



KompetenzNetzwerk
Immobilisationsbedingte Muskelstörungen

Dritte Jahrestagung

6. März 2021

Online Event

Der Mensch hat sich als physikalisch aktive Spezies im Gravitationsfeld der Erde entwickelt. Infolgedessen braucht unser Körper ein Mindestmaß an Muskelkontraktion und mechanischer Belastung. Daher führt ein Mangel an Muskularbeit unterhalb kritischer Werte zu einer Dekonditionierung, einem Verlust der körperlichen Funktionsfähigkeit bis hin zu Gebrechlichkeit und einem Verlust der Autonomie. Da diese Gesundheitsprobleme und insbesondere der Verlust der Autonomie sowohl für den Einzelnen als auch für die Gesellschaft große Probleme sind, wollen KNIMS-Forscher die Mechanismen identifizieren, welche Immobilisationsbedingte Muskelstörungen zugrunde liegen. Ziel ist es verbesserte, evidenzbasierte und zunehmend personalisierte Interventionen zu entwickeln und anzuwenden, um solchen Muskelstörungen in verschiedenen Settings und bei unterschiedlichen Patientengruppen entgegenzuwirken.

knims@dlr.de www.knims.de

Wissenschaftlicher Beirat

Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch (Deutsche Sporthochschule Köln)

Prof. Dr. Dieter Blottner (Charité Berlin)

Prof. Dr. Christoph Clemen (DLR / Universität zu Köln)

Prof. Dr. Michael Drey (LMU Klinikum München)

Univ.-Prof. Dr. Sebastian Gehlert (Universität Hildesheim)

Dr. Frank Jacobsen, Ruhr Universität Bochum

Prof. Dr. Jörn Rittweger (DLR Köln)

Prof. Dr. Eckhard Schönau (UniKlinik / UniReha GmbH Köln)

Prof. Dr. Benedikt Schoser (Klinikum der Universität München)

Prof. Dr. Rolf Schröder (Universitätsklinikum Erlangen)

Univ.-Prof. Dr. Simone Spuler (Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin Berlin)

Prof. Dr. Werner Stenzel (Charité Berlin)

Programm

Samstag, 6. März 2021

09:00 **Jörn Rittweger:** Begrüßung

Session 1

Chairs: Peter Young & Lothar Seefried

- 09:10 **Ansgar Thiel**, Universität Tübingen, Institut für Sportwissenschaft: Lebensrettung durch lebensbedrohliche Maßnahmen? Das Covid-19-Infektionsschutz-Paradox im Setting Seniorenheim
- 09:30 **Peter Young**, Medical Park Bad Feilnbach Reithofpark: Welchen Sinn macht Muskeltraining für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen?
- 09:50 **Ibrahim Duran**, UniReha, Uniklinik Köln: Effect of an interval rehabilitation program with home-based, vibration-assisted training on the development of muscle and bone in children with cerebral palsy – an observational study
- 10:10 **Jost Thissen**, Schön Klinik Düsseldorf: Auswirkung biomechanischer Stimulation auf neurochirurgische Intensivpatienten
- 10:30 **Astrid Fichte**, Reha Rheinland: Edukation und Übungen vor der Implantation einer Knieendoprothese - schneller unabhängig und selbstbestimmt?
- 10:50 **Clemens Becker**, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, Geriatrie und Geriatriische Rehabilitation: Digitales Assessment der Mobilität und Implikationen für die Muskelforschung

11:10–11:30 Pause

Session 2

Chairs: Henning Wackerhage & Alexander Pfeifer

- 11:30 **Alexander Pfeifer**, Universität Bonn, Institut für Pharmakologie und Toxikologie: Activation of the adenosine A2B receptor counteracts sarcopenia
- 11:45 **Bergita Ganse**, Manchester Metropolitan University, Musculoskeletal Science and Sports Medicine: Sixty days of head-down tilt bed rest with or without artificial gravity do not affect the neuromuscular secretome
- 12:00 **Andrei L. Perez Olivera**, London South Bank University, Department of Applied Science: Targeted strengthening of muscle abductor hallucis is problematic: an investigation of a solution via neuromuscular electrical stimulation
- 12:15 **Gaspar Epro**, London South Bank University, Sport and Exercise Science Research Centre: Non-uniform muscle-tendon unit adaptive changes following consecutive high strain cyclic loading exercise
- 12:30 **Michele Salanova**, Charité Universitätsmedizin Berlin: Increased Homer expression and NMJ subcellular compartmentalization in skeletal muscle of an experimentally induced myasthenia gravis mouse model

12:45-13.45 Pause

Session 3

Chairs: Frank Weber & Clemens Becker

- 13:45 **Henning Wackerhage**, TU München, Sportbiologie: 176 genes whose gain or loss-of-function alters skeletal muscle glucose uptake in mice
- 14:00 **Henning Wackerhage**, TU München, Sportbiologie: Skeletal muscle phenotyping of Hippo gene-mutated mice reveals that Lats1 knockout alters muscle fibre type
- 14:15 **Benjamin Stäudle**, FH Aachen: Functional deficits during running after tendon repair are associated with rupture-induced longer Achilles tendons and shorter gastrocnemius medialis muscle fascicles despite unchanged shortening behavior of muscle fascicles
- 14:30 **Sebastian Gehlert**, Universität Hildesheim, Institut für Sportwissenschaft / **Jörn Rittweger**, DLR-Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin: Der KNIMS-Stufenalgorithmus
- 14:45 **Abschlussdiskussion**
- 15:00 **Ende**

Lebensrettung durch lebensbedrohliche Maßnahmen? Das Covid-19-Infektionsschutz-Paradox im Setting Seniorenheim

Ansgar Thiel (Universität Tübingen/Sportwissenschaft), D. Altmeier, A. Frahsa, G.W. Eschweiler, A. Nieß, G. Sudeck im Namen des BaSAItStudienteams

Hintergrund: Aktuelle Studien im Zusammenhang mit der Corona-Pandemie zeigen, dass die unstrittig notwendigen Maßnahmen zur Kontaktbeschränkung den gravierenden Nebeneffekt haben, dass körperliche Aktivitäten in der Bevölkerung abnehmen. Vor dem Hintergrund der positiven Effekte körperlicher Aktivität haben die derzeitigen Maßnahmen paradoxe Auswirkungen: einerseits tragen die Maßnahmen zum Schutz insbesondere von gefährdeten Bevölkerungsgruppen bei. Andererseits haben sie zwangsläufig zur Folge, dass die zu schützenden Personen nicht nur sozial isoliert werden und einer enormen psychischen Belastung ausgesetzt sind, sondern durch die Zunahme der Sedentarität auch körperlich abnehmen.

