

Bloch W, Brixius K

Sport und Stammzellen

Exercise and Stem Cells

Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln

Zusammenfassung

Körperliches Training geht mit Umbau- und Regenerationsprozessen einher, die - zumindest für die Skelettmuskulatur - unter Beteiligung von Stamm- und Vorläuferzellen ablaufen. Aber auch in Zusammenhang mit der Blutbildung durch hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen konnten Hinweise für den Einfluss von körperlichem Training aufgezeigt werden. In den letzten Jahren wurden für die kardiovaskuläre Regeneration relevante Stamm- und Vorläuferzellen identifiziert und es ergaben sich erste Hinweise auf den Einfluss von körperlichem Training für die Mobilisierung dieser Zellen. So konnte eine Steigerung von endothelialen Vorläuferzellen (EPC) unter Trainingseinfluss und deren Wirkung auf die Gefäßprotektion und -neubildung aufgezeigt werden. Training könnte hierbei über die Freisetzung von Stamm- und/oder Vorläuferzell-aktivierende Faktoren, wie z.B. der sog. ‚vascular endothelial growth factor‘ (VEGF), Erythropoietin (EPO) und der ‚basic fibroblast growth factor‘ (bFGF), wirken. Es konnte ein Zusammenhang zwischen VEGF und der Mobilisierung von EPC bei körperlichem Training hergestellt werden. Eigene Untersuchungen zeigen, dass EPO einen Einfluss auf die Migration und das Zellwachstum bei EPC hat und deren Differenzierung zum venösen Endotheltyp fördert. Wir konnten zeigen, dass Trainingskonditionierung des Serums durch eine einzelne intensive Trainingsbelastung, eine, dem bFGF, vergleichbare Steigerung der Migration bei Kultivierung von mesenchymalen Stammzellen hervorruft. Insgesamt ist jedoch, trotz der zu erwartenden Bedeutung für die Stamm- und Vorläuferzell-vermittelte Regeneration vor allem für den kardiovaskulären Bereich, wenig über den Einfluss von körperlichem Training und die zugrunde liegenden Mechanismen bekannt.

Schlüsselwörter: Stammzellen, Vorläuferzellen, Skelettmuskel, Endothel, Kardiomyozyten

Einleitung

Die Bedeutung von Stamm- und Vorläuferzellen für die Regeneration und Anpassung von bestimmten Geweben und Zelllinien ist seit langem bekannt. Zu diesen Geweben und Zelllinien gehören die Skelettmuskulatur und die hämatopoetischen Zellen. In den letzten Jahren konnte jedoch für eine Reihe von weiteren Organen und Geweben eine Stamm- und Vorläuferzell-abhängige Regeneration aufgezeigt werden bzw. es konnte gezeigt werden, dass im Körper Stamm- und Vorläuferzellen mit multipotenten Differenzierungspotential existieren, die zu Zelllinien differenzieren können, denen man bisher ein geringes Regenerationspotential zugeschrieben hat (28).

Summary

Physical activity is associated with tissue plasticity and regeneration, which, at least in the skeletal muscle, is dependent on stem and progenitor cells. Evidence for an influence of physical activity on stem and progenitor cell-mediated haematopoiesis also exists. Recently, stem and progenitor cells have been identified for cardiovascular regeneration, and preliminary evidence found for the effect of physical training in the mobilization of these cells. Regarding endothelial progenitor cells (EPC), first evidence is given for mobilization by exercise, which can lead to formation of new vessels and regeneration of existing vessels. It may be speculated that this effect is mediated by stem cell-activating factors such as the vascular endothelial growth factor (VEGF), the basic fibroblast growth factor (bFGF) or erythropoietin (EPO). A correlation has already been found between exercise-induced increase in VEGF and EPC. Our own investigations show that EPO increases EPC migration, growth, and -differentiation and promotes their differentiation to the venous endothelial type. The migration of mesenchymal stem cells (MSC) is mostly increased by bFGF. A comparable increase of MSC migration can also be induced by human blood serum, which was preconditioned by a single intensive exercise. Altogether, knowledge of the role of exercise for stem and progenitor cell activation and mobilization as well as the underlying mechanisms is limited, despite the expected importance of stem and progenitor-cell mediated regeneration, especially of the cardiovascular system.

