

Gerhard Schuler (Hrsg.)

**Körperliche Aktivität und Krankheit**



# Körperliche Aktivität und Krankheit



Herausgegeben von  
Gerhard Schuler

**DE GRUYTER**

**Herausgeber**

Prof. Dr. med. Gerhard Schuler  
Herzzentrum Leipzig, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Universitätsklinik Leipzig  
Strümpellstraße 39, 04289 Leipzig  
E-Mail: Gerhard.Schuler@medizin.uni-leipzig.de

Das Buch enthält 76 Abbildungen und 50 Tabellen.

ISBN 978-3-11-045619-6

e-ISBN (PDF) 978-3-11-045678-3

e-ISBN (EPUB) 978-3-11-045622-6

**Library of Congress Cataloging-in-Publication Data**

A CIP catalog record for this book has been applied for at the Library of Congress.

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen mit den Autoren große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskriptherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe der Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

© 2017 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

Umschlaggestaltung: lzf/iStock/Thinkstock

Satz: le-tex publishing services GmbH, Leipzig

Druck und Bindung: CPI books GmbH, Leck

☺ Gedruckt auf säurefreiem Papier

Printed in Germany

[www.degruyter.com](http://www.degruyter.com)

## Vorwort

Traditionell war körperliche Aktivität beschränkt auf Personen mit intaktem kardiovaskulären System; Patienten mit Herzinsuffizienz wurde wochenlang strenge Bettruhe verordnet, Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung durften allenfalls an krankengymnastischen Übungen teilnehmen, Herzvitien waren von jeglicher Aktivität ausgeschlossen. In den letzten Jahren hat sich diese Einstellung grundlegend gewandelt; insbesondere die Koronarsportgruppen haben zu diesem Erfolg beigetragen indem sie die Sicherheit dieser Behandlungsform unter Beweis stellten und gleichzeitig diese Gruppe von Patienten von der körperlichen Inaktivität befreiten.

Heute werden nur noch wenige Erkrankungen von regelmäßiger körperlichen Aktivität ausgenommen (Endokarditis, Rhythmusstörungen); für alle anderen wurden Behandlungsprotokolle entwickelt, die der speziellen Pathophysiologie gerecht werden und Gefahren vermeiden.

In diesem Buch sind die verschiedenen Aspekte der primären und sekundären Prävention zusammengefasst. Die neuesten wissenschaftliche Ergebnisse werden von Fachleuten auf diesem Gebiet dargestellt und mit eigenen Publikationen hinterlegt. Es ist nicht die Absicht dieses Buches, eine erschöpfende Darstellung dieses komplexen Kapitels zu präsentieren, aber alle wichtigen Krankheitsbilder werden in verständlicher Form diskutiert und beleuchtet.

Prof. Dr. Gerhard C. Schuler  
Universität Leipzig – Herzzentrum GmbH



# Inhalt

**Vorwort — V**

**Autorenverzeichnis — XIII**

## **Teil I: Grundlagen des körperlichen Trainings bei Gesunden (primäre Prävention)**

Volker Adams

- 1 Physiologische und molekularbiologische Mechanismen — 3**
- 1.1 Einleitung — 3
- 1.2 Molekulare Veränderungen,  
hervorgerufen durch körperliche Aktivität — 3
- 1.3 Körperliche Aktivität und molekulare Veränderungen im Myokard — 11
- 1.4 Zusammenfassung — 12

Birna Bjarnason-Wehrens

- 2 Körperliche Aktivität und Training in der Prävention bei Gesunden — 20**
- 2.1 Einleitung — 20
- 2.2 Bedeutung regelmäßiger körperlicher Aktivität und der körperlichen  
Fitness in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankung — 22
- 2.3 Ausdauertraining — 28
- 2.4 Krafttraining — 38
- 2.5 Zusammenfassung — 43

