

Muskelaktivität: Prägung des ZNS und endokrine Funktion

Somatische oder degenerativ-nozizeptive Körperstruktur

Unter physiologischen Funktionsbedingungen ist kontraktile Muskelaktivität immanenter Bestandteil jeder Funktion des sensomotorischen Systems. Über die kreisförmige Verknüpfung der Strukturelemente des sensomotorischen Systems [30, 32] ist die kontraktile Muskelaktivität das Ergebnis der Funktion des neuronalen Systems und die Muskelaktivität zugleich Quelle bewegungsspezifischer myofaszialer Afferenzen und Reafferenzen der Mechano-, Chemo- und Nozizeptoren der anatomischen Standorte Muskulatur sowie der bindegewebigen Strukturen Gelenkkapseln, Bänder, Periost und einiger Fasziensbereiche (Abb. 1). Bei häufigen Wiederholungen der Bewegungen führen der afferente Informationsstrom und dessen gezielte neuronale Verarbeitung zu Lernprozessen im Gehirn.

► **Lernen und Wiederholen von Bewegungen bedeutet Veränderung bzw. Stabilisierung der ZNS-Struktur.**

Voraussetzung für die strukturgestützten neurophysiologischen Lernprozesse (u. a. Vernetzung) ist die Aktivierung anaboler endokriner und lokaler Signalwege, die essenziell für die Organisation der aufgaben- bzw. bewegungsspezifischen ZNS-Strukturierung sind. Der Muskel selbst ist ausschließlich bei ausreichender kontraktile Aktivität in Umfang und Intensität ein endokrines, para- und autokrines Organ. Mit seinen eigenen Signalstoffen, den Myokinen (gehören zur Familie der Zytokine), werden die beanspruchungsspezifischen Adaptationen des

eigenen Energie- und Intermediärstoffwechsels sowie der kontraktile Kapazität unterstützt. Sie sind die erforderlichen Schnittstellensubstanzen für die Kommunikation des Muskels mit anderen Geweben (Fettgewebe) und Organen (Leber; Abb. 1a). Der Muskel nimmt damit u. a. aktiven Einfluss auf das insbesondere viszerale Fettgewebe, das bei chronischem Unterschreiten der kontraktile Mindestbeanspruchung (Abb. 1b) mit seinen Signalstoffen die Grundlage für vielfältige Krankheitsentwicklungen legt (Abb. 2). Die Signalstoffe des aktiven Muskels und diejenigen des viszeralen Fettgewebes haben antagonistische gesundheitliche Wirkungen. Das ZNS und die Muskulatur strukturieren sich somit durch ihre Funktion selbst und gegenseitig und stimmen ihre Strukturen infolge Aktivität und Inaktivität aufeinander ab. Nur die häufig kontrahierende Muskulatur vermittelt über ihre Myokine ein anti-entzündliches Milieu in den Geweben des Körpers (Abb. 1a).

Sensomotorisches System und Aktivität

Mithilfe der durch die physische Aktivität aktivierten hormonellen Schnittstellensubstanzen adaptieren die peripheren Strukturen, wie die Skelettmuskulatur mit ihrer kontraktile Kapazität und ihrem Energie- und Baustoffwechsel, das Bindegewebe- und Fasziensystem und diejenigen der Logistik- und Regulationssysteme auf die spezifischen Beanspruchungen. Die Adaptationen der peripheren

Strukturen auf die verschiedenen Belastungsformen waren in der Vergangenheit Gegenstand ausführlicher wissenschaftlicher Arbeit. Den Ergebnissen entsprechend werden diese Strukturen leistungsfähiger und belastbarer.

» Die verschiedenen Belastungsmodi sind für die Adaptationen im ZNS nicht austauschbar

Sogar in sehr kurzen Zeiträumen wird gleichzeitig auch das Gehirn beanspruchungsspezifisch strukturiert oder restrukturiert. Im ZNS haben das Lerntraining zum Erwerb oder zur Erhaltung von Bewegungsfertigkeiten, das Ausdauer- und das Krafttraining sehr unterschiedliche, hochspezifische aber sich optimal ergänzende Anpassungen zur Folge. Bewegungslernen provoziert mit der Synaptogenese die spezifische Vernetzung und damit die effektiven und schnellen Interaktionen zwischen den verantwortlichen neuronalen Netzwerken. Die synaptischen Funktionseigenschaften ändern sich (Langzeitpotenzierung, Langzeitdepression) und es findet eine Organisation oder Reorganisation der Körperrepräsentation im primären somatosensorischen und im motorischen Kortex statt. Ausdauertraining induziert dort die Angiogenese, aber bleibt ohne Einfluss auf die motorische Repräsentation und die Synaptogenese. Diese Trainingsform hat im Gehirn demnach ausschließlich eine Wirkung auf die wichtigen Faktoren Blut- und

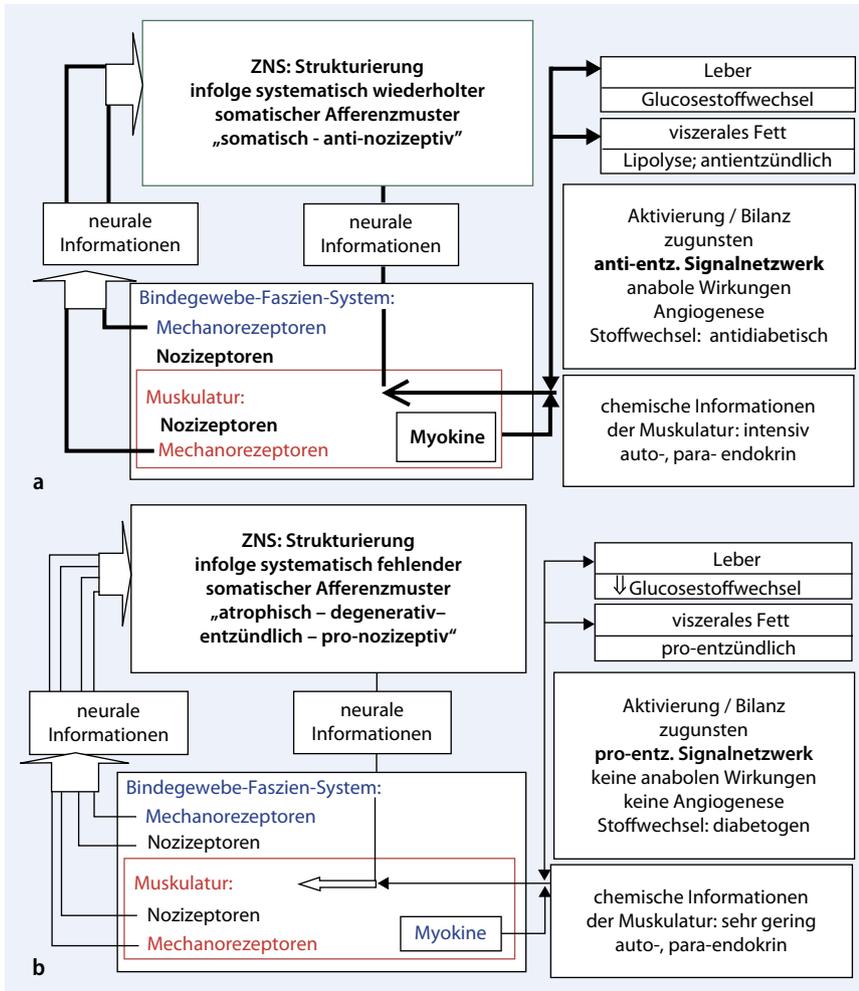


Abb. 1 **a** Entwicklung und Aufrechterhaltung einer „adaptiven, antientzündlichen, somatischen Struktur“. Voraussetzung ist eine systematische informatorische (ZNS) und kontraktile muskuläre Aktivität in Art, Intensität und Umfang. Die Graphik gibt diese mit der dicken efferenten Verknüpfung zwischen dem ZNS und der Muskulatur sowie der afferenten zwischen den Mechanorezeptoren und dem ZNS wieder. Die systematisch wiederholten Bewegungshandlungen strukturieren spezifisch das ZNS. Es entsteht eine adäquate zentrale somatische Repräsentation. Die kontrahierende Muskulatur ist Hormonproduzent (Myokine) mit auto-, para- (lokal anabol, Angiogenese, antidiabetisch) und endokrinen Wirkungen. Eine der wichtigsten gesundheitsrelevanten Wirkungen ist die Aktivierung antientzündlicher Signalwege. Die Myokine fungieren als Antagonisten der Hormone des viszeralem Fettgewebes (Adipokine) und hier insbesondere des proentzündlichen und des diabetogen wirksamen TNF- α (Erhöhung der Insulinresistenz). Des Weiteren kommunizieren die Myokine mit der Leber und dem ZNS. Die systematisch kontraktile aktive Muskulatur ist somit für die Verhinderung einer Low-grade-Entzündung sowie einer Störung des Glucosestoffwechsels mit all den pathophysiologischen Folgen essenziell. **b** Entwicklung und Aufrechterhaltung einer „deadaptiven, atrophischen, degenerativen proentzündlichen Struktur“. Eine solche Körperstruktur entsteht durch systematische chronische informatorische und kontraktile Inaktivität. In der Graphik wird die Inaktivität durch die dünnen Verknüpfungen zwischen ZNS und Muskulatur bzw. zwischen den Mechanosensoren und dem ZNS wiedergegeben. Die kontraktile Insuffizienz führt zur kontraktilen Atrophie sowie zur Atrophie der Strukturen der oxidativen Energieresynthese als auch der Strukturen des Binde- und Stützgewebes mit Übergang zu degenerativen Veränderungen. Die ungenügend kontraktile aktive Muskulatur ist kein Hormonproduzent mehr. Die Adipokine des viszeralem Fettgewebes erhalten das Übergewicht und eine Low-grade-Entzündung sowie eine hohe Insulinresistenz sind die Folge. Damit entstehen insgesamt die Voraussetzungen für pathologische Entwicklungen mit verstärkten nozizeptiven Afferenzen und unter bestimmten Bedingungen auch für eine periphere und zentrale Sensibilisierung

