



Doctoral Thesis

Cerebral processes mediating muscle fatigue in healthy humans

Author(s):

Hilty, Lea

Publication Date:

2011

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006680212> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 19834

Cerebral Processes Mediating Muscle Fatigue in Healthy Humans

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

Lea Hilty

MSc ETH HMS

born July 13, 1983

citizen of Grabs (SG)

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Urs Boutellier, examiner

PD Dr. Daniel C. Kiper, co-examiner

2011

Summary

For over a century, mechanisms of exercise-induced muscle fatigue have been investigated. As it can be taken from the first documented studies, muscle fatigue has early been supposed to comprise both a peripheral and a central component. In fact, as proven later, muscle fatigue arises not only from peripheral processes within the working muscle, but also from central mechanisms residing in the central nervous system at spinal and supraspinal levels. Since the beginning of research on muscle fatigue, substantial progress has been achieved in unravelling peripheral, spinal and supraspinal mechanisms by means of state-of-the-art methods. However, only few principles have emerged characterizing the phenomenon of muscle fatigue and still, most of presumed underlying mechanisms cannot be stated with certainty.

With the present doctoral thesis, a more complete understanding of supraspinal processes of muscle fatigue and performance limiting neuronal systems was targeted using a diversity of methodological approaches.

As contributing factors concerning supraspinal fatigue, which has been associated with a submaximal central command descending from the primary motor cortex (M1), small-diameter muscle afferents (groups III/IV) have been assumed. These afferents have been supposed to exert inhibitory influence either directly on M1 or indirectly via brain regions, e.g. the cingulate and insular cortex projecting onto M1. Indeed, as demonstrated in the first study of this thesis, a causal relationship between group III/IV muscle afferents and M1 inhibition was revealed by a temporary afferent blockade attenuating inhibitory intracortical influence on M1.

Considering supraspinal fatigue as an adaption mechanism limiting physical performance in order to prevent body harm, a concept of a central governor has been proposed. It predicts that both workload and termination of a fatiguing exercise (task failure) is regulated as part of a brain's network by integrating and evaluating somatosensory input, e.g. provided by type III/IV muscle afferents, all to ensure that homeostatic balance is maintained. With the prefrontal cortex as well as the insular and cingulate cortex, few specific brain structures have

hypothetically been stated, which might act as potential key regions within a central governor's fatigue related network.

In fact, the insular cortex seems to play an important role in mediating task failure, as observed in the second study showing significantly increased activity within the mid/anterior part of this structure during the final few seconds before task failure in handgrip contractions compared with the same contractions, in which no task failure emerged. In previous imaging studies, the insular cortex has consistently been shown to be involved in processing various distressing stimuli threatening homeostasis such as air hunger or hunger for food. Moreover, anatomical findings indicate that homeostatic regulations may occur via lamina I spino-thalamic neurons, which are connected with small-diameter afferents and project, inter alia, to the mid/anterior insular cortex.

Within the scope of this thesis' third study, intracortical communication between the mid/anterior insular cortex and M1 was investigated. Data revealed significantly increased intracortical communication between these regions at the end of fatiguing cycling, which returned to pre-fatigue baseline during a period of recovery cycling following subjects' cessation of exercise.

Taken together, data of this thesis demonstrate that the mid/anterior insular cortex plays a pivotal role not only in mediating task failure, but is also involved in supraspinal processes during a fatiguing exercise by communicating with M1. Based on previous functional and anatomical results showing mid/anterior insular participation in various homeostatic regulation processes and suggesting an integration of afferent feedback via lamina I neurons, the thesis' findings give further reason to assume that this structure might be part of a brain's protective network determining work rate and task failure in dependence of afferent feedback, all to ensure that homeostatic balance is maintained.

For follow-up studies it remains to be empirically established whether the mid/anterior insular cortex indeed integrates afferent feedback and whether an inhibition of M1 proven to depend on afferent feedback arises from an inhibitory influence exerted from this structure.

