelt forbundet med høyere RR enn måne-oppdraget, siden de inkluderte et betydelig lengre opphold i mikrogravitasjon, kosmiske strålefelt og isolasjon. (26)

For kardiovaskulær morbiditet oppga HUMEX studien sine resultater i insidens per oppdrag. Studien estimerer at insidensen av enhver kardiovaskulær sykdom vil være omtrent 0.01 per oppdrag ved et 180 dagers opphold på Månen, omtrent 0.1 ved Jorden- Mars-Jorden overføringen og omtrent 0.06 ved et 400- dagers Mars opphold. Når det gjelder symptomene

på kardiovaskulær dekompensasjon, estimerer HUMEX studien at insidensen av en >20% reduksjon av aerob kapasitet blant astronautene er omtrent 1.58 for et 180- dagers opphold på Månen, omtrent 7.9 ved Jordan-Mars-Jorden overføringen og omtrent 4.6 ved et 400 dagers opphold på Mars. Til slutt estimerer også HUMEX studien risikoen for utvikling av ortostatisk intoleranse, og insidensen av dette er estimert til omtrent 0.01 ved et 180 dagers opphold på Månen, omtrent 0.06 ved Jordan-Mars-Jorden overføringen og 0.035 ved et 400 dagers opphold på Mars. Forfatterne understreker derimot samtidig at det foreløpig er ukjent til hvilken grad redusert gravitasjonskraft (dvs. 0.166G på Månen og 0.377G på Mars) vil medføre en lignende dekondisjoneringsrespons som ved mikrogravitasjon. Likevel vil en lang reise til Mars medføre et langtidsopphold i mikrogravitasjon som vil ha behov for bruk av mottiltak av ulik art for å redusere de dekomparatoriske effektene.(27)

I dag har totalt 11 av 566 personer omkommet over Kallmann Linjen (>100km m.o.h.). Dette er omtrent 2% mortalitet for alle astronauter som noen gang har nådd verdensrommet, noe som er svært høyt. Langtidsmortalitet som resultat av tidligere eksponering for kosmisk stråling, mikrogravitasjon og andre skadelige faktorer i verdensrommet har derimot ikke vist å øke den totale mortaliteten sammenlignet med både den generelle befolkningen og tilsvarende veltrente individer. (28)

Risikoreduksjon av morbiditetsbyrden til kardiovaskulær dekompensasjon krever utvikling av effektive mottiltak og rehabiliteringsmetoder. I dag forskes det mye rundt dette temaet, og resultatet av denne forskningen reflekteres i stor grad av dagens tilnærming til risikoreduksjon.

1.4 Dagens mottiltak og rehabiliteringsmetoder

Medisinsk støtte for astronauter gis ved hjelp av et tverrfaglig team av biomedisinske ingeniører, flyleger og treningsspesialister støttet av arbeidet fra medisinske prosjekter.

1.4.1 Strategi

Forebyggingen av sykdom og død blant astronauter starter allerede ved seleksjonen av individer. Multilateral Space Medicine Boards (MSMB) setter den medisinske standarden for astronautkravene. I 2010 utviklet MSMB en risikomatrixemetode for å vurdere individuell risiko for sykdom. Dette tillater en objektiv vurdering av helserisiko blant astronauter, og

brukes i dagens seleksjonsprosess. Medisinsk godkjenning og årlig sertifisering av astronauter følger kriterier identifisert i SSP 50667, MED, Volum A. Dagens strategi for forebygging av sykdom og død blant mannskap inndeles ofte i pre flight, in flight og post flight tiltak. (24, 29)

1.4.2 Pre flight

Historisk har det vært svært mange søkere ved utlyste astronautstillinger, noe som antakelig har tillatt romfartsorganisasjonene å selektere personene med minst risiko for medisinske problemer ved fremtidige oppdrag. Astronauter selekteres og verifiseres årlig i henhold til MSMB sin SSP 50667, MED, Volum A for medisinske kriterier. Når astronauter blir tildelt oppdrag, vil de gjennomgå en rekke spesifikke medisinske tester og fysisk forberedelse i henhold til SSP 50667, MED, Volum B. Rasjonale bak disse testene er å sikre medisinsk egnethet blant mannskapet for flygning. I tillegg fungerer også de medisinske kriteriene som en standard undersøkelses- og testprotokoll for å sammenligne medisinsk egnethet for flygning blant astronauter over tid. (24)

1.4.3 In flight

Når mannskapet har ankommet ISS, vil god helse og ytelse primært sikres gjennom mottiltak og 30-dagers periodiske in flight evalueringer for å vurdere effekten av mottiltakene. Dette gjennomføres også i forberedelse til kommende aktiviteter, eksempelvis romvandring. Disse regelmessige evalueringene tillater det multilaterale medisinske operasjonspanelet (MMOP) på bakken å vurdere gjeldende medisinske intervensjoner, og igangsette flere intervensjoner om det skulle være nødvendig. Disse evalueringene er definert i SSP 50667 MED Volum B, og inkluderer private samtaler med flyleger, psykologer og treningsspesialiser, hvor man blant annet utfører generell helsestatus, hørselstester, psykologisk status, treningstester og undersøkelser etter særegne aktiviteter, slik som romvandring (EVA). Kardiovaskulær testing er en del av treningstestene. Dette inkluderer CEVIS Max Test for de fleste astronauter, mens Roscosmos kosmonauter bruker MO-3 Treadmill Test. (24, 30)

For å unngå kardiovaskulære manifestasjoner forbundet med romfart inkluderer dagens mottiltak aerobisk trening, resistanseøvelser, anti-G drakter og 8g isoton saltvanns belastning 2 timer før avgang fra ISS. Bruk av aerobisk trening for å redusere spesielt ortostatisk intoleranse etter romfart har lenge vært ansett for å være effektivt. Problemet med dette er at

tiltaket er svært tidskrevende, og i dag gjøres det mye forskning innen utvikling av mer effektive treningsregimer (31). Bruken av isoton saltvanns belastning stammer tilbake til Shuttle-perioden, og brukes i dag av alle astronauter i NASAs romfartsprogram, og blant flere andre non-amerikanske astronauter. Studier på bruk av saltvanns belastningen som et mottiltak har derimot vist at tiltaket har liten effekt alene, og har verken klart å redusere forekomsten av ortostatisk intoleranse eller reversere den fysiologiske nedgangen i blodvolumet assosiert med mikrogravitasjon. Anti-G drakter har populært vært brukt av Roscosmos kosmonauter, og har rasjonale at de er effektive mottiltak for g-beskyttelse blant jagerflypiloter. Studier på bruk av anti-G drakter under 're-entry' av atmosfæren har vist varierende resultater. Mulige forklaringer på dette er at astronauter opplever vedvarende høye G-krefter over flere minutter, i motsetning til jagerflypilotene som kun opplever dette i løpet av noen sekunder. Dette er ikke anti-G draktene konstruert for å tåle. I tillegg vil anti-G drakten ofte passe dårlig grunnet morfologiske endringer i bena (chicken-legs), noe som reduserer dens effekt. Graden av morfologiske endringer i bena er ofte vanskelig å forutse, og det er derfor vanskelig å utvikle en anti-G drakt som passer for alle.(22)

Dagens in-flight program planlegger også en medisinsk pre-landing evaluering innen 2 uker før avgang fra ISS. Ved 're-entry' av atmosfæren blir mannskapet kontinuerlig overvåket med puls, EKG og respirasjonsfrekvens. Årsaken til dette er at retur-fasen resulterer i signifikante fysiologiske stressorer som kraftige akselerasjonskrefter avsluttet med en hard landing. Monitorering av vitale parametere er derfor kritisk for mannskapets sikkerhet, men også for å bestemme en normal trend av parameterne, slik at avvik fra normalen kan advare og forberede bakkepersonell om mulige medisinske problemer før mannskapet lander. (24)

1.4.4 Post flight

Post flight fasen starter umiddelbart etter landing. Post-flight tiltak på stedet avhenger av de seneste medisinske målingene gjennomført av overnevnte monitorering under 're-entry'. Alle astronauter gjennomfører en klinisk undersøkelse på stedet for å identifisere eventuelle medisinske nødstilfeller, og deretter vil de transporteres til nærmeste medisinske senter for videre undersøkelse og rehabilitering. (24)

Dagens rehabiliteringsmetoder består for det meste av biomedisinsk monitorering og rekondisjonering ved hjelp av treningsregimer. Rekondisjoneringen består av fire faser, og

varer mellom 11-21 dager. Kardiovaskulære symptomer som ortostatisk intoleranse, synkope, økt fatigue og påfølgende skaderisiko rekondisjonerer oftest innen den første uken etter re-eksposisjon for gravitasjonskrefter. (30, 32)

1.5 Fremtidsforskning

Fremtiden er ikke lengre allment ansett som forutbestemt, men er heller et resultat av avgjørelser, oppdagelser og resultater vi gjør i dag. Ut ifra denne tankegangen er det derfor et naturlig steg å sette seg kollektive mål som vi kan jobbe mot. Som et ledd i et effektivt arbeid mot en ønskelig fremtid er det viktig å identifisere og forutsi mulige problemer og hinder som kan oppstå på veien. Fremtidsforskning er et forskningsfelt med varierende metodikk og rasjonale for å kunne forutsi og/eller forberede seg på mulige fremtider. (33, 34)

Mannermaa karakteriserer fremtidsforskningen i tre paradigmer: deskriptiv, scenariobasert og evolusjonært. Fremtidene er populært karakterisert i 'possible, plausible, probable, preferable og wildcard future', og kan inkludere optimistiske, pessimistiske, transformasjonelle og status quo fremtider. Når en skal konstruere en fremtid med en scenariobasert metode, finnes det ikke en standardisert «scenario metode» en skal følge. Scenario kan konstrueres med mange forskjellige teknikker, noe som reflekterer den metodologiske friheten av scenariobasert fremtidsforskning sammenlignet med deskriptiv fremtidsforskning som oftest følger kvantitative metoder for konstruksjon. Tanken/ideen om hvordan fremgangen av en nåværende situasjon vil utvikle seg er muligens den mest sentrale metoden å konstruere et fremtidig scenario på, men Mannermaa nevner også andre metoder som analog tenkning, jernbanetenkning (etnosentrisme), modelløse/non-prospektive scenario (scenariserte eutopia/dystopia) og katastrofemodeller. (35)

1.6 Problemformulering

Utforskningsklasse romfartsoppdrag medfører en lengre eksposisjon for mikrogravitasjon og kosmisk stråling. Risikoen for dekrementerende effekter på hjerte-kar systemet er estimert til å øke ved slike oppdrag. Dagens mottiltak og rehabiliteringsmetoder viser seg kun å være delvis effektive i å forebygge kardiovaskulær dekompensasjon, og symptomene dette medfører etter romfartsoppdrag i LEO (36). Dagens standard for strålebeskyttelse i LEO er sannsynligvis heller ikke tilstrekkelige for å forebygge kardiovaskulære effekter på et utforskningsklasse-romfartsoppdrag (23, 37). Til tross for at det er utført omfattende

forskning innenfor forebyggelse av kardiovaskulære følger av romfart, er det derfor fortsatt behov for mer forskning rundt effektive mottiltak, særlig innenfor forebyggelse av de sentrale operasjonelle kardiovaskulære risiko, men også innenfor forebyggelse av SANS og stråleinduserte skader på hjerte-kar systemet.

En scoping review av relevant litteratur innenfor emnet vil kunne være til hjelp for forskere som ønsker å forske innenfor forebyggelse av kardiovaskulær dekompenasjon. Studietypen vil kunne vurdere omfanget av litteraturen, oppsummere relevante funn og avdekke hull i litteraturen hvor det vil kunne være hensiktsmessig å utføre primærstudier eller systematiske reviewstudier.

Forsøk på framsyn gjennom scenario analyser vil sannsynligvis alltid være ufullkommen og svært begrenset, men til og med svært begrensede innsikter i mulige fremtidsscenario kan være svært verdifull kunnskap og kan gi fordeler for fremtiden. En scenario-del av oppgaven vil derfor kunne være et nyttig verktøy for å avdekke mulig verdifull kunnskap som kan bidra til utviklingen av effektive mottiltak, eller tiltak som vil kunne bidra til å redusere kardiovaskulære effekten av romfart på andre måter.

Formålet med oppgaven er å besvare hvilke mottiltak/rehabiliteringsmetoder som vil være relevante å bruke/utvikle for å forebygge symptomer på kardiovaskulær dekompenasjon ved utforskningsklasse-romfartsoppdrag.

2 Metode

2.1 Scoping review protokoll

For denne oppgaven er det valgt å bruke metode- og analysemetoden tilsvarende en scoping review. Scoping review er en type systematisk tilnærming for å kartlegge evidens rundt et tema med litteratur som har heterogene hovedpoeng, teorier, metoder, kilder og kunnskapshull. Scoping reviews er nyttig for å vurdere omfanget av litteraturen om et emne, men kan også være effektiv for å avklare om det vil være hensiktsmessig å utføre mer systematiske gjennomganger i deler av litteraturen.(38)

Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta- Analyses (PRISMA) utviklet i 2018 Preferred Reporting Item for Systematic review and Meta- Analyses for Scoping

Reviews (PRISMA- ScR). PRISMA- ScR protokollen ble utviklet i henhold til veiledninger av Enhancing the Quality and Transfparency Of health Research for utvikling av retningslinjer for studiedesign. Retningslinjen består av 20 essensielle og 2 valgfrie rapporteringselementer.(38)

Inkluderte elementer og struktur i denne oppgaven forholder seg til PRISMA-ScR retningslinjene. Versjonen som blir brukt til denne oppgaven er originalartikkelen publisert av Tricco AC. et. al. Sjekklisten for PRISMA-ScR er vedlagt i Figur 2.1.(38)

2.2 Litteratursøket

Inklusjonskriterier for innhentede artikler var: publisert forskning, forskningens hovedfokus er innenfor romfartsmedisin, publikasjonen språk er norsk eller engelsk, diskusjon av effekten av et eller flere mottiltak eller rehabiliteringsmetoder må fremkomme og at predefinerte endepunkter relevant for kardiovaskulær dekompensasjon må være beskrevet. De predefinerte endepunktene relevant for kardiovaskulær dekompensasjon inkluderte: ortostatisk intoleranse, fysisk yteevne, manifestasjon av tidligere kardiovaskulær sykdom, kardiovaskulær sykdom og syndromer med antatt primære kardiovaskulære årsaker, eksempelvis SANS.

Eksklusjonskriterier for innhentede artikler var: fulltekst ikke tilgjengelig, studiens fokus ble ansett som lite relevant for forskningsspørsmålet, diskusjon rundt andre tema enn kardiovaskulær effekt av mottiltak og rehabiliteringsmetoder, mottiltak eller rehabiliteringsmetoder var eksklusivt ment for LEO eller suborbitale oppdrag, effekter av mottiltak eller rehabiliteringsmetoder på andre organsystemer enn det kardiovaskulære systemet er beskrevet eller hvis publikasjonen er en redaksjon eller et brev. Siden det første litteratursøket ble svært omfattende og inkluderte mye dobbeltarbeid med review-artikler, ble disse også ekskludert og heller satt opp mot resultatene i diskusjonsdelen.