damit Sauerstoff- und Substratversorgung und den neuronalen Stoffwechsel. Damit liefert das Ausdauertraining auch im ZNS die logistischen Voraussetzungen für effektive Strukturwirkungen infolge eines sensomotorischen Lerntrainings bzw. der dadurch angestrebten Strukturhaltung z. B. im Alterungsprozess. Krafttraining verändert die Erregbarkeit der spinalen und zentralen Motoneurone, führt im spinalen Bereich zur Synaptogenese, aber hat gleichfalls keinen Einfluss auf die zentrale Repräsentation im Motorkortex (s. [1]). So sind die Belastungsmodi sensomotorische Koordination, Ausdauer und Kraft für die Adaptationen auch im ZNS nicht austauschbar, sondern die ihnen eigenen adaptiven Wirkungen stellen notwendige gegenseitige Ergänzungen für eine optimale Strukturangepassung dar.

Hinsichtlich des Schmerzes stehen insbesondere die peripheren Ausdaueradaptation gegen die Generierung von Schmerzafferenzen aus der Muskulatur sowie den Bindegewebsstrukturen. Die Bewegungsqualität minimiert mechanische Fehlbelastungen des Stütz- und Bewegungssystems und somit beeinflusst sie wesentlich den Start und den Fortschritt degenerativer inklusive potenzieller schmerzauslösender Bedingungen oder Veränderungen.

► Im ZNS gibt es kein Schmerzzentrum.

Die von der Sensomotorik gut bekannten Strukturen, zu denen auch die Kortextareale für die Handlungsregulation, die Generierung der Motivationen und Emotionen, des Gedächtnisses, der Antizipation sowie Elemente des sog. extrapyramidalen Systems (z. B. Nucleus ruber) gehören, sind zugleich für die Verarbeitung von nozizeptiven Afferenzen verantwortlich und generieren die Komponenten der Schmerz Wahrnehmung bzw. des Schmerzverhaltens. Diese Strukturen sind auch der Ursprung oder eng mit den endogenen Schmerzhemmsystemen vernetzt, sodass Bewegung und Schmerzhemmung zusammen gehören (Abb. 3). Für die endogene Schmerzhemmung stehen Funktionskreise auf spinaler Ebene, im Hirnstamm (periaquäduktales Grau, Raphe-Kerne), Thalamus (reziproke Verknüpfung zum Kortex) und im Kortex selbst zur Verfügung. So ist auch die elektrische Stimulation des

motorischen Kortex eine wirksame Therapieform, um intensive therapieresistente zentrale und neuropathische Schmerzsyndrome zu behandeln [9, 27]. Die Stimulation des primären motorischen Kortex sorgt über den Thalamus als Schlüssel-schaltstelle (Nucleus reticularis und Zona incerta der Formatio reticularis des Mesencephalons) und seine komplexen Verschaltungen zum orbitofrontalen Kortex, dem Gyrus cinguli und dem Hirnstamm für die Aktivierung der absteigenden endogenen Schmerzhemmsysteme [23, 41, 50]. Unter physiologischen Bedingungen besteht für den spinalen Schmerzengang und die dortige Verarbeitung eine Balance zwischen der supraspinalen hemmenden und bahnenden Beeinflussung.

» Bewegung und Schmerzhemmung gehören zusammen

Werden die Beanspruchungen der systematischen physischen Aktivität jeweils dem aktuellen Zustand angepasst (keine chronischen Überbelastungen), sorgen die resultierenden peripheren und zentralen Anpassungen für eine „somatisch-antientzündlich-antinozizeptive“ Strukturierung aller Teile des sensomotorischen Systems (■ **Abb. 1a**) und dessen neuronale Strukturen interagieren systematisch und koordiniert mit den Antischmerzsystemen bzw. -funktionen. Die aerob und kontraktile gut ausgestattete Muskulatur nimmt in diesem Prozess eine Schlüsselstellung ein.

Skelettmuskel: ein endo-, para- und autokrines Organ

Die Genetik des Menschen basiert auf umfangreicher Bewegung. Aus diesem Grund ist einerseits Muskelarbeit der Hauptregulator physiologischer Stoffwechsel- und Strukturprozesse und andererseits physische Inaktivität ein globaler Faktor für chronische Erkrankungen. Es ist bereits lange bekannt, dass ungenügende muskuläre Tätigkeit schon nach wenigen Tagen eine erhebliche Erhöhung der Insulinresistenz des Skelettmuskels zur Folge hat [75]. So führt eine Glucosebe-

Manuelle Medizin 2013 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00337-012-0989-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

W. Laube

Muskelaktivität: Prägung des ZNS und endokrine Funktion. Somatische oder degenerativ-nozizeptive Körperstruktur

Zusammenfassung

Nur die aktiven Muskeln sind Quelle bewegungsspezifischer myofaszialer Afferenzen und von Signalstoffen, den Myokinen. Die Afferenzen bedingen die Adaptationen des Gehirns (Repräsentationen), die Myokine die des Energie- und Intermediärstoffwechsels und die Kommunikation besonders mit dem viszeralen Fett. Im ZNS sorgen Lern-, Ausdauer- und Krafttraining für hochspezifische Anpassungen. Die Hirnstrukturen der Sensomotorik sind mit denen des Schmerzes deckungsgleich oder eng verknüpft und Ursprung der endogenen Schmerzhemmsysteme. Bewegung und Schmerzhemmung gehören zusammen. Muskelaktivität strukturiert den Körper „somatisch, antientzündlich, antinozizeptiv“, koordiniert die Antischmerzsysteme und ist damit Regulator des gesundheitlichen Status des Organismus. Muskelaktivität verschiebt die Bilanz zugunsten der Signalstoffe des viszeralen Fetts. Es entsteht eine chronische systemische Low-grade-Entzündung. Sie verantwortet die „disease-

of physical inactivity“, die häufig mit chronischen Schmerzsyndromen verknüpft sind. Inaktivität führt zu einer „atrophisch-degenerativ-entzündlich-nozizeptiven“ Körperstruktur. Unterstützt wird diese durch die chronische metabolische Azidose des Alterungsprozesses. Das nozizeptive Afferenzmuster ist chronischer Stress für die Neuronennetzwerke. Diese unterliegen atrophischen und neurodegenerativen Veränderungen. Es entsteht eine „nozizeptive“ ZNS-Struktur, deren Ausgangspunkt die sensomotorische und damit muskuläre Inaktivität ist. Therapeutisch muss die Muskulatur wieder als Signalstoffproduzent und Informationsquelle aktiviert werden. Sie ist der Schlüssel zur „somatisch-antinozizeptiven“ Körperstruktur.

Schlüsselwörter

Afferente Signalwege · Endokrines System · Schmerzen · Muskuloskeletales System · Physiologische Adaption

Muscle activity: structuring the CNS and endocrine function. Somatic or degenerative-nociceptive body structure

Abstract

The contracting musculature is the only source of movement-specific afferents and signal substances, the myokines. The afferents determine the adaptations of the brain (cortical representations) and the myokines the metabolic functions of the muscle fibers and the communication especially with the visceral fat. By sensomotoric learning, endurance and strength training the central nervous system (CNS) is structured highly specifically. All CNS structures for the sensomotoric functions are identical or closely connected with those of nociception or are the origin of the endogenous inhibitory pain systems. Movement and pain inhibition belong together. Contractile muscle activity restructures a somatic-anti-inflammatory-antinociceptive body, coordinates the inhibitory pain systems and regulates the health status of the organism. Muscle inactivity changes the balance of the signal substances in support of those of visceral fat. The result is a chron-

ic systemic low-grade inflammation as the source of the disease of physical inactivity frequently connected with chronic pain syndromes. Muscle inactivity leads to an atrophic-degenerative-inflammatory-nociceptive body structure. The nociceptive afferent pattern is chronic stress for the neuronal networks and produces atrophy and neurodegeneration and as a consequence of muscle inactivity a nociceptive peripheral and CNS structure develops. From a therapeutic point of view, the musculature as a producer of signal substances and source of afferent neuronal information must be activated. The muscle activity is the key for the somatic-antinociceptive body structure.

