

Marco Toigo

Sportphysiologie, Institut für Bewegungswissenschaften und Sport, ETH Zürich und  
Physiologisches Institut und Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP), Universität Zürich

# Trainingsrelevante Determinanten der molekularen und zellulären Skelettmuskeladaptation –

## Teil 2: Adaptation von Querschnitt und Fasertypusmodulen

### Zusammenfassung

Muskelkraft ist die Basis für jegliche körperliche Aktivität. Im adulten Skelettmuskel entsteht Muskelkraft, wenn postmitotische und mehrkernige Muskelzellen (sogenannte Muskelfasern) kontrahieren. Muskelfasern weisen unterschiedliche metabolische und kontraktile Eigenschaften auf und variieren bezüglich Faserdurchmesser und -länge. Sie können sich an (patho-)physiologische Zustände, die mit einer veränderten funktionellen Beanspruchung einhergehen, anpassen. Mögliche Anpassungen umfassen (a) die Zu- oder Abnahme in Faserlänge und/oder (b) -durchmesser sowie (c) die Regulation von Genmodulen, welche den Fasertypus determinieren. Ausmass und Art der Anpassung hängen von der spezifischen molekularen und zellulären Antwort ab, welche u.a. durch die Zusammensetzung der (Trainings-)Reize bestimmt wird. Um effektive und spezifische Trainingsempfehlungen (d.h. «Verabreichungsmuster» von Trainingsreizen) formulieren zu können, ist es daher notwendig zu wissen, (1) welche mechano-biologischen Zustände auf der Basis der individuellen Responsmatrix zu welcher molekularen/zellulären Antwort führen, (2) in welchem Kausalzusammenhang die molekulare/zelluläre Antwort mit der strukturellen, kontraktilen und metabolischen Adaptation steht, und (3) zu welchem funktionellen/klinischen Effekt die Adaptation führt. Um den Zusammenhang zwischen Reiz, Adaptation und Effekt kausal entschlüsseln zu können, ist es daher unerlässlich, den (Trainings-)Reiz qualitativ und quantitativ genau zu erfassen. Diesem wichtigen Aspekt wird bis heute in der Literatur zu wenig Rechnung getragen. Dies führt dazu, dass Resultate fehlinterpretiert und falsche Schlussfolgerungen gezogen werden. Im Krafttraining wird der Trainingsreiz klassischerweise über die Höhe des Trainingswiderstandes, Anzahl Wiederholungen und Sätze, Pause zwischen den Sätzen, Anzahl Trainingseinheiten pro Woche und Dauer der Trainingsperiode definiert. In diesem Übersichtsartikel werde ich darlegen, warum diese klassische Beschreibung ungenügend ist. Basierend auf einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel (Toigo und Boutellier 2006) werde ich zudem neue bestimmende Variablen einführen, welche hinsichtlich Krafttraining bei gesunden erwachsenen Menschen einen qualitativen und/oder quantitativen Effekt auf den Skelettmuskel haben: fraktionelle und temporale Verteilung der Kontraktionsart pro Wiederholung, Dauer einer Wiederholung, Pause zwischen den Wiederholungen, totale Spannungsdauer, Muskelversagen, Bewegungsumfang, Erholungsdauer und anatomische Definition der Übungsausführung. Ich empfehle, das Design und den Beschrieb von entsprechenden Trainingsstudien anhand der klassischen und neuen mechano-biologischen Deskriptoren zu standardisieren. In der letzten Ausgabe dieser Zeitschrift habe ich die Längenadaptation des Skelettmuskels besprochen (Toigo 2006). In diesem zweiten Teil werde ich die trainingsrelevanten Determinanten für die Querschnittsanpassung und die Reprogrammierung der kontraktilen und metabolischen Eigenschaften von Skelettmuskeln herleiten.

### Abstract

Physical activity relies on muscular force. In adult skeletal muscle, force results from the contraction of postmitotic, multinucleated myofibres of different contractile and metabolic properties. Myofibres can adapt to (patho-)physiological conditions of altered functional demand by (a) radial growth, (b) longitudinal growth, and (c) regulation of fibre type functional gene modules. The adaptation's specificity depends on the distinct molecular and cellular events triggered by unique combinations of conditional cues. In order to derive effective and tailored exercise prescriptions, it must be determined (1) which mechano-biological condition leads to what molecular/cellular response, (2) how this molecular/cellular response relates to the structural, contractile, and metabolic adaptation, and (3) how the molecular/cellular response relates to the functional/clinical effects. It follows that a thorough mechano-biological description of the loading condition is imperative. Unfortunately, the definition of (resistance) exercise conditions in the past and present literature is insufficient. It is classically limited to load magnitude, number of repetitions and sets, rest in-between sets, number of interventions/week, and training period. In this article, which is based on a recently published review (Toigo and Boutellier 2006), I show why the current description is insufficient, and identify new determinants of quantitative and/or qualitative effects on skeletal muscle with respect to resistance exercise in healthy, adult humans. These new mandatory determinants comprise the fractional and temporal distribution of the contraction modes per repetition, duration of one repetition, rest in-between repetitions, time under tension, muscular failure, range of motion, recovery time, and anatomical definition. I strongly suggest to standardise the design and description of all future resistance exercise investigations by using the herein proposed set of thirteen mechano-biological determinants (classical and new ones). In the first part of the review article (part 1: introduction and muscle length adaptation), which was published in the previous issue of this journal, I introduced the determinants that are critical for exercise-induced regulation of skeletal muscle (fibre) length (Toigo 2006). In this second part (part 2: adaptation of muscle cross-sectional area as well as metabolic and contractile reprogramming) the determinants for radial growth, as well as contractile and metabolic conditioning will be presented.

## 1. Muskeltraining vs. Krafttraining

Mehr Muskelkraft (besser: ein grösseres muskuläres Drehmoment) kann durch verschiedene Anpassungen resultieren. Diese Anpassungen können neuraler und/oder muskulärer Natur sein. Bezüglich der neuralen Anpassungen kann man durch Training beispielsweise die Grösse von kortikalen Feldern beeinflussen, die bei einer bestimmten Bewegungsaufgabe involviert sind (Borojerdi et al. 2001). Umgekehrt nimmt die Grösse solcher kortikaler Felder ab, wenn der sensorische Feedback vom peripheren Zielmuskel (z.B. durch Immobilisation) abnimmt (Liepert et al. 1995). Weiter sind Synchronisierung von motorischen Einheiten (ME) (Milner-Brown et al. 1975), Kreuzlerneffekt (Zhou 2000) und bewegungsspezifische Adaptation (Hortobagyi et al. 1996) kritische neurale Faktoren. Zudem kann durch Training gelernt werden, die Aktivität der bei der Bewegung involvierten Muskeln sowie der dazu notwendigen stabilisierenden Muskeln besser zu koordinieren. Dies manifestiert sich darin, dass Timing und Intensität der Aktivierung der involvierten Muskeln angepasst werden (z.B. maximale Aktivierung der Agonisten bei gleichzeitiger Hemmung der Antagonisten). Es ist auch hinlänglich bekannt, dass wenn jemand mit «Kraft»training beginnt, die anfänglichen «Kraft»gewinne auf eine erhöhte Muskelaktivierung zurückzuführen sind und nicht auf Veränderungen im physiologischen Muskelquerschnitt (Akima et al. 1999; Davies et al. 1985; Duchateau und Hainaut 1988; Ploutz et al. 1994). Schliesslich sind neurale Anpassungen auf der Ebene der ME (z.B. Höhe der Rekrutierungsschwelle, aber nicht Abfolge der Rekrutierung) und des sensorischen Feedbacks (Förderung des Motoneuron-Outputs bei willkürlicher Kontraktion) möglich (Macefield et al. 1993; Van Cutsem et al. 1998).

Im Gegensatz zu den neuralen Adaptationen umfassen die trainingsinduzierten muskulären Veränderungen (bei spindelförmigen Muskeln), die zu mehr «Kraft» führen, eine Zunahme im physiologischen Muskelquerschnitt sowie Veränderungen in der Myosin Heavy Chain (MyHC) Isoformenverteilung. Die Zunahme im physiologischen Muskelquerschnitt ist die Folge einer Zunahme des Querschnitts der einzelnen Muskelfasern. Bei gefiederten Muskeln hängt die Regulation des physiologischen Muskelquerschnitts zudem auch mit der Längenregulation zusammen (Toigo 2006).

Da die Quelle für die Kraftzunahme also unterschiedlichen Ursprungs sein kann, ist der Begriff «Krafttraining» mehrdeutig. Je nach Anwendungsgebiet (Physiotherapie, Sportart, Fitness usw.) möchte man aber unterschiedliche Komponenten der Kraft trainieren. So steht bei der Physiotherapie und im «sportartspezifischen Krafttraining» die NEUROmuskuläre Komponente im Vordergrund (spezifische Konditionierung), während beim Fitnessstraining eher die neuroMUSKULÄRE Komponente vorrangig ist (unspezifische Konditionierung).

In diesem Übersichtsartikel bespreche ich vorwiegend die muskulären Veränderungen, welche quantitativ zu «mehr Kraft» führen können. Daher werde ich den Begriff «Muskeltraining» anstelle von «Krafttraining» verwenden.

## 2. Der Balanceakt zwischen Muskelhypertrophie und -atrophie

Skelettmuskelfaserhypertrophie ist die Volumenzunahme (Grössenzunahme) der Skelettmuskelfaser. Diese Volumenzunahme erfolgt mit oder ohne einer gleichzeitigen Zunahme der Anzahl Zellkerne pro Muskelfaser. Skelettmuskelfaserhypertrophie ist folglich u.a. das Resultat der Volumenveränderungen der einzelnen Muskelfasern. Mit dem Begriff Volumen will ich klarmachen, dass die Faserhypertrophie longitudinal und/oder radial erfolgen kann. Im ersten Fall hätten wir es dann mit dem bereits besprochenen Längenwachstum zu tun (Toigo 2006). Der zweite Fall (radiale Faserhypertrophie) hingegen ist hier Gegenstand der Diskussion. Im Gegensatz zur Muskelhypertrophie (Vergrösserung des Muskels durch Vergrösserung der Muskelzellen) ist Muskelhyperplasie die Vergrösserung des Muskels durch eine Zunahme der Anzahl Muskelzellen. Beim Menschen geht man aktuell davon aus, dass

postnatal keine trainingsbedingte Zunahme der Anzahl Muskelfasern erfolgt und dass Muskelhypertrophie der Mechanismus zur postnatalen Muskelvergrösserung ist (MacDougall et al. 1984; McCall et al. 1996). Muskelatrophie hingegen kann das Resultat von Muskelfaserhypotrophie (Grössenabnahme der Muskelfasern) und/oder Muskelhypoplasie (Abnahme der Anzahl Muskelfasern) sein. Muskelhypoplasie kann beim Menschen im Alter beispielsweise bei Denervation und ausbleibender Reinnervation auftreten.

Wenn der M. tibialis anterior von erwachsenen Kaninchen über eine Zeitdauer von 7 Tagen in gedehnter Position elektrisch stimuliert wird, so nimmt seine Muskelmasse in derselben Zeitspanne auf Grund von Dicken- und Längenwachstum um 35% zu (Goldspink et al. 1992). Werden Mausmuskeln in gedehnter Position über längere Zeit immobilisiert, so nimmt zwar die Anzahl Sarkomere in Serie zu, nicht aber die Muskeldicke (Williams und Goldspink 1971). Diese Befunde unterstreichen die Wichtigkeit von aktiver myozellulärer Spannung für das radiale Muskelwachstum. Umgekehrt führt eine Reduktion der kontraktiven Aktivität durch Immobilisation oder Entlastung (z.B. Bettlägerigkeit, Mikrogravität) zu rapidem Muskelschwund (Booth und Kelso 1973; Thomason und Booth 1990). Dieser Muskelschwund ist akzentuiert, wenn die Immobilisation bei kurzer Muskellänge erfolgt und gemildert, wenn die Immobilisation bei langer Muskellänge stattfindet (Dupont Salter et al. 2003).

Muskelhypertrophie und -atrophie sind daher gegenläufige Prozesse, die mechanistisch in Verbindung stehen. Die Verbindung besteht aus einem Satz von Molekülen, deren Aktivitätszustand als Funktion der einwirkenden Stimuli darüber entscheidet, ob die Zelle mit einer erhöhten Proteinsynthese und Wachstum oder mit erhöhtem Proteinabbau und reduzierter Zellproliferation reagiert (Glass 2005; Nader 2005; Rennie et al. 2004; Sartorelli und Fulco 2004). Die Muskelmasse kann daher als das Resultat der dynamischen Gleichgewichtsverhältnisse zwischen Muskelproteinsynthese und -degradation verstanden werden (Abb. 1). Durch Muskeltraining erzeugte Muskelhypertrophie resultiert, wenn die Muskelproteinsynthese die Muskelproteindegradation überwiegt (Abb. 1). Umgekehrt führt eine erhöhte Proteindegradation relativ zur Proteinsynthese zu Muskelatrophie. Um die Mechanismen hinter der Regulation der Skelettmuskelmasse zu verstehen, bedarf es daher eines tieferen Verständnisses über diese beiden gegenläufigen Prozesse und deren Schnittpunkte.