Kvantitative, kvalitative og blandede metodestudier ble inkludert for å kunne måle forskjellige aspekter av problemstillingen. Søket ble ikke begrenset med tanke på dato.

Scoping reveiw-delen av oppgaven baserer seg på et strukturert søk i databasene MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) and In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily), EMBASE (EMBASE Classic + Embase), Web of Science, EBSCO (CINAHL), Cochrane Reviews og Proquest Dissertations & Theses Global. Databasene ble gjennomført i fra Januar 1946 til 7.

Mai 2022 for å samle inn mest mulige relevante artikler. I tillegg til de innhentede artiklene fra litteratursøket, ble referanselisten til alle innhentede artikler screenet for relevante artikler. Søkestrategien ble konferert med en erfaren bibliotekar Eirik Reierth, og det endelige litteratursøket er illustrert i Figur 2.2.

Det endelige utvalget av artikler etter litteratursøket ble først importert til programvaren Endnote, og duplikater ble automatisk fjernet, for så å bli manuelt kontrollert. Artiklene ble først screenet etter tittel, og deretter etter abstrakt, konklusjon og resultat for relevans og gjennomgang av inklusjons- og eksklusjonskriterier. Til slutt ble full-tekst gjennomgått for nærmere undersøkelse av samsvar til inklusjons- og eksklusjonskriterier. Inkluderte artiklers referanselister ble også screenet gjennom samme seleksjonsprosess. Eksklusjonsårsak til hver artikkel ble kodet i et Excel-dokument som vist på Figur 2.3. Den endelige seleksjonsprosessen ble beskrevet med et PRISMA flow diagram, innhentet fra PRISMA Statement (39).

2.3 Data

Data innhentet fra inkluderte artikler ble ført fortløpende i en tabell med predefinerte variabler i henhold til Arskey og O'Malley (40). I resultat-delen var de de predefinerte endepunkter for kardiovaskulær dekompenasjon var utgangspunktet for å bestemme hvilke variabler som skulle trekkes ut, men i tillegg til disse ble det også innhentet informasjon om kardiovaskulære parametere som studiene anså som relevante til endepunktene.

Man innhentet data om kilde (database innhentet, duplikater på andre databaser), artikkelkarakteristika (forfatter, tittel, årstall, studiedesign, geografi), målsetting, metodologi, populasjon, intervensjon, sammenlignede variabler og resultat fra alle inkluderte artikler.

Inkluderte artiklers karakteristika ble først satt sammen og oppsummert i en tabell ble gruppert sammen i avsnitt etter type intervensjon, og deres resultater ble oppsummert i grove trekk. I hvert avsnitt ble det også vedlagt en tabell som oppsummerer forfatter, årstall, målsetting, metodologi, populasjon og resultater for hver studie.

2.4 Scenario analyser

For å svare best på oppgavens problemstilling er det valgt å samtidig gjennomføre en scenariobasert undersøkelse av mulige fremtider. Konstruksjonen og analysen av mulige

fremtids-scenarier vil i dette tilfellet kunne bidra til å teste nødvendigheten av foreløpige strategiske utviklinger av mottiltak og rehabiliteringsmetoder innenfor reduksjon av kardiovaskulær dekompenasjon, og avdekke mulige hull hvor det bør prioriteres mer forskning. Kunnskapshullene kan karakteriseres på tre ulike måter: known unknowns, unknown knowns eller unknown unknowns, som henholdsvis er ting vi er klar over, men ikke forstår, ting vi forstår, men ikke er klar over og ting vi hverken er klar over eller forstår.

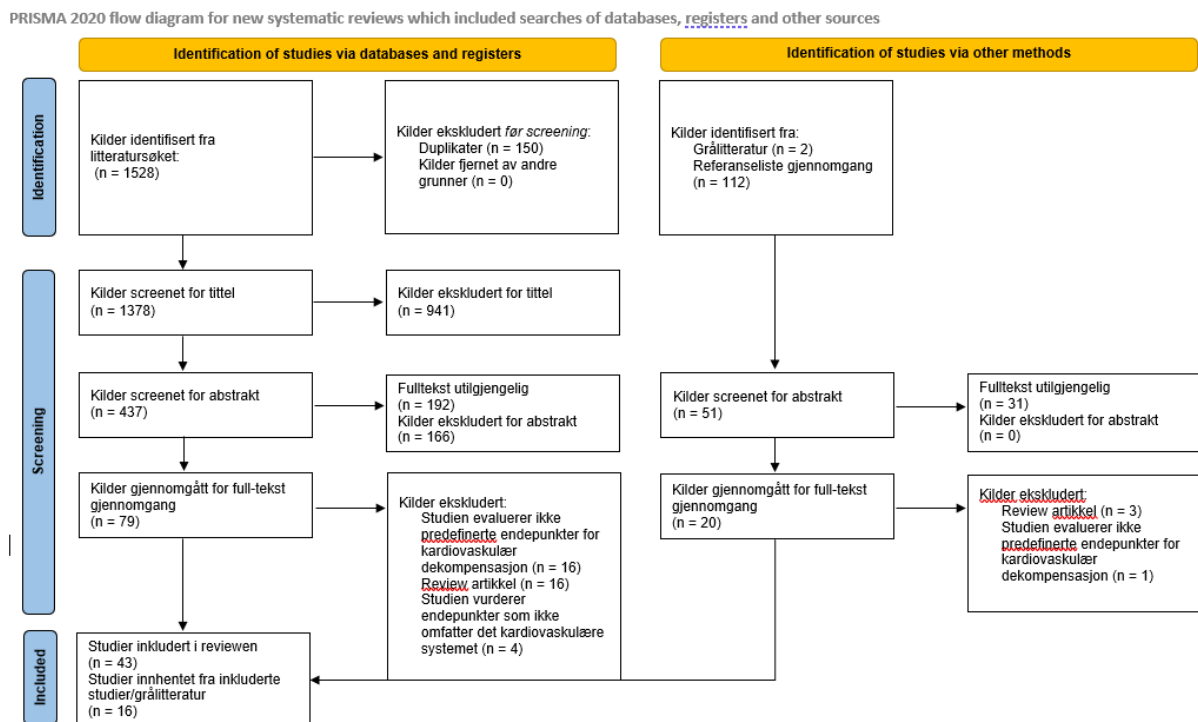
Oppgaven skal omfatte tre ulike scenario. For å kunne gi et mer helhetlig bilde av mulige fremtider ut ifra dette lave antallet scenario, vil scenarioene være av ulik karakteristikk (possible, plausible, probable, preferable og wildcard). Scenarioene vil bli basert på kritiske usikkerheter fremhentet fra drivere/forandringsmekanismer som forfatteren selv har trukket ut som viktige regulatorer i utviklingen. Forfatteren har selv tatt stilling til disse, og vurdert dem ved å bygge scenario matriser og satt disse opp mot antakelser for mulige konsekvenser for kardiovaskulær dekompenasjon og grad av usikkerhet rundt driveren. Inspirasjon til mulige drivere vil kunne bli innhentet fra science fiction, nasjonale eller private romfartsorganisasjoners foreslåtte 'roadmaps' eller fra forfatterens egne forestillinger om et mulig fremtidsscenario.

Scenario analysene vil baseres på et tidsrom 20-40 år frem i tid, hvor det antas at teknologisk forskning og drivkrefter som politisk interesse, privat/offentlig romfatssektors innovasjon og samfunnets engasjement har tillatt en begynnende utvikling av en romfatsbase og tidlig eksplorasjon av Mars. Prinsippene i metodikken til oppgaven er uthentet fra Scerarc et.al sin «fra utsiden og inn»-tenkning (41). Scenarioene vil bli brukt som analytisk verktøy til å diskutere mulige anvendelser av intervensjoner avdekket i Resultater, og vil derfor kun bli nevnt i diskusjonsdelen av oppgaven. Ved analysen av scenarioet vil hovedfokuset være å identifisere problemer relatert til kardiovaskulær dekompenasjon som kan bli relevante, hvordan disse kan forebygges og/eller behandles og hvorvidt astronautene vil ha behov for rehabilitering som følge av problemene. Diskusjoner rundt intervensjonenes påvirkning på oppdraget vil også kunne fremkomme dersom relevant.

3 Resultater

Identifikasjon- og seleksjonsprosessen av artikler er illustrert i Figur 3.1. Søket identifiserte totalt 1528 artikler over 6 databaser. Fjerning av duplikater medførte at 1378 artikler ble gjennomgått for screening. Tittel-filtrering medførte eksklusjon av 941 artikler, og totalt ble 437 artikler screenet gjennom lesning av abstrakt. Abstrakt-filtrering og eksklusjon av artikler hvor full-tekst ikke var tilgjengelig medførte ytterligere eksklusjon av 358 artikler, og full-tekst ble derfor gjennomgått i 79 artikler. Totalt ble 59 artikler inkludert i studien.

Vedlagt i hvert avsnitt er en oppsummering av studienes årstall, målsetting, metodologi, populasjon og resultater. På grunn av omfanget i antall artikler og ønske om oversiktighet i oppgaven er oppsummeringen av hver studie kortfattet.



Figur 3.1. Oversikt over inklusjonsprosessen.

3.1 Karakteristika av inkluderte studier

Inkluderte studiers karakteristika er oppsummert i Tabell 3.1. Det ble totalt avdekket 11 typer intervensjoner gjennom alle inkluderte studier, hvor flere av studiene også brukte intervensjonene i kombinasjon med hverandre. Antall studier per intervensjon varierte fra 1 til 26. Det var en overvekt av randomiserte crossoverstudier og case-kontroll studier blant de

inkluderte artiklene. Majoriteten av studiene foregikk i USA eller Frankrike. Generelt ble det observert en økning i antall publiserte artikler tre siste tiårene, og et spesielt økende søkelys på mottiltak og patofysiologiske mekanismer bak okulære endringer observert ved faktisk og simulert mikrogravitasjon de siste fem årene. Det ble ikke inkludert noen studier med kvalitativt studiedesign etter seleksjonsprosessen.

3.2 Sentrifugering kan være effektivt i individualiserte eller korte intermitterende protokoller

Det ble totalt avdekket 14 artikler som hadde vurdert sentrifugering for å simulere gravitasjonskraft, som en intervensjon mot kardiovaskulær dekompensasjon. De fleste studiers metodologi innebar mikrogravitasjonsanalogen -6° HDBR, hvor det ble utført ulike lengder. To studier ble utført i faktisk mikrogravitasjon, hvor den ene var Neurolab STS-90 flyvningen med 16 dagers varighet, og den andre var Cosmos-936 med 18.5 dagers varighet. Cosmos-936 flyvningen var til motsetning med Neurolab STS-90 flyvningen utført på Wister-SPF rotter. Oppsummeringen av hver enkelt studie kan ses i Tabell 3.2.

Sentrifugering som intervensjon alene mot kardiovaskulær dekompensasjon viste seg i de fleste studier å være ineffektivt, særlig mot å skulle forebygge de viktigste kardiovaskulære risiko (21) som ortostatisk intoleranse og redusert fysisk kapasitet (42-46). Kortvarige og intermitterende protokoller viste signifikant bedre effekt på ortostatisk toleranse sammenlignet med kontant sentrifugering, særlig hos menn, men toleransen var fortsatt redusert (47-49). Individualiserte sentrifugeringsprotokoller viste også en signifikant bedre effekt på ortostatisk toleranse, særlig hos kvinner (50). Sentrifuge som intervensjon alene hadde ingen effekt på ulike optiske parametere relatert til utvikling av SANS (51). Det er flere studier som har forsøkt å gjennomføre sentrifugering i samtidig kombinasjon med ulike treningsintervensjoner (Sen-Ex) (52-55). Sen-Ex har gjennom studiene inkludert vist å særlig kunne preservere fysisk yteevne, og i mindre grad redusere tendensen til ortostatisk intoleranse (52-54). Kardiovaskulære parametere som puls, plasma volum og konsentrasjonen av vasoaktive hormoner var i større grad også preservert ved Sen-Ex (53). En studie har påvist at det ikke var noen signifikant forskjell i a. cerebri media (MCA) flow hastighet etter Sen-Ex, noe som kan være en forklaring på redusert effektivitet av intervensjonen på ortostatisk

toleranse sammenlignet med fysisk yteevne (55). Det ble ikke avdekket noen studier som vurderte effekten av Sen-Ex mot optiske parametere for utvikling av SANS.

3.3 Lower body negative pressure (LBNP) kan være effektivt, særlig i kombinasjon med treningsintervensjon

Det ble totalt avdekket 19 artikler som hadde vurdert LBNP som et mottiltak mot kardiovaskulær dekompenasjon, enten alene eller i kombinasjon med andre intervensjoner. De fleste studiers metodologi innebar en -6° HDBR av ulik varighet for å simulere mikrogravitasjon, mens Greenwald et. al gjennomførte sin LBNP-studie på ISS-astroauter mellom 2014-2020 (56). Oppsummeringen av hver enkelt studie kan ses i Tabell 3.3.

LBNP som intervensjon alene medfører, som Stevens et. al. avdekket i 1965, en doseavhengig endring i hjerte-kar systemet, som til slutt medfører presynkopale symptomer hos de fleste ved -80mmHg undertrykk i underekstremitetene (57). Studier som har vurdert LBNP alene som et mottiltak, viser at intermitterende LBNP over -20mmHg er preserverende for hemodynamiske parametere og reduserer forekomsten av ortostatisk intoleranse og økning i intrakranielt trykk i inntil 30 dager (58-63). En parabolisk studie som påviste en forebyggende effekt av LBNP på økning i preload, slagvolum og atrie- og ventrikkelvolum diskuterte at dette er mulige årsaker til den observerte effekten av LBNP (64). Guell et. al viste også at repetert LBNP i økende intensitet frem mot slutten av en 30-dagers HDBR er effektivt mot ortostatisk intoleranse, hvor 0 av 6 i intervensjonsgruppen opplevde presynkopale symptomer ved 80° head-up tilt (62). Tre studier har også evaluert bruken av lavgradig LBNP ($\sim -20\text{mmHg}$) i forebyggelse av SANS, noe som har vist å redusere intraoculært trykk (IOP), choroidfortykkelse og fortykkelse av n. opticus sammenlignet med kontroll (56, 58, 59). En studie fra ISS, hvor LBNP ble akutt påført i 60 minutter under monitorering av IOP og choroidtykkelse, viste at akutt påføring av LBNP etter inntredelse av kardiovaskulær dekompenasjon reduserte IOP, men ikke choroidtykkelsen, noe forfatterne diskuterer sannsynligvis kan skyldes at choroidfortykkelsen er en sekundær endring til økt IOP (56). Det er i likhet med sentrifugering også flere studier som har kombinert bruken av LBNP med samtidig treningsintervensjon (LBNP-Ex) (65-73). LBNP kombinert med tredemølleløping og resistanseøvelser har ifølge flere studier redusert forekomsten av ortostatisk intoleranse, selv

etter simulerte mikrogravitasjonseksperimenter med varighet opptil 2 måneder (67, 70, 74). Den kombinerte intervensjonen har også vist seg å være effektivt for å forebygge et fall i fysisk yteevne over flere studier som blant annet inkluderte monozygote tvillingstudier hos både menn og kvinner (69-72).

