

J. M. Steinacker, L. Wang, W. Lormes, S. Reißnecker, Y. Liu

Strukturanpassungen des Skelettmuskels auf Training

Skeletal muscle plasticity and training

Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin, Abt. Innere Medizin II, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Ulm

Zusammenfassung

Der Skelettmuskel verfügt über große Kapazitäten, sich an Trainingsanforderungen und Stress anzupassen. Starke metabolische, katabol wirkende Belastungen bei hochintensivem Training führen zur Ausprägung eines langsamen Muskeltyps, da langsame Muskelfasern stressresistenter als schnelle Fasern sind.

Die Muskelanpassung erfolgt über verschiedene Mechanismen: Änderung von Proteinisoformen, Faserneubildung oder Faserteilung (Splicing), Hypertrophie von Fasern und Faserabbau. Auf Proteinebene bestimmen die Isoformen der Myosinschwerketten (MHC) wesentlich die kontraktile Eigenschaften einer Faser und charakterisieren den Muskel. Die Neubildung von Muskelfasern erfolgt aus dem Pool von Satellitenzellen, die unter dem Einfluss von myogenen Differenzierungsfaktoren wie Pax7, MyoD und Myf5 differenzieren. Die im Skelettmuskel neu beschriebene Isoform MHC I α wird normalerweise kardial exprimiert und könnte die Satellitenzellaktivierung anzeigen. Muskelhypertrophie und Faserregeneration werden wesentlich über die Hormone Insulin, Thyroxin und Insulin-like Growth-Faktor gesteuert. Mechanisch werden über das externe Zytoskelett und über spezielle Kanalproteine, die "functional adhesion kinases", Signalwege zur Gentranskription induziert. Der Muskel bildet autokrin / parakrin einen eigenen mechanisch induzierten Wachstumsfaktor, den "mechano growth factor" und intensitätsabhängig auch Zytokine wie das Interleukin-6 oder Stressproteine. Der Abbau von nicht benötigten Proteinen und Fasern ist für die Faseranpassung notwendig, wobei der kontrollierte Zelltod (Apoptose) wahrscheinlich eine wichtige Rolle spielt.

Das Bild der molekularen Mechanismen des Muskels auf Belastung, Stress und Training ist zwar komplex, erlaubt in Zukunft aber sicher ein besseres Verständnis der Biologie von Training im Sport und in der Medizin.

Schlüsselwörter: Satellitenzellen, Apoptose, Zytokine, Interleukin-6, mechanischer Wachstumsfaktor, functional adhesion kinases.

1. Einleitung

Die Skelettmuskulatur stellt eines der wichtigsten Systeme dar, die für körperliche Leistung und die Anpassung an körperliches Training verantwortlich sind. Die Muskulatur verfügt über große Kapazitäten, sich auf Stress anzupassen, wobei diese muskulären Anpassungen durch viele Faktoren beeinflusst werden. Durch akute Belastungen und durch

Summary

Skeletal muscles have a great capacity for adaptation to training requirements and stress. Exercises with high metabolic, catabolic effects in high-intensity training lead to predominance of a slow muscle type, since slow muscle fibers are more resistant to stress than rapid fibers.

Muscular adaptation proceeds via various mechanisms. Changes in protein isoforms, new fiber formations or splitting, hypertrophy of fibers and fiber degeneration. At the protein level, the isoforms of the myosin heavy chain (MHC) largely determine the contractile properties of a fiber and characterize the muscle. The new formation of muscle fibers proceeds from the pool of satellite cells, which differentiate under the influence of myogenic differentiation factors Pax7, MyoD and Myf5. The isoform MHC I α which has newly been discovered in skeletal muscle, normally finds cardiac expression and could indicate satellite cell activation. Muscle hypertrophy and fiber regeneration are controlled essentially by the hormones insulin, thyroxin and insulin-like growth factor. Mechanisms are induced via the external cytoskeleton and via special channel proteins, the „functional adhesion kinases“, signal pathways for genetic transcription. The muscle produces autokrin/parakrin its own mechanically-induced growth factor, the „mechano growth factor“ and – dependend on intensity – also cytokines like interleukin-6 or stress proteins. Disintegration of unneeded proteins and fibers is necessary for fiber adaptation, and controlled cell death (apoptosis) probably plays an important role here.

The response of molecular mechanisms of the muscle to exercise, stress and training is complex, but in future will certainly permit improved understanding of the biology of training in sports and medicine.

Key words: satellite cells, apoptosis, cytokines, interleukin-6, mechano growth factor, functional adhesion kinases.

Training entstehen Störungen wie Azidose, ATP-Verarmung, Glykogenmangel, Sauerstoffmangel, Störungen der Ionen-Pumpen, Auftreten von freien Radikalen und von inflammatorischen Zytokinen. Zellintegrität und Muskelfunktion werden durch Schutz- und Kompensationsmechanismen sowie spezielle Stoffwechselanpassungen gewährleistet.

Einer der wichtigen Mechanismen für die muskuläre Anpassung ist die Transformation der Myosin-Schwerketten-

Tabelle 1: Übersicht über die Fasertypen des Skelettmuskels und wichtige Eigenschaften, insbesondere Vorkommen beim Mensch oder beim Nagetier, Kontraktionseigenschaften, Ermüdbarkeit und Stoffwechseleigenschaften. Nach (5,46). (MHC: Myosinschwerketten)

Fasertyp	I	IIA	IID (2X)	IIB
Vorkommen	Mensch / Nagetier	Mensch / Nagetier	Mensch / Nagetier	nur Nagetiere
Vorherrschende MHC-Isoform	I	Ila	Ild (2x)	Ilb
Kontraktionstyp	langsam	schnell	schnell	sehr schnell
Ermüdbarkeit	niedrig	mittel	hoch	sehr hoch
Blutfluss	hoch	hoch	niedrig	niedrig
Stoffwechsel				
ATPase Aktivität	niedrig	mittel	hoch	hoch
Spiegel energiereicher Phosphate	niedrig	mittel	hoch	hoch
Glykolytische Kapazität	niedrig	mittel	hoch	hoch
Oxidative Kapazität	hoch	hoch	mittel	niedrig
Fettstoffwechsel	hoch	mittel	niedrig	niedrig

Isoformen (MHC, myosin heavy chain), welche für muskuläre Strukturen und Funktionen bestimmend sind (46). Bei Ausdauertraining kommt es zur vermehrten Expression von langsamen MHC I. Krafttraining führt zur Zunahme der schnellen oxidativen Isoform MHC Ila (24,30,46).

