

Marco Toigo

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

Trainingsrelevante Determinanten der molekularen und zellulären Skelettmuskeladaptation

Teil 1: Einleitung und Längenadaptation

Zusammenfassung

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

Abstract

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

1. Vom Reiz über die Adaptation zum Effekt

Überschwellige physiologische Reize, wie sie z.B. durch Krafttraining induziert werden können, führen zu einer Störung der muskulären «Spannungsintegrität» (Ingber 2003a, b). Dieses Störungssignal wird mechano-chemisch in eine molekulare und zelluläre Antwort in und zwischen den Muskelfasern und Muskelstammzellen (Satellitenzellen) übersetzt (Tidball 2005). Die mechano-chemische Signaltransduktion mündet schliesslich in eine qualitative und/oder quantitative Anpassung des Skelettmuskels. Schliesslich resultiert die qualitative und/oder quantitative Adaptation in einem funktionellen/klinischen Effekt («Trainingseffekt») (Abb. 1). Die mechano-chemische Signaltransduktion hängt jedoch von einigen Faktoren ab. Beispielsweise spielen genetische Prädisposition, Alter, Geschlecht, Hormonstatus usw. eine Rolle. Typischerweise wird aus dem Verhältnis zwischen Trainingsmassnahme und Trainingseffekt ein Kausalzusammenhang gemacht. Bestenfalls jedoch besteht zwischen diesen Grössen eine Korrelation. Ein Kausalzusammenhang besteht nämlich lediglich zwischen der auf der Basis der Responsmatrix induzierten Signaltransduktion und der Adaptation (Abb. 1). So ist «mehr Kraft» (der funktionelle Effekt) nicht unbedingt das Resultat von mehr Muskelmasse, da mehrere distinkte Adaptationen zu demselben Effekt führen können. Die Korrelationskoeffizienten (r) für Korrelationen von Muskelvolumen (via Magnetresonanz gemessen) und Muskelkraft für menschliche Oberschenkel- und Wadenmuskeln liegen bei 0.5 und 0.75 (Masuda et al. 2003; Trappe et al. 2001). Für vordere Oberarmmuskeln scheint diese Korrelation jedoch schlechter zu sein ($r=0.23$) (Hubal et al. 2005).

Umgekehrt führt ein Training im Bereich des «6-12-Wiederholungsmaximums» an 2–3 Tagen pro Woche, so genanntes «Hypertrophietraining» (Kraemer und Ratamess 2004), nicht automatisch zu Muskelhypertrophie (d.h. Zunahme der Muskelmasse aufgrund einer Zunahme der Grösse und nicht der Anzahl Muskelfasern). Dies kommt daher, dass die Trainingsfähigkeit nicht gleich der Adaptationsfähigkeit ist. In einer kürzlich erschienenen Studie absolvierten Männer und Frauen ein 12-wöchiges progressives Krafttraining für die Ellbogenflexoren des nicht-dominanten Arms (Hubal et al. 2005). Es konnte gezeigt werden, dass innerhalb beider Geschlechtergruppen eine erhebliche Variabilität bezüglich der Gewinne an Muskelvolumen und Muskelkraft besteht. Bei beiden Geschlechtern gab es Personen, die keine bis sehr kleine Zunahmen verzeichnen konnten, und andere mit markanten Zunahmen. In derselben Studie offenbarten sich auch geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Mann und Frau. Die relative Zunahme im Muskelvolumen war bei Männern grösser. Umgekehrt war bei Frauen die relative Kraftzunahme grösser. Aus Zwillings- und Familienstudien schätzt man aktuell, dass die genetische Komponente (Vererbung), welche das Potenzial hinsichtlich Muskelgrösse und Muskelkraft bestimmt, etwa 0.7 beträgt (70% vererbt, 30% Umwelteinflüsse) (Hoffman und Escobar 2006). So existieren verschiedene genetische Polymorphismen, welche einen quantitativen Effekt auf den Muskelphänotyp haben (Thompson et al. 2004). Man geht davon aus, dass das Potenzial hinsichtlich Muskelmasse und -kraft zum grössten Teil durch solche Polymorphismen resp. genetische Variationen bestimmt ist. Schliesslich kann auch das Alter einen Einfluss auf die molekulare Reaktion nach Krafttraining haben (Hameed et al. 2003). So war nach einer einzelnen Session Krafttraining (Beinstrecken isoliert) die Expression von «mechanogrowth factor» (MGF) bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren reduziert. Die Autoren interpretierten diesen Befund als altersabhängige Desensibilisierung auf mechanische Beanspruchung.

Es folgt, dass mehrere Voraussetzungen erfüllt sein müssen, um effektive und spezifische Trainingsreize mit entsprechendem Adaptationseffekt identifizieren zu können. Erstens müssen die kausalen Zusammenhänge zwischen den molekularen/zellulären Veränderungen und den Adaptationen untersucht werden. Diese Zusammenhänge müssen auf der Basis der individuellen Responsmatrix (Abb. 1) erstellt werden. Zweitens muss getestet werden, ob die Adaptation zu einem funktionellen/klinischen Effekt führt.

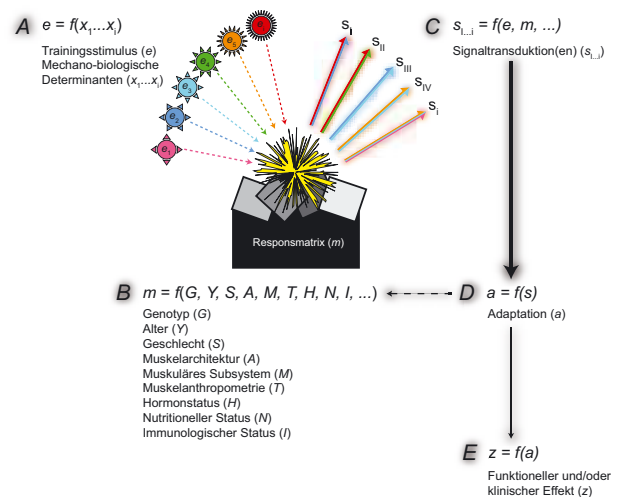


Abbildung 1: Vereinfachtes Schema zum Signalweg von Trainingsreizen über strukturelle, metabolische und kontraktile Adaptationen hin zu funktionellen und/oder klinischen Effekten. Trainingsreize mit klar definierten mechano-biologischen Eigenschaften (A) werden mechano-chemisch übersetzt (C) in eine quantitative und/oder qualitative Adaptation (D) des muskulären Phänotyps, basierend auf der entsprechenden Responsmatrix (B). Die Adaptation (D) ist mit dem funktionellen und/oder klinischen Effekt (E) assoziiert. Zwischen (C) und (D) besteht ein Kausalzusammenhang.