3.4 Treningsintervensjon kan være effektivt, spesielt i kombinasjon med andre intervensjoner

Treningsintervensjon ble observert til å være kombinert med andre mottiltak i de aller fleste inkluderte studiene, og heller sjeldnere alene som et tiltak. Totalt ble det avdekket 26 artikler som diskuterte en form for treningsintervensjon som et mottiltak mot kardiovaskulær dekompensasjon. Majoriteten av inkluderte studiers metodologi innebar en -6° HDBR, med en varighet alt fra 4-90 dager. Det ble avdekket én studie utført på 30 crewmedlemmer under ulike kortvarige Space Shuttle oppdrag med varighet 9-16 dager som evaluerte treningsintervensjon som et mottiltak (75). Oppsummeringen av hver enkelt artikkel kan ses i Tabell 3.4. For å gjøre studieutvalget mer oversiktlig er det valgt å kun oppsummere studier hvor treningsintervensjon ble brukt som mottiltak alene, da oppsummeringen av kombinerte studier inngår i andre avsnitt.

De mest brukte treningsintervensjonene var motstandstrening, tredemølleløping og ergometersykkel trening i ulike regimer og i samtidig kombinasjon med andre mottiltak (54, 66, 74). Treningsintervensjon som eneste mottiltak ble undersøkt i 8 av 26 artikler som diskuterte treningsintervensjoners effektivitet (75-82). Intervensjonene var svært heterogene i deres form og intensitet, og er derfor lite sammenlignbare. Generelle trender innebar en reduksjon eller bevaring av maksimal aerobisk kapasitet (77, 79), men en mindre effekt på forebyggelse av ortostatisk intoleranse (78, 80). I etterkant av en kortvarig -6° HDBR viste Engelke et. al at en akutt maksimal treningsbelastning frem til fatigue 24 timer før avslutningen av en HDBR er mer effektivt for å redusere graden av ortostatisk intoleranse (82). Ploutz-Snyder et. al. var den eneste studien som viste en økning i maksimal aerobisk kapasitet etter sin 14 dagers HDBR studie, men begrensningen med denne studien er at deltakerne gjennomførte en horisontal sengehvile, i motsetning til andre studier som gjennomførte en -6° HDBR, som er den anerkjente mikrogravitasjons-analogen (77).

Studier som omfattet treningsintervensjoner var oftest kombinert med en LBNP- eller sentrifuge protokoll (52, 54, 55, 65-74).

Treningsintervensjon i kombinasjon med LBNP er en tidseffektiv intervensjon som viste en økt venøs resistans i underekstremitetene (65), assosiert med en observert lavere pulsøkning og forekomst av ortostatisk intoleranse ved testing post-HDBR i flere langvarige studier inkludert monozygote tvillingstudier (67, 68, 70, 73, 74). Intervensjonen har i tillegg vist å kunne effektivt forebygge et fall i fysisk yteevne gjennom flere studier, oftest målt med VO₂max eller treningstest til subjektiv utmattelse (69-72). Mikrovaskulær reaktivitet ble også signifikant preservert i en studie som undersøkte dette, med hypotese om at endotelial dysfunksjon kan være en bidragende komponent til redusert fysisk yteevne og ortostatisk intoleranse etter simulert og ekte mikrogravitasjon (66).

Treningsintervensjon i kombinasjon med sentrifugering medførte varierende resultater på forekomsten av ortostatisk intoleranse, og var generelt bedre på å forebygge en reduksjon i maksimal fysisk yteevne (52-55). Treningsintervensjonen i kombinasjon med sentrifugering ble alltid gjennomført med ergometrisk sykkeltraining som treningsintervensjon.

Treningsintervensjon ble i flere studier utført med andre tilleggstiltak enn LBNP eller sentrifugering, men dette vil diskuteres i deres respektive avsnitt.

3.5 Ernæringsintervensjon har ingen påvist effekt

Det ble totalt avdekket 5 studier som undersøkte diett-intervensjon som et mottiltak mot kardiovaskulær dekompenasjon, oftest bestående av et protein/aminosyre supplement (65, 67, 71, 83). En studie av Gao et. al undersøkte også effekten av den kinesiske urten radix astragali på ortostatisk toleranse (84). Oppsummeringen av hver enkelt studie kan ses i Tabell 3.5.

Ingen av studiene påviste en signifikant på hvilende intra- non-intramuskulære leggvener størrelser, ortostatisk intoleranse eller EKG-variabler assosiert med ortostatisk toleranse og fysisk yteevne (RR- og QT-tid) (65, 67, 71, 83, 84).

3.6 Væskebelastning har liten påvist effekt alene

Det ble totalt avdekket 3 studier som vurderte såkalt «fluid loading» som en intervensjon mot symptomer på kardiovaskulær dekompenasjon. De inkluderte studiene sammenlignet en

saltbelastning mot et tilskudd av Fludrocortison, eller brukte en væskebelastning i kombinasjon med Fludrocortison og/eller en treningsintervensjon (85, 86). Oppsummeringen av hver enkelt studie kan ses i Tabell 3.6.

Generelt viser studiene en liten effekt av væske- og saltbelastning som et mottiltak mot ortostatisk intoleranse sammenlignet med Fludrocortison (85). Når en økt saltdiett derimot ble brukt sammen med en treningsintervensjon og oralt Fludrocortison, viste dette en forebyggende effekt på ortostatisk intoleranse sammenlignet med treningsintervensjon alene (86). Væskebelastning i form av Dextran infusjon uten andre mottiltak har ikke vist seg å være effektivt for å forebygge ortostatisk intoleranse eller fysisk yteevne, men i kombinasjon med en treningsintervensjon har dette i en studie preservert ortostatisk toleranse og fysisk yteevne etter 18 dagers HDBR (87). Den samme studien påviste samtidig at treningsintervensjon alene uten volumbelastning heller forverret ortostatisk toleranse sammenlignet med væskebelastningen alene, men preserverte fysisk yteevne (VO₂max) (87).

3.7 Medikamenter kan ha effekt

Det ble totalt avdekket 6 studier som evaluerte ulike medikamenter kombinert eller alene intervensjon mot symptomer på kardiovaskulær dekompenasjon. Fire av studiene evaluerte bruken av vasoaktive medikamenter, mens to studier evaluerte bruken av lavdose testosteron tilskudd i kombinasjon med treningsintervensjoner (79, 85, 86, 88-90). Oppsummeringen av hver enkelt studie kan ses i Tabell 3.7.

Bruken av Fludrocortison (vasoaktivt medikament) ble evaluert i to studier, og viste signifikant effekt på raskere økning i plasma volum, reversering av nedsatt baroreflex funksjon og forebygging av ortostatisk intoleranse sammenlignet med saltbelastning etter kortvarige simulerte mikrogravitasjonseksperimenter (85, 86). I én studie var Fludrocortison i kombinasjon med treningsintervensjon og økt saltdiett effektivt mot redusert fysisk yteevne etter 5 uker med simulert mikrogravitasjon (86).

Midodrine og Cirkan er to andre vasoaktive medikamenter evaluert i studier mot ortostatisk intoleranse, hvor kun Midodrine viste seg å være effektivt i å forebygge forekomsten av dette sammenlignet med kontroll (88, 90). Cirkan viste seg kun å være effektivt for å forebygge kardiovaskulære parametere assosiert med økt ortostatisk intoleranse (90).

Lavdose testosteron i kombinasjon med ulike treningsintervensjoner har vist noe motsigende resultater for å forebygge et fall i fysisk yteevne, men sammenlignet med treningsintervensjon uten testosterontilskudd, har det vært observert et signifikant preservert plasma volum (79, 89).

3.8 Hjerte-lungeredning er mulig å gjennomføre

I én studie med 21 mannlige deltakere ble hjerte-lungeredning sin kvalitet i simulert mikrogravitasjon sammenlignet med normal gravitasjon. Studien vurderte kun kvaliteten i 3 minutter, fordi det er denne tiden det anses nødvendig å gjennomføre før nødvendig utstyr kan bringes til pasienten. Studien konkluderte med en signifikant reduksjon i kompresjonsdybde sammenlignet med 1G, men at kvaliteten fortsatt falt innenfor retningslinjene til American Heart Association for hjerte-lungeredning. Subjektivt rapportert anstrengelse og puls under utførelse av hjerte-lungeredningen var signifikant høyere enn ved utførelse i 1G. (91)

Oppsummeringen av studien kan ses i Tabell 3.8.

3.9 Lårmansjetter har vært effektivt på kardiovaskulære parametere assosiert med romfart

Det ble totalt avdekket 7 studier som evaluerte bruken av lårmansjetter (engelsk: thigh cuffs), enten alene eller i kombinasjon med andre mottiltak. De fleste studiers metodologi innebar en -6° HDBR, hvor varigheten varierte fra 24 timer til 7 dager. Én studie evaluerte bruken av lårmansjetter i løpet av en 6 måneders MIR flyvning i 1999-2000. En annen studie undersøkte også bruken av lårmansjetter direkte etter 5 minutters bruk av en impedanseterskelenhet (ITD) på $-7\text{cmH}_2\text{O}$. Oppsummeringen av hver enkelt studie kan ses i Tabell 3.9.

Bruken av lårmansjetter alene viste gjennom inkluderte studier liten effekt på sentralvenøse- og intrakranielle trykk, choroidtykkelse eller forebyggelse av ortostatisk intoleranse (61, 92-96). To studier fant at lårmansjetter kunne redusere tapet av plasma volum og forekomsten av hodepine rett etter start av HDBR, men at varigheten av LBNP-testen for ortostatisk toleranse ikke var signifikant mellom intervensjon og kontroll (93, 96). Custaud et. al. fant også et lett redusert tap av plasma volum ved bruk av lårmansjetter, men diskuterte at dette heller kan skyldes en interindividuell variabilitet (95). Studien fra den 6 måneder lange Mir-flyvningen konkluderte med at lårmansjetter kunne redusere hypovolemi, minuttvolum og forhindre tap

av vaskulær resistans i underekstremitetene assosiert med kardiovaskulær dekompensasjon, men gjennomførte ingen ortostatisk toleransetest (97). Bruk av lårmanşjetter direkte etter en ITD medførte ingen endring i sentralvenøse- eller intrakranielle trykk (92).

3.10 Hudoverflate nedkjøling har vist noe effekt i få studier

Akutt hudoverflate nedkjøling er evaluert som er mottiltak i 2 studier avdekket ved litteratursøket. I begge studiene brukes dette alene som mottiltak. En av studiene gjennomførte en 18 dagers -6° HDBR i forkant av akutt hudoverflate nedkjøling på siste dag, mens den andre studien sammenlignet effekten av ulike termiske omgivelser ved fire head-up tilt protokoller for å teste variasjon i ortostatisk toleranse. Oppsummeringen av hver enkelt studie kan ses i Tabell 3.10. (98, 99)

Bruk av hudoverflate-nedkjøling økte ortostatisk toleranse signifikant både etter HDBR og sammenlignet med hyperterme omgivelser (98, 99). Reduksjonen av ortostatisk toleranse etter HDBR var derimot ikke komplett reversert, og sammenlignet med normoterme omgivelser var det ingen signifikant forskjell i ortostatisk toleranse (98, 99). Wilson et. al. påviste en signifikant høyere MAP og MCA flow hastighet ved tilt-test av testpersoner utsatt for hudoverflate nedkjøling sammenlignet med normoterme individer, og observerte den motsatte effekten hos personer utsatt for varme stress i forkant av testen (99).

3.11 Andre intervensjoner

Det ble avdekket én studie som vurderte helkroppsvibrasjon i kombinasjon med en treningsintervensjon som et mottiltak mot ortostatisk intoleranse (100). Det var ingen signifikant forskjell i ortostatisk toleranse mellom intervensjons- og kontrollgruppen (100). Oppsummeringen av hver enkelt studie kan ses i Tabell 3.11.

Det ble også avdekket én studie som evaluerte bruken av såkalt «Resistive inspiratory breathing» i 5 minutter gjennom en ITD, i kombinasjon med påfølgende 30mmHg lårmanşjetter i 2 minutter. Respirasjon gjennom en ITD medførte en initial reduksjon i både sentralvenøse- og intrakranielle trykk, noe som forfatterne diskuterer kan være en gunstig metode for å unngå utvikling av SANS. (92)

4 Diskusjon

I denne scoping reviewen ble det identifisert totalt 59 primærstudier som adresserte bruken av ulike mottiltak og rehabiliteringsmetoder, i settingen av en rekke forskjellige faktiske og simulerte mikrogravitasjonsmiljø mellom 1965 og 2021.

Sentrale funn i oppgaven inkluderer lovende effekter ved bruk av sentrifugering og LBNP i kombinasjon med ulike treningsregimer. Sen-Ex har vist noe redusert effekt på ortostatisk intoleranse sammenlignet med LBNP-Ex, mens LBNP-Ex har vist å kunne preservere både ortostatisk toleranse og fysisk yteevne i flere studier inkludert tvillingstudier. Funnene er også forenelig med det som er konkludert med i tidligere oversiktsartikler (15, 16, 101). Statistiske analyser og vurdering av forskjeller mellom gruppene ble ikke gjennomført i denne oppgaven, og det anbefales å gjennomføre systematiske oversiktsartikler innenfor temaet som adresserer dette. På grunn av heterogene populasjonsgrupper og treningsintervensjoner mellom studiene kan det være vanskelig å gjennomføre statistiske analyser. Det bør derfor også tilstrebes en standardisering av intervensjonene som tillater evnen til å sammenligne flere studier. Intervensjonene har så langt ikke vist seg å være effektive metoder for å kunne forebygge SANS, som muligens kan komme av en manglende forståelse av de patofysiologiske mekanismene som ligger bak utviklingen av syndromet. Her er det manglende forskning og et stort behov for å øke evidensgrunnlaget.

Lovende intervensjoner med mindre evidensgrunnlag inkluderer bruken av farmakologiske intervensjoner og hudoverflate nedkjøling. Farmakologiske intervensjoner som de vasoaktive medikamentene Fludrocortison, Midodrine og Cirkan har blitt studert alene eller i kombinasjon med andre mottiltak i flere studier. Fludrocortison er medikamentet som er omtalt i flest artikler, og studiene har konkludert med noe preventiv effekt for ortostatisk intoleranse sammenlignet med saltbelastning i kortvarige eksperiment. Sammen med treningsintervensjon og økt saltdiett har det påvist samme effekt over en noe lengre tidsperiode på 5 uker. De andre medikamentene ble kun funnet vurdert i én studie hver, hvor Midodrine viste best effekt. Selv om vasoaktive medikamenter som mottiltak fremstår lovende, er evidensgrunnlaget fortsatt for lite for å kunne konkludere med hvorvidt de er effektive eller ikke. Oversiktsartikler av Convertino et. al reflekterer lignende funn, og poengterer at Fludrocortison fremstår å være mer effektivt ved langvarig behandling fremfor

akuttbehandling (102, 103). Flere studier som evaluerer bruken over lengre perioder og i faktisk mikrogravitasjon er indisert. Hudoverflate nedkjøling har vist seg å være lovende intervensjon mot ortostatisk intoleranse, spesielt ved re-eksposisjon for gravitasjonskrefter, og sammenlignet med hyperterme omgivelser. Oversiktsartikler innenfor temaet reflekterer samme resultater som oppgaven avdekker (104). Evidensgrunnet her er derimot også for lite for å kunne gi en konklusjon hvorvidt dette vil være et effektivt tiltak til bruk på romfartsoppdrag. Studier som evaluerer bruken over en lengre periode og med variasjon i dosering og intensitet vil være nødvendig for å evaluere og optimalisere tiltaket.

