

Dirks AJ¹, Leeuwenburgh C²

Der Einfluss von Alter und Training auf die Apoptose im Skelettmuskel

Skeletal Muscle Apoptosis in Aging and Exercise

¹ Wingate University, School of Pharmacy, Wingate, NC 28174, USA

² Department of Aging and Geriatric Research, Institute on Aging, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

Zusammenfassung

Der Begriff Sarkopenie steht für den im natürlichen Alterungsprozess auftretenden Verlust von Muskelmasse und eine damit verminderte Muskelfunktion. Die für die Pathogenese der Sarkopenie verantwortlichen Mechanismen sind bis heute noch nicht vollständig bekannt. Jedoch gilt die Aktivierung von proteolytischen Signalwegen, die bei oxidativem Stress, Entzündungen, hormonellen Anpassungsreaktionen und dem Verlust von neuronalen Innervationen auftreten, als wahrscheinlich. Zu den kürzlich untersuchten Mechanismen gehört die Initiierung von apoptotischen Signalwegen, die sowohl die rezeptorvermittelten als auch die über Mitochondrien- und/oder das Sarkoplasmatische Reticulum (SR) ablaufenden Wege umfassen. Diese Aktivierung von proteolytischen Prozessen, zu denen auch die Apoptose zählt, dürfte z.T. für die beginnende Muskeldegradation, den Verlust von Muskelfasernuklei und der damit verbundenen lokalen Atrophie sowie für den Zelltod spezifischer Myozyten während des Alterns verantwortlich sein. Körperliches Training erweist sich als eine effektive Maßnahme, Muskelmasse aufzubauen und somit die Funktion zu verbessern und könnte sich daher günstig in der Prävention von Apoptose auswirken. Bis jetzt weiß man relativ wenig über die Auswirkungen von körperlichem Training auf die Apoptose und die daran beteiligten Signalproteine. Die potentielle Rolle der Apoptose für die Aufrechterhaltung der Skelettmuskelfunktion im Alter und während des Trainings ist Gegenstand heutiger Forschung.

Schlagwörter: Alter, Training, Sarkopenie, Apoptose, Skelettmuskel

Summary

Sarcopenia is the loss of muscle mass and function that occurs in the normal course of aging. Mechanisms contributing to the pathogenesis of sarcopenia are not yet clearly defined, but are likely to involve activation of proteolytic pathways, which may be in response to oxidative stress, inflammation, hormonal adaptations, and loss in neurological innervations.

Recently investigated mechanisms include activation of apoptotic signaling pathways, which may include the mitochondrial-mediated, receptor-mediated, and/or sarcoplasmic reticulum-mediated pathways. The activation of proteolytic pathways, including apoptotic processes, may be partly responsible for the initiation of muscle protein degradation, loss of muscle nuclei associated with local atrophy, and death of specific myocytes during aging.

Exercise is an effective intervention to enhance muscle mass and function and may result in favorable adaptations to prevent apoptosis. Little is known about the effects of exercise on apoptosis and proteins involved with its signaling and activation. Current research regarding the potential role of apoptosis in skeletal muscle homeostasis during aging and exercise is discussed.

Key words: Aging, training, sarcopenia, apoptosis, skeletal muscle

Einleitung

Der menschliche Skelettmuskel verliert ab einem Alter von 50 Jahren jährlich ungefähr 1-2 % seiner Masse (46, 68). Diese altersbedingte Atrophie, genannt Sarkopenie, kann maßgebliche Effekte auf das Gesundheitsbefinden und die Lebensqualität des Einzelnen haben und ebenso seine sozioökonomische Umwelt beeinflussen. Sarkopenie betrifft eine immer größer werdende Bevölkerungsgruppe mit einer Zahl von mehr als 40 % der über 80-jährigen und 10-25 % bei den unter 70-jährigen (46, 68). Der Verlust von Muskelmasse und der damit verbundenen Muskelkraft kann eine gesteigerte Häufigkeit von Stürzen und somit Verletzungen wie z.B. Hüftfrakturen zur Folge ha-

ben (68). Ein allgemeiner Schwächezustand kann einen Schweregrad erreichen, der zum Verlust einer unabhängigen Lebensweise führt und die Lebensqualität dadurch enorm beeinflusst. Muskelkraft ist ein Indikator für das Auftreten von körperlichen Behinderungen und die Gesamtsterblichkeit (51, 65). Rantanen et al. (65) fanden heraus, dass Männer im Alter von 45-68 Jahren mit der geringsten Muskelkraft des Unterarms am gefährdesten waren, 25 Jahre später an den erwarteten muskulären Einschränkungen zu leiden. Die Kosten, die pro Jahr für die Behandlung körperlicher Gebrechlichkeit und der Folgen von Sarkopenie aufgewendet werden müssen, werden im Jahr 2030 bei ca.130 Mrd. US\$ liegen (24, 40). Für das Jahr 2000 wurden ca.1,5 % (entspr.18,5 Mrd. US\$) der ge-

samen Gesundheitsausgaben auf Sarkopenie zurückgeführt (32). Auch wenn die Behandlungskosten von Sarkopenie ähnlich hoch sind wie die der Osteoporose, werden dennoch wenig Anstrengungen unternommen, das Bewusstsein der Öffentlichkeit für die Prävention von Sarkopenie zu schärfen (32). Man schätzt, dass in den USA 1,1 Mrd. US\$ der gesamten Gesundheitsausgaben eingespart werden könnten, wenn die Prävalenz von Sarkopenie um 10 % gesenkt würde. Deshalb sind Sarkopenie und Altersschwäche als wichtige Gesundheitsprobleme in der Bevölkerung anzusehen (32).