Drittens müssen die unterschiedlichen Trainingsreize auf ihre Effektivität und Spezifität geprüft werden. Dies kann z.B. geschehen, indem man untersucht, ob und wie gut diese (Trainings-)Reize die genannten kausalen Ketten (Signaltransduktionswege) zu aktivieren vermögen. Letzteres bedingt jedoch, dass die Trainingsreize auf eine Weise definiert und standardisiert beschrieben werden, dass sie wissenschaftlich reproduzierbar sind. Unglücklicherweise ist dies bis heute nicht der Fall.

Wir haben kürzlich einen Satz von 13 trainingsrelevanten Faktoren identifiziert, welche einen quantitativen und/oder qualitativen Effekt auf den muskulären Phänotyp haben (Toigo und Boutellier 2006; Tab. 1). Wir empfehlen, diese mechano-biologischen Determinanten standardisiert zum Beschrieb von (Kraft-)Trainingsreizen einzusetzen. Im Folgenden werde ich die 3 fundamentalen Strategien der Skelettmuskuladaption erläutern und in einem ersten Schritt (Teil 1) erklären, wie die Längenadaptation des adulten menschlichen Skelettmuskels auf molekularer und zellulärer Ebene reguliert wird. Daraus werden die relevanten mechano-biologischen Determinanten für die Längenmodulation abgeleitet.

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

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

2. Fundamentale Adaptationen des Skelettmuskels

Generell können Muskeln (resp. Muskelfasern) 3 Strategien verfolgen, um sich an veränderte funktionelle Beanspruchungen anzupassen (Goldspink 1985): (1) Zu- oder Abnahme der Länge, (2) Zu- oder Abnahme des physiologischen Querschnitts und (3) kontraktile [«myosin heavy chain» (MyHC)] und metabolische Reprogrammierung. Diese Adaptationen können je nach Spezifität der (patho-)physiologischen Bedingung einzeln oder zusammen vollzogen werden. Grundsätzlich können trainingsinduzierte physiologische Zustände als Perturbationen der muskulären Spannungintegrität aufgefasst werden. Solche Perturbationen werden durch erhöhte oder erniedrigte aktive und/oder passive myozelluläre Spannung in Kombination mit Energieproduktion oder -absorption hervorgerufen. Diese Veränderungen in Spannung und Energie können unterschiedlich lange aufrechterhalten werden. Daher ist jede trainingsinduzierte Perturbation durch eine Kombination von konstanter und/oder intermittierender aktiver und/oder passiver Spannung codiert, die unterschiedlich lange aufrechterhalten wird. Das Signal wird auf molekularer und zellulärer Ebene decodiert und führt schliesslich zu einer entsprechenden Anpassung.

3. Längenregulation

Myofibrillen können aktiv oder passiv länger werden. Aktiv bedeutet, dass die Verlängerung bei gleichzeitiger Kontraktion erfolgt. Muskelkontraktion (Faulkner 2003) bei sich verlängernder Muskellänge nennt man «exzentrische» Kontraktion oder «aktiver Stretch». Passiv bedeutet, dass die Längenänderung ohne Kontraktion stattfindet (z.B. durch Kontraktion der Antagonisten). Im Gegensatz zur Verlängerung können Myofibrillen nur aktiv verkürzt werden («konzentrische Kontraktion»). Nimmt nun während der Verlängerung der Myofibrillen die Sarkomerlänge zu, so entwickelt sich die Passivspannung parabolisch dazu (Prado et al. 2005). Man glaubt, dass diese Passivspannung auf die Dehnung von extramyofibrillären Strukturen (insbesondere Kollagen in der extrazellulären Matrix) sowie Titin zurückzuführen ist. Titin ist ein riesiges, zum Sarkomer gehörendes Protein (~ 3–3.7 MDa), welches für die elastischen Eigenschaften der Myofibrillen von grosser Bedeutung ist. Längenauslenkungen (Abweichungen von der Ruhelänge) von Myofibrillen führen zur Entwicklung einer Titinkraft. Die Titinkraft wirkt der jeweiligen Verkürzung oder Verlängerung entgegen, um die Ruhelänge wiederherzustellen (Miller et al. 2003). Folglich kann Passivspannung in den Myofibrillen entstehen durch deren Verlängerung mit oder ohne Kontraktion, oder durch deren Verkürzung mit Kontraktion.

3.1 Molekulare Messführung der myofibrillären Passivspannung

In Übereinstimmung mit den strukturellen und elastischen Eigenschaften von Titin häuft sich die Evidenz, dass die der Z-Linie nahe Region von Titin bei der Messführung der myofibrillären Passivspannung eine wichtige Rolle spielt (Miller et al. 2003). Folgende Signalübertragungswege sind dabei involviert: (1) der «titin-muscle LIM protein (MLP) pathway», (2) der «N2A-muscle ankyrin repeat protein (MARF) pathway» und (3) der «titin-muscle RING finger protein (MuRF) pathway»:

- (1) ist Teil eines stretchabhängigen myokardialen Signalübertragungswegs, dessen Beeinträchtigung zur Pathogenese von bestimmten Arten von dilatativer Kardiomyopathie im Menschen beiträgt (Knoll et al. 2002). Dieser Signalübertragungsweg wird auch induziert durch Skelettmuskel(mikro)traumata als Folge von exzentrischem Training (Barash et al. 2005; Barash et al. 2004; Chen et al. 2002; Hentzen et al. 2006).
- (2) involviert 3 homologe MARPs: CARP/MARP1, Ankrd2/Arpp/MARP2 und DARP/MARP3. MARPs zeigen cytokin-ähnliche Induktion:
 - nach Herzverletzung, Muskeldenervation und exzentrischem Training in vivo (CARP/MARP1) (Aihara et al. 2000; Barash et al. 2004; Baumeister et al. 1997; Kuo et al. 1999);

- bei Stretch in Zellkultur, Immobilisation in gedehnter Position und exzentrischem Training (Ankrd2/Arpp/MARP2) (Barash et al. 2005; Barash et al. 2004; Kemp et al. 2000; McKoy et al. 2005);
- während der Erholung nach metabolischem Stress (DARP/MARP3) (Ikeda et al. 2003).