Key Words: stem cells, progenitor cells, skeletal muscle, endothelium, cardiomyocytes

Körperliche Aktivität ist einer der Faktoren, die im adulten Organismus die Regeneration und Anpassung von Geweben und Zellen, zu denen die Skelettmuskulatur, das hämatopoetische und das kardiovaskuläre System gehören, induzieren. Bisher ist jedoch außer für die Skelettmuskulatur wenig über den Einfluss von körperlicher Aktivität auf Stamm- und Vorläuferzell-vermittelte Regeneration und Anpassung bekannt. Die Identifizierung von weiteren Stamm- und Vorläuferzellen für das kardiovaskuläre System (24, 33) legen die Frage, nach der durch körperliche Aktivität / Training induzierten Aktivierung und Mobilisierung dieser Zellen, sowie der einbezogenen Faktoren und zugrunde liegenden Mechanismen, nahe.

Was sind Stammzellen und Vorläuferzellen?

Es handelt sich bei den Stamm- und Vorläuferzellen um un- spezialisierte oder wenig spezialisierte Zellen, die in der La- ge sind, zu spezialisierten Zellen zu differenzieren. Sie spie- len eine zentrale Rolle während der embryonalen und fetal- en Entwicklung, sind aber auch im adulten Organismus vorhanden. Stammzellen sind unspezialisierte Zellen, die im Falle der adulten Stammzellen in der Lage sind, sich idealer Weise über die gesamte Lebensdauer des Organismus zu ver- mehren, ihre Stammzellpopulation zu erhalten, sowie sich in unterschiedlich spezialisierte Zelltypen zu entwickeln. Das Produkt einer sich teilenden Stammzelle ist in der Regel ei- ne neue Stammzelle und eine spezialisierte Zelle bzw. eine

Tabelle: Übersicht über die verschiedenen Stammzellarten

| | Abkürzung | Herkunft | Nachgewiesenes Regenerationspotential für | Literatur |
|--|-----------|--------------------------------|---|-------------------|
| Mesenchymale Stammzellen | MSC | Knochenmark | Herz, Gefäß, Skelettmuskel, Gehirn, Knochen | 1, 4, 9,11, 19,25 |
| Hämatopoetische Stammzellen | HSC | Knochenmark | Herz, Gefäß, Skelettmuskel, Gehirn, Knochen | 5, 6, 32 |
| Endotheliale Stamm- /Progenitorzellen | EPC | Knochenmark | Herz, Gefäß | 21, 33 |
| Satellitenzellen 'adulte Skelettmuskel - Stammzellen' | | Skelettmuskel Skelettmuskel | Skelettmuskel, Herz Skelettmuskel | 7, 8,31 7, 14 |
| Neurale Stammzellen | | Gehirn (adult) | Gehirn | 12 |
| Kardiale Progenitorzellen | | Herz | Herz | 24 |

Zwischenstufe, die als Vorläuferzelle bezeichnet wird. Ob- wohl die Definition von Stammzelle und Vorläuferzelle in der Literatur häufig verschwimmt, handelt es sich bei einer Vorläuferzelle um eine Zelle die bereits eine partielle Diffe- renzierung durchgemacht hat und grundsätzlich auf einen bestimmten zellulären Differenzierungsweg festgelegt ist (28). Im adulten Organismus ist es vor allem das Knochen- mark, das Stamm- und Vorläuferzellen enthält. Hier sind es zwei Stammzelltypen, die hämatopoetischen (hematopoetic stem cells, HSC) und die mesenchymalen (mesenchymal stem cells, MSC) Stammzellen, die sich im Falle der HSC zu allen Zellen des Bluts oder im Falle der MSCs zu verschiedenen an- deren Zelltypen, wie z.B. Osteoblasten, Muskelzellen und Fettzellen differenzieren können. Im Gefäßsystem sind es vor allem die endothelialen Vorläuferzellen (EPC), die dort ge- funden werden (33). Darüber hinaus wird zunehmend deut- lich, dass Stamm- und Vorläuferzellen auch in vielen ande- ren Geweben zu finden sind, wie z.B. in der Skelettmuskula- tur, im Herzmuskel, in den Gefäßwänden und im Gehirn (1, 12, 24, 31) (Tab.). Die Eigenschaft dieser Zellen, sich in di- vergente Zelllinien umzuwandeln, wird auch als Transdiffe- renzierung bezeichnet. Es gibt darüber hinaus Hinweise, dass verschiedene Stamm- und Vorläuferzellen im Sinne der Kon- vergenz einen spezialisierten Zelltyp bilden, wie etwa für Endothelzellen angenommen wird (33).

