

All previously published papers were reproduced with permission from the publisher.

Published by Karolinska University Press
Box 200, SE-171 77 Stockholm, Sweden

Printed by Universitetsservice US-AB
SE-171 77 Stockholm

© Björn Alkner, 2005
ISBN 91-7140-482-1

To Gustave

LIST OF PUBLICATIONS

- I. Alkner BA, Berg HE, Kozlovskaya I, Sayenko D, Tesch PA. Effects of strength training, using a gravity-independent exercise system, performed during 110 days of simulated space station confinement. *Eur J Appl Physiol.* 90: 44-49, 2003.
- II. Alkner BA, Tesch PA. Efficacy of a gravity-independent resistance exercise device as a countermeasure to muscle atrophy during 29-day bed rest. *Acta Physiol Scand.* 181: 345-357, 2004.
- III. Alkner BA, Tesch PA. Knee extensor and plantar flexor muscle size and function following 90 days of bed rest with or without resistance exercise. *Eur J Appl Physiol.* 93: 294-305, 2004.
- IV. Gallagher P, Trappe S, Harber M, Creer A, Mazzetti S, Trappe T, Alkner B, Tesch P. Effects of 84-days of bedrest and resistance training on single muscle fibre myosin heavy chain distribution in human vastus lateralis and soleus muscles. *Acta Physiol Scand.* 185:61-69, 2005.
- V. Alkner BA, Norrbrand LS, Tesch PA. Neuromuscular adaptations following 90 d bed rest with or without resistance exercise. Submitted for publication. Published by courtesy of *Med Sci Sports Exerc.*

ABSTRACT

Exposure to microgravity, i.e., spaceflight, causes muscle unloading leading to muscle atrophy and dysfunction. Thus, there is a need for effective countermeasures to combat these effects. The present thesis aimed to study function, size and composition of anti-gravity muscles following long-duration bed rest, a valid spaceflight analogue. A further and even more important aim was to study the effects of concurrent resistance exercise using a gravity-independent device.

Prior to this, the exercise paradigm was validated during space station-like conditions. Four healthy men trained 2-3 times weekly during 110 days of confinement in a ground-based chamber, severely restricting locomotor activity. Training performance progressed over time and maximal voluntary contraction (MVC) was either increased or maintained after confinement. Since the device showed feasibility and potential as a countermeasure against muscle function deterioration, it was subsequently employed during strict unloading.

Nine healthy men performed 90 days of bed rest (BR), while another group of eight men in addition carried out resistance exercise for the knee extensors and plantar flexors every third day (BRE). Different indices of muscle function were obtained together with surface electromyographic (EMG) amplitude before and after the intervention. Muscle volume was assessed by means of magnetic resonance imaging (MRI) prior to and on day 29 and 89 during bed rest. Moreover, muscle biopsies were obtained from mm. vastus lateralis (VL; all subjects) and soleus (n=3 from each group) before and on day 84 during bed rest, for subsequent analyses of single fibre myosin heavy chain (MHC) content.

In BR, muscle volume of the knee extensors decreased ($p<0.05$) by 10 and 18% on day 29 and 89, respectively. The corresponding decreases for the plantar flexors were 16 and 29%, respectively. In BRE, knee extensor atrophy was prevented ($p>0.05$), while the more pronounced plantar flexor atrophy was attenuated (-8 and -15%). Maximal torque, force and power, measured during different types of actions, decreased by 31-60% in BR. In BRE, MVC was maintained for the knee extensors but not for the plantar flexors. Training-specific force and power were unaltered for both muscles, while maximal torque measured in actions different from the training task, decreased. EMG amplitude decreased during maximal and increased during submaximal actions in BR, but not in BRE. BR, but not BRE, showed increased fatigability and decreased rate of force development (RFD). In BR, there was an increase in hybrid fibres and a shift towards faster phenotypes in both VL and soleus. In BRE, this effect was attenuated in VL and offset in soleus. The phenotype shift was not manifested in altered force-velocity characteristics.

The greater atrophy of the plantar flexors compared to the knee extensors in response to unloading, may be explained by the greater content of slow fibres and the more frequent use of this particular muscle group in daily life. Further, muscle volume and single fibre data suggest that slow fibres are less responsive to the training protocol. The present findings also provide evidence that neural mechanisms, in addition to changes in muscle size, contribute to muscle function alterations induced by bed rest with or without resistance exercise, while phenotype shift may play a more modest role. Hence, it is clear that designing countermeasures for in-flight use extends beyond preserving muscle size only. Though the present work was spurred by questions addressed through the human spaceflight program, the results do have important clinical implications for e.g., aging populations or patients undergoing atrophy due to disease or injury.