### 2.1 Molekulare Determinanten der Skelettmuskelfhypertrophie und -atrophie

#### 2.1.1 Trainingsinduzierte Hypertrophie mediatoren flussaufwärts von Akt

Anabole und katabole Signale werden an molekularen Schaltstellen «verrechnet». Eine zentrale molekulare Schaltstelle ist die Proteinkinase B (PKB), in der englischsprachigen Literatur als «Akt» bekannt (Nader 2005). Im aktivierten (phosphorylierten) Zustand ist Akt gleichzeitig ein Effektor von anabolen Signalen und ein dominanter Inhibitor von katabolen Signalen. Akt wird mittels des «insulin-like growth factor 1» (IGF-1)/«phosphatidylinositol-3 kinase» (PI3K) Signalpfads aktiviert. Der IGF-1/PI3K Signalpfad wiederum wird ausgelöst durch eine erhöhte Muskelbelastung und die darauf folgende Expression des IGF-1 Gens, sowohl im Tiermodell (DeVol et al. 1990) als auch beim Menschen (Bamman et al. 2001). Basierend auf den IGF-1 mRNA Transkripten konnten bis heute drei IGF-1 Isoformen im menschlichen Muskel identifiziert werden: IGF-1Ea («Lebertypus» Isoform), IGF1-Eb und IGF1-Ec («mechanogrowth factor» [MGF]) (Goldspink 2005; Hameed et al. 2003). In überlasteten Muskeln von Nagetieren lassen sich hingegen zwei Transkripte, IGF-1Ea und IGF-1Eb, klar unterscheiden. Hiervon wurde IGF-1Eb als MGF bezeichnet (Goldspink 2005). Menschliches MGF unterscheidet sich von MGF im Nagetier durch eine 52-Basenpaar Insertion in Exon Nr. 5 (Goldspink 2005). In der Literatur werden auch andere Begriffe wie «mIGF-1» (entspricht der IGF-1Ea Isoform) verwendet, um die verschiedenen Isoformen zu beschreiben (Musaro et al. 2001). Es scheint jedoch, dass MGF diejenige IGF-1 Isoform ist, welche durch mechanische Signale

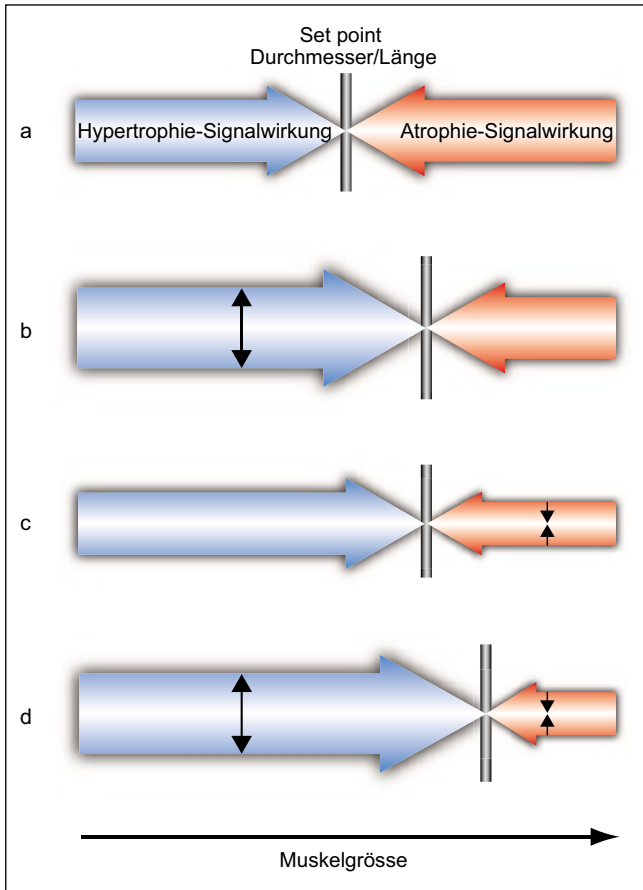


Abbildung 1: Veranschaulichung der Abhängigkeit der Muskel(faser)größe von der gegenteiligen Wirkung von anabolen und katabolen Signalen. Die Muskel(faser)größe (Durchmesser oder Länge) wird durch die Lage des dynamischen Gleichgewichts zwischen Muskelproteinsynthese und -degradation bestimmt. Dieses Gleichgewicht ist das Resultat der molekularen Integration von z.B. aktivitätsinduzierter Hypertrophie- und Atrophiesignale (anabole und katabole Signale). Im normalen Muskel eines jungen Individuums wird der anfallende Verschleiss kompensiert, sodass keine Gleichgewichtsverschiebung eintritt (a). Intensives Muskeltraining kann zur Induktion von Hypertrophiesignalen (b), zur Hemmung von Atrophiesignalen (c), oder zu beiden Fällen gleichzeitig führen (d). In diesem Schema sind die mit Muskeltraining möglicherweise einhergehenden Veränderungen im metabolischen und kontraktilen Profil des trainierten Muskels nicht berücksichtigt. Abbildung angepasst nach Fig. 2 auf Seite 649 in Toigo und Boutellier (2006).

aktiviert wird (Yang und Goldspink 2002). Insgesamt geht man davon aus, dass diese muskelspezifischen IGF-1 Isoformen ausreichend sind, um via autokriner oder parakriner Signalübertragung Muskelhypertrophie zu produzieren (DeVol et al. 1990). Transgene Mäuse nämlich, die systemisches («Lebertypus» Isoform) IGF-1 muskellokalisiert überexprimieren, haben Skelettmuskeln, die eine doppelt so grosse Muskelmasse aufweisen wie diejenige von normalen Mäusen (Coleman et al. 1995; Musaro et al. 2001).

Nach der auto- oder parakrinen Ausschüttung bindet IGF-1 an den muskulären IGF-1 Rezeptor (IGFR). Dies löst eine konformationelle Veränderung der IGFR Tyrosinkinasedomäne aus, was zur trans-Phosphorylierung des Rezeptors und von dort weiter zur Phosphorylierung von «insulin receptor substrate 1» (IRS-1) führt. IRS-1 seinerseits aktiviert PI3K, was in der Produktion von «phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate» und zur Aktivierung von Akt durch «3'-phosphoinositide-dependent protein kinase 1» (PDK1) resultiert. Ob jedoch muskelspezifisches IGF-1 als extrazelluläres Signal effektiv wirken kann, hängt davon ab, ob es an IGFR binden kann. Dies wird nämlich durch IGF-1 bindende Proteine (IGFBP) reguliert. IGFBP können den Effekt von IGF-1 folglich hemmen oder fördern.

2.1.2 Hypertrophiemediatoren flussabwärts von Akt und PI3K

Man glaubt, dass flussabwärts von PI3K und Akt zwei Signalwege Hypertrophie vermitteln können (Glass 2005; Nader 2005): der Akt/«mammalian target of rapamycin» (mTOR) Signalweg und der Akt/«glycogen synthase kinase 3 beta» (GSK3β) Signalweg. Wenn aktiviert, führen beide Signalwege mittels Erhöhung der Proteinsynthese zu ausgeprägter Muskelhypertrophie. Die Aktivierung von mTOR durch phosphoryliertes Akt führt über zwei Mechanismen zu einer gesteigerten Translation von mRNA zu Protein. Erstens aktiviert mTOR «70kDa ribosomal S6 protein kinase» (S6K1/p70<sup>S6K</sup>), welche den Translationsprozess fördert. Zweitens hemmt mTOR die Aktivität von PHAS-1 (auch bekannt als 4E-BP1). PHAS-1 hemmt den Initiationsfaktor eIF-4E und somit den Translationsprozess. Andererseits führt phosphoryliertes Akt zur Inaktivierung von GSK3β. Aktives GSK3β blockiert die mRNA Translation zu Protein. Daher führt die Hemmung von GSK3β unabhängig von mTOR zu einer gesteigerten Proteinsynthese, welche möglicherweise (je nachdem wie sich der Proteinabbau verhält) zu Hypertrophie führt.

2.1.3 Andere wachstumsinduzierende Signalwege im Skelettmuskel

Andere Signaltransduktionskaskaden, die verschiedentlich als Folge von Muskelkontraktion aktiviert werden, involvieren «mitogen-activated protein kinases» (MAPK) (Long et al. 2004). Die MAPK Signalwege stellen ein Netzwerk von Phosphorylierungskaskaden dar, welche zellulären Stress mit transkriptioneller Aktivität verbinden. Hier genügt es zu erwähnen, dass mindestens 3 MAPK Signalwege im Skelettmuskel durch Muskeltraining aktiviert werden: «extracellular signal-regulated kinases» (ERK)1/2, p38 MAPK und «c-JUN NH2-terminal kinase» (JNK) (Aronson et al. 1998; Boppart et al. 1999; Widgren et al. 2000). Weiter scheint auch die Aktivität von «AMP-activated protein kinase» (AMPK) während Kontraktion resp. Training sowohl im Nagetier als auch beim Menschen erhöht zu sein (Winder 2001). Dessen Rolle als metabolischer Regulator während der Muskelaktivität wurde jedoch kürzlich in Frage gestellt (Brooks 2005; Wadley et al. 2006). Man geht aktuell davon aus, dass AMPK seine Wirkung nach der Muskelaktivität entfaltet und bei den Anpassungen hinsichtlich der mitochondrialen Biogenese resp. der Regulation von Fasertypomodulen eine Rolle spielt. Die Rolle der Proteinphosphatase Calcineurin wird in Kapitel 3.1 besprochen.

2.1.4 Atrophiesignale

Analog zur Proteinsynthese ist auch die Proteindegradation ein essenzieller Prozess zur Erhaltung der myozellulären Homöostase. Wenn jedoch die Proteindegradation die Proteinsynthese überwiegt, führt dies zum Verlust von Muskelmasse, zu Muskelatrophie. Skelettmuskelatrophie ist eine sehr ernsthafte Folge von verschiedenen Zuständen wie Mikrogravität, Immobilisierung und Entlastung (z.B. wenn bettlägerig). Weit weniger bekannt ist die Tatsache, dass viele (chronische) Krankheiten wie z.B. Krebs oder AIDS mit Muskelatrophie («Cachexie») einhergehen (Baracos 2001; Miro et al. 1997) und oftmals die Skelettmuskelmasse als Reservepool von Aminosäuren über Leben und Tod entscheidet.

Der Verlust von Muskelmasse geht mit tiefgreifenden Veränderungen auf der Stufe des Transkriptoms (Bey et al. 2003; Cros et al. 2001; St-Amand et al. 2001; Stein et al. 2002; Stevenson et al. 2003; Wittwer et al. 2002) und des Proteoms (Isfort et al. 2000, 2002a, b; Toigo et al. 2005) einher. Schliesslich existieren mindestens fünf Effektorsysteme, die bei der Degradation von Muskelproteinen involviert sind (Jackman und Kandarian 2004; Kandarian und Jackman 2006). Es ist aktuell jedoch unklar, wie die verschiedenen Systeme dabei gewichtet sind und wie Sie vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Aktivitätsmuster und Krankheitsbilder miteinander wechselwirken. Von den fünf Systemen scheint das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) eine zentrale Rolle einzunehmen (Jagoe et al. 2002). E3 Ubiquitinligasen sind zentraler Bestandteil von UPS und verleihen die nötige Substratspezifität. Bezeichnenderweise wurde in mehreren Modellsystemen zur Skelettmuskelatrophie eine signifikant erhöhte Expression

von zwei Genen detektiert: «Muscle Ring Finger 1» (MuRF1) und «Muscle Atrophy F-box» (MAFbx) (Bodine et al. 2001). Letzteres wird auch Atrogin-1 genannt (Gomes et al. 2001). Sowohl MuRF1 als auch MAFbx/Atrogin-1 codieren für E3 Ubiquitinligasen und beide werden muskelspezifisch exprimiert (Bodine et al. 2001).

Zur Aufregulierung von MuRF1 und MAFbx/Atrogin-1 ist jedoch die nukleäre Lokalisation und Aktivierung von Transkriptionsfaktoren der Familie der «Forkhead box O» (FOXO) Proteine notwendig. In der Tat konnte man im Kontext von Muskelatrophie feststellen, dass u.a. FOXO1 mRNA aufreguliert ist (Lecker et al. 2004). Zudem wurde gezeigt, dass die Aktivierung von FOXO3 ausreichend ist, um Muskelatrophie zu induzieren (Sandri et al. 2004). Aktuelle Evidenz zeigt zudem, dass FOXO Transkriptionsfaktoren durch Akt phosphoryliert werden. Dies führt dazu, dass Sie nicht in den Zellkern gelangen. Im Gegensatz dazu kann dephosphoryliertes FOXO in den Nukleus translozieren. Folglich wird die Muskelatrophie durch Hemmung von FOXO Proteinen mittels Phosphorylierung durch Akt und dem daraus resultierenden nukleären Ausschluss gehemmt. Diese Befunde zeigen, dass Akt als molekularer Checkpoint für die Integration von anabolen und katabolen Signalen wirkt. Kürzlich wurde aber auch gezeigt, dass Atrophie nicht einfach der Umkehrprozess von Hypertrophie ist. Obwohl es bestimmte Gengruppen gibt, die bei Atrophie und Hypertrophie invers reguliert sind, existieren auch transkriptionell distinkte Signalwege, die spezifisch für Skelettmuskelatrophie sind (Latres et al. 2005). Abb. 2 fasst die molekulare Integration von Hypertrophie- und Atrophiesignalen zusammen.