Claudia Walther

- 3 Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen — 51**
- 3.1 Einleitung — 51
- 3.2 Effekte der körperlichen Aktivität bei Kindern und Jugendlichen — 52
- 3.3 Aktuelle Situation des körperlichen Aktivitätsniveaus  
bei Kindern und Jugendlichen — 56
- 3.4 Einflussfaktoren der körperlichen Aktivität — 58
- 3.5 Empfehlungen — 59
- 3.6 Primärpräventionsprojekte zur Steigerung  
der körperlichen Aktivität — 63
- 3.7 Fazit/Ausblick — 65

## Teil II: Körperliche Aktivität und sekundäre Prävention

Harm Wienbergen und Rainer Hambrecht

- 4 Effekte körperlicher Aktivität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit — 71**
- 4.1 Einleitung — 71
- 4.2 Pathophysiologische Mechanismen — 72
- 4.3 Klinische Studien zur Wirksamkeit körperlichen Trainings — 77
- 4.4 Praktische Aspekte – wie viel körperliches Training? Wie motivieren? — 78
- 4.5 Zusammenfassung — 79

Herbert Löllgen

- 5 Arterieller Hochdruck — 83**
- 5.1 Definition und Einteilung — 83
- 5.2 Pathophysiologie — 83
- 5.3 Epidemiologie — 84
- 5.4 Risikofaktoren — 85
- 5.5 Diagnostische Hinweise — 85
- 5.6 Belastungsblutdruck — 86
- 5.7 Allgemeine Therapiehinweise — 87
- 5.8 Körperliche Aktivität als Therapie — 88
- 5.9 Hochdruck bei Sporttreibenden und Athleten — 90
- 5.10 Kontraindikationen — 91
- 5.11 Komplikationen — 91
- 5.12 Lebensqualität und Lebenserwartung — 92

Katrin Esefeld und Martin Halle

- 6 Diabetes Typ II — 95**
- 6.1 Einleitung — 95
- 6.2 Pathophysiologie der Insulinresistenz und Bedeutung von körperlicher Aktivität — 95
- 6.3 Körperliche Aktivität in der Prävention des Diabetes mellitus Typ II — 97
- 6.4 Körperliche Aktivität in der Therapie des Diabetes mellitus Typ II — 97
- 6.5 Körperliche Aktivität bei diabetischen Spätschäden — 98
- 6.6 Praktische Empfehlungen für ein Bewegungsprogramm beim Diabetes mellitus Typ II — 99
- 6.7 Fazit — 101

Rembert A. Koczulla, Marc Spielmanns, Tobias Bösel

- 7 Asthma — 103**
- 7.1 Definition — 103
- 7.2 Epidemiologie — 103
- 7.3 Einteilung — 103
- 7.4 Diagnostik — 104
- 7.5 Therapie — 106
- 7.6 Belastungs-induzierte Bronchokonstriktion (EIB),  
Belastungs-induziertes Asthma (EIA) — 108
- 7.7 Doping/Asthma — 113

Rembert A. Koczulla, Marc Spielmanns, Tobias Bösel

- 8 COPD — 115**
- 8.1 Definition — 115
- 8.2 Pathogenese — 115
- 8.3 Epidemiologie — 115
- 8.4 Klinik — 115
- 8.5 Diagnostik — 117
- 8.6 Exazerbation — 118
- 8.7 Training — 120

Stephan Gielen

- 9 Chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion — 132**
- 9.1 Kurze Einführung in die chronische Herzinsuffizienz (CHI) als klinische  
Erkrankung — 132
- 9.2 Effekte körperlichen Trainings bei chronischer Herzinsuffizienz mit  
reduzierter LV-Pumpfunktion (HFrEF) — 137
- 9.3 Patientenselektion und Risikoevaluation vor Trainingsbeginn — 143
- 9.4 Trainingsformen und -programme bei CHI – ein individualisierter  
Therapieansatz — 147
- 9.5 Zusammenfassung — 153

