

# VU Research Portal

## On the move

de Haan, A.

2008

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

de Haan, A. (2008). *On the move*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

Mijnheer de rector, dames en heren,

De titel van mijn rede "***On the move***" staat voor "***in beweging***" maar tevens voor "***geen rust gunnen***". Ik vraag me wel eens af of soms niet het eerstgenoemde bedoeld wordt maar het laatstgenoemde bereikt wordt. Laat ik dat wat verder uitleggen.

In de huidige samenleving krijgen mensen steeds minder lichaamsbeweging. Tijdsoverwegingen en gemak leiden vaak tot gebruik van auto en lift, in plaats van te lopen, fietsen of traplopen. Door de steeds toenemende werkdruk worden velen min of meer gedwongen over te werken of werk mee naar huis te nemen. De geringe overgebleven vrije tijd wordt liever gebruikt om lekker (vaak uitgeblust) voor de televisie te zitten dan om te gaan sporten. Gevolg is dat er veel minder wordt bewogen dan vroeger het geval was. Dit laatste geldt niet alleen voor de beroepsbevolking, maar ook voor ouderen, een steeds groter wordende groep in onze samenleving, die in principe tijd en energie genoeg hebben om te sporten. Omdat uit veel onderzoek is gebleken dat te weinig bewegen nadelige gevolgen heeft voor de gezondheid zijn allerlei programma's in het leven geroepen om mensen aan het bewegen te krijgen. Op zich zeer goede initiatieven, maar de vraag is of bewegen wel voor iedereen zulke goede effecten oplevert. Indien dat niet voor iedereen het geval is, zullen sommige mensen tijd steken in bewegen om een betere conditie te krijgen, terwijl ze misschien beter met rust hadden kunnen worden gelaten om te genieten van de dingen die ze leuk vinden. Dit kan gelden voor ouderen, maar tevens voor mensen met chronische aandoeningen, zoals kanker, hart- of longfalen, voor wie bewegen een belangrijke plaats inneemt binnen de revalidatieprogramma's. Onderzoek suggereert dat in bepaalde gevallen bewegen geen positief effect kán hebben zolang er ontstekingsreacties in het lichaam aanwezig zijn. In dat geval kan het beter zijn eerst de ontstekingsreacties te bestrijden alvorens zeer belastende inspanning voor te schrijven.

Het is daarom van groot belang de volgende vraag goed te onderzoeken:

- ***Zijn er omstandigheden waarbij bewegen vermoedelijk geen positieve resultaten zal opleveren?***

Met andere woorden: Heeft het in specifieke gevallen (misschien tijdelijk) geen zin om te bewegen of is het mogelijk zelfs schadelijk?

Om deze vraag te kunnen beantwoorden is het nodig om te weten hoe processen die optreden bij ontstekingsreacties enerzijds en die door bewegen anderzijds elkaar beïnvloeden.

In die gevallen dat er aanwijzingen zijn dat bewegen positieve effecten kan hebben, worden de volgende vragen actueel:

- ***Wat is minimaal nodig om gewenste aanpassingen te krijgen?***  
Op welke wijze, hoe lang en hoe vaak zal men minimaal moeten trainen om een gewenst positief resultaat te krijgen? Immers het kost mensen vaak veel moeite om te gaan trainen en dat te blijven doen. Dus is het zaak om hen niet meer te laten doen dan nodig is.
- ***Wat is de meerwaarde van meer dan minimaal trainen?***  
Indien men langer, intensiever en/of vaker traint, wat is dan de opbrengst in verhouding met de extra inspanning die moet worden verricht?

Dergelijke vragen zijn relevant voor patiënten met chronische aandoeningen, maar ook voor ouderen en mensen die een letsel hebben opgelopen bijvoorbeeld door een ongeluk of tijdens het sporten. Ook voor gezonde sporters en topsporters is het natuurlijk van groot belang te weten wat de beste manier van trainen is om in een optimale conditie te komen. Er is veel kennis nodig om op wetenschappelijke basis dit soort vragen te kunnen beantwoorden. Er is al veel bekend maar er is nog veel meer onderzoek nodig om een completer beeld te krijgen.

In mijn toespraak wil ik de volgende onderdelen aan de orde laten komen:

- A. Waar staan we met onderzoek ten aanzien van de eerder genoemde vragen?***
- B. Waar willen/moeten we naartoe met ons onderzoek?***
- C. Wat hebben we nodig om daar komen?***

***A. Waar staan we met ons onderzoek?***

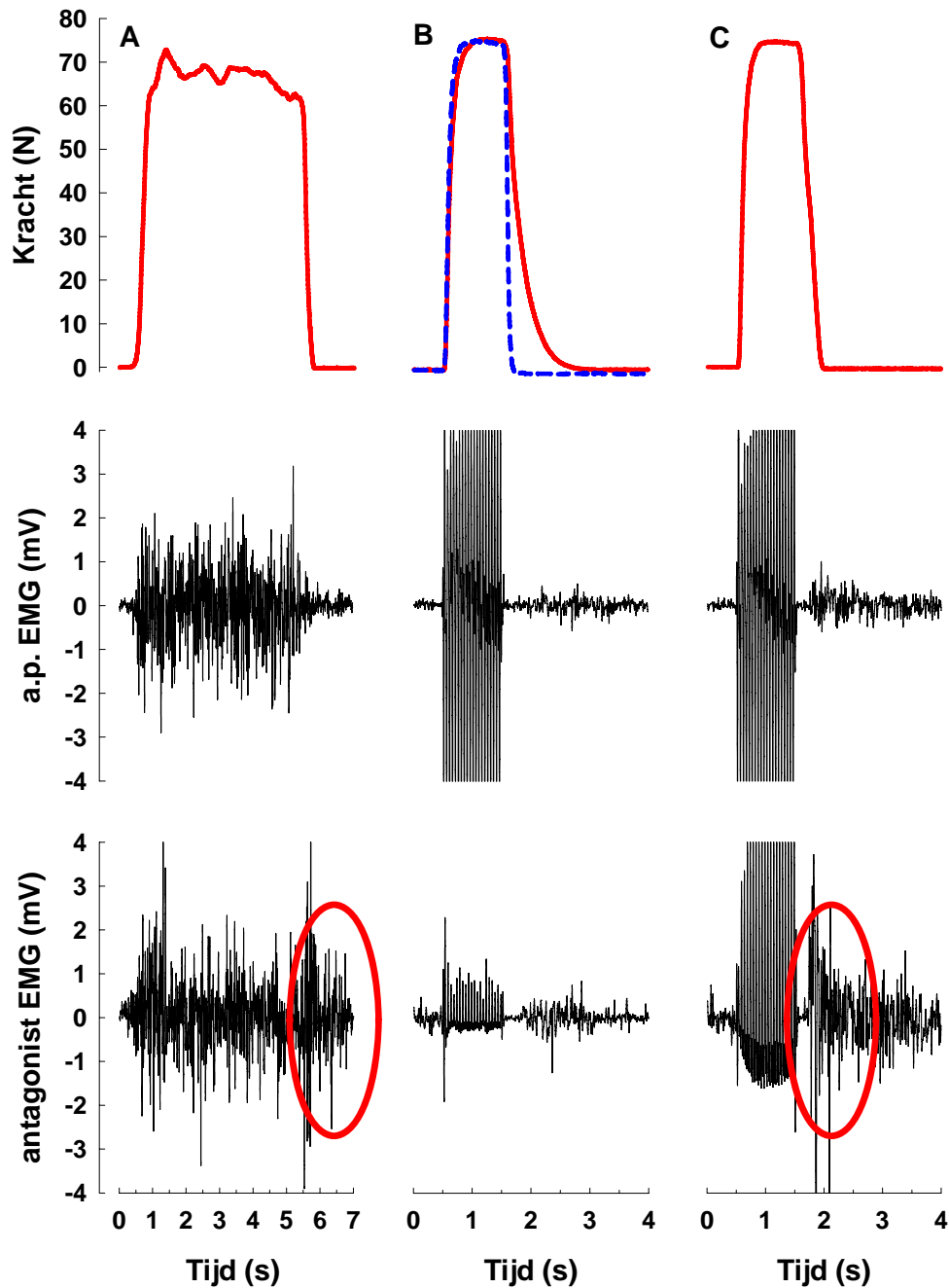
Ik wil U wat voorbeelden geven van onderzoek dat wij verricht hebben naar de effecten van training en de gevolgen van inactiviteit op het neuromusculaire systeem, waarbij we steeds proberen te onderzoeken wat de mechanismen achter aanpassing zijn. We hebben bij ons onderzoek voornamelijk gekeken naar:

- a. aanpassingen in de (mate van) aansturing van spieren,
- b. veranderingen in de maximale kracht en vermogen van spieren,
- c. veranderingen in vermoeibaarheid van spieren, dus hoe lang een inspanning kan worden volgehouden.

