

Liu Y, Gampert L, Prokopchuk O, Steinacker JM

## Satellitenzellaktivierung beim Krafttraining

Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Ulm

### Zusammenfassung

Der adulte Skelettmuskel hat trotz seiner terminalen Differenzierung eine enorme Anpassungsfähigkeit an körperliches Training, wobei die Aktivierung der Satellitenzellen (SZ) eine bedeutende Rolle spielt. SZ besitzen ein sehr hohes Potential, in Reaktion auf Stress zu proliferieren und zu differenzieren. Diese Prozesse sind wichtige Mechanismen für muskuläre Regenerations- und Reparaturvorgänge, als auch für die Muskelhypertrophie als Adaptationsprozess. Die SZ-Aktivierung wird durch eine Reihe regulatorischer Faktoren gesteuert, von denen Wachstumsfaktoren wie z.B. IGF-1 eine entscheidende Rolle spielen können. So ist bekannt, dass IGF-1 die SZ-Aktivierung über bislang 3 klassische Signaltransduktionswege stimuliert: Calcineurin, PI-3-Kinasen und MAP-Kinasen. Krafttraining kann zu einer SZ-Aktivierung im Skelettmuskel führen. Als wichtige Marker der SZ-Aktivierung werden myogene Faktoren wie Myo D und Myogenin angesehen. Über diese myogenen Faktoren kann die SZ-Aktivierung bei der Muskelfasertransformation, die als ein Adaptationsmechanismus der Muskeln an körperliche Belastung gilt, eine wichtige Rolle spielen. Unterschiedliche Krafttrainingsprogramme können zu verschiedenen Veränderungen lokaler Wachstumsfaktoren sowie myogener Faktoren führen, die sehr wahrscheinlich für die unterschiedliche Muskelfasertransformation verantwortlich sein können. Allerdings mangelt es noch an Daten aus Untersuchungen im humanen Skelettmuskel in Sinne der SZ-Aktivierung, die für sportmedizinische Konzepte und Verfahren relevant sein kann.

**Schlüsselworte:** Muskelfasertransformation, Hypertrophie, Wachstumsfaktoren

### Einleitung

Der adulte Skelettmuskel besitzt die Fähigkeit, sich trotz seiner terminalen Differenzierung an körperliches Training, wie z.B. Krafttraining, gut anpassen zu können (39). Die Aktivierung von Satellitenzellen (SZ) im Skelettmuskel spielt hierbei eine entscheidende Rolle. SZ besitzen ein sehr hohes Potential, in Reaktion auf Stress zu proliferieren und zu differenzieren. Sie sind wichtige Faktoren in der muskulären Regeneration, Reparatur und Hypertrophie im Sinne des Adaptationsprozesses an körperliche Belastungen.

SZ wurden erstmals vor mehr als 40 Jahren identifiziert (32) und von Mauro beschrieben (40). Der Begriff der Satel-

### Summary

Although the adult skeletal muscle is terminally differentiated, it has a tremendous capacity to adapt to a variety of stresses caused by physical exercise, in which the activation of satellite cells (SC) plays an important role. SC have a high potential to proliferate and differentiate, which may serve as an important mechanism for muscle adaptation involving repair, regeneration and hypertrophy. A series of regulatory factors, e.g. growth factor like IGF-1, have fundamental impact on SC activation. It is known that IGF-1 stimulates SC activation through three signalling transduction pathways, i.e. MAPK, Calcineurin and PI-3K. Studies show that resistance training leads to SC activation in the skeletal muscle, which probably results from an up-regulation of local growth factors. Among the important cellular markers of the SC are myogenic factors like Myo D and myogenin. Through the myogenic factors SC activation may have an effect on muscle fibre transition that serves as a fine mechanism for muscular adaptation. It has been shown that resistance training with different paradigms can lead to different expression of growth factors as well as myogenic factors, which may be responsible for a different muscle fibre transition. However, there is a lack of studies on SC activation in the human skeletal muscle with regard to response to physical exercise. This review presents the facts adequately confirmed to date for SC activation in terms of muscular adaptation to strength training, the role of growth factors and myogenic factors in SC activation, and finally, the significance for sports medicine.

**Keywords:** Muscle fibre transformation, muscle hypertrophy, growth factors

litenzellen leitet sich von der anatomischen Lage zu den multinukleären Muskelfasern ab. Die SZ stellen den Hauptpool für neue Myonuklei - vielleicht sogar die einzige - dar. Sie sind auf der Plasmamembran der Muskelfasern lokalisiert und werden mit ihnen gemeinsam von einer Basallamina umgeben. Auf Stressreize hin wird der Prozess der SZ-Aktivierung in Gang gesetzt. Dieser Prozess der SZ-Aktivierung setzt sich aus Proliferation, Differenzierung und Fusion zusammen. Die aktivierten SZ können in bestehende Fasern integriert werden oder neue Faser durch Fusion miteinander bilden (Hyperplasie) (54, 59).