(3) ist involviert bei der Regulation der Ubiquitin-Proteasom-abhängigen Degradation von myofibrillärem Protein (siehe Teil 2). MuRF1 bindet an die C-terminale Immunglobulin-domänen von Titin (Centner et al. 2001) und an Transkriptionsfaktoren im Zellkern (McElhinny et al. 2002). Weiter wird die nukleäre Lokalisation von MuRF2 und «serum response factor» (SRF) durch die katalytische Domäne von Titin reguliert (Lange et al. 2005).

Da Titin-Isoformen mit verschiedener mechanischer Steifigkeit existieren, kann die Passivkraft auf Stufe Sarkomer je nach Isoformenkomposition variieren. Somit kann auch die Passivspannung resp. die Stretch-Suszeptibilität in Abhängigkeit des Muskelfasertypus und/oder des Muskels variieren (Prado et al. 2005; Sakamoto et al. 2003).

3.2 Zelluläre Messführung von Dehnung

Satellitenzellen sind Muskelvorläuferzellen, die zwischen der Basalmembran und dem Sarkolemm von Muskelfasern liegen (Mauro 1961). Im normalen erwachsenen Muskel sind die Satellitenzellen mitotisch und metabolisch still (Schultz et al. 1978). Durch Veränderungen des lokalen Milieus können die Satellitenzellen jedoch aktiviert werden. Aktiviert bedeutet, dass sie in den Zellzyklus treten, um die für die Muskelbildung im Rahmen von Wachstum und Reparatur benötigten Vorläufer bereitzustellen (Charge und Rudnicki 2004; Hill et al. 2003; McKinnell et al. 2005). Die Resultate aus In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass mechanischer Stretch zur Aktivierung von Satellitenzellen führt (Anderson 2000; Anderson und Pilipowicz 2002; Tatsumi et al. 2001; Wozniak et al. 2003). In einem ersten Schritt bewirkt mechanischer Stretch die stickstoffmonoxidabhängige Freilassung von «hepatocyte growth factor» (HGF) aus der Extrazellulären Matrix (Tatsumi und Allen 2004; Tatsumi et al. 2002). Einmal frei, bindet HGF folglich an den c-met Rezeptor, der sich in der Zellmembran von Satellitenzellen befindet. Diese Interaktion initiiert eine Reihe von Signaltransduktionskaskaden, die zur DNA-Synthese und somit zur Proliferation von Satellitenzellen führt.

3.3 Strukturelle Anpassung an Längenreize

Es ist schon lange bekannt, dass sich Muskeln an eine neue funktionelle Länge anpassen können, indem an den Enden von Myofibrillen neue Sarkomere in Serie addiert oder entfernt werden (Dix und Eisenberg 1990; Griffin et al. 1971; Tabary et al. 1972; Williams und Goldspink 1971). Immobilisation bei langer Muskellänge (in gedehnter Position) resultiert in einer Zunahme der Anzahl Sarkomere in Serie. Umgekehrt führt Immobilisation bei kurzer Muskellänge (in verkürzter Position) zu einer Abnahme der Anzahl Sarkomere in Serie. Diese Veränderungen gehen einher mit einer Remodellierung des Bindegewebes (Goldspink 1985; Tabary et al. 1976; Tardieu et al. 1977, 1982; Williams und Goldspink 1984). Auf die Remodellierung des Bindegewebes und deren funktionelle Konsequenzen wird hier nicht eingegangen. Direkte Evidenz für die trainingsinduzierte Modulation der Anzahl Sarkomere stammt von In-vivo- und In-situ-Tierexperimenten bei der Ratte (Butterfield et al. 2005; Lynn und Morgan 1994; Lynn et al. 1998). Aus den Resultaten dieser Experimente folgt, dass exzentrisches Training (Kontraktionen bei sich verlängerndem Muskel) zu einer Zunahme, konzentrisches Training (Kontraktionen bei sich verkürzendem Muskel) zu einer Abnahme der Anzahl Sarkomere in Serie führt.