Methoden: Der Vortrag stellt das Projekt BaSAIt „Verhältnisorientierte Bewegungsförderung und individuelle Bewegungsberatung im Setting ‚Altenwohnheim‘ – ein biopsychosoziales Analyse- und Beratungsprojekt“ (BMG, 2019-2022) vor, in dem u.a. die Auswirkungen der COVID-19-bedingten Infektionsschutzmaßnahmen auf die Bewegungsförderung aus einer organisationssoziologischen Perspektive analysiert wurden. In acht Einrichtungen wurden Daten erhoben in Form von: (i) semistrukturierten Interviews mit dem Fokus auf COVID-19-bedingte Restriktionen und deren Auswirkungen auf die Pflegeheime aus Sicht der Heimleitung; (ii) offenen Befragungen von Heimpersonal und Angehörigen mit dem Fokus auf Alltagsroutinen und Kontaktrestriktionen; und (iii) Dokumentenanalysen zu Pflegekonzepten, Leitbildern und Wochenaktivitätsplänen. Die Daten wurden qualitativ inhaltsanalytisch ausgewertet.

Ergebnisse: Langzeitpflegeeinrichtungen wie Seniorenheime sind auf Pflege und Schutz von vulnerablen Menschen ausgerichtet, aber nicht darauf, Bewohnende als eigenverantwortliche Akteure ihres Wohlbefindens und Kontexts zu befähigen und ihnen dadurch ein selbstbestimmteres Altern zu ermöglichen. Die primäre Ausrichtung auf Versorgung anstatt Aktivierung wird durch das Pandemiegeschehen verstärkt. Obwohl körperliche Aktivität für die Förderung der Gesundheit und die Verhinderung einer höheren Pflegebedürftigkeit unerlässlich wäre, ist Bewegungsförderung nicht in Entscheidungsprogrammen oder internen Arbeitsplatzbeschreibungen strukturell verankert, sondern wird i.d.R. an externe Dienstleister delegiert. Außerdem sind diese aktivierenden Dienstleistungen in der Regel nicht in einem organisationalen Leitbild festgehalten, sondern davon abhängig, ob das Leitungspersonal der jeweiligen Einrichtung sie für wichtig hält. Unsere Analyse zeigt, dass Gruppenaktivitäten, die zuvor von qualifizierten externen Trainern und Anbietern angeboten wurden, während des ersten Covid-19-Lockdowns entweder ganz eingestellt oder an nicht für diese Bereich qualifizierte interne Mitarbeitende delegiert wurden. Darüber hinaus wurden die Aktivierungsprogramme, wenn sie stattfanden, in Länge und Teilnehmerzahl reduziert, was u.a. auch darauf zurückzuführen ist, dass das Pflegepersonal aufgrund der Covid-19-bedingten zusätzlichen Arbeitsbelastung kaum mehr Zeit für die körperliche Aktivierung der Bewohner hatte. Die Abnahme an Aktivität wurde dadurch verstärkt, dass die Bewohnenden während des Lockdowns die Einrichtung nicht verlassen und Besuchende die Einrichtungen nicht mehr betreten durften.

Schlussfolgerungen: Die Covid-19-Pandemie zeigt, dass die körperliche Aktivität von Bewohnenden in Seniorenheimen letztendlich nur marginale Relevanz hat, auch wenn sie von Einrichtungsleitungen oder Pflegepersonal individuell als wichtig angesehen wird. Dies liegt vor allem daran, dass dieses Thema in Langzeitpflegeeinrichtungen in der Regel nicht strukturell verankert ist, was Personal und feste Zeitfenster angeht. Vor diesem Hintergrund war während des Lockdowns der Wegfall an externen aktivierenden Akteuren auch nicht ersetzbar. Auf der Praxisebene sollten sich Führungskräfte dementsprechend bewusst machen, dass Bewegungsförderung in organisatorische Strukturen eingebunden werden muss, um auch in Zeiten von Lockdowns weiter in notwendigem Umfang stattzufinden.

Literatur:

Frahsa, A., Altmeier, D., John, J.M., Gropper, H., Granz, H., Pomiersky, R., Haigis, D., Eschweiler, G.W., Nieß, A.M., Sudeck, G. & Thiel, A. (2020). „I trust in staff's creativity" -The impact of COVID-19 lockdowns on physical activity promotion in nursing homes through the lenses of organizational sociology. *Frontiers in Sports and Active Living*. doi: 10.3389/fspor.2020.589214

Welchen Sinn macht Muskeltraining für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen?

Peter Young (Neurologische Klinik, Reithofpark, Bad Feilnbach)

Neuromuskuläre Erkrankungen werden in die Gruppe der erworbenen und in die Gruppe der angeborenen Erkrankungen eingeteilt. Für die Gruppe der erworbenen (Myositiden, Neuritiden, Intoxikationen und andere) ist in der Regel ein akuter oder per-akuter Beginn mit einer dann unterschiedlichen Zeitdauer betragenden Verbesserung oder Stabilisierung des Krankheitsbildes auszugehen. Dagegen sind, insbesondere angeborene, genetisch neuromuskuläre Erkrankungen gekennzeichnet durch einen zum Teil sehr langsamen Progress der Paresen und einschränkenden Krankheitssymptome.