SZ exprimieren eine Reihe von spezifischen Markerproteinen u. a. Myo D, myf5, MNF (myocyte nuclear factor) usw. Wichtige dieser molekularen Marker sind in Tabelle 1 zusammengefasst (26). Anhand unterschiedlicher Marker kön-

nen aktivierte SZ von ruhenden SZ unterschieden werden. Zusätzlich können sie wichtige Informationen über den Ak-

Tabelle 1: Beispiele von molekularen Markern, die von Satellitenzellen exprimiert werden

Molekulare Marker	Vorkommen	Bedeutung	Ref.
MNF $\beta$ (Myocyte nuclear factor $\beta$ )	Ruhende SZ	Nicht aktiviert	(22)
MNF $\alpha$	Aktivierte SZ	Proliferation	
Pax7 (Paired box transcription factor 7)	Ruhende SZ Aktivierte SZ	Nicht aktiviert Proliferation	(55)
Desmin	Aktivierte SZ	Proliferation	(8)
myf5 (Myogenic factor 5)	Aktivierte SZ	Proliferation	(14)
MRF4 (Myogenic regulatory factor 4)	Aktivierte SZ	Differenzierung	(51)
Myogenin	Aktivierte SZ	Differenzierung	(58)
Cyclin D1	Aktivierte SZ	Proliferation (DNA-Synthese)	(2)
P21 (Cyclin-dependent kinase inhibitor)	Aktivierte SZ	Differenzierung	(2)

tivitätsgrad der SZ (Proliferation, Differenzierung) geben. So exprimieren ruhende oder nicht-aktivierte SZ keine myogenen Faktoren wie Myo D, MEF2 (myocyte enhancer factor 2) oder andere Marker terminaler Differenzierung, wie z.B. MRF4 (Myogenic regulatory factor 4) (14, 65), während in aktivierten SZ myogene Faktoren wie Myo D und Myogenin (64) nachweisbar sind. In diesem Fall werden die SZ dann auch als Myoblasten bezeichnet. Als weitere SZ Marker werden die Adhäsionsmoleküle N-CAM (42), M-cadherin (30) oder myocyte nuclear factor (MNF) (22), herangezogen.

Die Aktivierung der SZ wird durch eine Reihe von regulatorischen Faktoren gesteuert. Eine wichtige Rolle dürfte dabei der Wachstumsfaktor wie IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) spielen, der die SZ-Aktivierung über 3 klassische Signaltransduktionswege stimulieren kann: Calcineurin, PI-3K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) und MAP-Kinase (mitogen activated protein kinase). Neueren Studien zufolge kann Krafttraining zu einer Aktivierung von SZ im Skelettmuskel führen, die wahrscheinlich durch eine gesteigerte Expression lokaler Wachstumsfaktoren stimuliert wird. Über die myogenen Faktoren kann die SZ-Aktivierung bei der Muskelfasertransformation, welche als ein feiner Anpassungsmechanismus an Stress gilt, eine wichtige Rolle spielen. In dieser Übersichtsarbeit sollen die bisher hinreichend abgesicherten Fakten der SZ-Aktivierung durch Krafttraining in Zusammenhang mit Veränderungen lokaler Wachstumsfaktoren sowie myogener Faktoren dargestellt und deren Relevanz für sportmedizinische Konzepte und Verfahren diskutiert werden.

## Aktivierungsprozess der SZ

Im inaktiven Zustand ruhen die SZ in einem Spalt zwischen Basallamina und Plasmamembran der multinuklearen Muskelfaser, wobei die Verbindung der SZ mit der Basallamina vermutlich durch eine Reihe von Adhäsionsmolekülen gewährleistet wird (15-17). Nach dem Eintritt der SZ in diesen Ruhezustand verbleiben sie bis zu ihrer Aktivierung in der G<sub>0</sub> Phase des Zellzyklus.

Die SZ-Aktivierung kann durch eine Reihe von Stimuli, wie auch körperlichem Training ausgelöst werden (9). So bewirkt eine kurzzeitige Belastung bei 40 % VO<sub>2max</sub> die Akti-

vierung der SZ in humanem Skelettmuskel (31). Durch körperliche Belastung ausgelöste Muskeltraumen werden als einer der SZ aktivierenden Mechanismen angesehen (52). Gründe dafür könnten eine Unterbrechung des Kontakts zwischen den SZ und der Basallamina oder eine gestörte Membranintegrität sein (26, 62). Nach ihrer Aktivierung wandern die SZ dann in die Muskelzellen ein und beginnen, zu proliferieren und zu differenzieren (53, 54). Für die SZ-Aktivierung ist wohl auch die inflammatorische Antwort von Bedeutung. Eine Studie von Vierck et al. beschreibt die Infiltration von Makrophagen in traumatisierte Muskelregionen innerhalb 48 Stunden nach einem Krafttraining (60).