Eerst een voorbeeld van onderzoek bij sporters. Binnen de sportwereld wordt algemeen aangenomen dat explosief uitgevoerde krachttraining een grote toegevoegde waarde heeft bij explosieve sporten. Wij hebben, in samenwerking met de Academie voor Lichamelijke Opvoeding in Amsterdam, eerst voor een groep topvolleyballers laten zien dat sprongkracht gerelateerd is aan spiereigenschappen (De Ruiter *et al.* 2007). Vervolgens hebben we onderzocht of explosief uitgevoerde krachttraining met relatief lichte weerstand de sprongkracht extra zou verhogen ten opzichte van 'traditionele' krachttraining met relatief zware weerstand. We hebben, in vergelijking met de traditionele weerstandstraining, waarbij de krachtoefeningen overigens ook werden afgewisseld met smashen en blokken, echter geen grotere toename van de spronghoogte gevonden ten gevolge van explosief trainen. Explosief trainen had zelfs een afname van de vrijwillige aansturing en daardoor maximale kracht van de beenspieren tot gevolg, wat ons leidde tot de conclusie dat het beter is om geen explosieve krachttraining te gebruiken bij deze groep volleyballers. Mogelijk geldt voor volleyballers in het algemeen dat al voldoende explosieve trainingselementen (zoals sprongen) tijdens hun andere trainingsvormen worden uitgevoerd.

Met de volgende voorbeelden wil ik laten zien hoe we met onderzoek meer inzicht hebben kunnen krijgen in welke processen zorgen voor spierzwakte en snelle vermoeibaarheid bij verminderde activiteit ten gevolge van ziekte, letsel of aandoening. Door deze onderzoeken begrijpen we nu beter waardoor beperkingen aanwezig zijn.

In een onderzoek in samenwerking met het Multipale Sclerose (MS) centrum in Nijmegen (De Haan *et al.* 2000) bleek bij een groep patiënten met MS de spierzwakte maar voor een klein deel te komen door een afname van de hoeveelheid spierweefsel. De zwakte werd vooral veroorzaakt doordat deze patiënten maar een klein deel van hun spieren kunnen aansturen. Met behulp van elektrische stimulatie kunnen spieren worden aangestuurd buiten het centrale zenuwstelsel om, dus zonder dat de persoon zelf iets hoeft te doen. Gebruikmakend van elektrisch opgewekte contracties kon worden aangetoond dat de groep patiënten tijdens maximale vrijwillige contracties gemiddeld slechts 75% van hun beenspieren konden aansturen, één patiënt zelfs maar 20%. Daarnaast bleek dat de spieren van deze MS patiënten sneller vermoeid raakten. Training zou door vergroting van de spiermassa, efficiënter maken van de energievoorziening en verbetering van de aansturing, kunnen helpen om de zwakte en de ervaren snelle vermoeidheid bij MS patiënten te verminderen. Hierdoor zouden zij mobieler kunnen worden en weer meer kunnen deelnemen aan het sociale leven.



**Figuur 1. Kracht en EMG signalen van de duimspier van een patiënt met de ziekte van Brody**

**A.** Kracht en EMG signalen van een 5-seconden durende vrijwillige maximale contractie. **B.** een 1-seconde durende elektrisch opgewekte contractie (In blauw is de contractie voor een controle proefpersoon aangegeven). **C.** een 1-seconde durende elektrisch opgewekte contractie waarbij de patiënt specifiek gevraagd was om actief te relaxeren.

In het bovenste paneel staat de kracht aangegeven, in het middelste paneel de elektrische activiteit (EMG) van de onderzochte duimspier en in het onderste paneel die van de antagonist. De rode ovaal markeren de activatie van antagonist spieren tijdens de ontspanningsfase bij de patiënt. (De Ruiter *et al.* 1999)

Patiënten met de ziekte van Brody hebben een verlaagde activiteit van een spierenzym dat tot een verstoring in de calciumhuishouding leidt. Hierdoor hebben deze patiënten moeite om hun spieren te ontspannen na een contractie: de kracht neemt slechts langzaam af. Ook bij deze patiënten treedt snelle vermoeidheid op waardoor zij slechts kleine stukjes kunnen lopen. Tijdens ons onderzoek aan een duimspier, in samenwerking met neuroloog Baziel van Engelen uit Nijmegen (De Ruiters et al. 1999), bleek in eerste instantie geen vertraagde ontspanning op te treden aan het einde van een vrijwillige contractie (zie figuur 1A). Echter na een elektrisch opgewekte contractie bleek wel degelijk een vertraagde ontspanning op te treden (figuur 1B), al kon de patiënt na enige oefening de kracht wel snel laten inzakken door zijn antagonisten te gebruiken tijdens de relaxatiefase (figuur 1C). Metingen van de elektrische activiteit van de spieren lieten zien dat de patiënt ook aan het einde van een vrijwillige contractie (figuur 1A) een nagenoeg normaal inzakken van de kracht wist te realiseren via activatie van andere spieren (de antagonisten): zogenaamde actieve ontspanning. Tijdens vervolgmetingen, aan zowel het been als de duim, bleek het voor de patiënt onmogelijk om dit actieve ontspannen door middel van aanspannen van de antagonisten achterwege te laten. Actieve ontspanning bleek een ingeslepen motorisch patroon te zijn bij deze patiënt. Met deze metingen werd duidelijk dat de patiënt bij het lopen veel meer dan de gebruikelijke spierinspanning vertoonde en dus ook veel meer energie gebruikte voor de noodzakelijke actieve ontspanning van de werkende spieren, wat tot een snel optredende vermoeidheid leidde. Hoewel we geen therapie hebben kunnen aandragen, hebben we wel kunnen achterhalen waar de oorzaak lag. Ook dit kan belangrijk zijn voor de patiënt, vooral wanneer lang onduidelijk is geweest wat er nu precies mis was. Alleen al erkenning van het probleem kan een enorme opluchting voor de patiënt en zijn omgeving betekenen.

In een ander onderzoek in samenwerking met het Revalidatiecentrum Amsterdam (RCA) is onderzocht welke oorzaken gevonden kunnen worden voor het verminderde functioneren van mensen na een beroerte. De maximale vrijwillige kracht van het aangedane been bleek slechts 30% te zijn van die van controle personen. Bovendien bleek ook het "niet-aangedane been" een verminderde kracht te hebben: 70% t.o.v. controles (Horstman et al. 2008). Beide benen bleken minder goed te kunnen worden aangestuurd, bij het aangedane been was de aansturing 58% en het niet-aangedane been 75% terwijl controle personen 94 % bereikten (tabel 1). Via elektrische stimulatie van de spieren bleek dat de intrinsieke kracht van het aangedane been slechts 56% was in vergelijking met zowel het niet-aangedane been, waarvan de kracht

vergelijkbaar was met die van controle personen. Naast een sterk verminderde aansturing waren de spieren in het aangedane been zelf dus ook zwakker. Een deel van deze krachtafname kon verklaard worden uit een afname van spieromvang, maar ook de kwaliteit van de spier bleek verminderd. Verdere analyses lieten duidelijke correlaties zien tussen de functionele mogelijkheden van de patiënten en zowel de maximale kracht als mate van vrijwillige aansturing van beide benen. Dit maakt duidelijk dat krachttraining een belangrijke rol kan spelen in revalidatieprogramma's voor patiënten na een beroerte.

**Tabel 1. Maximale vrijwillige kracht, vrijwillige aansturing en intrinsieke kracht van de kniestrekkers van patiënten, 4-maanden na een beroerte en een groep controle personen.**

|                                  | <b>Controle</b><br>(n=12) | <b>Niet-aangedane been</b><br>(n=12) | <b>Aangedane been</b><br>(n=10) |
|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| Maximale vrijwillige kracht (Nm) | <b>223.2 ± 47.8</b>       | <b>151.8 ± 54.8 *</b>                | <b>62.1 ± 47.9 *+</b>           |
| Vrijwillige aansturing (%)       | <b>93.6 ± 4.1</b>         | <b>75.1 ± 7.3 *</b>                  | <b>57.8 ± 24.6 *+</b>           |
| Gestimuleerde kracht (Nm)        | <b>99.1 ± 12.6</b>        | <b>93.7 ± 25.6</b>                   | <b>55.8 ± 26.8 *+</b>           |

Data zijn weergegeven als gemiddelde ± standaard deviatie.

