

SAMENVATTING

NEUROMUSCULAIRE ADAPTATIES TIJDENS LANGDURIGE BEDRUST

Gewichtloosheid tijdens bemande ruimtevluchten elimineert vrijwel alle mechanische belasting op het menselijk lichaam. De fysieke inactiviteit die hiermee gepaard gaat brengt een cascade van veranderingen op gang in het lichaam. Nagenoeg alle fysiologische systemen worden daardoor beïnvloed. Vanuit medisch en operationeel oogpunt zijn de voornaamste redenen tot zorg het ontstaan van spierzwakte (verlies in kracht, vermogen en uithoudingsvermogen) in de beenspieren - vooral in de knie-extensoren - en de demineralisatie van gewichtdragende botstructuren. Het is duidelijk dat deze functionele achteruitgang mogelijk kunnen worden beperkt door gerichte fysieke training.

Dit proefschrift behandelt studies naar de neuromusculaire adaptaties in de m. quadriceps femoris als gevolg van de door bedrust opgelegde inactiviteit, waarbij bedrust geldt als een model voor bemande ruimtevaart. Daarbij werd het karakter en de voortgang van de veranderingen, maar ook het beschermende effect van fysieke training bekeken. In de Berlijnse bedrust studie werd gebruik gemaakt van gecombineerde weerstands- en vibratietraining, waarbij krachttrainingsoefeningen werden uitgevoerd tegen een platform dat mechanische trillingen - vibraties - opwekte.

We wilden veranderingen tijdens - vooral ook in het begin van - de bedrust observeren. Daarom zijn, naast experimenten voor en na de bedrust, ook tijdens de acht weken bedrust op zeven dagen - met een toenemend tijdinterval - experimenten uitgevoerd. Het vaststellen van het tijdpad waarin veranderingen plaatsvinden in het spier-zenuwstelsel (neuromusculaire systeem) vroeg om een experimentele methode die geschikt is voor functionele metingen tijdens bedrust. In het bijzonder betrof dit de ontwikkeling van een liggende ergometer die ons in staat stelde om *tijdens* bedrust specifieke neuromusculaire eigenschappen van de kniestrekkers te kwantificeren onder isometrische testcondities. Om de neurale aansturing van de spier te kunnen onderscheiden van de meer intrinsieke spierkarakteristieken, werd gebruik gemaakt van zowel vrijwillige als van elektrisch gestimuleerde spiercontracties. Vrijwillige aansturing van de m. quadriceps femoris werd op twee verschillende manieren onderzocht. In Hoofdstuk 2 gebruikten we een procedure waarbij de spier elektrisch wordt gestimuleerd tijdens het maximaal aanspannen om de capaciteit van de spier te achterhalen die niet (meer) door vrijwillige aansturing gerekruteerd kan worden. In de Hoofdstukken 3, 4 en 5 werd de aansturing van de spier door het zenuwstelsel gemeten aan de hand van het bepalen van de elektrofysiologische reacties van de spier tijdens vrijwillige aansturing. Een geavanceerde methode, 'high density' oppervlakte elektromyografie (HD-sEMG), werd daarbij gebruikt.

In Hoofdstuk 2 wordt een studie beschreven die tot doel had om het tijdpad van veranderingen in grootte, vrijwillige activatie en maximale vrijwillige kracht van de m. quadriceps femoris tijdens isometrische knie-extensie in kaart te brengen. In de inactieve controlegroep verminderde de anatomische dwarsdoorsnede van de spier en de maximale vrijwillige knie-extensie kracht lineair

gedurende bedrust, beide met ongeveer 15%. In tegenstelling tot voorgaand onderzoek, waarin werd gevonden dat de achteruitgang in vrijwillige spierkracht vaak groter is dan het verlies in spiermassa of dwarsdoorsnede, waren zowel de grootte als ook het tijdpad van de veranderingen in dwarsdoorsnede en kracht dus vergelijkbaar. Door gebruik te maken van elektrische stimulatie en de twitch-interpolatie techniek kon deze bevinding verklaard worden. De capaciteit waarmee de spier vrijwillig maximaal geactiveerd kon worden bleef namelijk gehandhaafd. Echter, voor het linker been dat enkel getest werd voor en na bedrust, was het verschil tussen het verlies in maximale kracht en dat in dwarsdoorsnede bijna een factor twee. Uit deze observaties concludeerden wij dat de herhaalde functionele spiermetingen gedurende bedrust een beschermend effect hadden op de integriteit van vrijwillige aansturing van het, tijdens de bedrust geteste, been. Hoewel dit een onbedoeld effect betrof, verschaffen deze gegevens waardevolle informatie. Er wordt mee aangetoond dat de deconditionering van het neurale systeem, zelfs tijdens langdurige bedrust, tegengegaan kan worden zonder daar rigoureus voor te trainen. Wel bemoeilijkte de onveranderde neurale integriteit van het gemeten been van de controle proefpersonen de interpretatie van de resultaten van de proefpersonen die wel training hadden ondergaan. Hoewel de gebruikte trainingsvorm een substantiële bijdrage leverde tot het beperken van atrofie van de m. quadriceps femoris, is het mogelijk dat de afwezigheid van neurale deconditionering deels een gevolg is van het herhaaldelijk fysiek testen van ook deze proefpersonen gedurende bedrust.