4. Funktionelle Effekte / physiologischer Sinn der strukturellen Adaptation

- 4.1 Der Effekt der Regulation der Anzahl Sarkomere in Serie resp. deren physiologischer Sinn ist (a) die Anpassung der Strecke, über welche der Muskel kontrahieren kann, und (b) die Anpassung der optimalen Sarkomerlänge, bei der der Muskel sein Maximum an Kraft produzieren kann. Wird ein Muskel wie bereits erwähnt in verkürzter Haltung ruhig gestellt, so kommt es zu einer Verminderung der Sarkomerzahl. Die restlichen Sarkomere werden auf eine Länge eingestellt, die optimale Voraussetzungen für die Entwicklung von Maximalkraft in dem jetzt verkürzten Zustand bietet (Williams und Goldspink 1978). Umgekehrt führt wie bereits erwähnt exzentrisches Training zu einer Zunahme der Anzahl seriell geschalteter Sarkomere. Dies hat zur Folge, dass bei gegebener Muskellänge die durchschnittliche Sarkomerlänge kürzer ist. Exzentrisches Training der Hamstrings mittels «Hamstrings lowers» führt beim Menschen zu einer Verschiebung des optimalen Gelenkwinkels zur Erzeugung des Drehmoments sowie zu «Muskelkater» [«delayed-onset muscle soreness» (DOMS)]. Die Veränderung manifestiert sich unmittelbar nach dem Training (akuter Effekt), ist aber auch 8 Tage nach dem Training messbar (Trainingseffekt) (Brockett et al. 2001). Der Kniewinkel, bei dem das maximale Drehmoment erzeugt werden kann, verschiebt sich demnach um etwa 7° in Richtung längerer Muskel (größerer Gelenkwinkel). Anders gesagt wird das maximale Drehmoment nach exzentrischem Training bei längerer Muskellänge erzeugt (unter der Annahme, dass die entsprechenden Muskeln bei größerem Kniegelenkwinkel länger sind).
- 4.2 Eine weitere Konsequenz aus der Modulation der seriellen Sarkomerzahl ist die Veränderung der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit der Muskelfasern im unbelasteten Zustand. Die maximale unbelastete muskuläre Kontraktionsgeschwindigkeit hängt nämlich von der initialen Sarkomerlänge, der Anzahl verfügbarer Actin-Myosin-Querbrücken in Serie und vom Typ dieser Querbrücken (MyHC Isoform) ab. Für die maximale belastete Kontraktionsgeschwindigkeit jedoch ist auch die Anzahl der verfügbaren, parallel geschalteten Actin-Myosin-Querbrücken bestimmend. Je mehr Sarkomere in Serie, desto schneller ist potenziell die Verkürzungsgeschwindigkeit der Muskelfaser, vorausgesetzt die MyHC-Zusammensetzung und die Initillänge der Sarkomere sind gleich. Durch die Addition von Sarkomeren in Serie als Folge von exzentrischem Training sollte beispielsweise die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit der Muskelfasern zunehmen (Morgan und Proske 2004). Ob die Verkürzungsgeschwindigkeit jedoch tatsächlich zunimmt, wird v.a. hinsichtlich des mit Kraftproduktion und Stretch assoziierten MyHC-Isoformenswitch (Goldspink et al. 1991) gezeigt werden müssen.
- 4.3 Skelettmuskeln können anhand ihrer Muskelarchitektur (d.h. der räumlichen Anordnung der Muskelfasern relativ zur Längsachse des Muskel-Sehnenkomplexes) als spindelförmig oder gefiedert klassifiziert werden. In spindelförmigen Muskeln verlaufen die Muskelfasern parallel zur Längsachse des Muskel-Sehnenkomplexes. Bei gefiederten Muskeln weisen die Muskelfasern eine Winkelstellung zur Längsachse des Muskel-Sehnenkomplexes auf. Diesen Winkel nennt man Fiederungswinkel. Mehrfach gefiederte Muskeln enthalten distinkte intramuskuläre Abteile mit unterschiedlichen Fiederungswinkeln. Die Mehrheit der beim Menschen vorhandenen Skelettmuskeln weist eine gefiederte Architektur auf, mit Fiederungswinkeln, die im Ruhezustand bis etwa 30° messen können (Friederich und Brand 1990; Wickiewicz et al. 1983). Wenn in einem gefiederten Muskel die Muskelfaserlänge bei gleichbleibendem Muskelvolumen durch die Addition oder Entfernung von seriellen Sarkomeren verändert wird, hat dies einen direkten Effekt auf die resultierende Muskelkraft. Werden die Muskelfasern bei gleichbleibendem Muskelvolumen beispielsweise kürzer, so erhöht sich (nebst einer Reduktion der maximalen Faserauslenkung und der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit) der Fiederungswinkel. Dies hat zur Folge, dass die parallel zur Muskel-Sehnenachse wirkende Muskelkraft approximativ proportional zu 1 minus Kosinus des Fiederungswinkels abnimmt. Umgekehrt erlaubt ein steilerer Fiederungswinkel eine kompaktere Packung von Muskelfasern. Es können bei gleichbleibendem Muskelvolumen mehr Muskelfasern parallel angeordnet werden. Dies hat zur Folge, dass der physiologische Muskelquerschnitt und somit die Muskelkraft zunehmen. Nimmt bei gleichbleibendem Muskelvolumen der Fiederungswinkel durch Abnahme der Muskelfaserlänge zu und nimmt die Muskelfaserdicke gleichzeitig zu, so resultiert gesamthaft so lange ein positiver Effekt auf die Muskelkraft, als der Fiederungswinkel 45° nicht überschreitet (Alexander und Vernon 1975).
- 4.4 Viele Skelettmuskeln in größeren Säugetieren weisen mehrere bandartige Zonen von motorischen Endplatten (Muskelendplattenbänden) auf und haben Muskelfasern, die sich nicht über die ganze Länge des Muskelbauchs erstrecken. Solche Muskelfasern enden intrafaszikulär und bilden myomyonale Verbindungen mit benachbarten Muskelfasern (Young et al. 2000). Multiple Muskelendplattenbänden lassen sich bei Nichtprimaten in Muskeln mit Faserlängen > 3,5 cm finden. Die Anzahl motorischer Endplattenbänden nimmt mit zunehmender Faszikellänge zu (Paul 2001). Im Gegensatz dazu sind die meisten Extremitätenmuskeln von Mensch und Makak bis zu einer Länge von 13 cm einfach innerviert (eine Bande von Endplatten) (Paul 2001). Die entsprechenden Muskelfasern sind lang, einfach innerviert und enden beidseits in den Sehnen. Beim Menschen sind nur M. sartorius und M. gracilis (mit Faszikeln, die bis zu 50 cm lang sind) mehrfach innerviert (Paul 2001; Schwarzscher 1959). Wenn nun intrafaszikulär endende Muskelfasern durch die Addition von seriellen Sarkomeren in die Länge wachsen, so kann der physiologische Muskelquerschnitt zunehmen, ohne dass der Querschnitt der einzelnen Fasern zugenommen hätte (Paul und Rosenthal 2002). Folglich kann das Längenwachstum via Addition von Sarkomeren in Serie unter bestimmten Umständen und für bestimmte Muskeln zu mehr Kraft durch mehr parallele Sarkomere führen.

