

Aus dem Institut für vegetative Anatomie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Auswirkungen von Bettruhe, Muskeltraining und
Rekonditionierung auf die biomechanischen und
viskoelastischen Eigenschaften menschlicher Muskeln, Sehnen
und Faszien

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Britt Schoenrock

aus Troisdorf

Datum der Promotion: 03. Dezember 2021

Vorwort

In dieser Monografie werden Daten der RSL Studie, die im DLR, Köln 2015/2016 durchgeführt wurde, präsentiert.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Schoenrock B, Zander V, Dern S, Limper U, Mulder E, Veraksits A, Viir R, Kramer A, Stokes MJ, Salanova M, Peipsi A, Blottner D. Bed Rest, Exercise Countermeasure and Reconditioning Effects on the Human Resting Muscle Tone System. *Frontiers of Physiology*, 2018.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Vorwort | 2 |
| Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 6 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 8 |
| Kurzzusammenfassung | 9 |
| Abstract | 11 |
| 1. Einleitung..... | 13 |
| 1.1. Menschliche Bewegung auf der Erde und im All | 13 |
| 1.2. Das muskuloskeletale System im Überblick..... | 15 |
| 1.2.1. Anatomische Grundlagen..... | 15 |
| 1.2.2. Biomechanische Grundlagen | 19 |
| 1.3. Simulationsstudien zur Mikrogravitation | 22 |
| 1.4. Bisherige Ergebnisse | 23 |
| 1.4.1. Makroskopische Veränderungen..... | 23 |
| 1.4.2. Mikroskopische Veränderungen..... | 24 |
| 1.4.3. Molekulare Veränderungen | 24 |
| 1.4.4. Biomechanische Veränderungen | 26 |
| 1.5. Countermeasures und ihre Effektivität | 27 |
| 1.5.1. Körperliches Training | 27 |
| 1.5.2. Elektrische Stimulation..... | 28 |
| 1.5.3. Medikamentöse Therapie..... | 29 |
| 1.5.4. Ernährung | 29 |
| 1.5.5. Vibration..... | 29 |
| 1.6. Fragestellung..... | 29 |
| 2. Methodik | 31 |
| 2.1. Studienaufbau | 31 |
| 2.1.1. Studiendesign | 31 |

| | |
|---|----|
| 2.1.2. Probandenaquirierung..... | 32 |
| 2.1.3. Studienablauf | 33 |
| 2.1.4. Trainingsgerät | 34 |
| 2.1.5. Trainingsablauf..... | 35 |
| 2.1.6. MyotonPRO Messungen | 37 |
| 2.2. MyotonPRO..... | 37 |
| 2.2.1. Gerätebeschreibung..... | 37 |
| 2.3. Muskelbiopsie..... | 42 |
| 2.4. Immunhistochemie | 42 |
| 2.5. Statistische Analyse | 44 |
| 3. Ergebnisse..... | 45 |
| 3.1. MyotonPRO - Messungen | 45 |
| 3.1.1. Schultermuskulatur (M. Trapezius und M. Deltoideus)..... | 45 |
| 3.1.2. Rückenmuskulatur (M. Multifidus und M. Erector Spinae) | 48 |
| 3.1.3. Beinmuskulatur (M. Rectus femoris, M. Soleus, M. Gastrocnemius, M. Tibialis anterior)..... | 51 |
| 3.1.4. Sehnen (Patellasehne, Achillessehne)..... | 57 |
| 3.1.5. Plantar Faszie | 60 |
| 3.2. Immunhistochemische Auswertung..... | 62 |
| 3.2.1. Kollagen I C-Terminus | 62 |
| 3.2.2. Kollagen I N-Terminus | 64 |
| 3.2.3. Matrix-Metallo-Protease 9 | 66 |
| 3.3. Korrelationsanalyse | 68 |
| 4. Diskussion | 70 |
| 4.1. Studienergebnisse..... | 70 |
| 4.2. Veränderungen des Muskelruhetonus (HRMT) | 71 |
| 4.3. Bettruheeffekt | 74 |

| | |
|---|----|
| 4.4. Trainingseffekt..... | 76 |
| 4.5. Rekonditionierungseffekt..... | 78 |
| 5. Schlussfolgerung | 79 |
| 6. Studienlimitationen | 79 |
| 7. Quellenverzeichnis | 81 |
| 8. Eidesstaatliche Erklärung | 86 |
| 9. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen | 87 |
| 10. Lebenslauf | 88 |
| 11. Danksagung | 89 |

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| Abbildungsnummer | Titel | Seite |
|------------------|--|-------|
| 1 | Muskelstruktur | 16 |
| 2 | Arten des Muskeltonus | 21 |
| 3 | Kelvin-Körper | 22 |
| 4 | Maxwell-Körper | 22 |
| 5 | Signalwege bei verschiedenen Arten der muskulären Nichtnutzung | 25 |
| 6 | :envihab Aufbau | 31 |
| 7 | Studiendesign | 32 |
| 8 | Studiendesign mit MyotonPRO-Messungen | 34 |
| 9 | Sledge Jump System (SJS) | 34 |
| 10 | Zeichnung des Sledge Jump System, longitudinaler Schnitt | 35 |
| 11 | Messprotokoll RSL Studie | 37 |
| 12 | MyotonPRO-Gerät | 37 |
| 13 | Querschnitt Muskel mit schematischer Darstellung MyotonPRO Messung | 39 |
| 14 | Zusammenhang MyotonPRO Parameter | 40 |
| 15 | Grafiken MP1/2 M. Trapezius | 46 |
| 16 | Grafiken Verlauf MP 1/ 2 M. Trapezius | 46 |
| 17 | Grafiken MP3/4 M. Deltoideus | 47 |
| 18 | Grafiken Verlauf MP3/4 M. Deltoideus | 47 |
| 19 | Grafiken MP13/14 M. Multifidus | 48 |
| 20 | Grafiken Verlauf MP13/14 M. Multifidus | 49 |
| 21 | Grafiken MP 11/ 12 M. Erector Spinae | 50 |
| 22 | Grafiken Verlauf MP11/12 M. Erector Spinae | 50 |
| 23 | Grafiken MP5/6 M. Rectus Femoris | 51 |
| 24 | Grafiken Verlauf MP5/6 M. Rectus Femoris | 52 |
| 25 | Grafiken MP 17/18 M. Soleus | 53 |
| 26 | Grafiken Verlauf MP 17/18 M. Soleus | 53 |
| 27 | Grafiken MP 15/16 M. Gastrocnemius | 54 |

| | | |
|----|---|----|
| 28 | Grafiken Verlauf MP 15/16 M. Gastrocnemius | 55 |
| 29 | Grafiken MP 9/10 M. Tibialis Anterior | 56 |
| 30 | Grafiken Verlauf MP 9/10 M. Tibialis Anterior | 56 |
| 31 | Grafiken MP 7/8 Patella Ligament | 58 |
| 32 | Grafiken Verlauf MP 7/8 Patella Ligament | 58 |
| 33 | Grafiken MP 19/20 Achillessehne | 59 |
| 34 | Grafiken Verlauf MP 19/20 Achillessehne | 60 |
| 35 | Grafiken MP 21/22 Plantar Faszie | 61 |
| 36 | Grafiken Verlauf MP 21/22 Plantar Faszie | 61 |
| 37 | Kollagenimmunreaktion | 63 |
| 38 | Kollagenimmunreaktion | 65 |
| 39 | MMP9-Immunreaktion | 67 |

| Tabellennummer | Titel | Seite |
|----------------|---|-------|
| 1 | Trainingseinheiten der RSL Studie | 36 |
| 2 | Messparameter des MyotonPRO | 38 |
| 3 | Referenzwerte d. biomechanischen Parameter | 41 |
| 4 | Immunhistochemische Färbungen | 42 |
| 5 | Beispielbilder Kollagen I C-Terminus Immunreaktion CTR vs. JUMP | 63 |
| 6 | Beispielbilder Kollagen I N-Terminus Immunreaktion CTR vs. JUMP | 65 |
| 7 | Beispielbilder MMP9 Immunreaktion CTR vs. JUMP | 67 |
| 8 | Korrelationsanalyse nach Pearson | 69 |
| 9 | mögliche muskelspezifische Diagnostikparameter | 71 |
| 10 | Vergleich Volumenverlust (Belavy et al., 2009) und Tonusverlust (RSL Studie) | 75 |
| 11 | Zusammenfassung Ergebnisse | 77 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------------|--|
| ABL | Average base line |
| ACE | Angiotensin Converting Enzym |
| BCAA | branched-chain Amino Acids |
| BDC | Base Data Collection |
| BMI | Body mass index |
| BR | bed rest (Betruhe) |
| CMJ | Countermovement jumps |
| CTR | Kontrollgruppe |
| DEXA | Dual energy X-ray Absorptiometry |
| DLR | Deutsches Luft- und Raumfahrtzentrum |
| EMG | Elektromyogramm |
| EMS | Elektromyostimulation |
| ESA | European space agency |
| EU | Europäische Union |
| G | Gravitationskonstante |
| HDT | head down tilt |
| HRMT | human resting muscle tone |
| Hz | Hertz |
| IGF | Insulin-like growth factor |
| IgG | Immunglobulin G |
| IL-15 | Interleukin 15 |
| ISS | International space station |
| JUMP | Interventionsgruppe |
| LBNP | lower body negative pressure |
| LRT | locomotion replacement training |
| LWS | Lendenwirbelsäule |
| M. | Musculus |
| MMP9 | Matrix-Metallo Protease 9 |
| MP | Messpunkt |
| Mrf4 | Myogenic regulatory factor 4 |
| Myf5 | Myogenic factor 5 |
| MyHC | Myosin Heavy Chain |
| MyoD | Myogenic Differentiatoin Factor |
| N | Newton |
| NaCl | Natriumchlorid |
| ROI | Region of Interest |
| RSL | Reactive jumps on a sledge jump system |
| RVE | resistance exercise mit Vibration |
| R+ | Recovery |
| SD | Standard deviation |
| SJS | sledge jump system |
| SOL | Musculus Soleus |
| TNFα | Tumor-Nekrose-Faktor alpha |
| TRIS | Tris(hydroxymethyl)aminomet han |
| ULLS | unilateral limb suspension |
| US | United States |
| VL | Musculus Vastus lateralis |
| VitD- | Vitamin D Rezeptor |
| Rez | |
| WBV | Whole body vibration |

Kurzzusammenfassung

Hintergrund Die komplexe Zusammenarbeit des Bewegungsapparates befähigt den Menschen sich auf der Erde zu bewegen. Bei allen Bewegungsabläufen arbeiten verschiedene Muskelgruppen gegen die Schwerkraft. Eine längere Nichtnutzung (*disuse*) der Muskulatur bewirkt einen Kraft- und Masseverlust. Um eine strukturelle und funktionale Stabilisierung im muskuloskeletalen System und damit eine aufrechte Positionierung des Menschen zu ermöglichen, erhalten die Muskeln einen konstanten Ruhetonus aufrecht. Dieser Mechanismus erfolgt unbewusst. Bisher ist wenig über den Muskelruhetonus (HRMT) und seine komplexe Rolle im Bewegungsablauf bekannt. Es wird vermutet, dass sich dieser bei *disuse* frühzeitig verändert und der Muskelstatus durch den Muskeltonus beeinflusst werden kann. Der HRMT und weitere biomechanischen Parameter viskoelastischer Strukturen ermöglichen neue Diagnostik- und Therapieansätze bei muskulärer Atrophie.

Ziele Das Ziel dieser Studie ist die nicht-invasive Messung und Beurteilung biomechanischer und viskoelastischer Parameter menschlicher Muskeln, Sehnen und Faszien im Rahmen von Langzeitimmobilisation, Muskeltraining und Rekonditionierung.

Methoden In der RSL Studie verbrachten 24 junge, gesunde männliche Probanden sechzig Tage bei 6° Kopf-Tief-Lage in Bettruhe. Die Probanden wurden in eine Kontrollgruppe (CTR) und in eine Trainingsgruppe (JUMP) unterteilt. Die Trainingsgruppe absolvierte Übungen (*reactive jumps*) in einem speziellen Sledge-Jump-System (SJS). Mit Hilfe des MyotonPRO wurden verschiedene biomechanische Parameter (*Tone* [Hz], *Stiffness* [N/m], *Elasticity* [log decr] und *Relaxation time* [ms]) von 11 Strukturen des Bewegungsapparates vor, während und nach der Bettruhe gemessen. Zur weiteren Strukturbeurteilung der Muskulatur wurden zu drei Zeitpunkten (pre, post, recovery) Muskelbiopsien des M. Soleus entnommen und mit Hilfe von immunhistochemischen Reaktionen das intramuskuläre Kollagenfasernetz beurteilt.

Ergebnisse Die größten Veränderungen der biomechanischen und viskoelastischen Parameter im Rahmen von Langzeitimmobilisation, Muskeltraining und Rekonditionierung wurden in der Ober- und Unterschenkelmuskulatur beobachtet. Während der Bettruhe nahmen *Tone* und *Stiffness* in beiden Gruppen ab. Das eigens für die RSL Studie konzipierte Training im SJS-System zeigte lediglich im M.

Gastrocnemius einen Trainingseffekt. In den Biopsien der Kontrollgruppe zeigte sich eine erhöhte Anti-Kollagen-I Immunoreaktion.

Schlussfolgerung Im Rahmen von Langzeitimmobilisation ist eine Abnahme des HRMT und der Verlust von Steifigkeit der Muskulatur, Sehnen und Faszien zu beobachten. In der Kontrollgruppe zeigt sich ein intermuskulär verdichtetes Kollagenfasernetz. Der HRMT ist ein geeigneter Diagnostikparameter, um den Muskelstatus nach längerem Nichtgebrauch (*disuse*) objektiv zu beurteilen.

(349 Wörter)

Abstract

Background The complex cooperation of the musculoskeletal system enables humans to move on earth. In all movements muscle groups work against gravity. A prolonged disuse of the muscle causes a loss of force and mass. In order to allow a structural and functional stabilization in the musculoskeletal system and thus an upright positioning of the human body, muscles maintain a constant resting tone. This mechanism occurs unconscious. Up to date little is known about resting muscle tone and its complex role in movement. It has been suggested that the human resting muscle tone (HRMT) may change early in case of disuse and that muscle fitness may be influenced by muscle tone. HRMT and other biomechanical parameters of viscoelastic structures enable new diagnostic and therapeutic approaches to muscular atrophy.

Objectives The aim of this study is the non-invasive measurement and assessment of biomechanical and viscoelastic parameters of human muscles, tendons and fascia in the context of long-term immobilization, muscle training and reconditioning.

Methods RSL study included 24 young, healthy, male subjects who remained in bed rest for 60 days in a 6° head-down position. Subjects were randomly divided into a control group (CTR) and a training group (JUMP). The training group performed reactive jumps in a unique sledge jump system (SJS). Using MyotonPRO biomechanical parameters (tone [Hz], stiffness [N/m], elasticity [log decr] and relaxation time [ms]) of 11 musculoskeletal structures were measured before, during and after bed rest. To further assess the structure of the muscles, biopsies of M. soleus were extracted at three points in time (pre, post, recovery) and intramuscular collagen fiber network was analyzed by means of immunohistochemical reactions.

Results The greatest changes in biomechanical and viscoelastic parameters in the context of long-term immobilization, muscle training and reconditioning were found in thigh and lower leg muscles. During bed rest, tone and stiffness decreased in both groups. The training in the SJS, designed especially for RSL study, only revealed a training effect in M. gastrocnemius. The biopsies of the control group showed an increased anti-collagen-I-immunoreaction.

Conclusion After long-term immobilization a decreased HRMT and loss of stiffness in muscles, tendons and fascia can be observed. In comparison the control group shows a

more compact collagen fiber net of intermuscular tissue than the training group. HRMT seems to be a suitable diagnostic parameter to objectively assess muscle status after prolonged disuse. (390 words)

1. Einleitung

Seit Beginn der bemannten Raumfahrt ist bekannt, dass der Aufenthalt in der Schwerelosigkeit des Weltraums drastische Effekte auf den menschlichen Körper hat¹. Neben dem Herz-Kreislauf-System sowie dem Nervensystem ist besonders der Bewegungsapparat von der Umstellung der äußeren Kräfte betroffen¹.

Bisherige Studien haben die Mechanismen der Veränderungen des Körpers dargelegt und versucht ein möglichst effizientes Training zur Prävention dieser Veränderungen zu entwickeln²⁻⁶. Zum jetzigen Zeitpunkt dauert der Aufenthalt eines Astronauten auf der *international space station* (ISS) bis zu sechs Monate⁷. Mit dem Fortschritt der Weltraumforschung und Plänen über Expeditionen zum Mars wären Astronauten für mehr als 3 Jahre der Schwerelosigkeit ausgesetzt⁷. Das heutige Verständnis und die bisher entwickelten Trainingsmethoden können die Astronauten nicht ausreichend vor den körperlichen Risiken unter Schwerelosigkeit schützen⁷.

Um Trainingsmethoden zu entwickeln und die Veränderungen des Körpers weiter zu untersuchen, werden auf der Erde Simulationsstudien durchgeführt, welche Effekte der Schwerelosigkeit nachahmen. Aufgrund des hohen Aufwands von Langzeitbetruhestudien gibt es bisher nur wenige Untersuchungen mit geringer Probandenzahl zu diesem Thema. In den Jahren 2015/2016 wurde die RSL Studie im Deutschen Luft- und Raumfahrtzentrum (DLR) in Köln durchgeführt. Ein Teil dieser Studie sind die hier präsentierten MyotonPRO Messungen, welche ein tieferes Verständnis über die Rolle des Muskelruhetonus (HRMT) bei Muskelverlust erbringen sollen. Zudem soll die Rolle von biomechanischen Strukturen untersucht werden, da diese einen neuen Ansatz zur Verbesserung von Trainingsmethoden bieten können.

Im Folgenden werden die anatomischen und biomechanischen Grundlagen des Bewegungsapparates erklärt und die bisherigen Forschungsergebnisse im Feld der Mikrogravitation dargelegt.

1.1. Menschliche Bewegung auf der Erde und im All

Der Bewegungsablauf des Menschen besteht aus der komplexen Zusammenarbeit von Muskeln, Nerven, Sehnen, Bindegewebe (Faszien) und Knochen¹. Auch ohne aktive Bewegung arbeitet der menschliche Körper permanent gegen die Schwerkraft, um eine

aufrechte Position beizubehalten. Dieser Vorgang geschieht unbewusst. Die irdische Schwerkraft beträgt 1G (G = Gravitationskonstante)⁸. Sie formt und stärkt die Muskeln und Knochen über einen lebenslangen Prozess der Adaptation¹. Die menschlichen Muskeln und Knochen besitzen durch Auf-, Ab- und Umbau eine Plastizität, die die Anpassung an unterschiedliche Umweltgegebenheiten und Trainingszustände möglich macht¹. Im Weltraum herrscht keine Schwerkraft (0G)⁸. Damit entfallen für den Menschen wichtige Reize und Eindrücke, die die Orientierung und Bewegung bestimmen. Mit der ersten bemannten Erdumrundung 1961 durch Yuri Alexeyevich Gagarin begann die Zeit der Menschen in der Schwerelosigkeit und die damit verbundenen Herausforderungen⁸.

Ohne Schwerkraft befindet sich der menschliche Körper in einer Art schwebenden Zustand¹. Der Versuch unter diesen Bedingungen zu laufen, ist vergleichbar mit Aqua-Jogging, wobei Wasser einen gewissen Widerstand bietet und somit eine Vorwärtsbewegung ermöglicht, was im Weltall nicht der Fall ist. Durch den fehlenden Reiz der Schwerkraft kommt es zu entlastungsbedingten Veränderungen des Körpers. Die Auswirkungen der Mikrogravitation sind nach heutigem Wissensstand temporär und reversibel¹. Mit der Rückkehr auf die Erde und der damit eintretenden Wirkung der Schwerkraft kommt es zu einer Readaptation¹. Die Veränderungen aufgrund der Anpassung an Schwerelosigkeit und Schwerkraft unterliegen einem fortwährenden wissenschaftlichen Diskurs. Das Verständnis über die mikrogravitationsbedingte Atrophie hilft nicht nur der kleinen Gruppe Astronauten, sondern kann zu Therapieansätzen in der Physiotherapie, Orthopädie, Neurorehabilitation und Geriatrie genutzt werden⁹.

Dennoch gibt es gewisse Hürden, die das Verständnis der Mechanismen der Muskelatrophie im All erschweren. Für die bisher erhobenen Daten müssen verschiedene Einflussfaktoren, wie z. B. eine unterschiedliche Flugdauer, Geschlechterunterschiede und die Varianz der unternommenen Gegenmaßnahmen bei ihrer Auswertung berücksichtigt werden⁹. Die Erhebung weiterer Daten im All wird durch eine geringe Anzahl an Astronauten zusätzlich erschwert⁹. Daher werden Simulationsstudien, wie die vorliegende Bettruhestudie, für die Erhebung von Daten größerer Probandengruppen genutzt.

1.2. Das muskuloskelettale System im Überblick

1.2.1. Anatomische Grundlagen

Die Stabilität des menschlichen Körpers basiert auf der Funktion und der Zusammenarbeit des muskuloskelettalen Systems. Dieses setzt sich aus Knochen, Gelenken, Muskulatur, Sehnen und Faszien zusammen, welche alle miteinander interagieren¹⁰. Sie stellen wichtige biodynamische Strukturen dar, die den Körper bewegen und stützen^{1,11}.

Der Bewegungsapparat besteht aus einem passiven und einem aktiven Anteil. Knochen, Bänder und Gelenke bilden hierbei den passiven Teil, wohingegen die Skelettmuskulatur zum aktiven Teil gezählt wird¹¹. Die Haltefunktion und die Stabilisierungsaufgaben werden von beiden Teilen übernommen¹¹. Dieser spezielle Aufbau des Bewegungsapparats ermöglicht dem Menschen den aufrechten Gang, wobei das muskuloskelettale System auf der Erde dauerhaft gegen die Schwerkraft arbeiten muss. Besonders dorsal gelegene Muskulatur und die Muskulatur der tragenden Gelenke (Knie und Hüfte) werden von der Schwerkraft belastet und sind essentiell für das aufrechte Stehen (*anti-gravity-muscles*)¹.

1.2.1.1. Muskulatur

Ein Skelettmuskel verbindet meistens zwei Knochen und ist über Sehnen mit ihnen verbunden¹⁰. Für eine kontrollierte Bewegung werden zwei Muskeln benötigt: Der Agonist (z.B. ein Armbeuger) und für die Auflösung der Bewegung der Antagonist (z.B. ein Armstrecker)¹⁰.

Der menschliche Skelettmuskel besteht aus mehreren funktionellen Einheiten (Abb. 1). Er wird in Muskelfaserbündel unterteilt, die sich aus mehreren Muskelfasern zusammensetzen. Eine Muskeinzelfaser besteht aus einem langen „Zellschlauch“ von ca. 10-15 cm Länge (je nach Lokalisation und Muskeltypus) und umfasst im Inneren mehrere Gruppen von abgrenzbaren Myofibrillenbündeln, welche sich aus mehreren einzelnen Myofibrillen formieren¹. Diese verlaufen parallel zur Muskellängsachse und werden durch Z-Scheiben in seriell hintereinander geschaltete Sarkomere eingeteilt, die die Mikrofilamente Aktin und Myosin des kontraktiven Apparates beinhalten¹. Ein Sarkomer besteht aus ca. 1000 dicken Filamenten (Myosin) und ca. 4000 dünnen Filamenten (Aktin)^{1,12}.

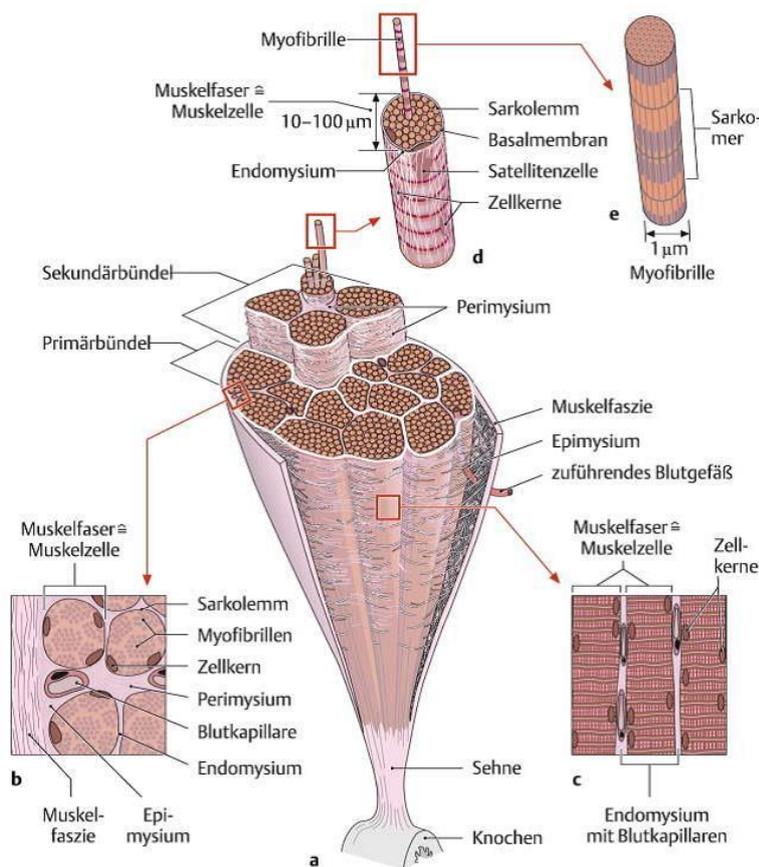


Abbildung 1: Muskelstruktur (aus Thieme Duale Reihe Anatomie)

Jede funktionelle Einheit des Muskels wird von bindegewebigen Zellstrukturen umhüllt. Eine Muskeinzelfaser wird von Sarkolemm umschlossen. Der Zusammenschluss von Muskeinzelfasern zu einer größeren Muskelfaser (Fleischfaser) erfolgt durch lockeres Bindegewebe (Endomysium), welches eine Verschiebung der Fasern bei der Kontraktion ermöglicht¹⁰. Durch kräftigeres Bindegewebe (Perimysium) werden die Muskelfasern zu sekundären Bündeln zusammengefasst.

Der gesamte Muskel wird von einer bindegewebigen Verschiebeschicht umhüllt (Epimysium), der eine Faszie aus strafferem Bindegewebe aufliegt. Die Bindegewebskammern geben dem Skelettmuskel Struktur und Eigenstabilität¹⁰. Diese spezifische Zusammensetzung des Skelettmuskels spielt bei der Muskelatrophie eine wichtige Rolle¹.

Die humanen Muskelfasern werden in verschiedene Sub-Typen unterteilt, die sich in ihrer Myosin-Schwereketten-Form (MyHC) strukturell und immunhistochemisch unterscheiden¹³. Typ-I Fasern haben einen oxidativen Energiestoffwechsel, eine langsame Kontraktionsgeschwindigkeit (*slow twitch*) und eine hohe Ermüdungsschwelle (*fatigue*)¹³. Sie sind primär in der Stützmuskulatur zu finden (z.B. M. Soleus)¹. Typ-IIA und -IIX Fasern haben einen oxidativ-glykolytischen Energiestoffwechsel, eine schnelle Kontraktionsgeschwindigkeit (*fast twitch*) und eine niedrige Ermüdungsschwelle^{13,14}. Die Typ-IIA Fasern produzieren 6-mal mehr Kraft und die Typ-IIX Fasern 20-mal mehr Kraft als die Typ-I Fasern¹⁵. Das individuelle Verteilungsmuster dieser Fasertypen in den Muskeln ist abhängig von der genetischen Voraussetzung, epigenetischen

Faktoren (z.B. Umwelteinflüsse, Ernährung etc.), dem Alter, der früheren und momentanen Lebensweise sowie der sportlichen Aktivität¹⁶.

Die Typ-IIx Fasern sind ein Mischtyp zwischen IIA und I, weswegen sie auch als Hybridfasern bezeichnet werden. Der Normanteil der Hybridfasern beträgt ca. 2-5 Prozent aller Muskelfasern¹⁴. Dieser Anteil kann bei intensivem Training oder längeren Trainingspausen kurzzeitig auf bis zu 5-10 Prozent im Muskel gesteigert werden¹. Solche strukturelle Veränderungen liegen im physiologischen Rahmen der Muskelplastizität, welche die Anpassungsfähigkeit des Muskels an die Erfordernisse im Alltag und an aktive Bewegungsmuster in Fitness und Sport beschreibt¹⁶.

Eine weitere wichtige Eigenschaft des menschlichen Muskels ist seine Faseranordnung. Man unterscheidet ungefiederte, parallelfaserige (z.B. gerade Bauchmuskulatur, M. Biceps brachii) und gefiederte Muskeln (z.B. Plantarflexoren)¹⁰. Letztere werden weiter in einfach, doppelt und komplex gefiederte Muskeln¹⁰ untergliedert. Zudem wird ein sog. Fiederungswinkel definiert, welcher den Winkel beschreibt in dem die Muskelfasern über den Sehnenansatz in das Periost einlaufen¹⁷. Dieser hat Einfluss auf die Hubhöhe (Verkürzungslänge) des Muskels, sowie die Kraftentwicklung. Großwinklige und doppelt gefiederte Muskeln (z.B. M. Soleus o. M. Deltoideus) können große Kräfte entwickeln und dienen vor allem der Haltearbeit und Stabilisierung. Im Gegensatz dazu sind parallelfaserige (z.B. M. Biceps brachii, Handmuskulatur) und kleinwinklige Muskeln Schnellkraftmuskeln und damit für schnelle und feine Bewegungen zuständig¹⁷.