2.1.5 Muskelwachstum durch Inhibition von negativen Regulatoren

Myostatin, auch bekannt unter dem Namen «growth and differentiation factor 8» (GDF-8), ist ein Mitglied der «transforming growth factor-β» (TGF-β) Proteinfamilie. Myostatin hemmt im Zellzyklus von Myoblasten die Progression von der G1- zur S-Phase. Dies geschieht, indem Myostatin p21, den einzigen Inhibitor von «cyclin-dependent kinase 2» (Cdk2), aufreguliert (McCroskery et al. 2003). Zudem hemmt Myostatin die Differenzierung der Myoblasten, indem die Expression von MyoD/Myogenin reduziert wird (Langley et al. 2002). Folglich nimmt Myostatin im Skelettmuskel die Rolle eines negativen Regulators ein. Natürlich vorkommende Mutationen im Myostatingen führen bei bestimmtem Zuchtvieh («Belgian Blue» und «Piedmontese») zum sogenannten «double-musling» («2-fach muskulös») Phänotyp. Dieser Phänotyp zeichnet sich durch eine drastisch erhöhte Muskelmasse aus (McPherron und Lee 1997). Genetisch veränderte Mäuse, die kein

funktionelles Myostatinprotein produzieren können, sind sehr viel muskulöser (Hypertrophie und Hyperplasie) als normale Mäuse (McPherron et al. 1997). Kürzlich wurde bei einem Knaben eine zu einem Funktionsverlust führende Mutation im Myostatingen diagnostiziert (Schuelke et al. 2004). Im Alter von 4.3 Jahren wies der Knabe im Vergleich zu gleichaltrigen Knaben eine um 7.2 Standardabweichungen grössere Oberschenkelquerschnittsfläche auf. Er war zu diesem Zeitpunkt auch bereits zu bilateralem isometrischen Seitheben mit zwei 3-kg Hanteln fähig (Schuelke et al. 2004). Des Knabens Mutation wurde bis anhin jedoch noch bei keinem anderen Individuum festgestellt. Es wird daher vermutet, dass diese Mutation nicht mit einer bestimmten Frequenz beim Menschen auftritt (Gordon et al. 2005). Zudem konnten beim Menschen bis anhin Polymorphismen im Myostatingen mit keinen Muskeleigenschaften signifikant in Verbindung gebracht werden (Ferrell et al. 1999; Ivey et al. 2000; Thomis et al. 2004). Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass weniger dramatische Veränderungen im Myostatingen (oder Heterozygotie in Bezug auf die Mutation) die Leistungsfähigkeit erhöhen könnten, auch wenn weniger auffällig (McNally 2004).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Skelettmuskelmasse vom dynamischen Gleichgewicht zwischen Proteinsynthese und -degradation abhängt (Abb. 1). Ob die Proteinsynthese relativ zum Proteinabbau erhöht ist, hängt von der Aktivität von intrazellulären Hypertrophie- resp. Atrophiemediatoren ab. Deren Aktivität wird an molekularen Schaltstellen innerhalb der Muskelfasern koordiniert. Diese Schaltstellen verrechnen anabole und katabole Signale, welche durch (patho-)physiologische Zustände ausgelöst werden. Muskeltraining zielt nun darauf ab, Hypertrophie-Signalwege zu aktivieren und gleichzeitig Atrophie-Signalwege zu hemmen, damit schliesslich Muskel(faser)hypertrophie resultiert (Abb. 1). Muskeltraining ist typischerweise mit hoher aktiver Muskelspannung verbunden. Wie besprochen, ist aktive Muskelspannung mittels Muskelkontraktion per se ein potenter anaboler Reiz für die Muskelfaserhypertrophie. Die Spannungshöhen, die zu abgestuften Hypertrophieeffekten oder zur Verhinderung von Atrophie notwendig sind, variieren jedoch. Daher muss der quantitative Effekt abgestufter Spannungshöhen auf den Muskelphänotyp molekular und zellulär untersucht werden, wenn spezifische Trainingsprogramme (z.B. zur Prävention und/oder Behandlung von Sarkopenie) entwickelt werden sollen. Folglich ist die durch Muskelkontraktion produzierte Spannung im Zielmuskel während eines Muskeltrainings für die Anpassung der Muskelgrösse ein signifikanter mechano-biologischer Faktor ( $x_1$ , Tab. 1). Daher sollte die entsprechende Belastungshöhe im Trainingsprotokoll erfasst werden. In der Praxis wird die Spannungshöhe durch die Höhe des externen Widerstands quantifiziert. Dies ist aus verschiedenen Gründen problematisch: a) Nur weil der externe Widerstand hoch ist und möglicherweise viel physikalische Arbeit geleistet wird, heisst das noch lange nicht, dass im Zielmuskel eine hohe Spannung erzeugt wird. Entscheidend ist, wieviel des

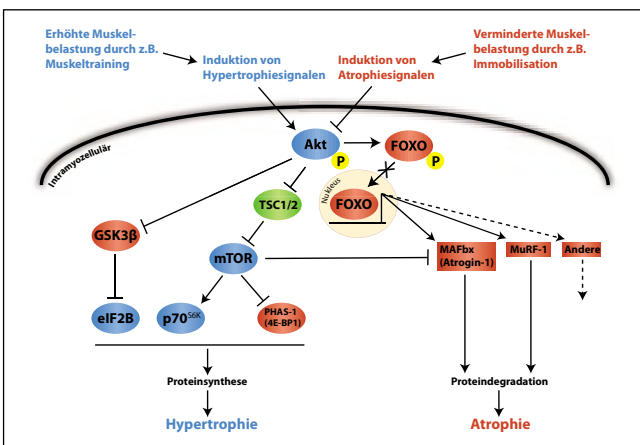


Abbildung 2: Die Hypertrophie-Signalleitung setzt sich – wenn aktiviert – gegenüber der Atrophie-Signalleitung durch. Auf der linken Seite der Grafik sind die im Zusammenhang mit IGF-1 und dessen Spleissvarianten relevanten Signaltransduktionskaskaden dargestellt. Auf der rechten Seite sind die für die Muskel(faser)atrophie relevanten Signalwege dargestellt. Proteine, deren Aktivierung zu Muskel(faser)hypertrophie führt, sind blau gefärbt. Signalmoleküle, die einen negativen Effekt auf die Muskel(faser)hypertrophie ausüben, sind rot gefärbt (siehe Text für Abkürzungen).

$x_1$ , Höhe des Spannungswiderstands (z.B. in % des 1RM)	Klassische Deskriptoren
$x_2$ , Anzahl Wiederholungen	
$x_3$ , Anzahl Sätze	
$x_4$ , Pause zwischen den Sätzen ([s] oder [min])	
$x_5$ , Anzahl Trainingseinheiten (pro [d] oder Woche)	
$x_6$ , Dauer der Trainingsperiode ([d] oder Wochen)	
$x_7$ , Fraktionale und temporale Verteilung der Kontraktionsarten pro Wiederholung und Dauer [s] einer Wiederholung	
$x_8$ , Pause zwischen intermittierenden Wiederholungen ([s] oder [min])	
$x_9$ , Spannungsdauer ([s] oder [min])	
$x_{10}$ , Muskeler schöpfung	
$x_{11}$ , Bewegungsumfang [Range of Motion (ROM)]	
$x_{12}$ , Erholungszeit zwischen den Trainingseinheiten ([h] oder [d])	
$x_{13}$ , Anatomische Definition der Übungsausführung (Trainingsqualität)	
	Neue Deskriptoren
	Kompletter Satz von mechano-biologischen Deskriptoren

Tabelle 1: Mechano-biologische Determinanten für die trainingsinduzierte qualitative und quantitative Skelettmuskelremodellierung. 1RM, «1-repetition-maximum» (1-Wiederholungsmaximum).

externen Widerstands den Zielmuskel erreicht. Die Spannungshöhe im Zielmuskel ist daher der entscheidende Faktor. Dieser wird entscheidend dadurch beeinflusst, ob die Übung anatomisch korrekt ausgeführt wird. Nur eine funktionell-anatomisch perfekte Übungsausführung erlaubt es, den Muskel maximal zu belasten. Daher ist es notwendig, anatomisch zu definieren (Stellung der Gelenke usw.), wie die Übung ausgeführt wurde ( $x_{13}$ , Tab. 1); b) Die Widerstandshöhe wird meist als Prozentsatz eines bestimmten Maximums angegeben, welches mit einer bestimmten Kontraktionsart erreicht wird. Beim «1-repetition-maximum» (1RM) (1-Wiederholungsmaximum) entscheidet die konzentrische Kontraktion, bei der «maximal voluntary contraction» (MVC) (maximale willkürliche Kontraktion) ist es die isometrische Kontraktion. Da beim 1RM der Widerstand bewegt wird, handelt es sich prinzipiell um eine andere motorische Aufgabe als bei der MVC. Neuronale Komponenten spielen beim 1RM daher vermehrt eine Rolle relativ zur MVC. Idealerweise würde man bei Eingelenkübungen standardisiert Drehmoment-Winkel-Kurven konstruieren (Messung des maximalen willkürlich produzierten Drehmoments [MVT] in Abhängigkeit des Gelenkwinkels) und den Trainingswiderstand entsprechend festlegen. Geeignete Apparaturen zur Messung von MVC oder MVT sind aber nicht überall verfügbar. Daher kann es praktisch sinnvoll sein, die Widerstandshöhe in % 1RM ( $x_1$ , Tab. 1) anzugeben. Wichtig ist jedoch, dass alle Angaben hinsichtlich des % 1RM mit Angaben zur maximalen Spannungsdauer ( $x_9$ , Tab. 1) bis zur lokalen Erschöpfung ( $x_{10}$ , Tab. 1) kombiniert werden sollten. Dies bedeutet, dass man angeben sollte, wieviele Sekunden der Zielmuskel bei einem festgelegten % 1RM bis zur lokalen Erschöpfung Widerstand leisten konnte. Diese Veränderungen können über mögliche metabolische Veränderungen Aufschluss geben (siehe Kapitel 3).

## 2.2 Zelluläre Determinanten der Skelettmuskelhypertrophie und -atrophie

Satellitenzellen sind adulte Muskelstammzellen, die sich zwischen der Basalmembran und dem Sarkolemm von Muskelfasern befinden. Sie tragen wesentlich zum postnatalen Muskelwachstum sowie zur Muskelregeneration nach Muskelverletzung bei (Charge und Rudnicki 2004; Dhawan und Rando 2005; McKinnell et al. 2005; Wagers und Conboy 2005). Ruhende Satellitenzellen werden durch Myotraumatika aktiviert. Daraufhin proliferieren sie und verschmelzen schliesslich mit den bestehenden beschädigten Muskelfasern oder verschmelzen miteinander, um neue Muskelfasern zu bilden. Satellitenzellen werden auch durch Hypertrophieereize, z.B. bei mechanischer Überbelastung, aktiviert (Darr und Schultz 1987; Moss und Leblond 1971; Schiaffino et al. 1976). Es konnte sowohl in Tiermodellen zur kompensatorischen Hypertrophie (Hanzlikova et al. 1975; Snow 1990) als auch bei Muskeltraining am Menschen gezeigt werden, dass die Anzahl aktivierter Satellitenzellen erhöht ist (Kadi et al. 1999a, b, 2004; Roth et al. 2001). Es ist jedoch noch unklar, welcher Mechanismus der Aktivierung von Satellitenzellen zugrunde liegt. Es wird postuliert, dass erhebliche physische Aktivität wie z.B. Muskeltraining beim Menschen oder Muskelüberbelastung (chronischer Stretch, Ablation des Agonisten, Tenotomie) im Tiermodell, zu Muskelverletzungen führt (Allen et al. 2005; Armstrong et al. 1991; Faulkner et al. 1993; Gibala et al. 1995). Diese Mikrotraumatika lösen in der Folge eine Entzündungsreaktion aus, bei welcher neutrophile Granulozyten und Makrophagen in die Verletzungzone einwandern (Fielding et al. 1993). Verschiedene Wachstumsfaktoren werden bei diesem Prozess entweder von den infiltrierenden Zellen oder von den verletzten Muskelfasern ausgeschüttet. Diese Wachstumsfaktoren können sowohl Proliferation als auch Differenzierung von Satellitenzellen regulieren. In der Tat konnten Cytokine wie z.B. «hepatocyte growth factor» (HGF) identifiziert werden, welche die Proliferation und Differenzierung von Satellitenzellen in vitro oder bei Regeneration nach Muskelverletzung beeinflussen (Charge und Rudnicki 2004). Wie bereits in Teil 1 besprochen (Toigo 2006), nimmt HGF eine Schlüsselstellung bei der Regulation der Satellitenzellaktivität ein (Allen et al. 1995; Bischoff 1997). HGF wird

vom beschädigten Gewebe in einer frühen Phase der Regeneration proportional zum Verletzungsausmass ausgeschüttet (Sheehan und Allen 1999; Tatsumi et al. 1998). Es scheint, als würde HGF direkt die Aktivierung von Satellitenzellen regulieren.