Ernæringsintervensjoner, helkroppsvibrasjon, låransjetter og væskebelastning alene som tiltak viste å ha liten effekt på forebyggelsen av sentrale kardiovaskulære risiko. Selv om ernæringsintervensjoner ikke har vist å ha noen direkte påvirkning på kardiovaskulære parametere eller sentrale kardiovaskulære risiko, vil variert ernæring og god tilgjengelighet på rent vann være sentralt for mannskapets generelle helse ved fremtidige romfartsoppdrag. Helkroppsvibrasjon som intervensjon mot ortostatisk intoleranse ble funnet vurdert i én studie, men var ikke effektivt for å forebygge forekomsten. I en ekskludert studie fra litteratursøket ble det funnet at helkroppsvibrasjon kunne forebygge a. femoralis dilatasjon induert av HDBR. Det er dog usikkert hvorvidt dette vil ha noen klinisk relevans for forebygging av kardiovaskulære risiko forbundet med romfart. Det ble ikke avdekket noen review artikler som diskuterte funnene fra helkroppsvibrasjonsstudier. Låransjettene har vist noe evne til å forebygge kardiovaskulære parametere forbundet med utvikling av kardiovaskulær dekompenasjon, men har ikke vist signifikante effekter på forebyggelsen av ortostatisk intoleranse. En nylig artikkel av Robin et. al støtter også funnene avdekket her (105). Effekten av låransjetter på fysisk yteevne eller utvikling av SANS er ikke studert, men kan antas å ha liten effekt da de ikke er fysisk belastende for å opprettholde fysisk yteevne, og har vist å ikke påvirke sentralvenøst trykk signifikant. Her kan man dog vurdere å gjennomføre studier da det er få artikler som har fastslått disse effektene. Selv om væskebelastning alene ikke har vist seg å være effektivt mot ortostatisk intoleranse, har væskebelastning i kombinasjon med vasoaktive medikamenter og treningsintervensjoner vist å kunne signifikant preserverte ortostatisk toleranse og fysisk yteevne. Studiene som har evaluert bruken av dette er derimot kortvarige, med 18 dagers studieperiode på det meste. Tidligere oversiktsartikler bekrefter også funnene (102). Her er det behov for studier av lengre varighet for å kunne deres anvendelighet ved fremtidige utforskningsklasse romfartsoppdrag.

Oversiktsartikler innenfor temaet tar opp anti-g drakter som intervensjon, som ikke er blitt nevnt i Resultater. Dette er fordi studier som diskuterte dette som mottiltak, ikke gikk gjennom seleksjonsprosessen til oppgaven. Tiltak ment eksklusivt for LEO/suborbitale oppdrag var et eksklusjonskriterium for litteraturgjennomgangen, og anti-g drakter omtalt i oversiktsartikler evalueres eksklusivt ved bruk under 're-entry' av ulike romfartsfartøy fra LEO. Det er mulig dette eksklusjonskriteriet burde blitt utelatt, da anti-g drakters funksjon ved 're-entry' fra oppdrag av lengre varighet kan være nyttige.

Ved gjennomgang av evidensgrunnlaget til kardiovaskulære mottiltak og rehabiliteringsmetoder viser det seg altså at det finnes flere lovende intervensjoner, spesielt for å forebygge viktige kardiovaskulære risiko som ortostatisk intoleranse og redusert fysisk yteevne. Det er også flere mottiltak som har vist mindre lovende effekter. Noen av disse kan man dog vurdere å gjenta studier på med lengre varighet og/eller med variasjon i dosering/intensitet av intervensjonen, da det fortsatt bare finnes et fåtall studier som evaluerer deres effekt. Et felles problem for intervensjonene er derimot at det mangler mer omfattende og langvarige studier på deres effektivitet. Det er også behov for flere studier som evaluerer patofysiologiske prosesser, konsekvenser og mottiltak mot utviklingen av SANS og strålerrelaterte hjerte-kar skader. Fremtidige studier bør også tilstrebe å undersøke lovende mottiltak sin effektivitet i faktisk mikrogravitasjon.

For å evaluere hvilke mottiltak og rehabiliteringsmetoder man skal medbringe utstyr for ved fremtidige romfartsoppdrag, vil det være nødvendig å vurdere flere aspekter. Resultat-delen av oppgaven tar i hovedsak for seg effektiviteten av mottiltakene, men aspekter som kostnader, viktighet av risikoreduksjon for hendelsen man forebygger og sannsynligheten for hendelsen er også sentrale elementer man bør vurdere når mennesker skal legge ut på utforskningsklasse-romfartsoppdrag. Som nevnt, vil det aldri være mulig å forebygge alle kardiovaskulære risikoer forbundet med romfart. Passende risiko basert på de overnevnte aspektene bør tilstrebes for å kunne ha sikkerhetsmål man kan jobbe mot for enkeltpersonene og institusjonene som deltar i eksplorasjonen av rommet. Avdekking av potensielle andre risiko og utfordringer vil også være oppgaver for å redusere oppdragsrisiko. Scenario analyser kan bidra til å teste nødvendigheten av mottiltak og rehabiliteringsmetoder, og kan også være nyttig for å avdekke kunnskapshull hvor det bør prioriteres mer forskning.

4.1 Scenario analyser

‘Global exploration roadmap’ anslår at en 20-30års fremtidsperiode er tilstrekkelig for at mennesker skal ha etablert en månebase og begynt tidlige menneskelige Mars-eksplorasjonsoppdrag (1). Basert på dette ble det konstruert tre fremtidsscenario.

4.1.1 Scenario 1 – Svikt i treningsutstyr på tur til Mars

I dette scenarioet har mennesker satt ut for sin første marsferd fra Jorden, da den etablerte menneskelige månebasen ikke har tilstrekkelig utstyr for å gjennomføre en oppskytning fra Månens overflate. En uke inn i marsferden svikter treningsutstyret ombord på fartøyet, og crewmedlemmene har ikke mulighet til å trene for å forhindre kardiovaskulær dekompensasjon.

Dette scenarioet er ansett som et plausibelt scenario i en foretrukket (preferable) fremtid, men hvor treningsutstyrets robusthet er lav og gjenværende tid av oppdraget er høy. Ved håndteringen av en slik situasjon vil det kunne bli aktuelt å vurdere hvorvidt det er mulighet for retur til Jorden, da konsekvensene av manglende mottiltak mot multisystem dekompensasjon vil kunne være av såpass stor betydning at astronautene ikke vil kunne gjennomføre planlagte aktiviteter ved ankomst til Mars. Akseptabel risiko for mulige scenario bør sannsynligvis avtales med astronautene i forkant av oppdraget. Alternativer for å redusere hendelsens påvirkning på oppdraget vil kunne inkludere å utvikle mer sikre robuste treningsutstyr, og fremme autonomi blant astronautene ved at de lærer hvordan de kan reparere treningsutstyret dersom det skulle bli ødelagt. Hvis treningsutstyret skulle bli såpass ødelagt at det ikke kan repareres uten hjelp fra bakkepersonell, vil det også kunne være relevant å vurdere hvorvidt romfartøyet bør utstyres med reserveapparater eller treningsapparater med multimodale funksjonaliteter som tillater intervensjoner som både vil kunne være effektive alene, men også i lag dersom det skulle bli behov. Dersom det ikke vil kunne være mulig å gjennomføre en treningsintervensjon i det hele tatt, bør romfartøyet kunne utstyres med flere typer intervensjoner som kan brukes samtidig/i stedet for treningsintervensjon, som i hvert fall kan forebygge forekomsten av ortostatisk intoleranse. Ved å forebygge ortostatisk intoleranse ved ankomst til Mars, kan mannskapet beskyttes for synkope og påfølgende skaderisiko dette medfører. Mannskapet kan deretter gjennomføre treningsintervensjoner i partiell gravitasjon ved ankomst til Mars. LBNP har vist god effekt ved samtidig bruk av treningsintervensjoner, men har alene vist å kunne redusere forekomsten

av ortostatisk intoleranse. Effekten av dette ved eksponeringer utover 30 dager er dog ikke evaluert. Studier som evaluerer effekten av passiv intermitterende LBNP mot ortostatisk intoleranse opptil 300 dager kan bli aktuelt for å vurdere effekten av dette alene som et mottiltak i løpet av en Jordan-Mars-Jorden overføring. Et annet mottiltak som kan vurderes er Midodrine og/eller Fludrocortison, som har vist signifikant effekt på forebyggelsen av ortostatisk intoleranse i noen få studier. Hudoverflate nedkjøling er en annen mulighet, men både hudoverflate nedkjøling og farmakologiske intervensjoner har et lite evidensgrunnlag og vil ha behov for videre forskning og evaluering gjennom systematiske reviewstudier.

4.1.2 Scenario 2 – Akutt oppstått persisterende ventrikulær arytmi under returreisen fra Månen

I dette scenarioet er astronauter på vei hjem fra et måneoppdrag i Gateway-modulen. Måneoppdraget har inkludert flere turer nedover til Månens overflate for å videre utvikle dens infrastruktur. Astronautene avslutter oppdraget og bruker Gateway sin cis-lunare bane for å returnere til Jorden. Den anslåtte tiden for reisen mellom månen og Jorden er en uke og to døgn. Når mannskapet er en uke inn i returferden, med omtrentlig to døgn igjen av reisen, mister én av astronautene bevisstheten under et måltid, og slutter å puste. Det igangsettes raskt diagnostikk og det startes dialog med støttepersonell på bakken da det ikke er noen lege ombord. EKG analyse gjennomført på Gateway-stasjonen viser at det foreligger en ventrikkeltakykardi, som ved analysen antas å ha vedvart i omtrent ett minutt.

Dette scenarioet er av forfatteren ansett som et mulig (possible) scenario, hvor astronauters forekomst av sykdom er høy og gjenværende tid av oppdraget er lav. Non-persisterende ventrikulære arytmier er som nevnt i Bakgrunn beskrevet i LEO. Hvorvidt dette kan oppstå i økende grad utenfor Jordens van-Allen belte og etter eksponering for partiell gravitasjon er ukjent. Ved håndteringen av en slik akutt oppstått situasjon vil det være nødvendig å utstyre romfartøyet med livreddende utstyr og medisinske monitorer. Autonomi gjennom medisinsk trening av alle medlemmer vil være en viktig pilar for å øke sjansene for å overleve. Hjerter-lungeredning har vist å kunne være effektivt i mikrogravitasjon, og for å kunne behandle en hjertestans vil det bli nødvendig å opplære astronauter i avansert hjerter-lungeredning for å kunne øke sjansene for overlevelse. Da hjerter-lungeredning har vært beskrevet som svært anstrengende i mikrogravitasjon, kan man også vurdere nytten av en automatisk brystkompresjonsmaskin på romfartøyet (eksempelvis LUCAS). Ressurs optimalisering er

derimot et tøft valg, da det er begrenset med plass i fartøyet. Livreddende utstyr og medisiner for å forebygge felles endepunkter av sykdom kan derimot være noe man burde prioritere, da dette kan holde pasienten stabil frem til en nødevakuering og assistanse av bakkepersonell. Etiologisk behandling av den persisterende ventrikulære arytmi vil kunne bli vanskelig hvis behandlingen innebærer kirurgiske inngrep, da dette trenger mye utstyr. Saltvannsinfusjon kan være nyttig å medbringe, da dette både kan brukes ved en hypovolemisk hjertestans og som mulig effektivt mottiltak sammen med treningsintervensjon mot kardiovaskulær dekompensasjon. Grove venekanyler brukt for å etablere intravenøs tilgang ved saltvannsinfusjoner kan dessuten også brukes som livreddende tiltak ved tensjonspneumothorax-assosierte hjertestanser. Tilgang på konsentrert oksygen vil også kunne være nyttig i tilfeller ved en hypoksisk hjertestans, og vil uansett være nok av ombord på romfartøyet for å holde mannskapet i live. Tromboemboliske hjertestans kan muligens behandles med trombolyse, men effekten av dette i mikrogravitasjon er ikke omtalt i litteraturen, og vil ha behov for mer forskning for å kunne avdekke.

Hvis mannskapet skulle klare å holde pasienten stabil frem til landing på Jorden, vil det sannsynligvis kreve at mottiltak for å forebygge egen kardiovaskulær dekompensasjon vil bli nedprioritert av praktiske grunner. Dette vil kunne medføre dekrementerende kardiovaskulære effekter på de andre i mannskapet, og i verste fall en reduksjon utover punktet for sikker retur til Jorden. For å forebygge dette vil det kunne være nødvendig å utstyre mannskapet med mottiltak som krever mindre tid å gjennomføre, og som vil kunne beskytte mannskapet mot egen sykdom. God evidensbasert post-flight fysiologisk og psykologisk rehabilitering etter retur til Jorden vil også være viktig for pasienten utsatt for hjertestans og resten av mannskapet.

4.1.3 Scenario 3 – Retursystemene til raketten svikter etter ankomst til Mars

I dette scenarioet er de første astronautene ankommet Mars, da det bryter ut en uforutsett støvstorm som ødelegger retursystemene til mannskapet, men resten av romfartøyets fasiliteter er fortsatt intakt. I kommunikasjon med bakkepersonell enes det om at det skal sendes et nytt romskip mot Mars for å kunne redde astronautene, men dette vil ta omtrentlig 2 år for å kunne bygge og sende av gårde til Mars før det vil komme frem. Astronautene vil

primært ha et problem med tilstrekkelig ernæring, men sannsynligvis også med å kunne forhindre de fysiologiske endringene som er antatt å forekomme.

Dette scenarioet er av forfatteren ansett som et wildcard scenario, inspirert av science fiction filmen «The Martian». Gitt at ernæringsproblematikken kan løses gjennom et closed-loop system med ressursutnyttelse og/eller egen matproduksjon om bord romfartøyet, vil det være behov for å gjennomføre mottiltak for å unngå uttalt kardiovaskulær dekompensasjon, da oppdragsvarigheten vil forlenges betraktelig. Det er ikke avdekket noen studier som sammenligner betydningen av partiell gravitasjon på kardiovaskulær dekompensasjon, sammenlignet med mikrogravitasjon. Hvis en antar at en gravitasjonskraft på 0.337g (Mars) medfører mindre grad av multisystem dekondisjonering, vil det være behov for mindre grad av mottiltak for å oppnå de samme preventive effektene som i mikrogravitasjon. Det er da mulig at intervensjoner som har vist seg å være kun delvis effektive i å forebygge sentrale kardiovaskulære risiko, vil ha fullstendig effekt i et partielt gravitasjonsmiljø. En passiv individualisert eller intermitterende kort-arm sentrifuge protokoll uten andre intervensjoner vil da kunne være et tilstrekkelig mottiltak mot å forebygge kardiovaskulær dekompensasjon. Dette vil være mer behov for å forske på, både ved hjelp av partielle gravitasjonsanaloger og gjennom partielle gravitasjonseksperiment på Månen forut for en Mars-reise.