Key words: *atrophy, bed rest, confinement, countermeasure, electromyography, human, knee extensors, magnetic resonance imaging, microgravity, muscle function, myosin heavy chains, plantar flexors, resistance exercise, skeletal muscle, spaceflight, strength, training specificity, unloading*

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING

Människan har genom evolutionen skapats för regelbundet muskelarbete. Om musklerna inte får arbeta förtvinar de och deras funktion försämras. Detta sker vid skada och sjukdom, men även till följd av en stillasittande och inaktiv livsföring. Liknande förändringar ses hos astronauter som vistas i tyngdlöshet. De drabbar framför allt de muskler som arbetar mot gravitationen och håller oss upprätta, till exempel vad- och knästräckarmuskulatur.

Vetenskapliga studier av astronauter är dock svåra att genomföra. Det finns få försökspersoner och det är svårt att kontrollera studierna. För att simulera effekterna av tyngdlöshet används därför olika avlastningsmodeller, till exempel sängvila och avlastning av ena benet med hjälp av kryckor. Sådana avlastningsstudier har bekräftat de knapphändiga resultat som finns från studier av astronauter. De flesta av dessa har dock varat kortare tid än sex veckor och längre studier är därför önskvärda.

Det är angeläget att hitta sätt att motverka de negativa effekter som vistelse i tyngdlöshet leder till. Styrketräning ger muskelförstoring och styrkeförbättring och har vid kortare avlastningsstudier visat sig förebygga muskelförtvinning och styrkenedgång. Vid avsaknad av gravitation fungerar dock inte traditionell styrketräning, och därmed måste andra metoder för att åstadkomma motstånd användas. Tidigare använda träningsredskap har inte varit tillräckligt effektiva. Därför har en styrketränningsapparat som utnyttjar tröghetsmomentet hos roterande svänghjul, en så kallad svänghjulsergometer, konstruerats för gravitationsoberoende styrketräning. Målsättningen med denna avhandling var att studera effekten av långvarig avlastning på skelettmuskulaturens funktion, storlek och sammansättning samt hur styrketräning med en svänghjulsergometer kan motverka de förväntade negativa följderna.

I ett första steg utvärderades om en svänghjulsergometer kan användas under rymdstationsliknande förhållanden och hur effektiv den är. Fyra män var instängda i en kammare i 110 dagar. Även om denna modell inte ger total avlastning, begränsas muskelaktiviteten kraftigt. Två till tre dagar i veckan styrketränade testpersonerna med en svänghjulsergometer. Sex olika övningar för alla de viktigaste musklerna – däribland vader, knästräckare och ryggmuskulatur – ingick i programmet. Det utförda arbetet mättes under varje träningspass. Försökspersonerna tränade själva och kunde se på en datorskärm vad de presterade. Före och efter försöksperioden genomfördes mätningar av muskelstyrkan. Försökspersonerna kunde öka belastningen under perioden och styrkan i de muskler som tränades ökade eller var oförändrad. Träning med svänghjulsergometern var således effektiv och kunde praktiskt genomföras under rymdstationsliknande förhållanden.

I nästa steg studerades effekten av total muskelavlastning med eller utan styrketräning. Sjutton män låg till sängs i 90 dagar och fick inte lämna den liggande positionen någon gång under studien. Medan nio personer enbart låg till sängs, utförde åtta personer styrketräning för vader och knästräckare var tredje dag. Styrketräningen genomfördes liggande på en bädd utrustad med en modifierad svänghjulsergometer. Före och efter sängvilan mättes olika typer av muskelstyrka. Muskelaktiviteten mättes med elektromyografi (EMG), med hjälp av elektroder på huden över respektive muskel. Muskelstorleken mättes med en magnetkamera innan försöket inleddes samt dag 29 och 89 under sängvilan. Muskelprover för vidare analys av muskelfibertyper togs före och dag 84 under sängvilan.

Hos de testpersoner som inte styrketränade minskade knästräckarnas muskelvolym med 10 procent till dag 29 och 18 procent till dag 89. Motsvarande siffror för vadera var 16 respektive 29 procent. Vadmusklerna förtvinade alltså mer än knästräckarna. Detta skulle kunna förklaras av att vadmuskulaturen används mer vid daglig aktivitet som

stående och gående, varför avsaknaden av sådana aktiviteter kan tänkas bli mer kännbar för vaderna. Vidare innehåller vaderna en större andel långsamma muskelfibrer. Större förtvinning av långsamma än av snabba muskler har tidigare visats hos smågnagare. Den här studien visar tydligt att detta gäller även för människor, vilket har varit tvetydligt i tidigare studier.

