

Samenvatting (Dutch summary)

Aanpassing van het evenwichtssysteem aan een ander zwaartekrachtsniveau: Consequenties voor ruimtelijke oriëntatie

De alomtegenwoordige zwaartekracht vormt een belangrijke referentie voor onze ruimtelijke oriëntatie (“Hoe beweeg ik en hoe ben ik georiënteerd; hoe val ik niet om?”). Pas bij blootstelling aan een ander zwaartekrachtsniveau, zoals bijvoorbeeld in de ruimte, beseffen we hoezeer we ‘aardse wezens’ zijn (Ockels 1988). Dit proefschrift gaat over het aanpassen aan zo’n ander zwaartekrachtsniveau en over de consequenties die dat heeft voor ruimtelijke oriëntatie.

Het evenwichtsorgaan speelt een belangrijke rol bij ruimtelijke oriëntatie en het waarnemen van de zwaartekracht. Of beter gezegd, bij het bepalen van de *valversnelling* ($g=9.81 \text{ m/s}^2$, ofwel 1G). Het evenwichtsorgaan zit in het binnenoor en bestaat uit de *halfcirkelvormige kanalen*, gevoelig voor rotatie, en de *otolieten*, gevoelig voor lineaire versnellingen. Dit kan de valversnelling zijn, maar ook de versnelling die we zelf genereren door te bewegen (inertie). Echter, voor een otoliet geldt net als voor iedere versnellingsmeter, dat hij zelf geen onderscheid kan maken tussen die twee soorten versnellingen (Einsteins gelijkheidsprincipe). Maar het maken een goede schatting van de grootte en richting van de valversnelling en van de versnelling als gevolg van bewegingen is wel noodzakelijk, bijvoorbeeld voor de controle van ons houdingsevenwicht. Gelukkig is ons brein wel in staat dit onderscheid te maken door, onder andere, gebruik te maken van informatie over rotatie

uit bijvoorbeeld de halfcirkelvormige kanalen. Zoals aannemelijk zal worden gemaakt in dit proefschrift, is het juist dit proces dat verstoord is in een andere zwaartekrachtsongeving.

Een sprekend voorbeeld van onze afhankelijkheid van de zwaartekracht is de bemande ruimtevaart. Aanpassing aan gewichtsloosheid gaat in 50-70% van de astronauten gepaard met symptomen van het *Space Adaptation Syndrome* (SAS): desoriëntatie, visuele illusies, bewegingsillusies en bewegingsziekte (d.w.z. misselijkheid). Deze symptomen worden vooral opgewekt door het maken van hoofdbewegingen. In twee tot drie dagen is het systeem aangepast en verdwijnen de symptomen, maar bij de terugkeer naar de aarde kunnen ze weer terugkomen (genaamd *Earth-sickness*). Ook hebben veel astronauten dan moeite met het bewaren van hun evenwicht.

Dat gewichtsloosheid geen strikte voorwaarde is voor het ontstaan van deze symptomen, is af te leiden uit het feit dat SAS ook wordt opgewekt door langdurige (in de orde van een uur of langer) blootstelling aan een hoger 'zwaartekrachtsniveau' in een personen-centrifuge. *Tijdens* het centrifugeren past het lichaam zich aan aan de nieuwe omstandigheden, zodat het *na* het centrifugeren niet meer optimaal kan functioneren onder normale 1G-omstandigheden. Ongeveer de helft van de proefpersonen heeft na langdurig centrifugeren last van dezelfde symptomen als SAS, inclusief de balansproblemen. We noemen dit *Sickness Induced by Centrifugation* (SIC). De symptomen van SIC worden – ook weer – opgewekt door hoofdbewegingen en kunnen enkele uren aanhouden.