Unter den Mechanismen der Regulation der muskulären Anpassung an körperliches Training haben sich wichtige Faktoren herausgestellt: Die regulatorische Botschaft der rezeptorabhängigen Hormone wird über ein sekundäres Botensystem an den Zellkern weitergeleitet. Dabei sind besonders die tyrosinkinaseabhängigen Rezeptorsysteme Insulin, Wachstumshormon, und das Insulin-like Growth-Factor-System (IGF-System) wichtig (5). Das IGF-System steuert offensichtlich muskuläre Anpassungsreaktionen wie Hypertrophie oder Regeneration nach mechanischer oder metabolischer Schädigung der Muskulatur (26,34,42).

Viele dieser die Zelldifferenzierung und die Muskelhypertrophie regulierenden Hormone werden bei starker metabolischer Belastung im Rahmen einer katabolen Reaktion herunterreguliert. Seit kurzem ist nun bekannt, dass der Skelettmuskel selbst in der Lage ist, eigene Hormone und Zytokine wie IGF-1 oder Interleukin-6 zu produzieren (35,43). Kräfteinwirkung oder Zelldehnung können über das Zytoskelett dabei direkt die Transkription von Genen beeinflussen (16,53).

Diese Anpassungsvorgänge der Skelettmuskulatur an diverse externe Reize werden als Plastizität der Muskulatur bezeichnet. In dieser Arbeit sollen neue Erkenntnisse zur Regulation dieser Muskelplastizität durch die erwähnten Systeme dargestellt werden.

2. Struktur und Trainingsanpassung

Der Skelettmuskel ist in seiner Grundstruktur streng organisiert in Muskelbündel, Muskelfasern, Myofibrillen und Myofilamente. Die typische "Querstreifung" in der Histologie beruht auf den funktionellen Einheiten (Sarkomere), in denen dünne Filamente aus Aktin, Troponin und Tropomyosin zwischen den Z-Scheiben den Strukturrahmen bilden und die Myosine in den dicken Filamenten die molekularen Motoreinheiten bilden. Trotz dieser Organisation bildet der Skelettmuskel ein extrem heterogenes System hinsichtlich

Struktur und Funktion. Zum einen erlaubt diese Struktur durch Vermehrung bzw. Abbau von Sarkomeren oder Myofibrillen eine Anpassung an die Anforderungen des Muskels im Sinne einer Hypertrophie oder Atrophie, andererseits erlaubt auch der Austausch verschiedener Proteinisoformen mit veränderten Eigenschaften diese funktionelle Anpassung (5,46). Diese verschiedenen Proteinisoformen werden entweder als Produkte verschiedener Gene (Multigenfamilie) oder aus einem Gen durch unterschiedliches Exonspleissen erzeugt (45).

Die Muskelfasern können sich funktionell (Innervation, Kontraktionsgeschwindigkeit und Kraft) und molekular unterscheiden (6), u.a. durch verschiedene Isoformen der schweren Myosinketten (siehe Tab.1 und Abb. 1). Ein Muskel ist dabei aus verschiedenen schnellen oder langsamen Fasern zusammengesetzt, welche in ihrer Summe die Gesamtcharakteristik des Muskels bestimmen. Dies heißt, dass die Muskulatur auf der Ebene eines Muskels oder eines Faserbündels zwar einen vorherrschenden Typ erkennen lässt, histochemisch und funktionell aber heterogen ist (5,46).

Einzelfasern exprimieren verschiedene Myosin-Schwerketten

Die multigene Familie der MHC charakterisiert neben anderen Funktionsproteinen die Funktion der Muskelfaser (Tab.

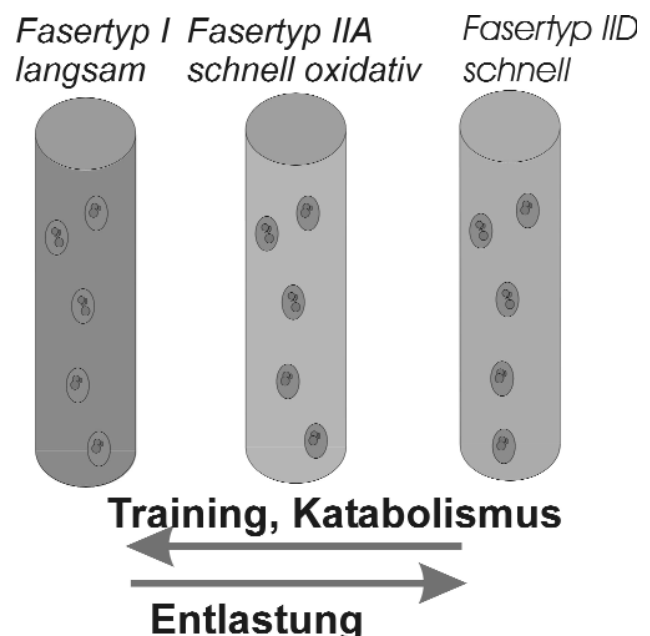


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Einzelmuskelfasertypen beim Menschen (Typ I, Typ Ila und Typ Ild) mit den möglichen Transformationswegen. Jede Belastung, Katabole Stoffwechselzustände oder Stress führen zur Ausprägung eines langsamen Muskelfasertyps (nach links auf dem Schema). Jede Entlastung wie Trainingspause, Ruhigstellung oder Schwerelosigkeit begünstigt die Ausprägung eines schnellen Muskelfasertyps (nach rechts auf dem Schema). Nach (46).