Styrketräning motverkade helt förtvinningen av knästräckarna. Det är värt att notera att tiden för träning endast motsvarade 0,03 procent av tiden i sängvila. Detta räckte uppenbarligen för att bibehålla knästräckarnas muskelvolym. Däremot bevarades inte vadernas muskelvolym helt av styrketräningen. Träningsgruppen uppvisade en förtvinning på 8 procent dag 29 och 15 procent dag 89. Den större förtvinningen hos vaderna gör att det blir svårare att bibehålla muskelvolymen med styrketräning. Tidigare studier har visat att ett visst styrketräningsprogram ger sämre resultat för vadmuskler och långsamma muskelfibrer.

Olika mått på maximal styrka visade en nedgång på 31–60 procent. Styrkan minskade således mer än muskelvolymen. Denna skillnad tyder på förändringar i nervsystemet och/eller andra muskulära förändringar som är avgörande för förmågan att utveckla kraft. Muskelaktiviteten mätt med EMG minskade vid maximal ansträngning, vilket tyder på att förmågan att aktivera musklerna när de arbetar maximalt minskar efter avlastning. Vidare ökade EMG-aktiviteten vid arbete på en låg given belastning, vilket tyder på att en större del av muskeln måste användas för att utföra ett visst arbete. Detta kan bidra till att muskeln lättare blir uttröttad, vilket även visade sig genom en mer markant förändring av EMG-signalen över tid vid ihållande muskelarbete.

Efter sängvilan hade andelen muskelfibrer av snabb karaktär ökat i både yttre knästräckarmuskeln (m. vastus lateralis) och djupa vadmuskeln (m. soleus), något som inte har kunnat påvisas vid kortare studier. Denna förändring var mindre hos träningsgruppen. Skiftet mot mer snabba fibrer kunde förväntas påverka det så kallade kraft-hastighetssambandet, vilket innebär att nedgången i muskelstyrka är mindre tydlig vid högre hastigheter. Förmågan till snabb kraftutveckling kunde också förväntas bli bättre. Några sådana förändringar sågs dock inte i denna studie. Det tyder på att de muskelfibertypsförändringar som sker vid avlastning inte påverkar muskelfunktionen på ett avgörande sätt.

Parallellt med förändringen i muskelstorlek resulterade styrketräningen i bibehållen maximal statisk styrka för knästräckarna men inte för vaderna. Styrka som tränats i övningarna bevarades emellertid för båda muskelgrupperna. Detta tyder på att även andra anpassningar skedde i vadmuskulaturen. Förmågan att snabbt utveckla kraft och att genomföra en uttröttande övning var också oförändrad i träningsgruppen. Däremot hade styrketräningen mycket mindre effekt på både vad- och knästräckarmuskulatur när styrkan mättes i övningar som avsevärt skiljde sig från träningen, även om det var samma muskler som ansträngdes. Detta visar att bevarande av muskelmassan inte nödvändigtvis leder till bibehållen muskelstyrka.

Sammanfattningsvis visar denna avhandling att vadmuskulaturen förtvinar mer än knästräckarmuskulaturen vid långvarig sängvila. Muskelförtvinning motverkades för knästräckarna och mildrades för vaderna med styrketräning utförd var tredje dag. Fibertyp-fördelningen förändrades efter avlastning och denna effekt var mindre i träningsgruppen. Dessa förändringar hade dock ingen större betydelse för musklernas funktion. Funktionen bibehölls bäst i tränings-specifika övningar, vilket visar på betydelsen av funktionella tränings- och testprogram. Dessa resultat är betydelsefulla för utvecklandet av träningsprogram för astronauter men också för andra grupper, till exempel äldre och patienter som drabbas av muskelförtvinning som en följd av sjukdom eller skada.

Look at a patient lying long in bed.
What a pathetic picture he makes!
The blood clotting in his veins,
the lime draining from his bones,
the scybala stacking up in his colon,
the flesh rotting from his seat,
the urine leaking from his distended bladder,
and the spirit evaporating from his soul.

(From "The dangers of going to bed" by R. A. J. Asher, British Medical Journal, 1947)