Skelettmuskelregeneration durch Stammzellen/Vorläuferzellen

Seit langem ist bekannt, dass die Regeneration der Skelett- muskulatur von Satellitenzellen abhängig ist, die zu den Stamm-/Vorläuferzellen zu zählen sind (26). Da körperliche Aktivität intensitätsabhängig zu Muskelschäden führt, liegt es nahe, dass ein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Satellitenzellaktivierung besteht, was bereits vor mehr als 20 Jahren aufgezeigt werden konnte (8). Neben den Satellitenzellen konnten multipotente Muskelstamm- zellen identifiziert werden (14), die in die Skelettmuskelrege- neration eingreifen und von denen darüber hinaus ange- nommen wird, dass sie zu Nichtmuskelzellen differenzieren können (7). Welche Rolle körperliche Aktivität bei der Akti- vierung dieser Stammzellen

spielt ist jedoch bisher nicht untersucht. Die Regenerati- on der Skelettmuskulatur ist nicht nur von den ortsstän- digen Stammzellen abhän- gig, sondern kann auch durch Knochenmarkszellen mitgetragen werden (4, 11, 13, 19). Bei diesen muskel- regenerierenden Knochen- markszellen kann es sich sowohl um hämatopoeti- sche (6, 32) als auch mesen- chymale Stammzellen (9) handeln. Kürzlich konnte

für Knochenmarkszellen gezeigt werden, dass sie nicht nur nach Muskelschädigung, sondern auch auf einen Trainings- reiz hin, verstärkt zur Muskelregeneration beitragen (25). Training könnte hierbei, über eine erhöhte Differenzierung von Knochenmarkszellen zu Satellitenzellen (19), zur Stei- gerung der Muskelregeneration führen.

Körperliche Aktivität und Regeneration durch Stammzellen/Vorläuferzellen

Neben dem Skelettmuskel sind bei körperlicher Belastung vor allem Anpassungen im Bereich des Kardiovaskularsys- tems und der Hämatopoese notwendig. In den letzten Jahren konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass Stamm- zellen und Vorläuferzellen sowohl bei der Regeneration der Herzmuskulatur (24), als auch bei der Gefäßregeneration und Neubildung eine wichtige Rolle spielen (33). Während ein Zusammenhang zwischen einer Aktivierung von Stammzel- len oder Vorläuferzellen und körperlicher Aktivität für die Regeneration des Herzkreislauf- und des Blutsystems bisher nicht hergestellt werden konnte, belegen neue Studien für endotheliale Vorläuferzellen (EPC) einen Zusammenhang zwischen Training und der Zahl zirkulierender EPC im Blut

(2, 21, 27, 29). Während Adams et al. (2) und Rehman et al. (27) den Einfluss einer einzigen Trainingseinheit auf die EPC-Mobilisierung gezeigt haben, konnten Laufs et al. (21) in ihrer Studie nachweisen, dass ein regelmäßiges Training über 4 Wochen zu einer andauernden Erhöhung der EPC im Blut führt. Interessanterweise geben die Untersuchungen zum Einfluss einer einzigen Trainingseinheit Hinweis, dass eine sehr schnelle kurzfristige Freisetzung von EPC, innerhalb von Minuten, gefolgt wird von einer zweiten Phase der EPC-Erhöhung im Blut nach 24–48 Stunden. Es lässt sich annehmen, dass unterschiedliche Mechanismen für die Erhöhung der EPC im Blut verantwortlich gemacht werden können. Die Bedeutung dieser EPC-Erhöhung im Blut zeigt sich im Mausmodell, hier kommt es korrelierend zur Erhöhung der EPC zu einer Neubildung von Gefäßen und einer Reduktion der Neointimabildung nach experimenteller Ge-