Keywords

Afferent pathways · Endocrine system · Pain · Musculoskeletal system · Physiological adaptation

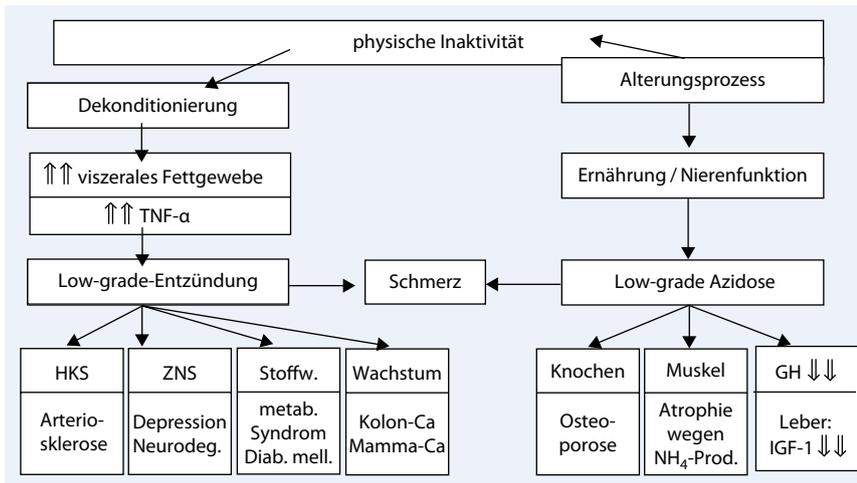


Abb. 2 Eine chronische sensomotorische Inaktivität führt zu einem Dekonditionierungszustand, dessen wesentliches Element die ungenügende endo-, para- und autokrine Muskelfunktion ist, und insgesamt bildet sich zeitabhängig die atrophisch-degenerativ-entzündlich-pronozepthive Struktur des Organismus heraus (s. **Abb. 1 b**). Die ungenügende Myokinproduktion der kontraktile inaktiven Muskulatur führt zu einer Verschiebung der Bilanz der Signalstoffe zugunsten des viszeralen Fettgewebes. Das proentzündliche TNF- α aktiviert die entzündlichen Signalwege und fördert und unterhält eine chronische Low-grade-Entzündung. Diese sorgt für die Entwicklung der Erkrankungsgruppe der „disease of physical activity“, und im Rahmen der entsprechenden pathogenetischen Prozesse werden die Bedingungen für eine verstärkte Nozizeption bis hin zur peripheren und zentralen Sensibilisierung (s. **Abb. 3**) geschaffen. Der Alterungsprozess ist i.d.R. mit einer fortschreitenden muskulären (sensomotorischen) Inaktivierung verbunden. Es werden die beschriebenen Prozesse ausgelöst und unterhalten. Zusätzlich führen Ernährung und insbesondere die veränderte Nierenfunktion zu einer Low-grade-Azidose. Die Pufferung erfolgt durch die Mobilisation des basischen Reservoirs des Knochens, der damit systematisch einer osteoporotischen Entwicklung unterliegt. Für die erhöhte Eliminierung der H⁺-Ionen werden Aminosäuren desaminiert, um Ammoniak für ihre Ausscheidung in den Ammoniumionen zur Verfügung stellen zu können. Der verstärkte Abbau der Aminosäuren führt zur Muskelatrophie, die neben der kontraktile Inaktivität den Muskel als endokrines Organ weiter schwächt. HKS Herz-Kreislauf-System, GH „growth hormone“

lastung schon nach 3 Tagen Bettruhe bei ausdauertrainierten Personen zu einer höheren Insulinausschüttung als bei Untrainierten, aber nur bei den Untrainierten steigt auch der Plasmaglucoosespiegel an. Die ausdaueradaptierte Muskulatur kann somit die reduzierte Insulinsensitivität infolge kurzer physischer Inaktivitätsphasen kompensieren, diejenige von Untrainierten nicht [70]. Auch bei jungen, gesunden Personen hat eine starke Reduzierung der muskulären Alltagsaktivität bereits nach 2 Wochen gut nachweisbare negative Konsequenzen für den Glucose- und Fettstoffwechsel des Muskels. Diese müssen als Schritte in Richtung der Erkrankungen des Intermediärstoffwechsels (metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ II) angesehen werden. Zugleich steigt ohne gleichzeitige Auswirkung auf die gesamte Fettmasse der abdominalen Anteil um 7%, die aktive Körpermasse (die Muskelmasse) und der BMI können sogar abfallen [48]. Die Zunahme des

abdominellen Fetts erfolgt auch unabhängig von einer positiven Energiebilanz [38].

» Physische Inaktivität ist ein globaler Faktor für chronische Erkrankungen

Die Kumulation des hormonell besonders aktiven viszeralen Fettgewebes ist für die Aktivierung eines Netzwerks systemischer Entzündungsprozesse durch u. a. eine erhöhte Produktion und Freisetzung von TNF- α verantwortlich. Bei weiter bestehender Inaktivität entsteht daraus eine systemische Low-grade-Entzündung mit vielfältigen miteinander gekoppelten pathophysiologischen Konsequenzen und allen langfristigen Stoffwechsel- und kardiovaskulären Folgen (**Abb. 2**). Muskuläre Inaktivität verschiebt die Bilanz zwischen entzündlichen und antientzündlichen Prozessen zugunsten der Entzündung.

Myokine

Nur der kontrahierende Skelettmuskel ist ein endokrines Organ und dann Produzent einer Reihe von Zytokinen, die aufgrund ihrer Herkunft auch als Myokine bezeichnet werden. Die Signalstoffe der aktiven Muskulatur spielen eine zentrale Rolle für einen physiologischen Glucose- und Fettstoffwechsel mit ihren positiven strukturellen und funktionellen Konsequenzen sowie für die Mobilisierung antientzündlicher Signalwege. Damit stehen die hormonellen Wirkungen der aktiven Muskulatur denen des viszeralen Fettgewebes direkt entgegen oder anders ausgedrückt, die Signalsubstanzen der aktiven Muskulatur und die des viszeralen Fettgewebes haben in der Bilanz antagonistische Wirkungen.

Interleukin 6

Unter den Myokinen ist das Interleukin 6 (IL-6) ein herausragender endo-, para- und autokrin wirkender Signalstoff. Es konnte gezeigt werden, dass unter Beanspruchung die Muskulatur neben anderen IL-6-Quellen (Fettgewebe, Gehirn, Peritendineum) der herausragende Lieferant des Signalstoffs ist [45, 71] und dass dafür ein autokriner Mechanismus verantwortlich gemacht werden kann [28]. Die Plasmakonzentration dieses Myokins steigt während und nach Muskeltätigkeit in Abhängigkeit von der Belastungsintensität, der Dauer, der tätigen Muskelmasse, aber auch in Relation zur Ausdaueradaptation der Muskulatur erheblich an [19] und sinkt in der Erholung wieder. Selbst bei Belastungen mit nur relativ geringer Herz-Kreislauf-Aktivierung (Herzfrequenz 113–122 Schläge/min) wird IL-6 vom Muskel in erheblichen Mengen ausgeschüttet, wobei dieser Effekt bei gleicher relativer Belastung bei älteren untrainierten Personen noch größer als bei jungen Menschen gefunden wurde [20, 51]. Der kontraktionsbedingte IL-6-Anstieg im Plasma wird nicht von einem Anstieg der Entzündungszytokine TNF- α und IL-1 β begleitet. Somit unterscheidet sich das belastungsbedingte Muster der Myokinproduktion und ihrer Wirkungskaskaden wesentlich vom Zytokinmuster bei Infektionen, akuten Entzündungen und der physischen Inaktivität. Damit wird die biologische Wichtigkeit und Wertigkeit der

physischen Beanspruchung und insbesondere auch des Ausdauertrainings hervorgehoben.

Das Wirkungsspektrum des IL-6 ist komplex und vielfältig. Zunächst spielt das IL-6 eine wichtige Rolle für die Energieversorgung der Skelettmuskelfasern selbst. Der Glykogenspiegel des Muskels ist offensichtlich eine wesentliche Regelgröße für die IL-6-Produktion [73]. Geringe Glykogenspiegel vermitteln über das IL-6 die Erhöhung der β -Oxidation in den Muskelfasern, und das IL-6 sichert auf hormonellem Weg die Substratversorgung durch Lipolyse im Fettgewebe und die Mobilisation von Glucose in der Leber.