Wie vorher beschrieben, besteht substanzielle Evidenz dafür, dass IGF-1 für die Muskelhypertrophie von fundamentaler Bedeutung ist. IGF-1 kann sowohl Proliferation und Differenzierung von Satellitenzellen in Zellkultur fördern. Diese Resultate konnten auch im Tiermodell bestätigt werden (Charge und Rudnicki 2004). Weiter konnte, via muskelspezifischer Expression von IGF-1Ea («mIGF-1») und der damit verbundenen Erhöhung des regenerativen Potenzials der Satellitenzellen, bei Mäusen der sonst übliche altersbedingte Verlust von Muskelmasse verhindert werden (Musaro et al. 2001). Zudem weisen Satellitenzellen von Mäusen, die IGF-1Ea muskellokalisiert überexprimieren, ein erhöhtes proliferatives Potenzial auf (Chakravarthy et al. 2000). Das erhöhte proliferative Potenzial scheint auf der Aktivierung des IGF-1/PI3K/Akt Signalwegs, der zur Inaktivierung (Phosphorylierung) von FOXO1 führt, zu basieren (Machida et al. 2003). Schliesslich hemmt FOXO1 die Aktivierung des p27<sup>Kip1</sup> Promotors (Chakravarthy et al. 2000). Daher scheinen bei der Satellitenzellaktivierung dieselben molekularen Signalwege involviert zu sein, wie dies bei der Erhöhung der Proteinsynthese der Fall ist. Der Effekt von IGF-1 auf die Satellitenzellen scheint jedoch isoformspezifisch zu sein und folgt je nach Isoform einer anderen Expressionskinetik (Goldspink 2005). Unmittelbar nach Training und/oder Verletzung wird die IGF-1 prä-mRNA zu MGF gespleisst. Nach ungefähr einem Tag wird die IGF-1 prä-mRNA dann ausschliesslich zu den systemischen IGF-1 Isoformen gespleisst (beim Menschen IGF-1Ea und IGF-1Eb) (Goldspink 2005; Haddad und Adams 2002; Hill und Goldspink 2003; Hill et al. 2003; Yang und Goldspink 2002).

## 3. Molekulare und zelluläre Determinanten der kontraktile und metabolischen Reprogrammierung

### 3.1 Erregung-Kontraktionskopplung und Erregung-Transkriptionskopplung

Muskelfasern weisen charakteristische Eigenschaften auf, die für den jeweiligen Muskelfasertypus spezifisch sind. Je nach Muskelfasertypus unterscheiden sich z.B. MyHC Isoform, mitochondriales Volumen, Myoglobingehalt, Kapillardichte und oxidatives Enzympotenzial. Diese Charakteristiken können als funktionelle Gendomänen verstanden werden, deren molekulare Regulation unabhängig voneinander und in Abhängigkeit von Umwelteinflüssen fasertypusspezifisch erfolgt (Spangenburg und Booth 2003). Einerseits ist es also möglich, dass diese funktionellen Genmodule zwischen den verschiedenen Fasertypen unterschiedlich reguliert werden. Andererseits ist es aber auch möglich, dass die MyHC Expression innerhalb einer einzelnen Faser heterogen ist (Pette und Staron 2000; Talmadge et al. 1996), was zu sogenannten «hybriden» (Baldwin und Haddad 2001) oder «polymorphen» (Caiozzo et al. 2003) Fasern führt.

Man glaubt, dass die auf Nervenimpulsmuster folgende Muskelaktivität diejenigen regulatorischen Faktoren beeinflusst, die den entsprechenden funktionellen Gengruppen gemeinsam sind. Dies führt schliesslich zu konzentrierten Veränderungen im Muskelfaserphänotyp (Spangenburg und Booth 2003). Genauer gesagt führt im Normalfall die Ausschüttung von Acetylcholin an der neuromuskulären Endplatte, die nachfolgende Depolarisation der Muskelzellmembran und die Ca<sup>2+</sup>-Ausschüttung in der Muskelfaser zur Kraftproduktion. Diesen Prozess bezeichnet man als «Erregung-Kontraktionskopplung» («excitation-contraction coupling»). Frequenz und Dauer der neuronalen Stimulation bestimmen sowohl Amplitude und Dauer der Ca<sup>2+</sup>-Wellen als auch – über die cytosolische Ca<sup>2+</sup>-Konzentration – die Kraftproduktion des Muskels. Sowohl Amplitude wie auch Dauer der Ca<sup>2+</sup>-Wellen werden folglich durch die Feuerungsrate der Motoneuronen bestimmt. Man glaubt, dass die Amplitude und die Dauer, über welche die Amplitude aufrechterhalten werden, Signale sind, die von verschiedenen

Ca<sup>2+</sup>-abhängigen Signaltransduktionspfaden erkannt werden. Die entscheidenden Signalfade, welche durch die cytosolischen Ca<sup>2+</sup>-Fluktuationen beeinflusst werden sind a) Ca<sup>2+</sup>/calmodulin(CaM)-abhängige Proteinphosphatase Calcineurin (Cn); b) Ca<sup>2+</sup>/CaM-abhängige Kinasen II und IV (CaMKII und CaMKIV); und c) Ca<sup>2+</sup>-abhängige Proteinkinase C (PKC) (Chin 2005). Diese Ca<sup>2+</sup>-abhängigen Signaltransduktionspfade ermöglichen die enge Kopplung von Muskelregeneration und Transkription von Zielgenen, die sogenannte «Erregung-Transkriptionskopplung» («excitation-transcription coupling») (Chin 2005). Ca<sup>2+</sup>-empfindliche Zielgene, deren Expressionsniveau je nach Fasertypus variiert, sind z.B.: MyHC Isoformen, oxidative Enzyme, Gene zur Regulation der mitochondrialen Biogenese, «nicotinic acetylcholine receptor» (nAChR), «solute carrier family 2, member 4» (SLC2A4) (früher bekannt als «glucose transporter 4» [GLUT4]) und «sarcolemmal reticulum (SR) Ca<sup>2+</sup>-ATPase» (SERCA1). Abgesehen von der transkriptionellen Regulation der Fasertypusmodule können die kontraktile Eigenschaften der Muskelfasern trainingsbedingt jedoch auch durch posttranslationale Modifikationen verändert werden (Canepari et al. 2005).

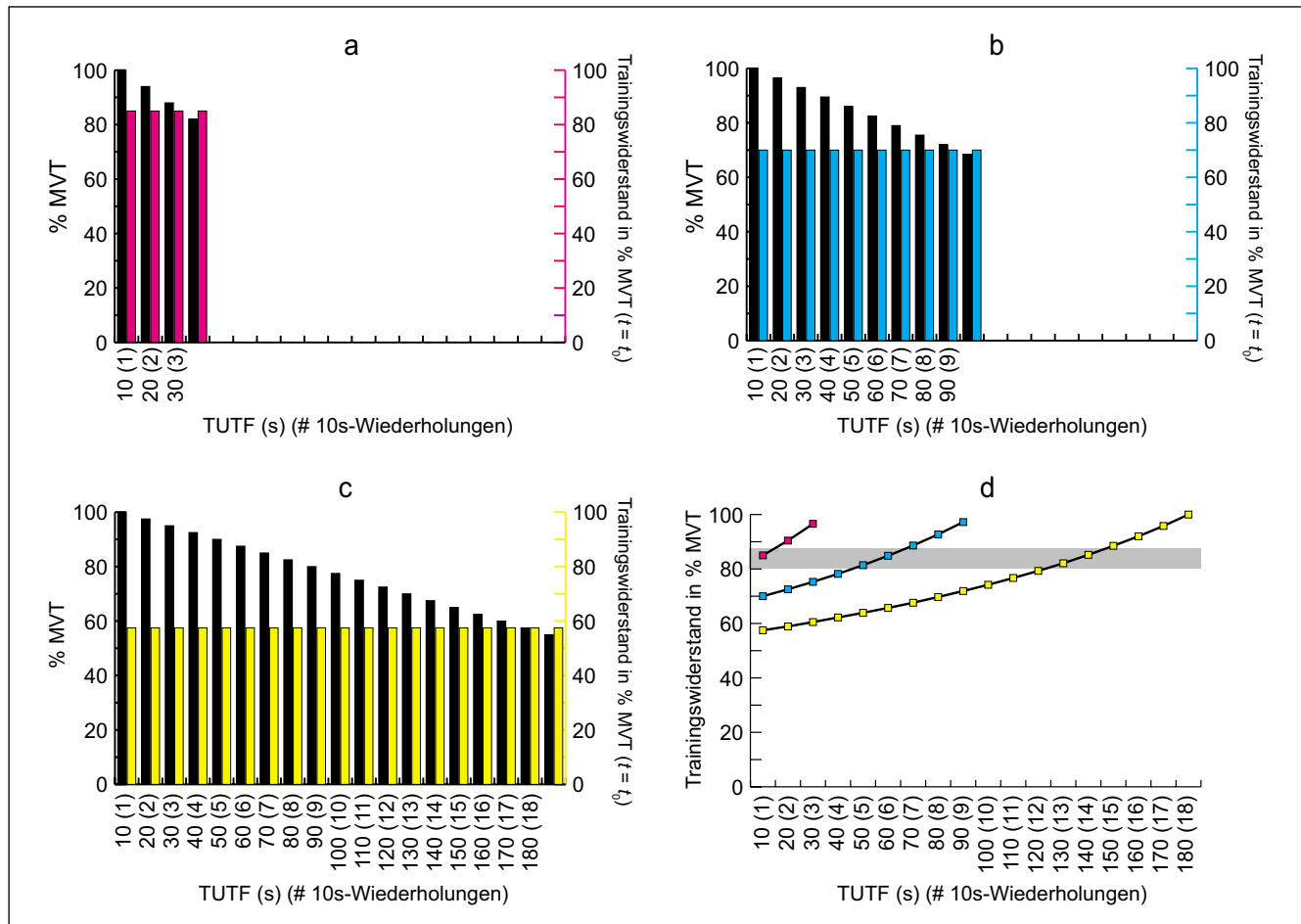
Abgesehen von ihrer Rolle bei der Modulation der Fasertypuseigenschaften besteht für die Phosphatase Cn auch Evidenz dafür, dass sie für die Muskelhypertrophie wichtig ist (Dunn et al. 1999; Michel et al. 2004). Cn dephosphoryliert den Transkriptionsfaktor «nuclear factor of activated T cells» (NFAT). Dies führt zur Translokation von NFAT in den Zellkern, wo er an DNA bindet. Der Cn-NFAT Signalweg wurde aufgrund von Experimenten in Zellkultur mit Ca<sup>2+</sup>-induzierter Skelettmuskelhypertrophie in Verbindung gebracht (Semsarian et al. 1999). Im Tiermodell ist die Datenlage aber weniger klar. Die gängige Auffassung ist, dass die alleinige Hyperaktivierung von Cn nicht ausreicht, um Skelettmuskelhypertrophie zu induzieren und dass andere Signalwege aktiviert sein müssen, wenn Wachstum erfolgen soll (Michel et al. 2004).

### 3.2 Rekrutierungsprinzip für ME: Konsequenzen für das Muskeltraining

Wie vorher beschrieben, werden Amplitude und Frequenz der Ca<sup>2+</sup>-Fluktuationen im Sarkoplasma von Skelettmuskelfasern durch die Feuerungsrate der jeweiligen Motoneuronen bestimmt. Das Ca<sup>2+</sup>-Fluktuationenmuster wird molekular decodiert, was zu Änderungen in der fasertypischen Expression der funktionellen Genmodule führt. Bei Säugetieren konnte für viele Aktivitäten gezeigt werden, dass die Rekrutierung von ME von der Rekrutierungsschwelle der entsprechenden Motoneuronen abhängt und einem festgelegten Muster folgt. Laut diesem «Größenprinzip» («size principle of motor recruitment», «Henneman Rekrutierungsprinzip») wird die Rekrutierung von der zu erbringenden muskulären Kraft diktiert (Denny-Brown und Pennybacker 1938; Henneman et al. 1974, 1965). In der Tat wird die Mehrheit der ME bei Willkürbewegungen in Abhängigkeit ihrer Grösse (genauer der Grösse des Motoneuron-Zellkörpers) in aufsteigender Folge rekrutiert (zuerst die kleinen ME, dann zusätzlich die grossen ME) (Monster und Chan 1977; Tanji und Kato 1973). Typischerweise bestehen kleine ME aus Motoneuron plus Typ 1 Fasern. Die Grösse von ME nimmt parallel zum Fasertypus (Nomenklatur nach MyHC Klassifikationssystem beim Menschen) zu: 1 < 2A < 2X. Wenn also wenig Kraft benötigt wird, sind nur Typ 1 ME aktiv. Nur bei hohen Kräften werden grössere ME zugeschaltet. An dieser Stelle sei nochmals betont, dass die Kräftefordernisse diktiert, welche ME aktiv sind und nicht die Bewegungsgeschwindigkeit per se. Eine «schnelle» oder «explosive» Bewegung ist nämlich nichts anderes als das Resultat einer kraftvollen Bewegung gegen – relativ zum MVC – wenig Widerstand. Es folgt also, dass wenn nur wenig Kraft benötigt wird, nur Typ 1 Fasern kontrahieren. Mit zunehmendem Kraftaufwand kontrahieren zunehmend auch Typ 2 Fasern. Es wurde mehrfach gezeigt, dass die Rekrutierung von ME in kleinen Muskeln bei ca. 50% MVC (De Luca et al. 1996, 1982a, b; Kukulka und Clamann 1981; Milner-Brown et al. 1973) und bei grossen Muskeln bei 70-80% MVC (De Luca et al. 1996, 1982a, b; Erim et al. 1996; Kukulka und Clamann 1981) kom-