4.2 Styrker og svakheter

Denne oppgaven har noen begrensninger. Oppgaven følger ikke den nøyaktige metodikken i tråd med PRISMA-ScR da den også inkluderer en scenario-analyse del. Den oppfyller ikke alle kriteriene til en Scoping Review ifølge originalartikkelen av Tricco et. al, da forskningsgruppen skulle bestått av minimum 2 personer. Denne svakheten kan ha medført en rapporteringsbias i oppgaven. Søkestrategien kunne sannsynligvis vært noe bredere innenfor hoved-termen for hjerte-kar systemet, og inkluderte eksempelvis ikke SANS som en søke-term. Dette har sannsynligvis begrenset utvalget av disse artiklene, selv om det ble avdekket noen artikler om dette i referanseliste gjennomgangen. For å gjøre oppgaven mer overkommelig, ble det ansett som nødvendig å fjerne review-artikler fra litteratursøket. Det ble heller ikke gjennomført noe omfattende arbeid med å finne grålitteratur, og litteratur på andre språk enn norsk og engelsk ble ekskludert for å unngå kostnader og redusere tidsbruk. Dette har antakeligvis også begrenset utvalget av artikler. Gjennomgang av grålitteratur er dog nevnt som et valgfritt punkt i PRISMA-ScR. Årsaken til flere av begrensningene var for å

gjøre oppgaven mer gjennomførbar, da en slik type omfattende studie måtte gjennomføres på kortere tid enn det som var ønskelig.

Denne oppgaven har også noen styrker. Den inneholder først og fremst et søk i mange databaser. Dette har sannsynligvis bidratt til å finne mye av litteraturen innenfor temaet. Oppgaven inkluderer også en scenario-analyse del som tillater leseren å se mulige applikasjoner til intervensjonene som er diskutert. For utenom scenario analyse-delen ble også metodologien til PRISMA-ScR fulgt slik som beskrevet. På bakgrunn av en omfattende søkeprosess og gjennomgang av litteratur på området kan det også se ut til at oppgaven er den første scoping reviewen som er skrevet om temaet.

5 Konklusjon

Formålet med oppgaven var å besvare hvilke mottiltak/rehabiliteringsmetoder som vil være relevante å bruke/utvikle for å forebygge symptomer på kardiovaskulær dekompensasjon ved utforskningsklasse romfartsoppdrag.

Da romfartsorganisasjoner planlegger fremtidige utforskningsklasse romfartsoppdrag, er det nødvendig å tenke på utfordringene dette medbringer. Sentrale kardiovaskulære risiko forbundet med romfart inkluderer ortostatisk intoleranse, redusert fysisk kapasitet, kosmiske stråleskader, SANS og hjerneendringer. Til tross for omfattende forskning er dagens metoder kun delvis effektive for å forebygge disse risikoene. Denne scoping reviewen med scenario analyser er nyttig for å vurdere omfanget av litteraturen, oppsummere relevante funn og avdekke hull i litteraturen hvor det bør prioriteres forskning.

Søket avdekket 11 typer intervensjoner gjennom alle de inkluderte studiene, hvor flere av studiene også vurderte intervensjonene i kombinasjon med hverandre. Sentrale funn i oppgaven inkluderer at sentrifugering og LBNP, særlig i kombinasjon med treningsintervensjon, er effektive mottiltak for å redusere kardiovaskulære risiko. Farmakologiske intervensjoner og hudoverflate nedkjøling er også lovende intervensjoner, men med mindre evidensgrunnlag. Resultatene fra oppgaven kan sammenlignes med det oversiktsartiklene innenfor temaet konkluderer med. Et felles problem for mottiltakene og rehabiliteringsmetodene, er at studiene bare delvis klarer å bidra til det som gjentatte ganger har vært fremhevet i evidensgrunnlaget: at det er behov for mer omfattende og langvarige

studier på deres effektivitet. Det ble ikke avdekket funn på effektive metoder for å forebygge SANS og stråleassosierte hjerte-kar effekter. Ny forskning bør ta sikte på å undersøke disse utfordringene. Scenario analyser viste seg å kunne bidra til å teste nødvendigheten av mottiltak og rehabiliteringsmetoder, og avdekke kunnskapshull hvor det bør prioriteres mer forskning. Analysen gjennomført i denne oppgaven illustrerer blant annet at det kan være behov for reserveløsninger dersom mannskapet ikke kan benytte seg av tiltenkte intervensjoner av ulike årsaker. I tilfeller ved oppdrag mot destinasjoner med partiell gravitasjon kan intervensjoner med bare delvis effekt i mikrogravitasjon ha tilstrekkelig effekt. Dette er det mer behov for å forske på, enten gjennom partielle gravitasjonsanaloger eller i fremtidige måneeksperiment. Konstruksjon av scenarier og analyser kan bli sentrale for å forutse fremtidige hendelser av ulik sannsynlighet i fremtidige romfartsoppdrag.

Generelt ble det observert en økning i antall artikler de siste tiårene, med et spesielt fokus på mottiltak og patofysiologiske mekanismer bak okulære endringer i mikrogravitasjon. I denne sammenheng er det viktig å nevne at økningen i antall artikler de tre siste tiårene illustrerer en økt innsats for å bedre kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget. Romfartsmedisinen er et raskt voksende tema, og vil sannsynligvis bli svært viktig i de kommende tiårene, da mennesker skal legge ut mot utforskningsklasse romfartsoppdrag.

6 Referanser

1. International Space Exploration Coordination Group. The Global Exploration Roadmap NASA, 2018 [05.10.2020]. Available from: https://www.nasa.gov/sites/default/files/atoms/files/ger_2018_small_mobile.pdf.
2. NASA. NASA's Lunar Exploration Program Overview NASA, 2020 [22.10.2020]. Available from: <https://www.nasa.gov/specials/artemis/>.
3. Boley A, Byers M. U.S. policy puts the safe development of space at risk. *Science*. 2020;370(6513):174-5.
4. Ji E, Cerny M, Piliero R. What Does China Think About NASA's Artemis Accords? *The Diplomat*. 2020.
5. NASA. The Artemis Accords 2020 [22.10.2020]. Available from: <https://www.nasa.gov/specials/artemis-accords/index.html>.
6. Musk E. Making Human a Multi-Planetary Species. *New Space*. 2017;5(2):46-61.
7. Musk E. Making Life Multiplanetary SpaceX2017 [22.10.2020]. Available from: https://www.spacex.com/media/making_life_multiplanetary_transcript_2017.pdf.
8. SpaceX. Updates: SpaceX; 2022 [updated 22.02.2022, cited 25.05.2022]. Available from: <https://www.spacex.com/updates/index.html>.
9. Litvak M. The vision of the Russian Space Agency on the robotic settlements in the Moon. In: IKI/Roscosmos, editor.: *Russian Lunar Exploration Missions*; 2016.
10. Aliberti M. *When China Goes to the Moon*. Springer: Springer Cham; 2015.
11. Goswami N. China in Space, Ambitions and Possible Conflict. *Strategic Studies Quarterly*. 2018;12(1):74-97.
12. China National Space Administration. International Lunar Research Station (ILRS) | Guide for Partnership. In: Administration CNS, editor.: *China National Space Administration and Roscosmos*; 2021. p. 16.
13. Garcia M. Visitors to the Station by Country NASA, 2022 [updated 02.05.2022, cited 25.05.2022]. Available from: <https://www.nasa.gov/feature/visitors-to-the-station-by-country/>.
14. Antonutto G, Prampero P. Cardiovascular deconditioning in microgravity: Some possible countermeasures. *European journal of applied physiology*. 2003;90:283-91.
15. Tanaka K, Nishimura N, Kawai Y. Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures. *The Journal of Physiological Sciences*. 2017;67(2):271-81.
16. Hargens AR, Richardson S. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;169:30-3.
17. Vernice N, Meydan C, Afshinnekoo E, Mason C. Long-term spaceflight and the cardiovascular system. *Precision Clinical Medicine*. 2020;3(4):284-91.
18. Mader T, Gibson C, Pass A, Kramer L, Fogarty J, Tarver W, et al. Optic Disc Edema, Globe Flattening, Choroidal Folds, and Hyperopic Shifts Observed in Astronauts after Long-duration Space Flight. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2058-69.
19. Lee JK, Koppelmans V, Riascos RF, Hasan KM, Pasternak O, Mulavara AP, et al. Spaceflight-Associated Brain White Matter Microstructural Changes and Intracranial Fluid Redistribution. *JAMA Neurology*. 2019;76(4):412-9.
20. Van Ombergen A, Jillings S, Jeurissen B, Tomilovskaya E, Rumshiskaya A, Litvinova L, et al. Brain ventricular volume changes induced by long-duration spaceflight. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(21):10531-6.

21. National Aeronautics and Space Administration. Bioastronautics Critical Path Roadmap (BCPR). An approach to risk reduction and management for human space flight: extending the boundaries. In: Johnson Space Center, editor. NASA Technical Reports Server, 2005.
22. Sides M, Vernikos J, Convertino V, Stepanek J, Draeger J, Hargens A, et al. The Bellagio report: Cardiovascular risks of spaceflight: Implications for the future of space travel. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2005;76(9):877-95.
23. Patel S. The effects of microgravity and space radiation on cardiovascular health: From low-Earth orbit and beyond. *IJC Heart & Vasculature*. 2020;30(100595).
24. National Aeronautics and Space Administration. International Space Station Medical Operations Requirements Document (ISS MORD) In: International Space Station Program, editor. B ed: NASA; 2005. p. 93.
25. NASA. Human Research Program Requirements Document. In: National Aeronautics and Space Administration (NASA), editor. G ed: National Aeronautics and Space Administration (NASA); 2015. p. 48.
26. Horneck G, Facius R, Reichert M, Rettberg P, Seboldt W, Manzey D, et al. HUMEX, a study on the survivability and adaptation of humans to long-duration exploratory missions, part I: lunar missions. *Adv Space Res*. 2003;31(11):2389-401.
27. Horneck G, Comet B. General human health issues for Moon and Mars missions: Results from the HUMEX study. *Adv Space Res*. 2006;37(1):100-8.
28. Reynolds R, Day SM. Mortality of US astronauts: Comparisons with professional athletes. *Occupational and Environmental Medicine*. 2018;76(2):114-7.
29. Gray GW, Sargsyan AE, Davis JR. Clinical risk management approach for long-duration space missions. *Aviat Space Environ Med*. 2010;81(12):1128-32.
30. Petersen N, Jaekel P, Rosenberger A, Weber T, Scott J, Castrucci F, et al. Exercise in space: the European Space Agency approach to in-flight exercise countermeasures for long-duration missions on ISS. *Extreme Physiology & Medicine*. 2016;5:9.
31. Scott JPR, Weber T, Green DA. Introduction to the Frontiers Research Topic: Optimization of Exercise Countermeasures for Human Space Flight – Lessons From Terrestrial Physiology and Operational Considerations. *Frontiers in Physiology*. 2019;10.
32. Petersen N, Lambrecht G, Scott J, Hirsch N, Stokes M, Mester J. Postflight reconditioning for European Astronauts – A case report of recovery after six months in space. *Musculoskeletal Science and Practice*. 2016;27:23-31.
33. Bell F, Fletcher G, Greenhill A, Griffiths M, McLean R. Science fiction prototypes: Visionary technology narratives between futures. *Futures*. 2013;50:15-24.
34. Bengston DN. Ten Principles for Thinking about the Future: A Primer for Environmental Professionals. In: Gen. Tech. Rep. NRS-175. Newtown Square, PA: U.S. Department of Agriculture Forest Service Northern Research Station, editor. 2017. p. 28.
35. Mannermaa M. In search of an evolutionary paradigm for futures research. *Futures*. 1991;23(4):349-72.
36. Clément GR, Bukley AP, Paloski WH. Artificial gravity as a countermeasure for mitigating physiological deconditioning during long-duration space missions. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2015;9:92.
37. Straube U, Berger T, Reitz G, Facius R, Fuglesang C, Reiter T, et al. Operational radiation protection for astronauts and cosmonauts and correlated activities of ESA Medical Operations. *Acta Astronaut*. 2010;66(7-8):963-73.

38. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(7):467-73.
39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372(71).
40. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International journal of Social Research Methodology*. 2005;8(1):19-32.
41. Scerarca D, Fulton K. What if? The art of scenario thinking for nonprofits: Global Business network; 2004. 109 p.
42. Iwasaki KI, Sasaki T, Hirayanagi K, Yajima K. Usefulness of daily +2Gz load as a countermeasure against physiological problems during weightlessness. *Acta Astronaut*. 2001;49(3-10):227-35.
43. Caiani EG, Massabuau P, Weinert L, Vaida P, Lang RM. Effects of 5 days of head-down bed rest, with and without short-arm centrifugation as countermeasure, on cardiac function in males (BR-AG1 study). *J Appl Physiol*. 2014;117(6):624-32.
44. Moore ST, Diedrich A, Biaggioni I, Kaufmann H, Raphan T, Cohen B. Artificial gravity: a possible countermeasure for post-flight orthostatic intolerance. *Acta Astronaut*. 2005;56(9-12):867-76.
45. Iwasaki K, Hirayanagi KI, Sasaki T, Kinoue T, Ito M, Miyamoto A, et al. Effects of repeated long duration +2Gz load on man's cardiovascular function. *Acta Astronaut*. 1998;42(1-8):175-83.
46. Gurovsky NN, Gazenko OG, Adamovich BA, Ilyin EA, Genin AM, Korolkov VI, et al. Study of physiological effects of weightlessness and artificial gravity in the flight of the biosatellite Cosmos-936. *Acta Astronaut*. 1980;7(1):113-21.
47. Zhang Q. Human cardiovascular responses to simulated partial gravity and a short hypergravity exposure [Ph.D.]. Ann Arbor: University of Kentucky; 2015.
48. Linnarsson D, Hughson RL, Fraser KS, Clément G, Karlsson LL, Mulder E, et al. Effects of an artificial gravity countermeasure on orthostatic tolerance, blood volumes and aerobic power after short-term bed rest (BR-AG1). *J Appl Physiol*. 2015;118(1):29-35.
49. Stenger MB, Evans JM, Knapp CF, Lee SMC, Phillips TR, Perez SA, et al. Artificial gravity training reduces bed rest-induced cardiovascular deconditioning. *Eur J Appl Physiol*. 2011;112(2):605-16.
50. Goswami N, Evans J, Schneider S, von der Wiesche M, Mulder E, Rossler A, et al. Effects of Individualized Centrifugation Training on Orthostatic Tolerance in Men and Women. *PLoS ONE*. 2015;10(5).
51. Laurie SS, Greenwald SH, Marshall-Goebel K, Pardon LP, Gupta A, Lee SMC, et al. Optic disc edema and chorioretinal folds develop during strict 6° head-down tilt bed rest with or without artificial gravity. *Physiological Reports*. 2021;9(15).
52. Li XT, Yang CB, Zhu YS, Sun J, Shi F, Wang YC, et al. Moderate exercise based on artificial gravity preserves orthostatic tolerance and exercise capacity during short-term head-down bed rest. *Physiological research*. 2017;66(4):567-80.
53. Iwase S. Effectiveness of centrifuge-induced artificial gravity with ergometric exercise as a countermeasure during simulated microgravity exposure in humans. *Acta Astronaut*. 2005;57(2-8):75-80.
54. Wang YC, Yang CB, Wu YH, Gao Y, Lu DY, Shi F, et al. Artificial gravity with ergometric exercise as a countermeasure against cardiovascular deconditioning during 4 days of head-down bed rest in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(9):2315-25.