\* significant lager dan controle

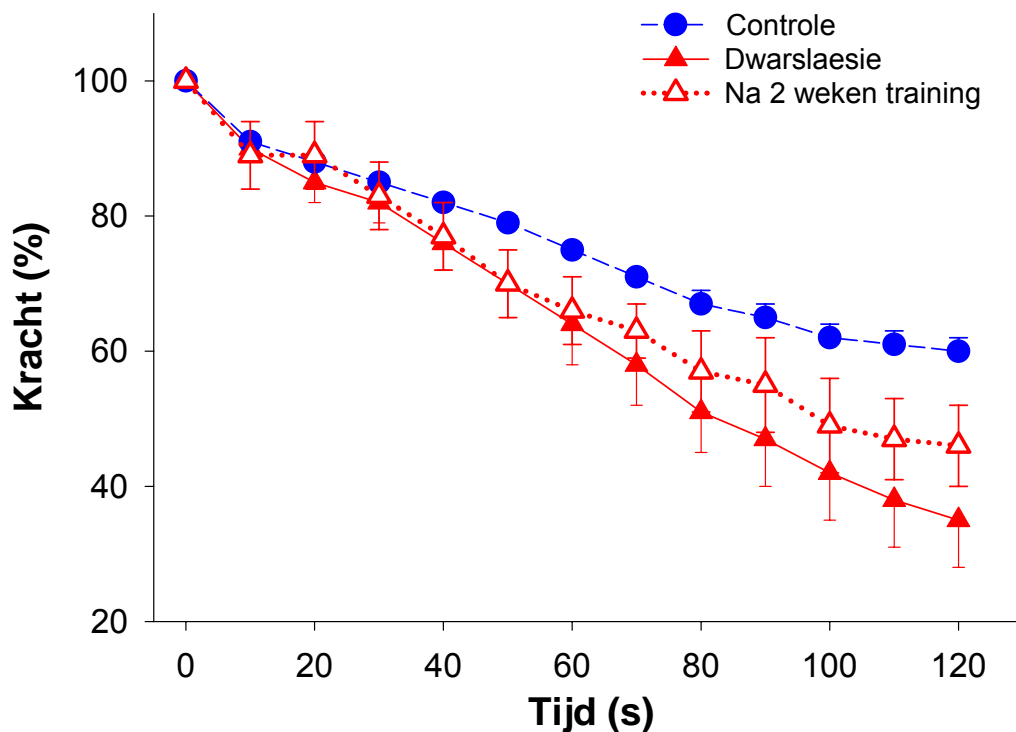
+ significant lager dan niet-aangedane been

(Horstman *et al.* 2008)

Eén van de meest extreme vormen van inactiviteit treedt op bij mensen na het oplopen van een dwarslaesie. Door de laesie is de verbinding tussen de hersenen en meerdere spieren verbroken, waardoor deze spieren niet meer kunnen worden gebruikt. Als gevolg van de afwezigheid van vrijwillige spieractiviteit treden grote veranderingen op in de betrokken spieren. Allereerst vindt een enorme afname plaats van de spieromvang doordat spiervezels dunner worden. Spieromvang bepaalt voor het grootste gedeelte de kracht die een spier kan leveren, dus de spieren worden veel zwakker. Verder veranderen de spiervezels

van type en energiestofwisseling. Langzame type 1 vezels met een hoge aerobe capaciteit en hoge weerstand tegen vermoeidheid veranderen in snelle type 2x vezels met een lage aerobe capaciteit, die snel vermoeibaar zijn. Deze omvorming van vezels heeft dus grote gevolgen voor de weerstand tegen vermoeidheid van spieren. In figuur 2 zijn de resultaten weergegeven van een onderzoek in samenwerking met Maria Hopman uit Nijmegen (Gerrits et al. 2002).

Er was te zien dat gedurende een serie herhaalde elektrisch opgewekte contracties van de bovenbeenspieren de afname van kracht bij mensen met een dwarslaesie veel groter was dan bij controle proefpersonen. In ieder geval was een groot deel van de opgetreden verandering in vermoeibaarheid zuiver het gevolg van de inactiviteit, want dagelijkse training van de spieren via elektrische stimulatie leidt na 2 weken al tot gedeeltelijk herstel van de weerstand tegen vermoeidheid (zie figuur 2).



**Figuur 2. Effect van training op spiervermoeidheid bij mensen met een dwarslaesie**

Afname van kracht tijdens een serie elektrisch opgewekte isometrische contracties van de bovenbeenspieren van mensen met een dwarslaesie (n=6) is significant groter dan van een groep controle proefpersonen (n=6). Na 2 weken dagelijkse training is de afname in kracht significant afgenomen ten opzichte van vóór de training, maar nog significant groter dan bij de groep controle proefpersonen. (Gerrits et al. 2002)

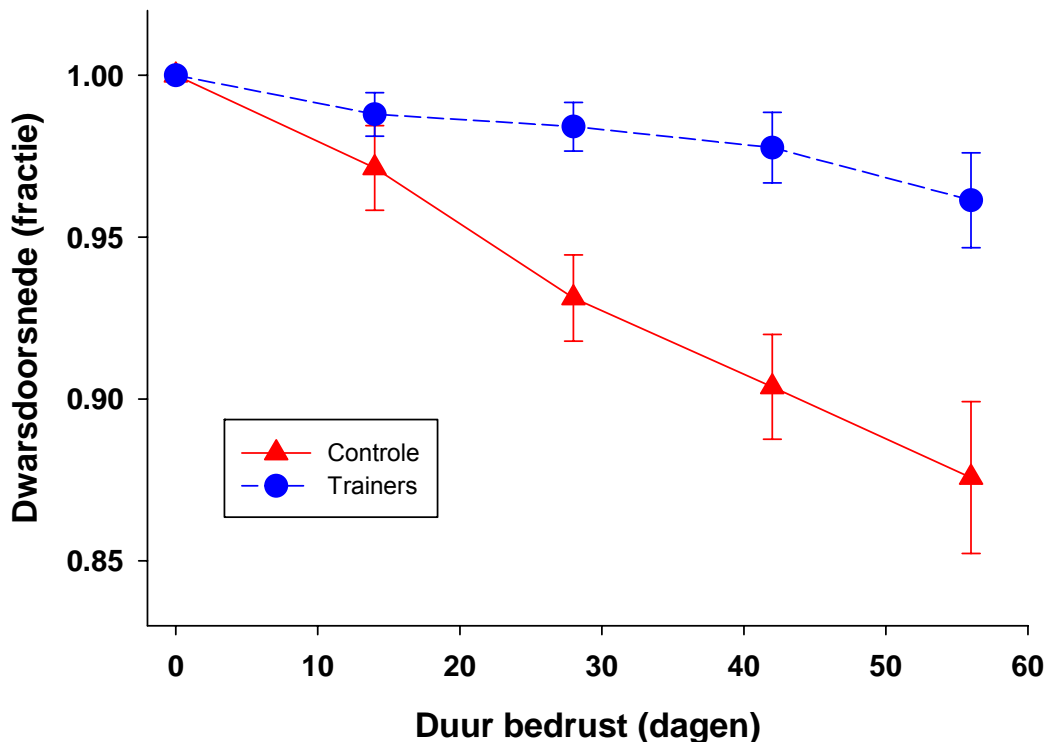


Een dwarslaesie heeft naast inactiviteit nog veel andere gevolgen die de opgetreden veranderingen in spiereigenschappen mede bepalen. We zien verminderde activiteit vaak optreden in samenhang met een aandoening, letsel of ziekte, waardoor het moeilijk is om effecten van verminderde activiteit onafhankelijk van de aandoening te bepalen. Daarom was het voor ons zo interessant dat we de gelegenheid kregen om gevolgen van verminderde activiteit te kunnen meten zonder dat een medische reden voor die verminderde activiteit aanwezig was.

In het kader van ruimtevaart onderzoek worden gevolgen van de afwezigheid van zwaartekracht op het bewegingssysteem onderzocht. Dit soort veranderingen is zeer relevant voor ruimtevaarders omdat die steeds langer in de ruimte verblijven, zoals in het internationale ruimtevaart station (ISS), en in de toekomst ook steeds langer zullen verblijven bijvoorbeeld tijdens reizen naar Mars die meerdere jaren zullen duren. In de ruimte ondervinden spieren door afwezigheid van zwaartekracht, in tegenstelling tot op aarde, geen weerstandsbelasting. Zoals we al gezien hebben neemt bij afwezigheid van normaal gebruik de spieromvang en daarmee de kracht enorm af. Bij terugkomst op aarde zouden de beenspieren dan mogelijk geen kracht genoeg meer hebben om het lichaamsgewicht te dragen. Bovendien zouden deze spieren zo snel vermoeid raken dat maar enkele stappen kunnen worden gemaakt. Daarnaast zouden de botten zo verzwakt zijn doordat de spieren in de ruimte geen kracht op de botten uitoefenen, dat de kans op botbreuken groot is. Het is dus zaak om goed te onderzoeken op welke manier deze ongewenste veranderingen zo veel mogelijk kunnen worden tegengegaan. Eén van de manieren waarop dat wordt onderzocht is via bedrust studies. Bij het liggen in bed hoeven de beenspieren de zwaartekracht niet op te heffen en bedrust geeft dus voor deze spieren een goede simulatie van spiergebruik in de ruimte.