De overeenkomsten tussen SIC en SAS suggereren dat er een algemeen principe is voor het aanpassen aan een ander zwaartekracht-niveau. Dit maakt langdurig centrifugeren tot een waardevol onderzoeksparadigma. In het verleden is er al veel onderzoek gedaan naar het mechanisme dat ten grondslag ligt aan SIC (en dus ook aan SAS). Hoewel dit veel waardevolle bevindingen heeft opgeleverd bleef het exacte mechanisme nog onduidelijk. In dit proefschrift wordt het paradigma van langdurig centrifugeren gebruikt om te onderzoeken of dit enerzijds leidt tot eenzelfde aanpassingsproces als aanpassing aan gewichtsloosheid en

anderzijds of langdurig centrifugeren onze schatting van de zwaartekracht beïnvloedt.

Hoofdstuk 2 gaat in op de relatie tussen SIC en SAS. Een goede indicator voor een algemeen adaptatie-principe is het feit dat gevoeligheid voor SIC en SAS gecorreleerd is: de astronauten die last hebben van SAS tijdens hun ruimtevlucht zijn ook degenen die last van SIC na centrifugeren. Dit is een belangrijke bevinding omdat gevoeligheid voor SAS *niet* samenhangt met gevoeligheid voor andere vormen van bewegingsziekte. In eerdere studies is de relatie tussen SIC- en SAS-gevoeligheid bepaald bij acht astronauten. In die studies werden symptomen van SIC opgewekt door het maken van hoofdbewegingen *na* langdurig centrifugeren (60 minuten op een niveau van drie keer de aardse valversnelling, 3G). De gevoeligheid voor SAS werd echter niet tijdens maar na de ruimtevlucht bepaald, op basis van herinnering ('welke symptomen heb ik ervaren tijdens mijn ruimtevlucht?'). In het kader van dit proefschrift is er een nieuwe studie uitgevoerd, bij vier astronauten, waarin een zelfde hoofdbewegings-protocol werd gebruikt om SAS-gevoeligheid te bepalen tijdens de vlucht en SIC gevoeligheid na langdurig centrifugeren. Dit geeft een meer gedetailleerde vergelijking van SIC en SAS. De resultaten bevestigen dat de astronauten die last hadden van SAS ook last hadden van SIC en vice versa. Hoewel de hoofdbewegingen tijdens de ruimtevlucht tot meer bewegingsziekte leidden, onderscheidde de SIC-gevoelige astronauten zich van de anderen door een hogere misselijkheidsscore en een andere manier van bewegen (meer robot-achtig). Dit geeft aan dat de overgang van 1G naar gewichtsloosheid dezelfde symptomen opwekt als de overgang van 3G naar 1G en dat het inderdaad waarschijnlijk is dat eenzelfde mechanisme hieraan ten grondslag ligt.

Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van het belangrijkste werk dat eerder gedaan is over de effecten van langdurig centrifugeren, aangevuld met enkele nieuwe resultaten. Deze studies onderstrepen de rol van de

zwaartekracht en het evenwichtssysteem in SIC. De schatting van de zwaartekracht speelt een belangrijke rol in het ontstaan van bewegingsziekte en is dus ook belangrijk in het ontstaan van SIC. Inderdaad is gevonden dat, na centrifugeren, alleen die hoofdbewegingen misselijkmakend zijn die de stand van het hoofd ten opzichte van de zwaartekracht veranderen (hoofdkanteling). De mate van bewegingsziekte is verder afhankelijk van het aantal hoofdbewegingen en van de hoofdbewegingssnelheid. Verder staan veel proefpersonen minder stabiel na centrifugeren, wat mogelijk duidt op een verkeerde inschatting van de zwaartekracht ten opzichte van het lichaam. Echter, proefpersonen zijn na centrifugeren nog goed in staat de richting van de zwaartekracht aan te geven tijdens (statische) lichaamskanteling. Daarentegen zijn er wel effecten gevonden van langdurig centrifugeren op verschillende oogbewegingen die gestuurd worden door het evenwichtssysteem. Dit gaf aanleiding om het effect op oogbewegingen nader te onderzoeken, wat beschreven wordt in Hoofdstuk 5 en 6.