Ein Muskel wirkt nicht nur auf die unmittelbar benachbarten Strukturen wie Gelenke und Bänder, sondern agiert innerhalb von Muskelketten¹². Bei einer offenen Kette wird ein Körperteil im freien Raum bewegt¹². Die offene Kette ist meistens mit dynamischen Prozessen, wie z. B. dem Hantieren mit Gegenständen oder der dynamischen Regulation des Gleichgewichtes verbunden¹. In der Schwerelosigkeit werden hauptsächlich offene Muskelketten genutzt¹. Bei der geschlossenen Kette berühren zwei oder mehrere Körperteile die Unterstützungsfläche¹². Die geschlossene Kette dient in der Regel stabilisierenden Bewegungs- und Haltungsprozessen, wie z. B. Haltungs- und Stützpositionen¹. Geschlossene Ketten dienen somit auch der biodynamischen Kontrolle und Abfederung gegen die Schwerkraft¹.

1.2.1.2. Knochen und Gelenke

Das wesentliche Merkmal der menschlichen Knochen ist ihr Leichtbau bei komplett erhaltener Stabilität¹¹. Hierbei wird mit einem Minimum an Materialaufwand ein

Maximum an Stabilität garantiert. Dies wird durch die Verwendung von Lamellenknochen und ihrer trajektorialen Bauweise realisiert, welche dem Knochen eine hohe Druck-, Zug- und Biegefestigkeit verleiht¹¹. Der Knochen reagiert auf Zugbelastung mit verstärkter Bildung von Knochenhartschubstanz (Substantia compacta)¹¹. Ähnlich der Muskulatur besitzt er eine Plastizität, die ihm die bedarfsgerechte Anpassung an verschiedene äußere Begebenheiten ermöglicht¹¹.

Der Skelettknochen wird von einer strumpfhautartigen Bindegewebshülle (Periost) überzogen, welche unter anderem als Ansatzstelle für Sehnen dient¹¹. An den Gelenken, welche die Verbindung zwischen zwei Knochen darstellen, geht das Periost in die Gelenkkapsel über, um dann am nächsten Knochen wieder als Periost fortzulaufen¹¹. Um ein Gelenk herum verlaufen häufig zahlreiche straff-elastische Bänder¹⁰. Der Zusammenschluss von Gelenkflächen erfolgt nicht ausschließlich durch Bänder, sondern aufgrund der Schwerkraft und gelenkübergreifenden Muskeln¹¹. Eine andauernde Ruhigstellung von Gelenken kann zu einer Veränderung und Versteifung der Bänder und Gelenkkapseln führen, mit der Folge von Bewegungseinschränkungen¹¹.

1.2.1.3. Faszien

Eine weitere wichtige Komponente des Bewegungsapparates sind die Faszien¹⁰. Nachdem diese in der Grundlagenforschung lange Zeit wenig Beachtung erfahren haben und ihre Rolle im menschlichen Körper weitgehend unbekannt war, wird ihnen zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt. Dennoch gibt es weder eine einheitliche Definition für Faszien, noch ist ihre Funktion abschließend geklärt.

So definiert der *Fascia Research Congress* eine Faszie als Weichgewebe, welches die Aufgabe der Kraftübertragung übernimmt. Allgemeiner formuliert das Lehrbuch *Gray's Anatomy* eine Faszie als eine Masse von Bindegewebe, welches mit dem Auge sichtbar ist. Das Internationale Anatomische Nomenklatur Komitee beschrieb bereits 1983 die Faszie als Flächen von Bindegewebe, die sich durch den Körper ziehen¹⁸.

Einige Autoren unterscheiden zwischen Einzel-, Gruppen- und oberflächlichen Körperfaszien¹¹, andere hingegen nur zwischen oberflächlichen Faszien, die Teil des subkutanen Gewebes sind, und tiefen Faszien, die Muskeln oder Muskelgruppen umgeben^{19,20}.

Funktionell dienen Faszien der Stabilität und Organisation des Bewegungsapparates¹¹. Außerdem scheinen sie eine wichtige Rolle bei der Kraftübertragung von Muskeln auf die Knochen und umliegendes Gewebe zu spielen²⁰⁻²².

1.2.2. Biomechanische Grundlagen

1.2.2.1. Muskularbeit und Kraftübertragung

Der Effekt einer Muskelkontraktion (Muskelkraft) muss auf den Knochen übertragen werden, damit eine Bewegung zustande kommt. Die sog. Enthese, jene Region in der eine Sehne, Kapsel oder Band den Knochen mit dem Muskel verbindet²³, ist ein wichtiger Bestandteil der Kraftübertragung. Die Kraftübertragung kann unterschiedlich auf proximale und distale Sehnen-Knochenübergänge wirken²⁴. Neben der myotendinösen Kraftübertragung erfolgt zudem auch eine myofasziale Kraftübertragung. Letztere wirkt über mehrere Wege: (a) Übertragung von Muskel auf extramuskuläres Gewebe, (b) direkte Übertragung zwischen intramuskulären Strukturen, (c) laterale Übertragung auf benachbarte endomysiale Tunnel und Muskelfasern²⁴. Eine myofasziale Kraftübertragung erfolgt sowohl zwischen Synergisten als auch Antagonisten²⁵. 10-30 Prozent der Gesamtmuskelkraft wird von Entesen und Faszien gestellt¹. Die Muskelkraft und maximale Kontraktionsgeschwindigkeit des Muskels basieren dabei nicht nur auf den kontraktile Muskelbestandteilen (Myosin und Aktin) oder der Aktivierungskraft, sondern hängen auch von den viskoelastischen Bestandteilen sowie der Muskelmasse ab²⁶.

Für eine Muskelkontraktion wird ein neuronaler Impuls benötigt. Mehrere Muskelfasern werden zu einer „motorischen Einheit“ zusammengefasst und von einem Motoneuron innerviert²⁷. Die Kraft eines Muskels lässt sich steigern, indem die Frequenz der Impulse [Hz] der Motoneurone ansteigt oder die Anzahl der feuernenden Motoneurone zunimmt²⁷. Der Vorgang dieser Steigerung der Motoneuronanzahl nennt sich Rekrutierung²⁷.

Die Muskularbeit kann auf drei Arten erfolgen: Bei Verkürzung der kontrahierenden Muskulatur spricht man von konzentrischer Arbeit, bei Verlängerung von exzentrischer Arbeit¹². Ein Wechsel von konzentrischer und exzentrischer Muskularbeit nennt sich *resistive exercise*¹. Die dritte Art der Muskularbeit ist die isometrische Kontraktion, bei der die Muskellänge unverändert bleibt¹². Anhand der Bewegung eines Klimmzuges lassen sich diese drei Arten gut veranschaulichen: Beim Hochziehen des Körpers an

die Klimmzugstange leistet der Bizeps konzentrische Arbeit. Um den Körper oben zu halten, muss der Bizeps weiterhin angespannt bleiben ohne sich in der Länge zu verändern, er leistet somit isometrische Arbeit. Beim kontrollierten Herunterlassen des Körpers verlängert sich der Bizeps aktiv und leistet exzentrische Arbeit¹.

Die elektrische Aktivität des Muskels bei Muskelarbeit kann durch die Elektromyografie (EMG) aufgezeichnet werden²⁸. Das dabei entstehende Elektromyogramm stellt verschiedene Muster der Muskelaktivität im Zeitverlauf dar. Mit zunehmender Stärke einer Muskelkontraktion nimmt die Dichte der Aktionspotenziale zu²⁸.

1.2.2.2. Muskelruhetonus (HRMT)

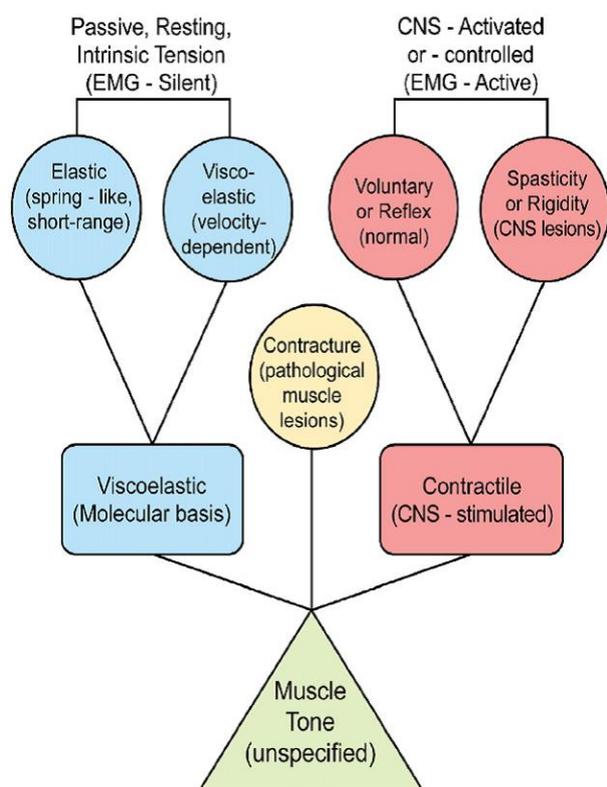


Abbildung 2: Arten des Muskeltonus (Simons, Mense 1998)

Muskeltonus bezeichnet die Eigenspannung der Muskulatur, welche durch die neuronale Innervation und die viskoelastischen Eigenschaften des Gewebes hervorgerufen wird²⁹. Man unterscheidet einen „aktiven Muskeltonus“ (*contractile*) von einem „passiven Muskeltonus“ (*viscoelastic*)^{29,30} (Abb. 2). Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen dem aktiven und passiven Muskeltonus ist die EMG-Aktivität³⁰.

Der „passive Muskeltonus“, auch Ruhetonus (HRMT= *human resting muscle tone*) genannt, wird nach bisherigem Verständnis durch die intrinsischen viskoelastischen Einheiten des Muskels aufrecht erhalten³⁰. Er ist definiert als der

Widerstand eines Muskels gestreckt zu werden²⁹. Der Ruhetonus ist die natürliche Antwort des Körpers auf die Schwerkraft, um die relaxierte Haltung aufrecht zu erhalten²⁹. Er hängt nicht von der neuronalen Innervation ab und weist daher keine positiven EMG-Signale auf (*EMG-silent*)³⁰. Der „aktive Muskeltonus“ ist die Bereitschaft der neuronalen Innervation, die den Muskel als Antwort auf einen Reiz kontrahieren lässt²⁹.

Der von dem MyotonPRO gemessene *Tone* gibt die *viscoelastic stiffness* wieder, welche anhand von der Resonanzfrequenz gemessen wird³⁰.

Die Steifigkeit ist definiert als die Eigenschaft eines Materials Widerstand gegen eine Verformung zu bilden^{31,32}. Im Falle der Muskulatur bedeutet das, dass die Steifigkeit des Muskels die Kontraktion verhindert. Die Steifigkeit hängt sowohl von den elastischen Muskelanteilen z.B. äußere Faszien, Kollagenfasernetze und innere molekulare Strukturen sowie von der Geometrie der Struktur ab. Die *elastic stiffness* wird vom MyotonPRO als *Stiffness* [N/m] ausgegeben und ist definiert als der Widerstand gegen eine langsam applizierte Kraft über Distanz³⁰. Zusammen bilden die Steifigkeit (*elastic stiffness*) und der Tonus (*viscoelastic stiffness*) Bewertungsparameter für den passiven Muskeltonus³⁰.

Elastizität hingegen beschreibt die Eigenschaft einer Materie nach einer Verformung reversibel in den Ausgangszustand zurückkehren zu können³². Bei dem Beispiel der Muskulatur wäre es der Vorgang nach einer Muskelkontraktion, bei dem der Muskel in den Ruhezustand zurückkehrt. Eine besondere Form der Elastizität ist die Viskoelastizität, welche durch ein teilweise elastisches und teilweise viskoses Verhalten geprägt wird. Dies bedeutet, dass die Verformung nicht komplett reversibel ist und der Verlust der mechanischen Energie in einer Amplitudenabnahme beschrieben wird. Es wird in *logarithmic decrement* [log decr] gemessen.

Es ergibt sich folgende Interpretation: Je kleiner der logarithmische Wert ist, desto weniger Energie musste aufgewandt werden, um den Ausgangszustand wieder herzustellen. Das Gewebe ist elastischer³³.

Physikalisch kann das elastische Verhalten durch eine Feder (Hooke-Element) und das viskose Verhalten durch einen Dämpfungszyylinder (Newton-Element) veranschaulicht werden. Eine Kombination der beiden modelliert das viskoelastische Verhalten.

Es gibt zwei Modelle: Der Kelvin-Körper (Abb. 3) beschreibt die Parallelschaltung von Feder und Dämpfungszyylinder, sodass die Verformung zeitabhängig und räumlich begrenzt stattfindet³⁴.

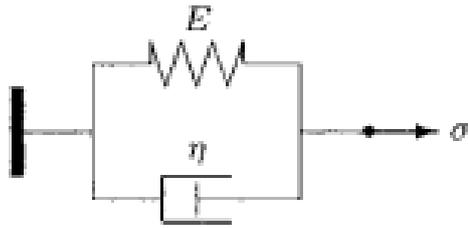


Abbildung 3: Kelvin-Körper: E =Feder; η =Dämpfungszyylinder; σ =mechanische Spannung (Quelle: Özkaya, 2018)

Der Maxwell-Körper (Abb. 4) beschreibt die Reihenschaltung von Feder und Dämpfungszyylinder, sodass eine zeitabhängige, unbegrenzte viskose Verformung stattfindet³⁴.

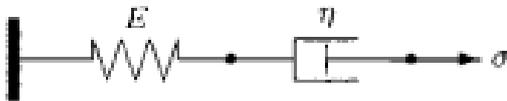


Abbildung 4: Maxwell-Körper: E =Feder; η =Dämpfungszyylinder; σ =mechanische Spannung (Quelle: Özkaya, 2018)

Das MyotonPRO misst die Viskosität (*damping*) und errechnet daraus die Elastizität des Gewebes.

Die Relaxationszeit [ms] beschreibt die Dauer, die eine Materie benötigt, um nach einer Verformung in den Ausgangszustand zurück zu kehren³¹. Hat ein Muskel eine hohe Elastizität, ist der Ausgangszustand schnell wieder erreicht. Die Relaxationszeit ist dementsprechend kurz.

1.3. Simulationsstudien zur Mikrogravitation

Schwerelosigkeit ist auf der Erde abgesehen von Parabelflügen, die eine etwa zwanzig sekundige Schwerelosigkeit möglich machen, kaum reproduzierbar. Dennoch können die verminderte Belastung des Körpers und die nach *space missions* beobachteten Effekte durch Immobilisationsstudien simuliert werden.

Tierexperimente z.B. Immobilisation bei Mäusen (*hind limb suspension*) zeigten erste Ergebnisse und Effekte der simulierten Schwerelosigkeit auf den lebenden Organismus¹. Dennoch können Tierexperimente nicht exakt auf den Menschen übertragen werden, da u.a. die Entlastungsatrophie bei Nagetieren schneller und stärker abläuft und die Experimente oft an juvenilen Tieren durchgeführt werden⁹. Die bei Nagern angewandten Simulationsmodelle der Gelenkimmobilisation (*ankle immobilization*), Beinentlastung (*hindlimb unloading*) und *spinal cord isolation* können

aus ethischen Gründen nur eingeschränkt für den Studiengebrauch an Menschen genutzt werden (z.B. Krückenstudien³⁵)³⁶.

Für Immobilisationsstudien am Menschen gibt es neben der *dry water immersion*, bei der das Körpergewicht zum großen Teil durch den Auftrieb des Wassers getragen wird, die einseitige Beinentlastung (ULLS=*unilateral limb suspension*) und die 6° Kopftieflage-Bettruhe⁹. Letztere wurde auch in der hier vorgestellten RSL Studie angewandt, da sie sich als die meist angewandte und anerkannte Methode etabliert hat^{9,37-41}. Betruhestudien werden in der Literatur in Kurzzeit- (> 7 Tage), Mittelzeit- (>21 Tage) und Langzeitstudien (>60, 90, 120 Tage) unterteilt, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen¹.

Die Kopftieflage dient dabei der Flüssigkeitsverschiebung in die obere Körperhälfte und einer weiteren Entlastung der unteren Körperhälfte, sowie der Nachahmung des in μG zu beobachtenden *fluid shift*^{1,41}.

Das Modell der Bettruhe hat Limitationen und kann nicht alle Folgen der Schwerelosigkeit nachstellen, da die Propriozeption, die autonome Dysregulationen, die Immunsuppression und der Stress durch physische und kognitive Aufgaben sowie die kosmische Strahlung nicht ohne Weiteres simuliert werden können¹.

1.4. Bisherige Ergebnisse

Nach aktueller Studienlage (Stand: 12/2018) ergaben sich bisher folgende Erkenntnisse über die Veränderungen des muskuloskelettalen Systems nach Aufenthalt in der Schwerelosigkeit oder nach entsprechenden Simulationsstudien:

1.4.1. Makroskopische Veränderungen

Der Muskel atrophiert, sprich der Muskelumfang verringert sich, was auf eine Verminderung der Muskelfaserdicke zurückgeht^{9,38,42}. Durch den verringerten Faserdurchmesser kommt es zu einer geringeren Kraftproduktion des Muskels und einer verringerten Ermüdungsresistenz, welche man von außen als Muskelschwäche wahrnimmt³⁸. Der Verlust der Muskelkraft übertrifft den Verlust der Muskelmasse, da sich die Muskelfaseranzahl nur gering vermindert, diese allerdings an Effizienz verlieren^{9,43}. Außerdem treten Veränderungen im neuromuskulären System auf, die die Muskelkraft zusätzlich beeinflussen⁴³. Eine weitere Hypothese zu der Erklärung der Diskrepanz zwischen Verlust von Muskelmasse und Muskelkraft ist neben der

Muskelfaserdenervierung ein Anstieg der intermuskulären Fetteinlagerung und Verdickung der extrazellulären Matrix⁴⁴.

Die verminderte Muskelkraft persistiert während der Wiederbelastungszeit (*recovery*), da es bei Belastung zu Mikroverletzungen der Muskulatur kommt, welche den Aufbau der Muskelkraft verzögern⁹.

Die einzelnen Muskelgruppen sind von dem Muskelmasseverlust unterschiedlich stark betroffen, da sie im Zustand mit Schwerkraft unterschiedliche Funktionen haben^{9,36,43}. So ist der M. Soleus als Haltungsmuskel bei Schwerelosigkeit stärker von Atrophie betroffen, als die Knieextensoren, die in der Muskelkette weiter proximal liegen und somit weniger Körpergewicht tragen^{9,43}. Eine Studie zeigte, dass Astronauten zwischen 10-20 Prozent der Armkraft verlieren und 20-30 Prozent ihrer Beinkraft⁴⁵. Bei Anti-Schwerkraftmuskeln wird im Durchschnitt eine Atrophierate von ca. 1-3 Prozent/ Woche HDT erwartet¹.

Der zeitliche Verlauf des Masse- und Kraftverlusts ist entgegen der Erwartungen nicht linear. Stattdessen kann man in den ersten zwei Wochen der Immobilisation einen rapiden Verlust der Muskelmasse und –kraft beobachten mit einer anschließenden geringeren Kontinuität^{15,36}.

1.4.2. Mikroskopische Veränderungen

Neben den makroskopischen Veränderungen wurde ein Faserwechsel von Typ-I-Fasern zu Typ-II Fasern und ein vermehrtes Auftreten von Hybridfasern nach Immobilisation und einem Aufenthalt in Schwerelosigkeit festgestellt⁴⁶⁻⁴⁸. Dieser Fasertypwechsel scheint im Zusammenhang mit einer Umstellung des mitochondrialen Energiehaushaltes zu stehen⁴⁹. Des Weiteren wurden ultrastrukturelle Veränderungen nachgewiesen. Neben unorganisierten Myofibrillen, irregulären Z-Scheiben und verminderter Dichte der dünnen Proteinfilamenten (Aktin und Myosin) wurde ein vermehrter intramuskulärer Fettanteil festgestellt^{9,50}.

1.4.3. Molekulare Veränderungen

Die makroskopischen wie mikroskopischen Veränderungen basieren auf molekularen Abläufen innerhalb der Muskelzellen. So hängt die Muskelmasse von dem Gleichgewicht zwischen Proteinsynthese und Proteinabbau ab, welcher intrazellulär über diverse Signalwege gesteuert wird⁵. Entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Synthese und Abbau, kommt es entweder zu einer Hypertrophie oder Atrophie⁵.

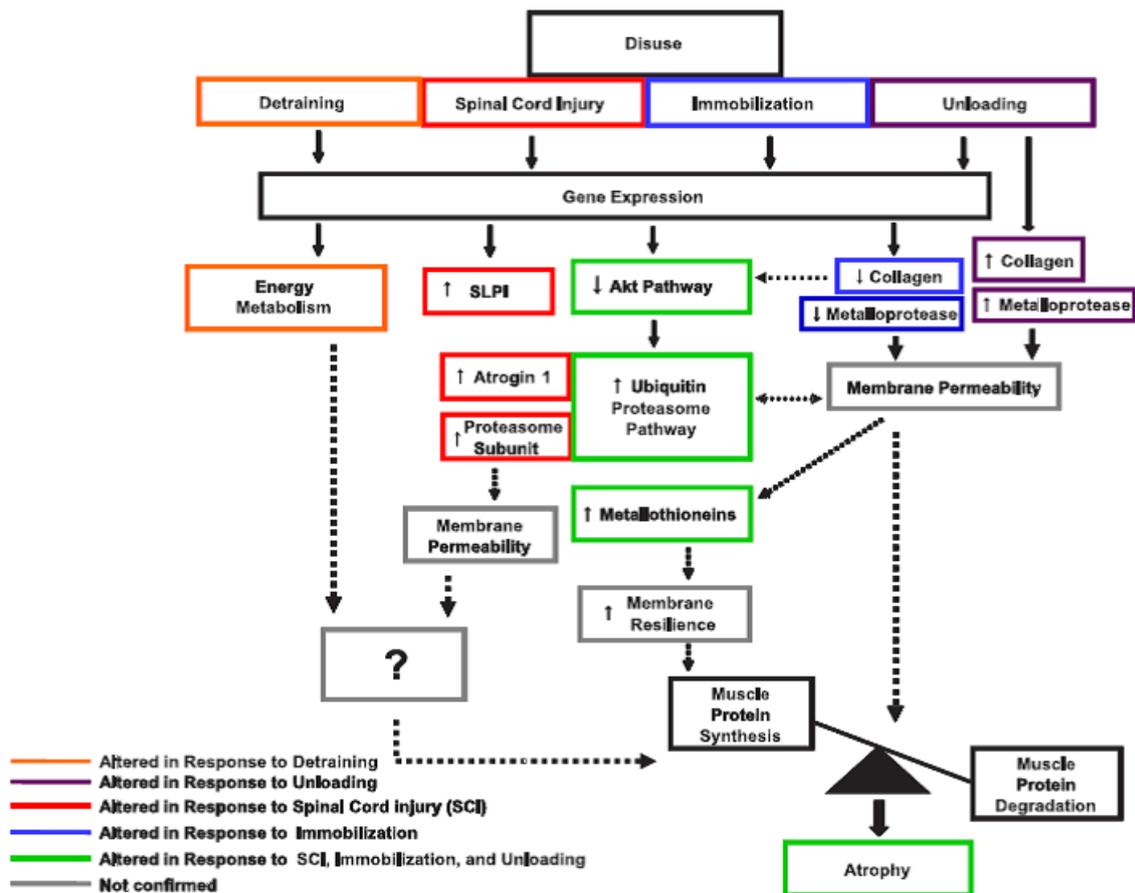


Abbildung 5: Signalwege bei verschiedenen Arten der muskulären Nichtnutzung (Urso et al., 2009)

Es wurden bisher verschiedene Signalwege, die für Muskelatrophie verantwortlich sind, identifiziert. In der Physiologie sind Signalwege und Regulatoren bekannt, die sich positiv auf das Muskelwachstum auswirken z.B. IGF, Calcineurin, Desmin, myf5, mrf4, MyoD, Myogenin, sowie Regulatoren, die den Muskelabbau beeinflussen z.B. TNF-alpha, Myostatin, Ubiquitin-Abbauweg⁵¹. Die Muskelmasse wird zusätzlich durch folgende Botenstoffe reguliert: ACE, Alpha-Aktin 3, Bradykinin, Ciliary neurotrophic factor, IL-15, IGF II, Myostatin, Vitamin D-Rezeptoren⁵¹. Es ist nicht vollends erforscht, welche Signalwege im Rahmen der Muskelatrophie vermehrt oder vermindert exprimiert werden. Einige Studien zeigen, dass die Aktivität von proteinabbauenden Systemen bei Bettruhe gleichbleibt^{5,37}, andere zeigen eine vermehrte Protein-Carboxylierung⁵². Eine weitere Studie besagt, dass Signalwege unterschiedlich stark exprimiert werden, abhängig davon, welche Art der Muskelinaktivität (*disuse*) stattfindet (Abb. 5⁵³).

Neben der Exprimierung von Signalwegen, die die Proteinhomöostase beeinflussen, spielt die Regulation des Calciumhaushalts bei der Muskelkontraktion eine wichtige Rolle. Intrazelluläres Calcium aktiviert unter anderem die endotheliale NO-Synthase

(eNOS), die im Gefäßendothel von Muskelzellen lokalisiert ist⁵⁴. Die NO-Synthese bildet NO, welches als weiterer Botenstoff fungiert und als Endprodukt eine Relaxation der Muskelzelle zur Folge hat⁵⁴. In einigen Studien wurden im atrophierten Muskel ein NO-Ungleichgewicht und eine verminderte antioxidative Stressreaktion festgestellt⁵². Demnach ist die Calciumhomöostase gestört.

1.4.4. Biomechanische Veränderungen

Es ist seit längerem bekannt, dass die biomechanischen und viskoelastischen Eigenschaften der Muskulatur und der Sehnen von Immobilisation betroffen sind^{55,56}.

Der HRMT, eine separate intrinsische Komponente, die einen energieeffizienten Muskeltonus generiert⁵⁷, wird in *viscoelastic stiffness (Tone)* und *elastic stiffness (Stiffness)* unterteilt³⁰.

Die Parameter *Tone* und *Stiffness* zeigten in Studien mit geriatrischen Patienten eine Zunahme⁵⁸ und im Parabelflug eine Abnahme⁵⁹ ihrer Werte. Dieser Unterschied verdeutlicht die Unterscheidung der verschiedenen Arten von *disuse*.

In Immobilisationsstudien konnte eine Abnahme von *Tone* und *Stiffness* in den Knieextensoren beobachtet werden⁶⁰. In Raumfahrtstudien zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse: Nach drei- bis sechsmonatigem Aufenthalt in der Schwerelosigkeit beschreibt Goubel et al. (1997) eine Verminderung der *Stiffness* in den Plantarflexoren⁵⁵. Lambertz et al. (2001) hingegen beobachtete eine Zunahme der musculotendinösen *Stiffness* und eine Verminderung der Gesamtgelenksteifigkeit der Plantarflexoren nach 90-180 Tagen im All⁶¹.

Es wurde einheitlich eine Verminderung der Sehnensteifigkeit am Beispiel der Achillessehne und der Patellasehne nach Bettruhe festgestellt^{9,38,62,63}.

Der viskoelastische Parameter *damping*, welcher die Elastizität einer Struktur widerspiegelt, zeigte sich in vorherigen Studien ebenfalls von Immobilisation beeinträchtigt. Erwachsene über 65 Jahre wiesen eine verminderte Elastizität auf⁵⁸. Nach drei Tagen *dry immersion* konnte im M. Rectus Femoris ebenfalls eine verminderte Elastizität gemessen werden⁶⁰. Schneider et al. (2015) hingegen beobachteten während des schwerelosen Zustands im Parabelflug eine Zunahme der Elastizität sowie der muskulären Relaxationszeit⁵⁹. Bereits 1984 beschrieben White et al. ebenfalls eine Zunahme der halben Relaxationszeit im M. Triceps surae nach Immobilisation⁶⁴.

Für eine umfassendere Datenlage zu Veränderungen der biomechanischen Parameter bei Immobilisation sollen die MyotonPRO Messungen der hier vorgestellten RSL Studie dienen.

1.5. Countermeasures und ihre Effektivität

Um den Veränderungen des Körpers in der Schwerelosigkeit vorzubeugen, wurden diverse Methoden der Muskelstärkung auf ihre Effektivität in Bettruhestudien getestet. Nach Erfolg in einer Simulationsstudie wurden einige Methoden bereits auf Weltraumstationen erprobt.

1.5.1. Körperliches Training

Eine Gegenmaßnahme ist das *resistance training*, eine Kombination aus konzentrischer und exzentrischer Muskelarbeit¹. In Immobilisationsstudien mit *resistance training* zeigt sich, dass die Muskelproteinsynthese sowie die dynamische Kraft beibehalten wird³⁸ und die Muskelatrophie unterbunden wird⁶⁵. Dabei wird vor allem die Atrophie des M. Quadrizeps femoris und des M. Trizeps surae verhindert³⁷. Vereinzelt exzentrisches oder konzentrisches Training weist kaum Effektivität im Erhalt der Muskelkraft und Verminderung der Steifigkeit von Sehnen (z.B. Achillessehne)⁶⁶ auf.

Die Kombination von *resistance exercise* mit Vibration (RVE) scheint eine effektive und zeitsparende Maßnahme zur Verhinderung von Muskelatrophie zu sein, da es zusätzlich zu den inneren Trainingsreizen äußere Wachstumsreize setzt und so die genetische Dysregulation und metabolischen Veränderungen aufzuhalten scheint^{67,68}. Allerdings zeigte sich in einer Studie bei 56-tägiger Bettruhe und RVE (Dauer 2x 6 min/Tag) nur ein Erhalt der Muskelmasse und –kraft in der Wadenmuskulatur, aber nicht in den Knieextensoren^{67,68}. Nach 17 Tagen Raumfahrt mit maximaler bilateraler Belastung durch isometrische, konzentrische und exzentrische Übungen zeigte sich nur eine geringe Kraftminderung in den Knieextensoren und der Glutealmuskulatur⁶⁹.