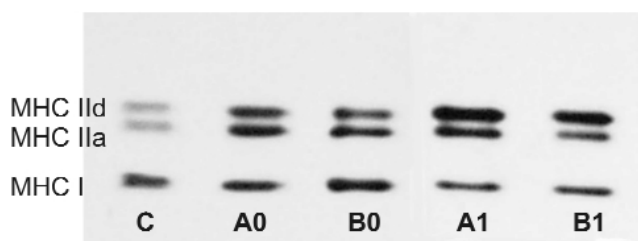


Abbildung 2: Verteilung der Myosinschwermkettenisoformen (MHC) bei einer gesunden, untrainierten Kontrollperson (C) im vastus lateralis sowie im triceps brachii von zwei Probanden vor (A0 und B0) und nach Krafttraining (A1 und B1). Die relative Menge an MHC's kann über Fläche und Intensität der Bande in der Elektrophorese quantifiziert werden und entspricht dem relativen Anteil der Faserflächen eines Muskels (ohne Berücksichtigung von Hybridfasern). Gelelektrophorese mit SDS-Polyacrylamid und Silberfärbung der MHC's nach Pette (45).

1). Derzeit sind 10 MHC's bekannt (45). Bei Nagetieren sind vier MHC-Isoformen im Skelettmuskel vorhanden, nämlich MHC I, IIa, IId/x und IIb (5,44,45). Die schnellsten Fasern beim Nagetier sind Typ IIB-Fasern und enthalten MHCIIb, jeweils etwas langsamer sind Typ IID und IIA, die MHCIIId bzw. MHCIIa enthalten. Die langsamen Fasern Typ I enthalten MHC I, das auch MHCIIb genannt wird.

Etwas verwirrend ist diese Nomenklatur, weil bisher beim Menschen die schnellste Muskelfaser als Typ IIB und das zugehörige MHC als MHCIIb bezeichnet wurde, es ist aber mittlerweile eindeutig geklärt, dass es sich um den Typ IID bzw. MHCIIId des Nagetiers handelt und deshalb sollte diese Bezeichnung verwendet werden (45). In amerikanischen Arbeitsgruppen wird MHCIIId auch als MHCIIx bezeichnet (5). In der letzten Zeit konnte die eigentlich kardiale Isoform MHC I α im Skelettmuskel identifiziert werden, diese Isoform ist aufgrund ihrer Funktionseigenschaften ein Intermediat zwischen MHC I und IIa und wird später diskutiert (Abb.4) (20,30,48).

Durch Mikroschnitte und Einzelfaseranalyse wurde gezeigt, dass sich das Isoformenspektrum z.B. von Myosin nicht streng an die histochemische Klassifikation der Fasertypen nach der ATPase-Reaktion hält, d.h. eine Heterogenität der Myosin-Isoformen auch in den Einzelfasern besteht. Eine Muskelfaser, die mehrere MHC's enthält, wird als Hybrid- oder Übergangsfaser bezeichnet und findet sich überwiegend während Muskelfaserumwandlungen. Eine Einzelfaser, die nach der ATPase Färbung zum Beispiel als 2A klassifiziert wird, kann auch MHC-I und IId enthalten (44,45,59).

Die Anpassung des MHC-Isoformenspektrums an Belastung

Je nach funktioneller Anforderung werden verschiedene MHC-Isoformen eingebaut oder abgebaut, so dass die Zusammensetzung der Faser sich langsam ändert, bis letztendlich eine Veränderung des Fasertyps nachweisbar ist (45). Durch niederfrequente Elektrostimulation kann im Tierexperiment ein schneller Muskel in einen langsamen, ausdauernden und ermüdungsresistenten Muskel transformiert werden (47). Ausdauertraining bewirkt dasselbe (1,22,46).

Kontrovers diskutiert wird die Frage des möglichen langsam-zu-schnell Übergangs, welcher für viele schnellkräftige

Sportarten relevant ist. Krafttraining ist eine der am häufigsten durchgeführten Trainingsformen zur Steigerung der Kraft sowie der Schnelligkeit der Muskulatur. Dabei kommt es zu einer Hypertrophie der Typ IIA Fasern und meistens auch zu einer Abnahme der Typ IID Fasern (18,30,46). Entsprechend führt Kraft- oder Sprinttraining mit maximalen Kontraktionen zu einer Verschiebung des MHC-Isoformenspektrums von MHCIIId zu MHCIIa entsprechend einer schnell-zu-langsam Transformation (1,45). In einer eigenen Studie fanden wir nun, dass ein kombiniertes Krafttraining der Arme mit maximalen Kontraktionen, ballistischen Bewegungen und Dehnungs-Verkürzungszyklen zu einer Verschiebung der MHC-Isoformen von I zu IIa, also zu einer langsam-zu-schnell Transformation führt (siehe auch Abb. 2) (32). MHCIIId wird auch als "Inaktivitäts-Myosin" bezeichnet, weil es in den meisten Studien mit unterschiedlichen Aktivitäten in der Regel abnimmt (1,46). Schnellkraft wurde deshalb bisher überwiegend als genetisch determiniert angesehen. Das praktische Problem von Schnellkrafttraining besteht wohl darin, dass das schnellkeits- und kraftorientierte Training sehr schnell zur Ermüdung, Glykogenmangel, Proteinabbau und verminderter Expression von MHCIIId führt. Dabei wäre ja das eigentliche Ziel von Krafttraining, die Expression von MHCIIId als schnellste und kräftigste "molekulare Motoren" zu fördern (Tab. 1). Als eine mögliche Erklärungsmöglichkeit findet sich im Tierexperiment eine deutliche Abhängigkeit der MHCIIId Expression von der Ernährungssituation bzw. den freien Aminosäuren (58), sodass man die optimale Belastungs- und Pausen- bzw. Ernährungsgestaltung auf molekularer Ebene noch näher abklären müsste.