In samenwerking met Dick Stegeman uit Nijmegen hebben we metingen verricht aan gezonde proefpersonen die gedurende 8 weken continu in bed hebben gelegen, waarbij ze zelfs niet overeind mochten komen om zich te wassen. De studie werd uitgevoerd in Berlijn en gefinancierd door de Europese Ruimtevaart Organisatie ESA. Het doel van de studie was te onderzoeken of een weerstandstraining in combinatie met vibratie (op een trilplaat) tijdens de bedrust ongewenste veranderingen in spieren en botten kon tegengaan (Rittweger et al. 2006). Op 8 tijdstippen tijdens de bedrust werd de maximale isometrische kracht gemeten van alle 20 proefpersonen in een speciaal door onze werkplaats ontwikkelde meetopstelling voor liggend gebruik. De kracht van de controle proefpersonen zonder training nam lineair af gedurende de bedrust met 14%, terwijl de kracht vrijwel gelijk bleef in de

trainingsgroep (Mulder et al. 2006). Met behulp van MRI werd de spieromvang gemeten, wat liet zien dat de gevonden afname in kracht vrijwel volledig kon worden verklaard door een afname in spieromvang (figuur 3). Er werd gevonden dat het vermogen om de spieren aan te sturen niet was veranderd, terwijl dat vooraf wel werd verwacht voor de controle groep die immers niet trainde. Mogelijk hebben onze tussentijdse metingen al voor voldoende activiteit gezorgd om de verwachte negatieve veranderingen in aansturing tegen te gaan. Dit terwijl de proefpersonen slechts enkele spiercontracties moesten uitvoeren en de metingen op het einde van de studie slechts eens per 2 weken plaats vonden. Mogelijk is het dus vrij eenvoudig om vermindering in vrijwillige aansturing te voorkomen.



**Figuur 3. Invloed van bedrust op de dwarsdoorsnede van de m. quadriceps femoris**

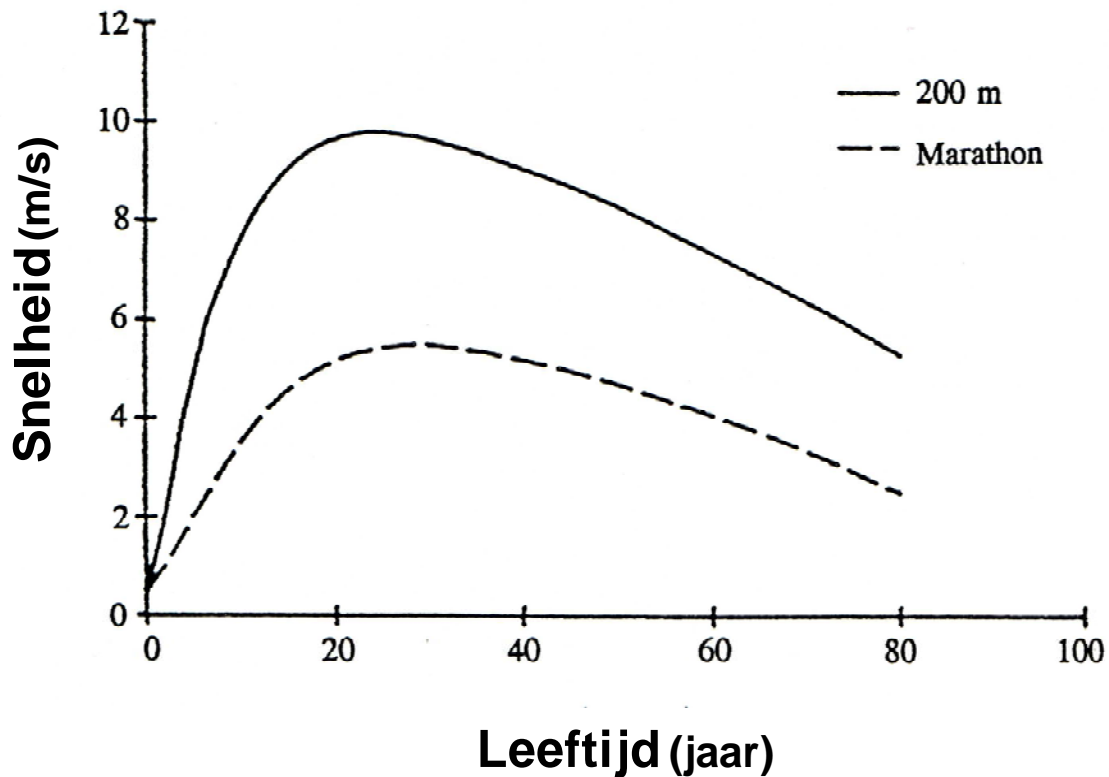
Verandering van dwarsdoorsnede van de kniestrekkers tijdens 8 weken durende bedrust van controle personen zonder training (n=10) en een groep trainers (n=10) die dagelijkse weerstandstraining met vibratie ondergingen. De afname was significant groter voor de controle groep (-14%) dan voor de trainers (-4%). (Mulder et al. 2006)

De krachtsafname tijdens een vermoeidheidstest was ~50% groter na bedrust in de controle groep, terwijl de trainingsgroep juist ~20% minder krachtsafname liet zien (Mulder et al. 2007). Over het geheel gezien bleek de gebruikte training met vibratie dus een goede manier om de belangrijkste veranderingen in spierfunctie tegen te gaan. Helaas is het met het gebruikte protocol niet mogelijk om te bepalen of vibratie een meerwaarde had bovenop de weerstandstraining. Dat laatste wordt nu in een vervolgstudie in Berlijn onderzocht. Het was opvallend dat alle proefpersonen, ook die uit de trainingsgroep, direct na het opstaan na 8 weken veel moeite hadden om hun balans te houden bij staan, lopen en springen. Na enkele uren waren de proefpersonen echter al weer in staat vrijwel normaal te bewegen. Overigens lieten nametingen zien dat de meeste veranderingen opgetreden tijdens de 8-weken durende bedrust na drie maanden vrijwel waren verdwenen.

Vinden bij toenemende leeftijd vergelijkbare veranderingen plaats in het neuromusculaire systeem? En in hoeverre zijn die veranderingen een gevolg van verminderde activiteit?

Aan de hand van veranderingen in sportprestaties kan worden afgeleid dat er gedurende het hele leven veranderingen optreden die het prestatievermogen beïnvloeden. Zoals in figuur 4 is aangegeven, verandert de maximale snelheid waarmee een afstand kan worden gelopen met de leeftijd (Moore 1975). De hoogste snelheid kan worden bereikt bij een leeftijd tussen 20 en 30 jaar, waarna een geleidelijke maar continue afname plaatsvindt met een verdere toename van de leeftijd. Tijdens de groeifase in de eerste levensjaren neemt het aantal spiervezels niet toe, maar wel de dikte van de vezels door toename van het lichaamsgewicht en toenemend gebruik van spieren, waardoor spieren sterker worden. Op oudere leeftijd neemt de dikte van de spieren weer wat af maar dit wordt slechts gedeeltelijk veroorzaakt door verminderde activiteit. Het grootste deel van de afname in spierdikte is een gevolg van leeftijdsgebonden afsterven van motorneuronen. Als een motorneuron afsterft dan verdwijnen daarmee ook de meeste spiervezels die door dit neuron werden aangestuurd. Slechts een deel van de spiervezels wordt door andere motorneuronen opnieuw aangestuurd en zullen overleven. Aangezien als eerste de grootste motorneuronen afsterven, vermindert vooral het aantal snelle vezels in de spier bij ouder worden. Dit heeft niet alleen invloed op de snelheid van bewegen, maar vermoedelijk ook op de effectiviteit van reflexen. Hierdoor kan bijvoorbeeld de balans slechts vertraagd hersteld worden, waardoor de kans dat ouderen vallen toeneemt. De leeftijdsgebonden veranderingen lijken niet wezenlijk te kunnen worden beïnvloed. Via training is wel de afname van de dikte van vezels te beïnvloeden

evenals de kwaliteit van de vezels zoals de aerobe capaciteit en daarmee de weerstand tegen vermoeidheid. Training zal dus kunnen zorgen voor een betere handhaving van bewegingsmogelijkheden bij ouderen en de daaraan gerelateerde zelfstandigheid, sociale contacten en kwaliteit van leven, maar het verouderingsproces wordt daarmee niet geremd.