» Muskuläres IL-6 hemmt die TNF- α -Produktion des Fettgewebes

Hinsichtlich der gesundheitsfördernden anti-entzündlichen Funktion der Muskel-tätigkeit ist das IL-6 in die Regulation des TNF- α -Spiegels involviert. Unter physischer Belastung steigt die Konzentration von TNF- α -mRNA und damit TNF- α nicht an [11], sondern das muskuläre IL-6 hemmt sogar die TNF- α -Produktion des Fettgewebes und der Makrophagen. Der Entzündungssignalstoff TNF- α ist wesentlich an lokalen und systemischen Entzündungsprozessen (s. **Abb. 2**) beteiligt und spielt offensichtlich auch eine direkte Rolle bei der Entwicklung der Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms [55]. Der 2- bis 3-fach erhöhte systemische TNF- α -Spiegel bei einer inaktivitätsbedingten chronischen Low-grade-Entzündung wird sehr wahrscheinlich bevorzugt durch dessen Produktion im Fettgewebe hervorgerufen.

Das muskuläre IL-6 veranlasst weiterhin die Produktion der anti-entzündlich wirksamen Signalstoffe IL-1ra (Rezeptorantagonist für pro-entzündliches IL-1) und IL-10 (eines der wichtigsten anti-entzündlichen Zytokine und wesentlicher Modulator der Entzündungsreaktionen) und es erhöht die Kortisolfreisetzung aus der Nebennierenrinde [74]. Somit führt Muskelaktivität zu einer allgemeinen Stimulation anti-entzündlicher Myokin/(Zytokin)-Signalkaskaden bei gleichzeitig fehlender Aktivierung pro-entzündlicher

Kaskaden [52]. Die Bilanz wird in Richtung Entzündungshemmung verschoben, sodass durch die Muskelaktivität patho-physiologische Entwicklungen präventiv und therapeutisch beeinflusst werden können. Entsprechend ist unter Belastung eine Hochregulierung des IL-6-Transkriptionsprozesses als auch eine erhöhte IL-6-Transkriptionsrate festzustellen.

» Entscheidend ist immer die Bilanz der beanspruchungsbedingten Stimulationen.

Beispielsweise führt Langzeitausdauerbelastung zwar zum erheblichen Anstieg der pro-entzündlichen Zytokine, aber das Ausmaß und die Dauer ihrer Wirkung wird durch die gleichzeitige Erhöhung der Zytokinhemmer und anti-entzündlichen Zytokine begrenzt [49].

Interleukin 15

Das muskuläre IL-15 hat gleichfalls ein sich sehr gut ergänzendes endokrines und lokales Wirkungsspektrum. Es ist infolge Ausdauerbelastungen an der Sensibilisierung der Muskelfasern für Insulin beteiligt [77]. Es wirkt anabol und hat damit eine Funktion beim Wachstum, der Differenzierung [58, 59] und der Hypertrophieentwicklung des ausdifferenzierten Muskels, unabhängig vom „insulin-like growth factor 1“ (IGF-1; [21, 60]). Neben der Stimulation der Proteinsynthese vermindert IL-15 im Experiment den Proteinabbau bevorzugt mittels Reduzierung der Proteolyse [10]. Des Weiteren spielt auch IL-15 eine wesentliche Rolle in der Interaktion zwischen dem aktiven Muskel und dem viszeralen Fettgewebe [47, 61]. Es unterdrückt dort die Fettspeicherung und mobilisiert vorhandenes Fett. Das Fettgewebe der Extremitäten wird offensichtlich nicht beeinflusst. Beim Menschen ist die Plasmakonzentration negativ mit der Fettmasse des Rumpfs, der totalen Fettmasse und der prozentualen Fettmasse korreliert. Im Tierexperiment zeigte sich zugleich ein positiver Effekt auf den Mineralgehalt des Knochens [61]. Somit hat IL-15 ein komplexes Wirkungsspektrum. Es mobilisiert Fettgewebe und stimuliert die Stoffwechsellage der Fettsäuren im kontrahierenden Muskel. Zugleich wird der Proteinstoffwechsel der Muskelfasern angeregt und dessen Abbau reduziert. Darüber hi-

naus beteiligt sich IL-15 an der beanspruchungsbedingten Erhöhung der Knochenfestigkeit.

Interleukin 8

Das muskuläre IL-8 tritt in Abhängigkeit von der Belastungsintensität und der Belastungsdauer im Plasma auf. Ausdauernde, stark ermüdende Muskeltätigkeit erhöht den IL-8-Plasmaspiegel. Möglicherweise ist insbesondere eine intensive exzentrische Komponente mit am Anstieg der Plasma-IL-8-Konzentration beteiligt, aber auch konzentrische Muskelarbeit aktiviert die Transkription (mRNA-Produktion) und die Translation (IL-8). Moderate konzentrische Muskelarbeit, wie z. B. Radfahren, erhöht die mRNA für IL-6 und IL-8 in den Muskelfasern, und diese Reaktion ist offensichtlich auch mit dem Glykogenspiegel der Fasern verbunden [11]. Dabei ist der Anstieg der mRNA nicht immer gleichbedeutend mit dem Anstieg der IL-Konzentration im Plasma, denn moderate Belastungsintensitäten erhöhen zwar den Plasma-IL-6-Spiegel, aber noch nicht den IL-8-Spiegel. Hochintensive, erschöpfende Belastungen führen dann aber bei trainierten wie untrainierten Personen zum Anstieg auch der IL-8-Plasmakonzentration. Das Auftreten von IL-8 gemeinsam mit IL-1 β (Entzündungsmediator) bei trainierten Personen, welche die Belastungsintensität bis zur Ausbildung einer Hypoxämie im Muskel steigern können, und zusätzlich auch von Histamin muss mit einer belastungsbedingt provozierten Entzündungsreaktion erklärt werden [46]. Dies lässt sich klinisch gut mit dem Auftreten von z. B. Muskelkater („delayed onset of muscle soreness“) verbinden. Somit werden dadurch die notwendigen Reparaturprozesse in der Erholungsphase unterstützt.

» Nur erschöpfende Belastungen führen zum Anstieg der IL-8-Plasmakonzentration

Der belastungsinduzierte Transkriptionsprozess und damit der Anstieg der IL-8-mRNA ohne Anstieg der IL-8-Konzentration im Plasma infolge moderater Ausdauerbelastungen spricht weniger für eine endokrine als vielmehr für eine auto- und

parakrine Funktion des IL-8. Diese lokale Funktion des IL-8 ist eng mit der Angiogenese in Verbindung zu bringen [6], in die eine Reihe von Faktoren involviert sind [5]. Konzentrische Belastungen (Fahrrad, Beinpresse) sorgen für die Transkription der IL-8-mRNA und die Translation von IL-8 in den Muskelfasern ohne einen Anstieg von IL-8 im Plasma [2]. Sie führen zugleich zur Ausbildung der erforderlichen Rezeptoren (CXCR2) in den Endothelzellen der Muskelkapillaren, über die das IL-8 die Angiogenese vermittelt [6, 22]. Somit sorgt der ausdauerbelastete Muskel selbst für die lokalen Adaptationen des Gefäßnetzes und damit die Verbesserung der Ver- und Entsorgungsmöglichkeiten.

„Brain-derived neurotrophic factor“

Der aktive Muskel ist auch ein Produzent des „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) mit folgenden auto-, para- und endokrinen Wirkungen auf den Protein- und Energiestoffwechsel der Muskelfasern [43], die Muskelfaserregeneration, das extramuskuläre Fettgewebe und das Gehirn. Parakrin erhöht auch der kontraktionsinduzierte BDNF die Fettoxidation und beteiligt sich an der Einschmelzung extramuskulärer Fettdepots. Dieser Signalstoff ist auch wesentlich an der Regulation der Funktionen der Satellitenzellen und der Regeneration von Muskelfasern beteiligt [12]. Damit im Zusammenhang steht auch die Stimulation der Proteinsynthese in den Muskelfasern. Die endokrine Funktion des Myokins BDNF bezieht sich u. a. auch auf das Gehirn. Es unterstützt Lernprozesse und wirkt depressiven Funktionen entgegen [66].