Die Ursachen für Sarkopenie beruhen einerseits auf der Abnahme einzelner Muskelfasern, andererseits auf der Atrophie der verbleibenden Fasern. Mit 80 Jahren haben bestimmte Muskeltypen ca. 30-40 % Fasern, hauptsächlich Typ II-Fasern, verloren (42). Hypoplasie und Atrophie des alternen Muskels verlaufen größtenteils nach heute noch unbekanntem Mechanismen. Ein Grund für den Muskelfaserverlust besteht möglicherweise in der Aktivierung proteolytischer Signalwege, die aufgrund von oxidativem Stress oder mitochondrialer Dysfunktion erfolgen (14, 27, 41, 42, 46). Die Tatsache, dass im alternen Skelettmuskel im Vergleich zum jungen die Menge an Oxidantien und der Grad an oxidativen Schäden höher sind und die ATP-Produktion verringert ist, lässt darauf schließen, dass vermehrter oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion eine Schlüsselrolle im Alterungsprozess spielen (2, 7, 9, 23-25, 39, 85). Die Zunahme von Sarkopenie-Erkrankungen stellt folglich ein großes, sowohl soziologisch als auch ökonomisches Problem dar. Deshalb ist die Aufklärung dieser Mechanismen für die Entwicklung wirkungsvollerer Therapeutika entscheidend, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen und zugleich die Zeit der Selbstständigkeit zu verlängern sowie die Lebensqualität zu verbessern und die Kosten zu reduzieren.

Mitochondriale Dysfunktion und Oxidativer Stress bei Sarkopenie

Die Bereitstellung von ATP, das für die Zellfunktion u.a. während der oxidativen Phosphorylierung nötig ist, erfolgt zu ca. 90 % in den Mitochondrien. Studien belegen, dass in verschiedenen Geweben mit fortschreitendem Alter sowohl eine Abnahme der mitochondrialen oxidativen Funktion als auch vermehrte Schädigungen der mitochondrialen DNA (mtDNA) auftreten. Reactive Oxygen Species (ROS), wie z.B. das Superoxid-Anion oder Hydrogenperoxid, sollen dabei eine bedeutende Rolle spielen (15, 22, 28, 31, 44, 76, 84, 86). Darüber hinaus ist die mtDNA aufgrund ihrer unmittelbaren Nähe zum Ursprung der ROS, der inneren Membran der Mitochondrien (28, 31, 76, 81, 84), durch Mangel an protektiven Histonen und vergleichsweise weniger Reparaturmechanismen empfindlicher gegenüber oxidativen Schädigungen als die nukleare DNA. Weitere Studien lassen vermuten, dass eine Anhäufung von Modifikationen und Mutationen der mtDNA im Alter die Proteinsynthese stören und enzymatische

Signalwege beeinträchtigen, die für den Elektronentransfer in der Atmungskette und für die ATP-Produktion mit verantwortlich sind (64). Diese Prozesse, insbesondere die verminderte Energiebereitstellung (76, 83, 84), werden mit der verminderten Lebensfähigkeit der Zellen und der vermehrten Zellnekrose bzw. Apoptose in Verbindung gebracht (23, 59, 61, 71). Die Folgen sind eine Dysfunktion der Mitochondrien, eine Beeinträchtigung der Gewebefunktion und nicht zuletzt die Entstehung von Krankheiten (47, 84). Drew et al. haben kürzlich herausgefunden, dass im älteren M. gastrocnemius der ATP-Gehalt und die ATP-Produktionsrate um 50 % vermindert sind (25). Die Ergebnisse stimmen somit mit denen einer in vivo-Studie überein, die mittels Magnetresonanztomographie eine um 50 % niedrigere ATP Produktion im Quadrizeps von älteren Probanden (Durchschnittsalter: 69 Jahre) im Vergleich zu durchschnittlich 39-jährigen zeigen konnte (18). Diese Forschungsergebnisse lassen darauf schließen, dass die mitochondriale Dysfunktion, resultierend aus erhöhtem oxidativem Stress, möglicherweise an der Entstehung von Sarkopenie beteiligt ist (6, 23).

Apoptose bei Sarkopenie

Zu den in letzter Zeit untersuchten Mechanismen, die zum Verlust von Muskelfasern und Atrophie führen, gehört auch der programmierte Zelltod, genannt Apoptose (4, 5, 23, 24, 48, 74). Eine erhöhte Apoptoserate im Alter konnte bereits in etlichen postmitotischen Geweben wie z.B. der Leber bzw. den weißen Blutkörperchen nachgewiesen werden. Apoptose dient dazu, altersbedingte Tumorgenese zu verhindern bzw. die Kontrollfunktion der immunkompetenten Zellen aufrecht zu erhalten und so Autoimmunerkrankungen zu verhindern (87). In epidermalen Zellen wird die altersbedingte Erhöhung der Apoptoserate mit einigen der charakteristischen Anzeichen der Hautalterung, wie z.B. „epidermal thinning“ in Verbindung gebracht (29, 30). Untersuchungen von postmitotischem Gewebe unter pathophysiologischen Bedingungen geben ausreichend Hinweise auf eine Schlüsselrolle der Apoptose für den Zellverlust. Im Skelettmuskel konnte das Auftreten von Apoptose in Fällen von Muskeldystrophie (70), chronischer Herzkrankheit (10), Tumorkachexie, Muskeldenergieverlust (4, 11), Muskelentlastung (2) oder auch bei akutem Training (70) belegt werden. Auch im natürlichen Alterungsprozesses ist die Apoptoserate in postmitotischem Gewebe nachweislich erhöht (4, 5, 23, 24, 33, 45, 48, 56, 78, 79). Man geht davon aus, dass dieser Zellverlust in Zusammenhang mit dem altersbedingtem Funktionsverlust steht. Über die Rolle der Apoptose für den Verlust von Muskelmasse und Funktion während des natürlichen Alterungsprozesses ist verhältnismäßig wenig publiziert (4, 5, 23, 24, 45), und nur ein paar Studien beschäftigen sich speziell mit der Bedeutung der Apoptose in der Sarkopenie für den Muskel als einen wichtigen Mobilitätsfaktor (4, 23, 24).