5. Hypothetischer biomechanischer Mechanismus der Längenadaptation

Die so genannte «popping sarcomere hypothesis» ist eine Hypothese zur Erklärung des Mechanismus und des funktionellen Effekts der Längenadaptation (Morgan 1990; Morgan und Proske 2004). Gemäss dieser Hypothese resultieren stretchinduzierte Muskeltraumata aus der nicht gleichförmigen Längenänderung von Sarkomeren während exzentrischer Kontraktionen, die über die optimale Muskellänge hinausgehen. Alle Sarkomere, welche sich dabei auf dem absteigenden Ast der Kraft-Längen-Relation befinden, werden schwächer, wenn sie an Länge gewinnen. Sie werden somit schneller gedehnt. Der Abfall in aktiver Kraft wird kompensiert durch den Anstieg in passiver (Titin-)Kraft. Dies geschieht zumindest bei einigen Muskeln jenseits der Überlappung der Myofilamente (Morgan 1990). Der Begriff «popping» beschreibt die unkontrollierte, praktisch unmittelbare Verlängerung eines Sarkomers von der Ruhelänge zu einer Länge, wo primär die passiven Strukturen für die erzeugte Spannung verantwortlich sind. Es wird postuliert, dass die physiologische Konsequenz aus diesen Ereignissen die Addition von Sarkomeren in Serie ist und dass der Trainingseffekt im Schutz des Muskels vor erneuten Mikrotraumata liegt (Morgan und Talbot 2002). Die «popping sarcomere hypothesis» ist kürzlich in Frage gestellt worden (Telley et al. 2006a, b). Sie ist jedoch (noch) nicht widerlegt (Allen 2006; Morgan und Proske 2006). Andererseits bleibt aber auch eine direkte Evidenz für den Vorgang des «sarcomere popping» bis dato aus.

6. Zellulärer Mechanismus

Der Längenadaptation liegt der gleiche zelluläre Mechanismus zugrunde wie der Querschnittsadaptation. Der zelluläre Mechanismus wird daher im 2. Teil zusammen mit der Querschnittsadaptation besprochen.

7. Diskussion zu Teil 1

Die Regulation der seriellen Sarkomerzahl ist ein wichtiger Mechanismus zur Regulation der funktionellen Muskellänge. Beim Erwachsenen scheint bei adäquater körperlicher Aktivität der erreichbare muskuläre Trainingseffekt nur gering zu sein. Fakt ist jedoch, dass sich die Mehrheit der Bevölkerung in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht nicht genügend und nicht adäquat bewegt. Zudem zeigt auch die Erfahrung, dass, wenn der Muskel nicht regelmässig über sein gesamtes Bewegungsspektrum belastet wird, relativ rasch eine Muskelverkürzung gepaart mit einer Abnahme im Querschnitt eintritt. Beim häufigen Tragen von Schuhen mit hohen Absätzen werden der M. gastrocnemius und der M. soleus verkürzt. Es kommt zu einem Verlust an Sarkomeren und zu einer Umformung des Bindegewebes. Wenn die Muskeln dann plötzlich im Rahmen einer exzentrischen Kontraktion über das ihnen eigentlich mögliche normale Bewegungsausmass hinaus gedehnt werden, so kann dies leicht zu einem Achillessehnenabriss führen. Ein ähnliches Bild ergibt sich bei Berufen mit sitzender Tätigkeit, wo sich der M. iliopsoas mit der Zeit strukturell verkürzt.

Auch lässt sich aus der «*poping sarcomere hypothesis*» folgern, dass «konventionelles» Ausdauertraining (z.B. Velofahren, Cross-Trainer, Stepper usw.), bei dem die entsprechenden Muskeln vorwiegend verkürzende Kontraktionen bei tendenziell verkürzter Muskellänge durchführen, zu einer Abnahme der seriellen Sarkomerzahl führt. Eine solche strukturelle Muskelverkürzung geht einher mit einer Abnahme im Bewegungsausmass (Range of Motion [ROM]). Allgemein ist eine Abnahme des ROM und der damit verbundenen funktionellen Implikationen (z.B. Abnahme der Beweglichkeit, intermuskuläre Dysbalancen) im Rahmen von gesundheitspräventiven Überlegungen nicht erwünscht. Bezüglich «Ausdauertraining/Ausdaueraktivität» ändert sich jedoch das Bild, wenn z.B. die Dauer (Marathonlauf) oder der Modus (Downhill) extrem sind. Dann können ebenfalls erhebliche Muskeltraumata induziert werden. Folglich kann unter bestimmten Voraussetzungen auch durch Ausdauertraining die Anzahl Sarkomere in Serie und potenziell auch die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit der Muskelfasern erhöht werden.

Um den funktionellen ROM mittels Modulation der seriellen Sarkomerzahl zu erhalten oder zu erhöhen, scheint daher Krafttraining, welches exzentrische Kontraktionen über einen möglichst grossen Gelenksumfang beinhaltet, aus gesundheitspräventiver Sicht die Methode der Wahl zu sein. Hier können die entsprechenden Muskeln (z.B. M. iliopsoas) auch gezielt über den vollen Bewegungsumfang exzentrisch mit Widerstand versorgt werden. Gesundheitspräventiv bedeutet, dass die Muskeln so bezüglich Länge, Querschnitt und metabolischer/kontraktiler Eigenschaften angepasst sind, dass a) das Risiko für Beschwerden am Bewegungsapparat minimiert wird und b) die resultierenden Adaptationen den robusten und unspezifischen Gebrauch der Muskeln zulassen.

Anders kann es im kompetitiven Sport sein. Dort geht es primär um die Optimierung einer Bewegungsaufgabe und/oder die Dauer, über welche eine Bewegungsaufgabe aufrechterhalten werden kann. Gesundheitliche Aspekte spielen eine untergeordnete Rolle, da die «sportliche» Bewegung mehr oder weniger losgelöst von funktionellen Betrachtungen erfolgt. In diesem Fall muss je nachdem die Muskellänge der entsprechenden sportlichen Bewegungsaufgabe optimal angepasst werden. «Optimal» kann in diesem Fall auch «verkürzt» bedeuten.