Eine weitere Gegenmaßnahme für Muskelatrophie ist das aerobe Training⁷⁰. Aerobes Training wird definiert als Ausdauertraining, bei dem sich die Sauerstoffaufnahme und der Sauerstoffverbrauch der Muskulatur die Waage halten. Es werden Kohlenhydrate und Fette zur Energiegewinnung in den Muskelzellen verbrannt. Demnach würde das aerobe Training vor allem die Typ-I Fasern vor Atrophie schützen¹⁵. Allerdings zeigt aerobes Training (z.B. Fahrradergometrie) keinen oder nur einen

Teilleffekt auf den Verlust der Muskelmasse oder den Verlust der Muskelkraft im Rahmen der Schwerelosigkeit, da die mechanische Belastung zu gering scheint^{38,70}.

Eine weitere Möglichkeit zum Erhalt der Muskelkraft und -masse ist die Generation einer artifiziellen Gravitation durch eine Zentrifuge (> 1G). In Tierversuchen mit Ratten wurden positive Effekte besonders auf den M. Soleus beobachtet³⁷. Am Menschen wurde bisher keine Auswirkungen auf die metabolischen Veränderungen von Knochen und Muskeln beobachtet^{9,71}.

Von einer russischen Forschungsgruppe wurde ein spezieller Raumanzug (*penguin-suit*) entwickelt, welcher über integrierte elastische Bänder die Gelenke und Muskeln besonders belastet^{38,72}. In einer Simulationsstudie zeigte sich keine Verminderung der Muskelmasse unter Nutzung des *penguin-suit* im Gegensatz zu der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis konnte auf einer Weltraumstation bisher nicht bestätigt werden³⁸.

Die Anwendung von *lower-body negative pressure* (LBNP), welche eine Gewichtsbelastung der unteren Extremitäten simuliert, zeigte bisher noch keine muskelerhaltende Effekte, da die Belastung zu gering ausfällt³⁸. Lee et al. (2014) vermuten, dass die Kombination aus LBNP und *resistance training* den gewünschten Effekt des Muskelerhalts erzielen könnte⁷³. Laut Belavy et al. (2008) sollte die Belastung >1,5-fach des eigenen Körpergewichts sein, damit eine Wirkung auf die Muskulatur sichtbar ist².

Eine weitere Trainingsmöglichkeit ist das *locomotion replacement training* (LRT), welches aus *heel raises*, *squatting*, *hopping* besteht⁷⁴. LRT zeigte sich im Hinblick auf den Erhalt der Muskelkraft nicht effektiv. Die Muskelgröße wiederum blieb erhalten⁷⁵.

1.5.2. Elektrische Stimulation

Neben dem körperlichen Training kann die transkutane Elektromyostimulation (EMS) genutzt werden. Bei der EMS wird über die auf der Haut aufgeklebten Elektroden der darunter liegende Muskel mit Stromstößen stimuliert, sodass es zu einer passiven Aktivierung des Muskels kommt. Diese Methode zeigte eine geringere Abnahme an Muskelkraft und -masse nach Immobilisation, allerdings stehen die unangenehmen sensomotorischen Empfindungen durch den Stromfluss diesem Erfolg entgegen³⁸.

1.5.3. Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie wurde bisher noch nicht an menschlichen Probanden angewandt. Tierstudien zeigten, dass Albuterol ein beta-2-Sympathomimetikum mit anaboler Wirkung den Effekt des *resistance training* zu verstärken scheint³⁸.

1.5.4. Ernährung

Nachdem der biomolekulare Prozess hinter dem Muskelabbau und Muskelschwund besser verstanden war, wurde versucht den atrophieassoziierten Veränderungen durch eine angepasste Ernährung entgegen zu wirken.

Im Tierversuch zeigte sich, dass die Supplementierung von Antioxidantien (z.B. Allopurinol) die Kapazität von unbelasteten Muskeln steigerte, die Muskelatrophie aber nicht verhinderte^{76,77}.

Eine erhöhte Proteinaufnahme (1,6 g Protein/kg KG/Tag) kann die Nitrogen-Balance und die Proteinsynthese verbessern. Dennoch konnten Lee et al. (2014) kein einheitlicher Erhalt der Muskelkraft oder -masse nachgewiesen werden⁷³. Paddon-Jones et al. (2004) beschreiben, dass die Supplementierung von essentiellen Aminosäuren und Kohlenhydraten den Verlust von Muskelmasse verhindern kann⁷⁸. Die Einnahme von *branched-chain amino acids* (BCAAs), welche die Proteinsynthese über den mTOR-Signalweg aktivieren, konnte in Simulationsstudien zusätzlich zu einem körperlichen Training eine vermehrte mTOR- und p70 S6 Kinase-Aktivität bewirken^{79,80}. BCAAs haben einen anabolen Effekt auf die Skelettmuskulatur⁸⁰.

1.5.5. Vibration

Bei der Ganzkörpervibration (*whole body vibration (WBV)*) wird der Muskel durch die Stimulation des Muskelspindelapparates aktiviert^{81,82}. Cochrane et al. (2009) und Roelants et al. (2006) zeigten, dass die Muskelaktivität durch eine Kombination von *resistance exercise* und Ganzkörpervibration gesteigert werden kann^{81,82}. In Simulationsstudien zeigte sich eine positive Wirkung auf die oberflächliche Rückenmuskulatur (M. Multifidus, M. Erector spinae)^{2,3,83}.

1.6. Fragestellung

Diese Arbeit soll (i) die Auswirkungen von Langzeitimmobilisation auf die menschliche Muskulatur vertiefend untersuchen, sowie (ii) die objektive Muskelstatusmessung durch MyotonPRO darstellen. Außerdem soll (iii) die Effektivität der Gegenmaßnahmen in der

RSL Studie in ihrer Art, Intensität und Dauer diskutiert werden. Abschließend soll die Frage beantwortet werden, (iii) welche Parameter zukünftig für welche Muskeln als diagnostisches Kriterium zur Erkennung von frühen Muskelveränderungen genutzt werden könnten.

2. Methodik

2.1. Studienaufbau

2.1.1. Studiendesign

Die *reactive jumps on a sledge jump system* Langzeitbetruhe-Studie (RSL Studie) fand in der neuen Forschungsanlage „:envihab“ des deutschen Luft- und Raumfahrtzentrums (DLR) in Köln statt, die auf Forschung zu der Gesundheit und physiologischen Leistungsfähigkeit des Menschen spezialisiert ist.

Das „:envihab“ besteht aus acht Modulen (Abb. 6), in denen Forschung zu Prävention- und Rehabilitation, Schlafverhalten und der menschlichen Psychologie betrieben werden. Die RSL Studie wurde in dem Modul 3 (Wohn- und Simulationsbereich) durchgeführt, welches aus 12 Probandenzimmern, einem Aufenthaltsraum, Großraum-

Badezimmern mit Duschlüge sowie normalen Badezimmern und einer Küche besteht.

Es wurden 24 Probanden für zwei Studienkampagnen (pro Kampagne n=12) akquiriert. Jede Kampagne umfasste 89 stationäre Untersuchungstage und fünf Nachfolgeuntersuchungen.

Die Studie begann mit einer 15-tägigen stationären Eingewöhnungsphase (BDC-15 bis BDC-1), in der die Probanden sich frei in der Anlage bewegen konnten und es keine Gruppeneinteilung gab. Darauf folgte eine 60-tägige Interventionsphase (HDT+1 bis HDT+60), in der die Probanden in eine Kontrollgruppe (CTR) und eine Interventionsgruppe (JUMP) à 6 Personen eingeteilt wurden. In einer anschließenden 15-tägigen Erholungsphase (R+1 bis R+15) durften die Probanden sich erneut frei in der

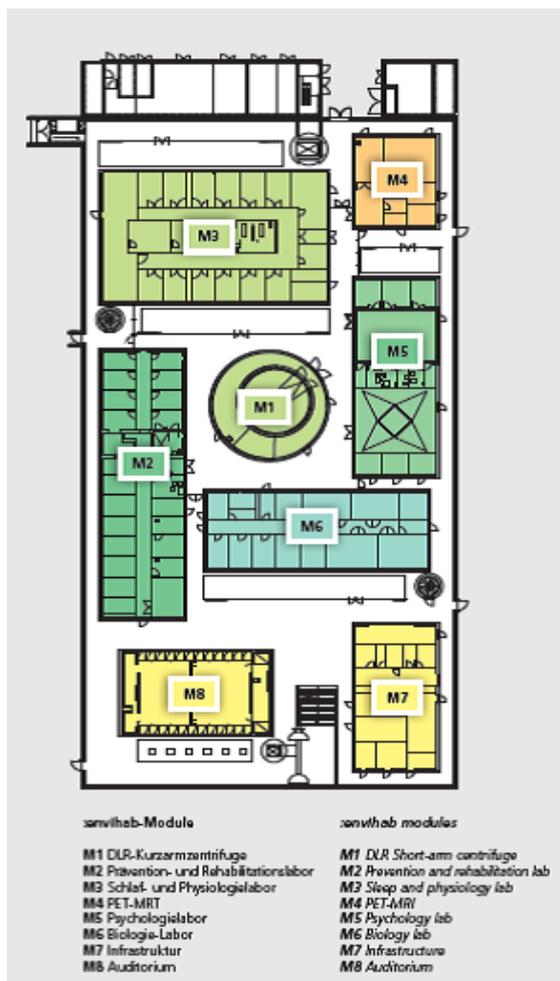


Abbildung 6: :envihab Aufbau (Quelle :envihab-Broschüre des DLR)

Anlage bewegen (Abb. 7). Es erfolgte eine ärztliche Nachsorge mit Physiotherapie (*reconditioning*) durch den Studienarzt und weiteres Studienpersonal in den darauffolgenden 6-12 Monaten.



Abbildung 7: Studiendesign (Quelle: Probandenaufklärung)

2.1.2. Probandenaquirierung

In die Studie wurden 24 männliche Probanden im Alter zwischen 20 und 45 Jahren eingeschlossen.

Weitere Einschlusskriterien waren ein BMI von 20-26 kg/ m², eine Körpergröße von 158-190 cm und ein Körpergewicht von 65-85 kg. Die Probanden durften keine Leistungssportler sein, mussten seit mindestens sechs Monaten Nichtraucher sein und durften keinen Vegetarismus oder Veganismus betreiben. Sie mussten körperlich und psychisch gesund sein und ein Knochenbruch musste länger als ein Jahr vor Studienbeginn verheilt sein.

Ausschlusskriterien waren Klaustrophobie, ausgeprägte orthostatische Intoleranz, vestibulär-bedingte Gleichgewichtsstörung, erhöhtes Thromboserisiko oder Blutungsneigung, eine Knochendichte von Femur und LWS (L1-4) < 2,0 SD t-Score mittels DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*), Osteosynthesematerialien aus magnetischen Metallen, Unverträglichkeit gegen Lokalanästhetika, strahlenbelastende Untersuchungen (> 3,8 mSv) während der letzten zehn Jahre, Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten drei Monate, Inhaftierung zum Zeitpunkt der Studie oder ein Eintrag in die EU und US Datenbank zur Terrorismusbekämpfung.

Von 494 Freiwilligen kamen 121 zu einer Informationsveranstaltung, davon wurden 60 medizinisch untersucht, aus denen 45 einem psychologischen Interview unterzogen wurden. Die verbleibenden 31 Freiwilligen wurden mittels DEXA-Scan getestet, sodass letztlich 24 Probanden in die RSL Studie eingeschlossen wurden. Aus gesundheitlichen Gründen, unabhängig von der Studie, musste ein Proband der Kontrollgruppe am Tag BDC-4 abbrechen.

2.1.3. Studienablauf

Die Probanden waren während der Studienlaufzeit in einem Einzelzimmer untergebracht, welches mit einem Fernseher, Telefon und Laptop mit Internetzugang ausgestattet war. Die Raumtemperatur wurde konstant zwischen 20-23 °C, die Luftfeuchtigkeit bei 30-50 Prozent gehalten.

Während der gesamten Studienzeit erhielten die Probanden eine standardisierte, adäquate und strikt kontrollierte Nährstoff- und Flüssigkeitszufuhr. Die Kalorienmenge wurde mittels einer Grundumsatzmessung berechnet und während der Bettruhe individuell an den Probanden angepasst. Neben einer Fettzufuhr von maximal 35 Prozent betrug die Eiweißmenge 1,2 g/kg Körpergewicht/Tag. Da im Schlaflabor keine Sonnenexposition möglich war, wurde Vitamin D3 1000 IU/Tag als Supplementform zugeführt. Die Kaliumzufuhr betrug 3,5-5 g/Tag und die Flüssigkeitszufuhr 50 ml/kg Körpergewicht/Tag. Außerdem hielten die Probanden einen konstanten Tag-Nacht-Rhythmus ein.

Vor Beginn der Studie gaben alle Teilnehmer, nachdem sie ausführlich aufgeklärt wurden, eine schriftliche Einverständniserklärung zu den experimentellen Messungen ab, die von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein in Düsseldorf und dem Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt worden war. Die 24 Probanden erhielten insgesamt je 15.000 € für die Teilnahme an der Studie inklusive der Nachuntersuchungen.

In den ersten 15 Tagen vor der Kopf-Tieflage erhielten alle Probanden eine Einführung in den Gebrauch des *sledge jump systems* (SJS), mit dem die Interventionsgruppe während der Bettruhezeit trainieren sollte. Es wurden 12 Eingewöhnungseinheiten à 10 Minuten bestehend aus 3x 20 Sprüngen absolviert. Am Morgen von dem Tag HDT+1 wurden die Probanden per Münzwurf in zwei Gruppen eingeteilt, in die Trainingsgruppe (JUMP, n=12, Alter 30±7 Jahre, Größe 181±7 cm und Gewicht 77±7 kg) oder in die Kontrollgruppe (CTR, n=11, Alter 28±6 Jahre, Größe 181±5 cm, Gewicht 76±8 kg). Ab 09:00 Uhr morgens am HDT+1 begann die Bettruhe, während der die Probanden in 6° Kopftieflage 24 h/Tag positioniert waren. Der Kopf durfte nicht mehr als 30° angehoben werden. Eine horizontale Lageänderung war erlaubt, sonstige statische oder dynamische Muskelkontraktionen untersagt. Die gesamte Körperpflege (Toilettennutzung, Waschen etc.) musste im Liegen vollzogen werden. In dem

Forschungsmodul waren rund um die Uhr ärztliche Fachkräfte und Pflegepersonal anwesend, die das Einhalten der Vorgaben kontrollierten und das körperliche Wohlbefinden der Probanden absicherten.

In der MyotonPRO-RSL Studie wurden bei 23 Probanden die biomechanischen Parameter Tonus, Steifigkeit, Elastizität und Relaxationszeit von Muskeln und Sehnen mithilfe des MyotonPRO-Geräts gemessen.

In der BDC-Phase wurden zwei Messungen mit MyotonPRO durchgeführt, damit die Probanden und die Operatoren sich an die Handhabung und den Ablauf gewöhnen konnten. Während der Bettruhephase wurden alle zehn Tage (HDT+1, HDT+10, HDT+20, HDT+29, HDT+39, HDT+49, HDT+59) Werte ermittelt. In der *recovery*-Phase erfolgten zwei Nachfolgemessungen (R+5, R+10) (Abb.8). Die Messungen waren nachmittags zwischen 14:00 Uhr und 16:00 Uhr für etwa eine Stunde pro Proband angesetzt. Da die Probanden versetzt in die Studie aufgenommen wurden, standen immer zwei Probandenmessungen pro Termin an.

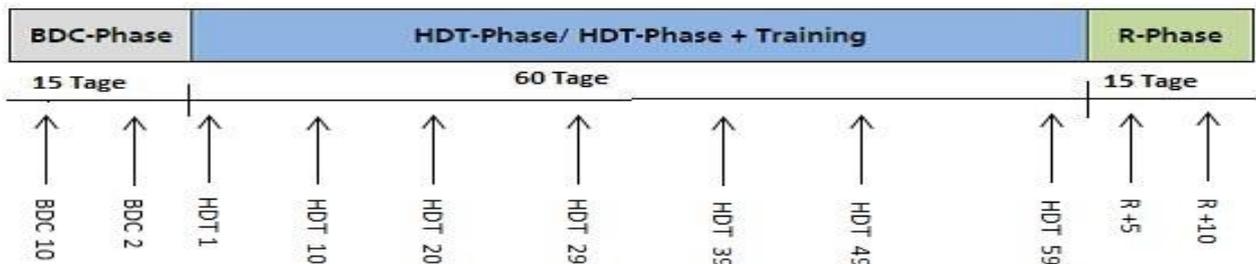
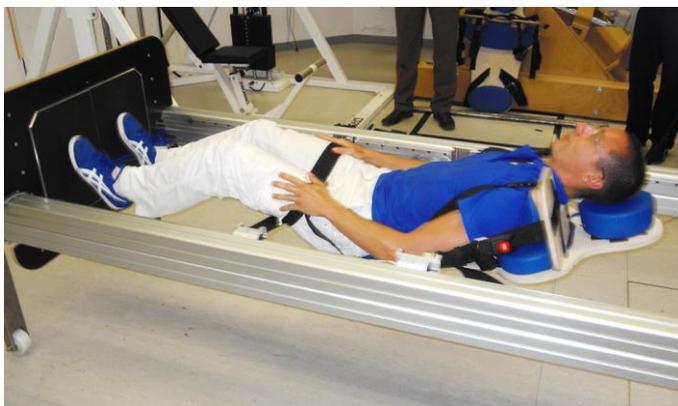


Abbildung 8: Studiendesign mit MyotonPRO-Messungen (Quelle: Probandenaufklärung)

2.1.4. Trainingsgerät

In der RSL Studie wurde ein spezielles Training in einem Schlittensystem als



Gegenmaßnahme zu dem Muskelabbau bei Bettruhe angewendet. Die Probanden der Interventionsgruppe führten in horizontaler Lage sogenannte reaktive Sprünge aus, die durch eine sehr kurze Bodenkontaktzeit und damit

Abbildung 9: Sledge Jump System (SJS) (Quelle: Probandenaufklärung) hoher Krafteinwirkung auf Muskeln

und Knochen definiert sind⁸⁴.

Das Schlittensystem wurde im Auftrag der ESA von der Firma Novotec Medical GmbH (Pforzheim, Deutschland) entwickelt und für die Studie zu Verfügung gestellt (Abb. 9 und Abb. 10). Es besteht aus einem Kipptisch und einem 5 kg schweren Schlitten, der

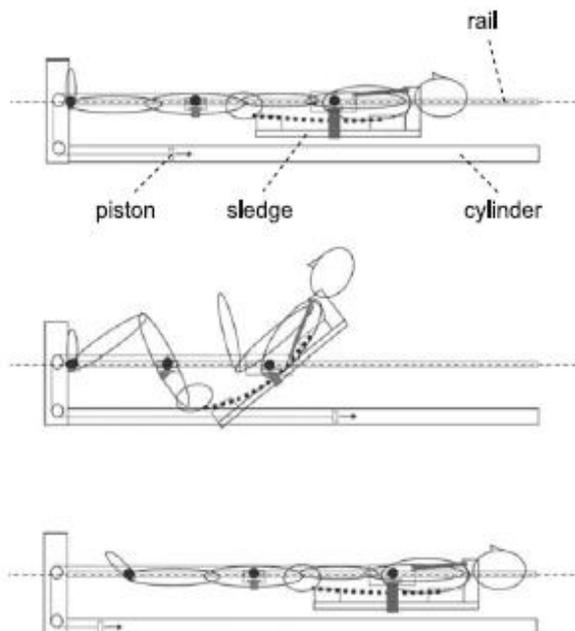


Abbildung 10: Zeichnung des Sledge Jump System, longitudinaler Schnitt (Quelle: Kramer et al. 2017)

auf beiden Seiten über ein Gurtsystem mit den Schienen an dem Kipptisch verbunden ist. Der Tisch kann zwischen einer Gradzahl von null bis 90 gekippt werden. Der Proband wird mit vier Gurten, zwei an den Oberschenkeln und zwei an den Schultern, an dem Schlitten befestigt. Durch diese Gurtkonstruktion ist eine freie Bewegung der Probanden und des Schlittens in dem System möglich, die zu einer natürlicheren

Bewegung führt^{84,85}. Am Fußende des SJS befinden sich zwei Messplatten, die als Absprunghfläche dienen je eine pro Fuß. Die Kraft, die den Schlitten nach Absprung wieder zurück zu der Absprunghplatte zieht, wird von zwei Niederdruckzylindern generiert. Ein Zylinder kann eine maximale Kraft von 500 N (N=Newton) produzieren. Die Zylinderkraft kann individuell verändert werden, sodass eine wirkende Kraft zwischen null und 1000 N gewählt werden kann, die von den zwei Zylindern ausgeht⁸⁵.

2.1.5. Trainingsablauf

Da der Umgang mit dem SJS einer Gewöhnungszeit bedarf, damit die absolvierten Sprünge im Liegen möglichst ähnlich der Sprünge in normaler terrestrischer Umgebung sind, wurden alle Probanden mit dem System und dessen Handhabung in neun Trainingseinheiten à 30 min während der BDC-Phase vertraut gemacht (BDC-15 bis BDC-7). Eine Eingewöhnungseinheit bestand aus einem Aufwärmtraining (Mobilisierung der Knöchelgelenke, sechs tiefe Kniebeugen, sechs Hackenheber, drei *countermovement jumps* (CMJ) und eine Serie submaximaler Sprünge), nachfolgend sechs CMJs und vier Serien à zehn Sprünge. Die Kraft des SJS wurde von der ersten Einheit bis zur Letzten von 50 Prozent des Körpergewichts auf 100 Prozent erhöht. Den

Probanden wurde zu Beginn die korrekte Sprungtechnik gezeigt und sie erhielten nach jeder Eingewöhnungseinheit ein verbales Feedback. Zusätzlich wurden bei jedem Sprung auf dem SJS Monitor die Zielparameter angezeigt, sodass ein direktes visuelles Feedback erfolgte⁸⁴.

Tabelle 1: Trainingseinheiten der RSL Studie (Quelle: Probandenaufklärung)

| Training type | A | B | C | D |
|---------------------------|--------|--------|----------------|--------|
| Amount of hops | 2 x 12 | 2 x 12 | 2 x 15 | 4 x 15 |
| Amount of CMJs | 10 x 3 | 4 x 10 | 2 x 15, 2 x 20 | 1 x 12 |
| Average load | 85% BW | 90% BW | 80% BW | 80% BW |
| Breaks between series | 1' | 1'30" | 30" | 1' |
| Total training duration | 17' | 14'30" | 9'30" | 8'30" |
| Duration excluding breaks | 3' | 4' | 4' | 1'30" |

Nach Auslosung der Gruppen absolvierte nur noch die Interventionsgruppe Trainingseinheiten in dem SJS. Das Training wurde in -6° HDT absolviert.

Für die RSL Studie wurde ein spezielles Trainingsprogramm an der Universität Konstanz ausgearbeitet (Tab. 1). Das Trainingsprogramm der Interventionsgruppe während der 60 Tage Bettruhe beinhaltete 48 Trainingseinheiten (6x Typ A, 15x Typ B, 14x Typ C, 13x Typ D). Vor jedem Training wurden Aufwärmübungen wie in der Eingewöhnungsphase absolviert.

Für die Sprünge galt es so steif wie möglich zu springen sprich die Knöchel-, Knie- und Hüftgelenke so wenig wie möglich zu beugen und trotzdem die maximale Höhe zu erreichen. Die Fersen sollten die Absprungplatte nicht berühren und die Kontaktzeit sollte so kurz wie möglich gehalten werden^{85,86}.

In den ersten beiden Wochen der HDT-Phase wurden 5 Trainingseinheiten pro Woche, verteilt auf verschiedene Tage, von den Probanden durchgeführt. Ab der dritten Woche der HDT-Phase wurden 6 Trainingseinheiten pro Woche absolviert. In der *recovery*-Phase fanden sechs 30 minütige Trainingseinheiten statt, die besonders auf die Muskelkraft, Gleichgewicht und Stabilisierung ausgelegt waren⁸⁴.

Alle Trainingseinheiten wurden supervidiert, die Probanden verbal unterstützt und motiviert. Eine erneute Vorführung der korrekten Sprungausführung durch das Personal war jederzeit möglich. Die Dokumentation der Trainingseinheiten erfolgte direkt.

2.1.6. MyotonPRO Messungen

Für die Ermittlung von biomechanischen Parametern mittels MyotonPRO wurden insgesamt 22 Messpunkten (MP) pro Proband ausgewählt: acht Muskeln, zwei Sehnen und eine Faszie. Diese wurden über die gesamte Studienzeit beidseitig gemessen. Die Messungen fanden immer im Liegen und in dem Bett der Probanden statt, sodass diese sich in kompletter körperlicher Entspannung befanden. Begonnen wurden die Messungen in auf dem Rücken liegender Position von kranial nach kaudal. Im Anschluss erfolgten die Messungen in auf dem Bauch liegender Position von kranial nach kaudal vorgehend (Abb. 11). Bei der Messung von den Messpunkten des Tendo calcanei und des Lig. Patellae wurde ein Stützkissen zu Hilfe genommen, um einen standardisierten Gelenkwinkel zu gewährleisten.

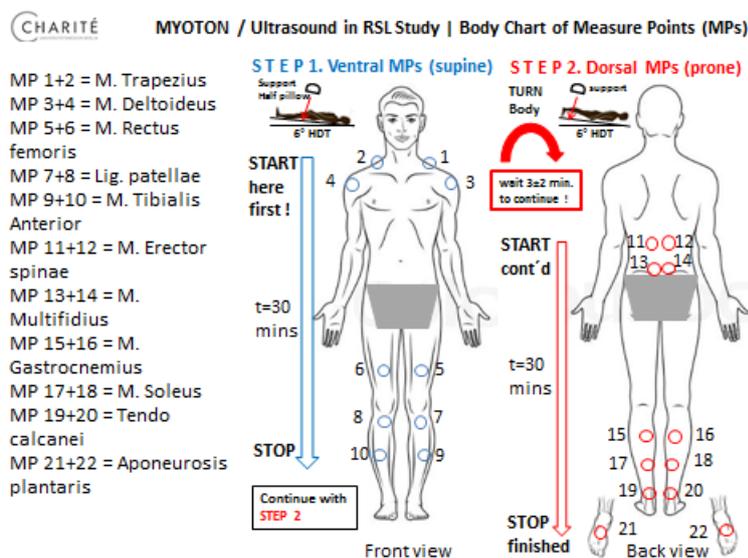


Abbildung 11: Messprotokoll RSL Studie (Quelle: Myoton Protocol)

Die Messpunkte wurden vor der Studie definiert und in einem Handbuch dokumentiert. Mittels manueller Palpation ermittelte der Operator die Messpunkte und markierte sie mit einem dunkelblauen Stift mit einem Kreuz auf der Haut des Probanden. Nach der Messung mit dem MyotonPRO wurde das biologische Weichgewebe (Haut, Faszie, Muskulatur) aller Messpunkte sonografisch

dargestellt.

2.2. MyotonPRO

2.2.1. Gerätebeschreibung

Der MyotonPRO-Prototyp wurde von der Firma „Myoton AS“ entwickelt und bereits vor dieser Studie in anderen Forschungsprojekten, wie Parabelflug⁵⁹,



Abbildung 12: MyotonPRO-Gerät (Quelle: myoton.com)

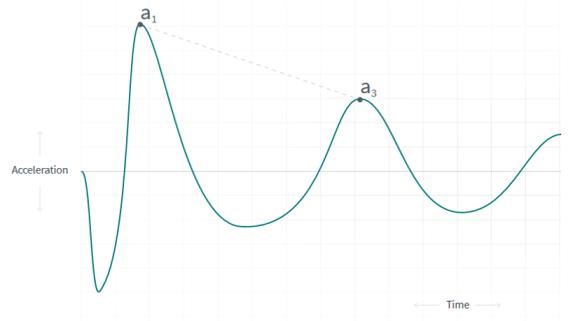
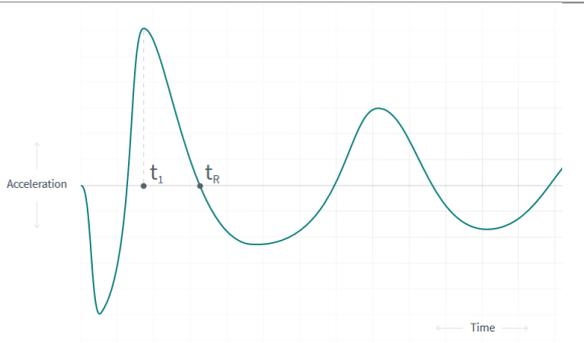
Schmerzphysiologie⁸⁷, klinischen Studien in der Geriatrie^{58,88} oder der Fasziensforschung⁸⁹ experimentell eingesetzt.

Das in der Hand tragbare Gerät hat die Größe eines mittelgroßen Smartphones und wiegt ca. 280 g (Abb. 12). Es ist eine mobile digitale Palpation Hardware, die erstmals eine objektivierbare, nicht invasive Messung von biomechanischen Eigenschaften menschlicher Gewebestrukturen, speziell biologischer Weichgewebe (*soft tissue*) wie Muskulatur, Sehnen und Faszien, ermöglicht. Dies war bisher in Klinik und Praxis nur subjektiv durch manuelle Palpation im Seitenvergleich möglich.

Die Messparameter entsprechen dem Ruhetonus [Hz], der dynamischen Steifigkeit [N/m], einer Dämpfung [log decr], welche eine Indikation der Viskoelastizität des Gewebes ist, und der mechanischen Stressrelaxationszeit [ms] (Tab. 2).