In Hoofdstuk 3 werd gebruik gemaakt van een alternatieve benadering om neurale en spierfysiologische veranderingen te achterhalen. Daartoe werd de EMG activiteit van de m. vastus lateralis herhaaldelijk gemeten gedurende bedrust bij een reeks van isometrische contracties variërende in intensiteit van gering tot maximaal. De elektrofysiologische signalen werden geanalyseerd voor amplitude en mediane frequentie van het EMG signaal en de snelheid waarmee de actiepotentialen worden voortgeleid over het spiervezelmembraan. Deze variabelen werden vervolgens gerelateerd aan isometrische spierkracht om EMG-kracht relaties te bepalen. Zodoende werd een indicatie verkregen van de spieractivatie tijdens oplopend krachtniveau. De manier waarop de spier wordt geactiveerd van lage tot hoge isometrische krachten bleek ongevoelig voor het effect van bedrust. Geen van de relatieve relaties tussen oppervlakte EMG en spierkracht veranderde. Dit impliceert dat de strategie van het centrale zenuwstelsel voor krachtopbouw niet was veranderd als gevolg van bedrust. Bovendien bleef ook de amplitude van het EMG signaal tijdens maximale inspanning onveranderd in de controlegroep. Dit impliceert dat ook de capaciteit van het centrale zenuwstelsel om de m. quadriceps femoris maximaal aan te kunnen sturen onveranderd bleef. Dat komt overeen met de bevindingen zoals gepresenteerd in Hoofdstuk 2. De mediane frequentie en de snelheid van voortgeleiding van actiepotentialen over het spiervezelmembraan veranderden wel sterk in de controlegroep. Dit kan vooral worden geïnterpreteerd als een reflectie van de atrofie van de spiervezels in de deze proefpersonen (Hoofdstuk 2). De groep die deelnam aan de training toonde zonder uitzondering een substantiële (ongeveer 30%) en vrij plotselinge (na 10 dagen bedrust) verhoging in de amplitude van het EMG, bij onveranderde maximale kracht. Deze bevinding contrasteert niet alleen met die van de controlegroep, maar verschilt ook van de resultaten beschreven in Hoofdstuk 2. We speculeren dat de toegenomen spieractiviteit resulteerde uit een toegenomen vuurfrequentie van motorische eenheden als een gevolg van het trainingsregime. De discrepantie tussen de

bevindingen van Hoofdstuk 2 en die van Hoofdstuk 3 zou kunnen worden verklaard wanneer het EMG gevoeliger is voor specifieke modulaties in aansturing dan de eerder gebruikte twitch-interpolatie techniek. Uit de onveranderde maximale vrijwillige kracht voor deze groep blijkt dat deze centrale aanpassing tijdens isometrische contracties geen functioneel voordeel heeft.