Übersichten Apoptose im Skelettmuskel

Apoptose ist ein „Selbstmordprogramm“ der Zelle, das genetisch genau fixiert ist und über spezifische Signalwege abläuft. Dabei treten besondere morphologische, biochemische und molekulare Besonderheiten wie DNA-Fragmentie-

Apoptosom erst einmal gebildet, kann sich die Procaspase 9 selbst zur Caspase 9 aktivieren. Anschließend kann Caspase 9 die Caspase 3 spalten, aktivieren und somit den Apoptoseprozess auslösen. Bcl-2 und Bax sind Proteine, welche die

Freisetzung von Cytochrom C aus den Mitochondrien regulieren. Bax fördert als pro-apoptotischer Faktor das Freiwerden von Cytochrom C, während Bcl-2, ein anti-apoptotisch wirksames Protein, dieses hemmt. Das Verhältnis von Bax zu Bcl2 soll für die Cytochrom C-Freisetzung entscheidend sein und dadurch die mitochondrienvermittelte Apoptose aktivieren. Ein weiteres Protein, das hier angreift, nennt man Apoptosis Repressor with Card (ARC; 26). Nach seiner Stimulation kann es vom Cytosol zur Mitochondrienmembran wandern und die Freisetzung von Cytochrom C inhibieren. Schließlich kann der X- linked Inhibitor of Apoptosis (XIAP) an Caspase 9 und 3 binden und somit ihre Aktivität hemmen (43). Die Mitochondrien selbst sind in der Lage, ebenfalls pro-apoptotische Faktoren, wie z.B. den Apoptosis Inducing Factor (AIF), Omi und Endonuklease G, freizusetzen. Letztere löst einen von Caspasen unabhängigen Apoptoseweg aus (12, 20, 21, 37, 88). Etliche andere apoptotische Signalwege benötigen

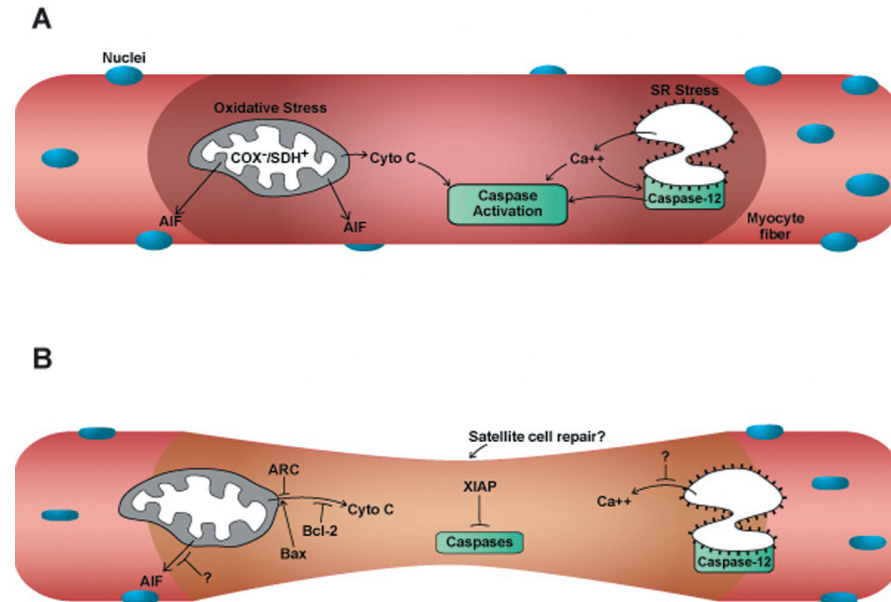


Abbildung 1: Möglicher Abbau von Nuclei und Cytosol einer Muskelfaser, die zum Zelltod eines vollständigen Myozyten führen kann. (A) Oxidativer Stress setzt Cytochrom C und Apoptosis Inducing Factor (AIF) in bestimmten Myozytenregionen frei und aktiviert verschiedene Caspasen bzw. zerstört Nuclei. Ein geringeres Kern-zu-Cytosol-Verhältnis könnte Sarkopenie verursachen. Diese Modulation der Kernzahl soll während der Muskelumstrukturierung als Altersantwort auftreten. Stress im Sarkoplasmatischen Reticulum (SR), hervorgerufen durch intrazelluläres Calcium, Calpain und Caspase7, führt zur Aktivierung von Caspase 12, einer auf der dem Zytosol zugewandten Seite des SR liegenden Caspase. Dieses Szenario könnte im Alter für den substantiellen Verlust der Muskelmasse und vollständiger Muskelfasern grundlegend sein und so die Muskelfunktion beeinträchtigen. (B) SR-Stress und Oxidationsmittel (z.B. H₂O₂) sind Signale, die zelluläre Aktivierung von apoptotischen Signalwegen starten. Adaptive Antwortreaktionen (Translokation von ARC, die Hochregulation von Bcl-2 und XIAP) können alle den Prozess der Sarkopenie verlangsamen. Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Autors

ung, Kernkondensation und die Entstehung von sog. Apoptosekörperchen auf (34, 61, 63).