Unter dem Aspekt von Muskeltraining für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ist als erster Schritt eine Feststellung des eigentlichen Defizits und des Ausmaßes der Paresen und möglicherweise auch der Schmerzen, die durch die Erkrankung verursacht werden, notwendig. Am Beispiel der Amyotrophen Lateralsklerose, des Morbus Pompe oder der Fazio-skapulo-humeralen Muskeldystrophie kann gezeigt werden, dass aufgrund der durch die Erkrankung hervorgerufenen proximalen oder distalen Paresen mittels Ausdauer- und Krafttraining die klinische Gesamt-Symptomatik und einzelne motorische Defizite sinnvoll behandelt werden können. Die zunehmende Inaktivität von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen haben einen negativen Effekt auf die Kreislauffunktion, bedingen eine zusätzliche krankheitsunabhängige muskuläre Inaktivitäts-Hypotrophie und leisten der Fatigue und Immobilisation Vorschub.

Vor diesem Hintergrund betrachtet wir die Anwendung von aeroben Therapieaspekten zur Verbesserung der Ausdauer und Muskelkraft bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen.

Effect of an interval rehabilitation program with home-based, vibration-assisted training on the development of muscle and bone in children with cerebral palsy – an observational study

Ibrahim Duran (University of Cologne, Medical Faculty and University Hospital, Center of Prevention and Rehabilitation), Kyriakos Martakis, Christina Stark, Leonie Schafmeyer, Mirko Rehberg and Eckhard Schoenau

Abstract Objectives: In children with cerebral palsy (CP), the most common cause of physical impairment in childhood, less muscle and bone growth has been reported, when compared with typically developing children. The aim of this study was to evaluate the effect of an intensive rehabilitation program including physiotherapy in combination with 6 months of home-based, vibration-assisted training on muscle and bone growth in children with CP.

Methods: We included children with CP, who participated in a rehabilitation program utilizing whole-body vibration (WBV). Muscle mass was quantified by appendicular lean mass index (App-LMI) and bone mass by total-body-less-head bone mineral content (TBLH-BMC) assessed by Dualenergy X-ray absorptiometry (DXA) at the beginning of rehabilitation and one year later. To assess the functional muscle-bone unit, the relation of TBLH-BMC to TBLH lean body mass (TBLH-LBM) was used.

Results: The study population included 128 children (52 females, mean age 11.9 ± 2.7). App-LMI assessed in kg/m^2 increased significantly after rehabilitation. The age-adjusted Z-score for App-LMI showed no significant change. TBLH-BMC assessed in gram increased significantly. The Z-scores for TBLH-BMC decreased lesser than expected by the evaluation of the cross-sectional data at the beginning of rehabilitation. The parameter $\frac{\text{TBLH-BMC}}{\text{TBLH-LBM}}$ did not change relevantly after 12 months.

Conclusions: Muscle growth and to a lesser extent bone growth could be increased in children with CP. The intensive rehabilitation program including WBV seemed to have no direct effect on the bone, but the observed anabolic effect on the bone, may only been mediated through the muscle.

Auswirkung biomechanischer Stimulation auf neurochirurgische Intensivpatienten

Jost Thissen (*Schön Klinik Düsseldorf*)

Diese Studie befasst sich mit den unmittelbaren hämodynamischen, respiratorischen und metabolischen Auswirkungen der biomechanischen Stimulation bei 43 neurochirurgisch intensivpflichtigen Patienten.

Für die Versuchsreihe wurden zwei Patientenkollektive definiert, wobei sich Kollektiv A aus neurochirurgischen Intensivpatienten mit krankengymnastischer Standardmobilisation und Kollektiv B aus neurochirurgischen Intensivpatienten mit krankengymnastischer Standardmobilisation und zusätzlicher Teilkörperstimulation mit Vibrationsreiz zusammenstellte. Jeder Gruppe wurden ca. 20 Patienten randomisiert zugeführt. Jeder Patient aus Kollektiv B sollte wöchentlich drei Mal ca. 8 Minuten zusätzlich mit Vibrationsreiz stimuliert werden, 4 Minuten an beiden Beinen und jeweils 4 Minuten an beiden Armen, jeweils mit einer Frequenz von 27 Hz, die Amplitude betrug 2,6 mm, die Extremitäten lagerten unterdessen in Streckhaltung in liegender Position. Dabei wurde den Patienten aus Kollektiv B jeweils vor und nach der Vibrations-Behandlung Blut entnommen. Den Patienten aus Kollektiv A wurden in den gleichen Zeitintervallen wie Kollektiv B Blut entnommen.

Die entnommenen Laborproben wurden in weniger als 10 Minuten nach Entnahme zentrifugiert und in einer Kühltruhe bei -40 Grad verwahrt, bis sie im Kühltransport an das Institut für Ernährungsforschung in Potsdam übergeben wurden. Dort wurden die Proben auf Stoffwechselfparameter, oxidative Abbauprodukte und Hormone untersucht. Weiterhin wurden während der Studie vielfältige klinische Parameter wie z.B. Infekt-, Beatmungs-, Kreislauf-, Labor- und Outcomeparameter erhoben. Während der Studie kam es zu keinen unerwünschten Zwischenfällen und die Applikation der Vibration wurde durch die Entwicklung eines neuen Gerätes optimiert. Dieses ließ sich komplikationslos bedienen.