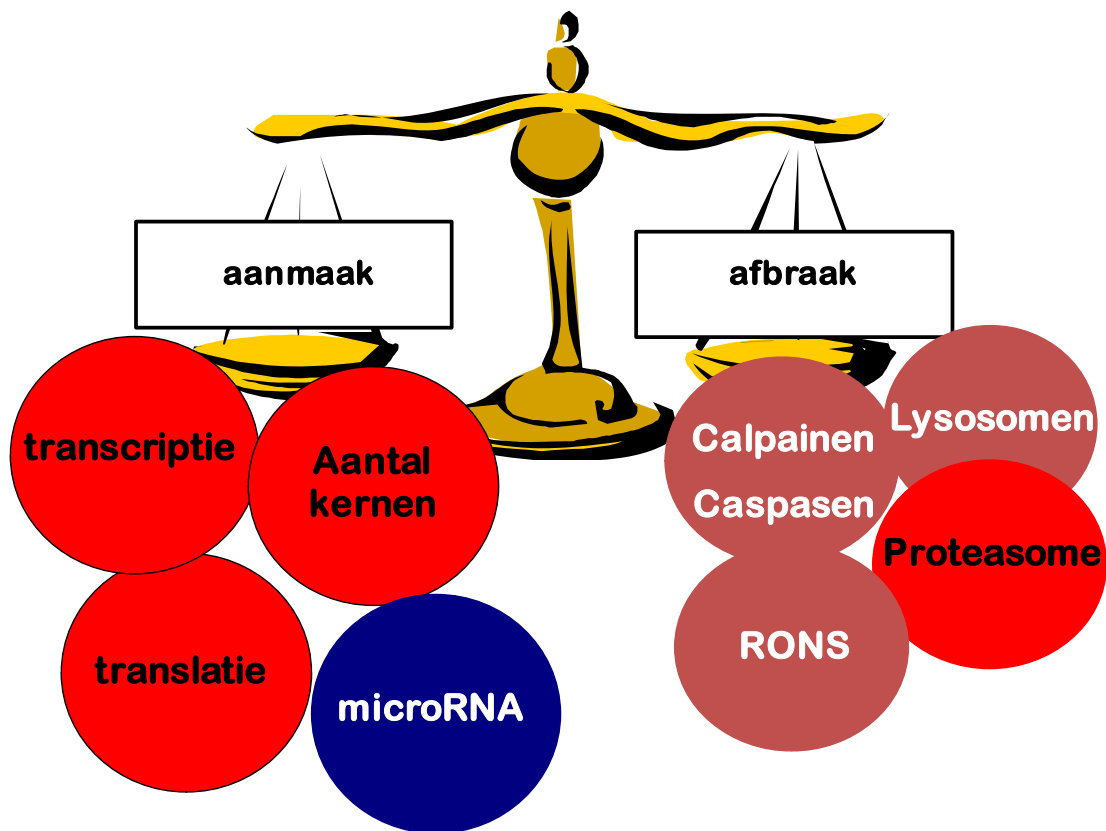
**Figuur 4. Invloed van leeftijd op sportprestatie**

Maximale hardloopsnelheden gemeten tijdens korte en lange afstanden gelopen op verschillende leeftijden. (Moore 1975)

### **B. Waar willen we naartoe met ons onderzoek?**

In het afgelopen decennium zijn de genetica en moleculaire biologie een steeds grotere rol gaan spelen binnen de (inspannings)fysiologie. Men kan thans een redelijke indruk krijgen van processen zoals transcriptie (het kopiëren van DNA naar mRNA) en translatie (het bouwen van eiwitten met de informatie vanuit mRNA), en de invloed van inspanning op moleculaire factoren die deze processen reguleren. Dit maakt gedetailleerd onderzoek naar aanpassing op het moleculaire niveau van het neuromusculaire systeem aan gewijzigde omstandigheden mogelijk.

Het behoort nu tot de mogelijkheden om te onderzoeken welke moleculaire veranderingen ten grondslag liggen aan gewenste en/of ongewenste aanpassingen bij gezonde en zieke mensen. Zo is het bijvoorbeeld voor de toepassingsgebieden revalidatie en sport belangrijk om in een vroeg stadium te kunnen bepalen of een opgelegd revalidatie- of trainingsprogramma gewenste aanpassingen in gang kan zetten. Met de nu beschikbare methoden kan na enkele dagen al in spierbiopsiën bekeken worden of de opgelegde interventie de potentie heeft om succesvol te zijn. Dit soort onderzoek staat nog in de kinderschoenen, maar kan een belangrijke bijdrage leveren aan het begrijpen van aanpassingen en de basis vormen voor toekomstige revalidatie en andere trainingsprogramma's.



***Figuur 5. Balans tussen spieraanmaak en spierafbraak***

De aanmaak van spiereiwit wordt bepaald door de regulatie van snelheid van transcriptie, de snelheid van translatie en het aantal kernen.

De afbraak van spiereiwit wordt bepaald door regulatie van drie verschillende processen leidend tot enzymatische afbraak van eiwitten, waarbij het ontstaan van radicalen versnellend werkt. (Met dank aan Richard Jaspers)

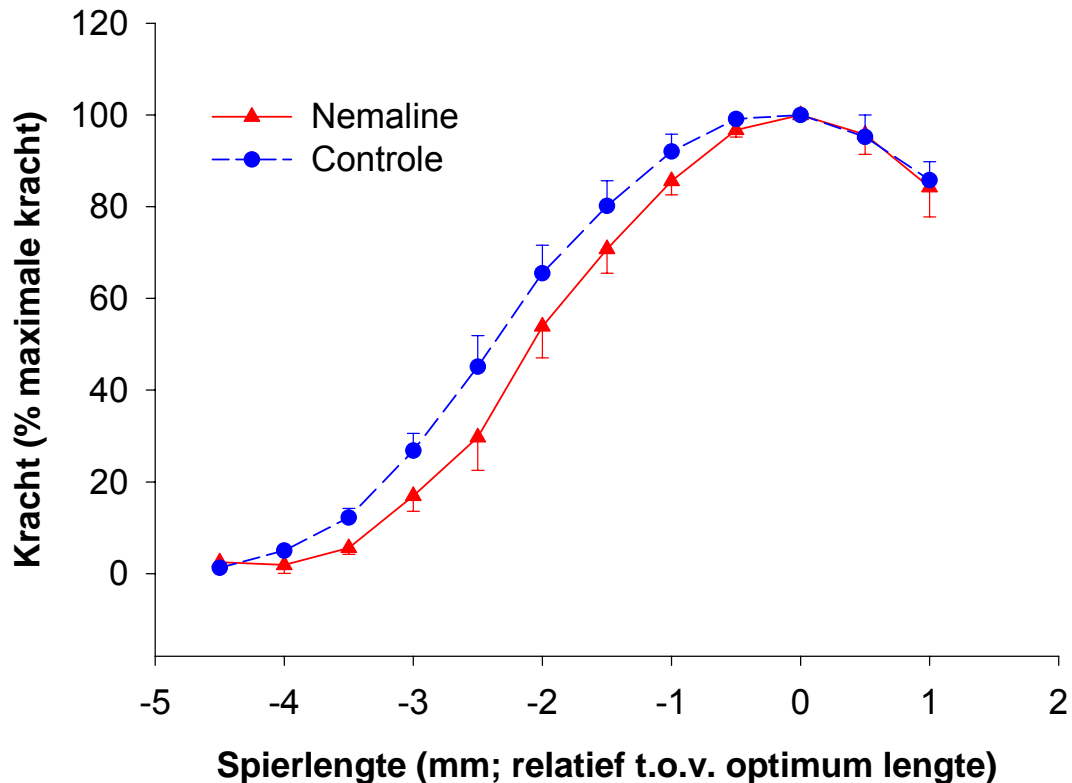
Verder kunnen vragen met betrekking tot oorzaken van spiermassaverlies bij patiëntgroepen (bv. bij patiënten met long-, nier- en hartfalen) met nu beschikbare methoden worden onderzocht. Er zijn diverse processen bekend die een rol spelen bij de aanmaak en afbraak van spiereiwitten (figuur 5). De balans tussen de snelheden van deze processen bepaalt of er een toename of afname van de hoeveelheid spiereiwit optreedt. Het is bekend dat een aantal, maar niet alle betrokken processen beïnvloed kunnen worden door training. Bovendien zijn het uiteindelijk de regulatiefactoren en signaalfactoren van deze processen die de balans bepalen.