55. Yang CB, Wang YC, Gao Y, Geng J, Wu YH, Zhang Y, et al. Artificial gravity with ergometric exercise preserves the cardiac, but not cerebrovascular, functions during 4days of head-down bed rest. *Cytokine*. 2011;56(3):648-55.
56. Greenwald SH, Macias BR, Lee SMC, Marshall-Goebel K, Ebert DJ, Liu JHK, et al. Intraocular pressure and choroidal thickness respond differently to lower body negative pressure during spaceflight. *J Appl Physiol*. 2021;131(2):613-20.
57. Stevens PM, Lamb LE. Effects of lower body negative pressure on the cardiovascular system. *The American journal of cardiology*. 1965;16(4):506-15.
58. Lawley JS, Babu G, Janssen SLJE, Petersen LG, Hearon CM, Dias KA, et al. Daily generation of a footward fluid shift attenuates ocular changes associated with head-down tilt bed rest. *J Appl Physiol*. 2020;129(5):1220-31.
59. Marshall-Goebel K, Terlevic R, Gerlach DA, Kuehn S, Mulder E, Rittweger J. Lower body negative pressure reduces optic nerve sheath diameter during head-down tilt. *J Appl Physiol*. 2017;123(5):1139-44.
60. Watkins W, Hargens AR, Seidl S, Clary EM, Macias BR. Lower-body negative pressure decreases noninvasively measured intracranial pressure and internal jugular vein cross-sectional area during head-down tilt. *J Appl Physiol*. 2017;123(1):260-6.
61. Marshall-Goebel K, Macias BR, Laurie SS, Lee SMC, Ebert DJ, Kemp DT, et al. Mechanical countermeasures to headward fluid shifts. *J Appl Physiol*. 2021;130(6):1766-77.
62. Guell A, Braak L, Pavy Le Traon A, Gharib C. Cardiovascular deconditioning during weightlessness simulation and the use of lower body negative pressure as a countermeasure to orthostatic intolerance. *Acta Astronaut*. 1990;21(9):667-72.
63. Arbeille P, Lebouard D, Massabuau M, Pottier JM, Patat F, Pourcelot L, et al. Effect on the cardiac function of repeated LBNP during a 1-month head down tilt. *Acta Astronaut*. 1991;25(7):415-8.
64. Caiani EG, Sugeng L, Weinert L, Capderou A, Lang RM, Vaida P. Objective evaluation of changes in left ventricular and atrial volumes during parabolic flight using real-time three-dimensional echocardiography. *J Appl Physiol*. 2006;101(2):460-8.
65. Arbeille P, Kerbeci P, Mattar L, Shoemaker JK, Hughson RL. WISE-2005: tibial and gastrocnemius vein and calf tissue response to LBNP after a 60-day bed rest with and without countermeasures. *J Appl Physiol*. 2008;104(4):938-43.
66. Coupe M, Fortrat JO, Larina I, Gauquelin-Koch G, Gharib C, Custaud MA. Cardiovascular deconditioning: From autonomic nervous system to microvascular dysfunctions. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;169:10-2.
67. Arbeille P, Kerbeci P, Mattar L, Shoemaker JK, Hughson R. Insufficient flow reduction during LBNP in both splanchnic and lower limb areas is associated with orthostatic intolerance after bedrest. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(5):1846-54.
68. Guinet P, Schneider SM, Macias BR, Watenpaugh DE, Hughson RL, Le Traon AP, et al. WISE-2005: Effect of aerobic and resistive exercises on orthostatic tolerance during 60 days bed rest in women. *Eur J Appl Physiol*. 2009;106(2):217-27.
69. Lee SMC, Schneider SM, Boda WL, Watenpaugh DE, Macias BR, Meyer RS, et al. Supine LBNP Exercise Maintains Exercise Capacity in Male Twins during 30-d Bed Rest. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1315-26.
70. Watenpaugh DE, Ballard RE, Schneider SM, Lee SMC, Ertl AC, William JM, et al. Supine lower body negative pressure exercise during bed rest maintains upright exercise capacity. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):218-27.

71. Schneider SM, Lee SMC, Macias BR, Watenpaugh DE, Hargens AR. WISE-2005: Exercise and Nutrition Countermeasures for Upright V'O: 2: pk during Bed Rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(12):2165-76.
72. Schneider S, Boda WL, Watenpaugh DE, Macias BR, Meyer RS, Hargens A, et al. LBNP exercise protects aerobic capacity and sprint speed of female twins during 30 days of bed rest. *J Appl Physiol.* 2009;106(3):919-28.
73. Güell A, Cornac A, Faurat MM, Gauquelin G, Pavy-Le Traon A, Gharib CL. Lower body negative pressure as a countermeasure against orthostatic intolerance for long term space flight. *Acta Astronaut.* 1992;27:103-7.
74. Watenpaugh DE, O'Leary DD, Schneider SM, Lee SM, Macias BR, Tanaka K, et al. Lower body negative pressure exercise plus brief postexercise lower body negative pressure improve post-bed rest orthostatic tolerance. *J Appl Physiol.* 2007;103(6):1964-72.
75. Lee SMC, Moore ADJ, Fritsch-Yelle JM, Greenisen MC, Schneider SMF. Inflight exercise affects stand test responses after space flight. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(12):1755-62.
76. Ogoh S, Sato K, de Abreu S, Denise P, Normand H. Effect of jump exercise training on long-term head-down bed rest-induced cerebral blood flow responses in arteries and veins. *Exp Physiol.* 2021;106(7):1549-58.
77. Ploutz-Snyder LL, Downs M, Ryder J, Hackney K, Scott J, Buxton R, et al. Integrated resistance and aerobic exercise protects fitness during bed rest. *Medicine and science in sports and exercise.* 2013;46(2):358-68.
78. Belin de Chantemele E, Blanc S, Pellet N, Duvareille M, Ferretti G, Gauquelin-Koch G, et al. Does resistance exercise prevent body fluid changes after a 90-day bed rest? *Eur J Appl Physiol.* 2004;92(4-5):555-64.
79. Ploutz-Snyder LL, Downs M, Goetchius E, Crowell B, English KL, Ploutz-Snyder R, et al. Exercise Training Mitigates Multisystem Deconditioning during Bed Rest. *Medicine and science in sports and exercise.* 2018;50(9):1920-8.
80. Belin de Chantemele E, Pascaud L, custaud MA, Capri A, Louisy F, Ferretti G, et al. Calf venous volume during stand-test after a 90-day bed-rest study with or without exercise countermeasure. *Journal de Physiologie.* 2004;561(2):611-22.
81. Convertino VA, Engelke KA, Ludwig DA, Doerr DF. Restoration of plasma volume after 16 days of head-down tilt induced by a single bout of maximal exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1996;270(1-2):R3-R10.
82. Engelke KA, Doerr DF, Crandall CG, Convertino VA. Application of acute maximal exercise to protect orthostatic tolerance after simulated microgravity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1996;271(4):R837-R47.
83. Solbiati S, Landreani F, Turcato M, Martin-Yebra A, Costantini L, Vaida P, et al. Analysis of changes in cardiac circadian rhythms of RR and QT induced by a 60-day head-down bed rest with and without nutritional countermeasure. *Eur J Appl Physiol.* 2020;120(7):1699-710.
84. Gao Y, Goswami N, Grasser E, Rossler A, Stoger E, Schwabberger G, et al. Radix astragali and orthostatic response: a double-masked crossover study. *Aviat Space Environ Med.* 2008;79(2):94-8.
85. Vernikos J, Convertino VA. Advantages and disadvantages of fludrocortisone or saline load in preventing post-spaceflight orthostatic hypotension. *Acta Astronaut.* 1994;33:259-66.

86. Hastings JL, Krainiski F, Snell PG, Pacini EL, Jain M, Bhella PS, et al. Effect of rowing ergometry and oral volume loading on cardiovascular structure and function during bed rest. *J Appl Physiol.* 2012;112(10):1735-43.
87. Shibata S, Perhonen M, Levine B. Supine cycling plus volume loading prevent cardiovascular deconditioning during bed rest. *J Appl Physiol.* 2010;108(5):1177-86.
88. Ramsdell CD, Mullen TJ, Sundby GH, Rostoft S, Sheynberg N, Aljuri N, et al. Midodrine prevents orthostatic intolerance associated with simulated spaceflight. *J Appl Physiol.* 2001;90(6):2245-8.
89. Scott JM, Martin D, Ploutz-Snyder R, Downs M, Dillon EL, Sheffield-Moore M, et al. Efficacy of Exercise and Testosterone to Mitigate Atrophic Cardiovascular Remodeling. *Medicine and science in sports and exercise.* 2018;50(9):1940-9.
90. Roumy J, Herault S, Tobal N, Besnard S, Arbeille P. Effect of a venotonic agent on the main arteries and veins during a 5 day HDT. *Acta Astronaut.* 2001;49(3-10):161-6.
91. Rehnberg L, Russomano T, Falcao F, Campos F, Everts SN. Evaluation of a novel basic life support method in simulated microgravity. *Aviation Space and Environmental Medicine.* 2011;82(2):104-10.
92. Hansen AB, Lawley JS, Rickards CA, Howden EJ, Sarma S, Cornwell WK, et al. Reducing intracranial pressure by reducing central venous pressure: assessment of potential countermeasures to spaceflight-associated neuro-ocular syndrome. *J Appl Physiol.* 2021;130(2):283-9.
93. Pavy-Le Traon A, Maillet A, Vasseur Clausen P, Custaud MA, Alferova I, Gharib C, et al. Clinical effects of thigh cuffs during a 7-day 6 degrees head-down bed rest. *Acta Astronaut.* 2001;49(3-10):145-51.
94. Arbeille P, Herault S, Fomina G, Roumy J, Alferova I, Gharib C. Influences of thigh cuffs on the cardiovascular system during 7-day head-down bed rest. *J Appl Physiol.* 1999;87(6):2168-76.
95. Custaud M-A, Millet C, Frutoso J, Maillet A, Gauquelin G, Gharib C, et al. No effect of venoconstrictive thigh cuffs on orthostatic hypotension induced by head-down bed rest. *Acta Physiologica Scandinavica.* 2008;170(2):77-85.
96. Millet C, Custaud M-A, Allevard A-M, Gharib C, Gauquelin-Koch G, Fortrat J-O. Adaptations to a 7-day head-down bed rest with thigh cuffs. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(10):1748-56.
97. Herault S, Fomina G, Alferova I, Kotovskaya A, Poliakov V, Arbeille P. Cardiac, arterial and venous adaptation to weightlessness during 6-month MIR spaceflights with and without thigh cuffs (bracelets). *Eur J Appl Physiol.* 2000;81(5):384-90.
98. Keller DM, Low DA, Davis SL, Hastings J, Crandall CG. Skin surface cooling improves orthostatic tolerance following prolonged head-down bed rest. *J Appl Physiol.* 2011;110(6):1592-7.
99. Wilson TE, Cui J, Zhang R, Witkowski S, Crandall CG. Skin cooling maintains cerebral blood flow velocity and orthostatic tolerance during tilting in heated humans. *J Appl Physiol.* 2002;93(1):85-91.
100. Coupe M, Yuan M, Demiot C, Bai YQ, Jiang SZ, Li YZ, et al. Low-magnitude whole body vibration with resistive exercise as a countermeasure against cardiovascular deconditioning after 60 days of head-down bed rest. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(6):R1748-54.
101. Hargens AR, Bhattacharya R, Schneider SM. Space physiology VI: exercise, artificial gravity, and countermeasure development for prolonged space flight. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(9):2183-92.

102. Convertino VA. Consequences of cardiovascular adaptation to spaceflight: implications for the use of pharmacological countermeasures. *Gravit Space Biol Bull.* 2005;18(2):59-69.
103. Convertino VA. Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures. *Journal of gravitational physiology.* 2002;9(2):1-13.
104. Nicogossian A, Pool S, Sawin C. Status and efficacy of countermeasures to physiological deconditioning from space flight. *Acta Astronaut.* 1995;36(7):393-8.
105. Robin A, Auvinet A, Degryse B, Murphy R, Bareille M-P, Beck A, et al. DI-5-CUFFS: Venoconstrictive Thigh Cuffs Limit Body Fluid Changes but Not Orthostatic Intolerance Induced by a 5-Day Dry Immersion. *Frontiers in Physiology.* 2020;11.

7 Tabeller

Artikkel	Årstall	Studiedesign	Geografi
Stevens et. al	1965	Pasientserie	USA
Gurovsky et. al	1980	Non-randomisert kontrollstudie, dyrestudie	Sovietunionen (Jordas bane)
Guell et. al	1990	Randomisert crossover kontrollstudie	Frankrike
Arbeille et. al	1991	Non-randomisert kontrollstudie	Frankrike
Guell et. al	1992	Non-randomisert crossover kontrollstudie	Frankrike
Vernikos et. al	1994	Non-randomisert kontrollstudie	USA
Convertino et. al	1996	Non-randomisert kontrollstudie	USA
Engelke et. al	1996	Randomisert crossover kontrollstudie	USA
Iwasaki et. al	1998	Pasientserie	Japan
Herault et. al	1999	Pasientserie	Sovietunionen (Jordas bane)
Arbeille et. al	1999	Non-randomisert crossover kontrollstudie	Frankrike
Lee et. al	1999	Pasientserie	USA (Jordas bane)
Watenpaugh et. al	2000	Randomisert crossover kontrollstudie	Ikke oppgitt
Millet et. al	2000	Non-randomisert crossover kontrollstudie	Frankrike
Iwasaki et. al	2001	Non-randomisert kontrollstudie	Japan
Ramsdell et. al	2001	Randomisert kontrollstudie	USA
Pavy-Le Traton et. al	2001	Non-randomisert crossover kontrollstudie	Ikke oppgitt
Roumy et. al	2001	Non-randomisert crossover kontrollstudie	Frankrike
Wilson et. al	2002	Kvasiekperiment	USA
Belin de Cantemele et. al	2004	Randomisert kontrollstudie	Frankrike
Belin de Cantemele et. al	2004	Randomisert kontrollstudie	Frankrike
Moore et. al	2005	Pasientserie	USA (Jordas bane)
Iwase et. al	2005	Randomisert kontrollstudie	Japan
Caiani et. al	2006	Pasientserie	Frankrike
Watenpaugh et. al	2007	Randomisert kontrollstudie	USA
Lee et. al	2007	Randomisert kontrollstudie	USA
Arbeille et. al	2008	Randomisert kontrollstudie	Frankrike
Gao et. al	2008	Randomisert crossover kontrollstudie (dobbel-blindet)	Kina
Arbeille et. al	2008	Randomisert kontrollstudie	Frankrike
Custaud et. al	2008	Randomisert crossover kontrollstudie	Ikke oppgitt
Coupe et. al	2009	Eksperimentell studie	Ikke oppgitt
Guinet et. al	2009	Non-randomisert kontrollstudie	Frankrike
Schneider et. al	2009	Non-randomisert kontrollstudie	Frankrike
Schneider et. al	2009	Randomisert kontrollstudie	USA
Shibata et. al	2010	Randomisert kontrollstudie	USA
Coupe et. al	2011	Randomisert kontrollstudie	Frankrike
Rehnberg et. al	2011	Non-randomisert kontrollstudie	Storbritannia
Keller et. al	2011	Randomisert kontrollstudie	USA
Wang et. al	2011	Randomisert kontrollstudie	Kina
Yang et. al	2011	Randomisert kontrollstudie	Kina
Stenger et. al	2011	Pasientserie	USA
Hastings et. al	2012	Randomisert kontrollstudie	USA
Ploutz-Snyder et. al	2013	Pasientserie	USA
Caiani et. al	2014	Non-randomisert crossover kontrollstudie	Frankrike
Zhang et. al	2015	Randomisert kontrollstudie	USA
Linnarsson et. al	2015	Randomisert crossover kontrollstudie	Frankrike
Goswami et. al	2015	Randomisert crossover kontrollstudie	Tyskland
Li et. al	2017	Non-randomisert kontrollstudie	Kina
Marshall-Goebbel et. al	2017	Pasientserie	Tyskland
Watkins et. al	2017	Pasientserie	Ikke oppgitt
Ploutz-Snyder et. al	2018	Randomisert kontrollstudie (delvis dobbel-blindet)	USA
Scott et. al	2018	Randomisert kontrollstudie	USA
Lawley et. al	2020	Pasientserie	USA
Solbiati et. al	2020	Randomisert kontrollstudie	Frankrike
Ogoh et. al	2021	Randomisert kontrollstudie	Tyskland
Hansen et. al	2021	Pasientserie	Ikke oppgitt
Marshall-Goebbel et. al	2021	Pasientserie	Ikke oppgitt
Laurie et. al	2021	Semi-randomisert kontrollstudie	Tyskland
Greenwald et. al	2021	Pasientserie	USA (Jordas bane)

Tabell 3.1. Karakteristika av inkluderte studier.