Diese werden von Makrophagen oder benachbarten Zellen aufgenommen, ohne jedoch einen Entzündungsprozess zu initiieren. Diese Art von Zelltod erlaubt also den Untergang einer einzelnen Zelle ohne das umliegende Gewebe zu beeinträchtigen (34, 35). Die Signalwege der Apoptose können bestimmte Endoproteasen (cysteinabhängige, aspartatspezifische Proteasen) sog. Caspasen aktivieren, welche dann zum endgültigen Eintritt des Zelltodes führen (34, 35). Normalerweise liegen sie in inaktiver Form als Procaspasen im Cytoplasma vor (67). Die Aktivierung erfolgt durch proteolytische Spaltung. Die Einleitung der Apoptose führt zur Aktivierung der sog. Caspasen- Kaskade, in der über „Initiator- Caspasen“ (z.B. Caspase 8, 9 und 12) die „Effektor- Caspasen“ (z.B. Casp3) aktiviert werden, die wiederum durch proteolytische Spaltung bestimmte Enzyme aktivieren, die letztlich den Zelluntergang bedingen (67).

Die Mitochondrien werden als das Hauptzentrum der Apoptoseregulation angesehen. Der mitochondrial vermittelte Signalweg läuft wahrscheinlich über mehrere Wege ab. Einer davon besteht in der Freisetzung von Cytochrom C ins Cytosol, wo es sich dann zusammen mit Apf-1, ATP und Procaspase 9 zum sog. Apoptosom zusammensetzt. Ist das

verschiedene Initiator-Caspasen, um die Kaskade in Gang zu setzen (z.B. Casp 8 und 12). Rezeptorvermittelte Signalwege beginnen z.B. mit der Bindung von TNF-alpha an seinen Rezeptor und bewirken über die Aktivierung von Procaspase 8 den Apoptose-Vorgang in einer Effektorzelle. Procaspase 8 ihrerseits aktiviert Procaspase 3 und infolgedessen die Kaskade (80). Ein weiterer Induktionsweg läuft über Procaspase 12, die wiederum Procaspase 3 aktiviert. Als Auslöser hierfür werden Stress des Endoplasmatischen Reticulums (ER) und Unregelmäßigkeiten des Kalziumhaushalts in Betracht gezogen (24, 38, 66, 73).

Studien zufolge kann man vermuten, dass die Apoptoserate und das -potential im Laufe der Zeit steigen. Verschiedene Apoptosestimuli sollen laut Forschungsergebnissen für die Aktivierung der Apoptosewege entscheidend und für den Verlust an Skelettmuskelfasern (4, 5, 23, 24), der bei Sarkopenie auftritt, verantwortlich sein. Der alternde Skelettmuskel zeichnet sich ebenfalls durch eine gesteigerte Dysfunktion (25) der Mitochondrien und Störungen im Kalziumhaushalt (77) aus – beide sind Stimuli für Apoptose über ihre entsprechenden Signalwege. Mittels Lasermikroskopie konnte in vivo eine Verknüpfung von mitochondrialer Dysfunktion mit atrophierten Bereichen an einzelnen Muskelfasern gezeigt werden (7, 19, 85). Nur in diesen atrophierten Teilen

der Fasern sind in ihrer Funktion beeinträchtigte Mitochondrien nachgewiesen worden (13, 50). Diesen Daten ist zu entnehmen, dass eine mitochondriale Dysfunktion womöglich eine Ursache für die lokale Atrophie ist (13, 50). Ebenso könnte diese Dysfunktion auch in die Aktivierung apoptotischen Zelltods und in den Muskelfaserverlust involviert sein.

Es laufen Untersuchungen, in welchem Ausmaß jeder der verschiedenen Signalwege an Sarkopenie beteiligt ist. Wir fanden kürzlich heraus, dass es einen signifikanten Anstieg im Proteinspiegel der Caspase 3 (24) und eine Korrelation zwischen dem Apoptose-Index und dem Gewicht des M. gastrocnemius bei Ratten von 6 zu 26 Monaten gibt (23, 24). Als Fazit ergibt sich daraus eine tatsächliche Beteiligung von Apoptose an der Entstehung von Sarkopenie. Alway et al. haben gezeigt (4, 5), dass im älteren M. plantaris der Proteingehalt an Bax erhöht und Bcl2 erniedrigt ist. So lässt sich möglicherweise das erhöhte Maß an Apoptose erklären. Ebenso ist Caspase9 im M. plantaris gesteigert. Der alternde Skelettmuskel weist erhöhte Spiegel von AIF und Apaf-1 auf – ein weiteres Indiz für das signifikant gesteigerte Apoptosevorkommen im Alter (24). Da die oben erwähnten Apoptose-Proteine eine Rolle am mitochondrienvermittelten Signalweg spielen, weisen diese Daten darauf hin, dass die Mitochondrien auch im alterungsbedingten Apoptoseprozess eine Rolle spielen. Obwohl einige Studien diese Hypothese unterstützen, dass die Mitochondrien die Apoptose mit initiieren, zeigen andere kontroverse Ergebnisse. Wir konnten zeigen, dass im M. gastrocnemius von alten Ratten die cytosolischen Cytochrom C-Spiegel niedriger sind als bei jungen Ratten und entsprechend der Mitochondriengehalt an ARC erhöht ist, welches die Freisetzung von Cytochrom C mindert (24). Die widersprüchlichen Ergebnisse geben Anlass zur Vermutung, dass die Funktion der mitochondrienvermittelten Apoptose im alternden Skelettmuskel muskelspezifisch ist, da diese Studien an unterschiedlichen Muskeltypen durchgeführt wurden.