Tabelle 2: Messparameter des MyotonPRO (Quelle: myoton.com)

| Parameter | Physikalische Formel | Graphische Darstellung |
|--|---|------------------------|
| Ruhetonus (Frequenz) [Hz] ≡ viscoelastic stiffness | $F = f_{max}$ | |
| Dynamische Steifigkeit [N/m] ≡ elastic stiffness | $S = \frac{a_{max} \times m_{probe}}{\Delta l}$ | |

| | | |
|---|---------------------------------------|--|
| Elastizität [log decr] ≡ damping/viscosity | $D = \ln\left(\frac{a_1}{a_3}\right)$ |  |
| Relaxationszeit [ms] | $R = t_R - t_1$ |  |

Für die erfolgreiche Messung muss das Gerät in einem nahezu rechten Winkel (d.h. $\pm 5^\circ$ Toleranzwinkel zur Oberfläche) zu der zu messenden Struktur auf der Haut platziert werden. Der durchsichtige Messsensor wird mit seinem flachen Ende behutsam am vormarkierten Messpunkt (ca. 5 mm Kreuzmarkierung) in die Struktur gedrückt bis das orangene Licht des Sensors zu grün wechselt (Messbereitschaft). Nun muss der Operator das Gerät ruhig in dieser Stellung halten, während es eine Reihe an mechanischen Impulsen an das Gewebe (gemäß der speziellen Gerätevoreinstellung) abgibt (Abb. 13).

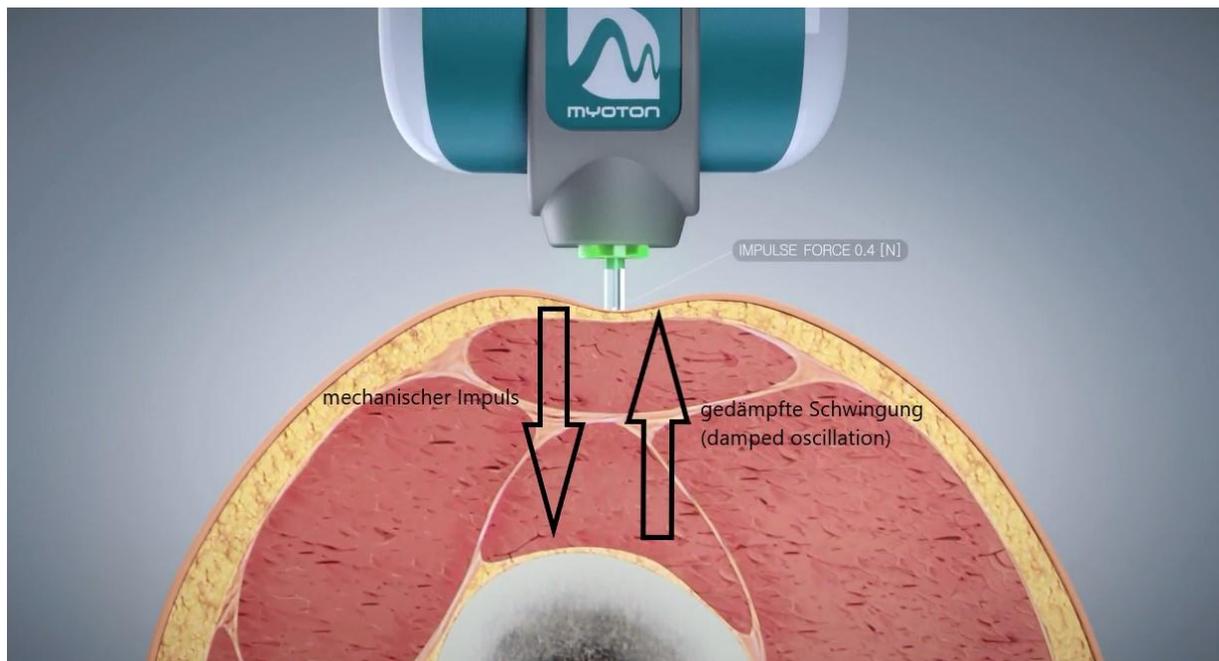


Abbildung 13: Querschnitt Muskel mit schematischer Darstellung der MyotonPRO Messung (Quelle: myoton.com; bearbeitet)

Das Messprinzip des MyotonPRO-Geräts basiert auf einer Impulsanregung des weichen Gewebes⁵⁹. Durch eine mechanische Vorbelastung (0,18 N) wird das subkutane Gewebe zunächst zusammengepresst (Vorstimulation) und darauf folgende schnelle Impulse (15 ms, 0,4 N) deformieren die darunter liegenden Strukturen (z.B. Muskeln, Sehnen, Faszien). Die mechanische Energie der Impuls-Anregung verringert sich, da sich ein Teil der Energie aufgrund von Reibung in thermische Energie umwandelt. An jeder viskoelastischen Struktur verringert sich die ursprüngliche Schwingung, es handelt sich also um eine Serienschaltung von Reibung ($R_{\text{gesReihe}} = R_1 + R_2 + R_3 + \dots$)⁹⁰. Es entsteht eine gedämpfte Schwingung (*damped oscillation*), die das Gerät detektieren kann. Der eingespeicherte Gerätealgorithmus errechnet aus den Zusammenhängen von „*displacement oscillation*“, Ausschlagskraft („*oscillation velocity*“) und Geschwindigkeit der Oszillation numerische Messwerte, die die biodynamischen, biomechanischen und viskoelastischen Eigenschaften widerspiegeln und die mit Hilfe von Normvergleichswerten von Probanden (z.B. im Vorher-Nachher Vergleich (Therapieanwendung)) bewertet werden können (Abb. 14).

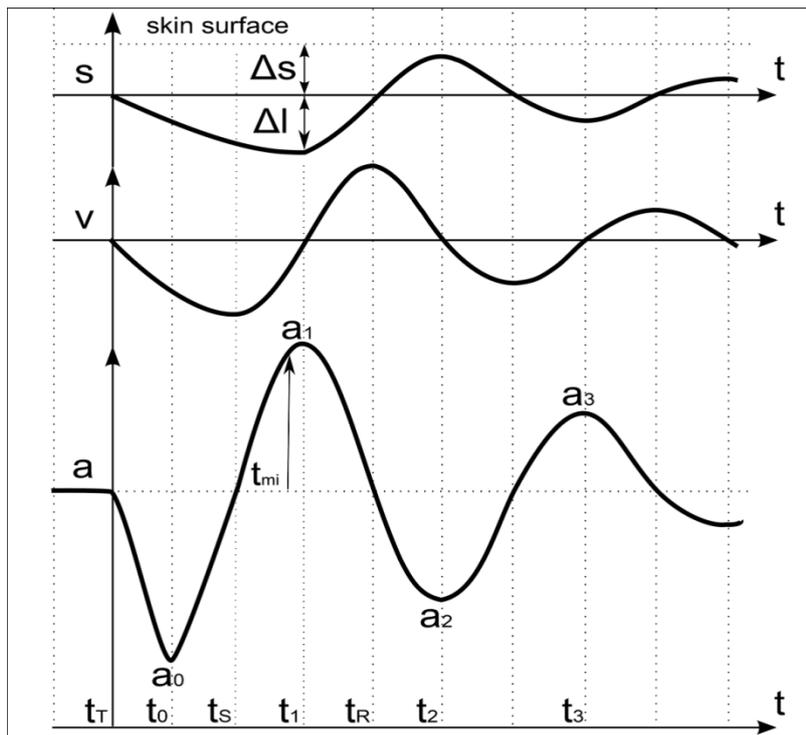


Abbildung 14: Zusammenhang von *displacement oscillation* (s) und *oscillation velocity* (v) im Verhältnis zu der *oscillation acceleration* (a)

Die von der Struktur reflektierten Oszillationen werden von MyotonPRO gemessen, gefiltert und anschließend zu einem Median zusammengefasst. Die Filterung findet anhand von Referenzwerten für gesunde, erwachsene Probanden statt, die aus der Fachliteratur stammen (Tab. 2). Es zeigt die gemessenen Werte anschließend auf dem integrierten Bildschirm (Abb. 10), sodass der Operator sie sowohl visuell erfassen als auch manuell auf dem Gerät speichern kann.

Anschließend wird das MyotonPRO Gerät mit einem Computer verbunden und die gespeicherten Daten ausgelesen, sodass sie zur weiteren Bearbeitung zur Verfügung stehen.

Tabelle 3: Referenzwerte d. biomechanischen Parameter (Quelle: myoton.com) (F=Frequency, S=Stiffness, D=Decrement, R= Relaxation time, C=Creep)

| | |
|---|------------------|
| F | 12.0 – 18.0 [Hz] |
| S | 220 – 380 [N/m] |
| D | 1.00 – 1.60 |
| R | 14.0 – 30.0 [ms] |
| C | 1.00 – 2.00 |

Die Messungen des MyotonPRO werden von vielen Faktoren beeinflusst. Damit eine Messung erfolgreich ist, müssen folgende Kriterien erfüllt sein: Der Muskel sollte als gut palpierbarer Muskelbauch (mittiger Messpunkt) entweder bei einem

Einzelmuskel (z.B. M. Rectus femoris), oder als einzelner Muskelbauch eines Muskels

mit Lage in einem Muskelverbund (z.B. M. Triceps surae, M. Tibialis anterior, M. Erector spinae) eindeutig zuzuordnen sein. Weiterhin muss der Muskel eine Masse <20 g und eine Dicke <3 mm besitzen und darf nicht von mehr als >20 mm subkutanen Fett überlagert werden. Außerdem ist, wie bereits oben erwähnt, die MyotonPRO Technologie nur bei Gewebe anwendbar, welches als biologisches Weichgewebe kategorisiert wird.

2.3. Muskelbiopsie

Den Probanden beider Gruppen wurden zu drei Zeitpunkten (BDC-5, BR59, R+10) Muskelbiopsate entnommen jeweils von einem Oberschenkelmuskel (M. Quadrizeps femoris M. Vastus lateralis, VL) und einem Unterschenkelmuskel (M. Soleus, SOL). Die Entnahme der Biopsien erfolgte durch ärztliche Fachkollegen des DLR stets unter sterilen Bedingungen nach Hautinzision und Faszienöffnung mit einem Rongeur. Die gewonnenen Biopsate wurden durch ein kryogenes Verfahren mit flüssigem Stickstoff schockgefroren und bis zur weiteren Verarbeitung bei -80 °C gelagert.

2.4. Immunhistochemie

Es wurden insgesamt 66 Biopsate vom Soleusmuskel entnommen, die bei -20 °C in einem Kryotom (CM 1860, LEICA Microsystem) in möglichst transverser Schnitfführung von 8µm Dicke geschnitten wurden und anschließend auf Objektträger (SuperFrost® Plus, 631-0108, VWR International) aufgebracht wurden. Die Lagerung der Schnitte erfolgte bei -80 °C.

Für die hier aufgeführten Färbungen wurden die Biopsate von je sechs Probanden aus der Kontrollgruppe (C, H, M, U, W, Y) und aus der Trainingsgruppe (E, J, L, N, R, Z) ausgewählt.

Um die Schnitte zu färben, wurden sie langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Danach erfolgte eine 10-minütige Fixierung in phosphatgepufferter, 4 prozentiger Formaldehydlösung und anschließendem viermaligen Spülen in Abständen von fünf Minuten mit einfacher TBS-Pufferlösung (aus 10-facher TBS-Stammlösung, pH 7,4, Bestandteile: TRIS, NaCl, Reinstwasser). Anschließend wurden die Kryostatschnitte eine Stunde mit einem Blockpuffer, bestehend aus 0,3 prozentiger-Triton-X (Octoxinol 9), 2 Prozent Normalserum der Spezies Ziege (S-1000, Vector) oder 2 Prozent BSA-Albuminblockpuffer und TBS, bei Raumtemperatur inkubiert.

Mittels Einfachfärbungen (Tab. 3) wurden Bestandteile der Extrazellulärmatrrix dargestellt. Dafür wurden bei zwei der drei Färbungen polyklonale Antikörper gegen Kollagen I, C-Terminus spezifisch und N-Terminus spezifisch, verwendet und bei der dritten Färbung wurde ein polyklonaler Antikörper gegen die Matrixmetalloprotease 9 (MMP 9) genutzt. In jedem Durchlauf wurde ein fluoreszierender sekundärer Antikörper (Alexa-488) zur Markierung der primären Antikörperbindung eingesetzt. Zum Schutz vor lichtbedingtem Ausbleichen wurden die Schnitte mit einem Kunstharz (Vestashield, Vector VEC-H-1500) eingedeckt und im Kühlschrank bei +4 °C gelagert.

Tabelle 4: Immunhistochemische Färbungen

| Primärer Antikörper | Firma | Typ | Verdünnung | Blockpuffer | Sekundärer Antikörper | Verdünnung |
|------------------------------------|----------------------|--|-------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------|
| Anti-Collagen-I, C-Terminus | Santa Cruz; sc-25974 | IgG Ziege gegen COL1A1 (D-13) | 1:100 | 2% BSA-Albumin | Alexa 488 donkey/anti-goat | 1:1000 |
| Anti-Collagen-I, N-Terminus | Abcam; ab170780 | IgG Kaninchen gegen COL21A1 aa 204-232 | 1:50 | 2% BSA-Albumin | Alexa 488 goat/anti-rabbit | 1:1000 |
| Anti-MMP 9 | Santa Cruz; sc-10737 | IgG Kaninchen gegen aa 459-587 | 1:100 | 2% Normalserum, Ziege | Alexa 488 goat/anti-rabbit | 1:1000 |

Die Auswertung der immunhistochemischen Reaktionen erfolgte mit Hilfe eines SP8 konfokalen Mikroskops (Leica), welches mit hoch auflösenden Hybriddetektoren und einem 3-Kanal Multilaser ausgestattet ist. Zur Quantifizierung der Intensität der einzelnen Färbungen wurde diese in je fünf *regions of interest* (ROI) (200 – 1000 Pixel) pro Blickfeld gemessen und gegen eine Hintergrundintensitätsmessung aufgewertet. Dieses Prozedere wurde für jede Probe in drei Blickfeldern wiederholt und anschließend ein Mittelwert errechnet.

2.5. Statistische Analyse

Die Werte der zwei Kampagnen wurden mithilfe von Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS Statistics 25.0 aufbereitet und analysiert. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurde das Programm GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, California) genutzt. Die Daten in den Grafiken sind als Mittelwert (mean) mit Standardabweichung (SD) angegeben.

Die statistische Analyse erfolgte nach einem Beratungsgespräch des Biometrischen Instituts der Charité.

Bei jedem Probanden wurden die Messungen auf der rechten und linken Körperseite fünffach durchgeführt. Da es keine erkennbaren Unterschiede zwischen den Körperseiten gab, wurden die Werte des einzelnen Probanden auf einen Wert gemittelt. Des Weiteren wurden die Probandenwerte zu Gruppenwerten zusammengefasst und anschließend statistisch analysiert.

Es wurde der Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$) und die visuelle Inspektion von Histogrammen genutzt, um auf die Normalverteilung der Daten zu testen.

Normal verteilte Daten wurden mit der ANOVA mit Messwiederholungen analysiert. Der p-Wert wurde mit Hilfe der Sidak-Korrektur berechnet. Nicht normal verteilte Daten wurden mit dem Wilcoxon-signed-rank Test und Mann-Whitney-U-Test analysiert. Der p-Wert wurde mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur berechnet.

Um den Zusammenhang zwischen der immunhistochemischen Kollagen- und MMP9-Färbung und der MyotonPRO Messungen im M. Soleus darzustellen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt.

Die Signifikanzschwelle liegt bei $*p < 0,05$, $**p < 0,01$ oder $***p < 0,001$.

3. Ergebnisse

3.1. MyotonPRO - Messungen

In den beigefügten Grafiken sind auf der Y-Achse die Messzeitpunkte und auf der X-Achse die jeweiligen Maßeinheiten ([Hz], [N/m], [log decr], [ms]) aufgeführt. In den Balkengrafiken ist eine ABL (*average baseline*) eingezeichnet, die aus den Messwerten aller Probanden zum Zeitpunkt HDT+1 errechnet wurde. Die Daten werden als *Mean* mit *Standard deviation* (SD) dargestellt.

Signifikanzen sind mit einem Sternchen über den Balken markiert, wenn der Unterschied innerhalb der Gruppe zwischen der ABL und dem Zeitpunkt auftritt. Wenn es eine signifikante Differenz zwischen zwei Gruppen oder zwei separaten Zeitpunkten auf der Y-Achse gibt, sind diese Balken mit einem Strich verbunden und dieser mit einem Sternchen versehen. Die Signifikanzen sind eingeteilt in * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ und *** $p < 0,001$.

3.1.1. Schultermuskulatur (M. Trapezius und M. Deltoideus)

Die Schultermuskulatur diente in dieser Studie in erster Linie als Kontrollmuskulatur, da die Ruhigstellung dort aufgrund der aktiven Armbewegungen im Liegen am wenigsten wirkt.

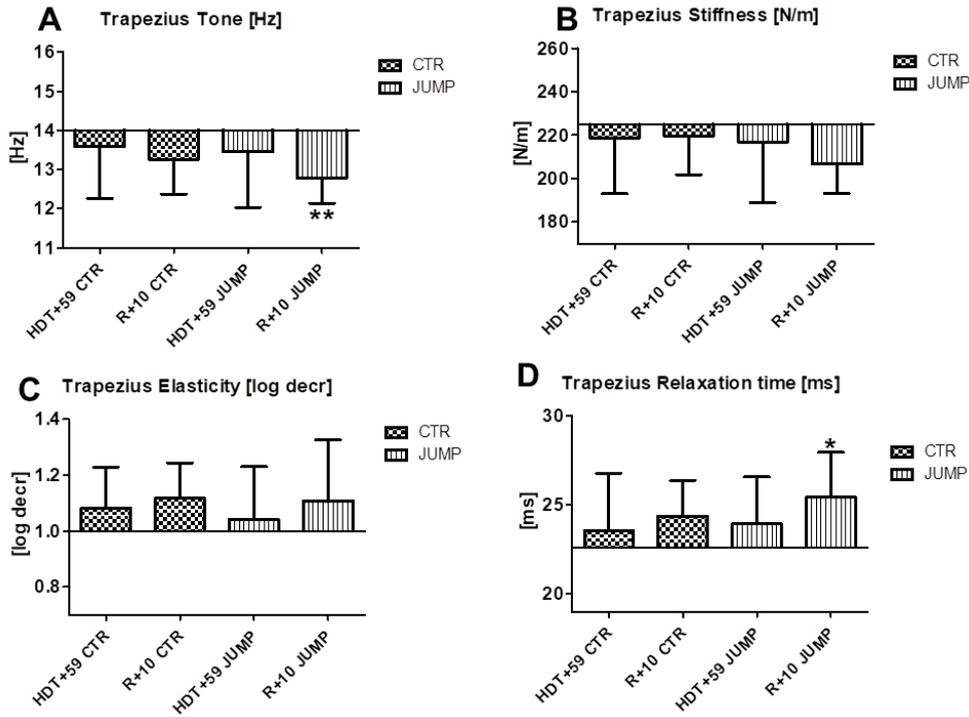


Abbildung 35: MP1/2 M. Trapezius

A: ABL vs. R+10 JUMP $p=0,005$

D: ABL vs. R+10 JUMP $p=0,01$

alle p-Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

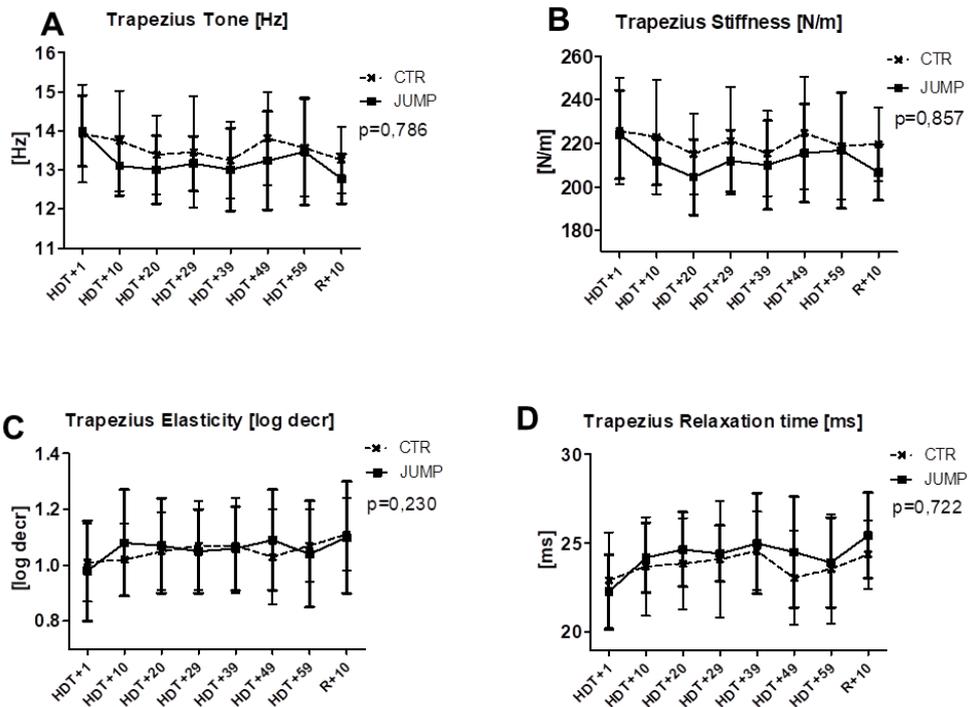


Abbildung 16: Verlauf MP1/2 M. Trapezius

Die Biodynamik im Trapeziusmuskel (Abb. 15 und Abb. 16) verhielt sich in beiden Gruppen (CTR und JUMP) über den gesamten Zeitverlauf ähnlich. Einzig im *Tone* und

der *Relaxation time* zeigte sich nach der Rekonditionierung eine signifikante Veränderung in der Interventionsgruppe (T: $p=0,005$; R: $p=0,01$).

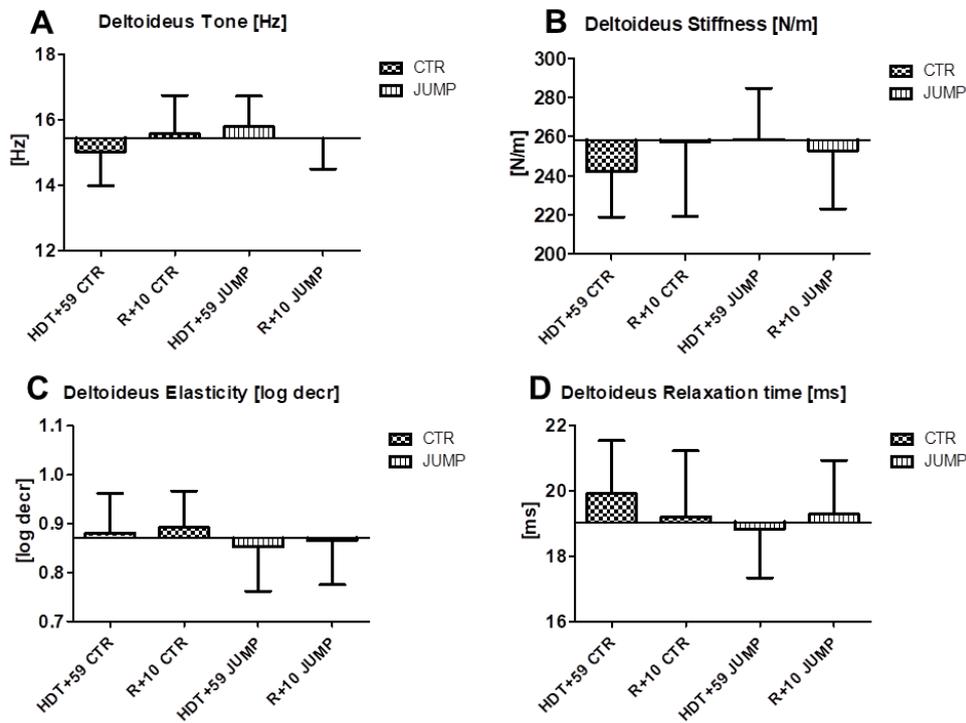


Abbildung 17: MP3/4 M. Deltoideus

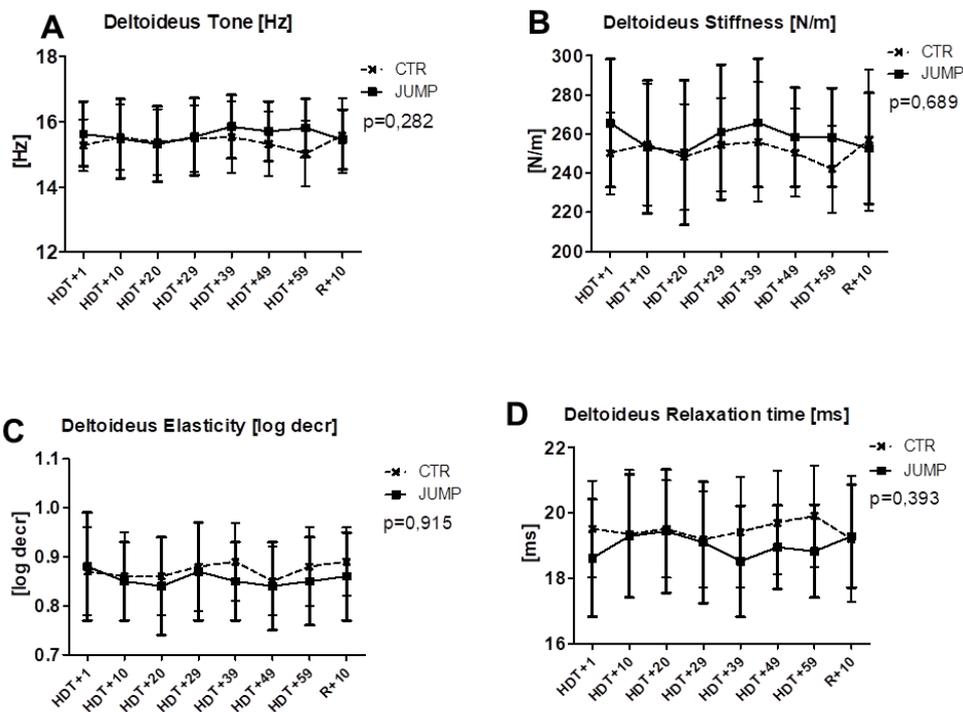


Abbildung 18: Verlauf MP3/4 M. Deltoideus

In den Messungen des Deltoideusmuskels (Abb. 17 und Abb. 18) zeigte sich zu keiner Zeit signifikante Abweichungen zu der ABL oder Diskrepanzen zwischen den Gruppen.

3.1.2. Rückenmuskulatur (*M. Multifidus* und *M. Erector Spinae*)

Die beiden Rückenstabilisatoren *M. Multifidus* und *M. Erector Spinae* wiesen vor allem in der Interventionsgruppe signifikante Veränderungen nach der Rekonditionierung auf.

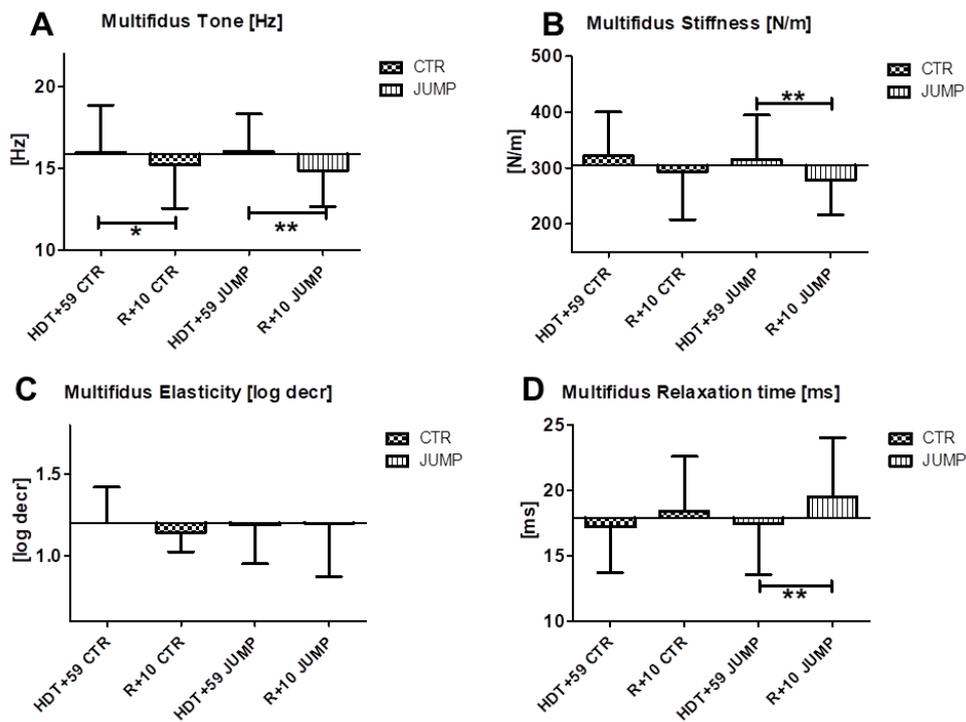


Abbildung 19: MP13/14 *M. Multifidus*

A: HDT+59 vs. R+10 CTR $p=0,011$; HDT+59 vs. R+10 JUMP $p=0,002$

B: HDT+59 vs. R+10 JUMP $p=0,008$

D: HDT+59 vs. R+10 JUMP $p=0,002$

alle p -Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

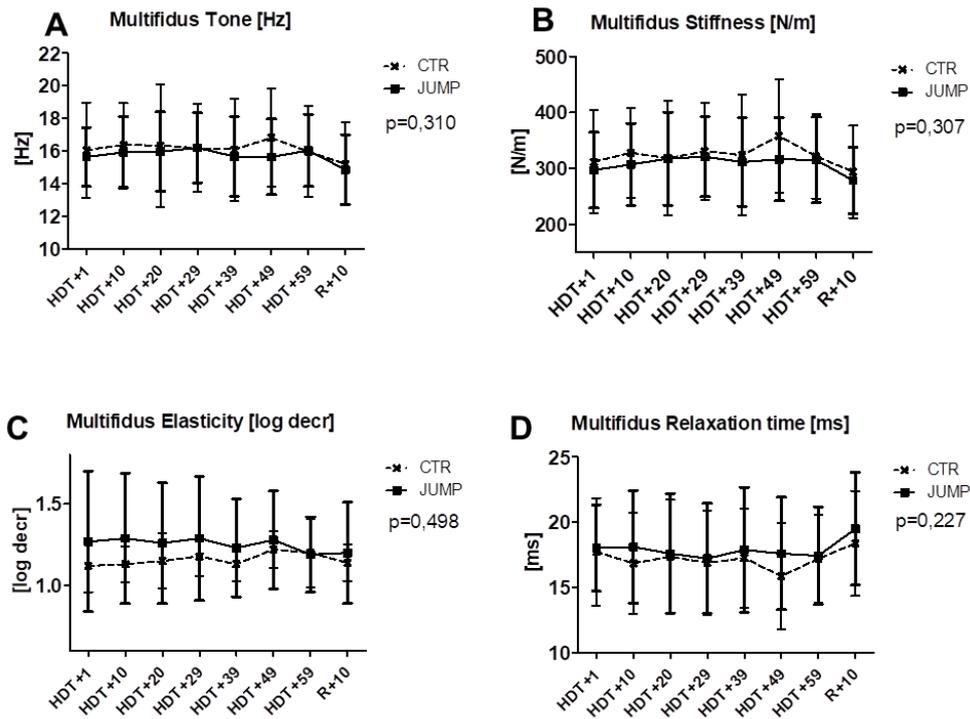


Abbildung 20: Verlauf MP13/14 M. Multifidus

Der *Tone* des M. Multifidus nahm in beiden Gruppen (CTR: $p=0,011$ und JUMP: $p=0,002$) nach der Rekonditionierung signifikant ab. Diese Veränderung zeigte sich auch in der *Stiffness* ($p=0,008$) und in der *Relaxation time* ($p=0,002$) der Interventionsgruppe. Im Verlauf zeigte sich keine signifikante Diskrepanz zwischen den Gruppen (Abb. 19 und Abb. 20).