Nach ihrer Aktivierung gibt es für die weitere Entwicklung der SZ zumindest zwei unterschiedliche Möglichkeiten (26). Ein Teil der proliferierenden SZ geht zurück in den Ruhezustand, so dass der ursprüngliche „SZ-Pool“ ersetzt wird

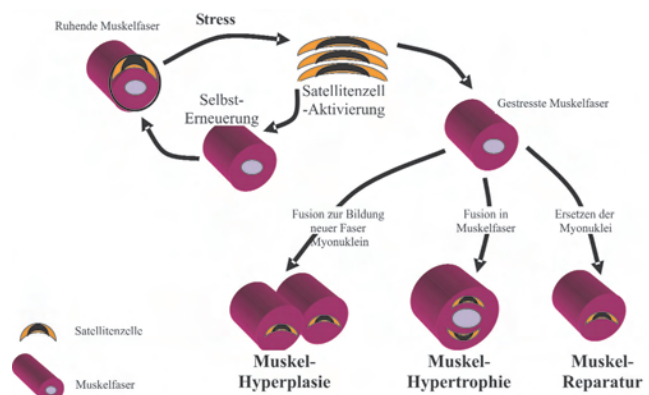


Abbildung 1: Die Bedeutung der Satellitenzellaktivierung in der Skelettmuskulatur. Die zu der Muskelfaser gehörenden ruhenden Satellitenzellen können durch Stress, wie z.B. körperliches Training, aktiviert werden. Ein Teil dieser aktivierten Zellen kehren zu dem ursprünglichen Ruhezustand zurück und dient als Reserve - dieser Prozess wird auch "Selbst-Erneuerung" genannt. Der andere Teil dieser aktivierten Zellen geht mit dem Aktivierungsprozess inklusive Proliferation, Differenzierung und Fusion weiter, dadurch tragen sie zur Regeneration, Reparatur, Hypertrophie und Hyperplasie des Muskels bei.

und die SZ damit wieder als Reservezellen vorliegen („Selbst-Erneuerung“ oder „self-renewal“)(26). Der andere Teil geht weiter in die Differenzierungsphase über und es kommt schließlich zur Fusion mit vorhandenen Muskelfasern, wodurch geschädigte Muskelfasern repariert werden können. Fusionieren aktivierte und differenzierte SZ miteinander können neue Muskelfasern entstehen (Hyperplasie), integrierten sie sich in vorhandene Muskelfasern, kann sich eine Hypertrophie der Muskelfaser entwickeln (Abbildung 1).

## Regulatorische Faktoren bei der SZ-Aktivierung

Die SZ-Aktivierung wird durch eine Reihe von Faktoren gesteuert (26). Zu den wichtigen regulatorischen Faktoren zählen die Wachstumsfaktoren wie z.B. IGF-1 (Insulin-

like-growth factor 1) (1-4), HGF (hepatocyte growth factor) (43) und die myogene regulatorische Faktoren Myo D (13), Myogenin (44) oder Myostatin (Tabelle 1).

Zahlreiche Studien belegen, dass IGF-1 einen stimulierenden Effekt auf die SZ-Aktivierung besitzt (1). Der stimulierende Effekt des IGF-1 erscheint lediglich lokal zu wirken, denn nicht die systemische Gabe, sondern eine lokale Injektion von IGF-1 resultiert in deutlichem Muskelwachstum (3). Dafür spricht auch die Tatsache, dass die IGF-1 Produktion im Muskel unabhängig von zirkulierendem Wachstumshormon ist (21). Eine Splicevariante von IGF-1 namens MGF (Mechano growth factor) wurde als muskulärer Wachstumsfaktor identifiziert werden (11), die ähnlich wirkt wie IGF-1, aber deutlicher auf mechanischen Reiz reagiert (23, 24). Die Antwort von MGF auf körperliche Belastung ist schneller und dauert kürzer als die von IGF-1.