In den Myozyten des Skelettmuskels wird der für die maßgebliche Kontraktionsfähigkeit optimale Kalziumspiegel durch das Sarkoplasmatische Reticulum (SR), einer muskelspezifischen Form des ER, gewährleistet. Eine erhöhte Kalziumkonzentration kann über die Aktivierung von Caspase12, die an der dem Cytoplasma zugewandten Seite des SR lokalisiert ist, die Empfindlichkeit gegenüber Apoptose gesteigert werden (52, 53). Die Tatsache, dass der ältere Muskel durch Funktionsstörungen des SR gekennzeichnet ist, erlaubt, die Hypothese aufzustellen, dass Apoptose im alternden Skelettmuskel durch einen SR vermittelten Signalweg über Caspase 12 induziert wird (54, 57). Das Ergebnis einer unserer Studien zeigt einen signifikanten Anstieg des Gehalts an Paorcaspase12, der inaktiven Form des Enzyms, im M. gastrocnemius von 26 Monate alten Fisher-344-Ratten im Vergleich zu einjährigen (24). Interessanterweise berichten Rao et al. (66) von einer erhöhten Caspase12-Expression durch die Aktivierung von ER-Stress. Man schätzt deshalb, dass das Potential für Apoptose infolge von SR-Stress mit fortschreitendem Alter ansteigt. Vermutlich spielen also Mitochondrien und eine SR-Dysfunktion bei der Aktivierung

des Apoptoseprozesses eine Rolle (Abb. 1). Dieses relativ neue Forschungsgebiet erfordert mehr Aufmerksamkeit, um die spezifischen Signalwege der Apoptose, die mit Sarkopenie in Verbindung gebracht werden, aufzuklären. Es erscheint sehr wahrscheinlich, dass manche Signalwege der Apoptose in die Pathologie der Sarkopenie involviert sind.

Einfluss von körperlichem Training

Krafttraining hat sich als eine der effektivsten Maßnahmen in der Prävention von Sarkopenie erwiesen. In etlichen Studien konnte dargelegt werden, dass dieses Training sowohl Muskelmasse als auch Kraft und Gleichgewichtsvermögen bei älteren Personen steigert (8, 49, 55). Die Auswirkungen auf Muskelmasse und Kraft zeigen sich in einer erhöhten Aktivität der motorischen Einheiten, einer verbesserten elektromechanischen Kopplung, einem besseren Kalzium-Haushalt und auch einer gesteigerten Synthese der kontraktilen Proteine. Kürzlich wurde auch gezeigt, dass oxidativer Stress durch Krafttraining vermindert werden kann. Dieser gilt als einer der Faktoren, der zu zellulären Alterungsprozessen und Sarkopenie beiträgt (82). Ein 6-monatiges Krafttraining mit niedriger oder hoher Intensität 3 mal pro Woche verminderte die Lipidperoxidation bei Männern im Alter von 60 bis 83 Jahren (82). Auch wenn oxidativer Stress als ein potenter Stimulus für den Apoptoseprozess gilt, ist jedoch nicht bekannt, ob Krafttraining Apoptose im Skelettmuskel reduziert oder Proteine beeinflusst, die das Apoptosepotential bestimmen.

Besser untersucht sind die Auswirkungen aeroben Trainings auf die Apoptose im Skelettmuskel (17, 58, 60, 70, 71, 74, 75). Aktuelle Daten beschreiben das Vermögen eines akuten Trainingsreizes, die Apoptoserate im Skelettmuskel zu erhöhen (17, 58, 60, 70), während langfristiges Training das Apoptosepotential verringert (74, 75). Anstrengende Akutbelastung, wie z.B. Laufen in einem Laufrad, führt zu einer gesteigerten Anzahl von apoptotischen Nuclei und einer erniedrigten Bcl-2/Bax-Relation (60, 70). Im Gegensatz dazu erhöht ein 8-wöchiges Training das Bcl-2/Bax-Verhältnis und vermindert die Apaf-1-Expression im M. soleus (74, 75). Zudem bewirkt ein chronisches Training die Expression von Heat Shock Protein 70 (Hsp70; 74, 75), das antiapoptotische Wirkung hat (39, 69). Es verhindert die Formation des Apoptosoms und ist ein Antagonist von AIF (16). Das Training bewirkte ebenfalls einen geringeren Verlust der Nuclei-Anzahl, die bei dem Entlastungsmodell "hindlimb suspension" auftritt (2, 3). Zusammengefasst verringert aerobes Training das Apoptosepotential und schützt somit den Skelettmuskel, wohingegen die Auswirkung von Krafttraining auf die Apoptose noch unbekannt ist.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung

Sarkopenie ist ein weit verbreitetes gesundheitliches Problem, das große Bedeutung hat und somit gewisse Aufmerksamkeit rechtfertigt. Die Mechanismen, die zur

Entstehung dieser Erkrankung führen, sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Laufende Untersuchungen aber sehen in der Apoptose einen der Initiierungsfaktoren. Die spezifischen Signalwege der Apoptose und ihr Anteil am Muskelfaserverlust bleiben vorläufig noch unklar. Ausdauertraining ist eine wirkungsvolle Methode, Muskelmasse aufzubauen und/oder die Muskelfunktion zu verbessern. Über die Auswirkung auf Apoptose ist jedoch wenig bekannt. Daher ist es notwendig, die Mechanismen der spezifischen Proteine zu untersuchen, wie sie während des Trainings die Apoptose im Skelettmuskel begünstigen oder mindern. Ein besseres Verständnis über die Aufrechterhaltung des Apoptoseprozesses beim Training und während des Älterwerdens könnte zu wirkungsvolleren Therapeutika in der Prävention von Sarkopenie führen.