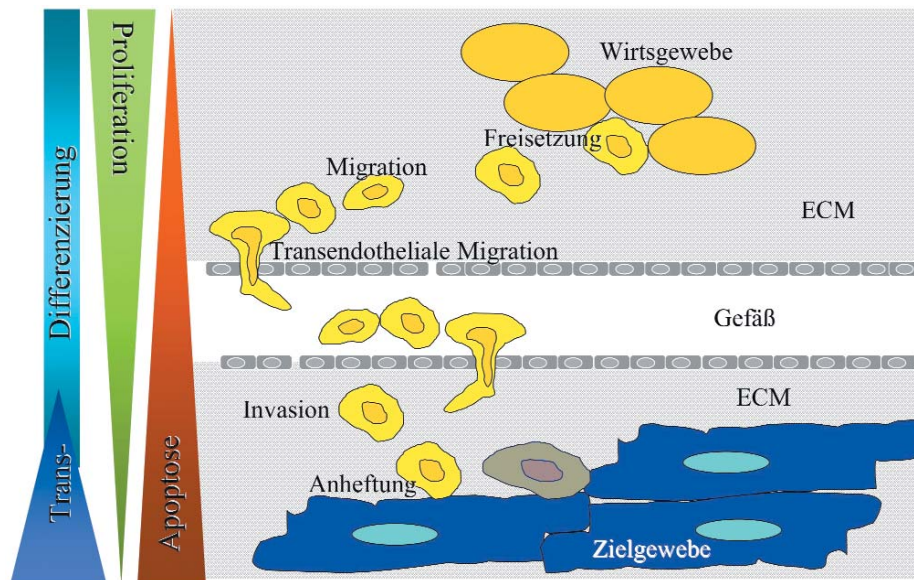


Abbildung: Für Stamm- und Vorläuferzell abhängige Regeneration müssen die Zellen vom Wirtsgewebe zum Zielgewebe wandern, dafür müssen die Zellen aus ihrer bestehenden Bindung ans Wirtsgewebe freigesetzt werden, zum Gefäß migrieren, eine erste transendotheliale Migration durchführen, bevor sie über die Blutzirkulation zum Zielgewebe wandern, dort eine zweite transendotheliale Migration durchlaufen, eine Invasion ins Zielgewebe durchführen und ans Zielgewebe anheften. Während dieses Wanderungsprozesses können die Zellen proliferieren, apoptotisch werden und differenzieren. Im Zielgewebe sollte dann eine Transdifferenzierung in Zellen des Zielgewebes erfolgen

fäßschädigung (21). Ein vierwöchiges Trainingsprogramm bei Patienten mit peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten führt nicht nur zur Mobilisierung der EPC, sondern ändert auch ihre Eigenschaften. Die EPC zeigen nach der Trainingsperiode eine erhöhte Expression des Chemoattraktionsrezeptors CXCR4 Rezeptor, der bei der Steuerung der transendothelialen Migration eine wichtige Rolle spielt, und eine erhöhte Fähigkeit zur Zusammenlagerung zu vasculären Strukturen (29).

Neben den EPC werden im Blut weitere verwandte Vorläuferzellen gefunden, die hämatopoetischen Vorläuferzellen, die von einer gemeinsamen Stammzelle abstammen können (33). Auch für die hämatopoetischen Vorläuferzellen konnte gezeigt werden, dass ein einzelner Trainingsreiz zu einer kurzfristigen Mobilisierung führt (15, 18, 22), und dass regelmäßiges Lauftraining zu einer andauernd erhöhten Zahl im Blut führt (5).