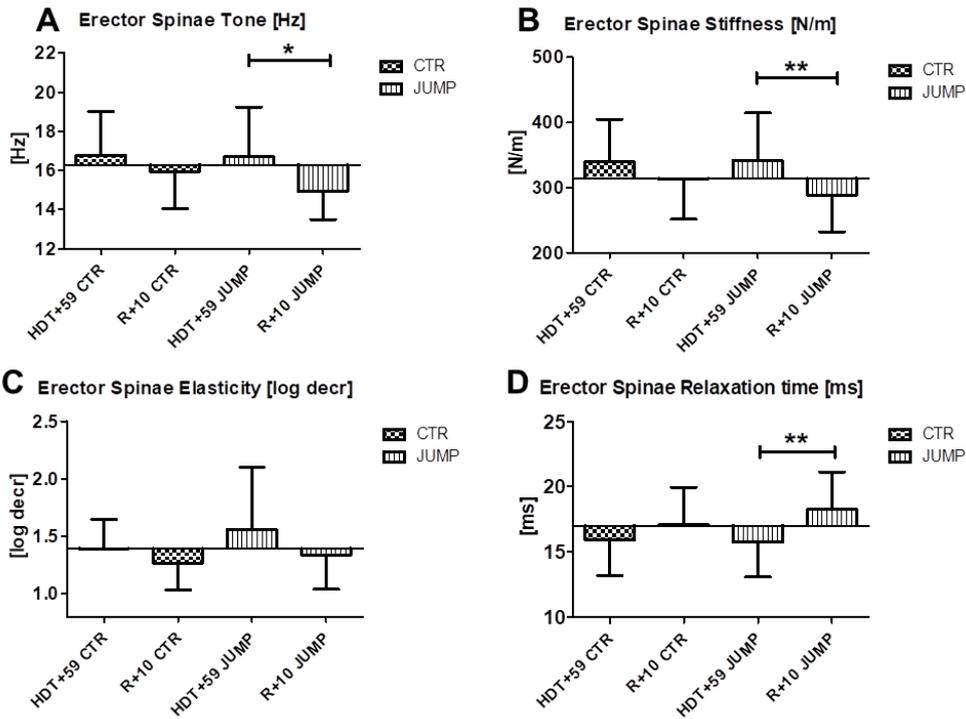


Abbildung 21: MP11/12 M. Erector Spinae

A: HDT+59 vs. R+10 JUMP $p=0,035$

B: HDT+59 vs. R+10 JUMP $p=0,002$

D: HDT+59 vs. R+10 JUMP $p=0,005$

alle p-Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

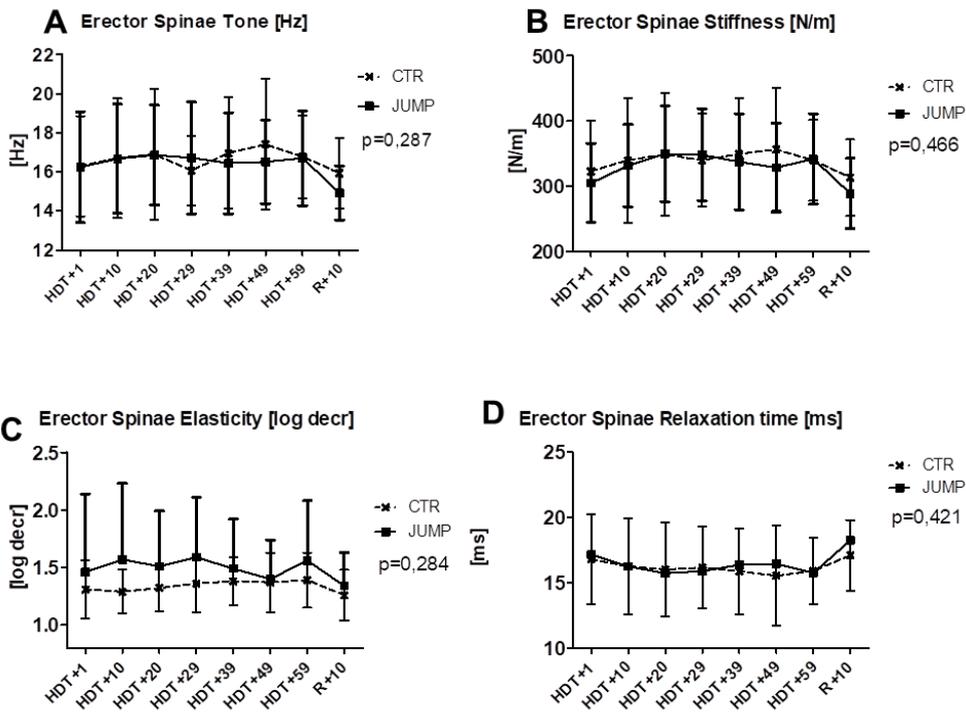


Abbildung 22: Verlauf MP11/12 M. Erector Spinae

Die Messwerte des M. Erector Spinae wiesen ähnliche Signifikanzen in der Interventionsgruppe auf. Der *Tone* ($p=0,035$) und die *Stiffness* ($p=0,002$) nahmen in der Rekonditionierungszeit signifikant ab, die *Relaxation time* ($p=0,005$) nahm signifikant zu. Es zeigte sich keine signifikante Diskrepanz zwischen den Gruppen im Zeitverlauf (Abb. 21 und 22).

3.1.3. Beinmuskulatur (*M. Rectus femoris*, *M. Soleus*, *M. Gastrocnemius*, *M. Tibialis anterior*)

Da die Beinmuskulatur eine wichtige Rolle bei der Antigravitationsarbeit spielt, wurden hier Bettruheeffekte sowie ein Trainingseffekt erwartet.

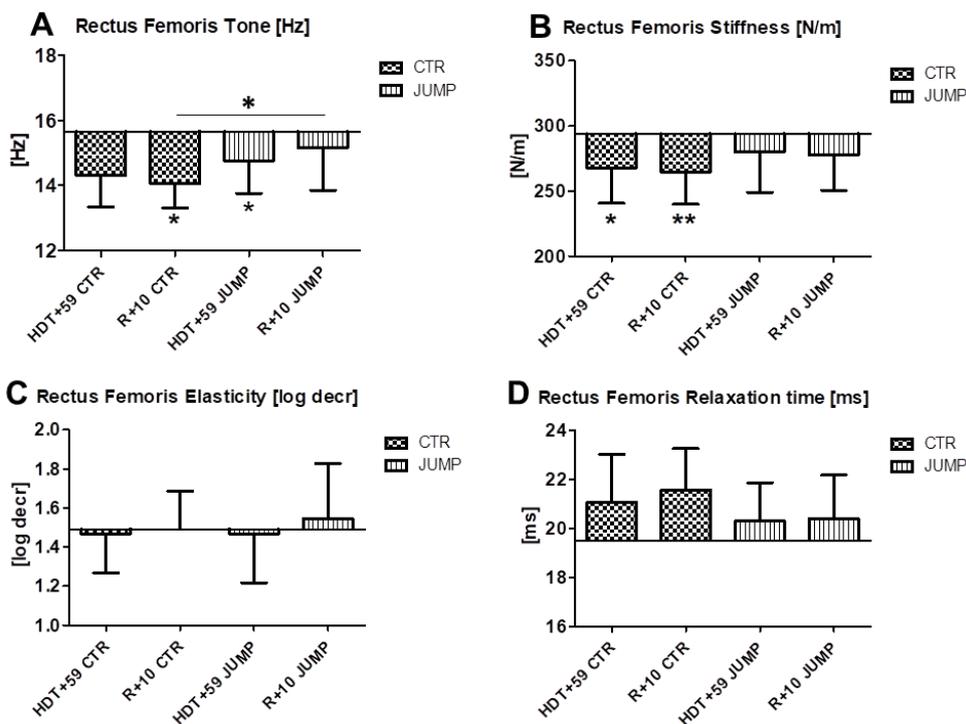


Abbildung 23: MP5/6 M. Rectus Femoris

A: ABL vs. R+10 CTR $p=0,01$; ABL vs. HDT+59 JUMP $p=0,014$; R+10 CTR vs. R+10 JUMP $p=0,024$

B: ABL vs. HDT+59 CTR $p=0,038$; ABL vs. R+10 CTR $p=0,004$

alle p-Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

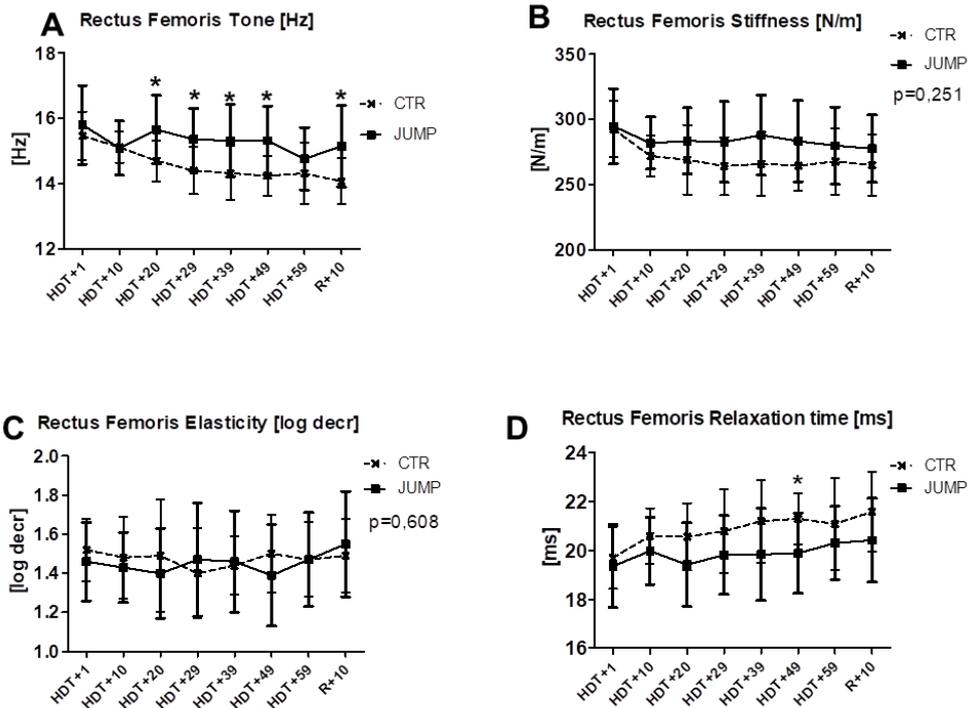


Abbildung 24: Verlauf MP5/6 M. Rectus Femoris

A: HDT+20 $p=0,02$; HDT+29 $p=0,017$; HDT+39 $p=0,029$; HDT+49 $p=0,01$; R+10 $p=0,024$

D: HDT+49 $p=0,031$

alle p -Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

Der M. Rectus Femoris wies die stärksten Veränderungen im *Tone* auf. Hier zeigte sich eine signifikante Abnahme in der Kontrollgruppe nach der Rekonditionierung im Vergleich zu der ABL ($p=0,01$) sowie eine signifikante Abnahme in der Interventionsgruppe nach der Bettruhe ($p=0,014$). Außerdem unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant nach der Rekonditionierungszeit ($p=0,024$). Auch im Verlauf sah man einen signifikanten Gruppenunterschied ab HDT+20 bis HDT+49 (HDT+20 $p=0,02$; HDT+29 $p=0,017$; HDT+39 $p=0,029$; HDT+49 $p=0,01$). Die *Stiffness* der Kontrollgruppe nahm während der Bettruhe um 4,16 Prozent mehr ab als in der Interventionsgruppe und zeigte damit einen signifikanten Unterschied zu der ABL ($p=0,038$). Nach der Rekonditionierungszeit hatte sich die *Stiffness* in der Kontrollgruppe um weitere 1,01 Prozent vermindert (Abb. 23 und Abb. 24).

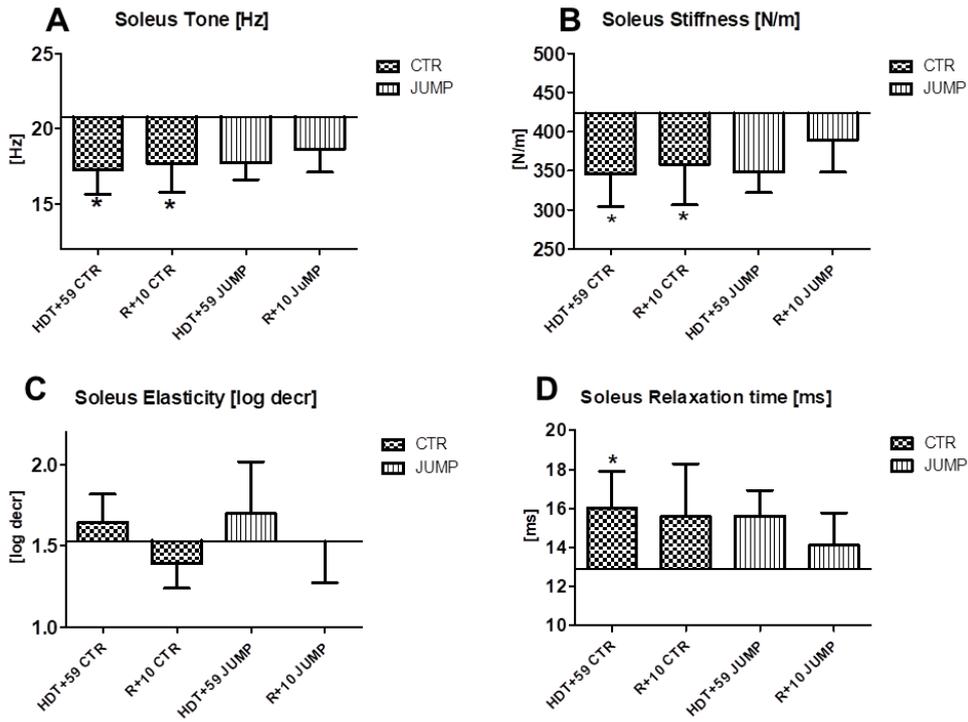


Abbildung 25: MP17/18 M. Soleus

A: ABL vs. HD T+59 CTR $p=0,02$; ABL vs. R+10 CTR $p=0,011$

B: ABL vs. HD T+59 CTR $p=0,032$; ABL vs. R+10 CTR $p=0,046$

D: ABL vs. HD T+59 CTR $p=0,011$

alle p-Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

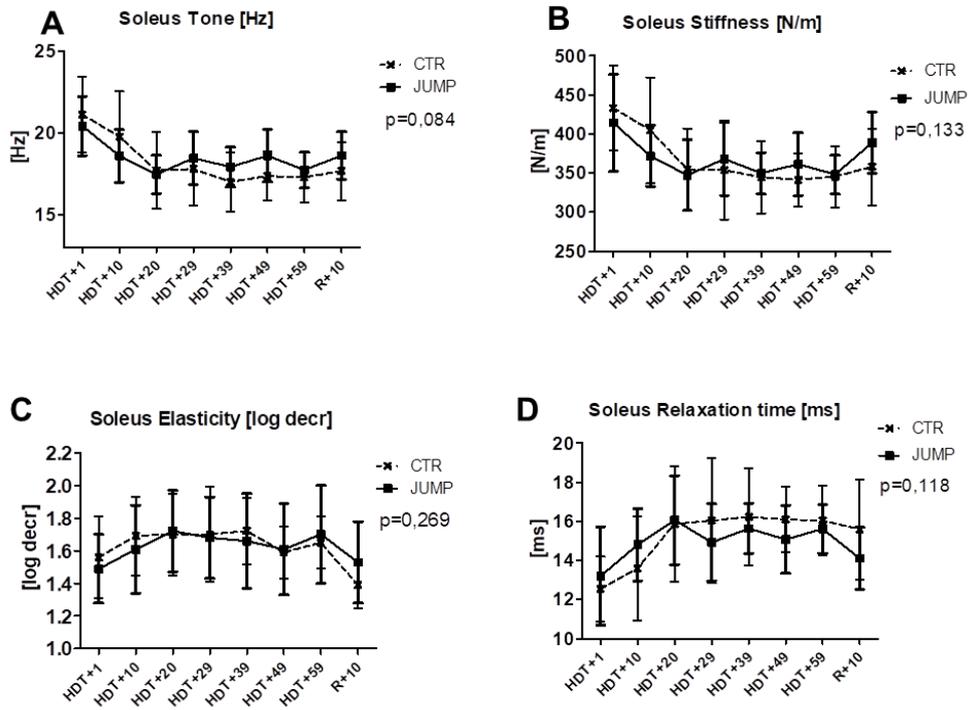


Abbildung 26: Verlauf MP17/18 M. Soleus

Im M. Soleus zeigten sich besonders in der Kontrollgruppe signifikante Veränderungen. *Tone* und *Stiffness* nahmen während der Bettruhe 16,8 Prozent ($p=0,02$) und 18,4 Prozent ($p=0,032$) ab. Nach der Rekonditionierungszeit wiesen beide Parameter Verminderungen von 14,9 Prozent ($p=0,011$) und 15,4 Prozent ($p=0,046$) zum Ausgangswert auf. Im Zeitverlauf zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Abb. 25 und Abb. 26).

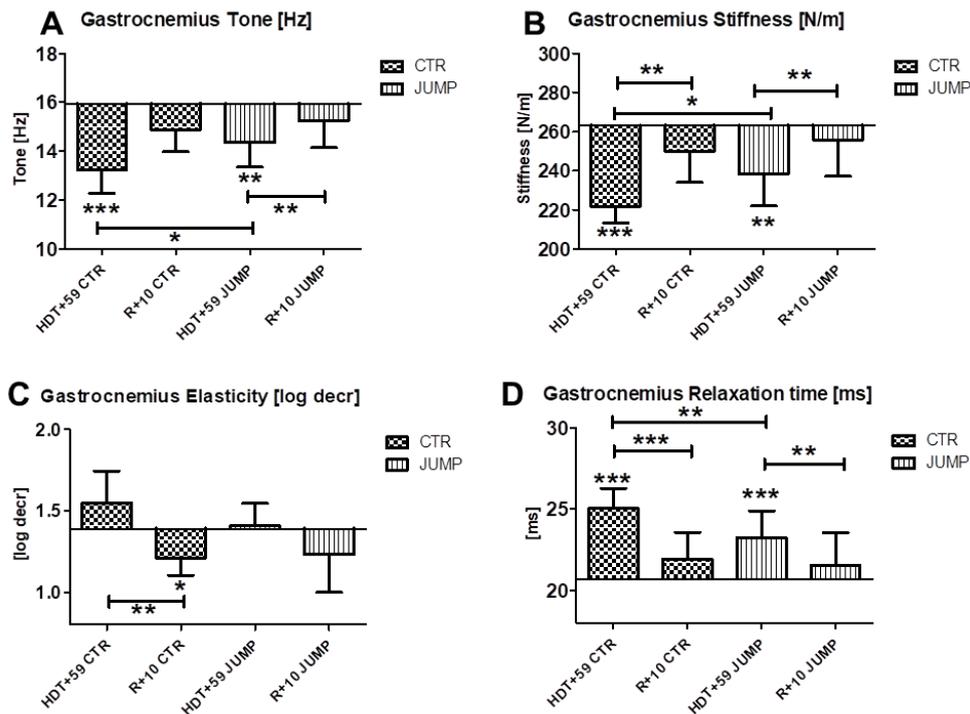


Abbildung 27: MP15/16 M. Gastrocnemius

A: ABL vs HDT+59 CTR $p=0,00$; ABL vs HDT+59 JUMP $p=0,002$; HDT+59 vs R+10 JUMP $p=0,005$; HDT+59 CTR vs HDT+59 JUMP $p=0,014$

B: ABL vs HDT+59 CTR $p=0,00$; ABL vs HDT+59 JUMP $p=0,001$; HDT+59 CTR vs R+10 CTR $p=0,007$; HDT+59 vs R+10 JUMP $p=0,001$; HDT+59 CTR vs HDT+59 JUMP $p=0,027$

C: ABL vs R+10 CTR $p=0,014$; HDT+59 vs R+10 CTR $p=0,005$

D: ABL vs HDT+59 CTR $p=0,00$; ABL vs HDT+59 JUMP $p=0,00$; HDT+59 CTR vs R+10 CTR $p=0,00$; HDT+59 vs R+10 JUMP $p=0,008$; HDT+59 CTR vs HDT+59 JUMP $p=0,005$

alle p -Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

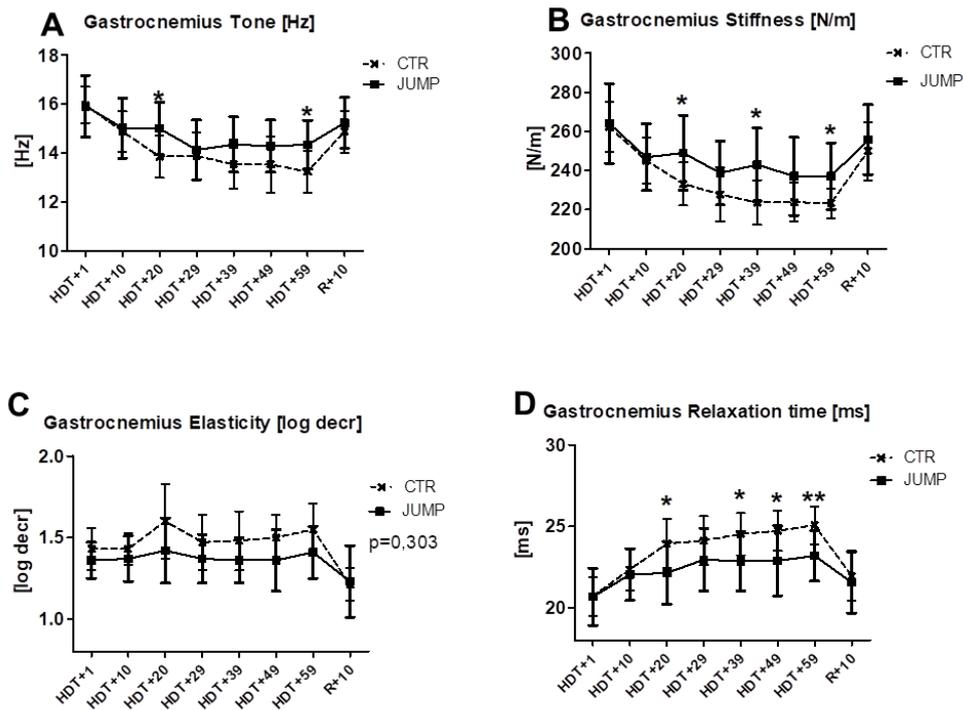


Abbildung 28: Verlauf MP15/16 M. Gastrocnemius

A: HDT+20 $p=0,014$; HDT+59 $p=0,014$

B: HDT+20 $p=0,032$; HDT+39 $p=0,01$; HDT+59 $p=0,027$

D: HDT+20 $p=0,028$; HDT+39 $p=0,027$; HDT+49 $p=0,027$; HDT+59 $p=0,005$

alle p -Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

Die drei Parametern *Tone*, *Stiffness* und *Relaxation time* zeigten ein gleiches Muster an signifikanten Veränderungen. Die *Relaxation time* verhielt sich gegenläufig zu *Tone* und *Stiffness*. In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Abnahme nach der Bettruhezeit bei *Tone* ($p=0,00$) und *Stiffness* ($p=0,00$) und eine Zunahme der *Relaxation time* ($p=0,00$). Zum Zeitpunkt HDT+59 gab es eine signifikante Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen. Die Frequenz (*Tone*) der Kontrollgruppe lag 8,5 Prozent unterhalb der Frequenz der Interventionsgruppe ($p=0,014$). Die *Stiffness* unterschied sich zwischen den Gruppen um 6,9 Prozent ($p=0,027$) und die *Relaxation time* um 7,2 Prozent ($p=0,005$). Nach der Rekonditionierungszeit zeigte sowohl die Kontrollgruppe (*Stiffness* $p=0,007$, *Relaxation time* $p=0,00$) wie auch die Interventionsgruppe (*Tone* $p=0,005$, *Stiffness* $p=0,001$, *Relaxation time* $p=0,008$) eine Annäherung an die ABL (Abb. 27 und Abb. 28).

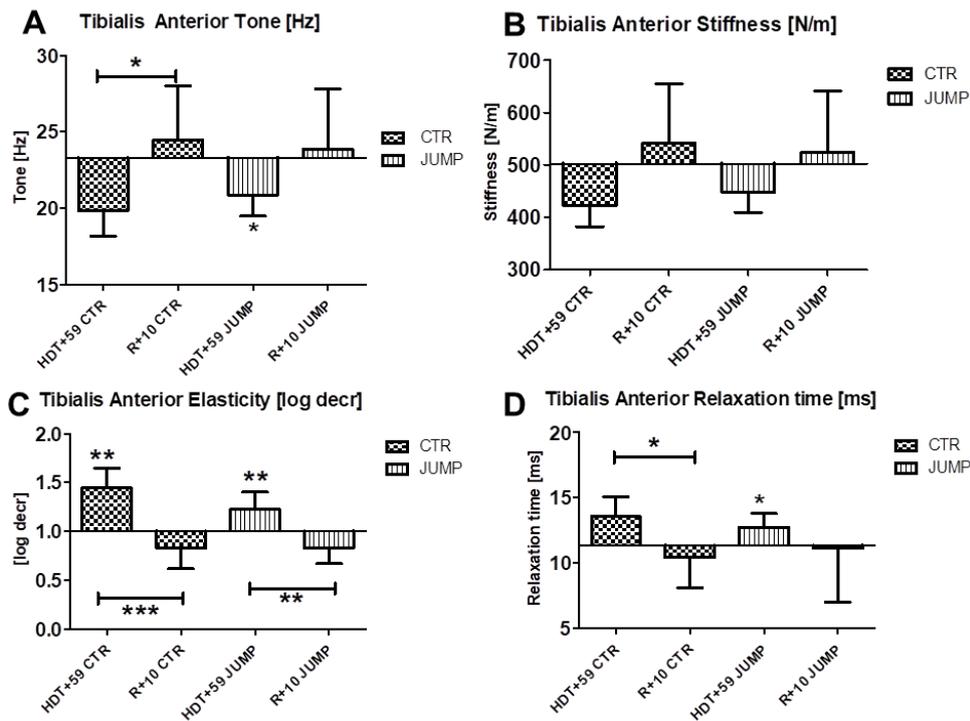


Abbildung 29: MP9/10 M. Tibialis Anterior

A: HDT+59 vs R+10 CTR $p=0,033$; ABL vs HDT+59 JUMP $p=0,012$

C: ABL vs HDT+59 CTR $p=0,002$; ABL vs HDT+59 JUMP $p=0,002$; HDT+59 CTR vs R+10 CTR $p=0,00$; HDT+59 JUMP vs R+10 JUMP $p=0,007$

D: HDT+59 vs R+10 CTR $p=0,023$; ABL vs HDT+59 JUMP $p=0,023$

alle p -Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

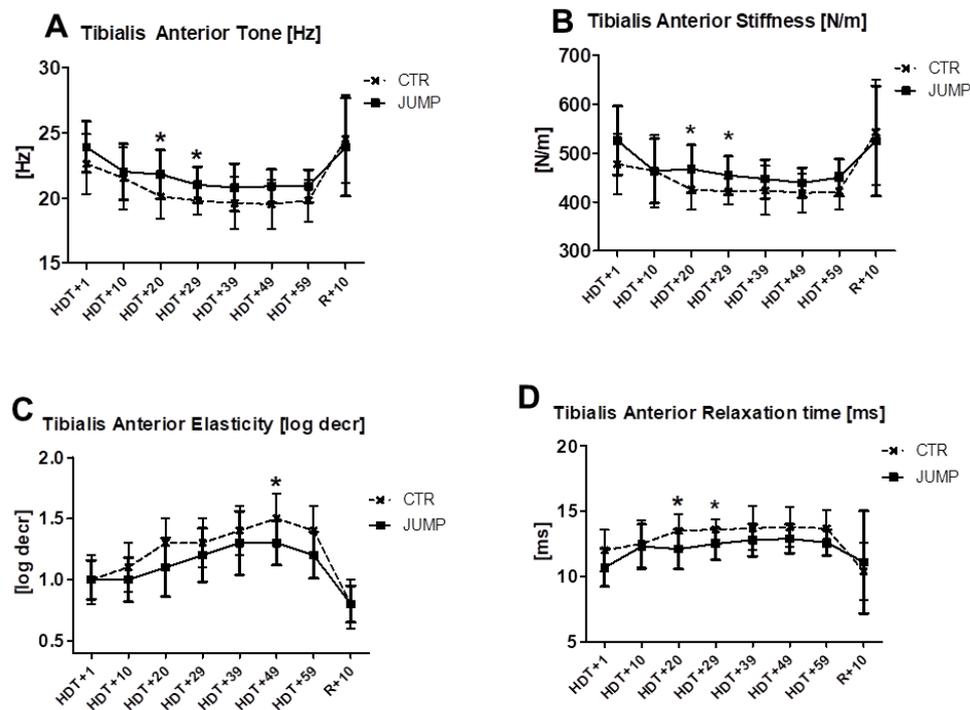


Abbildung 30: Verlauf MP9/10 M. Tibialis Anterior

A: HDT+20 $p=0,043$; HDT+29 $p=0,027$

B: HDT+20 $p=0,043$; HDT+29 $p=0,037$

C: HDT+49 $p=0,028$

D: HDT+20 p=0,032; HDT+29 p=0,025

alle p-Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

Der M. Tibialis Anterior wies besonders Veränderungen in der *Elasticity* auf. In beiden Gruppen war zum Ende der Bettruhe hin eine Zunahme des *damping* zu sehen (CTR p=0,002; JUMP p=0,002), welche als Abnahme der Elastizität interpretiert werden kann. In der Rekonditionierungszeit näherten sich beide Gruppen der ABL an und wiesen eine signifikante Veränderung zu HDT+59 auf (CTR p=0,00; JUMP p=0,007). Die Werte der drei Parameter *Tone*, *Stiffness* und *Relaxation time* zeigen ähnliche Verläufe. Die Veränderungen der Kontrollgruppe in der Rekonditionierungszeit von *Tone* (p=0,033) und *Relaxation time* (p=0,023) erreichten das Signifikanzlevel. Auffallend war das Fehlen von Signifikanzen in *Stiffness*, obwohl die Messwerte eine ähnliche Veränderung über die Bettruhe und Rekonditionierungszeit andeuten (CTR HDT+59 vs R+10 p=0,074; JUMP HDT+59 vs R+10 p=0,766).