Die verschiedenen Signaltransduktionswege, über die IGF-1 auf die SZ-Aktivierung wirkt, sind in einer Übersichtsarbeit von Hawke et al zusammengefasst (26). Hierzu

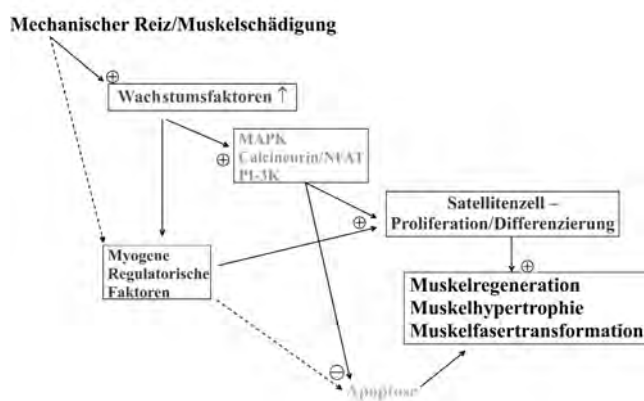


Abbildung 2: Regulation der Aktivierung der Satellitenzelle. Durch körperliches Training entstehen mechanische Reize bzw. Muskelschädigungen, welche auf lokale Wachstumsfaktoren bzw. myogene regulatorische Faktoren wirken können. Wachstumsfaktoren können durch die Signaltransduktionswege von Calcineurin/NFAT (nuclear factor of activated T-cells), PI-3K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) und MAPK (mitogen activated protein kinase), unter Einfluss der myogenen regulatorischen Faktoren, den Aktivierungsprozess stimulieren bzw. steuern.

gehören die klassischen Wege zum einen über die MAPK, wie auch Calcineurin/NFAT und PI-3K (10, 12) (Abbildung 2). Ebenfalls über diese Wege kann IGF-1 auch hemmend auf die Apoptose wirken, was zum Muskelwachstum beitragen könnte (5, 6, 46). Der über Calcineurin/NFAT laufende Signaltransduktionsweg kann zur Bildung langsamer Muskelfasern führen (20) und könnte somit auch bei der Muskelfasertransformation eine Rolle spielen.

Myostatin, ein weiterer regulatorischer Faktor, wirkt sich in Gegensatz blockierend auf die SZ-Aktivierung aus (41). Studien zeigen, dass die Expression von Myostatin mit der von IGF-1 negativ korreliert (33) und der anabole Effekt von Wachstumshormon auf den Skelettmuskel auf eine Suppression von Myostatin zurückgeführt werden kann (34). Myogene Faktoren wie Myo D und Myogenin spielen eine entscheidende Rolle bei der Myogenese (14, 18, 19), wobei die genauen Mechanismen, derzeit aber noch nicht völlig geklärt sind. Man geht jedoch davon aus, dass Myo D sowohl

bei der Determinierung als auch bei Proliferation und Differenzierung von Bedeutung ist, wohingegen Myogenin vermutlich nur an der Differenzierung beteiligt ist (26). Mehrere Studien zeigen, dass diese Faktoren durchaus bei der Muskelfasertransformation eine wichtige Rolle spielen können. So wurde im vorwiegend schnelle Muskelfaser enthaltenden Muskel eine hohe Expression von Myo D (29, 56, 63), im Muskel mit vorwiegend langsamen Fasern eine hohe Expression von Myogenin nachgewiesen (29).

Weitere Faktoren, die bei der SZ-Aktivierung eine Rolle spielen können, sind Zytokine. IL-4 z.B. stimuliert differenzierte Myozyten zur Myotubenfusion (28). Dies gibt möglicherweise Hinweis auf eine Beteiligung von IL-4 bei muskulärer Anpassung. Eine neue Studie unserer Gruppe zeigte, dass IL-4 einen stimulierenden Effekt auf Zellwachstum bewirken kann (47), und ein 6-wöchiges Krafttraining zur Hochregulation von IL-4-Rezeptoren im Skelettmuskel führte (48).

## SZ-Aktivierung beim Krafttraining

Krafttraining kann eine Reihe von Anpassungsprozessen im Skelettmuskel auslösen, wozu Regenerations-, und Reparaturmechanismen, Hypertrophie und Muskelfasertransformation zählen (36). Dabei spielt die SZ-Aktivierung wohl eine unabdingbare Rolle. Wie oben erwähnt haben Wachstumsfaktoren wie IGF-1 und MGF erheblichen Einfluss auf SZ-Aktivierung. So belegen Rabinovsky et al., dass der Regenerations- und Reparaturprozess durch eine transgene Überexpression von IGF-1 deutlich beschleunigt wird (50). Das Ergebnis einer Krafttrainingsstudie von Hameed et al. zeigte eine gesteigerte Expression von MGF im Skelettmuskel (25). Leichte exzentrische Belastung wie beim Herablaufen eines Berges kann zu einer IGF-1 Hochregulation führen (49). Ein zur Muskelschädigung führendes Training steigert die Expression des IGF-1 noch deutlicher, wie bei Hellsten et al beschrieben ist (27). In einer Untersuchung an älteren Probanden (72-98 Jahre) konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Krafttraining (Gewichtsheben) und Ernährungsintervention zur Steigerung der Muskelkraft führt. Begleitet wird dies von einer gesteigerten IGF-1 Expression im Skelettmuskel sowie einer Muskelfaserhypertrophie (57). Interessanterweise wurde beobachtet, dass ein zur Muskelhypertrophie führendes Krafttraining keinen Einfluss auf das zirkulierende IGF-1 hatte, sondern das Plasma-Myostatin um durchschnittlich 20 % reduzierte (61).