Zusammenfassung

Seit mehr als einem Jahrhundert werden die Mechanismen von belastungsinduzierter muskulärer Ermüdung untersucht. Bereits den ersten dokumentierten Studien kann man entnehmen, dass bei muskulärer Ermüdung sowohl eine periphere, als auch eine zentrale Komponente vermutet wurde. Tatsächlich ist es so, dass nicht nur intramuskuläre (periphere) Prozesse, sondern auch zentralnervöse (zentrale) Mechanismen auf spinaler und supraspinaler Ebene zu muskulärer Ermüdung führen. Mithilfe modernster Technik konnten in den vergangenen Jahren substanzielle Fortschritte bei der Aufklärung peripherer, spinaler und supraspinaler Mechanismen erzielt werden. Jedoch erschlossen sich nur wenige Erkenntnisse, die das Phänomen der muskulären Ermüdung grundsätzlich erklären, und die meisten Mechanismen, von denen man ausgeht, können noch immer nicht eindeutig belegt werden.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, mithilfe verschiedener methodischer Ansätze zu einem ganzheitlicheren Verständnis supraspinaler Prozesse von muskulärer Ermüdung und leistungsbegrenzenden neuronalen Systemen beizutragen.

Als mögliche Ursachen supraspinaler Ermüdung, die mit einem submaximalen neuronalen Output vom Primären Motorkortex (M1) einhergeht, wurden Muskelafferenzen des Typs III/IV diskutiert, die direkt oder indirekt via Hirnregionen wie das Cingulum oder die Insula einen hemmenden Einfluss auf M1 ausüben könnten. Mit der ersten Studie dieser Arbeit konnte ein solcher Kausalzusammenhang zwischen afferentem Feedback und M1-Inhibition empirisch nachgewiesen werden, indem Muskelafferenzen vorübergehend geblockt wurden, was zu einer abgeschwächten Hemmung von M1 führte.

In einem sogenannten Central Governor Modell wird supraspinale Ermüdung mit einem Schutzmechanismus assoziiert. Basierend auf somatosensorischem Input z.B. von Typ III/IV Muskelafferenzen reguliere und determiniere das Gehirn sowohl Beanspruchungsgrad als auch Abbruch (Task Failure) einer physischen Belastung mit dem Ziel, lebenswichtige homöostatische Regelkreise aufrecht zu erhalten. Mit dem präfrontalen Kortex sowie der Insula und dem Cingulum wurden vereinzelte Hirnstrukturen in Erwägung gezogen, die in einem

solchen neuronalen Netzwerk eines Central Governors eine wichtige Rolle spielen könnten.

Die Resultate der zweite Studie lassen vermuten, dass die Insula tatsächlich in die Vermittlung von Task Failure involviert ist, denn es zeigte sich eine signifikant stärkere neuronale Aktivität im mittleren/anterioren Bereich der Insula kurz vor Abbruch einer Kontraktion im Vergleich zu Kontrollkontraktionen, die nicht zum Abbruch führten. In mehreren bildgebenden Studien wurde der Insula im Zusammenhang mit homöostatischen Regulationsprozessen (z.B. Wahrnehmung von Dyspnoe oder Hunger) eine wichtige Rolle zugeschrieben. Darüber hinaus weisen auch anatomische Befunde darauf hin, dass homöostatische Regulationsmechanismen über Lamina I spino-thalamische Neurone erfolgen könnten, die mit somatosensorischen Afferenzen verschaltet sind und unter anderem zur mittleren/anterioren Insula ziehen.

Im Rahmen der dritten Studie wurde intrakortikale Kommunikation zwischen der mittleren/anterioren Insula und M1 untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Kommunikation zwischen diesen beiden Arealen am Ende eines Belastungstests auf dem Fahrrad signifikant stärker ist als zu Beginn und nach Abbruch des Tests.

Die Daten dieser Arbeit belegen, dass die mittlere/anteriore Insula nicht nur eine entscheidende Rolle spielt bei der Vermittlung von Task Failure, sondern auch in supraspinale Ermüdungsprozesse involviert ist, indem sie mit M1 kommuniziert. Aufgrund der bisherigen funktionellen und anatomischen Befunde, die eine Beteiligung dieser Struktur bei verschiedenen homöostatischen Prozessen nachwiesen und eine Integration afferenten Feedbacks via Lamina I Neurone nahe legten, geben die vorliegenden Resultate weiteren Grund zur Annahme, dass die mittlere/anteriore Insula Teil eines neuronalen Netzwerkes sein könnte, welches – basierend auf afferentem Feedback – den Output so bestimmt, damit lebensnotwendige homöostatische Systeme aufrecht erhalten bleiben.

Eine empirische Überprüfung, ob die mittlere/anteriore Insula tatsächlich afferentes Feedback integriert und ob eine intrakortikale Inhibition von M1, die von afferentem Feedback abhängt, von dieser Struktur ausgeübt wird, steht in Folgestudien aus.