Vorläufige Ergebnisse:

- keine metabolische Verschlechterung durch Vibrationstherapie
- bei einigen Parametern Hinweise auf metabolische Stabilisierung
- tendenziell geringerer Arterienol- und Dobutaminverbrauch in Behandlungsgruppe
- positiver Einfluss auf Beatmungsparameter, tendenziell geringerer ASB bei BIPAP Beatmungsform, Sauerstoffsättigung und pO₂ tendenziell höher in Behandlungsgruppe
- Entzündungsmarker CRP, IL6 tendenziell niedriger in Behandlungsgruppe
- Auswirkungen beim schweren SHT: Von den 46 Patienten waren 12 SHTs. In der Versuchsgruppe befanden sich 7 Patienten mit schwerem SHT, von denen 3 eine kontinuierliche ICP Messung hatten. In der Kontrollgruppe befanden sich von 5 Patienten mit schwerem SHT einer mit ICP Messung. Auf Grund der niedrigen Fallzahl sind in der vorgestellten Subgruppe keine signifikanten Aussagen möglich. Trotzdem ist hervorzuheben, dass Patienten mit schweren SHTs trotz des Status „minimal handling“ mit Vibration mobilisiert werden konnten und es zu keinem Anstieg des intracraniellen Drucks während oder nach der Behandlung kam. Der Hirndruck wurde kontinuierlich mittels ICP Sonde gemessen.
- -der Einfluss auf Patienten mit frühen Spastiken wurde von der Physiotherapie als deutlich positiv gewertet im Sinne von spasmolytisch.

Edukation und Übungen vor der Implantation einer Knieendoprothese – schneller unabhängig und selbstbestimmt?

Astrid Fichte (Reha Rheinland)

Hintergrund: Jährlich steigt die Anzahl an Implantationen von Knie-Endoprothesen. Die Leistungserbringer und Kostenträger suchen Wege, um die Versorgung der Patient:innen kosteneffizient und ressourcenorientiert zu gestalten. Dieses Ziel kann nur erreicht werden, wenn die Betroffenen im Zentrum der Versorgung stehen. Weltweit untersuchen Studien perioperative Maßnahmen mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Effektivität von therapeutischen Interventionen zu belegen. Zwei der untersuchten Themen sind die präoperative Edukation und Übungsinterventionen für Patient:innen, die vor der Implantation einer Knie-Endoprothese und vor anderen Operationen stehen. Ein Problem der Integration solcher Programme besteht darin, dass sie von Kostenträgern in Deutschland aktuell nicht unterstützt werden. Dies kann dazu führen, dass lukrative Programme nicht umgesetzt werden.

Ziel: Der Therapiekompas für Knie-Endoprothesen ist ein Begleiter für Patient:innen, die sich der Implantation einer Knie-Endoprothese unterziehen. Sein Ziel ist es, Transparenz bezüglich des Heilungsprozesses für die Betroffenen, ihre Angehörigen und das zuständige Fachpersonal zu gewährleisten. Für vorhersehbare postoperative Probleme werden im Vorfeld Lösungen angeboten, sodass die Patient:innen in ihrem Kompetenzgefühl und ihrer Selbstwirksamkeit gestärkt werden. Somit ist zu erwarten, dass sie früher aktiv werden, was sich in einer früheren Selbstständigkeit in Bezug auf alltägliche Verrichtungen auswirkt.

Methoden: Der Therapiekompas thematisiert im Rahmen eines präoperativen Edukations- und Übungsprogramms relevante Aspekte des postoperativen Therapiesgeschehens. Zudem erarbeiten die Patient:innen ein individuelles Ziel mit einer Physiotherapeutin/einem Physiotherapeuten und lernen Assessments kennen, was sie befähigt, den Genesungsprozess selbst zu überblicken.

Zwischenergebnis: Die Integration des Therapiekompasses in Form des präoperativen Edukations- und Übungsprogramms, wie es der vorliegenden Untersuchung zugrunde liegt, gestaltet sich schwierig, da aktuell finanzielle Mittel seitens der Kostenträger für solche Konzepte nicht zur Verfügung stehen. Patient:innen sind nicht immer in der Lage, die Kosten selbst zu tragen. Aktuell haben sich die Unternehmensgruppe celenuns/salvea und das St. Elisabeth Hospital in Meerbusch zur Unterstützung der Finanzierung der Studie bereit erklärt. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde der Therapiekompas für den Zeitraum des Aufenthaltes der Patient:innen im Krankenhaus nach der Implantation zur Anwendung gebracht. Bereits hier zeigt sich der Effekt einer früheren selbstständigen Gehfähigkeit unter Zuhilfenahme von Hilfsmitteln. Der Unterschied betrug zwischen den beiden Interventionsgruppen 0,5 Tage. Zudem wurde ein umfassendes Assessment geschaffen, was den Therapiefortschritt sensibel aufzeigt. Somit kann das Fachpersonal notwendige Anpassungen der therapeutischen Maßnahmen situationsgerecht vornehmen. Gleichwohl verstehen die Betroffenen die therapeutische Vorgehensweise besser.

Weiteres Vorgehen: Der nächste Schritt ist, den Therapiekompas um die Komponente präoperatives Edukations- und Schulungsprogramm zu erweitern. Hierfür werden die salvea Rehaeinrichtungen in Düsseldorf sowie Krefeld und das St. Elisabeth Hospital mit dem angegliederten salvea-Standort gemeinsam 100 Patient:innen in das Konzept aufnehmen. Zusammen mit KNIMS soll der Therapiekompas validiert und seine Wirksamkeit im Hinblick auf seine Zielsetzung überprüft werden.

Digitales Assessment der Mobilität und Implikationen für die Muskelforschung

Clemens Becker, Carl-Philipp Jansen, Jochen Klenk, Lars Schwickert, Stefanie Mikolaizak (Arbeitsgruppe Klinische Gerontologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart)

Die derzeitigen Messungen der Leistung der Muskulatur bei chronischen Krankheiten und bei älteren Menschen sind überwiegend supervidierte Messungen der Kapazität. Statische und dynamische Beispiele sind das Nottingham Power Rig, Isometrie etc. Hinzu kommen Funktionsmessungen, die mit der Stoppuhr und apparativ gemessen oder seltener digital aufgezeichnet werden. Hierzu gehören die Chair-Rise Teste (30s, % CRT), der TUG (iTUG), SPPB, Linear Encoder, Kraftmessplatten und Messungen der Gehgeschwindigkeit als Surrogat der Muskelfunktion. Die Befragung der Patienten (PROM) wird seltener eingesetzt.