plett ist. Kleine und grosse Muskeln nehmen also unterschiedliche Strategien zur Kraftcodierung an. Bei kleinen Muskeln erfolgt die Kraftcodierung über Rekrutierung und Frequenzierung in etwa zu gleichen Teilen. Bei grossen Muskeln hingegen erfolgt die Kraftcodierung hauptsächlich über die Rekrutierung. Das Größenprinzip findet Anwendung: a) wenn Kontraktionen unterschiedlicher Intensität verglichen werden, und b) wenn unterschiedliche Zeitpunkte während submaximaler Kontraktionen, ausgeführt bis zur Erschöpfung, verglichen werden (Adam und De Luca 2003). Bei bestimmten Formen von willkürlichen oder reflexartigen Kontraktionen kann es jedoch sein, dass die Grösse des Motoneurons nicht die alleinige Determinante ist, welche seine Erregungsschwelle bestimmt [siehe Toigo und Boutellier (2006) für eine detaillierte Diskussion]. Solche potenziellen Abweichungen werden aber nicht als «Verletzungen» des Größenprinzips verstanden. Vielmehr werden sie auf distinkte, aufgabenspezifische Subpopulationen von ME zurückgeführt (Burke 2002; Cope und Sokoloff 1999). Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass wenn eine Bewegungsaufgabe in exakt derselben Art und Weise ausgeführt wird, die Rekrutierung der ME nach dem Größenprinzip festgelegt ist. So wurde beim Menschen (M. vastus lateralis) gezeigt, dass bei «submaximalen» Kontraktionen bis zur Erschöpfung die Rekrutierungsschwelle für alle ME monoton abnimmt und mit zunehmender Ermüdung die Rekrutierung zunimmt, ohne dass dabei die Reihenfolge der «Inbetriebnahme» ändert (Adam und De Luca 2003). Dies ist von fundamentaler Bedeutung und einfach zu verstehen: Wenn einzelne Muskelfasern ermüden, nimmt deren Kontraktilität resp. Kraftproduktion ab. Um die Kontraktilität des Gesamtmuskels jedoch konstant halten zu können, wird der Inputstrom («Erregung») auf die Motoneuronen erhöht. Dies führt zur Rekrutierung von grösseren ME, da deren Rekrutierungsschwelle erst bei höherem Inputstrom überschritten wird. Mit jeder ermüdenden Kontraktion nimmt die Rekrutierungsschwelle der aktiven ME ab. Die rekrutierten ME werden dann bei einem tieferen Drehmoment aktiv. So konnte gezeigt werden, dass das maximale, tetanisch generierbare Drehmoment («maximum voluntary torque» [MVT]) linear mit der Abnahme der mittleren Rekrutierungsschwelle für ME während ermüdender Kontraktionen korreliert (Adam und De Luca 2003). Ich weise jedoch darauf hin, dass diese Resultate einen Kausalzusammenhang zwischen Kraftproduktion und Rekrutierung der ME nicht belegen. Trotzdem kann vernünftigerweise angenommen werden, dass der mit Muskermüdung einhergehende Abfall im maximalen tetanischen Drehmoment faktisch einer Zunahme des relativen Kraftaufwands entspricht.

Basierend auf dieser wissenschaftlichen Evidenz habe ich ein theoretisches Modell zur Erklärung des Muskelfasereinsatzes während des Muskeltrainings entwickelt (Abb. 3). Unter der Voraussetzung, dass die Übung bis zum lokalen willkürlichen Muskelversagen ausgeführt wird, führen die drei verschiedenen Spannungshöhen in Abb. 3a-c zu einer ähnlich kompletten Rekrutierung von ME (Abb. 3d). Nun konnten Pilotstudien zur Untersuchung des Dosis-Wirkungszusammenhangs zwischen der Trainingsintensität und der Muskelproteinsyntheserate zeigen, dass wenn dieselbe Menge ATP umgesetzt wird und die Rekrutierung komplett ist, die Muskelproteinsynthese unabhängig von der Höhe des Trainingswiderstands (in % 1RM) gleich stark stimuliert wird (Rennie 2005). So resultierte unter den genannten Voraussetzungen ein Training bei 60%, 75% und 90% des 1RM zu derselben Stimulation der Muskelproteinsynthese. Zudem sollen Trainingswiderstände >65% 1RM bei denselben Voraussetzungen zu keiner weiteren Stimulation der Muskelproteinsynthese führen (Rennie 2005). Die für die drei skizzierten Fälle unterschiedliche Spannungsdauer («time under tension» [TUT]) impliziert jedoch eine andere Dynamik der Rekrutierung von ME. Im ersten Fall (Abb. 3a) dauert die Progression durch die Fasertypen 1→2A→2X kurze Zeit (30 s). Im dritten Fall hingegen (Abb. 3c) dauert die Progression durch die Fasertypen lange (180 s). Im Unterschied zu 3a ist bei 3c der oxidative Metabolismus mehr beansprucht. Dies liegt darin begründet, dass bei geringem anfänglichem Belastungswiderstand in % MVT der Punkt der kompletten Rekrutierung später erreicht wird. Wenn also wie im Beispiel von M. biceps brachii die



**Abbildung 3:** Hypothetisches Modell zur Muskelermüdung, zur Rekrutierung von Motorischen Einheiten (ME), und somit auch zur metabolischen Ausprägung des mechano-biologischen Reizes. In diesem stark vereinfachten Modell wird angenommen, dass ein Satz der Übung «Armbeugen» («Biceps Curl») bis zum lokalen willkürlichen muskulären Versagen durchgeführt wird. Zu betonen ist, dass die involvierten Muskeln dabei bei gleichbleibendem Bewegungsausmass (Range of Motion [ROM]) dem Trainingswiderstand permanent (kein Absetzen, keine Abfälschen, usw.) ausgesetzt sind. Weiter wird angenommen, dass der prozentuale Abfall im maximalen willkürlich generierbaren Drehmoment (MVT) zwischen den einzelnen Wiederholungen mit einem konstanten Prozentsatz erfolgt. Die hypothetischen Prozentsätze betragen im Beispiel für die drei Fälle von unterschiedlichen Trainingswiderständen 6 % (hoher Trainingswiderstand; rote Balken), 3.5 % (mittelhoher Trainingswiderstand; blaue Balken) und 2.5 % (kleiner Trainingswiderstand; gelbe Balken). Die primären Ordinaten in a–c bezeichnen das MVT (im Gelenkwinkel des maximalen MVT). Die Abszissen in a–d bezeichnen die totale Spannungsdauer in Sekunden bis zum Muskelversagen («total time under tension until muscular failure» [TUTF]). Hier wird angenommen, dass eine Wiederholung 10 s dauert (4 s konzentrische Kontraktion, 2 s isometrische Kontraktion, 4 s exzentrische Kontraktion). Die Anzahl absolvierter Wiederholungen bis zum Muskelversagen resultiert dann aus der TUTF geteilt durch den Zeitaufwand pro Wiederholung (10 s). Die sekundären Ordinaten in a–c bezeichnen den Trainingswiderstand, ausgedrückt in % des MVT (im Gelenkwinkel des maximalen MVT) zum Zeitpunkt  $t = t_0$ . Die Ordinate in d bezeichnet den «relativen Trainingswiderstand», ausgedrückt in % des MVT (im Gelenkwinkel des maximalen MVT). Dieser stellt das Verhältnis der sekundären Ordinaten in a–c (farbige Balken) zu den primären Ordinaten in a–c (schwarze Balken) prozentual dar.

Das lokale Muskelversagen tritt ein, wenn das (theoretisch generierbare) MVT (schwarze Balken) kleiner ist als das MVT, welches für die Überwindung des Trainingswiderstandes aufgebracht werden müsste (farbige Balken). Dann nämlich kann der Trainingswiderstand nicht mehr bewegt werden. Wie im Text erklärt, nimmt das MVT (schwarze Balken) während der Muskelermüdung resp. mit zunehmender Spannungsdauer ab. Da jedoch der Trainingswiderstand (in % MVT zum Zeitpunkt  $t = t_0$ ) konstant bleibt, nimmt der «relative Kraftaufwand» (Ordinate in d) mit zunehmender Spannungsdauer zu. Wenn der «relative Kraftaufwand» (Verhältnis der sekundären Ordinaten in a–c [farbige Balken] zu den primären Ordinaten in a–c [schwarze Balken]) zunimmt, nimmt auch die aus den drei Kontraktionsarten (konzentrisch, isometrisch, exzentrisch) durchschnittlich resultierende Rekrutierung zu. Die zeitliche Entwicklung der Rekrutierung folgt demnach der zeitlichen Entwicklung des «relativen Kraftaufwands» resp. der Muskelermüdung. Sofern die Übung also bis zum lokalen Muskelversagen ausgeführt wird, wird die volle Rekrutierung für alle drei Beispiele erreicht, unabhängig vom absoluten Trainingswiderstand. Der Zeitpunkt jedoch, bei dem die volle Rekrutierung erreicht wird, variiert je nach Beispiel. Diese zeitliche Entwicklung hängt von der Höhe des Trainingswiderstands relativ zum MVT zum Zeitpunkt  $t = t_0$  und von der Muskelfasermuskelzusammensetzung der zu trainierenden Muskeln ab. Folglich ist die metabolische Prägung des Trainingsreizes für die drei Beispiele aufgrund des unterschiedlich langen Einsatzes der verschiedenen Muskelfasertypuspopulationen unterschiedlich. Die grau schattierte Fläche entspricht der vorausgesagten Zone (in % des MVT), wo die Rekrutierung für *M. biceps brachii* komplett ist. Ab diesem Zeitpunkt muss die Kraft via Frequenzierung codiert werden. Abbildung angepasst nach Fig. 4 auf Seite 656 in Toigo und Boutellier (2006).

Schwelle für die maximale Rekrutierung bei etwa 80% des MVC's (Kukulka und Clamann 1981) angenommen wird, so ist lediglich bei 3a die Rekrutierung unmittelbar bei Beginn komplett. Bei 3b und 3c wird die volle Rekrutierung erst später erreicht. Zudem dauert es für die verschiedenen Modelle vom Zeitpunkt der vollen Rekrutierung bis zum Abbruch unterschiedlich lange. Daraus folgt, dass das spezifische Muster der Kraftcodierung (Rekrutierung

und Frequenzierung) spezifisch für das jeweilige Beispiel ist. Das unterschiedliche Rekrutierungs-Frequenzierungsmuster sowie die Rekrutierungskinetik haben einen potenziell unterschiedlichen Einfluss auf die vorher beschriebene Erregung-Transkriptionskopplung (Chin 2005).

Zusammenfassend kann somit abgeleitet werden, dass TUT ( $x_9$ , Tab. 1), willkürliches lokales Muskelversagen ( $x_{10}$ , Tab. 1), Anzahl

Sätze ( $x_3$ , Tab. 1), Pause zwischen den Sätzen ( $x_4$ , Tab. 1) und Pause zwischen den Wiederholungen ( $x_8$ , Tab. 1) weitere mechano-biologische Determinanten sind, welche die Erregung-Transkriptionskopplung beeinflussen. Zudem sollten Angaben über die Anzahl Trainingseinheiten pro Tag und/oder Woche ( $x_5$ , Tab. 1) sowie die Dauer der Trainingsintervention ( $x_6$ , Tab. 1) vorliegen, zwecks Abschätzung des Effekts auf die Stimulation der Muskelprotein-synthese.