Zahlreiche Studien belegen somit eine SZ-Aktivierung durch körperliches Training sowie eine damit verbundene Hochregulation der myogenen Faktoren Myo D und Myogenin, wobei auch schon eine einzelne Ausdauerbelastung bei 40 % der  $VO_{2max}$  zu einer positiven Expression von Myo D und Myogenin führen kann (31). Im Tierversuch sind die gesteigerte Expression einer Reihe myogener Faktoren durch Überbelastung (2), sowie die Hochregulation von Myf5 und Myo D durch exzentrische Belas-

tung beschrieben (7). Es mangelt jedoch weiter an Daten aus humanen Skelettmuskeln, die eine Expression von myogenen Faktoren infolge körperlichen Trainings zeigen können. In der letzten Zeit haben wir eine Krafttrainingsstudie mit unterschiedlichen Trainingsprogrammen über 6 Wochen bei Sportstudenten durchgeführt. Dabei wurden die Trainingseffekte, die Zusammensetzung der Myosin-schwerkettenisoformen (MHC), sowie die Expression lokaler Wachstumsfaktoren und myogener Faktoren untersucht. Bei unterschiedlichen Krafttrainingsprogrammen kommt es hierbei zu einer unterschiedlichen Zusammensetzung der MHC-Isoformen (35) und zu erhöhten mRNA-level von IGF-1 bzw. MGF (37, 45). Aus dem Expressionsmuster von Myo D und Myogenin kann auf eine Aktivierung der SZ geschlossen werden (38). Interessant zu beobachten ist, dass die zur IId  $\rightarrow$  IIa MHC-Transformation führende Trainingsmethode einen größeren Effekt auf die Expression von IGF-1, MGF und myogenen Faktoren hatte als die zur I  $\rightarrow$  IIa MHC-Transformation führende Trainingsmethode. Dies könnte implizieren, dass bei der MHC-Transformation eine SZ-Aktivierung eine Rolle gespielt hätte.

Zusammenfassend kann die Aktivierung der SZ im Skelettmuskel durch körperliches Training ausgelöst werden. SZ spielen bei Reparatur- und Regenerationsvorgängen, sowie bei Hypertrophie und Muskelfasertransformation im muskulären Adaptationsprozess eine wichtige Rolle. Allerdings mangelt es hierzu noch an gesicherten Daten aus Studien am humanen Skelettmuskel. Angesichts der biologischen Rolle der SZ-Aktivierung in der Muskulatur ist es für die Sportmedizin von großer Bedeutung, den SZ-Aktivierungsprozess zu erforschen. Dies ist zumindest in folgenden Aspekten für Sportmedizin relevant.

## Muskelregeneration

Regeneration dient als wichtige Phase der muskulären Anpassung an körperliches Training. Fehlende oder gestörte SZ-Aktivierung könnte zur Verzögerung oder Verlangsamung oder Unvollständigkeit muskulärer Regeneration führen.

## Trainierbarkeit

SZ haben theoretisch ein sehr hohes Proliferationspotential, welches theoretisch zum enormen Muskelzuwachs führen könnte; in der sportmedizinischen Praxis ist eine durch Training bedingte Muskelhypertrophie eher eingeschränkt. Dabei spielt die Regulation der SZ-Aktivierung sicher eine entscheidende Rolle und es wäre durchaus möglich, die Regulation der SZ-Aktivierung und somit auch die Trainierbarkeit zu modifizieren.

## Aging und Bewegungsmangel stellen eine große Herausforderung für Sportmedizin

Dabei spielen reduzierte SZ-Aktivierung bzw. Apoptose der SZ wichtige Rolle. Körperliches Training kann diese entgegen wirken.

## Körperliche Leistung

Wie bereits erwähnt, SZ-Aktivierung spielt essentielle Rolle bei muskulärer Anpassung an körperliches Training, und könnte somit auch erheblichen Einfluss auf körperliche Leistung haben. Beispielsweise kann die SZ-Aktivierung bei der Muskelfasertransformation eine Rolle spielen, welche als eine Determinante für Muskelfunktion darstellt. Es wäre nicht trivial für die Sportmedizin, künftig herauszufinden, welches Training die SZ-Aktivierung in Richtung der Bildung langsamer Fasern oder welches Training die SZ-Aktivierung in Richtung der Bildung schneller Fasern steuert.