Im Bettruheverlauf unterschieden sich die Gruppen zu den Zeitpunkten HDT+20 und HDT+29 in *Tone* (p=0,043; p=0,027), *Stiffness* (p=0,043; p=0,037) und *Relaxation time* (p=0,032; p=0,025) (Abb.29 und Abb.30).

3.1.4. Sehnen (*Patellasehne, Achillessehne*)

Die Patellasehne (Abb. 31 und Abb. 32) ist der distale Ansatz des M. Quadrizeps femoris an der Tibia.

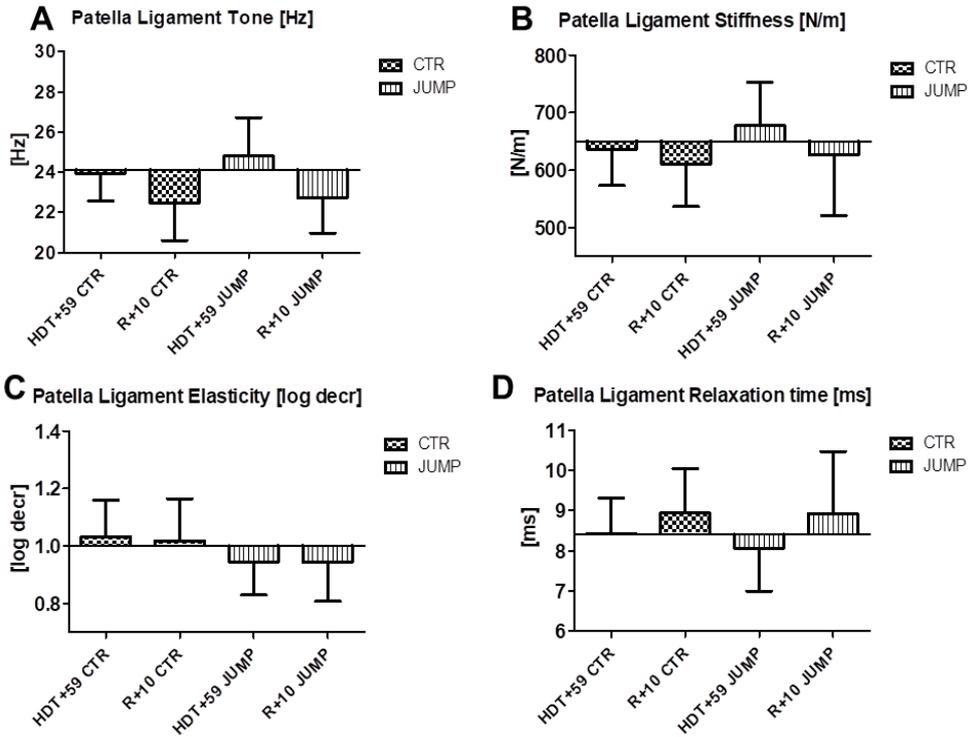


Abbildung 31: MP7/8 Patella Ligament

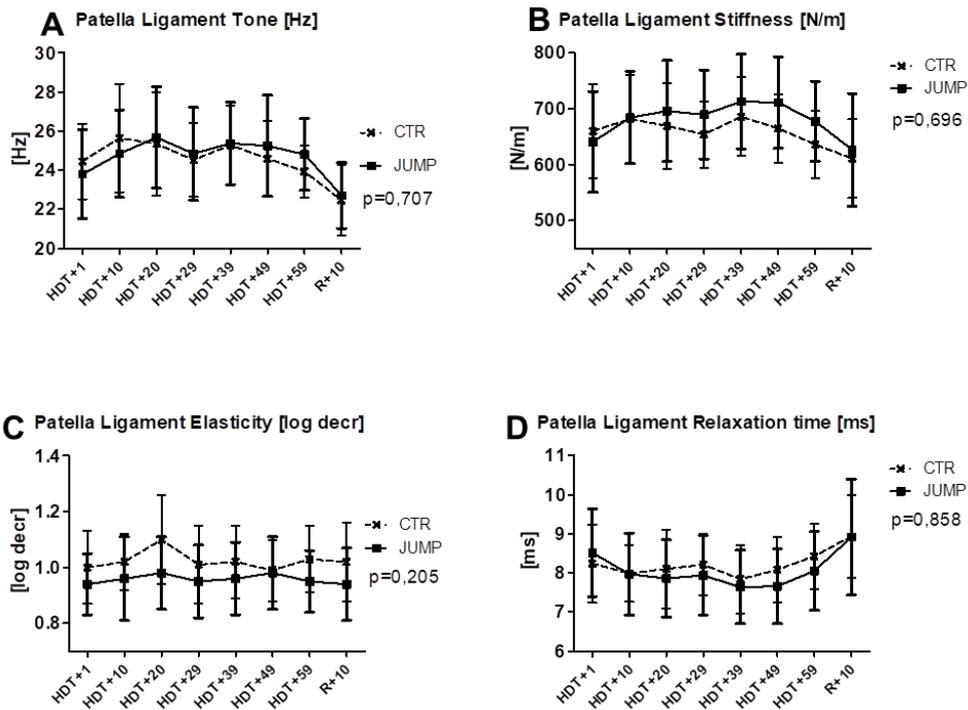


Abbildung 32: Verlauf MP7/8 Patella Ligament

In allen vier Parametern stellte sich zu keinem Zeitpunkt eine Signifikanz dar. Auffällig ist dennoch der unterschiedliche Verlauf der Kontrollgruppe zu der Interventionsgruppe bzgl. der Parameter *Tone*, *Stiffness* und *Relaxation time*. Die Kontrollgruppe zeigte

nach der Bettruhe nur eine geringe Veränderung auf, die nach der Rekonditionierungszeit stärker auftrat z.B. *Tone* nahm in der Bettruhezeit um 0,6 Prozent ab ($p=1$) und verringerte sich in der Rekonditionierungszeit um weitere 5,2 Prozent ($p=0,230$). In der Interventionsgruppe hingegen nahm *Tone* in der Bettruhe um 3 Prozent zu ($p=0,936$) und verringerte sich in der Rekonditionierungszeit um 8,7 Prozent ($p=0,427$).

Die Achillessehne (Abb. 33 und Abb. 34) ist der distale Ansatz des M. Gastrocnemius und des M. Soleus am Calcaneus (Fersenbein).

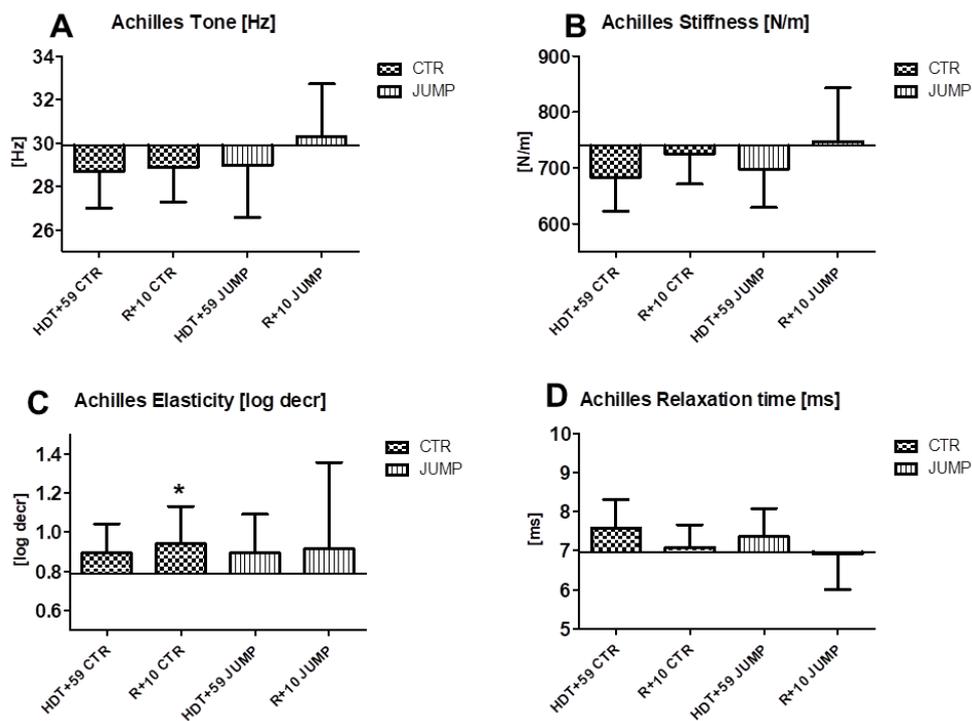


Abbildung 33: MP19/20 Achillessehne

C: ABL vs R+10 CTR $p=0,048$

alle p-Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

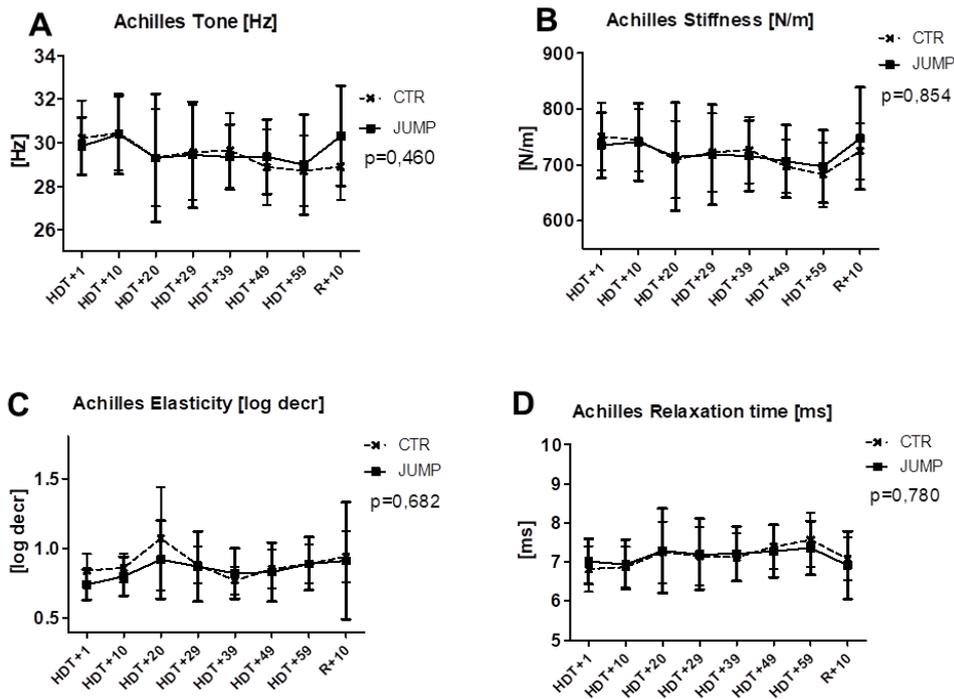


Abbildung 34: Verlauf MP19/20 Achillessehne

Die Messwerte der Parameter *Tone*, *Stiffness* und *Relaxation time* der Achillessehne wiesen zu keinem Zeitpunkt eine Signifikanz auf. Dennoch zeigten sich Veränderungen in der Bettruhezeit und Rekonditionierungszeit. In der Kontrollgruppe nahm *Stiffness* um 7,6 Prozent ab ($p=0,166$) und näherte sich in der Rekonditionierungszeit um 5,6 Prozent der ABL an ($p=0,501$). In der Interventionsgruppe gab es in der Bettruhe eine ähnliche Abnahme der *Stiffness* um 5,7 Prozent ($p=0,646$) und eine Annäherung an die ABL in der Rekonditionierungszeit ($p=0,359$).

3.1.5. Plantar Faszie

Die Plantarfaszie (Abb. 35 und Abb. 36) ist die einzige Faszie, die in dieser Studie gemessen wurde. Auf Grund ihrer besonderen Lage an der Fußsohle lastet auf ihr unser ganzes Körpergewicht.

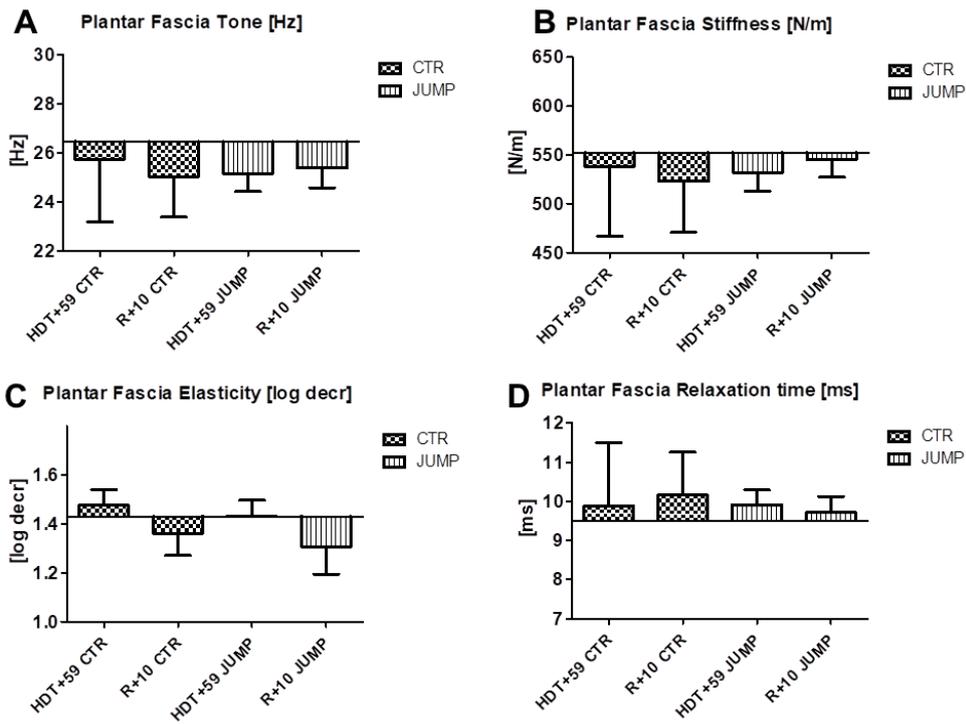


Abbildung 35: MP21/22 Plantar Faszie

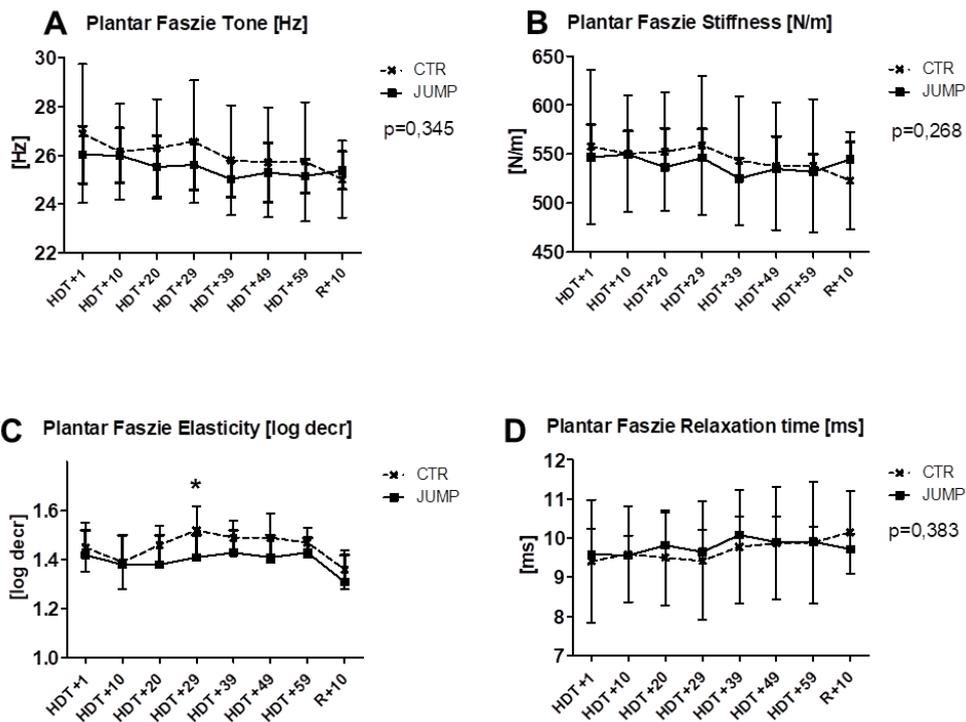


Abbildung 36: Verlauf MP21/22 Plantar Faszie

C: HDT+29 p=0,025

alle p-Werte wurden mittels ANOVA mit Sidak-Korrektur berechnet

Die Messwerte der Plantarfaszie wiesen einzig zum Zeitpunkt HDT+29 einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf (p=0,025). Dennoch sah man in

den Parametern *Tone*, *Stiffness* und *Relaxation time* ähnliche Veränderungen wie bei der Patellasehne. In der Kontrollgruppe nahm *Stiffness* in der Bettruhezeit um 2,5 Prozent ab ($p=0,985$) und sank in der Rekonditionierungszeit um weitere 2,7 Prozent ($p=1$). Die *Stiffness* der Interventionsgruppe nahm in der Bettruhe ebenfalls um 3,6 Prozent ab ($p=0,844$) und näherte sich in der Rekonditionierungszeit der ABL auf 1,3 Prozent wieder an ($p=0,994$). *Tone* verhielt sich ähnlich und *Relaxation time* wies ein gegenläufiges Muster auf.

3.2. Immunhistochemische Auswertung

3.2.1. Kollagen I C-Terminus

In der Kontrollgruppe zeigte sich während der Bettruhephase in der immunhistochemischen Färbung des Kollagen I C-Terminus ein stetiger Anstieg der Fluoreszenzintensität der Immunreaktion (CTR $\text{pre}\Delta\text{post}=3,10$ $p=0,1567$). Nach der Erholungsphase zeigte sich ein signifikanter Anstieg (CTR $\text{post}\Delta\text{rec}=8,34$ $p=0,017$). Die Intensitätsmessung bei der Interventionsgruppe zeigte eine signifikante Abnahme nach der Bettruhephase (JUMP $\text{pre}\Delta\text{post}=10,71$ $p=0,0002$) und einen leichten Anstieg nach der Erholungsphase (JUMP $\text{post}\Delta\text{rec}=1,04$ $p=0,9327$), wobei der Ausgangswert nicht wieder erreicht wurde. Im Gruppenvergleich traten signifikante Unterschiede nach der Bettruhe ($p=0,0002$) und nach der Erholungsphase auf ($p<0,0001$) (Abb. 37 und Tab. 5).

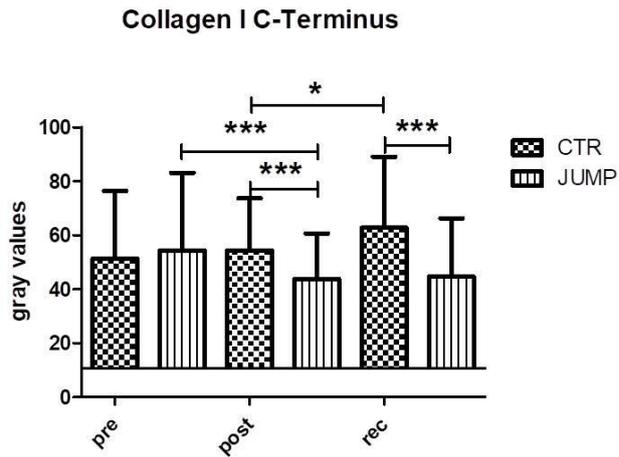
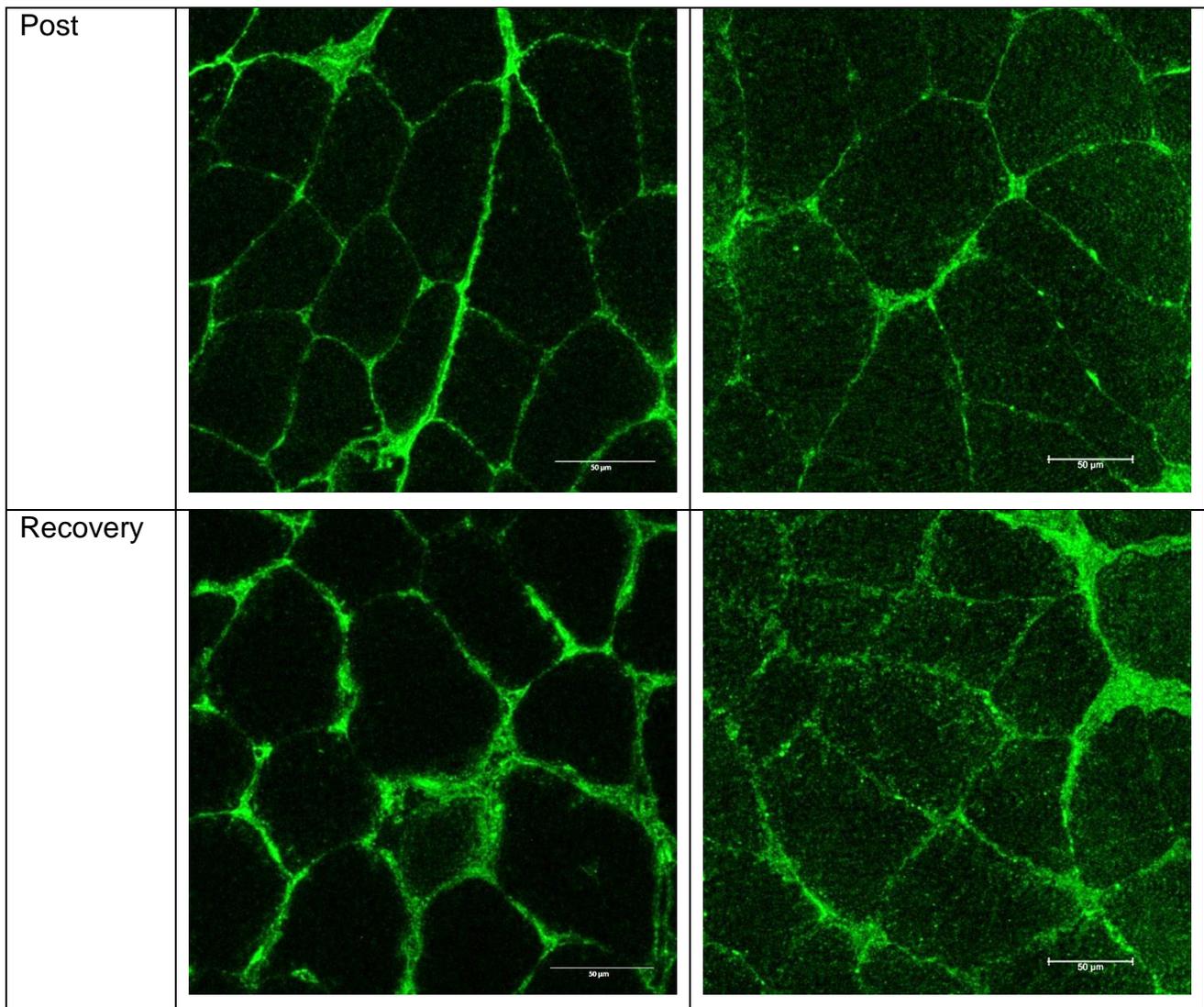


Abbildung 37: Kollagenimmunreaktion
 JUMP pre vs post $p=0,0002$ (Wilcoxon); CTR post vs JUMP post $p=0,0002$ (Mann Whitney U); CTR rec vs JUMP rec $p<0,0001$ (Mann Whitney U); CTR post vs rec $p=0,0170$ (Wilcoxon)

Tabelle 5: Beispielbilder Kollagen I C-Terminus Immunreaktion CTR vs. JUMP

| | Kontrollgruppe (Proband C) | Interventionsgruppe (Proband R) |
|-----|----------------------------|---------------------------------|
| Pre | | |



3.2.2. Kollagen I N-Terminus

In der Kollagen I N-Terminus Kontrollfärbung zeigte sich wie bei der Kollagen I C-Terminus Intensitätswerten in der Kontrollgruppe ein leichter Abfall in der Bettruhephase ($\text{pre}\Delta\text{post}=2,15$ $p=0,2767$) und ein signifikanter Anstieg in der Erholungsphase ($\text{post}\Delta\text{rec}=9,19$ $p<0,0001$). Die Werte der Interventionsgruppe blieben über die Bettruhephase und Erholungsphase weitestgehend konstant. Zwischen den Gruppen gab es zu allen Zeitpunkten einen signifikanten Unterschied ($\text{pre CTR}\Delta\text{JUMP}=4,84$ $p=0,0203$; $\text{post CTR}\Delta\text{JUMP}=5,20$ $p=0,0225$; $\text{rec CTR}\Delta\text{JUMP}=12,68$ $p<0,0001$)(Abb. 38 und Tab. 6).