Zumindest für die Messung der Fatigue erscheinen PROMs als integraler Bestandteil. Klar ist, dass die Messungen unter supervidierten Bedingungen nur unvollständig die Muskelleistung im Alltag wiedergeben. Daher wird zunehmend gefordert, Muskelleistung und Mobilität im Alltag in „Real World“-Bedingungen zu messen. Nicht zuletzt für die Messung der Wirksamkeit von Medikamenten zur Behandlung der Sarkopenie ist dies eine regulatorische Forderung. Von besonderer Bedeutung waren die US-Life-Studie und das IMI Projekt SPRINTT.

Das begonnene IMI (Innovative Medicine Initiative) Projekt Mobilise-D (www.mobilise-d.eu) hat sich zum Ziel gesetzt, digitale Mobilitätsoutcomeparameter (DMOs) technisch und klinisch zu validieren. Dies soll einen normativen Rahmen für regulatorische Vorhaben der EMA und FDA bilden, um damit u.a. neue Medikamente bewerten zu können. Das Projekt wurde 2019 begonnen. Die klinische Validierung mit 2400 Teilnehmern in zehn Ländern und 17 Studienzentren wird im April 2021 beginnen. Typische Parameter der digitalen Matrix sind kumulative Werte des Gehens wie Schrittzahl, Uptime, Downtime, kumulierte Gangzeit, episodische Betrachtung der Gehgeschwindigkeit (V_{max} , V_{mean} , V_{indoor} , $V_{outdoor}$), Zahl der Sit2Stand-Transfers.

Aus Sicht der Studienleitung der Klinischen Validierungsstudie (CB) soll das Protokoll (CPJ, SM) vorgestellt werden. Daneben wird das Vorgehen in der technischen Validierung präsentiert (LS). Weiterhin wurde ein Scoping-Review durchgeführt (> 2000 Publikationen). Ergänzt wurde das durch einen regulatorischen Review aller EPAR-Dokumente der letzten 10 Jahre. Am Beispiel einer abgeschlossenen Therapiestudie mit PFF-Patienten soll vorgestellt werden, wie digitale Mobilitätsmarker zukünftig verwandt werden könnten und sollten. Zahlreiche Fragen sind dabei noch unbeantwortet. Klar ist aber, dass die digitale sensorbasierte Messung der Mobilität und Muskelkraft in supervidierten und nichtsupervidierten Situationen kommen wird.

Activation of the adenosine A2B receptor counteracts sarcopenia

Alexander Pfeifer, Thorsten Gnad (*Institute of Pharmacology and Toxicology, University Hospital Bonn*)

Sarcopenia, the loss of skeletal muscle (SKM) mass and strength during ageing and/or in immobility, has become a major health issue. Here, we studied “novel” signaling pathways that could positively affect sarcopenia. We focused on adenosine, which is a purinergic signaling molecule that activates adenosine receptors on the cell membrane. Adenosine receptors belong to the family of G protein-coupled receptors (GPCRs). We found that the enigmatic adenosine A2B receptor is one of the most abundantly expressed GPCRs in murine SKM. Therefore, we analyzed the role of the A2B receptor in SKM function during ageing and diet-induced obesity. Mice with SKM-specific deletion of A2B exhibited sarcopenia, diminished muscle strength and reduced energy expenditure (EE). In contrast, pharmacological A2B activation counteracted these processes. In humans, high A2B expression correlated with high EE in SKM. Moreover, A2B agonist treatment increased EE from human myocytes and muscle explants (Gnad et al., 2020). Taken together, adenosine/A2B signaling has a positive effect on muscle mass and force and has anti-sarcopenia potential.

Reference:

Gnad, T., Navarro, G., Lahesmaa, M., Reverte-Salisa, L., Copperi, F., Cordomi, A., Naumann, J., Hochhäuser, A., Haufs-Brusberg, S., Wenzel, D., et al. (2020). Adenosine/A2B Receptor Signaling Ameliorates the Effects of Aging and Counteracts Obesity. *Cell metabolism* 32, 56-70.e57

Sixty days of head-down tilt bed rest with or without artificial gravity do not affect the neuromuscular secretome

Bergita Ganse¹, A. Bosutti², M. Drey³, and H. Degens^{1,4}

¹ Manchester Metropolitan University, Research Centre for Musculoskeletal Science & Sports Medicine, Faculty of Science and Engineering, Manchester, United Kingdom

² Department of Life Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy

³ Department of Medicine IV, Geriatrics, University Hospital of LMU Munich, Munich, Germany

⁴ Lithuanian Sports University, Institute of Sport Science and Innovations, Kaunas, Lithuania

Introduction: Artificial gravity is a potential countermeasure to attenuate the effects of weightlessness during long-term spaceflight [1]. These effects include losses of muscle mass and function [2,3] that are possibly to some extent attributable to disturbed neuromuscular interaction. We hypothesized that during two months of bedrest 1) neuromuscular deconditioning is associated with transient decreases in the levels of circulating neurotrophic factors, and increases in markers of muscle wasting and C-terminal Agrin Fragment (CAF), a circulating byproduct of neuromuscular junction fragmentation, that 2) are attenuated by intermittent and continuous artificial gravity.

Methods: The 60-day AGBRESA bedrest study was conducted with 24 participants (16 men, 8 women; 33±9 years; 175±9 cm; 74±10 kg; 8 in the control group (only bed rest), 8 continuous (cAG) and 8 intermittent (iAG) centrifugation) in two campaigns to compare the efficacy of daily 30-min continuous or intermittent human centrifugation with 1G at the center of mass to attenuate bed rest-induced changes. Fasting blood samples were collected before and on day 6, 20, 40 and 57 during 6° head-down tilt bedrest. Concentrations of circulating markers of muscle wasting (GDF-8/myostatin, slow skeletal muscle troponin T, prostaglandin E2), neurotrophic factors (brain derived neurotrophic factor, BDNF; glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) and CAF were determined by ELISAs. Creatine kinase activity was assessed with a colorimetric assay. Repeated-measures ANOVAs were conducted with TIME as a within-participant factor (BDC, HDT6, HDT20, HDT40 and HDT57) and INTERVENTION and SEX as between-subject factors. AGE was a covariate.