Reaktive oxidative Substanzen

Die kontraktile Muskelfunktion ist aber auch immer mit der Produktion von reaktiven oxidativen Substanzen (ROS) verbunden, deren Produktionsorte die Mitochondrien, das sarkoplasmatische Retikulum und das Sarkolemm sind. Die ROS wurden bisher nur mit zellulären Strukturstörungen und dem Alterungsprozess in Zusammenhang gebracht, also negativen Auswirkungen ihrer Produktion. Aber insbesondere die Ausdauerbeanspruchung geht mit entsprechend intensiver und jeweils lang dauernder ROS-Produktion einher und führt zu den sehr gut bekannten positiven, ge-

sundheitsfördernden Adaptationen. Bereits innerhalb von nur 5 Tagen kommt es zum Anstieg der angestrebten aeroben, aber zugleich eben auch zur antioxidativen Kapazität des Muskels [78]. Die beanspruchungsbedingte Adaptation beinhaltet demnach offensichtlich immer beides, die im Blickpunkt stehenden leistungsrelevanten Strukturverbesserungen und zugleich diejenigen für die erforderlichen Kompensations- und Reparaturmechanismen der Muskelfasern. Die ROS infolge systematischer physischer Aktivität haben somit weniger zerstörerische und den Alterungsprozess unterstützende Eigenschaften und Funktionen, sondern sie sind wie auch die Myokine als Signalfstoffe in die Auslösung und Unterhaltung der Adaptationsprozesse eingebunden. Dies gilt sowohl für die Muskelfasern als auch für das Gefäßsystem. In den Muskelfasern stimulieren die kontraktionsbedingten ROS die für die Adaptationen notwendigen Genexpressionen. Offensichtlich steht eine antioxidative Supplementierung diesen physiologischen Reaktionen sogar entgegen, denn der Adaptationsprozess kann dadurch verzögert oder verhindert werden [62]. Für die Gefäße ist Training eine effektive antioxidative und antiatherogene Therapie [16, 65]. Dagegen sorgt Inaktivität für eine exzessive endotheliale ROS-Produktion (NADPH-Oxidase). Die ROS inaktivieren den wichtigen Regulator der Vasodilatation, das Stickstoffmonoxid (NO), und in der Konsequenz entstehen endotheliale Dysfunktionen als Vorstufe arteriosklerotischer Entwicklungen.

» Die ROS-Produktion ist vom Beanspruchungsmodus abhängig

Da Adaptationen und Deadaptationen jeweils aktive biologische Prozesse sind, muss beachtet werden, dass die ROS-Produktion vom Beanspruchungsmodus abhängig ist und in dieser Abhängigkeit die ROS wie auch die Zytokine als wichtige Signalfstoffe sowohl für die aktivitäts- oder die inaktivitätsbedingten Adaptationen fungieren [56, 57].

Der aktive Muskel als Regulator

Der aktive – und nur der aktive – Muskel ist mit seinen Myokinen und den ROS

wesentlich mit dafür verantwortlich, dass sein Energiestoffwechsel ausreichend mit Substraten beliefert wird, die Muskelfasern einen sehr gut funktionsfähigen insulinabhängigen Glucosetransport besitzen, ein „crosstalk“ zum Nachteil des viszeralen Fettgewebes und seinen proentzündlichen hormonellen Produkten vorliegt, eine angepasste Angiogenese die muskuläre Gefäßversorgung sichert, gemeinsam mit den Hormonen der Achse Hypothalamus – Hypophyse – periphere anabole Hormonproduzenten die Muskelmasse erhalten und je nach Belastungsgestaltung auch vermehrt wird, adäquate eigene Kapazitäten von Kompensations- und Reparaturmechanismen bereitgestellt werden und insbesondere eine Bilanz zugunsten der gesundheitsfördernden anti-entzündlichen Reaktionskaskaden aufrechterhalten wird.

Der aktive Muskel hat mit den Myokinen und den ROS eine hochpotente und notwendige Funktion als Regulator des gesundheitlichen Status des Organismus. Gleichartig wichtig sind der aktive Muskel und die mit seiner Aktivität direkt beeinflussten Bindegewebestrukturen als Informationsquelle für die strukturelle und damit funktionelle Prägung des Gehirns (■ **Abb. 1a**). Durch die direkte Verknüpfung der Muskelfunktion mit dem Bindegewebe- und Fasziensystem und den dort ablaufenden beanspruchungsbedingten Adaptationen ist die Muskelaktivität Prävention der 1. Wahl gegen die Entwicklung eines myofaszialen Schmerzsyndroms, aber auch das wichtige Therapeutikum. Der Muskel vermittelt seine Regulatorfunktion somit gleichzeitig sowohl über den chemischen als auch den informationellen Weg.

Sensomotorisches System und Inaktivität

Die chronische sensomotorische Inaktivität ist beim überwiegenden Teil der Menschen ein prägendes Merkmal des Lebensstils. Die in Umfang und Intensität ungenügenden Muskelaktivitäten führen zu gravierenden gesundheitlichen Konsequenzen. Fortschreitend entwickelt sich ein alle Organsysteme betreffender chronischer Dekonditionierungszustand, der wegen der nicht vorhandenen physischen Anforderungen lange unbemerkt bleibt und häufig erst mit den

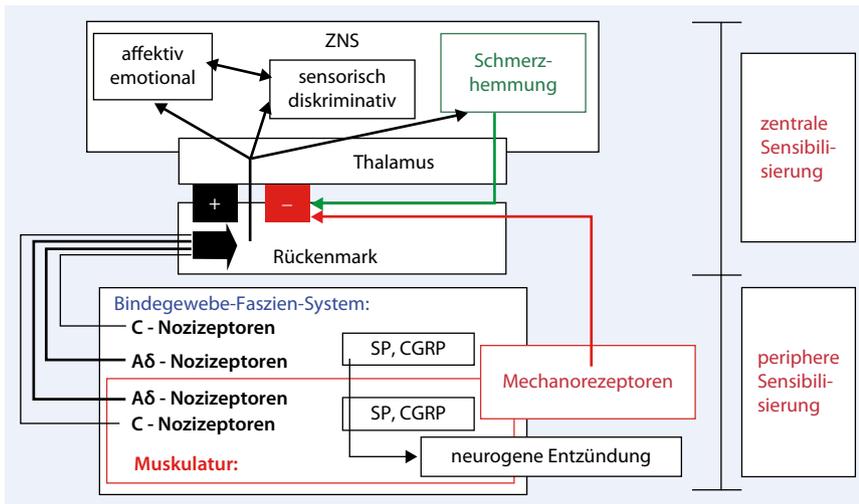


Abb. 3 ▲ Die Low-grade-Entzündung, die Low-grade-Azidose, aber auch die inaktivitätsbedingte Insuffizienz der Mikrozirkulation verursachen die geweblichen Voraussetzungen für potenzielle und eintretende Schädigungen (z. B. Triggerpunkte). Die nozizeptiven Afferenzen werden gefördert, und im Gewebe können sich durch die Mitwirkung von Substanz P (SP) und „calcitonin gene-related protein“ (CGRP) eine neurogene Entzündung und eine periphere Sensibilisierung ausbilden. Letztere wiederum kann in Abhängigkeit von Intensität und Dauer eine zentrale Sensibilisierung nach sich ziehen. Mit dieser Entwicklung kommt es zugleich zu einer Dysbalance der endogenen Schmerzhemmmechanismen. Die Afferenzen der Mechanorezeptoren, also muskuläre Aktivität, haben üblicherweise einen hemmenden Effekt auf den spinalen Eingang von Schmerzafferenzen. Beim Schmerzpatienten sind diese Wechselbeziehungen auch durch die Dysfunktion der körpereigenen Schmerzhemmmechanismen verändert

ersten Krankheits- und/oder Schmerzsymptomen offensichtlich wird. Diagnostizierbar sind eine verminderte Leistungsfähigkeit, Belastbarkeit, Kompensationsfähigkeit und Belastungsverträglichkeit (vgl. [30, 33, 36, 37]). Diesen Dekonditionierungsmerkmalen ist die chronische systemische Low-grade-Entzündung (s. oben) eigen, die mit ihren Folgen chronische Krankheitsentwicklungen verantwortet. Die Entzündung fungiert als Disposition für die Entwicklung und Unterhaltung eines Pools phänotypisch sehr unterschiedlicher chronischer Erkrankungen ([53], **Abb. 1a**, **Abb. 2**). Gemeinsam, aber auch unabhängig von einer Energiebilanzstörung infolge inadäquat hoher Nahrungsenergieaufnahme entstehen die Stoffwechselerkrankungen Adipositas, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wie Hypertonie und Arteriosklerose, degenerative Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen sowie neurodegenerative und einige onkologische Erkrankungen („disease of physical inactivity“; [53]).

► **Allen diesen Erkrankungen liegt die inaktivitätsbedingte Insuffizienz der Muskulatur als endokrines Organ zugrunde.**

Gleichzeitig verändern die deadaptiven und degenerativen Strukturveränderungen in der Muskulatur sowie in den Bindegewebestrukturen auch deren informative Funktion für das ZNS.