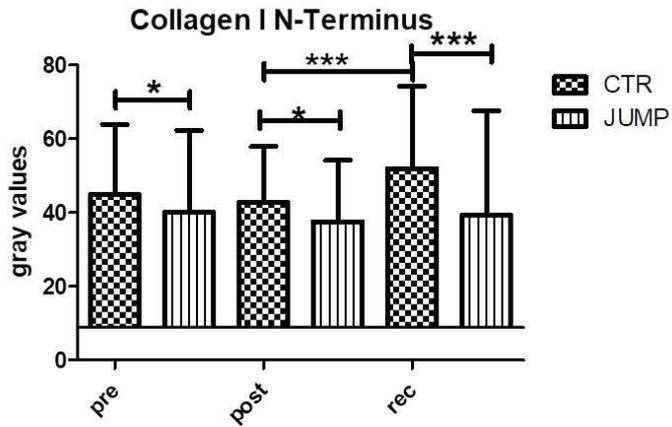
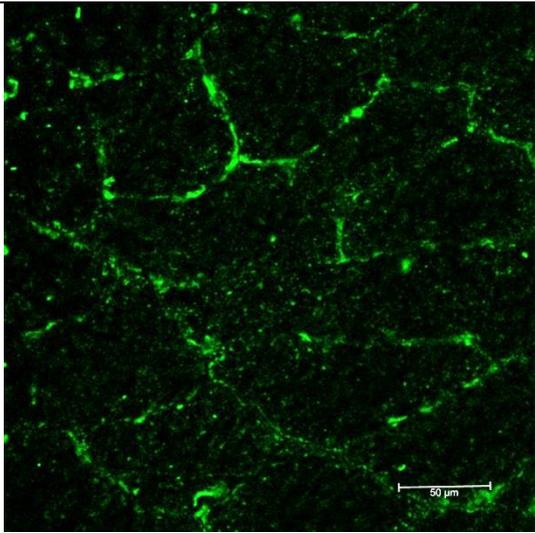
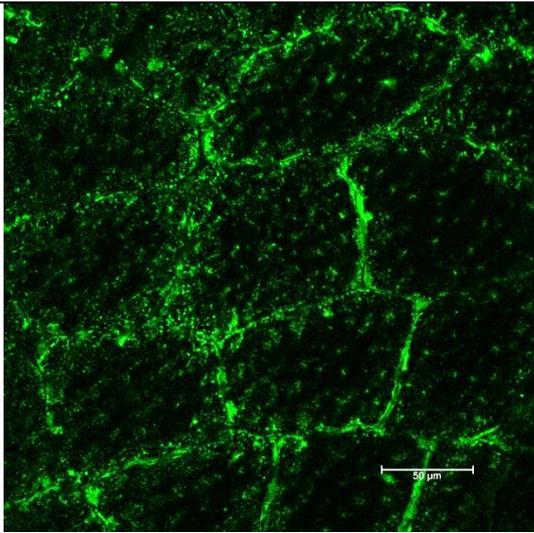
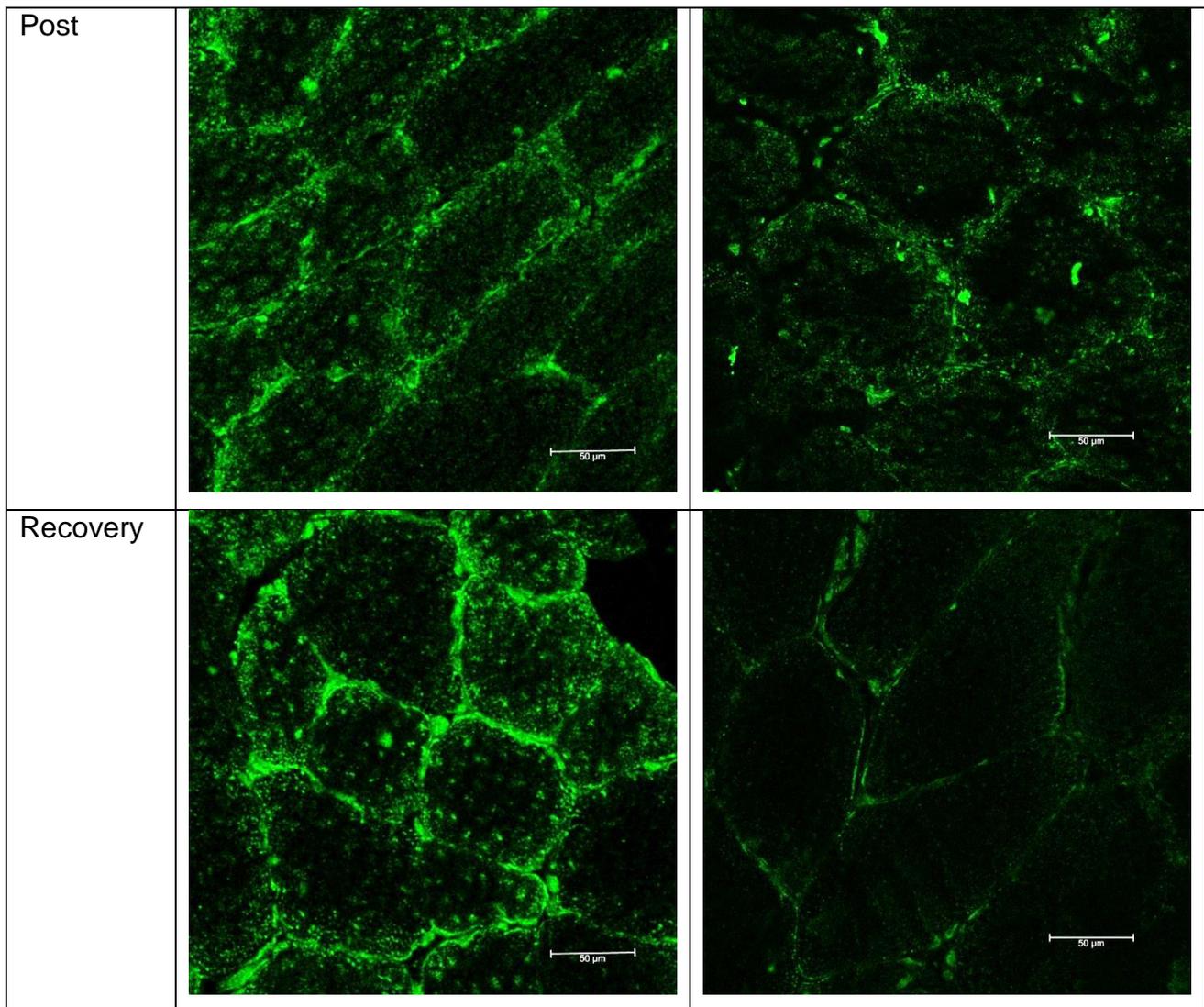


Abbildung 38: Kollagenimmunreaktion

CTR pre vs JUMP pre $p=0,0203$ (Mann Whitney U); CTR post vs JUMP post $p=0,0225$ (Mann Whitney U); CTR rec vs JUMP rec $p<0,0001$ (Mann Whitney U); CTR post vs rec $p<0,0001$ (Wilcoxon)

Tabelle 6: Beispielbilder Kollagen I N-Terminus Immunreaktion CTR vs. JUMP

| | Kontrollgruppe (Proband M) | Interventionsgruppe (Proband N) |
|-----|--|---|
| Pre |  |  |



3.2.3. Matrix-Metallo-Protease 9

In der MMP9-Immunreaktion zeigte sich über den gesamten Studienverlauf ein stetiger Abfall der Intensität in der Kontrollgruppe. Die Intensität in der Interventionsgruppe verblieb über den gesamten Studienzeitraum konstant. Zu allen drei gemessenen Zeitpunkten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Abb. 39 und Tab. 7).

MMP 9 grouped

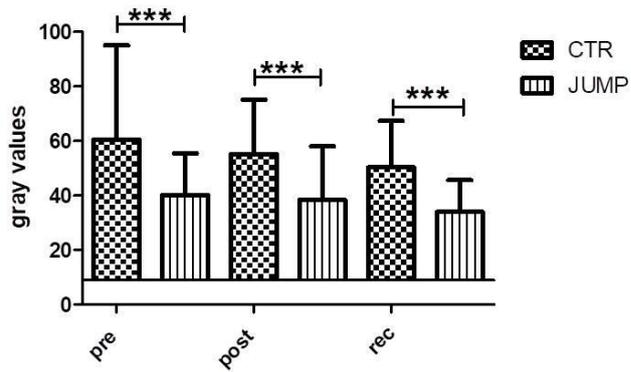
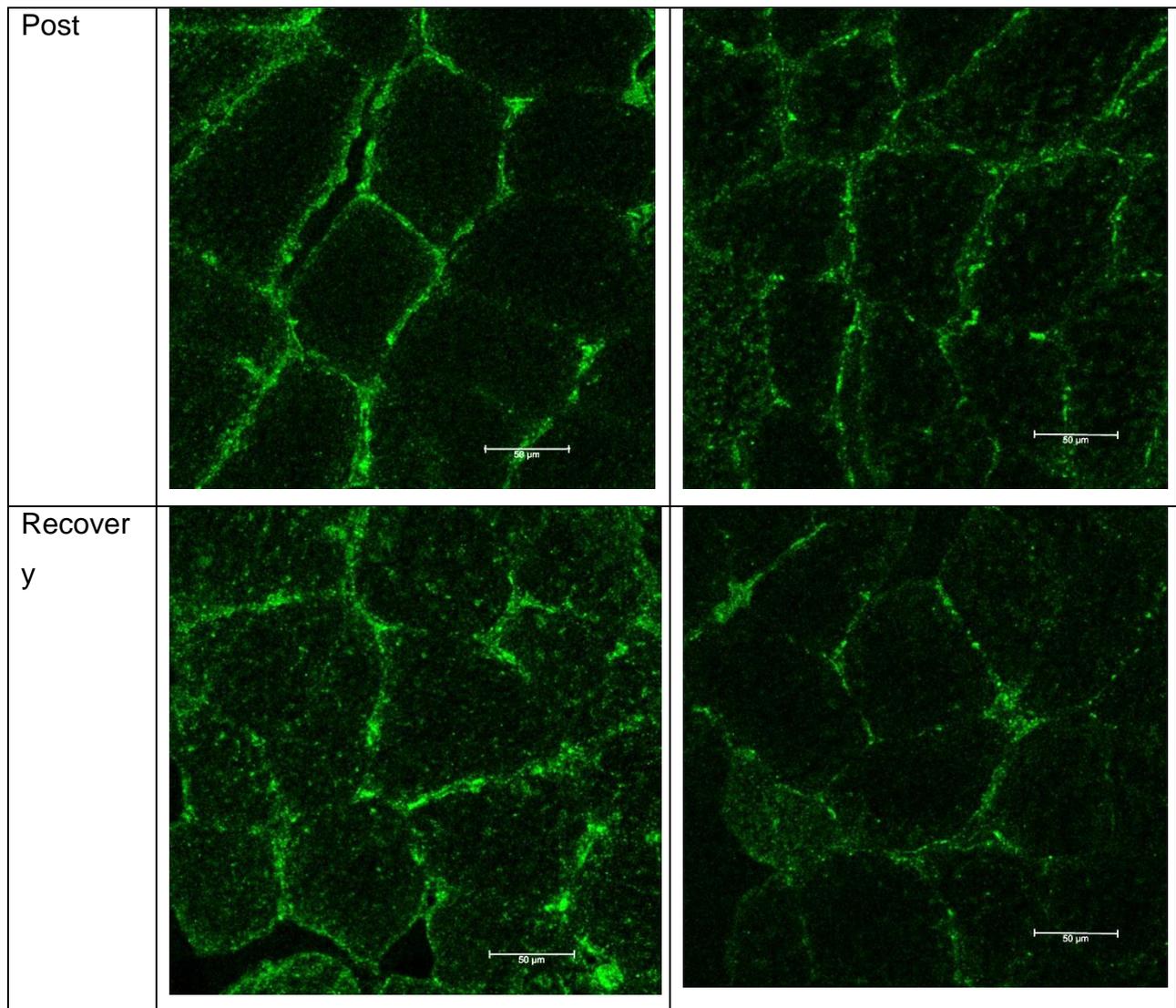


Abbildung 39: MMP9-Immunreaktion

CTR pre vs JUMP pre $p < 0,0001$ (Mann Whitney U); CTR post vs JUMP post $p < 0,0001$ (Mann Whitney U); CTR rec vs JUMP rec $p < 0,0001$ (Mann Whitney U)

Tabelle 7: Beispielbilder MMP9 Immunreaktion CTR vs. JUMP

| | Kontrollgruppe (Proband U) | Interventionsgruppe (Proband E) |
|-----|----------------------------|---------------------------------|
| Pre | | |



3.3. Korrelationsanalyse

In der Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte sich in der Kontrollgruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Kollagen-C immunhistochemische Färbungen und den MyotonPRO Messungen des M. Soleus (Tab. 8). In der Interventionsgruppe hingegen wiesen die immunhistochemischen Färbungen von Kollagen C und MMP 9 eine signifikante Korrelation mit den MyotonPRO Messungen von *Tone*, *Stiffness* und *Relaxation time* auf.

Tabelle 8: Korrelationsanalyse nach Pearson

| | Kollagen C CTR post | Kollagen C JUMP post | MMP 9 CTR post | MMP 9 JUMP post |
|---------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|
| SOL CTR Tone HDT+59 | p=0,610 | - | p=0,346 | - |
| SOL CTR Stiffness HDT+59 | p=0,641 | - | p=0,266 | - |
| SOL CTR Elasticity HDT+59 | p=0,537 | - | p=0,798 | - |
| SOL CTR Relaxation time HDT+59 | p=0,757 | - | p=0,376 | - |
| SOL JUMP Tone HDT+59 | - | p=0,055 | - | **p=0,009 |
| SOL JUMP Stiffness HDT+59 | - | **p=0,009 | - | **p=0,009 |
| SOL JUMP Elasticity HDT+59 | - | p=0,398 | - | p=0,873 |
| SOL JUMP Relaxation time HDT+59 | - | *p=0,049 | - | **p=0,007 |

4. Diskussion

4.1. Studienergebnisse

In dieser Arbeit wurden erstmals die biomechanischen Veränderungen des muskuloskelettalen Systems nach Langzeitimmobilisation dargestellt. Außerdem wurde die Effektivität eines Interventionstrainings, welches zur Verhinderung von atrophischen Muskelveränderungen entworfen wurde, im Hinblick auf die biomechanischen Muskeleigenschaften getestet.

Mit Hilfe des MyotonPRO wurden Messungen von *Tone*, *Stiffness*, *Elasticity* und *Relaxation time* an elf Messpunkten (Muskeln, Sehnen, Faszien) durchgeführt und diese auf signifikante Unterschiede nach der Bettruhe und nach der Erholungsphase untersucht.

Es zeigten sich vor allem in dem Knieextensor (M. Rectus Femoris) und den Plantarflexoren (M. Soleus, M. Gastrocnemius) Veränderungen in den Parametern *Tone*, *Stiffness* und *Relaxation time*. In der Rückenmuskulatur (M. Multifidus, M. Erector Spinae) konnte in der Interventionsgruppe ein Rekonditionierungseffekt nachgewiesen werden. In der Schultermuskulatur (M. Deltoideus, M. Trapezius – Pars decensus) sowie in der Achillessehne, Patellasehne und Plantarfaszie konnten keine Veränderungen während der Bettruhe oder nach der Rekonditionierung festgestellt werden.

Zusätzlich zu den nicht-invasiven Messungen wurden zu drei Zeitpunkten Muskelbiopsien aus dem M. Soleus entnommen und die quantitative Bestimmung von Kollagen I und MMP9 immunhistochemisch durchgeführt. Die Abnahme von Kollagen I in der Interventionsgruppe während der Bettruhephase korreliert mit der vom MyotonPRO gemessenen verminderten Abnahme von *Tone* und *Stiffness*.

Für die klinische Nutzung der objektiven nicht-invasiven Beurteilung der Muskulatur ist das MyotonPRO Gerät eingeschränkt geeignet. Zum einen können nur oberflächlich liegende Strukturen mit dem Gerät gemessen werden, da bei tiefer gelegenen Strukturen die Messwerte durch die darüber liegenden Strukturen verfälscht werden könnten. Ist das Kriterium der Oberflächlichkeit erfüllt, kann die quantitative und qualitative Veränderung von biomechanischen Muskeleigenschaften beurteilt werden. In der folgenden Tabelle (Tab. 9) ist gelistet, welche Parameter sich während der Bettruhe

bei den jeweiligen Muskeln in der Kontrollgruppe signifikant verändert haben. Anhand dieser Auflistung könnte das MyotonPRO Gerät im klinischen Alltag genutzt werden und damit die subjektive, manuelle Palpation der Muskulatur ersetzen sowie in der Früherkennung von neurodegenerativen Erkrankungen neue Möglichkeiten einer Therapiekontrolle schaffen.

Neben der klinischen Nutzung findet das MyotonPRO Gerät in der Weltraummedizin Einsatz, da es für Astronauten wichtig ist den Muskelzustand zu kontrollieren und das Training darauf abzustimmen. Im April 2018 wurde das MyotonPRO Gerät auf die ISS gesendet, um dort von Astronauten der ESA und NASA im Rahmen einer weiterführenden Studie unter Schwerelosigkeit im Langzeitexperiment genutzt zu werden.

Tabelle 9: mögliche muskelspezifische Diagnostikparameter (Schultermuskulatur nicht aufgelistet, da als intrinsische Kontrolle gedacht)

| Muskel | Signifikanz in CTR nach BR vorhanden |
|-----------------------------|---|
| M. Rectus Femoris | <i>Stiffness</i> |
| M. Multifidus | Keine |
| M. Erector Spinae | Keine |
| M. Gastrocnemius | <i>Tone, Stiffness, Relaxation time</i> |
| M. Soleus | <i>Tone, Stiffness, Relaxation time</i> |
| M. Tibialis Anterior | <i>Elasticity</i> |
| Patellasehne | Keine |
| Achillessehne | Keine |
| Plantarfaszie | Keine |

4.2. Veränderungen des Muskelruhetonus (HRMT)

Um eine Interpretation des HRMT zu ermöglichen, mussten die Messungen in vollkommener Relaxation der Probanden stattfinden, da die intrinsische Anspannung (HRMT) nur 1 Prozent der aktiven Kontraktion (MVC) ausmacht⁹¹.

Von allen vier gemessenen Parametern weisen *Tone* und *Stiffness* bei unseren Messungen in Langzeit-Bettruhe am häufigsten Veränderungen auf. Auch in unserer Studie zeigte sich ähnlich der bereits bestehenden Studienlage, dass besonders die Haltungsmuskulatur (*anti-gravity muscles*) betroffen ist.

Tone (*viscoelastic stiffness*) und *Stiffness* (*elastic stiffness*) beschreiben zusammen die muskelintrinsische Spannung, den HRMT. Die Ergebnisse ihrer gemeinsamen Entwicklung bestärkt die Relevanz des HRMT in der Beurteilung des Muskelstatus.

In der Unterschenkelmuskulatur konnte durchgehend eine Abnahme von *Tone* und *Stiffness* während der Bettruhephase beobachtet werden, übereinstimmend mit den Beobachtungen anderer Immobilisationsstudien^{61,92,93}. Auch die Messwerte des Knieextensors M. Rectus Femoris spiegeln die Abnahme in *Tone* und *Stiffness* wieder, die in einer Kurzzeit „*dry water immersion*“ Studie beobachtet wurde⁶⁰.

In der Rückenmuskulatur der Interventionsgruppe fiel eine Rekonditionierung, sprich eine Annäherung an die Ausgangswerte, auf. Im Gegensatz zu allen anderen Messpunkten zeigte sich hier allerdings eine Zunahme der Parameter. Es ist zu beachten, dass das Körpergewicht durch die liegende Position der Probanden die Rückenmuskeln vermehrt stimuliert haben könnte. Sollte hier ein durch die Schwerkraft herbei geführter *fluid shift* zu einer vermehrten Wasseransammlung in den Muskeln und dem umgebenen Gewebe geführt haben, hätte laut Grazi (2006) die *Stiffness* zunehmen müssen.

In der immunhistochemischen Färbung konnte eine verstärkte intramuskuläre Kollagenimmunreaktion im M. Soleus der Kontrollgruppe festgestellt werden. Es ist zu vermuten, dass das Kollagenfasernetz einerseits als Füllgewebe in der Muskulatur genutzt wird, da die Muskelfaserdicke abnimmt. Andererseits fungiert das Kollagenfasernetz zusammen mit anderen viskoelastischen Matrixelementen physiologisch als Kraftüberträger im Muskel¹⁵. Mit Abnahme der Muskelmasse wird mehr Kollagen benötigt, um die Kraft, die noch generiert wird, möglichst effizient zu übertragen. Auch im Alterungsprozess zeigt der Muskel eine ähnliche Transformation, wobei hier besonders Pentosidine vermehrt exprimiert werden, welche im Rahmen dieser Studie nicht bestimmt wurden⁹⁴.

Wie auch in vorherigen Studien zeigte sich, dass die hier zugrunde liegenden Veränderungen der Parameter muskelspezifisch sind und sich eine auf alle Muskeln

zutreffende Aussage hinsichtlich der Veränderungen nicht treffen lässt³³. Die Messungen zeigen, dass *Tone* und *Stiffness* sich in den meisten Muskeln als erstes verändern. Der HRMT könnte daher als diagnostisches Merkmal einer Muskelveränderung genutzt werden.

Zu beachten ist, dass alle biomechanischen Parameter für jedes Individuum spezifisch sind und sich ein Referenzbereich nur schlecht festlegen lässt. Es sollte daher ein individueller Kontrollwert genutzt werden, von dem sich alle nachfolgenden Werte abgrenzen lassen.

Der Parameter *damping* [log decr], welcher die Elastizität der Struktur beschreibt, zeigte in unseren Ergebnissen am wenigsten Veränderungen. In den Unterschenkelmuskeln M. Gastrocnemius und M. Tibialis Anterior wurden Signifikanzen gemessen und besonders im M. Tibialis Anterior erschien dieser Parameter stark verändert. Es ist unklar, warum sich die Elastizität nicht wie erwartet komplementär zu der Steifigkeit der Strukturen verändert. Anscheinend spielen zusätzliche Faktoren und molekulare Bestandteile in den Muskelsarkomeren⁹⁵, wie Titin⁹⁶ und Nebulin⁹⁷, eine Rolle in der Strukturelastizität, welche andere Studien bereits in Erwägung zogen.

Entgegen unserer Erwartung und der Ergebnisse anderer Studien zeigten sich keine Veränderungen der Elastizität oder Steifigkeit in den Sehnen und der Faszie. Reeves (2005) beschreibt eine 32 prozentige Abnahme der Steifigkeit der Achillessehne nach 90 Tagen Bettruhe⁹⁸, welche wir nicht reproduzieren konnten.

Die Relaxationszeit [ms] verlief häufig konträr zu *Stiffness* und *Tone*. Wie White et al. (1984) konnten wir in den unteren Beinmuskeln, besonders im M. Gastrocnemius und M. Soleus, eine Verlängerung der Relaxationszeit messen. Schneider et al. (2015) maßen ebenfalls eine verstärkte Elastizität und verlängerte Relaxationszeit des M. Gastrocnemius im Parabelflug⁵⁹.

Die Verlängerung der Zeit bis ein Muskel wieder kontrahieren kann, steht in Zusammenhang mit den elastischen und kontraktilen Bestandteilen der Muskelfaser. Koryak et al. (2014) beschreiben die verlangsamte Lösung von Calcium von den kontraktilen Bestandteilen als einen Faktor der verlängerten Relaxationszeit und die Verminderung der Kontraktionskraft⁹².

4.3. Bettruheeffekt

Wie bereits in der Studienlage berichtet, erwarteten wir einen Bettruheeffekt in Form von Veränderungen der biomechanischen Parameter innerhalb der Gruppen im Verlauf der Immobilisation. Da die Bettruhe mit Kopftieflage die Schwerkraft nicht aufhebt, sondern durch die Immobilisation die Schwerelosigkeit simuliert, hatten wir mit geringeren Veränderungen gerechnet als in einer *dry-immersion* Studien, in der durch das Wasser ein stärkerer Entlastungsreiz gesetzt wird⁶⁰.

Die Muskeln M. Trapezius und M. Deltoideus wurden in dieser Studie als intrinsische Negativkontrolle genutzt. Da die Probanden ihre Arme und ihren Kopf größtenteils frei bewegen konnten, zeigten sich in diesen beiden Messpunkten kaum Veränderungen der biomechanischen Parameter. Die signifikanten Werte nach Rekonditionierung sind vermutlich auf die weite Streuung der Probanden zurück zu führen. Es konnte kein Bettruheeffekt, Rekonditionierungseffekt oder Trainingseffekt festgestellt werden. Weitere Forschung sollte untersuchen, inwiefern die Arm- und Schultermuskulatur unter Immobilisation verändert werden, da Astronauten auf der ISS ihre Fortbewegung primär über die Armmuskulatur steuern und sie diese vor Beginn einer Mission intensiv trainieren müssen. Da die Schultermuskulatur im normalen Zustand auf dem Boden weniger Körpergewicht trägt, müsste die Muskelatrophie geringer sein als in der stärker belasteten Beinmuskulatur.

In der Rückenmuskulatur sahen wir nur geringe Veränderungen, obwohl die ausgewählten Muskeln an der Haltung und Stabilität der Wirbelsäule beteiligt sind und somit von der Bettruhe beeinträchtigt sein sollten. Schneider et al. (2015) konnten im Parabelflug eine signifikante Abnahme von *Tone* und *Stiffness* sowie eine Zunahme von *Elasticity* und *Relaxation time* aufzeigen⁵⁹. Allerdings bewirkt das Liegen im Bett, dass vermehrt Druck auf den Rücken ausgeübt wird und so der Muskeltonus stimuliert wird. Der M. Multifidus ist zusätzlich sehr schwer zu messen und interpretieren, da er ein tiefliegender Rückenmuskel ist. Es ist nicht eindeutig, inwieweit die gemessenen Werte durch Veränderungen im Muskel entstanden sind und welche Auswirkungen das darüber liegende Gewebe auf die Messungen hatte. Zusätzlich kann es bei Immobilisation und in Schwerelosigkeit zu einer Flüssigkeitsverlagerung (*fluid shift*) im Gewebe kommen und damit die Viskosität des Gewebes beeinflussen. Im M. Multifidus sowie im M. Erector Spinae der Interventionsgruppe konnten signifikante Veränderungen nach der Rekonditionierungszeit gemessen werden. Anscheinend

ermöglichte die geringe Belastung in der Bettruhe und eine hohe Plastizität der Muskeln eine schnelle Anpassung an die wieder einwirkende Schwerkraft.

Tabelle 10: Vergleich Volumenverlust (Belavy, 2009) und Tonusverlust (RSL Studie)

| Muskel | Belavy (2009) Prozentualer Volumenverlust (Signifikanz) | RSL Studie Prozentualer Verlust <i>oscillation frequency</i> (T) und <i>dynamic stiffness</i> (S) BR59 (Signifikanz) |
|---|--|---|
| Anterior tibial muscles (Tibialis anterior, extensor digitorum longus, extensor hallucis longus) | 1,7 (**) | Nur Tibialis anterior: T: CTR = 14,8 (ns); JUMP = 10,5 (*) S: CTR = 15,8 (ns) JUMP = 10,8 (ns) |
| Soleus | 1,8 (***) | T: CTR = 16,8 (**) JUMP = 14,6 (ns) S: CTR = 18,4 (*) JUMP = 17,8 (ns) |
| Gastrocnemius lat Gastrocnemius med | 2,8 (***) 1,5 (***) | T: CTR = 17,0 (***) JUMP = 10,0 (***) S: CTR = 15,7 (***) JUMP = 9,4 (**) |
| Rectus femoris | 3,5 (ns) | T: CTR = 8,5 (ns) JUMP = 6,6 (*) S: CTR = 8,9 (*) JUMP = 4,7 (ns) |

Den eindeutigsten Bettruheeffekt konnte diese Studie in der Beinmuskulatur und besonders in den Plantarflexoren verzeichnen.

In einer 3-tägigen *dry-immersion* Studie wurde im M. Rectus Femoris eine Abnahme von *Tone* und *Stiffness* von 10,2 Prozent und 7,3 Prozent gemessen⁶⁰. In unserer

Studie konnte eine ähnlich starke Abnahme nach 60 Tagen Bettruhe verzeichnet werden (Abnahme *Tone*: 8,45 Prozent; Abnahme *Stiffness*: 8,86 Prozent). Die von Demangel et al. festgestellte Abnahme der *Elasticity* von 31,5 Prozent konnte von uns nicht reproduziert werden. *Dry-immersion* hat einen deutlich stärkeren Effekt auf die menschliche Muskulatur als HDT-Bettruhe. Es ist ebenso möglich, dass bei *dry-immersion* elastische Muskelbestandteile beeinflusst werden, die in der Bettruhe durch die weiterhin wirkende Schwerkraft nicht verändert werden.

Der Bettruheeffekt im M. Gastrocnemius und M. Soleus, der in der RSL Studie auftrat, ist vergleichbar mit dem Volumenverlust in diesen beiden Muskeln, der nach 56 Tagen Bettruhe von Belavy et al. gemessen wurde (Tab. 10). Bei den Messungen des M. Rectus Femoris und des M. Tibialis anterior bzw. der Muskelloge um den M. Tibialis anterior unterscheiden sich die Ergebnisse. Dies kann daran liegen, dass Belavy et al. MRT Daten von kompletten Muskelquerschnittsserien ausgewertet haben und die Myotondaten von Messungen an den jeweiligen mittleren Muskelbäuchen stammen⁹⁹.

In den zwei Sehnen und der Plantarfaszie konnte kein Bettruheeffekt festgestellt werden. In anderen Studien konnte eine Verminderung der *Stiffness* der Patellasehne nach Bettruhe gemessen werden¹⁰⁰.

4.4. Trainingseffekt

Ein weiteres Ziel dieser Studie war die Beurteilung des Interventionstrainings im Hinblick auf den Muskelstatus. Im Gegensatz zu den Kraftparametern, die in der Interventionsgruppe über den Bettruheverlauf unverändert blieben⁸⁴, zeigten die biomechanischen Parameter *Tone*, *Stiffness* und *Relaxation time* nur im M. Gastrocnemius einen signifikanten Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe, sodass man von einem Trainingseffekt sprechen kann (Tab. 11).

Für das ausgewählte Sprungtraining im SJS wurde eine Ganzkörperspannung benötigt, sodass alle von uns gemessenen Muskeln und Strukturen an dem Bewegungsablauf des Trainings beteiligt waren. Die Beinmuskulatur stand im Fokus der Übung, da dort die meiste Kraft generiert werden musste. Außerdem erfolgte eine zusätzliche Stimulation durch das auf ihr lastende Körpergewicht bei der Abfederung des Sprungs bzw. Landung auf dem Trittbrett. Im SJS konnte die HDT-Lage nicht weiter fortgeführt werden. Da die Ausführung der Sprünge kurzer kraftvoller Bewegungen bedarf, wurden vor allem Muskeln mit Typ-II Fasern angesprochen. Dies könnte den fehlenden

Gruppenunterschied im M. Soleus erklären, da dieser hauptsächlich aus Typ-I Fasern zusammengesetzt ist.

Die Effektivität des Trainings kann anhand der biomechanischen Parameter nicht an allen untersuchten Körpermesspunkten nachgewiesen werden, da es nach der Bettruhe nur im M. Gastrocnemius einen signifikanten Gruppenunterschied gab. Allerdings zeigen andere Studienteilerggebnisse der RSL Studie, dass die Leistungsfähigkeit des Muskels, gemessen anhand der Sprunghöhe und Sprungkraft, unter diesem Training konstant bleibt und das Training in diesem Hinblick effektiv ist⁸⁴. Ein kombiniertes Training aus *resistance training*, aeroben Training und Vibrationsstimulation müsste den besten Effekt für alle Muskeltypen erzielen. Zwar wird bereits auf der ISS eine Kombination aus *resistance training* und aeroben Training durchgeführt, doch wurden über weitere Trainingsmethoden bisher noch keine endgültigen Entscheidungen seitens der Weltraumorganisationen getroffen.