Zusammenfassend besteht substanzielle Evidenz dafür, dass sowohl Muskelfasern als auch Satellitenzellen Längenänderungen messfühlen können. Übereinstimmend damit werden aktive oder passive Auslenkungen von der Ruhelänge in eine molekulare und

zelluläre Antwort übersetzt. Die molekulare und zelluläre Antwort resultiert dann in einer strukturellen Adaptation mit entsprechendem funktionellen Effekt. Für aktive Auslenkungen hängt die molekulare und zelluläre Antwort von der Kontraktionsart ab. Daraus kann gefolgert werden, dass sowohl Längenänderung als auch Kontraktionsmodus zwei signifikante mechano-biologische Determinanten für die trainingsinduzierte Anpassung der Muskellänge sind. Daher müssen diese beiden Variablen spezifiziert werden, wenn die Skelettmuskelplastizität im Zusammenhang mit (Kraft-) Training untersucht werden soll. Als Mass für die Muskellänge bietet es sich aus praktischer Sicht an, den ROM zu spezifizieren (x_{11} , Tab. 1). Es gilt jedoch zu beachten, dass der ROM resp. der Gelenkwinkel nicht unbedingt indikativ für die Faszikellänge ist. In vivo können sich Muskelfaserbündel nämlich anders verhalten, als aufgrund von Studien an isoliertem Muskelmaterial erwartet würde: Faszikel können ihre Länge erhalten oder sich sogar verkürzen, während sich der ganze Muskel-Sehnenkomplex verlängert (Fukunaga et al. 2001; Ishikawa und Komi 2004; Reeves und Narici 2003). Zusätzlich zum ROM muss die Anzahl der Längenauslenkungen erfasst werden, z.B. aus dem Produkt von Anzahl Wiederholungen pro Satz und Anzahl Sätze (x_2 und x_3 , Tab. 1). Hinsichtlich Kontraktionsmodus muss die fraktionelle und temporale Verteilung der Kontraktionsarten pro Wiederholung (somit auch die Zeitdauer einer Wiederholung) und total spezifiziert werden (x_7 , x_2 und x_3 , Tab. 1). In diesem Zusammenhang stellt sich z.B. die folgende Frage: Besteht eine Übung aus einem oder mehreren Sätzen von mehreren, aneinandergereihten, nicht kontinuierlichen und temporal definierten exzentrischen Kontraktionen (d.h. in diesem Fall Wiederholungen), oder besteht die Übung aus einem oder mehreren Sätzen mit einer Kontraktion (permanente Spannungserzeugung), die sich mehrmals in einer temporal und fraktionell festgelegten Reihenfolge in konzentrisch, isometrisch und/oder exzentrisch unterteilen lässt?

Erst wenn die genannten Faktoren erfasst werden, können deren molekulare und zelluläre Auswirkungen und die daraus erfolgenden Adaptationen und Effekte isoliert oder kombiniert untersucht werden. Die Beschreibung des Trainingsreizes mittels mechano-biologischer Determinanten bildet also eine Grundvoraussetzung zur Ausleuchtung der kausalen Kette zwischen Reiz, Adaptation und Effekt.

8. Danksagung

Ich danke Professor Urs Boutellier für die Kommentare zum Manuskript.

Korrespondenzadresse:

Dr. sc. nat. Marco Toigo, ETH Zürich, Institut für Bewegungswissenschaften und Sport, und Universität Zürich, Physiologisches Institut, Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich, Schweiz, Telefon +41 44 635 50 62, Fax +41 44 635 68 63, mtoigo@biol.ethz.ch

Literaturverzeichnis

- Aihara Y., Kurabayashi M., Saito Y., Ohyama Y., Tanaka T., Takeda S., Tomaru K., Sekiguchi K., Arai M., Nakamura T., Nagai R. (2000): Cardiac ankyrin repeat protein is a novel marker of cardiac hypertrophy: role of M-CAT element within the promoter. *Hypertension* 36: 48–53.
- Alexander R.McN., Vernon A. (1975): The dimensions of the knee and ankle muscles and the forces they exert. *J Human Movmt Stud* 1: 115–123.
- Allen D.G. (2006): Why stretched muscles hurt – is there a role for half-sarcomere dynamics? *J Physiol (Lond)* 573:4 (letter to the editor).
- Anderson J.E. (2000): A role for nitric oxide in muscle repair: nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells. *Mol Biol Cell* 11:1859–1874.
- Anderson J., Pilipowicz O. (2002): Activation of muscle satellite cells in single-fiber cultures. *Nitric Oxide* 7: 36–41.
- Barash I.A., Mathew L., Lahey M., Greaser M.L., Lieber R.L. (2005): Muscle LIM protein plays both structural and functional roles in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 289: C1312–C1320.