Entsprechend sind mit diesen Erkrankungen häufig chronische Schmerzsyndrome verknüpft (**Abb. 3**). Der biologische Aspekt des biopsychosozialen Krankheitsmodells basiert hier auf folgenden atrophisch-degenerativ-entzündlich-nozizeptiven Veränderungen aller Körperstrukturen (vgl. [33, 34, 36], **Abb. 1b**):

- Dysfunktionen und Atrophien des Gehirns (Veränderungen der Interaktionen, Volumen-, Vernetzungsverluste) und der Skelettmuskulatur (kontraktile, aerob) sowie der Bindegewebestrukturen mit ihren Funktionen als wichtige Standorte von Nozizeptoren
- Sensomotorische Dysfunktionen infolge veränderter propriozeptiver Afferenzmuster durch latente myofasziale Triggerpunkte und zugleich nozizeptiver Afferenzen von den aktiven myofaszialen Triggerpunkten
- Veränderungen der Makro- und Mikro-zirkulation infolge Arterio- und Arteriosklerose inklusive Einschränkungen der Mikro-zirkulationsnetze

- Verschiebungen zwischen den neurovegetativen Funktionen zugunsten des Sympathikus
- Insuffizienzen und Bilanzverschiebungen zwischen den endo-, para- und autokrinen Regulationssystemen mit Reduzierung der Regenerations-, Reparaturs-, Kompensations- und Adaptationsfähigkeit aller Gewebe
- Chronische Low-grade-Entzündung (Insuffizienz der Myokinproduktion und Bilanzverschiebung zugunsten der Zytokine des viszeralen Fettgewebes) und Entwicklung von Stoffwechsellinsuffizienzen und -störungen (Insulinresistenz) und Gefäßschädigungen
- Chronische mechanische fehlbelastungsbedingte (Mikrotraumatisierungen) und degenerative (Osteoarthrosen) Veränderungen des Stütz- und Bewegungssystems [31, 35]
- Chronische Low-grade-Entzündung (Inaktivität) und chronische metabolische Azidose (Alterungsprozess) mit peripherer Sensibilisierung der Nozizeptoren und Anstieg der nozizeptiven Afferenzen
- Nachfolgende zentrale Sensibilisierung des nozizeptiven Systems und Dysfunktionen der endogenen Schmerzhemmsysteme.

Die genannten Atrophien und Gefäßveränderungen haben sowohl eine inaktivitäts- als auch eine schmerzbedingte Komponente. Letztendlich ergänzen und beeinflussen sich beide Komponenten in ihrer Wirkung wechselseitig und ein therapieresistentes chronisches Schmerzsyndrom bis hin zur Fibromyalgie kann sich etablieren und fixieren (**Abb. 3**).

» Aus den Gewebeeränderungen kann ein chronisches Schmerzsyndrom entstehen

Ausgangspunkt einer chronischen Schmerzentwicklung sowie ihrer Unterhaltung einschließlich der zentralen Sensibilisierung sind die chronischen inaktivitätsbedingten muskulären und bindegewebigen Gewebeeränderungen, die wiederholt oder ständig ein variabel intensives nozizeptives Afferenzmuster verant-

worten. Bei chronischen Schmerzpatienten lassen sich im Muskel Störungen der Mikrozirkulation, der Slow-twitch-Muskelfasern, der Mitochondrien und des Stoffwechsels finden, die eine periphere Sensibilisierung auslösen und unterhalten können [7]. Entsprechend weisen Schmerzpatienten gegenüber gesunden Personen während und nach gering intensiven dynamischen und statischen Muskelkontraktionen eine relative Ischämie auf [17].

Stark im pathophysiologischen Blickpunkt muskuloskeletaler Schmerzen stehen auch muskuläre Triggerpunkte [8]. Das biochemische Milieu eines Muskels mit aktiven oder auch passiven Triggerpunkten unterscheidet sich gegenüber dem ohne diese gut lokalisierten oder lokalisierbaren hochdruckempfindlichen Muskelpunkte deutlich. Aktive Triggerpunkte im Muskel belegen ein biochemisches Milieu mit höheren Konzentrationen von Entzündungsmediatoren, Neuropeptiden, Zytokinen und Katecholaminen, und der pH-Wert ist geringer [69]. In der Muskulatur sprechen die C- und die A_δ-Nozizeptoren bevorzugt auf Adenosintriphosphat (ATP, wird bei jeder Muskelverletzung freigesetzt) und auf H⁺-Ionen (Entzündungen, Mikrozirkulationsstörungen mit relativer Ischämie und Hypoxie) an, wofür die Nervenendigungen spezielle Rezeptormoleküle besitzen. Die H⁺-Ionen sind wesentliche Aktivatoren, denn in aktiven Triggerpunkten, wie in Muskelbereichen mit gestörter Mikrozirkulation, liegt eine pH-Absenkung vor.

► **Eine Low-grade-Entzündung ist das charakteristische Merkmal chronisch inaktiver Muskeln.**

Da der Alterungsprozess auch häufig mit einer chronischen ernährungsbedingten metabolischen Azidose [36] einhergeht und zusätzlich durch eine fortschreitende physische Inaktivität geprägt ist, kann diesen Faktoren die mit dem Alter potenziell ansteigende Schmerzempfindlichkeit zugeordnet werden. Entsprechend steigt die Prävalenz chronischer Schmerzerkrankungen mit dem Alter [72]. Eine wesentliche Komponente hierfür ist die ungenügende muskuläre Aktivität.

Des Weiteren verursachen sowohl latente und aktive Triggerpunkte als auch der

experimentell verursachte Schmerz ein angepasst verändertes sensomotorisches Programm bzw. sensomotorische Dysfunktionen [18, 40]. Hierbei kann akuter Schmerz die antagonistische Muskelaktivität, interpretierbar als Schutz der schmerzhaften Gelenkstrukturen, erhöhen [14]. Bei chronischen Beschwerden (z. B. Impingement-syndrom der Schulter) finden sich auf der symptomatischen und asymptomatischen Seite veränderte sensomotorische Aktivitätsmuster, die nicht nur als Folge, sondern auch als Ursache des fortschreitenden Krankheitsprozesses bewertet werden können [15]. Somit zeigt sich, dass pathophysiologische Veränderungen in der Muskulatur über das propriozeptive oder gleichzeitig nozizeptive Afferenzmuster koordinative Veränderungen oder Störungen verantworten, die wiederum als Fehlbelastung und damit pathogenetischer Faktor angesehen werden können. Die biochemischen Folgen im Muskel sind dann zugleich potenzielle Auslöser einer peripheren Sensibilisierung der Nozizeptoren [24, 68].

Die Faszien und Bänder bilden ein systematisches, miteinander zusammenhängendes System. Auf der Grundlage der regional sehr unterschieden bis reichlichen Versorgung mit Mechanosensoren (besonders Ruffini und Pacini) und Nozisen-soren [26] besteht ein globales Informations- und Rückkopplungssystem [29] für die Haltungs- und Bewegungsregulation. Damit haben die Strukturen des Faszien-systems in unterschiedlicher Ausprägung eine duale Funktion. Ein Teil hat bevorzugt mechanische Funktionen und ein anderer Teil liefert mit der Transformation der kontraktiven Muskelspannung zugleich einen spezifischen Beitrag zur Propriozeption. Die bindegewebigen Strukturen mit reicher Sensorversorgung weisen immer zugleich eine umfangreiche Gefäßversorgung auf [26]. Entsprechend der Wechselbeziehung zwischen Belastung und Adaptation besteht somit auch eine Wechselwirkung zwischen der Muskelaktivität und der Struktur und Funktion des Faszien-systems.

» **Inaktivität ruft im Band- und Faszien-system eine nozizeptive Strukturierung hervor**

Intensive, wiederholte, gut koordinierte Muskelaktivität wird die mechanische Belastbarkeit der Bindegewebestrukturen verbessern und wo vorhanden auch die Gefäßversorgung und damit die nicht nozizeptiven Sensorfunktionen sichern. Inaktivität wird sowohl den gegenteiligen Effekt haben als auch im Band- und Faszien-system eine atrophisch-degenerativ-entzündlich-nozizeptive Strukturierung hervorrufen. Mechanische Fehlbelastung mit Ausbildung z. B. eines vorderen Kniesyndroms geht mit einer erhöhten Produktion von Nervenwachstumsfaktoren im lateralen Retinaculum und der Proliferation von nozizeptiven Fasern in den gut durchbluteten Bereichen einher [67]. Es kann sicher angenommen werden, dass solche nozizeptiven Strukturanpassungen auch anderenorts im Faszien-system infolge Fehl- und Überbelastung sowie einer chronischen Inaktivität stattfinden. Insgesamt resultiert aus den muskulären wie den bindegewebigen Strukturen ein intensiviertes nozizeptives Afferenzmuster; im Endergebnis liegt ein myofasziales Schmerzsyndrom vor.

Insgesamt folgt aus den myofaszialen Veränderungen eine ständige sensorisch-diskriminative Schmerzwahrnehmung mit den entsprechenden affektiven Reaktionen (► **Abb. 3**). Dies entspricht einem chronischen Stresszustand der beteiligten neuronalen Netzwerke. Die überproportional intensiven und dauerhaften nozizeptiven Afferenzen führen mittel- und langfristig zur Überbeanspruchung der verarbeitenden Neuronenpopulationen. Diese wird zur Ursache des neuronalen Untergangs (Exzitotoxizität). Gleichzeitig wirken Entzündungsmediatoren [44], die diesen Prozess unterstützen. Da die zerebralen Strukturen des Schmerzes und der Sensomotorik identisch oder hochgradig vernetzt sind, schafft chronischer Schmerz zugleich zentral bedingte koordinative Veränderungen und Störungen.