Die Umwandlung des Muskelfasertyps

Ob es sich in jedem Fall um eine "Transformation" des Fasertyps handelt, ist noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Transformation bedeutet im engen Sinne die biochemische Änderung des Typs der Faser. Es bestehen mehrere Möglichkeiten, wie der Muskelfasertyp modifiziert wird (5,45,46):

- Fasertyptransformation - biochemische Änderung des Typs einer Faser
- Atrophie - Abbau von Proteinen in bestimmten Fasern
- Hypertrophie - Aufbau von Proteinen in bestimmten Fasern
- Fasersplicing - Teilung von bestimmten Fasern
- Apoptose - Programmierter Zelltod von nicht benötigten Fasern
- Neogenese - Neubildung von Fasern aus Vorläuferzellen
- Nekrose - Ungeplanter, kompletter Untergang von Fasern

Seit langem ist bekannt, dass es bei der Immobilisation von Muskeln zu einer Muskelatrophie kommt. Dabei werden aber nicht nur Proteine abgebaut, sondern zum Teil ganze Muskelfasern aufgelöst. Es wird vermutet, dass es sich dabei um einen kontrollierten Zelltod - die sogenannte Apoptose - handelt (9,50). Dies ist experimentell sehr schwer darzustellen, da Muskelfasern sehr lang sind und wenige Zellkerne aufweisen, in denen die Apoptose beginnt, sodass man sehr

große Muskelbezirke untersuchen muss. Vielleicht spielt Apoptose auch eine Rolle beim trainingsbedingten Umbau der Muskulatur (51). Dadurch würde Platz für neue Struktureinheiten entstehen. Im Tiermodell spricht viel dafür, dass Zerreißen der Z-Scheiben wichtige Signale für Fasersplicing oder Faserneogenese sein können (15). Durch Training entstehen Stressproteine (HSP), die antiapoptotisch wirken und die "trainierte" Muskelzelle stabilisieren können (37).

Faserneogenese und Zelldifferenzierung

Die Neogenese von Fasern geht von den Satellitenzellen aus, die nahe an der Basalmembran von ausgewachsenen Muskelfasern sitzen und von der Population der muskelbesiedelnden Stammzellen ausgehen (muscle-derived stem cells, MSC) (55). Eventuell spielt auch eine neu beschriebene Population von pluripotenten muskelbesiedelnden Stammzellen



Abbildung 3: Die wahrscheinliche Rolle der neu im Skelettmuskel beschriebenen (kardialen) Myosinisoform MHC Iα beim Menschen und die möglichen Transformationswege. MHC I^α entspricht dem embryonalen Myosin und repräsentiert wahrscheinlich den von Satellitenzellen neugebildeten Zellpool (siehe Abb.1). Modifiziert nach (20,30,48).

len (muscle derived stem cells, side population; SP) eine ähnliche Rolle (2). Von diesen Zellen stammt wohl der myogene Transkriptionsfaktor Pax7 (paired box transcription factor 7), der die Differenzierung der Satellitenzelle steuert (55). Wie die Differenzierung der Satellitenzelle dann mit den sogenannten myogenen, regulatorischen Faktoren wie MyoD und Myf5 weiter gesteuert wird, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. MyoD könnte die Differenzierung zu langsamen myogenen Vorläuferzellen (myogenic precursor cell, MPC) beeinflussen und Myf5 eher zu schnellen MPC's (38). Myo-

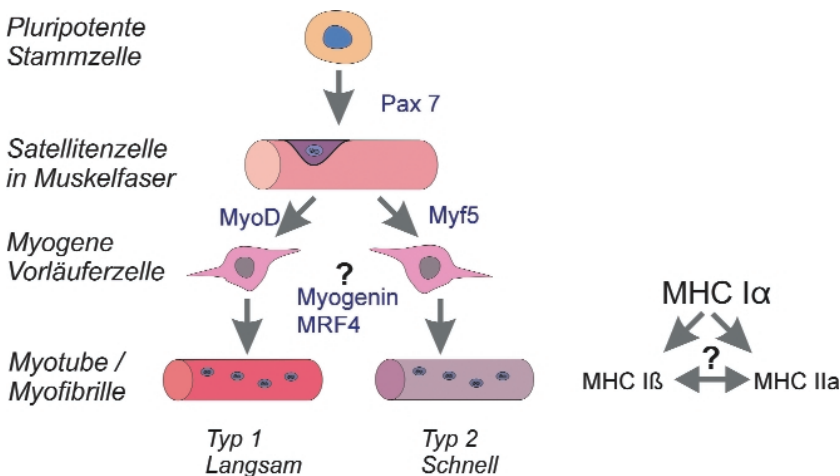


Abbildung 4: Hypothese zur Myoneogenese. Aus dem pluripotenten Stammzellenpool entsteht unter Einfluss des Wachstumsfaktors pax7 die Satellitenzelle. Diese wird unter Wirkung der Wachstumsfaktoren MyoD und Myf5 zu myogenen Vorläuferzellen transformiert, die dann unter Mitwirkung von Myogenin und MRF4 in Myotuben differenzieren. Postuliert wird, dass MyoD die Ausprägung langsamer und Myf5 die Ausprägung schneller Fasern steuert. Modifiziert nach (2,38,55).

genin und MRF4 sind weitere wichtige regulatorische Faktoren, die die Differenzierung der MPC's zu Myotuben steuern (2,55). Es ist noch nicht geklärt, ob eine Differenzierung in schnelle oder langsame Fasern bereits auf der Ebene der MPC's erfolgt oder ob dies erst auf dem Weg von der MPC zur Myotube erfolgt (siehe auch Abb. 3). Mechanische Reize spielen hier eine wichtige Rolle (siehe dazu auch Abschnitt 5 zur Mechanotransduktion) (21).

Wir konnten zum ersten Mal beim Menschen demonstrieren, dass die neulich identifizierte Isoform MHC Iα im menschlichen Skelettmuskel bei körperlichem Training hochreguliert wird (30). Dabei handelt es sich wahrscheinlich um embryonales MHC, das von Satellitenzellen stammt oder im Rahmen einer langsam-zu-schnell Transformation als MHC-Pool dient (20,48,49). Entsprechend könnte man MHC Iα als Intermediär-Myosin bezeichnen (siehe Abb. 3 und 4).

Für die Anpassung der Muskulatur sind nicht nur Differenzierungsvorgänge - wie gerade beschrieben -, sondern ist auch Wachstum notwendig. Die Rolle des IGF-Systems wird deshalb im Folgenden untersucht.