### 3.3 Molekulare Messführung von Sauerstoff

Es wurde vorgeschlagen, dass beim Training der intramyozelluläre Sauerstoffpartialdruck abfällt und zu «lokaler Hypoxie» führt (Gayeski et al. 1985). Wenn die Sauerstoffsättigung mittels Desaturierung von Myoglobin bestimmt wird, kann gezeigt werden, dass 20 s nach Trainingsbeginn lokale Hypoxie eintritt (Richardson et al. 1995). Des Weiteren konnte auch gezeigt werden, dass sich die Sauerstoffsättigung mit Trainingsbeginn auf einem tieferen Plateau einpendelt (Richardson et al. 2001). Der zelluläre Partialdruck von Sauerstoff kann von den Prolylhydroxylasen PHD1, PHD2 und PHD3 molekular abgelesen werden (Wenger et al. 2005). Die Prolylhydroxylasen können «hypoxia-inducible factor  $\alpha$ » (HIF $\alpha$ ) Untereinheiten kovalent modifizieren. HIF ist ein heterodimerer Transkriptionsfaktor, der unter normoxischen Bedingungen hydroxylierte HIF $\alpha$  Untereinheiten aufweist. Die Hydroxylierung von HIF $\alpha$  bewirkt die Bindung des von Hippel-Lindau (VHL) Tumorsuppressorproteins an HIF $\alpha$ , was zur proteasomalen Degradation von HIF führt. Unter hypoxischen Bedingungen nimmt die PHD-Aktivität ab. Folglich nimmt auch die Hydroxylierung von HIF $\alpha$  ab, was zur Stabilisierung und Akkumulation von HIF führt. Fällt der Partialdruck weiter ab, führt dies zur Rekrutierung von transkriptionellen Cofaktoren. Zusammen mit HIF aktivieren Sie im Zellkern die Transkription von mindestens 70 HIF Effektorgenen (Wenger et al. 2005). HIF Effektorgene regulieren z.B. die Sauerstoffversorgung (z.B. über Angiogenese), Zellmetabolismus, Zellwachstum und Apoptose (Wenger et al. 2005). So konnte kürzlich gezeigt werden, dass die HIF1 $\alpha$  Proteinabundanz aufgrund von Training bei vermindertem Blutfluss im M. vastus lateralis von Menschen zunimmt (Ameln et al. 2005). Umgekehrt konnte keine trainingsinduzierte Veränderung in der HIF $\alpha$  mRNA Abundanz festgestellt werden. Es wurde gefolgert, dass der Mechanismus für die Zunahme von HIF $\alpha$  Protein posttranskriptioneller Natur sein muss. Parallel zur trainingsinduzierten Stabilisierung von HIF Protein konnte seine Translokation in den Nukleus und die nachfolgende Expression von HIF-regulierten Zielgenen nachgewiesen werden. Insbesondere war die «vascular endothelial factor» (VEGF) und Erythropoietin (EPO) mRNA Abundanz nach Training erhöht (Ameln et al. 2005). Für eine Diskussion der Rolle von PPAR's und PGC-1 $\alpha$  siehe Toigo und Boutellier (2006).

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die während Muskeltraining verminderte Sauerstoffversorgung die myozelluläre Sauerstoffhomöostase stört. Die Sauerstoffversorgung des Skelettmuskels während des Trainings hängt von der Höhe der Aktiv- und/oder Passivspannung und von der Trainingsmodalität ab (Vedsted et al. 2006). Die Höhe der Aktiv- und/oder Passivspannung diktiert, in welchem Ausmass der Blutfluss beeinträchtigt wird. Die Trainingsmodalität, z.B. intermittierende vs. konstante Produktion von Muskelspannung, ist ein Mass dafür, wie lange und wieviele Male der Blutfluss reduziert wurde. Bei «exzentrischem Muskeltraining» («Negativtraining») wie z.B. durch «Negativklimmzüge», vollführt der Zielmuskel vorwiegend exzentrische Kontraktionen. Negativklimmzüge werden ausgeführt, indem man mit den Beinen in die Ausgangsposition klettert und die Abwärtsbewegung mittels exzentrisch kontrahierender Zielmuskeln zu bremsen versucht. Während der Abwärtsbewegung ist der Blutfluss stärker beeinträchtigt als während der Aufwärtsbewegung. Je nachdem wie lange die einzelnen exzentrischen Kontraktionen und die dazwischenliegende Aufwärtsbewegungen dauern, kann das potenziell zu unterschiedlichen Adaptationen führen. Spannungshöhe ( $x_1$ , Tab. 1), TUT ( $x_9$ , Tab. 1), Kontraktionsart und deren fraktionelle Verteilung während einer Wiederholung ( $x_7$ ,

Tab. 1), Pause zwischen Wiederholungen ( $x_8$ , Tab. 1) und ROM (hinsichtlich Passivspannung) ( $x_{11}$ , Tab. 1) sind daher relevante mechano-biologische Determinanten der myozellulären Sauerstoffhomöostase. An dieser Stelle sei auch erwähnt, dass die totale TUT nicht unbedingt das Produkt von Anzahl Wiederholungen mal Zeitdauer einer Wiederholung ist. Wenn die Übung bis zum willkürlichen lokalen Muskelversagen durchgeführt wird, dann enthält sie am Schluss eine isometrische Maximalkontraktion, die unterschiedlich lange durchgeführt werden kann. Daher kann TUT bis zum Muskelversagen das Produkt aus Anzahl Wiederholungen mal Dauer einer Wiederholung übertreffen.

## 4. Design und Beschreibung von Trainingsreizen optimieren

Der Skelettmuskel ist ein biologisches Material. Als solches passt er sich an vorhandene oder fehlende mechano-biologische Reize an. Diese Reize führen zu molekularen und zellulären Veränderungen, welche die Längen-, Querschnitts- und Fasertypusadaptation regulieren. Muskeltraining ist demnach nichts anderes als die physiologische Konditionierung von Muskelgewebe. Ob und in welchem Ausmass eine Gewebeadaptation stattfindet, hängt in wesentlichem Masse auch von der Responsmatrix ab (Toigo 2006). Die gezielte Verabreichung von Trainingsreizen zwecks qualitativer und/oder quantitativer Veränderung des Skelettmuskelphänotyps setzt daher voraus, dass eine kausale Kette zwischen Reiz-Reiztransduktion-Adaptation-Effekt etabliert wird. Unglücklicherweise wird bei vielen durchgeführten Studien der applizierte Trainingsreiz nur ungenügend und mit mehrdeutigen Deskriptoren beschrieben, sodass die Ausleuchtung dieser kausalen Kette a priori verunmöglicht wird. Daher existieren auch noch keine spezifischen und effektiven Trainingsempfehlungen zur Prävention oder Behandlung von Sarkopenie oder chronischer metabolischer Krankheiten. In Teil 1 und 2 des Übersichtsartikels habe ich Reizparameter identifiziert, wovon die meisten evidenzial einen quantitativen oder qualitativen Effekt auf den Muskelphänotyp haben. Andere wurden experimentell nicht getestet. Ein Forschungsziel ist, den relativen Beitrag dieser Parameter bei der trainingsinduzierten Skelettmuskeladaptation quantitativ zu verstehen, um schliesslich zielgruppenadäquate Trainingsempfehlungen formulieren zu können. In wissenschaftlichen Studien ist es daher notwendig, den Trainingsreiz so genau wie möglich anhand der postulierten Parameter zu beschreiben. Ob die Rolle und der Einfluss der genannten Parameter quantitativ entschlüsselt werden kann, wird die Zukunft zeigen.

## 5. Praxisrelevanz

Es stellt sich nun die Frage, worauf sich eine Person beim Muskeltraining primär konzentrieren sollte. Ich schlage die folgende hierarchische Abfolge vor:

- 1)  $x_{13}$ , Tab. 1: Das primäre Ziel beim Muskeltraining ist, möglichst viel des externen Widerstands dem zu trainierenden Muskel zukommen zu lassen. Dies steht im Gegensatz zu Sportarten, wo zwecks Kraftdemonstration (physikalische Arbeit) der Widerstand auf möglichst viele Muskeln verteilt werden muss. Je isolierter der Trainingswiderstand aber auf den Zielmuskel einwirkt, desto intensiver ist die muskuläre Belastung. Um dies zu erreichen, ist eine funktionell-anatomische Übungsausführung *conditio sine qua non*.
- 2)  $x_{11}$ , Tab. 1: Wie im Artikel über die Längenadaptation besprochen (Toigo 2006), gehen spezialisierte Bewegungsleistungen zwecks Optimierung der Drehmoment-Winkelrelation mit muskulären Längenadjustierungen via Modulation der Anzahl Sarkomere in Serie einher. Im Gegensatz zum sportartspezifischen Bewegungstraining ist das Muskeltraining unspezifisch. Der Muskel soll so konditioniert werden, dass er möglichst «polysportiv» eingesetzt werden kann. Einen Muskel kann man immer über eine kürzere Länge als theoretisch möglich beanspruchen. Das Verletzungsrisiko ist dabei gering. Wenn Mus-



- keln aber plötzlich im Rahmen einer exzentrischen Kontraktion über das ihnen eigentlich mögliche normale Bewegungsausmass hinaus gedehnt werden, so ist das Verletzungsrisiko für sämtliche Strukturen erheblich erhöht. Um einen protektiven Effekt bezüglich exzentrischer Kontraktionen zu erreichen, soll Muskeltraining über ein möglichst grosses physiologisches Bewegungsausmass erfolgen. Dies bedingt, dass der ROM ausgeschöpft wird und der Trainingswiderstand nicht zulasten des ROM's erhöht wird. Somit kann auch die Beweglichkeit verbessert und danach erhalten werden. Bei regelmässigem Muskeltraining, welches exzentrische Kontraktionen über den vollen physiologischen ROM beinhaltet, ist daher auch anschliessendes passives Dehnen überflüssig.
- 3)  $x_7$ , *Tab. 1*: Die Bewegungsgeschwindigkeit sollte generell langsam sein. Schwungvolle resp. ruckartige Bewegungen sollen vermieden werden. Dies hat zwei Gründe. Einerseits gehen schwungvolle, «explosive» Bewegungen (v.a. während der konzentrischen Kontraktion) mit einer drastischen Erhöhung der Verletzungsgefahr einher. Andererseits ist es so, dass wenn ein Gegenstand (hier der Trainingswiderstand) in der Anfangsphase der Bewegung stark beschleunigt wird, sich dieser nachfolgend gemäss dem 1. Newtonschen Axiom gleichförmig geradlinig weiterbewegen würde, wären da nicht Gravitations- und Reibungskraft (und Muskelkraft). Dies bedeutet automatisch, dass wenn der Trainingswiderstand «Schwung» erhält, sich dieser bis zu einem bestimmten Grade eigendynamisch bewegt. Die Eigendynamik des Trainingswiderstands geht jedoch einher mit einer Reduktion des relativen Kraftaufwands, welcher erforderlich ist, um den Gegenstand zu bewegen. Eine Reduktion des relativen Kraftaufwands bedeutet unter Umständen eine Derekrutierung von ME. Mit einer langsamen Bewegungsausführung wird sichergestellt, dass keine gesundheitsgefährdenden Belastungen auftreten und dass der Muskel über den vollen ROM dem vollen Trainingswiderstand ausgesetzt ist. Schliesslich möchte ich an dieser Stelle auch auf die weitverbreitete Meinung eingehen, dass Muskeltrainingsübungen «schnell» oder «explosiv» ausgeführt werden müssen, wenn man «schneller» resp. «explosiver» werden möchte. Ich habe bereits verschiedene Faktoren erwähnt, die einen Einfluss auf die Bewegungsgeschwindigkeit (unter Belastung) haben können: prozentuale MyHC Isoformenverteilung der involvierten Muskeln, Anzahl Sarkomere in Serie (Muskellänge), Sehnensteifigkeit und neurale Faktoren (z.B. intermuskuläre Koordination, Bewegungslernen). Hinzu kommt noch ein weiterer Faktor: MVC oder MVT. Wenn durch NEUROmuskuläres (neurale Faktoren) oder neuroMUSKULÄRES (physiologischer Muskelquerschnitt) Training MVC resp. MVT erhöht werden, so nimmt die potenzielle maximale Bewegungsgeschwindigkeit automatisch auch zu. Nehmen wir an, dass Sie einen Widerstand  $m$  mit der maximalen Bewegungsgeschwindigkeit  $v_{max}$  bewegen können und dass dieser Widerstand umgerechnet 50% des MVT entspricht. Vervielfachen Sie nun durch Muskeltraining das MVT, so nimmt  $m$  relativ zum neuen MVT ab. Ergo können Sie den Widerstand neu schneller bewegen (Hill 1938, 1964). Die verbreitete Meinung, wonach Muskeltraining a priori «langsam» macht, ist also eine Fehlinterpretation. Was allenfalls «langsam» machen kann, ist die Veränderung der Kraft-Längenrelation wenn über ungewohnte Muskellängen trainiert wird. Dies geht nämlich möglicherweise mit einem vorübergehenden Koordinationsverlust einher.
- Muskeltraining, bei dem der Zielmuskel ausschliesslich oder vorwiegend exzentrische Kontraktionen bis zum lokalen Muskelversagen ausführt (sogenanntes «Negativtraining») stellt bezüglich der Bewegungsgeschwindigkeit einen Spezialfall dar. Hier kann zu Beginn der Übung der Trainingswiderstand sehr langsam abgebremst werden. Am Ende der Übung (zum Zeitpunkt der Muskeler schöpfung) gelangt der Widerstand jedoch beinahe ungebremst in die Ausgangsposition zurück. Folglich ist die Spannungsdauer für eine einzelne exzentrische Kontraktion (eine Wiederholung) zu Beginn der Übung sehr lang ( $\geq 10$  s) und zum Schluss sehr kurz.