Hoofdstuk 4 gaat in op de centrifuge-stimulus die nodig is om het aanpassingsproces op gang te brengen. Er werd gekeken naar de invloed van G-belasting en duur van centrifugeren op het ontstaan van SIC. Twaalf proefpersonen (geen astronauten) ondergingen vier verschillende centrifuge-condities, te weten 45 en 90 minuten op een niveau van 2G en 3G. Voor en enige malen na het centrifugeren voerden deze proefpersonen een hoofdbewegings-protocol uit om SIC op te wekken. Hun hoofdbewegingssnelheid werd daarbij geregistreerd. Omdat SIC-gevoelige proefpersonen de neiging hebben om hun hoofdbewegingen langzamer uit te voeren in een poging misselijkheid te reduceren, werden de misselijkheidscores gecorrigeerd voor hoofdbewegingssnelheid. Hierdoor konden de effecten van de vier centrifuge-condities beter vergeleken worden. Op deze manier werd een groot verschil gevonden in de misselijkheidscores van de proefpersonen die gevoelig waren voor SIC en van degenen die ongevoelig waren voor SIC. In de eerste groep had zowel de G-lading als de duur een significant effect op de

misselijkheidsscores, waarbij de hoogste scores werden gemeten na een belasting van 90 minuten op 3G. Deze effecten werden gemodelleerd door een exponentiële functie met een tijdsconstante van ongeveer 1 uur, wat een indicatie geeft voor de minimale duur van centrifugeren om SIC op te wekken. Dit is niet alleen waardevolle informatie voor verder onderzoek naar SIC, maar is ook relevant voor het ontwikkelen van centrifuge protocollen ten behoeve van ‘kunstmatige zwaartekracht’ tijdens een ruimtereis. Centrifugeren wordt dan vaak gebruikt als maatregel tegen de achteruitgang van de fysieke gezondheid van de astronaut (bijv. verlies van bot- en spiermassa), maar ook moet voorkomen worden dat dit ongewenste bij-effecten heeft, zoals misselijkheid. De resultaten van deze studie laten zien dat wanneer de duur van centrifugeren beperkt blijft, het optreden van bewegingsziekte na centrifugeren kan worden voorkomen.

Om meer inzicht te krijgen in het onderliggende mechanisme van SIC wordt in Hoofdstuk 5 een studie beschreven die kijkt naar het effect van zwaartekracht op de positie van de ogen in het hoofd. Wanneer het hoofd stilgehouden wordt, wordt de drie-dimensionale oogpositie beschreven door de Wet van Listing. Deze wet zegt dat de hoeveelheid oogtorsie (rotatiestand van het oog om de as door de pupil) afhangt van de kijkrichting. De relatie tussen oogtorsie en kijkrichting wordt weergegeven door het zogenaamde *Listing's Vlak*. De oriëntatie van dit vlak in het hoofd richt zich naar de zwaartekracht tijdens voor- of achteroverkanteling van het hoofd. Dit betekent dat het oog *als het ware* een aard-vaste positie wil innemen, ongeacht de stand van het hoofd in de ruimte. In dezelfde 12 proefpersonen is zowel voor als na langdurig centrifugeren de oriëntatie van dit Listing's Vlak bepaald, in verschillende standen van het hoofd. De effecten die gevonden werden duiden op een *verminderde invloed van de zwaartekracht* op de stand van het oog in het hoofd na het centrifugeren.