Forfatter(e)	År	Målsetting	Metodologi	Populasjon	Resultater		
					Ortostatisk toleranse	Fysisk yteevne	Annet
Iwasaki KI et. al	2001	Effekt av 2x30min daglig 2g på barorefleks, hypovolemi og fysisk yteevne	4d -6° HDBR. Pre & post HUT test.	20 friske menn			
Caiani EG et. al	2014	Effekt av kort-arm sentrifuge hjerte-remodellering + funksjonelle endringer	5d -6° HDBR. To intervensjongrupper	12 friske menn			
Moore ST et. al	2005	Effekt sentrifugering på ortostatisk intoleranse (OI)	NeuroLab STS-90	4 astronauter			
Iwasaki KI et. al	1998	Langvarig 2g sentrifuge - kardiovaskulær funksjon	7d - 1 time 2g	9 friske menn			
Li et. al	2017	Individualisert aerobisk treningsprogram + sentrifuge - multisystem de kondisjonering	4d -6° HDBR.	14 friske menn			
Iwase et. al	2005	Sentrifuge + sykling - ortostatisk intoleranse	14d -6° HDBR	12 friske menn			
Wang et. al	2011	Intermitterende sentrifuge + sykling på OI	4d -6° HDBR. Pre & post HUT test.	12 friske menn			
Laurie et. al	2021	30 min intermitterende/konstant sentrifuge på SANS	60d 6° HDBR	12 friske individer			
Gurovsky et. al	1980	Vurdere fysiologiske effekter av sentrifuge	Cosmos-936	20 Wister-SPF rotter			
Yang et. al	2011	Sentrifuge + sykling på kardiell og cerebrovaskulær funksjon	4d -6° HDBR.	12 friske menn			
Zhang et. al	2015	Kortvarig sentrifuge effekt på ortostatisk intoleranse	Medikamentelt dehydrert. 90 min sentrifuge eller HDBR.	16 friske kvinner og menn			
Linnarsson et. al	2015	Konstant/intermitterende sentrifuge på OI, fysisk yteevne og blodvolum	3 perioder 5d -6° HDBR	11 friske menn			
Goswami et. al	2015	Individualisert sentrifugering på OI + parametere	HDBR eller sentrifuge i 90min	12 kvinner & menn			
Stenger et. al	2011	Daglig 1g sentrifuge i 1 time mot kardio dekomp	21d -6° HDBR	15 menn			

Fargekoder: Rød = intervensjonen viste ingen tendens eller signifikant effekt, oransj = intervensjonen ga kun en tendens til effekt, men resultatet var ikke signifikant, gul = intervensjonen viste en signifikant effekt, men effekten var redusert i forhold til baseline, grønn = studien var signifikant effektiv i preservasjon av baseline-verdier

Tabell 3.2. Oppsummering av studier som diskuterer sentrifugering som mottiltak

Forfatter(e)	År	Målsetting	Metodologi	Populasjon	Resultater		
					Ortostatisk toleranse	Fysisk yteevne	Annet
Stevens, PM., Lamb LE	1965	Kardiovaskulære endringer ved økende LBNP	Gradvis økende LBNP	38 friske menn			
Güell, A et. al	1990	Effekt av repetert LBNP på ortostatisk intoleranse (OI)	30d 6° HDBR. Crossover studie.	5 friske frivillige			
Arbeille, P et. al	1991	Effekt av repetert LBNP på hjertefunksjon	30d -6° HDBR.	6 friske frivillige			
Güell, A et. al	1992	Effekt av LBNP + isokinetisk konsentrisk trening på OI	40d -6° HDBR.	17 friske frivillige			
Watenpauugh, DE et. al	2000	Effekt av LBNP + trening på OI og fysisk yteevne	15d -6° HDBR. Crossover studie.	8 friske menn			
Caiani, EG et. al	2006	Effekt av LBNP på atrie- og ventrikkelstørrelse	Parabolisk flyvning	16 "normale" mennesker			
Watenpauugh, DE et. al	2007	Effekt av LBNP + tredemølle på OI	30d -6° HDBR.	30 friske tvillinger			
Lee, SMC et. al	2007	Effekt av LBNP + tredemølle på fysisk yteevne	30d -6° HDBR.	16 mannlige tvillinger			
Arbeille, P et. al	2008	Effekt av LBNP + trening på OI og leggveve størrelser	60d -6° HDBR.	24 friske kvinner			
Arbeille, P et. al	2008	Kan LBNP + trening beskytte mot OI	60d -6° HDBR.	24 friske kvinner			
Coupe, M et. al	2009	Kan LBNP + trening redusere endotelial dysfunksjon i leggen	60d -6° HDBR.	16 kvinner			
Guinet, P et. al	2009	Kan LBNP + trening forebygge OI hos kvinner	60d -6° HDBR.	16 friske kvinner			
Schneider, SM et. al	2009	Kan LBNP + trening preservere fysisk yteevne	60d -6° HDBR.	24 friske kvinner			
Scheider, S et. al	2009	Kan LBNP + trening hos kvinner preservere fysisk yteevne	30d -6° HDBR.	14 kvinnelige tvillinger			
Marshall-Goebbel, K et. al	2017	Er LBNP effektivt mottiltak mot SANS-assosierte parametere	Crossover studie med 5 typer HDBR-miljø.	9 friske menn			
Watkins, W et. al	2017	Kan LBNP forebygge økning i jugularis og kraniet	LBNP i ulike posisjoner	15 menn og kvinner			
Lawley, JS et. al	2020	Kan LBNP minimere/fjerne choroidfortykkelse og andre okulære endringer	3d -6° HDBR	10 frivillige kvinner og menn			
Marshall-Goebbel, K et. al	2021	Kan LBNP forebygge væskeskift + intrakraniell hypertensjon, okulære endringer og blodtrykkendring	Crossover studie.	10 friske kvinner og menn			
Greenwald, SH et. al	2021	Kan LBNP redusere intraokulært trykk (IOP) og choroidfortykkelse	Målinger før, under og etter oppdrag	14 ISS mannskap			Kun effektivt på IOP

Fargekoder: Rød = intervensjonen viste ingen tendens eller signifikant effekt, oransj = intervensjonen ga kun en tendens til effekt, men resultatet var ikke signifikant, gul = intervensjonen viste en signifikant effekt, men effekten var redusert i forhold til baseline, grønn = studien var signifikant effektiv i preservasjon av baseline-verdier, hvit = ikke vurdert

Tabell 3.3. Oppsummering av studier som diskuterer LBNP som mottiltak

Forfatter(e)	År	Målsetting	Metodologi	Populasjon	Resultater		
					Ortostatisk toleranse	Fysisk yteevne	Annet
Convertino VA et. al.	1996	Effekt av 1x treningsintervensjon for å reversere plasma volum tap	16d -6 ^o HDBR. Randomisert crossover studie.	7 friske menn			
Engelke, KA et. al	1996	Effekt av 1x treningsintervensjon på ortostatisk intoleranse (OI)	16d -6 ^o HDBR. Randomisert crossover studie.	7 friske menn			Preservert barorefleks sensitivitet og plasma volum
Lee, SMC et. al	1999	Effekt av selvvalgt treningsregime på blodtrykk og puls respons ved oppreist stilling	To ulike Space Shuttle oppdrag. Treningsintensitet inndelt i 3 grupper	30 frivillige Space Shuttle medlemmer			Lavere pulsskning og pulstrykk-fall i høy- og medium treningsintensitet gruppe
Belin de Chantemele, E et. al	2004	Effekt av isolert resistansetrening på væskeendringer og OI	90d -6 ^o HDBR. Randomisert intervensjon og non-intervensjon	18 friske unge menn			Ingen forskjell i plasmamålinger
Belin de Chantemele, E et. al	2004	Effekt av isolert resistansetrening på venerespons og OI	90d -6 ^o HDBR. Randomisert intervensjon og non-intervensjon	18 friske unge menn			Likt leggvolum i begge grupper
Ploutz-Snyder, LL et. al	2013	Effekt av iRAT treningsregime på fysisk yteevne og muskelstyrke	14d 0 ^o HDBR.	9 friske kvinner og menn		Økte i forhold til baseline	
Ploutz-Snyder, LL et. al	2018	Effekt av SPRINT-regime på fysisk yteevne og generell muskel- og hjerte dekondisjon	70d -6 ^o HDBR. Fire grupper	34 frivillige			
Ogoh, S et. al	2021	Effekt av hoppe-basert treningsregime på cerebral blod flow	60d -6 ^o HDBR	20 friske menn			

Annet definerer resultater innenfor andre parametere enn OI og fysisk yteevne. Fargekoder: Rød = intervensjonen viste ingen tendens eller signifikant effekt, oransj = intervensjonen ga kun en tendens til effekt, men resultatet var ikke signifikant, gul = intervensjonen viste en signifikant effekt, men effekten var redusert i forhold til baseline, grønn = studien var signifikant effektiv i preservasjon av baseline-verdier, hvit = ikke vurdert

Tabell 3.4. Oppsummering av studier som diskuterer treningsintervensjon som eneste mottiltak

Forfatter(e)	År	Målsetting	Metodologi	Populasjon	Resultater		
					Ortostatisk toleranse	Fysisk yteevne	Annet
Arbeille, P et. al	2008	Effekt av 30-40g ekstra proteiner per dag på leggvene størrelser	60d -6 ^o HDBR	24 friske kvinner			
Gao, Y et. al	2008	Effekt av radix astragali på ortostatisk intoleranse (OI)	14d med intervensjon eller placebo	10 friske normalvektige			
Arbeille, P et. al	2008	Effekt av ekstra protein diett på OI, hjerte masse, a. cerebri media flow og portal vene flow	60d -6 ^o HDBR	24 friske kvinner			
Schneider, SM et. al	2009	Effekt av aminosyre supplement mot fall i fysisk yteevne	60d -6 ^o HDBR	24 friske kvinner			
Solbiati, S et. al	2020	Effekt av daglig 741mg polyphenol, 168mg vitamin E, 80µg Selenium og 2.1g Omega-3	60d -6 ^o HDBR	20 friske menn			

Annet definerer resultater innenfor andre parametere enn OI og fysisk yteevne. Fargekoder: Rød = intervensjonen viste ingen tendens eller signifikant effekt, oransj = intervensjonen ga kun en tendens til effekt, men resultatet var ikke signifikant, gul = intervensjonen viste en signifikant effekt, men effekten var redusert i forhold til baseline, grønn = studien var signifikant effektiv i preservasjon av baseline-verdier, hvit = ikke vurdert

Tabell 3.5. Oppsummering av studier som diskuterer ernæringsintervensjon som mottiltak

Forfatter(e)	År	Målsetting	Metodologi	Populasjon	Resultater		
					Ortostatisk toleranse	Fysisk yteevne	Annet
Vernikos, J et. al	1994	Effekten av oral saltbelastning mot redusert plasma volum or ortostatisk intoleranse (OI)	7d -6 ^o HDBR. 2 grupper: en oral saltbelastning og Fludrocortison	11 friske menn			
Shibata, S et. al	2010	Effekt av Dextran infusjon + treningsintervensjon og Dextran infusjon alene på OI	18d -6 ^o HDBR. Randomisert intervensjon og non-intervensjon	18 menn og 3 kvinner	Dextran + trening	Dextran	
Hastings, JL et. al	2012	Effekt av treningsintervensjon + fludrocortison + peroral volum load på OI, fysisk yteevne og hjerte geometri	5 ukers -6 ^o HDBR.	27 friske voksne personer			

Annet definerer resultater innenfor andre parametere enn OI og fysisk yteevne. Fargekoder: Rød = intervensjonen viste ingen tendens eller signifikant effekt, oransj = intervensjonen ga kun en tendens til effekt, men resultatet var ikke signifikant, gul = intervensjonen viste en signifikant effekt, men effekten var redusert i forhold til baseline, grønn = studien var signifikant effektiv i preservasjon av baseline-verdier, hvit = ikke vurdert

Tabell 3.6. Oppsummering av studier som diskuterer væskebelastning som mottiltak

Forfatter(e)	År	Målsetting	Metodologi	Populasjon	Resultater		
					Ortostatisk toleranse	Fysisk yteevne	Annet
Vernikos, J et. al	1994	Effekten av Fludrocortison mot plasma volum og ortostatisk intoleranse (OI)	7d -6° HDBR. Oral saltload vs. Fludrocortison	11 friske menn			
Ramsdell, CD et. al	2001	Effekten av Midodrine på OI, samtidig målt endringer i puls og blodtrykk	16d -5° HDBR. Intervensjon 1 time før head-up tilt test	15 frivillige menn			
Roumy, J et. al	2001	Effekten av Cirkan på OI og kardiiovaskulære parametere. Puls og blodtrykk tatt ved OI-test.	5d -6° HDBR. Ingen kontrollgruppe, men crossover 1 mnd etter første gjennomføring.	6 friske frivillige			
Hastings, JL et. al	2012	Effekten av Fludrocortison + treningsintervensjon mot fysisk yteevne, OI og hjerte-geometri	5 uker -6° HDBR. Randomisert intervensjon og non-intervensjon	27 friske voksne			
Ploutz-Snyder, LL et. al	2018	Kan SPRINT-regime + lavdose testosteron redusere fall i fysisk yteevne	70d -6° HDBR. Fire grupper	34 frivillige		Lik forebyggende effekt uten testosteron	
Scott, JM et. al	2018	Vil trening + lavdose testosteron forebygge redusert fysisk yteevne, plasma volum og hjerte-biomarkører ved HDBR	70d -6° HDBR. Tre grupper	27 frivillige			Trening + testosteron var eneste som medførte preservert plasma volum.