Ook is in de laatste decennia veel onderzoek verricht naar de genetische achtergronden van diverse ziekten en aandoeningen. Dit onderzoek heeft zeer veel geld gekregen waardoor een enorme vooruitgang is geboekt. Dit heeft tot gevolg gehad dat voor vele ziekten bekend is geworden op welk gen en waar op het gen een mutatie aanwezig is bij patiënten. Dat is ook het geval bij patiëntgroepen waarvan de aandoening direct gevolgen heeft voor het bewegingssysteem en/of het gebruik daarvan. Er is echter nauwelijks onderzoek dat bekijkt wat de gevolgen van de mutatie zijn voor de bewegende mens. Onderzoekers op het genetische/moleculaire niveau en die op het niveau van de bewegende mens kennen elkaar vaak helemaal niet. Zij publiceren in verschillende tijdschriften en bezoeken verschillende congressen. Er is dus nauwelijks communicatie tussen deze twee groepen onderzoekers.

Een belangrijk doel voor de toekomst is om onderzoek op genetisch / moleculair niveau en op het niveau van de bewegende mens te integreren. Integratief en translationeel fysiologisch onderzoek zal dan ook een belangrijk deel gaan uitmaken van ons toekomstig onderzoek.

Om wat beter aan te geven wat ik met integratief en translationeel onderzoek bedoel, wil ik een voorbeeld laten zien van onderzoek dat we enkele jaren geleden hebben uitgevoerd. De vraag kwam vanuit Nijmegen, waar men in de groep van Baziél van Engelen een groep patiënten hadden met nemaline myopathie, allen afkomstig van één familie. Nemaline myopathie is een langzaam progressieve ziekte, die zich kenmerkt door dunne spieren en spierzwakte vooral van grote proximale spiergroepen en daardoor beperkingen in dagelijkse activiteiten tot gevolg heeft. Bekend was dat in microscopische plaatjes van de spieren van deze patiënten “draadjes” te zien waren, afkomstig van een eiwit behorend bij de normale structuuropbouw van de spiercel. Bovendien was gevonden welke genmutatie aanwezig was bij de patiënten. Om nu de directe gevolgen van de mutatie te onderzoeken

hebben we muizen uit Australië gekregen, die speciaal gekweekt waren met eenzelfde mutatie als bij onze nemaline myopathie patiënten. Bij ons onderzoek aan spieren van deze muizen bleek dat ze vrij goed functioneerden, behalve dat ze minder kracht konden leveren op korte spierlengte (figuur 6; De Haan et al. 2002).

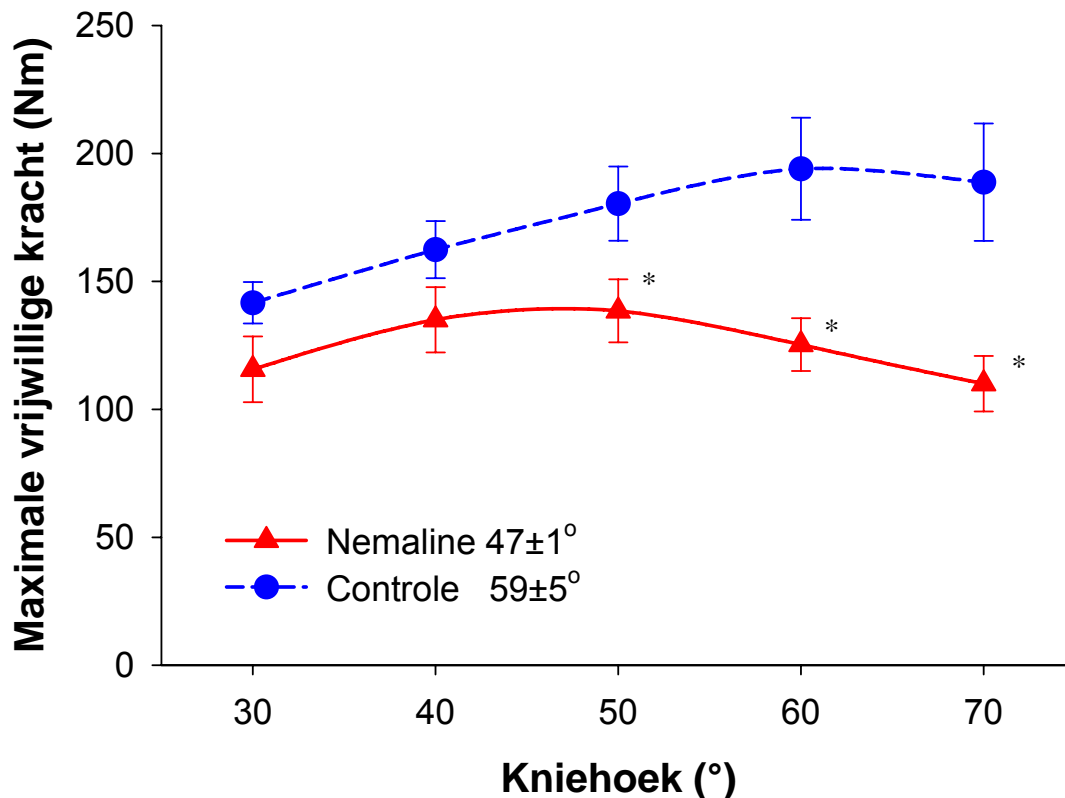


**Figuur 6. Invloed van spierlengte op actieve kracht**

Gemiddelde kracht ( $\pm$  SD) zijn gegeven en voor spieren van muizen met een  $\alpha$ -Tm<sub>slow</sub>(Met9Arg) mutatie (Nemaline) groep (n=7; rode cirkels) en voor een controle groep (n=7; zwarte vierkanten). Actieve kracht is weergegeven als percentage van de maximale actieve kracht. (De Haan et al. 2002)

Bij metingen aan enkele vezels vonden we geen problemen met activatie van de vezels op korte lengte, waardoor we konden concluderen dat er mechanische factoren waren die de kracht op korte lengte verminderde. We zijn vervolgens bij de patiënten gaan kijken of spierlengte verantwoordelijk was voor, tenminste een deel van, de spierzwakte (Gerrits et al. 2003). De patiënten waren over het geheel zwakker dan de controle groep en er werd inderdaad een lengte effect gevonden op kracht (figuur 7). Bij kleine kniehoeken, dus bij bijna gestrekt been, was de kracht van de kniestrekkers niet significant lager

bij de patiënten. Bij groter wordende hoeken, dus bij meer gebogen knieën, werd het verschil tussen patiënten en controles steeds groter, waarbij de zwakte dus toenam. Aangezien bij meer gebogen knieën de lengte van deze bovenbeenspieren steeds langer wordt, trad de zwakte dus vooral op bij langere spierlengtes.



**Figuur 7. Invloed van kniehoek op de maximale vrijwillige kracht van kniestrekkers van patiënten met nemaline myopathie en controle proefpersonen**

Gemiddelde kracht ( $\pm$  sem) voor een groep patiënten met nemaline myopathie (n=10) en een groep controle proefpersonen (n=8). De hoogste kracht wordt gevonden rond een kniehoek van 47° (0° is gestrekt been) bij de patiënten en rond 59° bij de controles. Significant lagere krachten worden gevonden voor de patiënten bij grotere hoeken (op grotere spierlengte van de bovenbenen).

\* Significant lager dan de controles bij dezelfde hoek (Gerrits *et al.* 2003)

Dit was tegengesteld aan de bevinding bij de muizenspieren, waarbij de zwakte juist op kortere lengtes gevonden was. Een verklaring hiervoor is dat in principe ieder systeem, inclusief het menselijk lichaam, zich zodanig aanpast dat een verstoring zoveel mogelijk wordt tegen gegaan.



In dit geval is ten gevolge van de mutatie de spier zwak op korte lengte. Aangezien bij veel activiteiten, zoals staan en lopen bovenbeenspieren op vrij korte lengte functioneren, zouden deze activiteiten dus problemen opleveren. Om dit tegen te gaan zijn de bovenbeenspieren zodanig aangepast dat ze op korte lengte functioneren alsof ze een langere lengte hebben. Dat is gebeurd door het aantal eenheden (sarcomeren) waarmee de lengte van een spier wordt bepaald kleiner te maken, waardoor iedere overgebleven eenheid vervolgens op een relatief langere lengte functioneert. Als gevolg daarvan wordt door de patiënten de hoogste kracht geleverd bij een kortere spierlengte, dus bij een kleinere kniehoek zoals te zien in figuur 7 ( $47^\circ$  t.o.v.  $59^\circ$  bij controles). Met deze aanpassing zijn de patiënten in staat bij de meest voorkomende dagelijkse activiteiten zoals staan en lopen goed te functioneren. De consequentie is wel dat dit ten koste gaat van krachtleverantie op langere lengten, wat verklaart waarom patiënten moeite hebben met bepaalde bewegingen zoals opstaan uit een lage stoel en omhoog komen vanuit een geknielde houding en dat ze bijvoorbeeld niet kunnen springen.