Danksagung

Wir danken Louise Perras für die technische Assistenz. Die Forschungsarbeit wurde durch die tatkräftige Unterstützung des National Institute on Aging ermöglicht.

* Aus dem Englischen übersetzt von Larissa Gampert, Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin, Ulm.

Literatur

- Adams V, Jiang H, Yu J, Mobius-Winkler S, Fiehn E, Linke A, Weigl C, Schuler G, Hambrecht R: Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 33 (1999) 959-965.
- Allen DL, Linderman JK, Roy RR, Bigbee AJ, Grindeland RE, Mukku V, Edgerton VR: Apoptosis: a mechanism contributing to remodeling of skeletal muscle in response to hindlimb unweighting. *Am J Physiol* 273 (1997) C579-587.
- Allen DL, Roy RR, Edgerton VR: Myonuclear domains in muscle adaptation and disease. *Muscle Nerve* 22 (1999) 1350-1360.
- Alway SE, Degens H, Krishnamurthy G, Chaudhrai A: Denervation stimulates apoptosis but not Id2 expression in hindlimb muscles of aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58 (2003) 687-697.
- Alway SE, Degens H, Krishnamurthy G, Smith CA: Potential role for Id myogenic repressors in apoptosis and attenuation of hypertrophy in muscles of aged rats. *Am J Physiol* 283 (2002) C66-76.
- Alway SE, Degens H, Lowe DA, Krishnamurthy G: Increased myogenic repressor Id mRNA and protein levels in hindlimb muscles of aged rats. *Am J Physiol* 282 (2002) R411-422.
- Aspnes LE, Lee CM, Weindruch R, Chung SS, Roecker EB, Aiken JM: Caloric restriction reduces fiber loss and mitochondrial abnormalities in aged rat muscle. *FASEB J* 11 (1997) 573-581.
- Bales CW, Ritchie CS: Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr* 22 (2002) 309-323.
- Bejma J, Ji LL: Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 87 (1999) 465-470.
- Belizario JE, Lorite MJ, Tisdale MJ: Cleavage of caspases-1, -3, -6, -8 and -9 substrates by proteases in skeletal muscles from mice undergoing cancer cachexia. *Br J Cancer* 84 (2001) 1135-1140.
- Borisov AB, Carlson BM: Cell death in denervated skeletal muscle is distinct from classical apoptosis. *Anat Rec* 258 (2000) 305-318.
- Bossy-Wetzel E, Green DR: Caspases induce cytochrome c release from mitochondria by activating cytosolic factors. *J Biol Chem* 274 (1999) 17484-17490.
- Bua EA, McKiernan SH, Aiken JM: Calorie restriction limits the generation but not the progression of mitochondrial abnormalities in aging skeletal muscle. *FASEB J* 18 (2004) 582-584.
- Bua EA, McKiernan SH, Wanagat J, McKenzie D, Aiken JM: Mitochondrial abnormalities are more frequent in muscles undergoing sarcopenia. *J Appl Physiol* 92 (2002) 2617-2624.
- Cadenas E, Davies KJ: Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med* 29 (2000) 222-230.
- Cande C, Cohen I, Daugas E, Ravagnan L, Larochette N, Zamzami N, Kroemer G: Apoptosis-inducing factor (AIF): a novel caspase-independent death effector released from mitochondria. *Biochimie* 84 (2002) 215-222.
- Carraro U, Franceschi C: Apoptosis of skeletal and cardiac muscles and physical exercise. *Aging (Milano)* 9 (1997) 19-34.
- Conley KE, Jubrias SA, Esselman PC: Oxidative capacity and ageing in human muscle. *J Physiol* 526 (2000) 203-210.
- Cortopassi GA, Wong A: Mitochondria in organismal aging and degeneration. *Biochim Biophys Acta* 1410 (1999) 183-193.
- Daugas E, Nochy D, Ravagnan L, Loeffler M, Susin SA, Zamzami N, Kroemer G: Apoptosis-inducing factor (AIF): a ubiquitous mitochondrial oxidoreductase involved in apoptosis. *FEBS Lett* 476 (2000) 118-123.
- Daugas E, Susin SA, Zamzami N, Ferri KF, Irinopoulou T, Larochette N, Prevost MC, Leber B, Andrews D, Penninger J, Kroemer G: Mitochondrio-nuclear translocation of AIF in apoptosis and necrosis. *FASEB J* 14 (2000) 729-739.
- de Grey AD: The reductive hotspot hypothesis: an update. *Arch Biochem Biophys* 373 (2000) 295-301.
- Dirks A, Leeuwenburgh C: Apoptosis in skeletal muscle with aging. *Am J Physiol* 282 (2002) R519-527.
- Dirks AJ, Leeuwenburgh C: Aging and lifelong calorie restriction result in adaptations of skeletal muscle apoptosis repressor, apoptosis-inducing factor, X-linked inhibitor of apoptosis, caspase-3, and caspase-12. *Free Radic Biol Med* 36 (2004) 27-39.
- Drew B, Phaneuf S, Dirks A, Selman C, Gredilla R, Lezza A, Barja G, Leeuwenburgh C: Effects of aging and caloric restriction on mitochondrial energy production in gastrocnemius muscle and heart. *Am J Physiol* 284 (2003) R474-480.
- Ekhterae D, Lin Z, Lundberg MS, Crow MT, Brosius FC, 3rd, Nunez G: ARC inhibits cytochrome c release from mitochondria and protects against hypoxia-induced apoptosis in heart-derived H9c2 cells. *Circ Res* 85 (1999) e70-77.
- Faulkner JA, Brooks SV, Zerba E: Muscle atrophy and weakness with aging: contraction-induced injury as an underlying mechanism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50 Spec (1995) 124-129.
- Gadaleta MN, Cormio A, Pesce V, Lezza AM, Cantatore P: Aging and mitochondria. *Biochimie* 80 (1998) 863-870.
- Gilhar A, Ullmann Y, Karry R, Shalaginov R, Assy B, Serafimovich S, Kalish RS: Aging of human epidermis: the role of apoptosis, Fas and telomerase. *Br J Dermatol* 150 (2004) 56-63.
- Gilhar A, Ullmann Y, Karry R, Shalaginov R, Assy B, Serafimovich S, Kalish RS: Aging of Human Epidermis: Reversal of Aging Changes Correlates With Reversal of Keratinocyte Fas Expression and Apoptosis. *J Gerontol A* 59 (2004) B411-B415.
- Gredilla R, Sanz A, Lopez-Torres M, Barja G: Caloric restriction decreases mitochondrial free radical generation at complex I and lowers oxidative damage to mitochondrial DNA in the rat heart. *FASEB J* 15 (2001) 1589-1591.
- Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R: Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 159 (2004) 413-421.
- Kajstura J, Cheng W, Sarangarajan R, Li P, Li B, Nitahara JA, Chapnick S, Reiss K, Olivetti G, Anversa P: Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. *Am J Physiol* 271 (1996) H1215-1228.
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26 (1972) 239-257.
- Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR, Newmeyer DD: The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 275 (1997) 1132-1136.
- Kobayashi Y, Kume A, Li M, Doyu M, Hata M, Ohtsuka K, Sobue G: Chaperones Hsp70 and Hsp40 suppress aggregate formation and apoptosis in cultured neuronal cells expressing truncated androgen receptor protein with expanded polyglutamine tract. *J Biol Chem* 275 (2000) 8772-8778.
- Kroemer G: B709 mitochondrial control of cell death. *Scientific World Journal* 1 (2000) 48.
- Larner SF, Hayes RL, McKinsey DM, Pike BR, Wang KK: Increased expression and processing of caspase-12 after traumatic brain injury in rats. *J Neurochem* 88 (2004) 78-90.