- Barash I.A., Mathew L., Ryan A.F., Chen J., Lieber R.L. (2004): Rapid muscle-specific gene expression changes after a single bout of eccentric contractions in the mouse. *Am J Physiol Cell Physiol* 286:C355–C364.
- Baumeister A., Arber S., Caroni P. (1997): Accumulation of muscle ankyrin repeat protein transcript reveals local activation of primary myotube endcompartments during muscle morphogenesis. *J Cell Biol* 139: 1231–1242.
- Brockett C.L., Morgan D.L., Proske U. (2001): Human hamstring muscles adapt to eccentric exercise by changing optimum length. *Med Sci Sports Exerc* 33:783–790.
- Butterfield T.A., Leonard T.R., Herzog W. (2005): Differential serial sarcomere number adaptations in knee extensor muscles of rats is contraction type dependent. *J Appl Physiol* 99: 1352–1358.
- Centner T., Yano J., Kimura E., McElhinny A.S., Pelin K., Witt C.C., Bang M.L., Trombitas K., Granzier H., Gregorio C.C., Sorimachi H., Labeit S. (2001): Identification of muscle specific ring finger proteins as potential regulators of the titin kinase domain. *J Mol Biol* 306: 717–726.
- Charge S.B., Rudnicki M.A. (2004): Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev* 84: 209–238.
- Chen Y.W., Nader G.A., Baar K.R., Fedele M.J., Hoffman E.P., Esser K.A. (2002): Response of rat muscle to acute resistance exercise defined by transcriptional and translational profiling. *J Physiol (Lond)* 545: 27–41.
- Dix D.J., Eisenberg B.R. (1990): Myosin mRNA accumulation and myofibrillogenesis at the myotendinous junction of stretched muscle fibers. *J Cell Biol* 111: 1885–1894.
- Faulkner J.A. (2003): Terminology for contractions of muscles during shortening, while isometric, and during lengthening. *J Appl Physiol* 95:455–459.
- Friederich J.A., Brand R.A. (1990): Muscle fiber architecture in the human lower limb. *J Biomech* 23: 91–95.
- Fukunaga T., Kubo K., Kawakami Y., Fukashiro S., Kanehisa H., Maganaris C.N. (2001): In vivo behaviour of human muscle tendon during walking. *Proc Biol Sci* 268: 229–233.
- Goldspink G. (1985): Malleability of the motor system: a comparative approach. *J Exp Biol* 115: 375–391.
- Goldspink G., Scutt A., Martindale J., Jaenicke T., Turay L., Gerlach G.F. (1991): Stretch and force generation induce rapid hypertrophy and myosin isoform gene switching in adult skeletal muscle. *Biochem Soc Trans* 19: 368–373.
- Griffin G.E., Williams P.E., Goldspink G. (1971): Region of longitudinal growth in striated muscle fibres. *Nat New Biol* 232: 28–29.
- Hameed M., Orrell R.W., Cobbold M., Goldspink G., Harridge S.D. (2003): Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *J Physiol (Lond)* 547: 247–254.
- Hentzen E.R., Lahey M., Peters D., Mathew L., Barash I.A., Friden J., Lieber R.L. (2006): Stress-dependent and -independent expression of the myogenic regulatory factors and the MARP genes after eccentric contractions in rats. *J Physiol (Lond)* 570: 157–167.
- Hill M., Wernig A., Goldspink G. (2003): Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. *J Anat* 203: 89–99.
- Hoffman E.P., Escobar D. (2006): Translating mighty mice into neuromuscular therapeutics: is bigger muscle better? *Am J Pathol* 168: 1775–1778.
- Hubal M.J., Gordish-Dressman H., Thompson P.D., Price T.B., Hoffman E.P., Angelopoulos T.J., Gordon P.M., Moyna N.M., Pescatello L.S., Visich P.S., Zoeller R.F., Seip R.L., Clarkson P.M. (2005): Variability in muscle size and strength gain after unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 37: 964–972.
- Ikeda K., Emoto N., Matsuo M., Yokoyama M. (2003): Molecular identification and characterization of a novel nuclear protein whose expression is up-regulated in insulin-resistant animals. *J Biol Chem* 278: 3514–3520.
- Ingber D.E. (2003a): Tensegrity I. Cell structure and hierarchical systems biology. *J Cell Sci* 116: 1157–1173.
- Ingber D.E. (2003b): Tensegrity II. How structural networks influence cellular information processing networks. *J Cell Sci* 116: 1397–1408.
- Ishikawa M., Komi P.V. (2004): Effects of different dropping intensities on fascicle and tendinous tissue behavior during stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol* 96: 848–852.
- Kemp T.J., Sadusky T.J., Saltis F., Carey N., Moss J., Yang S.Y., Sassoon D.A., Goldspink G., Coulton G.R. (2000): Identification of Ankrd2, a novel skeletal muscle gene coding for a stretch-responsive ankyrin-repeat protein. *Genomics* 66: 229–241.
- Knoll R., Hoshijima M., Hoffman H.M., Person V., Lorenzen-Schmidt I., Bang M.L., Hayashi T., Shiga N., Yasukawa H., Schaper W., McKenna W., Yokoyama M., Schork N.J., Omens J.H., McCulloch A.D., Kimura A., Gregorio C.C., Poller W., Schaper J., Schultheiss H.P., Chien K.R. (2002): The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. *Cell* 111: 943–955.
- Kraemer W.J., Ratamess N.A. (2004): Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 36: 674–688.
- Kuo H., Chen J., Ruiz-Lozano P., Zou Y., Nemer M., Chien K.R. (1999): Control of segmental expression of the cardiac-restricted ankyrin repeat protein gene by distinct regulatory pathways in murine cardiogenesis. *Development* 126: 4223–4234.
- Lange S., Xiang F., Yakovenko A., Vihola A., Hackman P., Rostkova E., Kristensen J., Brandmeier B., Franzen G., Hedberg B., Gunnarsson L.G., Hughes S.M., Marchand S., Sejersen T., Richard I., Edstrom L., Ehler E., Udd B., Gautel M. (2005): The kinase domain of titin controls muscle gene expression and protein turnover. *Science* 308: 1599–1603.
- Lynn R., Morgan D.L. (1994): Decline running produces more sarcomeres in rat vastus intermedius muscle fibers than does incline running. *J Appl Physiol* 77: 1439–1444.
- Lynn R., Talbot J.A., Morgan D.L. (1998): Differences in rat skeletal muscles after incline and decline running. *J Appl Physiol* 85: 98–104.
- Masuda K., Kikuhara N., Takahashi H., Yamanaka K. (2003): The relationship between muscle cross-sectional area and strength in various isokinetic movements among soccer players. *J Sports Sci* 21: 851–858.
- Mauro A. (1961): Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* 9: 493–495.
- McElhinny A.S., Kakinuma K., Sorimachi H., Labeit S., Gregorio C.C. (2002): Muscle-specific RING finger-1 interacts with titin to regulate sarcomeric M-line and thick filament structure and may have nuclear functions via its interaction with glucocorticoid modulatory element binding protein-1. *J Cell Biol* 157: 125–136.
- McKinnell I.W., Parise G., Rudnicki M.A. (2005): Muscle stem cells and regenerative myogenesis. *Curr Top Dev Biol* 71: 113–130.
- McKoy G., Hou Y., Yang S.Y., Vega Avelaira D., Degens H., Goldspink G., Coulton G.R. (2005): Expression of Ankrd2 in fast and slow muscles and its response to stretch are consistent with a role in slow muscle function. *J Appl Physiol* 98: 2337–2343.
- Miller M.K., Bang M.L., Witt C.C., Labeit D., Trombitas C., Watanabe K., Granzier H., McElhinny A.S., Gregorio C.C., Labeit S. (2003): The muscle ankyrin repeat proteins: CARP, ankrd2/Arpp and DARP as a family of titin filament-based stress response molecules. *J Mol Biol* 333: 951–964.
- Morgan D.L. (1990): New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys J* 57: 209–221.
- Morgan D.L., Proske U. (2004): Popping sarcomere hypothesis explains stretch-induced muscle damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 31: 541–545.
- Morgan D.L., Proske U. (2006): Sarcomere popping requires stretch over a range where total tension decreases with length. *J Physiol (Lond)* 574: 627–628 (letter to the editor); 629–630 (author reply).
- Morgan D.L., Talbot J.A. (2002): The addition of sarcomeres in series is the main protective mechanism following eccentric exercise. *J Mech Med Biol* 2: 421–431.
- Paul A.C. (2001): Muscle length affects the architecture and pattern of innervation differently in leg muscles of mouse, guinea pig, and rabbit compared to those of human and monkey muscles. *Anat Rec* 262: 301–309.
- Paul A.C., Rosenthal N. (2002): Different modes of hypertrophy in skeletal muscle fibers. *J Cell Biol* 156: 751–760.
- Prado L.G., Makarenko I., Andresen C., Kruger M., Opitz C.A., Linke W.A. (2005): Isoform diversity of giant proteins in relation to passive and active contractile properties of rabbit skeletal muscles. *J Gen Physiol* 126: 461–480.
- Reeves N.D., Narici M.V. (2003): Behavior of human muscle fascicles during shortening and lengthening contractions in vivo. *J Appl Physiol* 95: 1090–1096.
- Sakamoto K., Aschenbach W.G., Hirshman M.F., Goodyear L.J. (2003): Akt signaling in skeletal muscle: regulation by exercise and passive stretch. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E1081–E1088.
- Schultz E., Gibson M.C., Champion T. (1978): Satellite cells are mitotically quiescent in mature mouse muscle: an EM and radioautographic study. *J Exp Zool* 206: 451–456.
- Schwarzacher H.G. (1959): Über die Länge und Anordnung der Muskelfasern in menschlichen Skelettmuskeln. *Acta Anat (Basel)* 37: 217–231.
- Tabary J.C., Tabary C., Tardieu C., Tardieu G., Goldspink G. (1972): Physiological and structural changes in the cat's soleus muscle due to immobilization at different lengths by plaster casts. *J Physiol (Lond)* 224: 231–244.