Janika Meyer und Freerk Baumann

- 10 Malignome — 158**
- 10.1 Einleitung — 158
- 10.2 Methodik — 159
- 10.3 Ergebnisse — 160
- 10.4 Diskussion — 170
- 10.5 Zusammenfassung — 173

Hilka Gunold

- 11 Psychosomatische Erkrankungen — 176**
- 11.1 Einführung — 176
- 11.2 Krankheitsspezifische Ergebnisse sporttherapeutischer Interventionen — 180
- 11.3 Praktische Durchführung und motivationale Aspekte — 188

Nicole Ebner und Stephan von Haehling

- 12 Sarkopenie — 194**
- 12.1 Einleitung — 194
- 12.2 Ursachen der Sarkopenie — 195
- 12.3 Diagnose der Sarkopenie — 197
- 12.4 Definitionen der Sarkopenie — 197
- 12.5 Therapieansätze der Sarkopenie — 198
- 12.6 Körperliches Training — 199
- 12.7 Nahrungsergänzungen bei Sarkopenie — 200

Christian Werner und Ulrich Laufs

- 13 Hyperlipoproteinämie — 207**
- 13.1 Bedeutung der Lipoproteine für die Atherogenese — 207
- 13.2 Körperliche Aktivität — 208
- 13.3 Postprandialer Lipidstoffwechsel und kardiovaskuläres Risiko — 213
- 13.4 Reduktion der postprandialen Hyperlipämie durch körperliche Aktivität — 213
- 13.5 Zusammenfassung — 217

### Teil III: Gefahren durch körperliche Aktivität

Andreas Müssigbrodt, Johannes Lucas, Till Heine, Sergio Richter, Arash Arya,  
Andreas Bollmann, Gerhard Hindricks

- 14 Risiken durch Herzrhythmusstörungen — 224**
- 14.1 Einleitung — 224
- 14.2 Sportler mit Bradykardien und Schrittmachern — 225
- 14.3 Sport mit supraventrikulären Tachykardien und Extrasystolen — 230
- 14.4 Sport mit ventrikulären Arrhythmien — 240
- 14.5 Sport mit ICD — 244

Jakob Ledwoch und Holger Thiele

- 15 Akutes Koronarsyndrom — 252**
- 15.1 Einleitung — 252
- 15.2 Pathophysiologie — 252

- 15.3 Risiko bei unbekannter koronarer Herzerkrankung — 255
- 15.4 Sudden cardiac death — 257
- 15.5 Risiko nach überlebtem Myokardinfarkt — 258

Helmut Gohlke

- 16 Venöse Thromboembolie — 263**
- 16.1 Körperliche Aktivität und kardiovaskuläres Risiko — 264
- 16.2 Körperliche Aktivität und VTE-Risiko — 265
- 16.3 Mögliche Pathomechanismen für VTE bei intensivem Sport — 265
- 16.4 Epidemiologie der VTE in Beziehung zu körperlicher Aktivität — 265
- 16.5 Prävention von VTE für Athleten — 266

Stephan Blazek und Philipp Lurz

- 17 Myokarditis — 269**
- 17.1 Einleitung — 269
- 17.2 Inzidenz — 269
- 17.3 Ätiologie — 269
- 17.4 Pathogenese — 270
- 17.5 Klinisches Erscheinungsbild — 272
- 17.6 Prognose nach Inflammations-Status — 272
- 17.7 Prognose nach Klinik — 273
- 17.8 Basis-Diagnostik — 273
- 17.9 Bildgebende Diagnostik — 274
- 17.10 Invasive Diagnostik — 276
- 17.11 Konventionelle Therapie — 278
- 17.12 Immunmodulatorische Therapie — 278
- 17.13 Immunsuppressive Therapie — 279
- 17.14 Verlaufskontrollen — 279
- 17.15 Körperliche Betätigung bei akuter Myokarditis — 279
- 17.16 Körperliche Betätigung bei chronischer Myokarditis — 281
- 17.17 Zusammenfassung — 283