Körperliche Aktivität und Faktoren mit bekannter Wirkung auf die Stammzell- / Vorläuferzellmobilisierung

Die beschriebenen Effekte auf EPC legen nahe, dass Faktoren beim Training ausgeschüttet werden, die über parakrine Effekte auf die Stamm- und Vorläuferzellen einwirken. Die Gruppe um Laufs konnte zeigen, dass eine parallele Erhöhung des sog. ‚Vascular Endothelial Growth Factors‘ (VEGF) zu beobachten ist und Stickstoffmonoxid (NO) für eine Steigerung der zirkulierenden EPC notwendig ist (21). Für andere Faktoren, die zu einer Aktivierung und Mobilisierung von Stamm- und Vorläuferzellen führen, wie Interleukin 6

(IL-6), Erythropoietin (EPO) und Insulin like growth factor-1 (IGF-1), konnte bereits gezeigt werden, dass sie durch Training oder Hypoxie erhöht werden (3, 10, 17). Für andere Stamm- und Vorläuferzellen mobilisierende Faktoren, wie dem ‚granulocyte colony stimulating factor‘ (G-CSF) und ‚basic fibroblast growth factor‘ (bFGF), gibt es kontroverse Ergebnisse zur Trainings-induzierten Freisetzung (16, 22, 34). Für den Liganden des CXCR4-Rezeptor, den stem cell derived factor 1 (SDF-1), konnte bisher keine erhöhte Freisetzung durch Training aufgezeigt werden, diese Wirkung könnte jedoch über die erhöhte Expression des CXCR4-Rezeptors erfolgen (21, 29).

Eigene Untersuchungen an humanen MSC geben darüber hinaus Hinweis darauf, dass bereits eine einmalige Trainingseinheit zu einer Konditionierung des Blutserums von Sportlern führt, die mit einer Mobilisierung der MSC in Verbindung gebracht werden kann (30).

Wie kann körperliche Aktivität Stammzellen/Vorläuferzellen mobilisieren?

Die Mobilisierung und Aktivierung von Stamm- und Vorläuferzellen ist ein Vorgang, der über eine Abfolge von Mechanismen abläuft. So müssen die Zellen aus dem Wirtsgewebe freigesetzt werden, zum Gefäß migrieren, eine transendotheliale Migration durchlaufen, und nach Zirkulation im Gefäßsystem, im Zielgewebe eine weitere transendotheliale Migration durchlaufen, eine Invasion ins Zielgewebe durchführen und an die Zielzellen anheften. Während dieses Prozesses unterliegen die Zellen zell-

biologischen Prozessen, wie Apoptose, Proliferation und Differenzierung, und sollten idealerweise im Zielgewebe eine Transdifferenzierung zu Zellen des Zielgewebes machen (Abb.). Für die Satellitenzellen sind es vor allem Proliferation und Differenzierung, die durch trainings-induzierbare Faktoren angeschoben werden (7). Bisher ist wenig bekannt über die Mechanismen, die zu einer Erhöhung von EPC und hämatopoetischen Vorläuferzellen im Blut führen. Laufs et al. (21) konnten wohl zeigen, dass eine Reduktion der Apoptose von EPC zu einer Steigerung derselben führen kann und dass dem Stickstoffmonoxid (nitric oxide, NO) hierbei eine Schlüsselrolle zukommt. Eine Reduktion der Apoptose erklärt jedoch nicht die schnelle Steigerung von EPC und hämatopoetischen Vorläuferzellen im Blut nach einer Trainingsbelastung. Hierfür sind Mechanismen notwendig, die eine Freisetzung vorhandener EPC ins Blut fördern. Die verbesserte Integration ins Endothel und eine Erhöhung des CXCR4-Rezeptor (29), der für die Steuerung der transendothelialen Migration von Leukozyten und hämatopoetischen Stammzellen eine Rolle spielt (20), weisen daraufhin, dass Training zu einer Steigerung der transendothelialen Migration führen kann. Eigene Untersuchungen zur Wirkung von EPO auf EPC zeigen, dass die Migration der EPC durch EPO gesteigert werden kann (23), was die Annahme nahe legt, dass Hypoxie und Training zu einer Steigerung der Migration von Vorläuferzellen und Stammzellen führt. Unsere Ergebnisse zur Migration von humanen MSC mit trainingskonditioniertem Medium unterstützen diese Annahme (30). Welche Faktoren diese Wirkung vermittelten bleibt zu untersuchen. Als Faktor kommt unter anderem das bFGF in Frage, das eine Migrationssteigerung der MSC hervorruft, die begleitet wird von einer parallelen Ausrichtung der Myofilamente in den MSC (Manuskript eingereicht).