Wat deze studie ons leert is dat het niet mogelijk is om op basis van een bekende genmutatie voorspellingen te doen over gevolgen voor bewegen van patiënten. Immers, terwijl het directe effect van de mutatie zwakte op korte lengte is, zijn door aanpassingen van het systeem ten gevolge van dit directe effect andere effecten op bewegen opgetreden dan voorspeld kon worden op basis van het directe effect. Het is vooral dit type integratieve / translationele onderzoek waar bewegingswetenschappen zich goed mee kan profileren en ook dit soort onderzoek willen wij in de toekomst graag meer uitvoeren.

Verder willen we met onderzoek meer inzicht krijgen in wat voor training nodig is om een gewenste verandering te verkrijgen.

Recentelijk hebben we samen met het Martin Flueck van het IRM (Institute for Biomedical Research into Human Movement and Health) een start gemaakt met onderzoek naar de voorwaarden voor gewenste aanpassingen in spierkracht en uithoudingsvermogen. In dat onderzoek wordt met een diermodel gekeken hoeveel en wat voor kracht er nodig is om processen op gang te brengen voor aanmaak van meer spiereiwitten. Tevens wordt gekeken hoe lang een spier actief moet zijn om veranderingen in oxidatieve capaciteit en dus uithoudingsvermogen in gang te zetten. Verder wordt gekeken of de initiële processen ook verder doorgezet worden en leiden tot extra spierweefsel en/of meer efficiëntie van energetische processen. Dit type onderzoek moet ons in

staat stellen om al in een vroeg stadium te kunnen bepalen of een zinvol bewegingsprogramma wordt gebruikt bij sporters en in de revalidatie.

### ***C. Wat hebben we nodig om daar komen?***

Het vakgebied van de bewegingswetenschappen is per definitie multidisciplinair. Dat betekent dat binnen bewegingswetenschappen bijdragen vanuit verschillende disciplines moeten worden gebundeld. Voor onderzoek op dit gebied is het dus nodig om samen te werken met specialisten uit diverse disciplines. Dat is lang niet altijd zo eenvoudig te realiseren, want om verschillende disciplines te kunnen koppelen is het nodig dat wetenschappers buiten hun eigen vakgebied treden. De achtergrond van verschillende wetenschappers is soms zo verschillend dat men elkaars taal niet of moeilijk begrijpt. In een tijd dat de werkdruk zeer hoog is en alleen maar lijkt toe te nemen, is de extra energie die nodig is om nieuwe samenwerking te starten maar ook om bestaande samenwerking voort te zetten, vaak moeilijk op te brengen.

Interactie tussen wetenschappers is de belangrijkste voorwaarde voor samenwerking. Het is daarom zaak om deze interactie zoveel mogelijk te bevorderen. Binnen de faculteit Bewegingswetenschappen hebben we dat al geruime tijd geleden goed begrepen en de organisatie zo ingericht dat wetenschappers elkaar regelmatig ontmoeten en resultaten van onderzoek uitwisselen in kleinere en grotere groepen. Dat is ook goed mogelijk omdat iedereen vlak bij elkaar zit op dezelfde verdieping. Als de locaties wat verder van elkaar verwijderd zijn, is het handig om structuren te organiseren, waarbinnen men elkaar regelmatig ontmoet en van informatie voorziet.

Binnen de VU is daarom recent het interfacultaire onderzoeksinstituut MOVE opgericht met het doel onderzoek binnen de VU op het gebied van bewegen te bundelen. Binnen dit instituut zijn wetenschappers vanuit verschillende disciplines bijeengebracht. Naast fundamenteel onderzoek op het gebied van de bewegingswetenschappen is meer toegepast onderzoek op de gebieden ergonomie en sport vanuit de FBW en klinisch onderzoek vanuit het VUmc en ACTA binnen MOVE aanwezig. De combinatie van wetenschappers binnen MOVE biedt een uitstekende mogelijkheid om ons te profileren met integratief en translationeel onderzoek op het gebied van bewegen. Verdergaande samenwerking binnen MOVE kan worden gestimuleerd met extra financiën verkregen van de VU, waarmee integratieve programma's en projecten kunnen worden uitgevoerd. We zullen echter ook succesvoller moeten worden met het verwerven van externe financiering van ons

onderzoek om voldoende onderzoekscapaciteit te houden. Als wetenschappelijk directeur van MOVE zal ik er alles aan proberen te doen om translationeel bewegingswetenschappelijk onderzoek van hoge kwaliteit op de gebieden sport, ergonomie en gezondheid, en het verwerven van externe financiering daarvoor te bevorderen.

Ook op nationaal gebied zijn we goed georganiseerd in de Interuniversitaire onderzoeksschool voor Fundamentele en Klinische Bewegingswetenschappen (IFKB). Het IFKB is reeds tweemaal, telkens voor een periode van 5 jaar, officieel erkend als enige onderzoeksschool op het gebied van bewegen in Nederland en het heeft vorig jaar bij een internationale beoordeling zeer hoge, bijna maximale scores behaald. Daarbij heeft de samenwerking binnen het IFKB met het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen een belangrijke rol gespeeld. Dat ook uitgebreide samenwerking op afstand mogelijk is, blijkt uit de voorbeelden die ik u heb laten zien, waarbij vele projecten in samenwerking met Nijmegen werden uitgevoerd. Als directie van het IFKB zullen Dick Stegeman en ik de goede samenwerking tussen de partners en vooral ook de uitstekende opleiding van promovendi binnen het IFKB blijven bevorderen.

Tenslotte zijn we ook op Europees niveau georganiseerd in het European Consortium for Research into Biological Movement (*Biomove*). *Biomove* is een initiatief van Tony Sargeant en mijzelf, en gestart als een overeenkomst tussen het IFKB en het IRM uit Engeland. De belangrijkste doelen van *Biomove* zijn het bevorderen van wetenschappelijke samenwerking en uitwisseling van personeel en expertise tussen partnerinstituten binnen Europa, en het verwerven van externe (Europese) financiën voor het uitvoeren van onderzoeksprogramma's en projecten op het gebied van bewegen. Er vindt inmiddels intensieve samenwerking plaats tussen de beide onderzoeksinstituten, resulterend in vele gezamenlijke publicaties en promoties. Op basis van dit succes hebben zich inmiddels meerdere groepen uit diverse Europese landen bij ons aangesloten en zijn meerdere partners betrokken bij Europese subsidieaanvragen van het 7<sup>e</sup> kaderprogramma. Het ligt zeer voor de hand dat *Biomove* goede kansen biedt voor externe bekostiging van samenwerking, uitwisseling en onderzoek op het gebied van bewegen binnen Europa.

Vanzelfsprekend zullen naast samenwerking binnen deze genoemde organisaties ook daarbuiten nauwe contacten tussen wetenschappers aanwezig zijn voor specifieke projecten. Ik vind het belangrijk om te blijven benadrukken dat organisatiestructuren specifieke samenwerking

dienen te bevorderen, maar zeker geen drempels moeten opwerpen voor andere samenwerkingen.

Ik heb U vandaag een beeld geschetst van een deel van ons huidig onderzoek en onze plannen met betrekking tot de maatschappelijk relevante onderzoeksvragen ten aanzien van training en verminderde activiteit. Ik hoop in de komende jaren in samenwerking met collega's binnen en buiten de FBW een belangrijke bijdrage te leveren aan de beantwoording van de gestelde vragen.

## ***Dankwoord***

Aan het einde van mijn inaugurele rede wil ik graag enige woorden van dank uitspreken.

Allereerst wil ik het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en het bestuur van de Faculteit der Bewegingswetenschappen danken voor het in mij gestelde vertrouwen. Verder wil ik graag iedereen bedanken die op welke wijze dan ook bijgedragen heeft aan mijn wetenschappelijke carrière. Hiermee voorkom ik hopelijk dat iemand het idee heeft dat ik zijn of haar bijdrage mogelijk ben vergeten. Daarnaast wil ik toch enkele personen in het bijzonder bedanken.

Als eerste wil ik Hans Westra bedanken, die mij de wetenschap in heeft getrokken. Helaas is Hans die gedurende vele jaren een fijne collega en goede vriend is geweest te vroeg gestorven om hierbij aanwezig te zijn. Mijn dank is er niet minder om.

Vervolgens wil ik Tony Sargeant bedanken. Tony, jij bent op een voor mij zeer belangrijk moment naar Nederland gekomen. Ik was halverwege mijn promotieonderzoek en had veel behoefte aan iemand die mij verder naar de promotie toe kon begeleiden. Jij hebt mij in die periode, maar zeker ook nog lang daarna, laten zien en geleerd hoe je wetenschap moet bedrijven. Ik heb vreselijk veel van je geleerd en daar heb ik tot op heden nog veel profijt van. Daarnaast heb jij me al snel kennis laten maken met David Jones, met wie ik vele interessante onderzoeksprojecten heb uitgevoerd. David, vooral gedurende het schrijven van ons boek "Skeletal Muscle" heb ik veel van je geleerd, waarvoor mijn dank.