- Tabary J.C., Tardieu C., Tardieu G., Tabary C., Gagnard L. (1976): Functional adaptation of sarcomere number of normal cat muscle. *J Physiol (Paris)* 72: 277–291.
- Tardieu C., Tabary J.C., Tabary C., Huet de la Tour E. (1977): Comparison of the sarcomere number adaptation in young and adult animals. Influence of tendon adaptation. *J Physiol (Paris)* 73: 1045–1055.
- Tardieu C., Tabary J.C., Tabary C., Tardieu G. (1982): Adaptation of connective tissue length to immobilization in the lengthened and shortened positions in cat soleus muscle. *J Physiol (Paris)* 78: 214–220.
- Tatsumi R., Allen R.E. (2004): Active hepatocyte growth factor is present in skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle Nerve* 30: 654–658.
- Tatsumi R., Hattori A., Ikeuchi Y., Anderson J.E., Allen R.E. (2002): Release of hepatocyte growth factor from mechanically stretched skeletal muscle satellite cells and role of pH and nitric oxide. *Mol Biol Cell* 13: 2909–2918.
- Tatsumi R., Sheehan S.M., Iwasaki H., Hattori A., Allen R.E. (2001): Mechanical stretch induces activation of skeletal muscle satellite cells in vitro. *Exp Cell Res* 267: 107–114.
- Telley I.A., Denoth J., Stussi E., Pfitzer G., Stehle R. (2006a): Half-sarcomere dynamics in myofibrils during activation and relaxation studied by tracking fluorescent markers. *Biophys J* 90: 514–530.
- Telley I.A., Stehle R., Ranatunga K.W., Pfitzer G., Stussi E., Denoth J. (2006b): Dynamic behaviour of half-sarcomeres during and after stretch in activated rabbit psoas myofibrils: sarcomere asymmetry but no ‘sarcomere popping’. *J Physiol (Lond)* 573: 173–185.
- Thompson P.D., Moyna N., Seip R., Price T., Clarkson P., Angelopoulos T., Gordon P., Pescatello L., Visich P., Zoeller R., Devaney J.M., Gordish H., Bilbie S., Hoffman E.P. (2004): Functional polymorphisms associated with human muscle size and strength. *Med Sci Sports Exerc* 36: 1132–1139.
- Tidball J.G. (2005): Mechanical signal transduction in skeletal muscle growth and adaptation. *J Appl Physiol* 98: 1900–1908.
- Toigo M., Boutellier U. (2006): New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *Eur J Appl Physiol* 97: 643–663.
- Trappe S.W., Trappe T.A., Lee G.A., Costill D.L. (2001): Calf muscle strength in humans. *Int J Sports Med* 22: 186–191.
- Wickiewicz T.L., Roy R.R., Powell P.L., Edgerton V.R. (1983): Muscle architecture of the human lower limb. *Clin Orthop Relat Res* 275–283.
- Williams P.E., Goldspink G. (1971): Longitudinal growth of striated muscle fibres. *J Cell Sci* 9: 751–767.
- Williams P.E., Goldspink G. (1978): Changes in sarcomere length and physiological properties in immobilized muscle. *J Anat* 127: 459–468.
- Williams P.E., Goldspink G. (1984): Connective tissue changes in immobilised muscle. *J Anat* 138: 343–350.
- Wozniak A.C., Pilipowicz O., Yablonka-Reuveni Z., Greenway S., Craven S., Scott E., Anderson J.E. (2003): C-Met expression and mechanical activation of satellite cells on cultured muscle fibers. *J Histochem Cytochem* 51: 1437–1445.
- Young M., Paul A., Rodda J., Duxson M., Sheard P. (2000): Examination of intrafascicular muscle fiber terminations: implications for tension delivery in series-fibered muscles. *J Morphol* 245: 130–145.