Schlussfolgerung und Ausblick

Trotz einiger direkter und indirekter Hinweise auf eine Rolle von Training auf Stammzellen und Vorläuferzellen, ist das Wissen um die Bedeutung von Training für die Aktivierung von Stammzellen und Vorläuferzellen rudimentär. Insbesondere ist sehr wenig über steuernde Faktoren und die in die Aktivierung einbezogenen Mechanismen bekannt.

Es kann jedoch durchaus spekuliert werden, dass neben der bekannten Rolle von körperlicher Aktivität bei der Stammzell- und Vorläuferzell-vermittelten Regeneration, dieser eine wichtige Rolle bei anderen Stammzell und Vorläuferzell abhängigen Regenerationsprozessen zukommt.

Literatur

1. *Abedin M, Tintut Y, Demer LL*: Mesenchymal stem cells and the artery wall. *Circ Res* 95 (2004) 671-676.
2. *Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, Tarnok A, Gielen S, Emmerich F, Schuler G, Hambrecht R*: Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (2004) 684-690.
3. *Berg U, Bang P*: Exercise and circulating insulin-like growth factor I. *Horm Res* 62 Suppl 1 (2004) 50-58.
4. *Bittner RE, Schofer C, Weipoltshammer K, Ivanova S, Streubel B, Hauser E, Freilinger M, Hoger H, Elbe-Burger A, Wachtler F*: Recruitment of bone-marrow-derived cells by skeletal and cardiac muscle in adult dystrophic mdx mice. *Anat Embryol* 199 (1999) 391-396.
5. *Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, Pagano M, Cascio L, Bonanno A, Abate P, Mirabella F, Profita M, Insalaco G, Gioia M, Vignola AM, Majolino I, Testa U, Hogg JC*: Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. *J Appl Physiol* 93 (2002) 1691-1697.
6. *Camargo FD, Green R, Capetanaki Y, Jackson KA, Goodell MA*: Single hematopoietic stem cells skeletal muscle through myeloid intermediates. *Nat Med* 9 (2003) 1461-1462.
7. *Charge SBP, Rudnicki MA*: Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev* 84 (2004) 209-238.
8. *Darr KC, Schultz E*: Exercise-induced satellite cell activation in growing and mature skeletal muscle. *J Appl Physiol* 63 (1987) 1816-1821.
9. *Dezawa M, Ishikawa H, Itokazu Y, Yoshihara T, Hoshino M, Takeda S, Ide C, Nabeshima Y*: Bone marrow stromal cells generate muscle cells and repair muscle degeneration. *Science* 309 (2005) 314-317.
10. *Febbraio MA, Pedersen BK*: Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 16 (2002) 1335-1347.
11. *Ferrari G, Cussela-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stormaiuolo A, Cossu G, Mavilio F*: Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 279 (1998) 1528-1530.
12. *Gage FH, Coates PW, Palmer TD, Kuhn HG, Fisher LJ, Suhonen JO, Peterson DA, Suhr ST, Ray J*: Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *PNAS* 92 (1995) 11879-11883.
13. *Gussoni E, Soneoka Y, Strickland CD, Buzney EA, Khan MK, Flint AF, Kunkel LM, Mulligan RC*: Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 401 (1999) 390-394.
14. *Hawke TJ*: Muscle stem cells and exercise training. *Exerc Sport Sci Rev* 33 (2005) 63-68.
15. *Heal JM, Brightman A*: Exercise and circulating hematopoietic progenitor cells (CFU-GM) in humans. *Transfusion* 27 (1987) 155-158.
16. *Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveda A, Kano M, Peake J, Suzuki K*: Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev* 10 (2004) 75-90.
17. *Jelkmann W*: Erythropoietin. *J Endocrinol Invest* 26 (2003) 832-837.
18. *Jootar S, Chaisiripoomkere W, Thaikla O, Kaewborworn M*: Effect of running exercise on hematological changes, hematopoietic progenitor cells (CFU-GM) and fibrinolytic system in humans. *J Med Assoc Thai* 75 (1992) 94-98.
19. *LaBarge MA, Blau HM*: Biological progression from adult bone marrow to mononucleate stem cell to multinucleate muscle fiber in response to injury. *Cell* 111 (2002) 589-601.
20. *Lapidot T, Dar A, Kollet O*: How do stem cells find their way home? *Blood* 15 (2005) 1901-1910.
21. *Laufs U, Werner N, Link A, Andres M, Wassmann S, Jürgens K, Miche E, Böhm M, Nickenig G*: Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 109 (2004) 220-226.
22. *Morici G, Zangla D, Santoro A, Pelosi E, Petrucci E, Gioia M, Bonanno A, Profita M, Bellia V, Testa U, Bonsignore MR*: Supramaximal exercise mobilizes haematopoietic progenitors and reticulocytes in athletes. *Am J Physiol* 289 (2005) R1496-R1503.
23. *Muller-Ehmsen J, Schmidt A, Krausgrill B, Schwinger RHG, Bloch W*: Role of Erythropoietin for Angiogenesis and Vasculogenesis - from Embryonic Development through Adulthood. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2005).
24. *Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gausson V, Mishina Y, Pocius J, Michael LH, Behringer RR, Garry DJ, Entman ML, Schneider MD*: Cardiac progenitor cells from adult myocardium: Homing, differentiation, and fusion after infarction. *PNAS* 100 (2003) 12313-12318.
25. *Palermo TA, LaBarge MA, Doyonnas R, Pomerantz J, Blau HM*: Bone marrow contribution to skeletal muscle: A physiological response to stress. *Dev Biol* 279 (2005) 336-344.
26. *Parker MH, Seale P, Rudnicki MA*: Looking back to the embryo defining transcriptional networks in adult myogenesis. *Nature Reviews* 4 (2003) 495-505.
27. *Rehman J, Li J, Parvathaneni L, Karlsson G, Panchal VR, Temm CJ, Mahenthiran J, March KL*: Exercise actually increases circulating endothelial