## Literatur

1. Adams GR: Exercise effects on muscle insulin signalling and action - Invited review: Autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. *J Appl Physiol* 93 (2002) 1159-1167.
2. Adams GR, Haddad F, Baldwin KM: Time course of changes in markers of myogenesis in overloaded rat skeletal muscles. *J Appl Physiol* 87 (1999) 1705-1712.
3. Adams GR, McCue SA: Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats. *J Appl Physiol* 84 (1998) 1716-1722.
4. Allen RE, Boxhorn LK: Regulation of skeletal muscle satellite cell proliferation and differentiation by transforming growth factor-beta, insulin-like growth factor I, and fibroblast growth factor. *J Cell Physiol* 165 (1989) 307-312.
5. Allen RT, Krueger KD, Dhume A, Agrawal DK: Sustained Akt/PKB activation and transient attenuation of c-jun N-terminal kinase in the inhibition of apoptosis by IGF-1 in vascular smooth muscle cells. *Apoptosis* 10 (2005) 525-535.
6. Allen TR, Krueger KD, Hunter WJ, III, Agrawal DK: Evidence that insulin-like growth factor-1 requires protein kinase C-epsilon, PI3-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways to protect human vascular smooth muscle cells from apoptosis. *Immunol Cell Biol* 83 (2005) 651-667.
7. Armand AS, Launay T, Gaspera BD, Charbonnier F, Gallien CL, Chanoine C: Effects of eccentric treadmill running on mouse soleus: degeneration/regeneration studied with Myf-5 and MyoD probes. *Acta Physiologica Scand* 179 (2003) 75-84.
8. Bockhold KJ, Rosenblatt JD, Partridge TA: Aging normal and dystrophic mouse muscle: analysis of myogenicity in cultures of living single fibers. *Muscle Nerve* 21 (1995) 173-183.
9. Cameron-Smith D: Exercise and skeletal muscle gene expression. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29 (2002) 209-213.
10. Chakravarthy MV, Abrahams TW, Schwartz RJ, Fiorotto ML, Booth FW: Insulin-like growth factor-I extends in vitro replicative life span of skeletal muscle satellite cells by enhancing G1/S cell cycle progression via the activation of phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling pathway. *J Biol Chem* 275 (2000) 35942-35952.
11. Chew SL, Lavender P, Clark AJ, Ross RJ: An alternatively spliced human insulin-like growth factor-1 transcript with hepatic tissue expression that diverts away from the mitogenic IGF1 peptide. *Endocrinology* 136 (1995) 1939-1944.
12. Coolican SA, Samuel DS, Ewton DZ, McWade FJ, Florini JR: The mitogenic and myogenic actions of insulin-like growth factors utilize distinct signalling pathways. *J Biol Chem* 272 (1997) 6653-6662.
13. Cooper RN, Tajbakhsh S, Mouly V, Cossu G, Buckingham M, Butler-Browne GS: In vivo satellite cell activation via Myf5 and MyoD in regenerating mouse skeletal muscle. *J Cell Sci* 112 (Pt 17) (1999) 2895-2901.
14. Cornelison DD, Wold BJ: Single-cell analysis of regulatory gene expression in quiescent and activated mouse skeletal muscle satellite cells. *Dev Biol* 191 (1997) 270-283.
15. Cossu G, De AL, Borello U, Berarducci B, Buffa V, Sonnino C, Coletta M, Vivarelli E, Bouche M, Lattanzi L, Tosoni D, Di DS, Berghella L, Salvatore G, Murphy P, Cusella-De Angelis MG, Molinaro M: Determinati-