► **Bei chronischen Schmerzpatienten können mittels fMRT gravierende Veränderungen in der Funktion des Gehirns nachgewiesen werden.**

Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen („low back pain“) sind die physiologischen Aktivitäten und die Interaktionen der üblicherweise unter Ruhebedin-

gungen aktiven Gehirnstrukturen („default mode network“) verändert [76]. So hat das Gehirn dieser Schmerzpatienten einen veränderten Aktivitätsstatus in Ruhe und auch der Verarbeitungsmodus nicht schmerzrelevanter Informationen weist Abnormalitäten auf. Baliki et al. [4] zeigten erstmals diese schwerwiegenden Veränderungen der funktionellen Verknüpfung zwischen den Gehirnregionen des „default mode network“. Der chronische Schmerz beeinflusst die Gehirnfunktion selbst bei geringfügigen, nicht schmerzrelevanten Aufmerksamkeitsanforderungen. Die Autoren weisen darauf hin, dass die funktionell veränderte Verknüpfung der Hirnregionen mit einer fortschreitenden Hirnatrophie in Abhängigkeit von der Dauer des Rückenschmerzes [3] gut vereinbar ist. Apkarian et al. [3] konnten erstmalig insbesondere im präfrontalen Kortex schmerzspezifische morphometrische Abnormalitäten darstellen. Chronische Schmerzpatienten zeigen in Abhängigkeit von der Schmerzdauer eine Reduzierung des Volumens der neokortikalen grauen Substanz um 5–11%. Dieser Verlust entspricht einem physiologischen altersbedingten Abbau über einen Zeitraum von 10–20 Jahren. Des Weiteren ist die Dichte der grauen Substanz bilateral im dorsolateralen präfrontalen Kortex und im Thalamus, beides wichtige Strukturen der Schmerzverarbeitung und -wahrnehmung, reduziert [3]. Das Muster der Hirnatrophie steht mit der Wahrnehmung und dem Verhalten des Patienten in Beziehung. Schmerz sorgt somit gleichzeitig für Vernetzungsverlust und für Atrophie. Biochemische Veränderungen im dorsolateralen präfrontalen Cortex von Patienten mit Rückenschmerzen [25] belegen die Neurodegeneration mit Neuronenverlusten und Dysfunktionen. Auch im Rückenmark sind solche degenerativen Prozesse nachweisbar. Hier unterliegen bevorzugt hemmende GABAerge Interneurone der Apoptose [13]. Diese atrophisch-degenerativen Prozesse führen automatisch zur Verschiebung von Aktivitäten zwischen den neuronalen Netzwerken und verändern damit ihre Interaktionen. Die Konsequenz ist die Chronifizierung (■ **Abb. 3**), der offensichtlich neurodegenerative Prozesse eigen sind [42].

■ Je weiter die atrophischen und apoptotischen Prozesse fortgeschritten sind, desto therapieresistenter wird der Patient.

Es entsteht eine fixierte „nozizeptive“ Gehirnstruktur, deren Ausgangspunkt die sensomotorische und damit kontraktile Inaktivität mit ihren peripheren Strukturveränderungen war.

Das therapeutische Ziel muss sein, die Muskulatur als Signalstoffproduzent und gemeinsam mit ihren Bindegewebsstrukturen als myofasziale Informationsquelle für das ZNS wieder zu beleben. Bei chronischen Schmerzpatienten besteht sowohl aus der Sicht des chronischen Dekonditionierungszustandes und seiner Folgen für die Belastbarkeit und Belastungsverträglichkeit als auch aus der Sicht des Schmerzsyndroms das Problem, diese notwendige physische Belastung erneut aufbauen zu können. Der Schmerz steht als Hauptstörgröße gegen die erforderliche Sensomotorik. Hierbei können mit hoher Effektivität und ausreichend langer Wirkungsdauer neben der pharmakologischen Beeinflussung auch therapeutische mechanische Reizungen des Periosts eingesetzt werden [39, 63, 64]. Rohde [63, 64] berichtet über die Periostakupunktur bzw. die Periostmassage von besonders schmerzhaften Punkten und gibt Besserungsraten zwischen 50–75% an. Liebscher-Bracht [39] haben die Periostdruck systematisch mit der Wiedererlangung des physiologischen Bewegungs-ROM kombiniert (sog. Engpassdehnung). Die Dehnung der Gelenkkapseln mit ihren bevorzugt erst endgradig aktiven Mechanorezeptoren hat möglicherweise eine noch intensivere schmerzhemmende Wirkung. Mit der Periostreizung wird der Mechanismus der „counter irritation“ [54] über die DNIC („diffuse noxious inhibitory control“) ausgenutzt. Dieser physiologische Mechanismus kann unabhängig von der Grunderkrankung aktiviert werden. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, eine nichtpharmakologische Schmerztherapie bei chronischen Schmerzsyndromen verschiedener Genese durchzuführen. So kann auch mit physikalischen Mitteln die Reduzierung des Schmerzes als wichtige Voraussetzung für aktive Therapieformen unterstützt werden. Nur Muskelaktivität als Ergebnis der sen-

somotorischen Funktionen vermag eine „atrophisch-degenerativ-entzündlich-nozizeptive“ periphere und zentrale Struktur in Richtung einer physiologischen „soma-tisch-antinozizeptiven“ Struktur zu verändern bzw. zu beeinflussen.

Fazit

- Der aktive Muskel hat mit den Myokinen und den ROS eine hochpotente und notwendige Funktion als Regulator des gesundheitlichen Status des Organismus.
- Ebenso wichtig sind der aktive Muskel und die mit seiner Aktivität direkt beeinflussten Bindegewebsstrukturen als Informationsquelle für die strukturelle und damit funktionelle Prägung des Gehirns.
- Durch die direkte Verknüpfung der Muskelfunktion mit dem Bindegewebe- und Faszien-system und den dort ablaufenden beanspruchungsbedingten Adaptationen ist die Muskelaktivität Prävention der 1. Wahl gegen die Entwicklung eines myofaszialen Schmerzsyndroms, aber auch das wichtigste Therapeutikum, wenn ein solches bereits vorliegt.

Korrespondenzadresse

PD Dr. W. Laube

Abteilung für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Landeskrankenhaus Rankweil
Valdunastr. 16, 6830 Rankweil
Österreich
Wolfgang.laube@lkr.at

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Adkins DL, Boychuk J, Remple MS, Kleim JA (2006) Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *J Appl Physiol* 101:1776–1782
2. Akerstrom T, Steensberg A, Keller P et al (2004) Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *J Physiol* 563:507–516
3. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S et al (2004) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24(46):10410–10415
4. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR (2008) Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci* 28(6):1398–1403
5. Beck L Jr, D'Amore PA (1997) Vascular development: cellular and molecular regulation. *FASEB J* 11(5):365–373