3. Insulin-like Growth-Factor-System

Über Effekte von IGF-1 auf die Muskulatur wurde in zahlreichen Studien berichtet. Es wurde demonstriert, dass IGF-1 einen stimulierenden Effekt auf die Muskelhypertrophie und die Regeneration hat (3,26,39). IGF-1 kann bei der muskulären Anpassung an Stress eine wichtige Rolle spielen (26). IGF-1 kann als Zytokin die im Skelettmuskel befindlichen Stammzellen aktivieren (8) und die Proliferation und Differenzierung von Myoblasten stimulieren (13). In einem transgenen Modell kann IGF-1 die altersbedingte Atrophie der Muskulatur verhindern (39). Damit behält die ältere Muskulatur die Fähigkeit einer proliferativen Antwort auf Muskelschädigung wie die jüngere Muskulatur. So zeigte die Gruppe von *Goldspink* dass altersbedingte atrophische Muskelveränderungen mit einer verminderten Hochregulation von IGF-1 - zusammenhängen (42). Bei Schonung bzw. Ruhigstellung (disuse) fanden *Reardon et al.* allerdings eine Erhöhung der IGF-1-Expression, welche wahrscheinlich durch eine Gegenregulation oder Muskelfasertransformation bedingt ist (52). Bei der Reparatur einer Muskelschädigung scheint IGF-1 ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen, so fanden *Menetrey et al.* in einer histologischen Studie, dass eine Behandlung mit IGF-1 die Heilung bzw. Regeneration von Muskelschäden beschleunigen kann (36). IGF-1 hat Effekte auf die Leistungsfähigkeit, zum Beispiel wurde bei einer Studie gefunden, dass die aerobe Kapazität mit dem IGF-1-Spiegel zusammenhängen würde (19). Außerdem hat IGF-1 wahrscheinlich einen präventiven Effekt auf die Steroid-induzierte Myopathie, dies ist am ehesten auf die hemmende Wir-

kung des IGF-1 auf die Glutaminsynthetase zurückzuführen (27).

In der normalen Funktion wird IGF-1 von der Leber gebildet, wobei Wachstumshormon (GH) über seine Rezeptoren die IGF-Synthese induziert. Die Bildung von IGF-1 in der Leber ist abhängig vom Stoffwechselstatus, u.a. glykogenabhängig (5,62). In katabolen Situationen (Trainingszuständen) bildet sich eine Wachstumshormonresistenz aus (10,14) und auch die exogene Gabe von Wachstumshormon bewirkt dann in der Leber nur eine geringe IGF-1 Bildung (23). Neu entdeckt wurde die Fähigkeit des Skelettmuskels, parakrin / autokrin eine splicing-Variante von IGF-1 zu bilden. Dieses IGF wird "mechano-growth factor" (MGF) genannt, da die

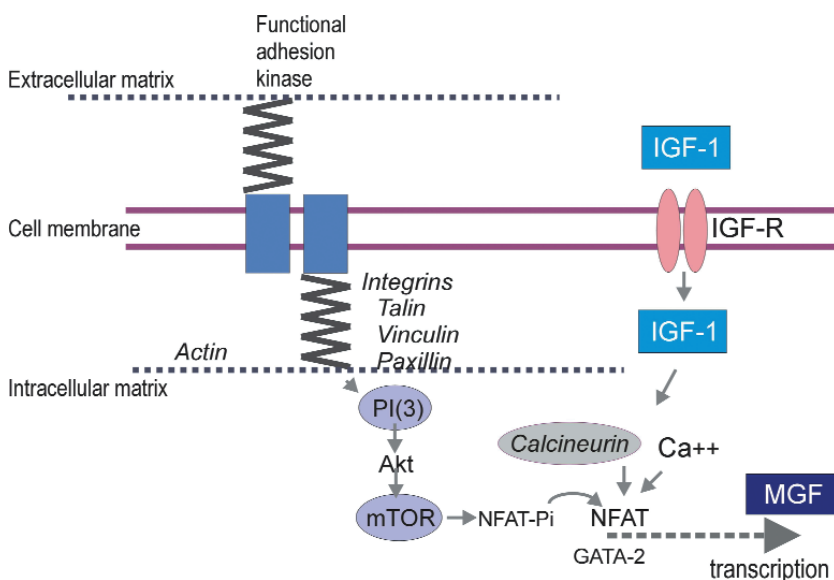


Abbildung 5: Hypothese zur Wirkung von mechanischen Reizen auf die Muskelzelle über "Anheftungsstellen". Diese werden functional adhesion kinase (FAK) genannt, da sie wichtige Signalwege steuern. Die extrazelluläre Matrix ist mit der FAK verbunden, die aus einem transmembranen Proteinkanal und u.a. mit Integrinen an der intrazellulären Matrix verbunden ist. Nach (16). FAK induziert den PI(3)K/Akt/mTOR-Signalweg führt dann zur Aktivierung der NFAT, die die Transkription verschiedener Gene wie auch von MGF induziert (53). Über freies kontraktionsinduziertes Kalzium bzw. Calcineurin kann ebenfalls NFAT aktiviert werden (5). IGF-1 stimuliert diesen Signalweg.

Bildung offenkundig durch mechanische Reize ausgelöst wird (43). MGF dient wohl als lokaler Wachstumsfaktor (42,61) und könnte bei katabolen Situationen mit IGF-1 Mangel eine besondere, lokale Bedeutung haben.

Die von IGF-1 gesteuerten zellulären Funktionen und Gene sind nur teilweise erforscht. Die Stoffwechselbahnen für die Signaltransduktion von IGF-1 für die IGF-1 bedingte Muskelhypertrophie laufen entweder über Calcineurin/NFAT (nuclear factor of activated T cells) oder über die PI(3)K (Phosphoinositol-3-OH Kinase) (4,53).

Diese beiden Stoffwechselsignalwege werden auch durch mechanische Reize aktiviert und durch IGF moduliert. Es gibt also eine Interaktion der wachstumsregulierenden Botensysteme (IGF-System: siehe dieser Abschnitt; somatotrope Hormone: Abschnitt 5) mit mechanisch induzierten Signalmechanismen. Diese Mechanismen werden auch "Mechanotransduktion" genannt und werden im folgenden Abschnitt kurz erläutert.