39. Lee CM, Aspnes LE, Chung SS, Weindruch R, Aiken JM: Influences of caloric restriction on age-associated skeletal muscle fiber characteristics and mitochondrial changes in rats and mice. *Ann N Y Acad Sci* 854 (1998) 182-191.
40. Leeuwenburgh C: Role of apoptosis in sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58 (2003) B999-1001.
41. Leeuwenburgh C, Wagner P, Holloszy JO, Sohal RS, Heinecke JW: Caloric restriction attenuates dityrosine cross-linking of cardiac and skeletal muscle proteins in aging mice. *Arch Biochem Biophys* 346 (1997) 74-80.
42. Lexell J: Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50 Spec (1995) B11-16.
43. Liston P, Young SS, Mackenzie AE, Korneluk RG: Life and death decisions: the role of the IAPs in modulating programmed cell death. *Apoptosis* 2 (1997) 423-441.
44. Lopez-Torres M, Gredilla R, Sanz A, Barja G: Influence of aging and long-term caloric restriction on oxygen radical generation and oxidative DNA damage in rat liver mitochondria. *Free Radic Biol Med* 32 (2002) 882-889.
45. Maglara A, Jackson MJ, McArdle A: Programmed cell death in skeletal muscle. *Biochem Soc Trans* 26 (1998) S259.
46. Marcell TJ: Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58 (2003) M911-916.
47. Mazat JP, Letellier T, Bedes F, Malgat M, Korzeniewski B, Jouaville LS, Morkuniene R: Metabolic control analysis and threshold effect in oxidative phosphorylation: implications for mitochondrial pathologies. *Mol Cell Biochem* 174 (1997) 143-148.
48. McArdle A, Maglara A, Appleton P, Watson AJ, Grierson I, Jackson MJ: Apoptosis in multinucleated skeletal muscle myotubes. *Lab Invest* 79 (1999) 1069-1076.
49. McCartney N, Hicks AL, Martin J, Webber CE: A longitudinal trial of weight training in the elderly: continued improvements in year 2. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51 (1996) B425-433.
50. McKiernan S, Bua E, McGorray J, Aiken J: Early-onset calorie restriction conserves fiber number in aging rat skeletal muscle. *FASEB J* 18 (2004) 580-581.
51. Metter EJ, Talbot LA, Schrager M, Conwit R: Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57 (2002) B359-365.
52. Nakagawa T, Yuan J: Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J Cell Biol* 150 (2000) 887-894.
53. Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, Yuan J: Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature* 403 (2000) 98-103.
54. Narayanan N, Jones DL, Xu A, Yu JC: Effects of aging on sarcoplasmic reticulum function and contraction duration in skeletal muscles of the rat. *Am J Physiol* 271 (1996) C1032-1040.
55. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, Greenberg RA, Evans WJ: Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *Jama* 272 (1994) 1909-1914.
56. Nitahara JA, Cheng W, Liu Y, Li B, Leri A, Li P, Mogul D, Gambert SR, Kajstura J, Anversa P: Intracellular calcium, DNase activity and myocyte apoptosis in aging Fischer 344 rats. *J Mol Cell Cardiol* 30 (1998) 519-535.
57. Payne AM, Dodd SL, Leeuwenburgh C: Life-long caloric restriction in Fischer 344 rats attenuates age-related loss in skeletal muscle-specific force and reduces extracellular space. *J Appl Physiol* 95 (2003) 2554-2562.
58. Phaneuf S, Leeuwenburgh C: Apoptosis and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 33 (2001) 393-396.
59. Phaneuf S, Leeuwenburgh C: Cytochrome c release from mitochondria in the aging heart: a possible mechanism for apoptosis with age. *Am J Physiol* 282 (2002) R423-430.
60. 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.
61. Pollack M, Leeuwenburgh C: Apoptosis and aging: role of the mitochondria. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56 (2001) B475-482.
62. Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C: The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. *Ann N Y Acad Sci* 959 (2002) 93-107.
63. Ramakrishna R, Edwards JS, McCulloch A, Palsson BO: Flux-balance analysis of mitochondrial energy metabolism: consequences of systemic stoichiometric constraints. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280 (2001) R695-704.
64. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, White L: Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *Jama* 281 (1999) 558-560.
65. Rao RV, Hermel E, Castro-Obregon S, del Rio G, Ellerby LM, Ellerby HM, Bresden DE: Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. Mechanism of caspase activation. *J Biol Chem* 276 (2001) 33869-33874.
66. Renatus M, Stennicke HR, Scott FL, Liddington RC, Salvesen GS: Dimer formation drives the activation of the cell death protease caspase 9. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (2001) 14250-14255.
67. Roubenoff R: Sarcopenia and its implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr* 54 (2000) S40-S47.
68. Saleh A, Srinivasula SM, Balkir L, Robbins PD, Alnemri ES: Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70. *Nat Cell Biol* 2 (2000) 476-483.
69. Sandri M, Carraro U, Podhorska-Okolow M, Rizzi C, Arslan P, Monti D, Franceschi C: Apoptosis, DNA damage and ubiquitin expression in normal and mdx muscle fibers after exercise. *FEBS Lett* 373 (1995) 291-295.
70. Sastre J, Pallardo FV, Vina J: Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life* 49 (2000) 427-435.
71. Shibata M, Hattori H, Sasaki T, Gotoh J, Hamada J, Fukuuchi Y: Activation of caspase-12 by endoplasmic reticulum stress induced by transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Neuroscience* 118 (2003) 491-499.
72. Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE: Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *FASEB J* 18 (2004) 1150-1152.
73. Siu PM, Donley DA, Bryner RW, Alway SE: Myogenin and oxidative enzyme gene expression levels are elevated in rat soleus muscles after endurance training. *J Appl Physiol* (2004) 277-285.
74. Sohal RS, Weindruch R: Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 273 (1996) 59-63.
75. Squier TC, Bigelow DJ: Protein oxidation and age-dependent alterations in calcium homeostasis. *Front Biosci* 5 (2000) D504-526.
76. Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, Bartsch G, Konwalinka G: Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells. *Lancet* 354 (1999) 918-919.
77. Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, Eder I, Bartsch G, Konwalinka G: Age dependent apoptosis and loss of rhabdosphincter cells. *J Urol* 164 (2000) 1781-1785.
78. Sun XM, MacFarlane M, Zhuang J, Wolf BB, Green DR, Cohen GM: Distinct caspase cascades are initiated in receptor-mediated and chemical-induced apoptosis. *J Biol Chem* 274 (1999) 5053-5060.
79. Taylor RW, Taylor GA, Durham SE, Turnbull DM: The determination of complete human mitochondrial DNA sequences in single cells: implications for the study of somatic mitochondrial DNA point mutations. *Nucleic Acids Res* 29 (2001) E74-74.
80. Vincent KR, Vincent HK, Braith RW, Lennon SL, Lowenthal DT: Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly. *Eur J Appl Physiol* 87 (2002) 416-423.
81. Wallace DC: Mitochondrial DNA in aging and disease. *Sci Am* 277 (1997) 40-47.
82. Wallace DC: Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 256 (1992) 628-632.
83. Wanagat J, Cao Z, Pathare P, Aiken JM: Mitochondrial DNA deletion mutations colocalize with segmental electron transport system abnormalities, muscle fiber atrophy, fiber splitting, and oxidative damage in sarcopenia. *FASEB J* 15 (2001) 322-332.
84. Zainal TA, Oberley TD, Allison DB, Szweda LI, Weindruch R: Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle. *FASEB J* 14 (2000) 1825-1836.
85. Zhang Y, Herman B: Apoptosis and successful aging. *Mech Ageing Dev* 123 (2002) 563-565.
86. Zimmermann KC, Bonzon C, Green DR: The machinery of programmed cell death. *Pharmacol Ther* 92 (2001) 57-70.

Korrespondenzadresse:

Christiaan Leeuwenburgh, PhD, Associate Professor
 Department of Aging and Geriatric Research, Institute of Aging
 University of Florida
 1329 SW 16th Street, Room 5277
 Gainesville, FL 32608 (USA)
 E-mail: cleeuwen@health.ufl.edu