Ik ben er trots op dat we binnen de FBW een uitstekende en breed georiënteerde onderzoeksgroep hebben (TB1), waarin goed wordt samengewerkt aan fundamenteel, revalidatie en sportonderzoek. De

ondersteuning door technici en analisten heeft bij het onderzoek van onze groep een zeer bepalende rol door telkens nieuwe toepassingen en analyses mogelijk te maken. In de afgelopen jaren hebben studenten, promovendi en postdocs veel onderzoek uitgevoerd, waarbij Jo de Ruiter of Karin Gerrits voor de dagelijkse begeleiding zorgden. Deze twee collega's wil ik dan ook bijzonder bedanken voor hun jarenlange inzet en fijne samenwerking. Ik wil jullie ook in het bijzonder bedanken voor jullie voortdurende kritische beschouwing van mijn suggesties voor mogelijk nieuwe projecten. Ik weet dat het niet mee valt om met iemand te werken die zo veel, zeg maar bijna alles, leuk en interessant vindt, terwijl er maar zo weinig gedaan kan worden. Ik stel het enorm op prijs dat jullie, meestal op tactische wijze, mijn enthousiasme voor weer nieuwe projecten weten te kanaliseren om uiteindelijk die projecten uit te kunnen voeren die echt belangrijk en mogelijk zijn.

Ik wil verder alle collega's met wie ik binnen en buiten de FBW gezamenlijke projecten uitvoer of heb uitgevoerd van harte bedanken voor de gelegenheid om jullie expertise te koppelen aan die van mij. Zoals jullie weten ben ik een groot voorstander voor samenwerking als dat de diepgang, breedte en/of kwaliteit van het onderzoek ten goede komt. Ik stel het op prijs dat zoveel van jullie genoeg vertrouwen in me hebben om samen te werken.

Sinds enkele jaren houd ik mij in toenemende mate bezig met organisatorisch zaken. Ik wil in dit kader Peter Beek als voorzitter van het IFKB en Dick Stegeman als mededirecteur van harte bedanken voor de steun en samenwerking die ik bij het uitvoeren van het mededirecteurschap van het IFKB van jullie heb ontvangen. Guus Lankhorst en Jenneke Klein Nulend wil ik bedanken voor hun inzet tijdens mijn eerste (nog korte) periode als wetenschappelijk directeur van MOVE. En tenslotte wil ik Kirsten Bijker bedanken, die al die jaren als manager een onmisbare kracht voor me is geweest.

Mijn werk vormt een belangrijk deel van mijn leven. Ik denk dat ik mijn werk alleen maar goed kan uitvoeren als er een rijk leven naast mijn werk is, waar ik inspiratie uit kan putten. Familie en vrienden zijn dan ook voor mij het belangrijkste in mijn leven.

Mijn vader, schoonvader en broers zijn helaas te vroeg gestorven om vandaag mee te kunnen maken. Maar ik ben blij dat mijn moeder, schoonmoeder en schoonzusters hier aanwezig zijn. Mijn moeder is met haar 90 jaar ongetwijfeld de oudste aanwezige hier. Met haar optimisme

en haar grandioze omgang met tegenslagen, is zij een groot voorbeeld voor me. Ik ben blij dat ik iets van haar optimisme en positieve instelling bij mijn geboorte heb meegekregen.

Het heeft even geduurd maar uiteindelijk heeft mijn gezin het gewonnen van mijn werk. Een baan in de wetenschap levert zeker in het begin veel stress op. Je moet promoveren en daarna proberen via opeenvolgende tijdelijke contracten een vaste baan te krijgen. Daardoor is de aandacht voor je gezin in die periode bepaald niet optimaal. Dat verandert pas zodra je gaat beseffen hoe belangrijk je gezin eigenlijk voor je is. Ik zou bijvoorbeeld voor geen goud de discussies hebben willen missen met mijn kinderen, ook niet de soms verhitte gedurende hun pubertijd. Die hebben, denk ik, een belangrijke rol gespeeld bij het ontstaan van het goede onderlinge begrip dat we nu nog voor elkaar hebben. De waarde van mijn gezin is overduidelijk als je naar de voorste rij kijkt. Daar zitten al mijn kinderen; het aantal is de laatste jaren bijna verdubbeld. Het zeer veelvuldige contact dat we nog steeds hebben laat zien hoe hecht onze band is, iets waar ik zeer trots op ben. De geboorte van mijn eerste kleinkind heeft een enorme impact op me gehad. Ik heb het gevoel dat ik een extra kans krijg om hem te zien opgroeien en dit keer met mijn volledige aandacht. Zijn vrolijke lach geeft me steeds weer een overweldigend gevoel.

Lieve Linda, wat wij met onze tegengestelde karakters hebben bereikt is eigenlijk onvoorstelbaar. Het is dan ook bepaald niet altijd zo gemakkelijk geweest. Het resultaat is echter om zeer trots op te zijn. We hebben een heerlijk gezin en we zijn de allerbeste maatjes. Wat willen we nog meer? Er is nog wel iets dat ik wil en dat is je op deze plek nogmaals bedanken voor de moeite die je hebt willen nemen om van mij een gezinsmens te maken. Ik ben blij dat je daar zo goed in bent geslaagd. Misschien is dat wel het allerbelangrijkste wat je ooit voor mij gedaan hebt.

Nu genieten we van onze kinderen en kleinkind, gaan we regelmatig lekker stappen met onze vrienden en maken prachtige en lange vakantie-reizen. Wij zijn duidelijk nog steeds veel "**in beweging**" en er wordt ons bepaald "**geen rust gegund**", iets wat we overigens niet echt anders zouden willen. Voor ons gezinsleven de titel van mijn rede dus ook van toepassing: "**on the move**".

Ik heb gezegd.

## **Referenties**

- De Haan, A., de Ruiter, C.J., van der Woude, L.H.V. and Jongen, P.J.H. (2000). Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve* **23**, 1534-1541.
- De Haan, A., van der Vliet, M.R., Gommans, I.M.P., Hardeman, E.C. and van Engelen, B.G.M. (2002). Skeletal muscle of mice with a mutation in slow  $\alpha$ -tropomyosin is weaker at lower lengths. *Neuromuscular Disorders* **12**, 952-957.
- De Ruiter, C.J., Vermeulen, G., Toussaint, H. and de Haan, A. (2007). Knee extensor torque development and jump height in volleyball players. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **39**, 1336-1346.
- De Ruiter, C.J., Wevers, R.A., van Engelen, B., Verdijk, P.W.L. and de Haan, A. (1999). Muscle function in a patient with Brody's disease. *Muscle and Nerve* **22**, 704-711.
- Gerrits, H.L., Gommans, I.M.P., van Engelen, B.G.M. and de Haan, A. (2003). Quadriceps weakness in a family with nemaline myopathy; influence of knee angle. *Clinical Science* **105**, 585-589.
- Gerrits, H.L., Hopman, M.T.E., Jones, D.A., Sargeant, A.J. and de Haan, A. (2002). Effects of training on contractile properties of the paralyzed quadriceps muscle. *Muscle and Nerve* **25**, 559-567
- Horstman, A.M.H., Beltman, J.G.M., Gerrits, K.H.L., Koppe, P., Janssen, T.W.J., Elich, P. and de Haan, A. (2008). Intrinsic muscle strength and voluntary activation of both legs and functional performance after stroke. Submitted
- Moore, D.H. (1975). A study of age group track and field records to relate age and running speed. *Nature* **253**, 264-265.
- Mulder, E.R., Kuebler, W.M., Gerrits, K.H.L., Rittweger, J., Felsenberg, D., Stegeman, D.F. and de Haan, A. (2007). Fatigability of the quadriceps femoris after 8 weeks of bed rest with and without countermeasure. *Muscle and Nerve* **36**, 798-806.
- Mulder, E.R., Stegeman, D.F., Gerrits, K., Rittweger, J., Felsenberg, D. and de Haan, A. (2006). Strength, size and activation of knee extensors followed during 8 weeks of horizontal bed rest and the influence of a countermeasure. *European Journal of Applied Physiology* **97**, 706-715.
- Rittweger, J., Belavy, D., Huneke, P., Gast, U., Boerst, H., Feilcke, B., Armbricht, G., Blenk, T., Mulder, E., Schubert, H., de Haan, A., Stegeman, D.F., Schiessl, H. and Felsenberg, D. (2006). Highly demanding Resistive Vibration Exercise program is tolerated during 56 days of strict bed-rest. *International Journal of Sports Medicine* **27**, 553-559.