Results: All blood samples were successfully obtained and processed as planned. At baseline, there was no difference between groups, time or men and women. The analyses revealed no significant effect of bedrest or the interventions on any of the measured parameters.

Conclusions: Our findings indicate that long-term bedrest had no effects on the neuromuscular secretome. Artificial gravity did neither result in changes in neurotrophic factors such as BDNF, GDNF or CAF, nor in circulating markers of muscle wasting, indicating that it is a safe intervention that does not have negative effects on neuromuscular integrity.

References:

- [1] Clément G. and Pavy-Le Traon A. (2004) *Eur J Appl Physiol.* 92(3), 235-48
- [2] Bosutti A., et al. (2016) *J Appl Physiol* (1985). 121(4), 838-848
- [3] Salanova M., et al. (2008) *J Anat.* 212, 306-18

Acknowledgements:

German Research Foundation (DFG, grant number GA 2420/1-1), German Aerospace Center (DLR, grant number 50WB1928), UK Space Agency (ST/S0001735/1 & ST/T00066X/1), European Space Agency (ESA, 16- 16ESA AGBR-0013, contract number 4000113871/15/NL/PG), and National Aeronautics and Space Administration (NASA, contract number 80JSC018P0078)

Targeted strengthening of muscle abductor hallucis is problematic: an investigation of a solution via neuromuscular electrical stimulation

Andrei L. Perez Olivera, Kiros Karamanidis, Katya N. Mileva, Darren C. James (*Sport & Exercise Science Research Centre, School of Applied Sciences, London South Bank University, UK*)

Introduction: Abductor hallucis (AbH) is a functionally relevant intrinsic foot muscle for posture and locomotion. Common foot-related disorders are generally characterised with a dysfunctional AbH. Attempts to strengthen it are constrained by its complex mechanical action and the inability of individuals to voluntarily activate this muscle [1]. Direct-muscle neuromuscular electrical stimulation (NMES) offers a solution to this; however, it is uncertain what stimulus intensity is needed to be confident of strength gains, whilst also mitigating participant discomfort. NMES is often delivered at an intensity relative to the target muscle group's maximal voluntary contraction (MVC) with >20%MVC being recommended for strength adaptations [2]. However, this approach is impractical in AbH for reasons given previously. An alternative approach is to set current intensity relative to AbH motor threshold (MT) [3]. The purpose of this study is to identify a current intensity, when expressed as %MT, which evokes AbH force production in excess of 20%MVC.

Methods: 13 (10♂, 3♀) healthy participants took part in the study. The ankle joint of their dominant leg was positioned at 35° plantarflexion with the Hallux suspended at 10° of 1st metatarsophalangeal joint (1MPJ) dorsal flexion from an uni-axial force transducer (0-250N) mounted above the foot on a seating apparatus. AbH motor point and MT were identified in accordance with previous work [3] to optimise NMES delivery. Then, firstly, the twitch interpolation technique (1ms 100Hz doublet at 130% maximal twitch force) during 3 x maximal voluntary 1MPJ flexion contraction (MVC) with concomitant abduction was employed to assess the voluntary activation ratio (VAR) of AbH. Secondly, a 7s 20Hz NMES train was delivered to AbH motor point at 150%MT with 25% increments up to 300%MT. The maximal force recorded during the NMES-evoked contractions was normalized to the maximum MVC force that produced the highest VAR (%MVC). Participants were considered ABLE to voluntarily activate AbH to full capacity if a VAR ≥0.9 was recorded [4]; only this data was used to identify the optimal stimulus current intensity for AbH-NMES training. No inferential analysis was performed on the data.

Results: Only 3 participants were able to activate AbH to full capacity. In these participants, AbH-NMES at 200%MT intensity evoked a force that exceeded 20%MVC. In the UNABLE participants (n=10), NMES-evoked contractions at 200%MT produced absolute forces comparable to those achieved by the ABLE group (11.8±8.4N vs 11.2±6.4N, respectively). Discussion: These findings demonstrate a large prevalence for being unable to voluntarily activate AbH to its full capacity (average VAR=0.69). NMES overcomes this inability and therefore has the potential to augment voluntary AbH activation capacity in the healthy foot as well as restoring function in the pathological foot. To be confident of strengthening AbH, whilst mitigating discomfort, an NMES intensity equivalent to 200%MT is recommended. An NMES paradigm for strengthening AbH and a technique in which to assess for strength adaptations will be presented.

References:

1. Boon & Harper, Muscle Nerve, 2003
2. Alon & Smith, J Sports Sci Med, 2005
3. James et al., J Foot Ankle Res, 2018
4. Herbert & Gandevia, J Neurophysiol, 1996

Non-uniform muscle-tendon unit adaptive changes following consecutive high strain cyclic loading exercise

Gaspar Epro & K. Karamanidis (London South Bank University, United Kingdom)

Introduction: Tendons respond to mechanical loading to regulate their homeostasis through modifying their material and morphological properties. As tendon's protective mechanism, exercise-induced improvements in muscle strength commonly lead to an increase in tendon stiffness (1). Discrepancies in the responsiveness as well as time course of adaptive changes to mechanical stimuli within the MTU (1,2,3) could cause an imbalance and place tendon under a higher mechanical demand (i.e. increased strain). The current study examined if a frequent repetitive cyclic mechanical loading over several consecutive days with different exercise dose (i.e. total amount of mechanical loading experienced over a given period) leads to an acute adaptive response in the Achilles tendon (AT) mechanical properties (reduced tendon stiffness) and causes non-uniformities within the triceps surae MTU.