- 4)  $x_{10}$ , *Tab. 1*: Die einfachste und reproduzierbarste Variante, um alle willkürlich erreichbaren Muskelfasern während des Muskeltrainings zu erreichen, ist die Ausführung der Bewegung bis zum lokalen Muskelversagen. Nur dann ist die Progression durch das Muskelfaserspektrum komplett.
- 5)  $x_1$  und  $x_9$ , *Tab. 1*: Der Trainingswiderstand und die in Abhängigkeit des Trainingswiderstands und der Fasertypeseigenschaften resultierende maximale Spannungsdauer sollten verhältnismässig gewählt werden. Bei einer 80-jährigen Person, die mit Muskeltraining beginnt, wäre ein Trainingswiderstand, der maximal 30 s Spannungsdauer zulässt, eher nicht verhältnismässig.
- 6)  $x_{12}$ , *Tab. 1*: Die Muskeladaptation erfolgt während der Erholungsphase, nicht während des Trainings. Ob eine Adaptation stattgefunden hat, kann man ausserhalb der Wissenschaften eigentlich nur feststellen, wenn man dieselbe Übung in standardisierter Art und Weise jeweils bis zum Muskelversagen durchführt und das Resultat von Training zu Training vergleicht. Wenn man nun unter diesen Voraussetzungen von Trainingseinheit zu Trainingseinheit entweder die Spannungsdauer oder den Trainingswiderstand (ohne Verringerung des ROM's oder einer Verschlechterung der Bewegungsausführung) erhöhen kann, so ist die Erholungszeit angemessen und das Training effektiv. Die progressive Gestaltung des Muskeltrainings (1. Erhöhung der Spannungsdauer, 2. Erhöhung des Trainingswiderstand, 3. Erhöhung der Spannungsdauer, usw.) ist dabei ein wichtiges Trainingsprinzip.
- 7)  $x_6$ , *Tab. 1*: Während bei wissenschaftlichen Studien der Zeitraum der Trainingsintervention limitiert ist, erstreckt sich beim gesellschaftsrelevanten, gesundheitsorientierten Muskeltraining der Trainingszeitraum auf das ganze Leben. Sobald nämlich das Muskeltraining wieder eingestellt wird, passen sich die Muskeln durch Atrophie an die fehlenden Trainingsreize an. Muskeltraining ist daher keine Option, sondern eine Notwendigkeit.

## 6. Danksagung

Ich danke Professor Urs Boutellier für die Kommentare zum Manuskript.

Korrespondenzadresse:

ETH Zürich, Dr. sc. nat. Marco Toigo, Sportphysiologie, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich, mtoigo@biol.ethz.ch  
Telefon +41 44 635 50 62, Fax +41 44 635 68 63

## 7. Literaturverzeichnis

- Adam A., De Luca C.J. (2003): Recruitment order of motor units in human vastus lateralis muscle is maintained during fatiguing contractions. *J Neurophysiol* 90: 2919–2927.
- Akima H., Takahashi H., Kuno S.Y., Masuda K., Masuda T., Shimojo H., Anno I., Itai Y., Katsuta S. (1999): Early phase adaptations of muscle use and strength to isokinetic training. *Med Sci Sports Exerc* 31: 588–594.
- Allen D.G., Whitehead N.P., Yeung E.W. (2005): Mechanisms of stretch-induced muscle damage in normal and dystrophic muscle: role of ionic changes. *J Physiol (Lond)* 567: 723–735.
- Allen R.E., Sheehan S.M., Taylor R.G., Kendall T.L., Rice G.M. (1995): Hepatocyte growth factor activates quiescent skeletal muscle satellite cells in vitro. *J Cell Physiol* 165: 307–312.
- Ameln H., Gustafsson T., Sundberg C.J., Okamoto K., Jansson E., Poellinger L., Makino Y. (2005): Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. *Faseb J* 19: 1009–1011.
- Armstrong R.B., Warren G.L., Warren J.A. (1991): Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med* 12: 184–207.
- Aronson D., Boppart M.D., Dufresne S.D., Fielding R.A., Goodyear L.J. (1998): Exercise stimulates c-Jun NH2 kinase activity and c-Jun transcriptional activity in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 251: 106–110.

- Baldwin K.M., Haddad F. (2001): Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle. *J Appl Physiol* 90: 345–357.
- Bamman M.M., Shipp J.R., Jiang J., Gower B.A., Hunter G.R., Goodman A., McLafferty C.L., Jr., Urban R.J. (2001): Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E383–E390.
- Baracos V.E. (2001): Management of muscle wasting in cancer-associated cachexia: understanding gained from experimental studies. *Cancer* 92: 1669–1677.
- Bey L., Akunuri N., Zhao P., Hoffman E.P., Hamilton D.G., Hamilton M.T. (2003): Patterns of global gene expression in rat skeletal muscle during unloading and low-intensity ambulatory activity. *Physiol Genomics* 13: 157–167.
- Bischoff R. (1997): Chemotaxis of skeletal muscle satellite cells. *Dev Dyn* 208: 505–515.
- Bodine S.C., Latres E., Baumhueter S., Lai V.K., Nunez L., Clarke B.A., Poueymirou W.T., Panaro F.J., Na E., Dharmarajan K., Pan Z.Q., Valenzuela D.M., DeChiara T.M., Stitt T.N., Yancopoulos G.D., Glass D.J. (2001): Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 294: 1704–1708.
- Booth F.W., Kelso J.R. (1973): Production of rat muscle atrophy by cast fixation. *J Appl Physiol* 34: 404–406.
- Boppart M.D., Aronson D., Gibson L., Roubenoff R., Abad L.W., Bean J., Goodyear L.J., Fielding R.A. (1999): Eccentric exercise markedly increases c-Jun NH2-terminal kinase activity in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 87: 1668–1673.
- Borojerdi B., Ziemann U., Chen R., Butefisch C.M., Cohen L.G. (2001): Mechanisms underlying human motor system plasticity. *Muscle Nerve* 24: 602–613.
- Brooks G.A. (2005): Governor recalled! Now what? *J Physiol (Lond)* 568: 355 (perspective).
- Burke R.E. (2002): Some unresolved issues in motor unit research. *Adv Exp Med Biol* 508: 171–178.
- Caiizzo V.J., Baker M.J., Huang K., Chou H., Wu Y.Z., Baldwin K.M. (2003): Single-fiber myosin heavy chain polymorphism: how many patterns and what proportions? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285: R570–R580.
- Canepari M., Rossi R., Pellegrino M.A., Orrell R.W., Cobbold M., Harridge S., Bottinelli R. (2005): Effects of resistance training on myosin function studied by the in vitro motility assay in young and older men. *J Appl Physiol* 98: 2390–2395.
- Chakravarthy M.V., Abraha T.W., Schwartz R.J., Fiorotto M.L., Booth F.W. (2000): Insulin-like growth factor-I extends in vitro replicative life span of skeletal muscle satellite cells by enhancing G1/S cell cycle progression via the activation of phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling pathway. *J Biol Chem* 275: 35942–35952.
- Charge S.B., Rudnicki M.A. (2004): Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev* 84: 209–238.
- Chin E.R. (2005): Role of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinases in skeletal muscle plasticity. *J Appl Physiol* 99: 414–423.
- Coleman M.E., DeMayo F., Yin K.C., Lee H.M., Geske R., Montgomery C., Schwartz R.J. (1995): Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice. *J Biol Chem* 270: 12109–12116.
- Cope T.C., Sokoloff A.J. (1999): Orderly recruitment among motoneurons supplying different muscles. *J Physiol (Paris)* 93: 81–85.
- Cros N., Tkatchenko A.V., Pisani D.F., Leclerc L., Leger J.J., Marini J.F., Dechesne C.A. (2001): Analysis of altered gene expression in rat soleus muscle atrophied by disuse. *J Cell Biochem* 83: 508–519.
- Darr K.C., Schultz E. (1987): Exercise-induced satellite cell activation in growing and mature skeletal muscle. *J Appl Physiol* 63: 1816–1821.
- Davies C.T., Dooley P., McDonagh M.J., White M.J. (1985): Adaptation of mechanical properties of muscle to high force training in man. *J Physiol (Lond)* 365: 277–284.
- De Luca C.J., Foley P.J., Erim Z. (1996): Motor unit control properties in constant-force isometric contractions. *J Neurophysiol* 76: 1503–1516.
- De Luca C.J., LeFever R.S., McCue M.P., Xenakis A.P. (1982a): Behaviour of human motor units in different muscles during linearly varying contractions. *J Physiol (Lond)* 329: 113–128.
- De Luca C.J., LeFever R.S., McCue M.P., Xenakis A.P. (1982b): Control scheme governing concurrently active human motor units during voluntary contractions. *J Physiol (Lond)* 329: 129–142.
- Denny-Brown D., Pennybacker J.B. (1938): Fibrillation and fasciculation in voluntary muscle. *Brain* 61: 311–334.
- DeVol D.L., Rotwein P., Sadow J.L., Novakofski J., Bechtel P.J. (1990): Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *Am J Physiol* 259: E89–E95.
- Dhawan J., Rando T.A. (2005): Stem cells in postnatal myogenesis: molecular mechanisms of satellite cell quiescence, activation and replenishment. *Trends Cell Biol* 15: 666–673.
- Duchateau J., Hainaut K. (1988): Training effects of sub-maximal electrostimulation in a human muscle. *Med Sci Sports Exerc* 20: 99–104.
- Dunn S.E., Burns J.L., Michel R.N. (1999): Calcineurin is required for skeletal muscle hypertrophy. *J Biol Chem* 274: 21908–21912.
- Dupont Salter A.C., Richmond F.J., Loeb G.E. (2003): Effects of muscle immobilization at different lengths on tetrodotoxin-induced disuse atrophy. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 11: 209–217.
- Erim Z., De Luca C.J., Mineo K., Aoki T. (1996): Rank-ordered regulation of motor units. *Muscle Nerve* 19: 563–573.
- Faulkner J.A., Brooks S.V., Opitck J.A. (1993): Injury to skeletal muscle fibers during contractions: conditions of occurrence and prevention. *Phys Ther* 73: 911–921.
- Ferrell R.E., Conte V., Lawrence E.C., Roth S.M., Hagberg J.M., Hurley B.F. (1999): Frequent sequence variation in the human myostatin (GDF8) gene as a marker for analysis of muscle-related phenotypes. *Genomics* 62: 203–207.
- Fielding R.A., Manfredi T.J., Ding W., Fiatarone M.A., Evans W.J., Cannon J.G. (1993): Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 $\beta$  accumulation in skeletal muscle. *Am J Physiol* 265: R166–R172.
- Gayeski T.E., Connert R.J., Honig C.R. (1985): Oxygen transport in rest-work transition illustrates new functions for myoglobin. *Am J Physiol* 248: H914–H921.
- Gibala M.J., MacDougall J.D., Tarnopolsky M.A., Stauber W.T., Elorriaga A. (1995): Changes in human skeletal muscle ultrastructure and force production after acute resistance exercise. *J Appl Physiol* 78: 702–708.
- Glass D.J. (2005): Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol* 37: 1974–1984.
- Goldspink G. (2005): Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation. *Physiology* 20: 232–238.
- Goldspink G., Scutt A., Loughna P.T., Wells D.J., Jaenicke T., Gerlach G.F. (1992): Gene expression in skeletal muscle in response to stretch and force generation. *Am J Physiol* 262: R356–R363.
- Gomes M.D., Lecker S.H., Jagoe R.T., Navon A., Goldberg A.L. (2001): Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 14440–14445.
- Gordon E.S., Gordish Dressman H.A., Hoffman E.P. (2005): The genetics of muscle atrophy and growth: the impact and implications of polymorphisms in animals and humans. *Int J Biochem Cell Biol* 37: 2064–2074.
- Haddad F., Adams G.R. (2002): Selected contribution: acute cellular and molecular responses to resistance exercise. *J Appl Physiol* 93: 394–403.
- Hameed M., Orrell R.W., Cobbold M., Goldspink G., Harridge S.D. (2003): Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *J Physiol (Lond)* 547: 247–254.
- Hanzlikova V., Mackova E.V., Hnik P. (1975): Satellite cells of the rat soleus muscle in the process of compensatory hypertrophy combined with denervation. *Cell Tissue Res* 160: 411–421.
- Henneman E., Clamann H.P., Gillies J.D., Skinner R.D. (1974): Rank order of motoneurons within a pool: law of combination. *J Neurophysiol* 37: 1338–1349.
- Henneman E., Somjen G., Carpenter D.O. (1965): Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol* 28: 560–580.
- Hill A.V. (1938): The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 126: 136–195.
- Hill A.V. (1964): The effect of load on the heat of shortening of muscle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 159: 297–318.
- Hill M., Goldspink G. (2003): Expression and splicing of the insulin-like growth factor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage. *J Physiol (Lond)* 549: 409–418.
- Hill M., Wernig A., Goldspink G. (2003): Muscle satellite (stem) cell activation following local tissue injury and repair. *J Anat* 203: 89–99.
- Hortobagyi T., Barrier J., Beard D., Braspeninx J., Koens P., Devita P., Dempsey L., Lambert J. (1996): Greater initial adaptations to submaximal muscle lengthening than maximal shortening. *J Appl Physiol* 81: 1677–1682.
- Isfort R.J., Hinkle R.T., Jones M.B., Wang F., Greis K.D., Sun Y., Keough T.W., Anderson N.L., Sheldon R.J. (2000): Proteomic analysis of the atrophying rat soleus muscle following denervation. *Electrophoresis* 21: 2228–2234.