Tabelle 11: Zusammenfassung Ergebnisse [CTR= Kontrollgruppe; JUMP=Interventionsgruppe; T=Tonus; S=Steifigkeit; E= Elastizität; R=Relaxationszeit]

| Messstruktur | Bettruheeffekt | | Recovery-Effekt | | Trainingseffekt |
|--------------------------|----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|
| | CTR | JUMP | CTR | JUMP | |
| Trapezius | - | - | - | - | - |
| Deltoideus | - | - | - | - | - |
| Erector Spinae | - | - | - | T,S,R | - |
| Multifidus | - | - | T | T,S,R | - |
| Rectus Femoris | S | T | - | - | - |
| Patellasehne | - | - | - | - | - |
| Tibialis Anterior | E | T,E,R | T,E,R | E | - |
| Soleus | T,S,R | - | - | - | - |
| Gastrocnemius | T,S,R | T,S,R | S,E,R | T,S,R | T,S,R |
| Achillessehne | - | - | - | - | - |
| Plantarfaszie | - | - | - | - | - |

In den gemessenen Sehnen und der Faszie konnte kein Trainingseffekt nachgewiesen werden. Sie zeigten generell eine spätere Reaktion der Messwerte, als die Messwerte der Muskulatur. Ursächlich dafür können die physiologisch geringere Durchblutung und

der verminderte Metabolismus von Sehnen und Faszien sein, sodass der Anabolismus und Katabolismus zeitlich verzögert stattfinden. Außerdem sind Sehnen und Faszien passive Kraftüberträger. Der verminderte Reiz für diese Strukturen tritt erst dann auf, wenn der im Vergleich plastischere Muskel bereits verändert ist und mit verminderter Kraft kontrahiert.

4.5. Rekonditionierungseffekt

Da es bisher keine effektive Trainingsmethode gibt¹⁰¹, welche allen körperlichen Veränderungen aus der Schwerelosigkeit entgegenwirkt, ist bei der Rückkehr auf die Erde ein Rekonditionierungstraining notwendig. Für ESA Astronauten besteht das 21-tägige Training nach Landung aus Übungen, welche vor allem die Beweglichkeit und das kardiovaskuläre System fördern sollen¹⁰². Jedes Wiederaufbautraining wird an den Astronauten individuell angepasst, damit die Ausgangsfitness vor dem Flug wiedererlangt wird¹⁰³.

In der RSL Studie bestand die Rekonditionierung in der normalen alltäglichen Belastung des Körpers nach langsamer Gewöhnung an die Orthostase. Es gab kein explizites Training, das für den Wiederaufbau von Muskeln oder das Wiedererlangen von Beweglichkeit und Agilität sorgte. Die während der Bettruhe durchgeführte Physiotherapie und Massage wurden in der *recovery*-Phase weiter umgesetzt. Es zeigte sich besonders im M. Gastrocnemius und im M. Tibialis Anterior sowie in der Rückenmuskulatur, dass sich die Muskulatur fast bis auf den Ausgangswert erholte. In der Interventionsgruppe zeigte sich häufiger als in der Kontrollgruppe eine signifikante Veränderung der HDT+59-Werten zu den R+10-Werten. So scheint es, dass, obwohl es keinen sichtbaren Trainingseffekt während der Bettruhe gab, die Muskulatur der Interventionsgruppe einen flexibleren Metabolismus besitzt und sich schneller auf den Belastungsreiz in aufrechter Körperposition und Bewegung umstellen kann.

In der Kontrollgruppe wurde nach der Rekonditionierungszeit eine signifikant höhere Kollagenimmunreaktion als in der Interventionsgruppe festgestellt. Eventuell können Kollagenfasern in untrainierten Muskeln nicht so schnell umgebaut werden (*tissue remodeling*) wie in trainierten Muskeln. Grund dafür könnten u.a. die Durchblutung und die neuronale Innervation sein. In der Interventionsgruppe konnte nach zehn Tagen Rekonditionierung eine Stagnation der perimysialen Kollagenimmunreaktion beobachtet werden.

5. Schlussfolgerung

Längere Immobilisation und Schwerelosigkeit führen zu Muskelatrophie und damit einhergehendem Kraftverlust. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass Muskelatrophie mit einer Abnahme des *EMG-silent* HRMT korrelierte. Im Rahmen der RSL Studie zeigte sich, dass Bettruhe den größten Einfluss auf die biomechanischen Parameter *Tone* [Hz] und *dynamic stiffness* [N/m] nimmt.

Das MyotonPRO überzeugt durch die objektive, nicht invasive Messung des Muskelstatus. Durch seine intuitive Benutzeroberfläche ist es einfach zu handhaben. Es könnte perspektivisch in der Früherkennung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie in der Geriatrie und der Rehabilitation nach Immobilisation eingesetzt werden, um den individuellen Muskelzustand zu beurteilen.

Der HRMT unterliegt als Diagnostikparameter einer schwierigen Beurteilung, da viele Störfaktoren auf ihn einwirken. Nach der bisher akzeptierten Definition des HRMT muss der Patient sich in absoluter Relaxation befinden und im EMG dürfen keine Signale messbar sein. Dadurch ist die objektive Messung des Ruhetonus im Klinikalltag schwer umsetzbar und wenig praktikabel.

Unter Forschungsbedingungen ist der HRMT besser als Diagnostikparameter einsetzbar und gerade in der Astronautenforschung ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung des Muskelstatus.

In unseren Messungen ist anhand der biomechanischen Parameter ein Trainingseffekt nur beim M. Gastrocnemius signifikant erkennbar. Daher sollte weiterhin großer Fokus auf die Erforschung und Entwicklung von Trainingsmethoden gelegt werden, die einen gesunden Muskelstatus unter längerer Immobilisation oder in Schwerelosigkeit erhalten.

6. Studienlimitationen

Die RSL Studie hat die folgenden Limitationen:

Die Funktionalität des MyotonPRO wurde aufgrund vorheriger Reliability-Studien^{58,59,104} vorausgesetzt. Daher wurde in der RSL Studie kein klinischer Vergleich durchgeführt. Die Relaxation des Probanden ist nicht standardisiert. Es gibt keine objektive Messung der Relaxation der Probanden, welche für eine Messung des HRMT eine optimale Voraussetzung wäre⁹¹. Um die Wahrscheinlichkeit einer möglichst vollen Relaxation zu erreichen, wurden die Messungen immer in den Betten der Probanden durchgeführt, in

einer Lage, die für die Probanden angenehm war. Die Relaxation wurde subjektiv, durch Nachfragen bei dem Probanden nach einer fünfminütigen Relaxationszeit, bestätigt.

In der RSL Studie wurde kein Elektromyogramm (EMG) zur Beurteilung des HRMT angewandt, da durch diese zusätzliche Untersuchung der zeitliche Rahmen der Messungen überschritten worden wäre. Zusätzlich stellt die EMG-Messung eine Irritation der Hautareale über den gemessenen Muskeln dar und kann so den HRMT beeinflussen.

Zudem muss die Beurteilung des HRMT mit Vorsicht erfolgen, da die Probanden über den gesamten Bettruheverlauf eine medizinisch notwendige passive Physiotherapie erhielten und das Strecken und Dehnen der Muskulatur einen Aktivitätsreiz darstellt.

Des Weiteren ist bei den MyotonPRO Messungen eine große Streuung der Ausgangswerte (BDC-Werte) der untersuchten Parameter in beiden Gruppen aufgefallen. Diese Unterschiede sind am ehesten auf die individuelle Muskelzusammensetzung der einzelnen Probanden zurückzuführen, welche auch bei Astronauten zu berücksichtigen ist. Trotz der großen Intervariabilität der Werte vor der Bettruhe zeigte sich die Entwicklung über die Bettruhe hinweg einheitlich.

Ein nicht auszuschließender Störfaktor können die neu angelernten Operatoren gewesen sein. Es wurde ein Operator pro Kohorte angestellt.

7. Quellenverzeichnis

1. Blottner D, Salanova M. *The NeuroMuscular System: From Earth to Space Life Science Neuromuscular Cell Signalling in Disuse and Exercise*: Springer; 2015.
2. Belavý DL, Hides JA, Wilson SJ, Stanton W, Dimeo FC, Rittweger J, Felsenberg D, Richardson CA. Resistive simulated weightbearing exercise with whole body vibration reduces lumbar spine deconditioning in bed-rest. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:E121-31.
3. Belavý DL, Armbrecht G, Gast U, Richardson CA, Hides JA, Felsenberg D. Countermeasures against lumbar spine deconditioning in prolonged bed rest: resistive exercise with and without whole body vibration. *J Appl Physiol (1985)* 2010;109:1801-11.
4. Mulder ER, Horstman AM, Stegeman DF, de Haan A, Belavy DL, Miokovic T, Armbrecht G, Felsenberg D, Gerrits KH. Influence of vibration resistance training on knee extensor and plantar flexor size, strength, and contractile speed characteristics after 60 days of bed rest. *J Appl Physiol (1985)* 2009;107:1789-98.
5. Baar K, Nader G, Bodine S. Resistance exercise, muscle loading/unloading and the control of muscle mass. *Essays Biochem* 2006;42:61-74.
6. Cao P, Kimura S, Macias BR, Ueno T, Watenpaugh DE, Hargens AR. Exercise within lower body negative pressure partially counteracts lumbar spine deconditioning associated with 28-day bed rest. *J Appl Physiol (1985)* 2005;99:39-44.
7. Hides J, Lambrecht G, Ramdharry G, Cusack R, Bloomberg J, Stokes M. Parallels between astronauts and terrestrial patients - Taking physiotherapy rehabilitation "To infinity and beyond". *Musculoskelet Sci Pract* 2017;27 Suppl 1:S32-S7.
8. Darling D. *The complete book of spaceflight. From Apollo 1 to Zero Gravity*. Hoboken New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2003.
9. Narici MV, de Boer MD. Disuse of the musculo-skeletal system in space and on earth. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:403-20.
10. Lippert H. *Allgemeine Anatomie. Lehrbuch Anatomie*. 7 ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2006.
11. Kaufmann P. *Bewegungsapparat*. In: Schiebler T, ed. *Anatomie - Histologie, Entwicklungsgeschicht, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. 9. Auflage ed: Springer-Verlag; 2005:915.
12. Brenner B. *Muskulatur*. In: Klinke R, Pape H-C, Silbernagl S, eds. *Physiologie*. 5 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005:102-22.
13. Boutellier U, Ulmer HV. *Sport- und Arbeitsphysiologie*. In: Schmidt RF, Lang F, eds. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 30 ed: Springer Verlag; 2007:929-48.
14. Carpenter S, Karpatis G, eds. *Pathology of skeletal muscle*. 2 ed: Oxford University Press; 2001.
15. Trappe T. Influence of aging and long-term unloading on the structure and function of human skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;34:459-64.
16. Blottner D. *Funktionelle Anatomie der Skelettmuskulatur*. In: Müller-Wohlfahrt HW, ed. *Muskelverletzungen im Sport*. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2010:2-30.
17. Seyfarth A. *Einführung in die Biomechanik Teil D2005*.
18. Schleip R, Jäger H, Klingler W. What is 'fascia'? A review of different nomenclatures. *J Bodyw Mov Ther* 2012;16:496-502.
19. Benjamin M. The fascia of the limbs and back--a review. *J Anat* 2009;214:1-18.
20. Cruz-Montecinos C, González Blanche A, López Sánchez D, Cerda M, Sanzana-Cuche R, Cuesta-Vargas A. In vivo relationship between pelvis motion and deep fascia displacement of the medial gastrocnemius: anatomical and functional implications. *J Anat* 2015;227:665-72.
21. Stecco C, Duparc F. Fasciae anatomy. *Surg Radiol Anat* 2011;33:833-4.

22. Stecco C, Schleip R. A fascia and the fascial system. *J Bodyw Mov Ther* 2016;20:139-40.
23. Benjamin M, Toumi H, Ralphs JR, Bydder G, Best TM, Milz S. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load. *J Anat* 2006;208:471-90.
24. Huijing PA, Baan GC. Myofascial force transmission: muscle relative position and length determine agonist and synergist muscle force. *J Appl Physiol* (1985) 2003;94:1092-107.
25. Huijing PA. Epimuscular myofascial force transmission: a historical review and implications for new research. International Society of Biomechanics Muybridge Award Lecture, Taipei, 2007. *J Biomech* 2009;42:9-21.
26. Hof AL. Muscle mechanics and neuromuscular control. *J Biomech* 2003;36:1031-8.
27. Schmidt RF. *Medizinische Biologie des Menschen*. München 1983.
28. ten Bruggencate G, Dieringer N. Sensomotorische Systeme: Körperhaltung, Bewegung und Blickmotorik. In: Klinker R, Pape H-C, Silbernagl S, eds. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005:735-85.
29. Masi AT, Hannon JC. Human resting muscle tone (HRMT): narrative introduction and modern concepts. *J Bodyw Mov Ther* 2008;12:320-32.
30. Simons DG, Mense S. Understanding and measurement of muscle tone as related to clinical muscle pain. *Pain* 1998;75:1-17.
31. Alev K, Vain A, Aru M, Pehme A, Purge P, Kaasik P, Seene T. Glucocorticoid-Induced Changes in Rat Skeletal Muscle Biomechanical and Viscoelastic Properties: Aspects of Aging. *J Manipulative Physiol Ther* 2018;41:19-24.
32. Panjabi MM. The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, adaptation, and enhancement. *J Spinal Disord* 1992;5:383-9; discussion 97.
33. Gavronski G, Veraksits A, Vasar E, Maaros J. Evaluation of viscoelastic parameters of the skeletal muscles in junior triathletes. *Physiol Meas* 2007;28:625-37.
34. Özkaya N, Goldsheyder D, Nordin M. *Fundamentals of Biomechanics - Equilibrium, Motion and Deformation*. 4. ed: Springer; 2018.
35. Tesch PA, Ploutz LL, Dudley GA. Effects of 5 weeks of lower limb suspension on muscle size and strength. *J Gravit Physiol* 1994;1:P59-60.
36. Bodine SC. Disuse-induced muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:2200-8.
37. Bajotto G, Shimomura Y. Determinants of disuse-induced skeletal muscle atrophy: exercise and nutrition countermeasures to prevent protein loss. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006;52:233-47.
38. di Prampero PE, Narici MV, Tesch PA. Muscles in Space. A world without Gravity 2001:69-82.
39. Montgomery LD. Body volume changes during simulated microgravity I: Technique and comparison of men and women during horizontal bed rest. *Aviat Space Environ Med* 1993;64:893-8.
40. Montgomery LD. Body volume changes during simulated microgravity. II: Comparison of horizontal and head-down bed rest. *Aviat Space Environ Med* 1993;64:899-904.
41. Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur J Appl Physiol* 2007;101:143-94.
42. de Boer MD, Seynnes OR, di Prampero PE, Pisot R, Mekjavic IB, Biolo G, Narici MV. Effect of 5 weeks horizontal bed rest on human muscle thickness and architecture of weight bearing and non-weight bearing muscles. *Eur J Appl Physiol* 2008;104:401-7.
43. Clark BC. In vivo alterations in skeletal muscle form and function after disuse atrophy. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:1869-75.
44. Marcus RL, Addison O, Kidde JP, Dibble LE, Lastayo PC. Skeletal muscle fat infiltration: impact of age, inactivity, and exercise. *J Nutr Health Aging* 2010;14:362-6.
45. Cowell SA, Stocks JM, Evans DG, Simonson SR, Greenleaf JE. The exercise and environmental physiology of extravehicular activity. *Aviat Space Environ Med* 2002;73:54-67.
46. di Prampero PE, Narici MV. Muscles in microgravity: from fibres to human motion. *J Biomech* 2003;36:403-12.

47. Moriggi M, Vasso M, Fania C, Capitanio D, Bonifacio G, Salanova M, Blottner D, Rittweger J, Felsenberg D, Cerretelli P, Gelfi C. Long term bed rest with and without vibration exercise countermeasures: effects on human muscle protein dysregulation. *Proteomics* 2010;10:3756-74.
48. D'Antona G, Pellegrino MA, Adami R, Rossi R, Carlizzi CN, Canepari M, Saltin B, Bottinelli R. The effect of ageing and immobilization on structure and function of human skeletal muscle fibres. *J Physiol* 2003;552:499-511.
49. Ohira T, Kawano F, Goto K, Ohira Y. Responses of skeletal muscles to gravitational unloading and/or reloading. *J Physiol Sci* 2015;65:293-310.
50. Riley DA, Bain JL, Thompson JL, Fitts RH, Widrick JJ, Trappe SW, Trappe TA, Costill DL. Decreased thin filament density and length in human atrophic soleus muscle fibers after spaceflight. *J Appl Physiol* (1985) 2000;88:567-72.
51. Stewart CE, Rittweger J. Adaptive processes in skeletal muscle: molecular regulators and genetic influences. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:73-86.
52. Dalla Libera L, Ravara B, Gobbo V, Tarricone E, Vitadello M, Biolo G, Vescovo G, Gorza L. A transient antioxidant stress response accompanies the onset of disuse atrophy in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2009;107:549-57.
53. Urso ML. Disuse atrophy of human skeletal muscle: cell signaling and potential interventions. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:1860-8.
54. Salanova M, Schiffli G, Gutschmann M, Felsenberg D, Furlan S, Volpe P, Clarke A, Blottner D. Nitrosative stress in human skeletal muscle attenuated by exercise countermeasure after chronic disuse. *Redox Biol* 2013;1:514-26.
55. Goubel F. Changes in mechanical properties of human muscle as a result of spaceflight. *Int J Sports Med* 1997;18 Suppl 4:S285-7.
56. Reeves NJ, Maganaris CN, Ferretti G, Narici MV. Influence of simulated microgravity on human skeletal muscle architecture and function. *J Gravit Physiol* 2002;9:P153-4.
57. Abitbol MM. Evolution of the ischial spine and of the pelvic floor in the Hominoidea. *Am J Phys Anthropol* 1988;75:53-67.
58. Agyapong-Badu S, Warner M, Samuel D, Stokes M. Measurement of ageing effects on muscle tone and mechanical properties of rectus femoris and biceps brachii in healthy males and females using a novel hand-held myometric device. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2016;62:59-67.
59. Schneider S, Peipsi A, Stokes M, Knicker A, Abeln V. Feasibility of monitoring muscle health in microgravity environments using Myoton technology. *Med Biol Eng Comput* 2015;53:57-66.
60. Demangel R, Treffel L, Py G, Brioche T, Pagano AF, Bareille MP, Beck A, Pessemesse L, Candau R, Gharib C, Chopard A, Millet C. Early structural and functional signature of 3-day human skeletal muscle disuse using the dry immersion model. *J Physiol* 2017;595:4301-15.
61. Lambertz D, Pérot C, Kaspranski R, Goubel F. Effects of long-term spaceflight on mechanical properties of muscles in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2001;90:179-88.
62. de Boer MD, Maganaris CN, Seynnes OR, Rennie MJ, Narici MV. Time course of muscular, neural and tendinous adaptations to 23 day unilateral lower-limb suspension in young men. *J Physiol* 2007;583:1079-91.
63. Kubo K, Akima H, Ushiyama J, Tabata I, Fukuoka H, Kanehisa H, Fukunaga T. Effects of resistance training during bed rest on the viscoelastic properties of tendon structures in the lower limb. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14:296-302.
64. White MJ, Davies CT, Brooksby P. The effects of short-term voluntary immobilization on the contractile properties of the human triceps surae. *Q J Exp Physiol* 1984;69:685-91.
65. Bamman MM, Clarke MS, Feeback DL, Talmadge RJ, Stevens BR, Liebermann SA, Greenise MC. Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution. *J Appl Physiol* (1985) 1998;84:157-63.
66. Chaudhry S, Morrissey D, Woledge RC, Bader DL, Screen HR. Eccentric and concentric loading of the triceps surae: an in vivo study of dynamic muscle and tendon biomechanical parameters. *J Appl Biomech* 2015;31:69-78.

67. Salanova M, Gambara G, Moriggi M, Vasso M, Ungethuen U, Belavy DL, Felsenberg D, Cerretelli P, Gelfi C, Blottner D. Vibration mechanosignals superimposed to resistive exercise result in baseline skeletal muscle transcriptome profiles following chronic disuse in bed rest. *Sci Rep* 2015;5:17027.
68. Blottner D, Salanova M, Püttmann B, Schiffl G, Felsenberg D, Buehring B, Rittweger J. Human skeletal muscle structure and function preserved by vibration muscle exercise following 55 days of bed rest. *Eur J Appl Physiol* 2006;97:261-71.
69. Tesch PA, Berg HE, Bring D, Evans HJ, LeBlanc AD. Effects of 17-day spaceflight on knee extensor muscle function and size. *Eur J Appl Physiol* 2005;93:463-8.
70. Rittweger J, Frost HM, Schiessl H, Ohshima A, Alkner B, Tesch P, Felsenberg D. Muscle atrophy and bone loss after 90 days' bed rest and the effects of flywheel resistive exercise and pamidronate: results from the LTBR study. *Bone* 2005;36:1019-29.
71. Rittweger J, Bareille MP, Clément G, Linnarsson D, Paloski WH, Wuyts F, Zange J, Angerer O. Short-arm centrifugation as a partially effective musculoskeletal countermeasure during 5-day head-down tilt bed rest--results from the BRAG1 study. *Eur J Appl Physiol* 2015;115:1233-44.
72. Convertino VA. Exercise as a countermeasure for physiological adaptation to prolonged spaceflight. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:999-1014.
73. Lee SM, Schneider SM, Feiveson AH, Macias BR, Smith SM, Watenpaugh DE, Hargens AR. WISE-2005: Countermeasures to prevent muscle deconditioning during bed rest in women. *J Appl Physiol (1985)* 2014;116:654-67.
74. Mulder E, Frings-Meuthen P, von der Wiesche M, Clément G, Linnarsson D, Paloski WH, Wuyts FL, Zange J, Rittweger J. Study protocol, implementation, and verification of a short versatile upright exercise regime during 5 days of bed rest. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2014;14:111-23.
75. Mulder E, Clément G, Linnarsson D, Paloski WH, Wuyts FP, Zange J, Frings-Meuthen P, Johannes B, Shushakov V, Grunewald M, Maassen N, Buehlmeier J, Rittweger J. Musculoskeletal effects of 5 days of bed rest with and without locomotion replacement training. *Eur J Appl Physiol* 2015;115:727-38.
76. Koesterer TJ, Dodd SL, Powers S. Increased antioxidant capacity does not attenuate muscle atrophy caused by unweighting. *J Appl Physiol (1985)* 2002;93:1959-65.
77. Matuszczak Y, Arbogast S, Reid MB. Allopurinol mitigates muscle contractile dysfunction caused by hindlimb unloading in mice. *Aviat Space Environ Med* 2004;75:581-8.
78. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Sanford AP, Aarsland A, Wolfe RR, Ferrando AA. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4351-8.
79. Karlsson HK, Nilsson PA, Nilsson J, Chibalin AV, Zierath JR, Blomstrand E. Branched-chain amino acids increase p70S6k phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1-7.
80. Blomstrand E, Eliasson J, Karlsson HK, Köhnke R. Branched-chain amino acids activate key enzymes in protein synthesis after physical exercise. *J Nutr* 2006;136:269S-73S.
81. Cochrane DJ, Loram ID, Stannard SR, Rittweger J. Changes in joint angle, muscle-tendon complex length, muscle contractile tissue displacement, and modulation of EMG activity during acute whole-body vibration. *Muscle Nerve* 2009;40:420-9.
82. Roelants M, Verschueren SM, Delecluse C, Levin O, Stijnen V. Whole-body-vibration-induced increase in leg muscle activity during different squat exercises. *J Strength Cond Res* 2006;20:124-9.
83. Belavý DL, Miokovic T, Armbrrecht G, Rittweger J, Felsenberg D. Resistive vibration exercise reduces lower limb muscle atrophy during 56-day bed-rest. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009;9:225-35.
84. Kramer A, Kümmel J, Mulder E, Gollhofer A, Frings-Meuthen P, Gruber M. High-Intensity Jump Training Is Tolerated during 60 Days of Bed Rest and Is Very Effective in Preserving Leg Power and Lean Body Mass: An Overview of the Cologne RSL Study. *PLoS One* 2017;12:e0169793.

85. Kramer A, Ritzmann R, Gollhofer A, Gehring D, Gruber M. A new sledge jump system that allows almost natural reactive jumps. *J Biomech* 2010;43:2672-7.
86. Kramer A, Ritzmann R, Gruber M, Gollhofer A. Leg stiffness can be maintained during reactive hopping despite modified acceleration conditions. *J Biomech* 2012;45:1816-22.
87. Ortega-Cebrian S, Luchini N, Whiteley R. Dry needling: Effects on activation and passive mechanical properties of the quadriceps, pain and range during late stage rehabilitation of ACL reconstructed patients. *Physical Therapy in Sport* 2016;21:57-62.
88. Aird L, Samuel D, Stokes M. Quadriceps muscle tone, elasticity and stiffness in older males: reliability and symmetry using the MyotonPRO. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55:e31-9.
89. Nair K, Masi A, Andonian B, Barry AJ, Coates BA, Dougherty J, Schaefer E, Henderson J, Kelly J. Stiffness of resting lumbar myofascia in healthy young subjects quantified using a handheld myotonometer and concurrently with surface electromyography monitoring. *Journal of Bodywork & Movement Therapies* 2016;20:388-96.
90. Hering E, Martin R, Stohrer M. *Physik für Ingenieure*: Springer Verlag; 2004.
91. Woledge RC, Curtin NA, Rall JA. Molecular and cellular aspects of muscle contraction. General discussion part III. *Adv Exp Med Biol* 2003;538:671-81, 87-8.
92. Koryak YA. Influence of simulated microgravity on mechanical properties in the human triceps surae muscle in vivo. I: effect of 120 days of bed-rest without physical training on human muscle musculo-tendinous stiffness and contractile properties in young women. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:1025-36.
93. Gallasch E, Kozlovskaya IB. Vibrographic signs of autonomous muscle tone studied in long term space missions. *Acta Astronaut* 1998;43:101-6.
94. Haus JM, Carrithers JA, Trappe SW, Trappe TA. Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2007;103:2068-76.
95. Monroy JA, Lappin AK, Nishikawa KC. Elastic properties of active muscle--on the rebound? *Exerc Sport Sci Rev* 2007;35:174-9.
96. Colombini B, Nocella M, Bagni MA. Non-crossbridge stiffness in active muscle fibres. *J Exp Biol* 2016;219:153-60.
97. Horowitz R, Kempner ES, Bisher ME, Podolsky RJ. A physiological role for titin and nebulin in skeletal muscle. *Nature* 1986;323:160-4.
98. Reeves ND, Maganaris CN, Ferretti G, Narici MV. Influence of 90-day simulated microgravity on human tendon mechanical properties and the effect of resistive countermeasures. *J Appl Physiol* (1985) 2005;98:2278-86.
99. Belavý DL, Miokovic T, Armbrrecht G, Richardson CA, Rittweger J, Felsenberg D. Differential atrophy of the lower-limb musculature during prolonged bed-rest. *Eur J Appl Physiol* 2009;107:489-99.
100. Kubo K, Kawakami Y, Kanehisa H, Fukunaga T. Measurement of viscoelastic properties of tendon structures in vivo. *Scand J Med Sci Sports* 2002;12:3-8.
101. Gopalakrishnan R, Genc KO, Rice AJ, Lee SM, Evans HJ, Maender CC, Ilaslan H, Cavanagh PR. Muscle volume, strength, endurance, and exercise loads during 6-month missions in space. *Aviat Space Environ Med* 2010;81:91-102.
102. Petersen N, Jaekel P, Rosenberger A, Weber T, Scott J, Castrucci F, Lambrecht G, Ploutz-Snyder L, Damann V, Kozlovskaya I, Mester J. Exercise in space: the European Space Agency approach to in-flight exercise countermeasures for long-duration missions on ISS. *Extrem Physiol Med* 2016;5:9.
103. 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. *Musculoskelet Sci Pract* 2017;27 Suppl 1:S23-S31.
104. Lohr C, Braumann KM, Reer R, Schroeder J, Schmidt T. Reliability of tensiomyography and myotonometry in detecting mechanical and contractile characteristics of the lumbar erector spinae in healthy volunteers. *Eur J Appl Physiol* 2018;118:1349-59.

8. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Britt Schoenrock, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Die Auswirkungen von Bettruhe, Muskeltraining und Rekonditionierung auf die biomechanischen und viskoelastischen Eigenschaften menschlicher Muskeln, Sehnen und Faszien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Britt Schoenrock hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schoenrock B, Zander V, Derst S, Limper U, Mulder E, Veraksits A, Viir R, Kramer A, Stokes M, Salanova M, Peipsi A, Blottner D. Bed Rest, Exercise Countermeasure and Reconditioning Effects on the Human Resting Muscle Tone System. Frontiers of Physiology 2018

Beitrag im Einzelnen: Die statistische Auswertung und alle Graphen, sowie die immunhistologischen Bilder in dem Ergebnisteil wurden von der Doktorandin ausgeführt und erstellt. Die Verschriftlichung der statistischen Auswertung im Methodikteil erfolgte ebenfalls durch die Doktorandin.

Publikation 2: Blottner D, Hastermann M, Muckelt P, Albracht K, Schoenrock B, Salanova M, Warner M, Gunga HC, Stokes M. Myotones – Inflight muscle health status monitoring during long-duration space mission onboard the international space station: Feasibility. 70th International Astronautical Congress (IAC), Washington USA, 21.-25. October 2019.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der MyotonPRO Messungen zu den Zeitpunkten L-165 und L-85 sowie Teilhabe an der Ausarbeitung des illustrierten Manuals.

Unterschrift der Doktorandin

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Danksagung

Zuerst danke ich den freiwilligen Probanden und dem Team der RSL Studie, ohne deren Teilnahme und Willensstärke die gesamte Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke dem gesamten Team der Arbeitsgemeinschaft von Prof. Dr. Blottner: Dr. M. Salanova, M. Gutschmann, R. Weber, G. Trautmann, die mir mit ihrem Wissen stets geholfen haben und eine unendliche Geduld bei meinem langwierigen Arbeitsprozess gezeigt haben.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre andauernde Unterstützung und Motivation danken. Ohne ihre emotionale Stütze wäre diese Arbeit vermutlich nie fertig geworden.