Methods: Eleven young male adults (26 ± 6 yrs) underwent a 12 consecutive days resistance exercise intervention with high AT strain cyclic loading (isometric plantarflexion contractions at 90% of MVC as in (1)). Using the same protocol participants exercised with one leg once a day (~24h rest between sessions; low dose) and with the contralateral leg three times a day (~2h rest between sessions within day; high dose). Synchronized ultrasonography and dynamometry were used to determine triceps surae MTU mechanical properties (maximal AT force, maximal AT strain and AT stiffness) in both legs at baseline, every second day and two days after the exercise.

Results: Maximal AT force increased ($P < 0.05$; about 10%) in both exercise dose paradigms following the 12 consecutive days of high AT loading. The leg exercised three times a day (high dose) demonstrated significantly ($P < 0.05$) decreased AT stiffness following already 8 days of exercise, leading correspondingly to a higher maximal AT strain. The leg trained once a day (low dose) showed a tendency ($P = 0.07$) for a higher AT strain after 12 days. Two days following the last training session none of the analysed MTU parameters returned to baseline level in either of the legs (low and high dose).

Discussion: Frequent high strain cyclic loading exercise with insufficient resting periods (high dose) leads to an acute increase in AT strain, potentially placing tendon under a higher demand during functional activities. Nevertheless, tendon seems to tolerate exercise dose up to a certain threshold, which needs to be accounted for in training practice. Potential explanation through limited tendinous tissue turn-over rate based on additionally analysed biomarkers will be discussed.

References:

1. Arampatzis et al. (2007) *JExpBiol* 210, 2743–2753.
2. Heinemeier et al. (2013) *FASEB* 27, 2074–2079.
3. Kubo et al. (2012) *EurJApplPhysiol* 112, 2679–2691.

Increased Homer expression and NMJ subcellular compartmentalization in skeletal muscle of an experimentally induced myasthenia gravis mouse model

Michele Salanova^{1,2}, Martin Schubert¹, Gabor Trautmann¹, Katharina Block², Andreas Pelz³, Sandra Furlan⁴, Siegfried Kohler³, Andreas Meisel³, Pompeo Volpe⁵, Dieter Blottner^{1,2}

¹Charité University Medicine Berlin, Institute of Integrative Neuroanatomy, Neuromuscular Signaling, Berlin, Germany; ²Center of Space Medicine Berlin, Berlin, Germany; ³Charité University Medicine Berlin, Department of Neurology with Experimental Neurology, Berlin, Germany; ⁴C.N.R. Institute of Neuroscience, Padova, Italy; ⁵Department of Biomedical Sciences, University of Padova Italy.

Introduction: Disturbance of neuromuscular transmission, denervation and synaptic remodeling drastically affect muscle mass and fine motor performance control in aging and different pathophysiological conditions of muscle unloading. Growing evidence suggest that the immune system, which is responsible for a progression of immunological conditions such as allergy and autoimmunity, plays a key role in this procedure. To further elucidate skeletal muscle postsynaptic molecular adaptations of autoimmune neurodegenerative diseases, here we explored Homer protein expression and NMJ subcellular localization in hind limb muscles of mice with experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG). Characterized by the presence of circulating autoantibodies against NMJ nicotinic acetylcholine receptor (nAChR), key molecular player of the NMJ postsynaptic signal transduction machinery.

Methods: Mice (n=20) were immunized at the Charité Department of Experimental Neurology through injection of Torpedo nAChR-antigens according to a well-established immunization protocol. An age-matched cohort of mice was used as control (CTR) group. Clinical scoring of disease severity was done by grip-strength endurance examination. Mice were sacrificed at two different time points (20 and 68 weeks) after immunization in order to study acute and chronic immunization effects. Soleus (SOL), extensor digitorum longus (EDL) and gastrocnemius (GAS) muscles were dissected and snap frozen in N₂- liquid nitrogen for further examination. Muscle samples from right hind limb were dedicated for laser confocal microscopy, while muscles from left hind limb were dedicated for biochemical and gene transcription analysis. Muscle cryosections were double stained with anti-Homer antibodies and α -bungarotoxin (α -BTX), a specific marker of nAChRs. nAChR-density analysis was performed at the NMJs to evaluate the pathogenic destruction of endplates caused by the autoantibodies. Myofiber-type cross-sectional area was performed to investigate atrophy.

Results: Homer fluorescence pixel intensity increased in NMJs postsynaptic microdomains of MG mice in both myofiber type-II dominant GAS and EDL muscles and, to a lesser extent, in type-I dominant SOL muscle. Through biochemical analysis, anti-Homer antibodies identified immunoreactive bands with a predicted Homer molecular weight in both type of muscles. Densitometry analysis showed 125% increase in Homer protein expression in EDL, and a 45% decrease in SOL of EAMG mice suggesting only a Homer protein translocation from cytosol to sub-synaptic subcellular compartment rather than an increase in relative Homer protein expression in SOL. Morphometric myofiber cross-sectional area of MG vs CTR did not show any significant changes despite MG mice having clinical symptoms of increased muscle fatigue and general weakness. The RT-PCR analysis of "Homer protein isoform" and "nAChR subunits" expression pattern in both type of muscles of EAMG vs CTR mice will provide more information regarding the altered NMJ postsynaptic signaling pathways in our MG experimental model.

Discussion: While all models of muscle-disuse atrophy we investigated (e.g. bed rest, denervation and hind limb unloading, spaceflights) highlight a significant decreased in Homer gene expression and NMJ postsynaptic protein subcellular localization. The increased of Homer protein expression, especially for type II muscles, and NMJ postsynaptic subcellular localization in experimentally induced MG might be the result of increased skeletal muscle adaptation to a disrupted acetylcholine receptor cell signaling pathway. Conclusions: Taken together, these results provide evidences for a functional coupling between Homer and NMJ nAChR. Thus, the present findings if confirmed in human MG patients, they will highlight the importance of Homer in muscle cell neurophysiology and NMJ transmission and propose it as a potential molecular biomarker for NMJpostsynaptic dysfunction or even as a potential target for countermeasure intervention.