Gerhard Schuler

- 18 Aortenstenose — 287**
- 18.1 Epidemiologie — 287
- 18.2 Progression und natürlicher Verlauf der Aortenstenose — 287
- 18.3 Klinische Präsentation — 288
- 18.4 Echokardiografie — 290
- 18.5 Invasive Diagnostik — 291
- 18.6 Paradoxe „Low-Flow/Low-Gradient“-Aortenstenose — 292
- 18.7 Aortenstenose: Prädiktoren für klinische Ereignisse — 292
- 18.8 Aortenstenose und „plötzlicher Herztod“ — 294

**XII — Inhalt**

- 18.9 Therapie — **297**
- 18.10 Empfehlungen für die körperliche Aktivität bei Aortenstenose — **298**

Gerhard Schuler

- 19 Hypertrophe Kardiomyopathie — 301**
- 19.1 Epidemiologie und genetische Grundlagen — **301**
- 19.2 Klinische Präsentation — **302**
- 19.3 Therapie — **308**

Josef Niebauer

- 20 Das Sportherz — 314**
- 20.1 Einleitung — **314**
- 20.2 Allgemeine physiologische Adaptationen — **314**
- 20.3 Pathologien — **316**

**Stichwortverzeichnis — 327**

# Autorenverzeichnis

## **PD Dr. Volker Adams**

Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail: [adav@medizin.uni-leipzig.de](mailto:adav@medizin.uni-leipzig.de)

## **PD Dr. Freerk Baumann**

Deutsche Sporthochschule Köln  
Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
Am Sportpark Müngersdorf 6  
50933 Köln  
E-Mail: [freerk.baumann@uk-koeln.de](mailto:freerk.baumann@uk-koeln.de)

## **Prof. Birna Bjarnason-Wehrens**

Deutsche Sporthochschule Köln  
Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
Abteilung präventive und rehabilitative  
Sportmedizin  
Am Sportpark Müngersdorf 6  
50933 Köln  
E-Mail: [bjarnason@dshs-koeln.de](mailto:bjarnason@dshs-koeln.de)

## **Dr. Dr. Stephan Blazek**

Herzzentrum Leipzig – Universität Leipzig  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail: [stephan.blazek@helios-kliniken.de](mailto:stephan.blazek@helios-kliniken.de)

## **Prof. Andreas Bollmann**

Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Abteilung Rhythmologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail: [andreas.bollmann@helios-kliniken.de](mailto:andreas.bollmann@helios-kliniken.de)

## **Dr. Tobias Bösel**

Universitätsklinikum Marburg-Gießen  
Klinik für Pneumologie  
Baldingerstraße  
35043 Marburg  
E-Mail: [tobias.boeselt@staff.uni-marburg.de](mailto:tobias.boeselt@staff.uni-marburg.de)

## **Nicole Ebner, M Sc**

Universitätsmedizin Göttingen  
Herzzentrum, Klinik für Kardiologie und  
Pneumologie  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen  
E-Mail: [nicole.ebner@med.uni-goettingen.de](mailto:nicole.ebner@med.uni-goettingen.de)

## **Dr. Katrin Esefeld**

Klinikum rechts der Isar  
Medizinische Fakultät, Präventive und  
Rehabilitative Sportmedizin,  
Georg-Brauchle-Ring 56 (Campus C)  
0992 München  
E-Mail: [katrin.esefeld@tum.de](mailto:katrin.esefeld@tum.de)

## **Prof. Stephan Gielen**

Klinikum Lippe Detmold  
Abteilung für Kardiologie, Angiologie und  
Intensivmedizin  
Röntgenstraße 18  
32756 Detmold  
E-Mail: [stephan.gielen@klinikum-lippe.de](mailto:stephan.gielen@klinikum-lippe.de)

## **Dr. Helmut Gohlke**

FESC, FACC  
79282 Ballrechten-Dottingen  
E-Mail: [h-gohlke@t-online.de](mailto:h-gohlke@t-online.de)