6. Bek EL, McMillen MA, Scott P et al (2002) The effect of diabetes on endothelin, interleukin-8 and vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in rats. *Clin Sci (Lond)* 103(Suppl 48):4245–4295
7. Bengtsson A (2002) The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)* 41(7):721–724
8. Bron C, Dommerholt J, Stegenga B et al (2011) High prevalence of shoulder girdle muscles with myofascial trigger points in patients with shoulder pain. *BMC Musculoskeletal Disorders* 12:139
9. Brown JA (2001) Motor cortex stimulation. *Neurosurg Focus* 11(3):E5
10. Busquets S, Figueras MT, Meijings S et al (2005) Interleukin-15 decreases proteolysis in skeletal muscle: a direct effect. *Int J Mol Med* 16(3):471–476
11. Chan MH, Carey AL, Watt MJ, Febbraio MA (2004) Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287(2):R322–327
12. Clow C, Jasmin BJ (2010) Brain-derived neurotrophic factor regulates satellite cell differentiation and skeletal muscle regeneration. *Mol Biol Cell* 21:2182–2190
13. Novellis V de, Siniscalco D, Galderisi U et al (2004) Blockade of glutamate mGlu5 receptors in a rat model of neuropathic pain prevents early over-expression of proapoptotic genes and morphological changes in dorsal horn lamina II. *Neuropharmacology* 46(4):468–479
14. Diederichsen LP, Winther A, Dyhre-Poulsen P et al (2009) The influence of experimentally induced pain on shoulder muscle activity. *Exp Brain Res* 194(3):329–337
15. Diederichsen LP, Nørregaard J, Dyhre-Poulsen P et al (2009) The activity pattern of shoulder muscles in subjects with and without subacromial impingement. *J Electromyogr Kinesiol* 19(5):789–799
16. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V et al (2009) The effect of exercise on endothelial function. *Sports Med* 39:797–812
17. Elvin A, Siösteen AK, Nilsson A, Kosek E (2006) Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: a contrast media enhanced colour Doppler study. *Eur J Pain* 10(2):137–144
18. Falla D, Farina D, Graven-Nielsen T (2007) Experimental muscle pain results in reorganization of coordination among trapezius muscle subdivisions during repetitive shoulder flexion. *Exp Brain Res* 178(3):385–393
19. Febbraio MA, Pedersen BK (2002) Muscle-derived interleukin-6: mechanism for activation and possible biological roles. *FASEB* 16:1335–1347
20. Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M et al (2004) Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J Physiol* 558:633–645
21. Furmanczyk PS, Quinn LS (2003) Interleukin-15 increases myosin accretion in human skeletal myogenic cultures. *Cell Biol Int* 27(10):845–851
22. Frydelund-Larsen L, Penkowa M, Akerstrom T et al (2007) Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle. *Exp Physiol* 92(1):233–240
23. García-Larrea L, Peyron R, Mertens P et al (1999) Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83(2):259–273
24. Gold MS, Gebhart GF (2010) Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med* 16:1248–1257
25. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV (2000) Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 89(1):7–18
26. Hagert E, Forsgren S, Ljung BO (2005) Differences in the presence of mechanoreceptors and nerve structures between wrist ligaments may imply differential roles in wrist stabilization. *J Orthop Res* 23(4):757–763
27. Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H et al (2008) Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119(5):993–1001
28. Keller P, Keller C, Carey AL et al (2003) Interleukin-6 production by contracting human skeletal muscle: autocrine regulation by IL-6. *Biochem Biophys Res Commun* 319:550–554
29. Langevin HM (2006) Connective tissue: a body-wide signaling network? *Med Hypotheses* 66(6):1074–1077
30. Laube W (Hrsg) (2009) *Sensomotorisches System*. Thieme, Stuttgart
31. Laube W, Angleitner CH (2009) *Klinik, Physiologie und Pathophysiologie der manuellen Therapie*. In: Laube W (Hrsg) *Sensomotorisches System*. Thieme, Stuttgart, S 310–338
32. Laube W (2009) *Physiologie des Alterungsprozesses*. In: Laube W (Hrsg) *Sensomotorisches System*. Thieme, Stuttgart, S 339–368
33. Laube W (2009) *Deadaptationsprozesse durch Inaktivität und Immobilisation*. In: Laube W (Hrsg) *Sensomotorisches System*. Thieme, Stuttgart, S 369–374
34. Laube W (2009) *Pathophysiologie des sensomotorischen Systems nach Verletzungen und bei degenerativen Gelenkerkrankungen*. In: Laube W (Hrsg) *Sensomotorisches System*. Thieme, Stuttgart, S 375–439
35. Laube W, Anders CH (2009) *Pathophysiologie des low back pain*. In: Laube W (Hrsg) *Sensomotorisches System*. Thieme, Stuttgart, S 440–472
36. Laube W, Kannenberg A (2009) *Chronische ernährungs- und altersbedingte metabolische Azidose*. In: Laube W (Hrsg) *Sensomotorisches System*. Thieme, Stuttgart, S 473–495
37. Laube W (2011) *Der Zyklus Belastung – Adaptation. Grundlage für Struktur, Funktion, Leistungsfähigkeit und Gesundheit*. *Manuelle Med* 50:335–343
38. Laye MJ, Thyfault JP, Stump CS, Booth FW (2007) Inactivity induces increases in abdominal fat. *J Appl Physiol* 102(4):1341–1347
39. Liebscher-Bracht P, Liebscher-Bracht R (2010) *Der Schmerzcode. Ihr Schlüssel zur Schmerzfreiheit. Die Schmerztherapie nach Liebscher-Bracht: LnB painless*. Mack, Mellrichstadt
40. Lucas KR, Rich PA, Polus BI (2010) Muscle activation pattern in the scapular positioning muscles during loaded scapular plane elevation: the effects of latent myofascial trigger points. *Clin Biochem* 25(8):765–770
41. Lucas JM, Ji Y, Masri R (2011) Motor cortex stimulation reduces hyperalgesia in an animal model of central pain. *Pain* 152(6):1398–1407
42. Maihöfner C, Nickel FT, Seifert F (2010) *Neuropathic pain and neuroplasticity in functional imaging studies*. *Schmerz* 24(2):137–145
43. Matthews VB, Aström MB, Chan MH et al (2009) Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 52(7):1409–1418
44. Mattson MP (2003) *Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders*. *Neuromolecular Med* 3(2):65–94
45. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN (2000) Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in blood mononuclear cells. *J Appl Physiol* 89:1499–1504
46. Mucci P, Durand F, Lebel B et al (2000) Interleukins 1- β , IL-6, and histamine increases in highly trained, exercising athletes. *Med Sci Sports Exerc* 32(6):1094–1100
47. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C et al (2008) Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 93(11):4486–4493 (Epub 12. Aug. 2008)
48. Olsen RH, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK (2008) Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA* 299:1261–1263
49. Ostrowski K, Rohde T, Asp S et al (1999) Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 515(Pt 1):287–291
50. Pagano RL, Assis DV, Clara JA et al (2011) Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: a profile of neuronal activation. *Eur J Pain* 15(3):268.e1–14
51. Pedersen M, Steensberg A, Keller C et al (2004) Does the aging skeletal muscle maintain its endocrine function? *Exerc Immunol Rev* 10:42–55
52. Pedersen BK, Febbraio MA (2008) Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 88:1379–1406
53. Pedersen BK (2010) *Muscles and their myokines*. *J Exp Biol* 214:337–346
54. Piché M, Arsenault M, Rainville P (2009) Cerebral and cerebrospinal processes underlying counter irritation analgesia. *J Neurosci* 29(45):14236–14246
55. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R et al (2005) Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* 54:2939–2945
56. Powers SK, Jackson MJ (2008) Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 88:1243–1276
57. Powers SK, Talbert EE, Adhithetty PJ (2011) Reactive oxygen and nitrogen species as intracellular signals in skeletal muscle. *J Physiol* 589:2129–2138
58. Quinn LS, Haug KL, Grabstein KH (1995) Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle. *Endocrinology* 136(8):3669–3672
59. Quinn LS, Haug KL, Damon SE (1997) Interleukin-15 stimulates C2 skeletal myoblast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 239(1):6–10
60. Quinn LS, Anderson BG, Drivdahl RH et al (2002) Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders. *Exp Cell Res* 280(1):55–63
61. Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L et al (2009) Overexpression of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296(1):E191–202
62. Ristow M, Zarse K, Oberbach A et al (2009) Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(21):8665–8670
63. Rohde J (2009) *Untersuchung und Therapie am Perioist. Zur segmentalen Innervation des Perioistes*. *Manuelle Med* 47:334–342. DOI 10.1007/s00337-009-0702-1
64. Rohde J (2010) *Schmerztherapie über das Perioist*. *Manuelle Med* 48:447–453. DOI 10.1007/s00337-010-0808-5
65. Rush JW, Dennis SG, Graham DA (2005) Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol* 30:442–474
66. Sakuma K, Yamaguchi A (2011) The recent understanding of the neurotrophin's role in skeletal muscle adaptation. *J Biomed Biotechnol* 2011:201696. DOI 10.1155/2011/201696
67. Sanchis-Alfonso V, Roselló-Sastre E (2000) Immunohistochemical analysis for neural markers of the lateral retinaculum in patients with isolated symptomatic patellofemoral malalignment. A neuroanatomic basis for anterior knee pain in the active young patient. *Am J Sports Med* 28(5):725–731
68. Schaible HG, Richter F (2004) *Pathophysiologie of pain*. *Langenbecks Arch Surg* 389:237–243
69. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ et al (2008) Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 89(1):16–23
70. Smorawinski J, Kaciuba-Uscilko H, Nazar K et al (2000) Effects of three-day bed rest on metabolic, hormonal and circulatory responses to an oral glucose load in endurance or strength trained athletes and untrained subjects. *J Physiol Pharmacol* 51(2):279–289
71. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ et al (2001) Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF- α levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol* 280:C769–C779
72. Staud R (2011) *Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain*. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25(2):155–164. DOI 10.1016/j.berh.2010.01.010
73. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T et al (2001) Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol* 537:633–639
74. Steensberg A, Fischer CP, Keller C et al (2003) IL-6 enhances plasma IL-1 α , IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E433–E437
75. Stuart CA, Shangraw RE, Prince MJ et al (1988) Bed-rest-induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metab Clin Exp* 37:802–806
76. Tagliazucchi E, Balenzuela P, Fraiman D, Chialvo DR (2010) Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 485(1):26–31
77. Tamura Y, Watanabe K, Kantani T et al (2011) Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? *Endocrine J* 58(3):211–215
78. Vincent HK, Powers SK, Stewart DJ et al (2000) Short-term exercise training improves diaphragm antioxidant capacity and endurance. *Eur J Appl Physiol* 81:67–74