Fundings:

Federal Ministry of Economic Affairs and Energy, Germany (DLR 1826 to MS)

176 genes whose gain or loss-of-function alters skeletal muscle glucose uptake in mice

Henning Wackerhage* (TU München, Sportbiologie), Sander A.J. Verbrugge, Julia A. Alhusen, Shimon Kempin, Nicolas Pillon, Jan Rozman, & Maximillian Kleinert*

*Joint last authors

Glucose is a key metabolite whose blood concentration is tightly controlled by basal, insulin and exercise-mediated glucose uptake into organs, especially skeletal muscle. Circulating glucose levels are additionally influenced by genetics.

Here, we report the results of a systematic literature review to compile genes whose gain- or loss-of-function alter skeletal muscle glucose uptake in mice. We identified 5597 abstracts through Pubmed and additionally searches. After removing duplicates and applying exclusion criteria, we read 372 articles fulltext of which 172 matched our eligibility criteria.

Reading these articles revealed 176 “glucose uptake genes” whose gain- or loss-of-function changed glucose uptake in skeletal muscle. We additionally performed bioinformatical analyses which revealed that many of the glucose uptake genes are transcriptionally and otherwise regulated. Collectively, these data show that muscle glucose uptake is influenced by many genes. Of these genes, many are regulated by exercise.

Skeletal muscle phenotyping of Hippo gene-mutated mice reveals that *Lats1* knockout alters muscle fibre type

Henning Wackerhage (TU München, Sportbiologie), Fakhreddin Yaghoob Nezhad, Annett Riermeier & Martin Schönfelder

The Hippo signal transduction network has emerged as a regulator of myogenesis, satellite cells and muscle size. To study the effect of a Hippo gene loss-of-function, we phenotyped the hindlimb muscles of *Lats1*^{-/-}, *Mst2*^{-/-}, *Vgll3*^{-/-} and *Vgll4*^{+/-} mice generated by the IMPC. This analysis revealed a significant increase of type I and a significant decrease of type II fibres in *Lats1*^{-/-} mice.

Functional deficits during running after tendon repair are associated with rupture-induced longer Achilles tendons and shorter gastrocnemius medialis muscle fascicles despite unchanged shortening behavior of muscle fascicles

Benjamin Staeudle^{1,5}, Guido Laps², Olivier Seynnes³, Gert-Peter Brueggemann⁴, Kirsten Albracht^{1,5}

¹ University of Applied Sciences Aachen, Department of Medical Engineering and Technomathematics, Aachen, Germany

² Orthopaedie am Guerzenich, Cologne, Germany

³ Norwegian School of Sport Sciences, Department of Physical Performance, Oslo, Norway

⁴ German Sport University Cologne, Institute of Biomechanics and Orthopaedics, Cologne, Germany

⁵ Institute of Movement and Neurosciences, German Sport University Cologne, Cologne, Germany

Introduction: After complete Achilles tendon rupture (ATR), long-term functional deficits persist in the majority of patients, represented by weakness in end range plantarflexion and restricted power production during locomotor tasks. Most recently, these deficits were attributed to tendon lengthening and insufficient compensatory remodeling of the triceps surae muscles. Even though the remodeled shorter muscle fascicles may take up most of the tendon slack and hereby mitigating force deficits due to suboptimal lengths, shorter fascicles are on the other hand less effective producing forces at increasing shortening velocities. The patients reduced plantarflexion power during running may therefore reflect structural remodeling of the muscle tendon unit (MTU) and a reduced ability to exert muscular power at higher velocities. Getting an insight into the contractile behavior of triceps surae muscles is a necessary step towards the understanding of functional deficits affecting ATR patients. Therefore, the aim of the present study was to investigate the gastrocnemius medialis (GM) MTU behavior during running in ATR patients >2 years post-rupture.

Methods: In a cross-sectional design, nine male subjects (41 ± 11 yrs) who underwent acute surgical repair of an ATR were analyzed 4.4 ± 2.1 years after rupture. Gastrocnemius medialis tendon morphology, muscle architecture at rest and fascicle behavior during running were assessed via ultrasonography. Running tests were performed on a treadmill at 3 m s^{-1} . A motion capture system was used to identify potential differences in gait pattern. The unaffected leg served as control for matched comparison.

Results: On average over the entire stance phase, the affected leg of the patients displayed a $5 \pm 5\%$ longer series elastic element ($t(8) = 3.12$, $p = .014$, $d_z = 1.04$), $32 \pm 13\%$ shorter GM fascicles ($t(8) = 6.49$, $p < .001$, $d_z = 2.16$) with $38 \pm 24\%$ greater pennation angles ($t(8) = 5.03$, $p = .001$, $d_z = 1.67$) compared to the unaffected leg. Despite shorter fascicles, overall shortening ($t(8) = 0.69$, $p = .510$, $d_z = 0.23$) and shortening velocity ($t(8) = 0.54$, $p = .603$, $d_z = 0.18$) were found to be similar between legs during the weight acceptance phase of running. When fascicle length was normalized to its resting length, no differences were detected during the weight acceptance phase of running ($t(8) = 0.84$, $p = .428$, $d_z = 0.28$). On the other hand, when fascicles were normalized to their estimated maximal fascicle velocity, significant faster velocities ($t(8) = 3.97$, $p = .004$, $d_z = 1.32$) were present on the affected side during the weight acceptance phase of running.

Conclusion: Our findings confirm that the existing differences in muscle fascicle and tendon length at rest are also reflected during running. Surprisingly, no differences in gait pattern could be detected, suggesting that muscle and tendon remodelling have minor impact on the locomotion pattern in treadmill running. As no differences were detected in normalized fascicle length during running, muscle fascicles seem to work in a similar region of their force length relation. The significant faster normalized fascicle shortening during weight acceptance suggest fascicles to work in a disadvantageous region of its force-velocity relation. Simultaneously, a smaller force-velocity potential ($18 \pm 16\%$) was detected on the affected side which might offer an explanatory approach to understand constraints in running performance of ATR patients. In general, the observed behaviour seems to favour the preservation of positional control and generation of muscular work over economic force production.