- on, diversification and multipotency of mammalian myogenic cells. *Int J Dev Biol* 44 (2000) 699-706.
16. Cossu G, Tajbakhsh S, Buckingham M: How is myogenesis initiated in the embryo? *Trends Genet* 12 (1996) 218-223.
  17. Covault J, Sanes JR: Distribution of N-CAM in synaptic and extrasynaptic portions of developing and adult skeletal muscle. *J Cell Biol* 102 (1986) 716-730.
  18. Creuzet S, Lescaudron L, Li Z, Fontaine-Perus J: MyoD, myogenin, and desmin-nls-lacZ transgene emphasize the distinct patterns of satellite cell activation in growth and regeneration. *Exp Cell Res* 243 (1998) 241-253.
  19. Dedkov EI, Kostrominova TY, Borisov AB, Carlson BM: MyoD and myogenin protein expression in skeletal muscles of senile rats. *Cell Tissue Res* 311 (2003) 401-416.
  20. Delling U, Tureckova J, Lim HW, De Windt LJ, Rotwein P, Molkentin JD: A calcineurin-NFATc3-dependent pathway regulates skeletal muscle differentiation and slow myosin heavy-chain expression. *Mol Cell Biol* 20 (2000) 6600-6611.
  21. Eliakim A, Moromisato M, Moromisato D, Brasel JA, Roberts C Jr., Cooper DM: Increase in muscle IGF-1 protein but not IGF-1 mRNA after 5 days of endurance training in young rats. *Am J Physiol* 273 (1997) R1557-R1561.
  22. Garry DJ, Yang Q, Bassel-Duby R, Williams RS: Persistent expression of MNF identifies myogenic stem cells in postnatal muscles. *Dev Biol* 188 (1997) 280-294.
  23. Goldspink G: Gene expression in muscle in response to exercise. *J Muscle Res Cell Motil* 24 (2003) 121-126.
  24. Goldspink G: Gene expression in skeletal muscle. *Biochem Soc Trans* 30 (2002) 285-290.
  25. Hameed M, Orrell RW, Cobbold M, Goldspink G, Harridge SD: Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *J Physiol* 547 (2003) 247-254.
  26. Hawke TJ, Garry DJ: Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol* 91 (2001) 534-551.
  27. Hellsten Y, Hansson HA, Johnson L, Frandsen U, Sjodin B: Increased expression of xanthine oxidase and insulin-like growth factor I (IGF-I) immunoreactivity in skeletal muscle after strenuous exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 157 (1996) 191-197.
  28. Horsley V, Jansen KM, Mills ST, Pavlath GK: IL-4 acts as a myoblast recruitment factor during mammalian growth. *Cell* 113 (2003) 483-494.
  29. Hughes SM, Taylor JM, Tapscott SJ, Curley CM, Carter WJ, Peterson CA: Selective accumulation of MyoD and myogenin mRNAs in fast and slow adult skeletal muscle is controlled by innervation and hormones. *Development* 118 (1993) 1137-1147.
  30. Irintchev A, Zeschig M, Starzinski-Powitz A, Wernig A: Expression pattern of M-cadherin in normal, denervated, and regenerating mouse muscles. *Dev Dyn* 199 (1994) 326-337.
  31. Kadi F, Johansson F, Johansson R, Sjostrom M, Henriksson J: Effects of one bout of endurance exercise on the expression of myogenin in human quadriceps muscle. *Histochem Cell Biol* 121 (2004) 329-334.
  32. Katz FRS: The termination of the afferent nerve fiber in the muscle spindle of the frog. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 243 (1961) 221-225.
  33. Lalani R, Bhasin S, Byhower F, Tarnuzzer R, Grant M, Shen R, Asa S, Ezzat S, Gonzalez-Cadavid NF: Myostatin and insulin-like growth factor-I and -II expression in the muscle of rats exposed to the microgravity environment of the NeuroLab space shuttle flight. *J Endocrinol* 167 (2000) 417-428.
  34. Liu W, Thomas SG, Asa SL, Gonzalez-Cadavid N, Bhasin S, Ezzat S: Myostatin is a skeletal muscle target of growth hormone anabolic action. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 5490-5496.
  35. Liu Y, Schlumberger A, Wirth K, Schmidtbleicher D, Steinacker JM: Different effects on human skeletal myosin heavy chain isoform expression: strength training vs combination training. *J Appl Physiol* 93 (2003) 2282-2288.
  36. Liu Y, Gampert L, Nething K, Steinacker JM: Response and function of skeletal muscle heat shock protein 70. *Front Biosci* 11 (2006) 2802-2827.
  37. Liu Y, Heinichen M, Gampert L, Schlumberger A, Schmidtbleicher D, Steinacker JM: Strength training induced expression of mechano-growth factor in human skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 36 (2004) S52.
  38. Liu Y, Heinichen M, Wirth K, Schmidtbleicher D, Steinacker JM: Activation of satellite cells in human skeletal muscle in response to strength training. *Med Sci Sports Exerc* 37 (2005) S72.
  39. Mairbäurl H: Regelung der Genexpression im Muskel bei Belastung. *Dtsch Z Sportmed* 57 (2006) 61-67.
  40. Mauro A: Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* 9 (1961) 493-498.
  41. McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R: Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *J Cell Biol* 162 (2003) 1135-1147.