4. Mechanisch induzierte Signalwege in der Muskelzelle

Mechanische Belastung wirkt über die externe Zellmatrix auf das Zytoskelett der Zelle, die innere Zellmatrix. Dabei haben in den letzten Jahren die Interaktionen zwischen Matrix und endokrinen bzw. genregulatorischen Signalwegen Interesse gefunden. Die Verbindungsstellen zwischen externer und interner Zellmatrix sind die sogenannten "functional adhesions". Dies sind transmembranöse Proteine oder Kanäle, die zu einem Teil aus sogenannten Integrinen zusammengesetzt sind (Abb. 5) (16).

Der mechanische Reiz führt über Phosphorylierung verschiedener Proteinkinasen zur Phosphorylierung der "functional adhesion kinase" (FAK) (54). FAK induziert nun einen wichtigen Signalweg über die PI(3)K Kinase (Die PI(3)K Kinase wird auch insulinabhängig stimuliert oder dient teilweise IGF-1 für die Signaltransduktion) (28,53). Der PI(3)K Kinase/Akt/mTOR-Signalweg führt dann zur Aktivierung der NFAT, die die Transkription verschiedener Gene wie auch von MGF induziert (53). Über freies kontraktionsinduziertes Kalzium bzw. Calcineurin kann ebenfalls NFAT aktiviert werden. IGF-1 stimuliert diesen Signalweg (53).

Was kann über die Bedeutung dieses Systems spekuliert werden? Diese verschiedenen Wege bauen mehrstufig aufeinander auf. Über den direkten mechanischen Reiz und Kalzium-induziert erfolgt eine Sofortreaktion. Über den lokalen Wachstumsfaktor MGF wird dieses Signal in eine länger dauernde Wirkung umgesetzt. Bei guter Energieversorgung wird das Signal weiter verstärkt über IGF-1 und über andere somatotrop wirkende Hormone, die im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

5. Metabolische Hormone und Muskelstruktur

Die energetische Situation und insbesondere die Höhe der ATP- und Kreatinphosphat-Speicher sind wichtige metabolische Signale, die die Zelldifferenzierung steuern. Schnelle Fasern reagieren auf niedrige ATP-Spiegel oder Glykogenverarmung empfindlich (24). Solche Veränderungen finden sich bei hochbelastendem, erschöpfendem Training, sie werden durch Hypercortisolismus und Hypothyreose beim Übertraining verstärkt (29,30). Wie schon weiter oben erwähnt, kann bei Mangelernährung eine Muskelstimulation zwar zu einer Zunahme der mRNA von MHCII α führen, die Proteinsynthese von MHCII α nimmt aber ab (58). Das unterstreicht auf molekularer Ebene die Bedeutung von Ernährung und Erholung im Trainings- und Adaptationsprozess.

Metabolisch wirksame Hormone haben deshalb eine besondere Bedeutung für die Regulation des Genexpressionsmusters der Skelettmuskelzelle. Dazu gehören die Hormone Insulin, IGF und Wachstumshormon, die über tyrosinkinaseabhängige Rezeptorsysteme die Genexpression regulieren (5). Diese Hormone regulieren damit Zelldifferenzierung und Zellwachstum. Bei starker metabolischer Belastung und Erschöpfung der Energiereserven werden Insulin, Wachstumshormon und IGF in einer katabolen Reaktion herunterreguliert (5,11,29). Cortisol als kataboles Hormon wird bei starken metabolischen Belastungen mit Glykogenmangel oder Stress hochreguliert (29) und hemmt über den Steroidrezeptor die Transkription vieler Gene (5), wahrscheinlich auch von schnellen Myosinen. Über den Steroidrezeptor wirken neben Cortisol als weitere Steroidhormone u.a. Testosteron und Thyroxin (5). Testosteron hemmt als Gegenspieler die katabole Wirkung von Cortisol, wohingegen Thyroxin die Expression schneller Myosine stimuliert.

Neben der oben diskutierten autokrinen bzw. parakrinen Synthese von IGF-1 wurde zwischenzeitlich gesichert, dass der Skelettmuskel auch eigene Zytokine wie das Interleukin-6 (IL-6) produziert (40). Bei intensiver Belastung steigt der IL-6 Spiegel auf das mehr als 10-fache des Ruhewertes an und es konnte gezeigt werden, dass dieses IL-6 aus dem Muskel stammt und die Glykogenverarmung mit der Expression von IL-6 koinzidiert (17,25,41,43). Glykogenverarmung führt auch zur Expression von HSP's (siehe ausführliche Übersicht von Liu et al. in diesem Heft) (12,30,31,33), die eventuell auch als Zytokine wirken können. Die genauen Bedeutungen von IL-6 oder HSP's bezüglich ihrer Funktionen als Zytokine sind noch nicht gesichert. Für IL-6 wird diskutiert, ob es als glukostatisches Hormon die Glykogenolyse stimuliert (43), wobei alternativ auch die Stimulierung der Lipolyse als Hauptwirkung postuliert wird (7,57).

Zusammenfassung und Ausblick

Molekularbiologische Methoden erlauben, den Muskel und seine Anpassungen als "plastisches Organ" immer besser zu verstehen. Die dargestellten Regulationswege werden künftig noch besser durch die Einführung der Microarray-Analyse untersucht werden können, welche die Untersuchung der Expression von mehreren hundert Genen pro Chip erlaubt. So konnten Wittwer et al. in einer Studie nach langfristiger Entlastung des M. soleus bei Ratten die Aktivierung von 395 von 1200 Transkripten nachweisen. Im besonderen zeigte sich eine gesteigerte Expression von Genen, welche die Fasertransformation, den Proteinstoffwechsel, die Wachstumsfaktoren und die Erregungsausbreitung regulieren (60). Die Ergebnisse aus solchen Untersuchungen sind extrem komplex und zum jetzigen Zeitpunkt ist ihre Bedeutung im Einzelnen noch nicht zu überblicken. Langfristig ist allerdings zu erwarten, dass sich über die Aufklärung dieser grundlegenden molekularen Mechanismen ein besseres Verständnis für die Wirkung von Training und Stress auf den Muskel ergeben wird (56).