Annet definerer resultater innenfor andre parametere enn OI og fysisk yteevne. Fargekoder: Rød = intervensjonen viste ingen tendens eller signifikant effekt, oransj = intervensjonen ga kun en tendens til effekt, men resultatet var ikke signifikant, gul = intervensjonen viste en signifikant effekt, men effekten var redusert i forhold til baseline, grønn = studien var signifikant effektiv i preservasjon av baseline-verdier, hvit = ikke vurdert

Tabell 3.7. Oppsummering av studier som diskuterer medikamenter som mottiltak.

Forfatter(e)	År	Målsetting	Metodologi	Populasjon	Resultater		
					Ortostatisk toleranse	Fysisk yteevne	Annet
Rehnberg, L et. al	2011	Sammenligne de fysiologiske effektene av hjerte-lungeredning i 1g og mikrogravitasjon gjennom fullkropps-suspensjon	Deltakere gjennomførte hjerte-lungeredning på CPR-dukke. Målinger av subjektiv anstrengelse, puls og kompresjonsdybde	21 mannlige deltakere			Høyere subjektiv anstrengelse og puls

Annet definerer resultater innenfor andre parametere enn OI og fysisk yteevne. Fargekoder: Rød = intervensjonen viste ingen tendens eller signifikant effekt, oransj = intervensjonen ga kun en tendens til effekt, men resultatet var ikke signifikant, gul = intervensjonen viste en signifikant effekt, men effekten var redusert i forhold til baseline, grønn = studien var signifikant effektiv i preservasjon av baseline-verdier, hvit = ikke vurdert

Tabell 3.8. Oppsummering av studien som diskuterte hjerte-lungeredning som intervensjon

Forfatter(e)	År	Målsetting	Metodologi	Populasjon	Resultater		
					Ortostatisk toleranse	Fysisk yteevne	Annet
Heraut, S et. al	1999	Effekt av lårmanşjetter på kjente kardiiovaskulære parametere relatert til kardiiovaskulær dekompenasjon	6 måneder MIR romflyvning	6 kosmonauter			
Arbeille, P et. al	1999	Evaluerer hjerte-kar endringer ved lårmanşjett bruk	7d -6° HDBR. Crossover studiedesign.	8 friske menn			Noe reduksjon i cerebral resistans og forebygging av slagvolum reduksjon
Millet, C et. al	2000	Effekt av lårmanşjetter på ortostatisk intoleranse (OI), hormoner& plasma volu	7d -6° HDBR. Crossover studiedesign.	8 friske menn			Reduksjon i plasma volum tap
Pavy-Le Traon, A et. al	2001	Vurdere kliniske effekter av lårmanşjetter	7d -6° HDBR. Crossover studiedesign.	8 friske menn			Reduksjon i hodepine og plasma volum tap
Custaud, M-A et. al	2008	Effekt av lårmanşjetter på forebygge OI og plasma volum tap	7d -6° HDBR. Crossover studiedesign 1 mnd etter.	8 friske menn			Mindre plasma volum tap, men individuell variasjon?
Hansen, AB et. al	2021	Effekt av 5 min resistive inspiratorisk pusting etterfulgt av 2 min lårmanşjetter på sentralvenøst og intrakranielt trykk	24 timer HDBR, deretter intervensjoner	4 menn			Lårmanşjetter ga ingen persisterende endring
Marshall-Goebbel, K et. al	2021	Effekt av lårmanşjetter mot kranialt væskeskift	Crossover studie. Flere intervensjoner over 3 uker.	5 menn, 5 kvinner			↓v. jugularis interna areal, intraokulært trykk og slagvolum

Annet definerer resultater innenfor andre parametere enn OI og fysisk yteevne. Fargekoder: Rød = intervensjonen viste ingen tendens eller signifikant effekt, oransj = intervensjonen ga kun en tendens til effekt, men resultatet var ikke signifikant, gul = intervensjonen viste en signifikant effekt, men effekten var redusert i forhold til baseline, grønn = studien var signifikant effektiv i preservasjon av baseline-verdier, hvit = ikke vurdert

Tabell 3.9. Oppsummering av studier som diskuterte lårmanşjetter som mottiltak

Forfatter(e)	År	Målsetting	Metodologi	Populasjon	Resultater		
					Ortostatisk toleranse	Fysisk yteevne	Annet
Wilson, TE et. al	2002	Kan hudoverflate-nedkjøling øke ortostatisk toleranse. Samtidig monitorere puls, blodtrykk, minuttvolum, slagvolum, middel arterielt blodtrykk (MAP), total perifer motstand og cerebral blodflow hastighet	Fire protokoller med temperaturforskjeller og testing	4 friske menn og 5 kvinner	Ikke signifikant fra normotermi, men signifikant fra varme omgivelser.		MAP og cerebral blodflow høyere ved intervensjon.
Keller, DM et. al	2011	Kan akutt hudoverflate nedkjøling redusere ortostatisk intoleranse	18d -6° HDBR. Intervensjon før test.	8 voksne			

Annet definerer resultater innenfor andre parametere enn OI og fysisk yteevne. Fargekoder: Rød = intervensjonen viste ingen tendens eller signifikant effekt, oransj = intervensjonen ga kun en tendens til effekt, men resultatet var ikke signifikant, gul = intervensjonen viste en signifikant effekt, men effekten var redusert i forhold til baseline, grønn = studien var signifikant effektiv i preservasjon av baseline-verdier, hvit = ikke vurdert

Tabell 3.10. Oppsummering av studier som diskuterte hudoverflate nedkjøling som mottiltak.

Forfatter(e)	År	Målsetting	Metodologi	Populasjon	Resultater		
					Ortostatisk toleranse	Fysisk yteevne	Annet
Coupe, M et. al	2011	Effekt av helkroppsvibrasjon + trening kan forebygge kardiovaskulær dekompensasjon	60d -6° ikke-streng HDBR. Randomisert intervensjon og non-intervensjon.	14 friske menn			Forebygget patologisk økning i symp index.
Hansen, AB et. al	2021	Effekt av 5 min resistive inspiratorisk pusting etterfulgt av 2 min lårmansjetter på sentralvenøst og intrakranielt trykk	24 timer HDBR, deretter intervensjoner	4 menn			Reduksjon i sentralvenøst og intrakranielt trykk

Annet definerer resultater innenfor andre parametere enn OI og fysisk yteevne. Fargekoder: Rød = intervensjonen viste ingen tendens eller signifikant effekt, oransj = intervensjonen ga kun en tendens til effekt, men resultatet var ikke signifikant, gul = intervensjonen viste en signifikant effekt, men effekten var redusert i forhold til baseline, grønn = studien var signifikant effektiv i preservasjon av baseline-verdier, hvit = ikke vurdert

Tabell 3.11. Oppsummering av studier som diskuterte andre intervensjoner andre som mottiltak.

8 Figurer

Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #	SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE				RESULTS			
Title	1	Identify the report as a scoping review		Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram	
ABSTRACT				Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations	
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives		Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see Item 12)	
INTRODUCTION				Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives	
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach		Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives		DISCUSSION			
METHODS				Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups	
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists, state if and where it can be accessed (e.g., a Web address), and if available, provide registration information, including the registration number		Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process	
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale		Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps	
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed		FUNDING			
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated		Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review	
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review		<p>‡ Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators</p> <p>§ List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made</p> <p>¶ If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate)</p> <p>‡ Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted</p>			
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators		<p>¶ A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with information sources (see first footnote)</p> <p>‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting</p> <p>§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document)</p>			
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made		<p>¶ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document)</p>			
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate)					
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted					

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467-473. doi: 10.7326/M18-0850

Figur 2.1. PRISMA-ScR sjekklisten.

Søkestrategi i MEDLINE (Ovid)

Alle søkeord innenfor hver boks ble kombinert med Boolean operatoren «OR». Alle MeSH-termer ble også søkt som fritekst, og søket ble utvidet med asterisk og nærhetssøk (adj3). Dersom andre entry termer ble benyttet som fritekstsøk er dette oppgitt i figuren i parentes. Alle fritekst søk ble filtrert for tittel, abstract og nøkkelord (ti,ab,kw). Dette er ikke inkludert i figuren for å redusere plass.

Exp Central Venous pressure	Exp Cardiac output, Low	Exp Cardiotoxicity + entry-term (cardiac toxicity)
Exp Cardiac volume	Exp Exercise tolerance	Exp Heart Valve Disease + entry-term (heart valvular disease)
Exp Capillary Permeability	Exp Ventricular function, left	Exp Pericardial effusion
Exp Body Water	Exp Plasma volume	Hemopericardium
Exp Baroreflex	Exp Cerebrovascular circulation + entry-term (brain blood flow, cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow)	Exp Pneumopericardium
Exp Pressoreceptors	Exp Aldosterone	Exp Post-cardiac arrest syndrome + entry-term (postresuscitation syndrome, postcardiac arrest syndrome)
Exp Ventricular Pressure + entry-term (RV pressure + LV pressure)	Exp Angiotensin II	Exp Postpericardiotomy syndrome + entry-term (postcommisurotomy syndrome)
Exp Arteriole	Exp Blood flow velocity	Exp Pulmonary heart disease + entry-term (cor pulmonale)
Exp Vascular Capacitance	Exp Cardiomyopathy, restrictive + entry-term (familial restrictive cardiomyopathy)	Exp Ventricular dysfunction
Exp Vasoconstriction	Exp Vascular Stiffness + entry term (arterial stiffness)	Exp Ventricular outflow obstruction
Exp Vasodilation	Exp Heart Aneurysm + entry-term (cardiac aneurysm)	Exp Aortitis
Exp Cerebral vein + entry-term (galen vein, sylvian vein, thalamostriate vein, terminal vein, basal vein, pial vein)	Exp Vena Cava, inferior	Exp Brain Ischemia + entry term (cerebral ischemia)
Exp Cranial Sinuses	Exp Hypotension + entry-term (vascular hypotension, low blood pressure)	Exp Carotid artery disease + entry-term (carotid artery disorder)
Exp Venules	Exp Syncope + entry-term (presyncope, syncopal episode, cardiogenic syncope, postural syncope)	Exp Stroke, Lacunar + entry-term (lacunar infarction)
Exp Arrhythmias, Cardiac + entry-term (cardiac dysrhythmia)	Exp Sympathetic tone	Exp Intracranial Hemorrhage + entry-term (brain hemorrhage, posterior fossa hemorrhage)
Exp Cardiac Conduction System Disease+ entry-term (cardiac conduction defect)	Vein diameter	Exp Vasospasm, intracranial + entry-term (intracranial vascular spasm, intracranial angiospasm)
Exp Hydrostatic pressure	Vein radius	Exp Thromboembolism
Exp Intraocular pressure + entry-term (ocular tension)	Exp Norepinephrine + entry-term (noradrenaline, levophed, arterenol, levonor)	Exp Hyperemia + entry-term (venous engorgement, venous congestion, passive hyperemia, reactive hyperemia)
Exp Pseudotumor cerebri + entry-term (idiopathic intracranial hypertension, benign intracranial hypertension)	Exp Renin + entry term (angiotensinogenase)	Exp Hypertension, Renal
kidney perfusion	Exp Cardiovascular deconditioning + entry-term (cardiac deconditioning)	Exp Post-exercise hypotension + entry-term (postexercise hypotension)
mean arterial pressure	Exp Fluid shifts	Exp Raynaud disease + entry-term (raynaud phenomenon)
Exp Capillaries + entry-term (sinusoidal bed, sinusoid, capillary bed)	Exp Hypotension, Orthostatic + entry-term (blurred vision, dizziness)	Exp Retinal vein occlusion + entry-term (retinal vein thrombosis, branch vein occlusion)
Exp Serum Albumin + entry-term (plasma albumin, oncotic pressure)	Exp Heart Arrest + entry-term (cardiac arrest, asystole, cardiopulmonary arrest)	
Exp Renin-angiotensin system	Exp Heart Failure, Systolic	
Exp Vascular resistance + entry-term (total peripheral resistance, peripheral resistance)	Diastolic heart failure	
blood redistribution	Hefpef	
fluid redistribution	Exp Coronary artery disease + entry-term (coronary arteriosclerosis)	
Exp Stroke volume + entry-term (ventricular end-systolic volume, ventricular end-diastolic volume, ventricular ejection fraction)	Exp Coronary Stenosis + entry-term (coronary artery stenosis)	
Exp Orthostatic intolerance + entry-term (dysautonomia)	Exp Coronary thrombosis	
Exp Cardiac output, High	Exp Coronary vasospasm	
Exp Cardiomegaly + entry-term (heart hypertrophy, cardiac hypertrophy)	Exp Myocardial infarction + entry-term (heart attack, myocardial infarct)	

AND

Exp Weightlessness + entry-term (microgravity, zero gravity)
Exp Space flight + entry-term (spaceflight, space travel, space exploration)
Exp Cosmic radiation + entry-term (hze particles)
Exp Background radiation + entry-term (natural radiation)
Exp Bed Rest + entry-term (bedrest)
Exp Head-down Tilt + entry-term (head down tilt, trendelenburg position)

AND

Exp Cardiac Rehabilitation + entry-term (cardiovascular rehabilitation, heart rehabilitation, heart rehab)
Exp Medical Countermeasures
Exp Weightlessness countermeasures

Figur 2.2. Litteratursøket. MeSH-termer brukt i illustrasjonen er fra søket i MEDLINE.

Oversatt til relevante emner i andre emneordssystem eller fritekst i andre databaser.

	Tittel	Database først registrert	Andre databaser med samme	Årsak til eksklusjon
1	Analysis of changes in cardiac circadian rhythms of RR and QT induced by a 60-day head-down bed rest with and without nutritional countermeasure	MEDLINE	EMBASE, EBSCO (CINAHL)	
2	Safety and efficacy of in-hospital cardiac rehabilitation following antiarrhythmic therapy for patients with electrical storm.	MEDLINE		1
3	Centrifugation as a countermeasure during bed rest and dry immersion: What has been learned?. [Review]	MEDLINE	EMBASE	10
4	Physical Training for Long-Duration Spaceflight.	MEDLINE	EMBASE	46
5	The First Decade of ISS Exercise: Lessons Learned on Expeditions 1-25.	MEDLINE	EMBASE	3467

Inklusjonskriterier	Nye eksklusjonskriterier	Eksklusjonsnivå	Farge
0: Publisert forskning	5: Studier hvor fulltekst ikke er tilgjengelig	Tittel	
1: Forskningens hovedfokus er innenfor et spesifikt område	6: Studiens fokus anses som irrelevant	Abstrakt, resultat, konklusjon	
2: Publikasjonens språk er Engelsk	7: Diskusjon rundt andre temaer	Full-tekst	
3: Effekten av et mottiltak eller retningslinjer	8: Mottiltak/rehabilitering	Inkludert	(hvit)
4: Predefinerte harde/myke endepunkter	9: Effekter på andre organer		
	10: Publikasjonen er en revidert utgave		

Figur 2.3. Illustrasjon av hvordan eksklusjonsårsaker til artikler avdekket ved litteratursøket ble listet opp