- Isfort R.J., Wang F., Greis K.D., Sun Y., Keough T.W., Bodine S.C., Anderson N.L. (2002a): Proteomic analysis of rat soleus and tibialis anterior muscle following immobilization. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 769: 323–332.
- Isfort R.J., Wang F., Greis K.D., Sun Y., Keough T.W., Farrar R.P., Bodine S.C., Anderson N.L. (2002b): Proteomic analysis of rat soleus muscle undergoing hindlimb suspension-induced atrophy and reweighting hypertrophy. *Proteomics* 2: 543–550.
- Ivey F.M., Roth S.M., Ferrell R.E., Tracy B.L., Lemmer J.T., Hurlbut D.E., Martel G.F., Siegel E.L., Fozard J.L., Jeffrey Metter E., Fleg J.L., Hurley B.F. (2000): Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55: M641–M648.
- Jackman R.W., Kandarian S.C. (2004): The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol* 287: C834–C843.
- Jagoe R.T., Lecker S.H., Gomes M., Goldberg A.L. (2002): Patterns of gene expression in atrophying skeletal muscles: response to food deprivation. *Faseb J* 16: 1697–1712.
- Kadi F., Eriksson A., Holmner S., Butler-Browne G.S., Thornell L.E. (1999a): Cellular adaptation of the trapezius muscle in strength-trained athletes. *Histochem Cell Biol* 111: 189–195.
- Kadi F., Eriksson A., Holmner S., Thornell L.E. (1999b): Effects of anabolic steroids on the muscle cells of strength-trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 31: 1528–1534.
- Kadi F., Schjerling P., Andersen L.L., Charifi N., Madsen J.L., Christensen L.R., Andersen J.L. (2004): The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. *J Physiol (Lond)* 558: 1005–1012.
- Kandarian S.C., Jackman R.W. (2006): Intracellular signaling during skeletal muscle atrophy. *Muscle Nerve* 33: 155–165.
- Kukulka C.G., Clamann H.P. (1981): Comparison of the recruitment and discharge properties of motor units in human brachial biceps and adductor pollicis during isometric contractions. *Brain Res* 219: 45–55.
- Langley B., Thomas M., Bishop A., Sharma M., Gilmour S., Kambadur R. (2002): Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating MyoD expression. *J Biol Chem* 277: 49831–49840.
- Latres E., Amini A.R., Amini A.A., Griffiths J., Martin F.J., Wei Y., Lin H.C., Yancopoulos G.D., Glass D.J. (2005): Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) inversely regulates atrophy-induced genes via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway. *J Biol Chem* 280: 2737–2744.
- Lecker S.H., Jagoe R.T., Gilbert A., Gomes M., Baracos V., Bailey J., Price S.R., Mitch W.E., Goldberg A.L. (2004): Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *Faseb J* 18: 39–51.
- Liepert J., Tegenthoff M., Malin J.P. (1995): Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97: 382–386.
- Long Y.C., Widgren U., Zierath J.R. (2004): Exercise-induced mitogen-activated protein kinase signalling in skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* 63: 227–232.
- MacDougall J.D., Sale D.G., Alway S.E., Sutton J.R. (1984): Muscle fiber number in biceps brachii in bodybuilders and control subjects. *J Appl Physiol* 57: 1399–1403.
- Macefield V.G., Gandevia S.C., Bigland-Ritchie B., Gorman R.B., Burke D. (1993): The firing rates of human motoneurons voluntarily activated in the absence of muscle afferent feedback. *J Physiol (Lond)* 471: 429–443.
- Machida S., Spangenburg E.E., Booth F.W. (2003): Forkhead transcription factor FoxO1 transduces insulin-like growth factor's signal to p27Kip1 in primary skeletal muscle satellite cells. *J Cell Physiol* 196: 523–531.
- McCall G.E., Byrnes W.C., Dickinson A., Pattany P.M., Fleck S.J. (1996): Muscle fiber hypertrophy, hyperplasia, and capillary density in college men after resistance training. *J Appl Physiol* 81: 2004–2012.
- McCroskey S., Thomas M., Maxwell L., Sharma M., Kambadur R. (2003): Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *J Cell Biol* 162: 1135–1147.
- McKinnell I.W., Parise G., Rudnicki M.A. (2005): Muscle stem cells and regenerative myogenesis. *Curr Top Dev Biol* 71: 113–130.
- McNally E.M. (2004): Powerful genes – myostatin regulation of human muscle mass. *N Engl J Med* 350: 2642–2644.
- McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. (1997): Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- $\beta$  superfamily member. *Nature* 387: 83–90.
- McPherron A.C., Lee S.J. (1997): Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 12457–12461.
- Michel R.N., Dunn S.E., Chin E.R. (2004): Calcineurin and skeletal muscle growth. *Proc Nutr Soc* 63: 341–349.
- Milner-Brown H.S., Stein R.B., Lee R.G. (1975): Synchronization of human motor units: possible roles of exercise and supraspinal reflexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38: 245–254.
- Milner-Brown H.S., Stein R.B., Yemm R. (1973): The orderly recruitment of human motor units during voluntary isometric contractions. *J Physiol (Lond)* 230: 359–370.
- Miro O., Pedrol E., Cebrian M., Masanes F., Casademont J., Mallolas J., Grau J.M. (1997): Skeletal muscle studies in patients with HIV-related wasting syndrome. *J Neurol Sci* 150: 153–159.
- Monster A.W., Chan H. (1977): Isometric force production by motor units of extensor digitorum communis muscle in man. *J Neurophysiol* 40: 1432–1443.
- Moss F.P., Leblond C.P. (1971): Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats. *Anat Rec* 170: 421–435.
- Musaro A., McCullagh K., Paul A., Houghton L., Dobrowolny G., Molinaro M., Barton E.R., Sweeney H.L., Rosenthal N. (2001): Localized IGF-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet* 27: 195–200.
- Nader G.A. (2005): Molecular determinants of skeletal muscle mass: getting the «AKT» together. *Int J Biochem Cell Biol* 37: 1985–1996.
- Pette D., Staron R.S. (2000): Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microsc Res Tech* 50: 500–509.
- Ploutz L.L., Tesch P.A., Biro R.L., Dudley G.A. (1994): Effect of resistance training on muscle use during exercise. *J Appl Physiol* 76: 1675–1681.
- Rennie M.J. (2005): Body maintenance and repair: how food and exercise keep the musculoskeletal system in good shape. *Exp Physiol* 90: 427–436.
- Rennie M.J., Wackerhage H., Spangenburg E.E., Booth F.W. (2004): Control of the size of the human muscle mass. *Annu Rev Physiol* 66: 799–828.
- Richardson R.S., Newcomer S.C., Noyszewski E.A. (2001): Skeletal muscle intracellular PO<sub>2</sub> assessed by myoglobin desaturation: response to graded exercise. *J Appl Physiol* 91: 2679–2685.
- Richardson R.S., Noyszewski E.A., Kendrick K.F., Leigh J.S., Wagner P.D. (1995): Myoglobin O<sub>2</sub> desaturation during exercise. Evidence of limited O<sub>2</sub> transport. *J Clin Invest* 96: 1916–1926.
- Roth S.M., Ivey F.M., Martel G.F., Lemmer J.T., Hurlbut D.E., Siegel E.L., Metter E.J., Fleg J.L., Fozard J.L., Kostek M.C., Wernick D.M., Hurley B.F. (2001): Muscle size responses to strength training in young and older men and women. *J Am Geriatr Soc* 49: 1428–1433.
- Sandri M., Sandri A., Gilbert A., Skurk C., Calabria E., Picard A., Walsh K., Schiaffino S., Lecker S.H., Goldberg A.L. (2004): Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 117: 399–412.
- Sartorelli V., Fulco M. (2004): Molecular and cellular determinants of skeletal muscle atrophy and hypertrophy. *Sci STKE* 2004: re11.
- Schiaffino S., Bormioli S.P., Aloisi M. (1976): The fate of newly formed satellite cells during compensatory muscle hypertrophy. *Virchows Arch B Cell Pathol* 21: 113–118.
- Schuelke M., Wagner K.R., Stolz L.E., Hubner C., Riebel T., Komen W., Braun T., Tobin J.F., Lee S.J. (2004): Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 350: 2682–2688.
- Semsarian C., Wu M.J., Ju Y.K., Marciniak T., Yeoh T., Allen D.G., Harvey R.P., Graham R.M. (1999): Skeletal muscle hypertrophy is mediated by a Ca<sup>2+</sup>-dependent calcineurin signalling pathway. *Nature* 400: 576–581.
- Sheehan S.M., Allen R.E. (1999): Skeletal muscle satellite cell proliferation in response to members of the fibroblast growth factor family and hepatocyte growth factor. *J Cell Physiol* 181: 499–506.
- Snow M.H. (1990): Satellite cell response in rat soleus muscle undergoing hypertrophy due to surgical ablation of synergists. *Anat Rec* 227: 437–446.
- Spangenburg E.E., Booth F.W. (2003): Molecular regulation of individual skeletal muscle fibre types. *Acta Physiol Scand* 178: 413–424.
- St-Amand J., Okamura K., Matsumoto K., Shimizu S., Sogawa Y. (2001): Characterization of control and immobilized skeletal muscle: an overview from genetic engineering. *Faseb J* 15: 684–692.
- Stein T., Schluter M., Galante A., Soteropoulos P., Tolia P., Grindeland R., Moran M., Wang T., Polansky M., Wade C. (2002): Energy metabolism pathways in rat muscle under conditions of simulated microgravity. *J Nutr Biochem* 13: 471–478.
- Stevenson E.J., Giresi P.G., Koncarevic A., Kandarian S.C. (2003): Global analysis of gene expression patterns during disuse atrophy in rat skeletal muscle. *J Physiol (Lond)* 551: 33–48.
- Talmadge R.J., Roy R.R., Edgerton V.R. (1996): Distribution of myosin heavy chain isoforms in non-weight-bearing rat soleus muscle fibers. *J Appl Physiol* 81: 2540–2546.

- Tanji J., Kato M. (1973): Recruitment of motor units in voluntary contraction of a finger muscle in man. *Exp Neurol* 40: 759–770.
- Tatsumi R., Anderson J.E., Nevoret C.J., Halevy O., Allen R.E. (1998): HGF/SF is present in normal adult skeletal muscle and is capable of activating satellite cells. *Dev Biol* 194: 114–128.
- Thomason D.B., Booth F.W. (1990): Atrophy of the soleus muscle by hind-limb unweighting. *J Appl Physiol* 68: 1–12.
- Thomis M.A., Huygens W., Heuninckx S., Chagnon M., Maes H.H., Claessens A.L., Vlietinck R., Bouchard C., Beunen G.P. (2004): Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training. *Eur J Appl Physiol* 92: 267–274.
- Toigo M. (2006): Trainingsrelevante Determinanten der molekularen und zellulären Skelettmuskeladaptation, Teil 1: Einleitung und Längenadaptation. *Schweiz Z Sportmed Sporttraum* 54: 101–106.
- Toigo M., Boutellier U. (2006): New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *Eur J Appl Physiol* 97: 643–663.
- Toigo M., Donohoe S., Sperrazzo G., Jarrold B., Wang F., Hinkle R., Dolan E., Isfort R.J., Aeborsold R. (2005): ICAT-MS-MS time course analysis of atrophying mouse skeletal muscle cytosolic subproteome. *Mol BioSyst* 1: 229–241.
- Van Cutsem M., Duchateau J., Hainaut K. (1998): Changes in single motor unit behaviour contribute to the increase in contraction speed after dynamic training in humans. *J Physiol (Lond)* 513: 295–305.
- Vedsted P., Blangsted A.K., Sogaard K., Orizio C., Sjogaard G. (2006): Muscle tissue oxygenation, pressure, electrical, and mechanical responses during dynamic and static voluntary contractions. *Eur J Appl Physiol* 96: 165–177.
- Wadley G.D., Lee-Young R.S., Canny B.J., Wasuntarawat C., Chen Z.P., Hargreaves M., Kemp B.E., McConell G.K. (2006): Effect of exercise intensity and hypoxia on skeletal muscle AMPK signaling and substrate metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290: E694–E702.
- Wagers A.J., Conboy I.M. (2005): Cellular and molecular signatures of muscle regeneration: current concepts and controversies in adult myogenesis. *Cell* 122: 659–667.
- Wenger R.H., Stiehl D.P., Camenisch G. (2005): Integration of oxygen signaling at the consensus HRE. *Sci STKE* 2005: re12.
- Widgren U., Wretman C., Lionikas A., Hedin G., Henriksson J. (2000): Influence of exercise intensity on ERK/MAP kinase signalling in human skeletal muscle. *Pflugers Arch* 441: 317–322.
- Williams P.E., Goldspink G. (1971): Longitudinal growth of striated muscle fibres. *J Cell Sci* 9: 751–767.
- Winder W.W. (2001): Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 91: 1017–1028.
- Wittwer M., Fluck M., Hoppeler H., Muller S., Desplanches D., Billeter R. (2002): Prolonged unloading of rat soleus muscle causes distinct adaptations of the gene profile. *Faseb J* 16: 884–886.
- Yang S.Y., Goldspink G. (2002): Different roles of the IGF-I Ec peptide (MGF) and mature IGF-I in myoblast proliferation and differentiation. *FEBS Lett* 522: 156–160.
- Zhou S. (2000): Chronic neural adaptations to unilateral exercise: mechanisms of cross education. *Exerc Sport Sci Rev* 28: 177–184.