Literatur

- Andersen JL, Klitgaard H, Saltin B: Myosin heavy chain isoforms in single fibres from m. vastus lateralis of sprinters: influence of training. *Acta Physiol Scand* 151 (1994) 135-142.
- Asakura A, Seale P, Girgis-Garbada A, Rudnicki MA: Myogenic specification of side population cells in skeletal muscle. *J Cell Biol* 159 (2002) 123-134.
- Barton-Davis ER, Shoturma DI, Sweeney HL: Contribution of satellite cells to IGF-I induced hypertrophy of skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 167 (1999) 301-305.
- Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, Zlotchenko E, Scrimgeour A, Lawrence JC, Glass DJ, Yancopoulos GD: Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol* 3 (2001) 1014-1019.
- Booth FW, Baldwin KM: Muscle plasticity: energy demand and supply processes. In: Rowell, L. B. and Shepherd, J. T.: *Handbook of Physiology*. Oxford University Press, New York, Oxford, S.1075-1123 (1996).
- Bottinelli R, Canepari M, Reggiani C, Stienen GJM: Myofibrillar ATPase activity during isometric contraction and isomyosin composition in rat single skinned fibers. *J Physiol* 481 (1994) 663-675.
- Coppack SW: Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 60 (2001) 349-356.
- Deasy BM, Qu-Perterson Z, Greenberger JS, Huard J: Mechanisms of muscle stem cell expansion with cytokines. *Stem Cells* 20 (2002) 50-60.
- Dirks A, Leeuwenburgh C: Apoptosis in skeletal muscle with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282 (2002) R519-R527.
- Eliakim A, Brasel JA, Cooper DM: GH response to exercise: assessment of the pituitary refractory period, and relationship with circulating components of the GH-IGF-I axis in adolescent females. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12 (1999) 47-55.
- Eliakim A, Brasel JA, Mohan S, Wong WLT, Cooper DM: Increased physical activity and the growth hormone-IGF-I axis in adolescent males. *Am J Physiol* 275 (1998) R308-R314.
- Febbraio MA, Steensberg A, Walsh R, Koukoulas I, van Hall G, Saltin B, Pedersen BK: Reduced glycogen availability is associated with an elevation in HSP72 in contracting human skeletal muscle. *J Physiol* 538 (1-2-2002) 911-917.
- Florini JR, Ewton DZ, Coolican SA: Growth hormone and insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocr Rev* 17 (1996) 481-517.
- Fry AC, Kraemer WJ, Ramsey LT: Pituitary-adrenal-gonadal responses to high-intensity resistance exercise overtraining. *J Appl Physiol* 85 (1998) 2352-2359.
- Fürst DO: Titin, ein molekularer Gigant regiert im quergestreiften Skelettmuskel. *Dtsch Z Sportmed* 50 (1999) 218-222.
- Gillespie PG, Walker RG: Molecular basis of mechanosensory transduction. *Nature* 413 (2001) 194-202.
- Gleeson M: Interleukins and exercise. *J Physiol (Lond)* 529 (2000) 1.
- Hakkinen K, Newton RU, Gordon SE, McCormick M, Volek JS, Nindl BC, Gotshalk LA, Campbell WW, Evans WJ, Hakkinen A, Humphries BJ, Kraemer WJ: Changes in muscle morphology, electromyographic activity, and force production characteristics during progressive strength training in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 53 (1998) B415-B423.
- Haydar ZR, Blackman MR, Tobin JD, Wright JG, Fleg JL: The relationship between aerobic exercise capacity and circulating IGF-1 levels in healthy men and women. *J Am Geriatr Soc* 48 (2000) 139-145.
- Hämäläinen N, Pette D: Expression of an a-cardiac like myosin heavy chain in diaphragm, chronically stimulated, and denervated fast-twitch muscles of rabbit. *J Muscle Res Cell Motil* 18 (1997) 401-411.
- Holst BD, Wang Y, Jones FS, Edelman GM: A binding site for pax proteins regulates expression of the gene for the neural focal adhesion molecule in the embryonic spinal cord. *Proc Natl Acad Sci* 94 (1997) 1465-1470.
- Jaschinski F, Schuler M, Peuker H, Pette D: Changes in myosin heavy chain mRNA and protein isoforms of rat muscle during forced contractile activity. *Am J Physiol* 274 (1998) C365-C370.
- Jenkins PJ: Growth hormone and exercise. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50 (1999) 683-689.
- Jennische A: Ischemia-induced injury in glycogen-depleted skeletal muscle: Selective vulnerability of FG-fibres. *Acta Physiol Scand* 125 (1985) 727-734.

25. Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, Neufer PD: Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB J* 15 (2001) 2748-2750.
26. Keller HL, St.Pierre SB, Eppihimer LA, Cannon JG: Association of IGF-I and IGF-II with myofiber regeneration in vivo. *Muscle Nerve* 22 (1999) 347-354.
27. Kimura K, Kanda F, Okuda S, Chihara K: Insulin-like growth factor 1 inhibits glucocorticoid-induced glutamine synthetase activity in cultured L6 rat skeletal muscle cells. *Neurosci Lett* 302 (2001) 154-156.
28. Kirwan JP, Jing M: Modulation of insulin signalling in human skeletal muscle in response to exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 30 (2002) 85-90.
29. Lehmann MJ, Lormes W, Opitz-Gress A, Steinacker JM, Netzer N, Foster C, Gastmann U: Training and overtraining: an overview and experimental results in endurance sports. *J Sports Med Phys Fitness* 37 (1997) 7-17.
30. Liu Y, Lormes W, Baur C, Steinacker JM: Effects of high resistance and low intense endurance training on myosin heavy chain isoform expression in highly trained rowers. *Int J Sports Med* (2002) im Druck.
31. Liu Y, Mayr S, Opitz-Gress A, Zeller C, Lormes W, Baur S, Lehmann M, Steinacker JM: Human skeletal muscle HSP70 response to training in highly trained rowers. *J Appl Physiol* 86 (1999) 101-104.
32. Liu Y, Schlumberger A, Wirth K, Schmidtbleicher D, Steinacker JM: Human muscle myosin heavy chain isoform expression in response to strength training. *J Appl Physiol* (2002) in Revision.
33. Liu Y, Steinacker JM: Changes in skeletal muscle heat shock proteins: pathological significance. *Front Biosci* 6:D12-25. (1-1-2001) D12-D25.
34. McKoy G, Ashley W, Mander J, Yang SY, Williams N, Russell B, Goldspink G: Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *J Physiol (Lond)* 516 (15-4-1999) 583-592.
35. McKoy G, Leger ME, Bacou F, Goldspink G: Differential expression of myosin heavy chain mRNA and protein isoforms in four functionally diverse rabbit skeletal muscles during pre- and postnatal development. *Dev Dyn* 211 (1998) 193-203.
36. Menetrey J, Kasemkijwattana C, Day CS, Bosch P, Vogt M, Fu FH, Moreland MS, Huard J: Growth factors improves muscle healing in vivo. *J Bone Joint Surg Br* 82 (2000) 131-137.
37. Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Meriin AB, Sherman MY, Morimoto RI, Massie B: The chaperone function of hsp70 is required for protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 20 (2000) 7146-7159.
38. Muroya S, Nakajima I, Chikuni K: Related expression of MyoD and Myf5 with myosin heavy chain isoform types in bovine adult skeletal muscles. *Zool Sci* 19 (2002) 755-761.
39. Musaro A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, Dobrowolny G, Molinaro M, Barton ER, Sweeney HL, Rosenthal N: Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet* 27 (2001) 195-200.
40. Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK: A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol (Lond)* 513 (15-12-1998) 889-894.
41. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK: Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol (Lond)* 515 (15-2-1999) 287-291.
42. Owino V, Yang SY, Goldspink G: Age-related loss of skeletal muscle function and the inability to express the autocrine form of insulin-like growth factor-1 (MGF) in response to mechanical overload. *FEBS Lett* 505 (2001) 259-263.
43. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Ostrowski K, Schjerling P: Exercise and cytokines with particular focus on muscle derived IL-6. *Exerc Immunol Rev* 7 (2001) 18-31.
44. Pereira Sant'Ana JA, Ennion S, Sargeant AJ, Moorman AF, Goldspink G: Comparison of the molecular, antigenic and ATPase determinants of fast myosin heavy chains in rat and human: a single-fibre study. *Pflugers Arch* 435 (1997) 151-163.
45. Pette D: Das adaptive Potential des Skelettmuskels. *Dtsch Z Sportmed* 50 (1999) 262-271.
46. Pette D, Staron RS: Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. *Int Rev Cytol* 170 (1997) 143-223.
47. Pette D, Vrbova G: Adaptation of mammalian skeletal muscle fibers to chronic electrical stimulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 120 (1992) 116-202.
48. Peuker H, Conjard A, Pette D: a-cardiac-like myosin heavy chain as an intermediate between MHC IIa and MHC Ib in transforming rabbit muscle. *Am J Physiol* 274 (1998) C595-C602.
49. Peuker H, Pette D: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction detects induction of cardiac-like a-myosin heavy chain mRNA in low frequency stimulated rabbit fast-twitch muscle. *FEBS Lett* 367 (1995) 132-136.
50. Podhorska-Okolow M, Sandri M, Zampieri S, Brun B, Rossini K, Carraro U: Apoptosis of myofibres and satellite cells: exercise-induced damage in skeletal muscle of the mouse. *Neuropathol Appl Neurobiol* 24 (1998) 518-531.
51. Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C: The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. *Ann NY Acad Sci* 959 (2002) 93-107.
52. Reardon KA, Davis J, Kapsa RM, Choong P, Byrne E: Myostatin, insulin-like growth factor-1, and leukemia inhibitory factor mRNAs are upregulated in chronic human disuse muscle atrophy. *Muscle Nerve* 24 (2001) 893-899.
53. Rommel C, Bodine SC, Clarke BA, Rossmann R, Nunez L, Stitt TN, Yancopoulos GD, Glass DJ: Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. *Nat Cell Biol* 3 (2001) 1009-1013.
54. Sastry SK und Burridge K: Focal adhesions: a nexus for intracellular signaling and cytoskeletal dynamics. *Exp Cell Res* 261 (2000) 25-36.
55. Seale P, Sabourin LA, Girgis-Garbado A, Mansouri A, Gruss P, Rudnicki MA: Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 102 (2002) 777-786.
56. Steinacker JM, Liu Y, Hanke H: Körperliche Bewegung und periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Dtsch Ärzteblatt* 99 (2002) A3018-A3025.
57. Steinacker JM, Lormes W, Reissnecker S, Liu Y: New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur J Appl Physiol* (2002) im Druck.
58. Svanberg E, Kiri A, Isgaard J, Goldspink G: Semi-starvation alters myofibrillar mRNA concentrations to expedite rapid recovery of muscle protein stores following feeding. *Eur J Clin Invest* 30 (2000) 722-728.
59. Wada M, Hämäläinen N, Pette D: Isoomyosin patterns of single type IIB, IID and IIA fibers from rabbit skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 16 (1996) 237-242.
60. Wittwer M, Flück M, Hoppeler H, Müller S, Desplanches D, Billeter R: Prolonged unloading of rat soleus muscle causes distinct adaptations of the gene profile. *FASEB J* 16 (2002) 884-886.
61. Yang S, Alnaqeeb M, Simpson H, Goldspink G: Cloning and characterization of an IGF-1 isoform expressed in skeletal muscle subjected to stretch. *J Muscle Res Cell Motil* 17 (1996) 487-495.
62. Zhang J, Chrysis D, Underwood LE: Reduction of hepatic insulin-like growth factor I (IGF-I) messenger ribonucleic acid (mRNA) during fasting is associated with diminished splicing of IGF-I pre-mRNA and decreased stability of cytoplasmic IGF-I mRNA. *Endocrinology* 139 (1998) 4523-4530.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. J.M. Steinacker
Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin
Abteilung Innere Medizin II
Steinhövelstr. 9
89070 Ulm
Fax.: 0731-500-21579
Email: juergen.steinacker@medizin.uni-ulm.de