Het doel van de studie gepresenteerd in Hoofdstuk 4 was om het effect van de 56 dagen bedrust op de vermoeibaarheid van de m. quadriceps femoris te onderzoeken. Deze experimenten zijn alleen voor en direct na de bedrust uitgevoerd. De resultaten laten zien dat de relatieve vermoeibaarheid van de spier toeneemt voor de inactieve controlegroep. De maximale kracht gedurende vijf minuten van vrijwillige herhaalde submaximale isometrische knie-extensies nam sneller af ná bedrust dan vóór bedrust. In overeenstemming met deze toegenomen vermoeibaarheid vonden we een snellere afname in mediane frequentie van het EMG signaal en ook in de gemiddelde voortgeleidingssnelheid van actiepotentialen na bedrust. Dit suggereerde dat de toegenomen vermoeibaarheid voornamelijk perifere oorzaken heeft. Zogenaamde “near-infrared spectroscopy” (NIRS) metingen gaven aan dat bovenstaande waarschijnlijk een consequentie is van een sterk gereduceerde bloedtoevoer en daarmee een beperking in zuurstofvoorziening gedurende inspanning na bedrust. Bij de getrainde groep trad geen toegenomen, maar zelfs een verminderde spiervermoeibaarheid op. De toegenomen verandering in EMG variabelen bij de controlegroep waren dan ook afwezig bij deze groep. Training gedurende bedrust beperkte ook de achteruitgang in bloedvoorziening. Het laatste kan gerelateerd zijn aan het - ook in deze bedruststudie aangetoonde - beschermende effect van de training op structurele en functionele veranderingen in het vasculaire systeem.

Naast het vermogen om eenmalig kortdurende (sub)maximale (stabiele) krachten (Hoofdstukken 2 en 3) en langdurig herhaalde sub maximale krachten (Hoofdstuk 4) te kunnen leveren, is er een andere belangrijke functionaliteit van een spier gemeten, namelijk de snelheid waarmee spierkracht kan worden gegenereerd aan het begin van een krachtige vrijwillige contractie. In Hoofdstuk 5 staat beschreven hoe wij ook de contractiele eigenschappen van de m. quadriceps femoris herhaaldelijk hebben gemeten gedurende bedrust met behulp van zowel vrijwillige alsook elektrisch gestimuleerde contracties. Duidelijk werd dat de m. quadriceps femoris van de inactieve controle groep de intrinsieke eigenschappen kreeg van een snellere spier. Fysieke training gedurende bedrust bleek effectief om deze veranderingen tegen te gaan. Onverwacht was dat de capaciteit om snel vrijwillig een maximale kracht op te bouwen behouden bleef en dat deze capaciteit niet beïnvloed werd door de dagelijkse training. Deze onveranderde functionaliteit, wordt, zoals ook in Hoofdstukken 2 en 3, geassocieerd met een afwezigheid van de achteruitgang van de capaciteit vanuit het centrale zenuwstelsel, gemeten met behulp van EMG. We concluderen dat de veranderingen in mechanische eigenschappen gedurende elektrisch gestimuleerde contracties te gering waren om een (meetbaar) effect te hebben op vrijwillige spierfunctionaliteit. Dit is waarschijnlijk mede een gevolg van een substantiële inter-, maar ook intra-individuele variabiliteit in de uitvoer van de snelle vrijwillige contracties. Echter, we konden opnieuw niet uitsluiten dat het herhaaldelijk fysiek testen van de proefpersonen gedurende bedrust voldoende was geweest om adequate aansturing te handhaven. Dat zou dus zelfs kunnen gelden voor het uitvoeren van een taak die aanzienlijk meer neurale input vergt dan een krachtstabiele contractie.

Tot slot bevat Hoofdstuk 6 een algemene discussie van de resultaten in dit proefschrift, hun relatie met supplementaire en eerdere bevindingen en hun praktisch nut voor zowel bemande ruimtevaart als voor fysiek inactieve individuen op aarde. De resultaten hebben bijgedragen aan een verbetering van het inzicht in onderliggende mechanismen en het tijdpad waarin zij bijdragen aan de verschillende manifestaties van spierzwakte na langdurige inactiviteit. Zo vonden we een lineaire afname in knie-extensie kracht en de toegenomen relatieve vermoeibaarheid van de m. quadriceps femoris. Deze adaptaties waren voornamelijk het resultaat van een vrijwel lineaire afname van de dwarsdoorsnede van deze spier en een sterk gereduceerde spierdoorbloeding als gevolg van strikte bedrust. De veranderingen in intrinsieke eigenschappen van de m. quadriceps femoris in de richting van een snellere spier evolueerden ook lineair in de tijd. Een onverwachte bevinding was dat de gebruikte longitudinale studie opzet, waarbij herhaaldelijk functionele metingen werden verricht gedurende bedrust, het deconditioneren van het neurale systeem volledig leek tegen te gaan. Gecombineerde weerstands- en vibratietraining gedurende bedrust bleek een effectieve zwaartekrachtonafhankelijke tegenmaatregel. De meeste adaptieve veranderingen die optraden als gevolg van strikte bedrust werden effectief door de dagelijkse training bestreden, dan wel substantieel verminderd.