Een tweede experiment over oogbewegingen wordt beschreven in Hoofdstuk 6 en gaat over het spatiële gedrag van het oog tijdens visuele stimulatie (optokinetische nystagmus). Als iemand het hoofd zijwaarts kantelt en in die positie kijkt naar een strepenpatroon dat beweegt van het linker- naar het rechteroor, volgt het oog niet alleen de strepen, maar heeft het ook de neiging om in het aard-horizontale vlak bewegen. De uiteindelijke oogbeweging ligt hier ergens tussen in. Dit betekent dat de as waarom het oog draait zich gedeeltelijk richt naar de zwaartekracht. Deze oogbeweging is ook gemeten in de 12 proefpersonen en er werd gevonden dat dit effect – het richten van de oogbeweging naar de zwaartekracht – verminderd is na langdurig centrifugeren. Dit is interessant omdat het neurale netwerk dat verantwoordelijk is voor dit gedrag (het zogenaamde *velocity storage* mechanisme) betrokken is bij het integreren van zintuigelijke signalen over rotatie en lineaire versnelling. Zoals eerder gezegd is deze interactie ook belangrijk voor het goed schatten van de zwaartekracht, vooral tijdens dynamische hoofdkanteling (d.w.z. rotatie rond een niet-verticale as). Interessant genoeg zijn dat nou juist ook de bewegingen die SIC opwekken! De gevonden vermindering van het spatiële gedrag van het oog kan dus duiden op een verminderd vermogen om rotatie-informatie met informatie over lineaire versnelling te integreren. Dit kan, op zijn beurt, weer bijdragen aan de verstoorde ruimtelijke oriëntatie die optreedt na centrifugeren en vormt zo een goede indicatie voor een mogelijke oorzaak hiervan.

Hoofdstuk 7 gaat in op de vraag waardoor iemands gevoeligheid voor SIC bepaald wordt. Immers, niet iedereen ervaart de symptomen van SIC na centrifugeren. Eerder is gesuggereerd dat een verschil in de werking van de linker en rechter otoliet bijdraagt aan SAS-gevoeligheid in astronauten. Dit zou dus ook moeten gelden voor SIC. Het was destijds echter niet goed mogelijk om deze zogenaamde *otoliet-asymmetrie hypothese* verder te onderzoeken omdat er geen technieken bestonden om slechts één van beide otolieten te stimuleren. Met de komst van een nieuwe test,

unilateraal centrifugeren, is het wel mogelijk om eenzijdige otoliet-functie te meten. Met behulp van deze test is gekeken of er een relatie bestaat tussen otoliet-asymmetrie en SIC-gevoeligheid. Hiervoor is bij 15 proefpersonen van wie SIC-gevoeligheid al eerder was bepaald de eenzijdige otoliet functie gemeten, alsmede de functie van de halfcirkelvormige kanalen (kortweg: kanalen). De personen die SIC-gevoelig waren bleken een grotere otoliet-asymmetrie te hebben, en ook een grotere gevoeligheid van zowel het otoliet- als kanaalsysteem. De proefpersonen konden niet geclassificeerd worden als SIC-gevoelig of niet-gevoelig op basis van otoliet-asymmetrie alleen, maar wel op basis van een combinatie van verschillende otoliet- en kanaal parameters. Dit laat zien dat het *hele* evenwichtsorgaan betrokken is bij SIC en dat het bij het ontstaan van SIC vermoedelijk gaat om de – complexe – interacties tussen de verschillende delen.

De resultaten van de bovengenoemde experimenten hebben bijgedragen aan het begrijpen van de effecten van langdurig centrifugeren en laten zien dat er een relatie is tussen SIC en SAS. Dat SIC en SAS eenzelfde vorm van bewegingsziekte representeren, en SAS dus op aarde nagebootst kan worden, maakt langdurig centrifugeren tot een waardevol paradigma. Niet alleen voor wetenschappelijke, maar zeker ook voor toegepaste doeleinden. Zo kan het toegepast worden als middel om astronauten te trainen om te gaan met de overgangen in zwaartekrachtsniveau die plaatsvinden tijdens een ruimtevlucht. Een andere belangrijke toepassing vormt het testen van medicatie tegen deze vormen van bewegingsziekte. Dergelijke studies kunnen bijdragen aan een verhoogde veiligheid tijdens bemande ruimtereizen waar bewegingsziekte en ruimtelijke (des)oriëntatie nog steeds een reëel probleem vormen.