  42. Mesires NT, Doumit ME: Satellite cell proliferation and differentiation during postnatal growth of porcine skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 282 (2002) C899-C906.
  43. Michalopoulos GK, Zarnegar R: Hepatocyte growth factor. *Hepatology* 15 (1992) 149-155.
  44. Mozdziak PE, Greaser ML, Schultz E: Myogenin, MyoD, and myosin expression after pharmacologically and surgically induced hypertrophy. *J Appl Physiol* 84 (1998) 1359-1364.
  45. Necker A, Liu Y, Schlumberger A, Wirth K, Schmidtbleicher D, Steinacker JM: IGF-1 response in human skeletal muscle to strength training. *Med Sci Sports Exerc* 36 (2004) S184.
  46. Parizas M, Saltiel AR, LeRoith D: Insulin-like growth factor 1 inhibits apoptosis using the phosphatidylinositol 3<sup>\*</sup>-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Biol Chem* 272 (1997) 154-161.
  47. Prokopchuk O, Liu Y, Henne-Bruns D, Kornmann M: Interleukin-4 enhances proliferation of human pancreatic cancer cells: evidence for autocrine and paracrine actions. *Brit J Cancer* 92 (2005) 921-928.
  48. Prokopchuk O, Liu Y, Wirth K, Schmidtbleicher D, Steinacker JM: Response of IL-4 and IL-4r of human skeletal muscle to strength training. *Med Sci Sports Exerc* 37 (2005) S241.
  49. Psilander N, Damsgaard R, Pilegaard H: Resistance exercise alters MRF and IGF-1 mRNA content in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 95 (2003) 1038-1044.
  50. Rabinovsky ED, Gelir E, Gelir S, Lui H, Kattash M, DeMayo FJ, Shenaq SM, Schwartz RJ: Targeted expression of IGF-1 transgene to skeletal muscle accelerates muscle and motor neuron regeneration. *FASEB J* 17 (2003) 53-55.
  51. Rawls A, Wilson-Rawls J, Olson EN: Genetic regulation of somite formation. *Curr Top Dev Biol* 47 (2000) 131-154.
  52. Schultz E, Jaryszak DL, Gibson MC, Albright DJ: Absence of exogenous satellite cell contribution to regeneration of frozen skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 7 (1986) 361-367.
  53. Schultz E, Jaryszak DL, Valliere CR: Response of satellite cells to focal skeletal muscle injury. *Muscle Nerve* 8 (1985) 217-222.
  54. Schultz E, McCormick KM: Skeletal muscle satellite cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 123 (1994) 213-257.
  55. Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, Mansouri A, Gruss P, Rudnicki MA: Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 102 (2000) 777-786.
  56. Seward DJ, Haney JC, Rudnicki MA, Swoap SJ: bHLH transcription factor MyoD affects myosin heavy chain expression pattern in a muscle-specific fashion. *Am J Physiol Cell Physiol* 280 (2001) C408-C413.
  57. Singh MA, Ding W, Manfredi TJ, Solares GS, O'Neill EF, Clements KM, Ryan ND, Kehayias JJ, Fielding RA, Evans WJ: Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders. *Am J Physiol* 277 (1999) E135-E143.
  58. Smith TH, Block NE, Rhodes SJ, Konieczny SF, Miller JB: A unique pattern of expression of the four muscle regulatory factor proteins distinguishes somitic from embryonic, fetal and newborn mouse myogenic cells. *Development* 117 (1993) 1125-1133.
  59. Steinacker JM, Lormes W, Lehmann M, Liu Y: Molekulare Effekte von körperlicher Belastung und Stress auf den Skelettmuskel. *Dtsch Z Sportmed* 51 (2000) 11-20.
  60. Vierck J, O'Reilly B, Hossner K, Antonio J, Byrne K, Bucci L, Dodson M: Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell Biol Int* 24 (2000) 263-272.
  61. Walker KS, Kambadur R, Sharma M, Smith HK: Resistance training alters plasma myostatin but not IGF-1 in healthy men. *Med Sci Sports Exerc* 36 (2004) 787-793.
  62. Watt DJ, Morgan JE, Clifford MA, Partridge TA: The movement of muscle precursor cells between adjacent regenerating muscles in the mouse. *Anat Embryol (Berl)* 175 (1987) 527-536.

63. Willoughby DS, Nelson MJ: Myosin heavy-chain mRNA expression after a single session of heavy-resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 34 (2002) 1262-1269.
64. Yablonka-Reuveni Z, Paterson BM: MyoD and myogenin expression patterns in cultures of fetal and adult chicken myoblasts. *J Histochem Cytochem* 49 (2001) 455-462.
65. Yablonka-Reuveni Z, Rivera AJ: Temporal expression of regulatory and structural muscle proteins during myogenesis of satellite cells on isolated adult rat fibers. *Dev Biol* 164 (1994) 588-603.

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. med. Yuefei Liu  
Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin  
Klinik für Innere Medizin II  
Universitätsklinikum Ulm  
Steinhövelstr. 9  
89070 Ulm  
e-Mail: [yuefei.liu@uniklinik-ulm.de](mailto:yuefei.liu@uniklinik-ulm.de)