- progenitor cells and monocyte-/macrophage-derived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol* 43 (2004) 2314-2318
28. *Robey PG*: Stem cells near the century mark. *J Clin Invest* 105 (2000) 1489-1491.
29. *Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Krankel N, Lenz D, Erbs S, Scheinert D, Mohr FW, Schuler G, Hambrecht R*: Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation* 111 (2005) 3391-3399.
30. *Schmidt A, Bierwirth S, Weber S, Platen P, Rojas-Vega S, Strüder HK, Bloch W*: Sportliche Ausbelastung mobilisiert mesenchymale Stammzellen (MSC) ex-vivo. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 7/8 (2005) 267.
31. *Schultz E*: Fine structure of satellite cells in growing skeletal muscle. *Am J Anat* 147 (1976) 49-70.
32. *Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL, Wagers AJ*: Determinants of skeletal muscle contributions from circulating cells, bone marrow cells, and hematopoietic stem cells. *Stem Cells* 22 (2004) 1292-1304.
33. *Urbich C, Dimmeler S*: Endothelial progenitor cells. Characterization and role in vascular Biology. *Circ Res* 95 (2004) 343-353.
34. *Yang HT, Ogilvie RW, Terjung RL*: Exercise training enhances basic fibroblast growth factor-induced collateral blood flow. *Am J Physiol* 274 (1998) H2053-H2061.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Bloch
Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
Deutsche Sporthochschule Köln
Carl-Diem-Weg 6
50933 Köln
E-mail: w.bloch@dshs-koeln.de