## **Dr. Hilka Gunold**

Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail: [hilka.gunold@helios-kliniken.de](mailto:hilka.gunold@helios-kliniken.de)

## **Prof. Martin Halle**

Klinikum rechts der Isar  
Medizinische Fakultät, Präventive und  
Rehabilitative Sportmedizin,  
Georg-Brauchle-Ring 56 (Campus C)  
0992 München  
E-Mail: [halle@sport.med.tum.de](mailto:halle@sport.med.tum.de)

**PD Dr. Dr. Stephan von Haehling**

Universitätsmedizin Göttingen  
Herzzentrum, Klinik für Kardiologie und  
Pneumologie  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen  
E-Mail: stephan.von.haehling@web.de

**Prof. Rainer Hambrecht**

Bremer Institut für Herz- und Kreislaufforschung  
(BIHKF)  
Klinikum Links der Weser  
Abteilung Kardiologie und Angiologie  
Senator-Weßling-Straße 1  
28277 Bremen  
E-Mail:  
rainer.hambrecht@klinikum-bremen-ldw.de

**Dr. Till Heine**

Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Abteilung Rhythmologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail: till.heine@herzzentrum-leipzig.de

**Prof. Gerhard Hindricks**

Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Abteilung Elektrophysiologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail: hindg@medizin.uni-leipzig.de

**PD Dr. Rembert A. Koczulla**

Universitätsklinikum Marburg-Gießen  
Klinik für Pneumologie  
Baldingerstraße  
35043 Marburg  
E-Mail: koczulla@med.uni-marburg.de

**Prof. Ulrich Laufs**

Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie,  
Angiologie und internistische Intensivmedizin  
Kirrberger Straße  
66841 Homburg  
E-Mail: ulrich.laufs@uks.eu

**Jakob Ledwoch**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Medizinische Klinik II/Kardiologie, Angiologie,  
Intensivmedizin  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
E-Mail: jakob.ledwoch@uksh.de

**Prof. Herbert Löllgen**

Praxis Prof. Löllgen  
Daniel-Schürmann-Straße 14  
42853 Remscheid  
E-Mail: herbert.loellgen@gmx.de

**Dr. Johannes Lucas**

Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Abteilung Elektrophysiologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail: johannes.lucas@medizin.uni-leipzig.de

**Dr. Philipp Lurz, PhD**

Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Abteilung Elektrophysiologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail: philipp.lurz@helios-kliniken.de

**Janika Meyer**

Deutsche Sporthochschule Köln  
Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
Am Sportpark Müngersdorf 6  
50933 Köln  
E-Mail: j.meyer@dshs-koeln.de

**Dr. Andreas Müssigbrodt**

Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Abteilung Elektrophysiologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail:  
andreas.muessigbrodt@herzzentrum-leipzig.de

**Prof. Dr. Dr. Josef Niebauer, MBA**

Paracelsus Medizinische Privatuniversität  
Salzburg  
Universitätsinstitut für präventive und  
rehabilitative Sportmedizin  
Lindhofstraße 20  
5020 Salzburg, Österreich  
E-Mail: j.niebauer@salk.at

**Dr. Sergio Richter**

Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Abteilung Rhythmologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail: sergio.richter@herzzentrum-leipzig.de

**Prof. Gerhard Schuler**

Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Abteilung Elektrophysiologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
E-Mail: langu@medizin.uni-leipzig.de

**Dr. Marc Spielmanns**

St. Remigius Krankenhaus Opladen  
Innere Medizin  
An St. Remigius 26  
51379 Leverkusen  
E-Mail: spielmanns@k-plus.de

**Prof. Holger Thiele**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Medizinische Klinik II  
Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
E-Mail: holger.thiele@uksh.de

**PD Dr. Christian Werner**

Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie,  
Angiologie und internistische Intensivmedizin  
Kirrberger Straße  
66841 Homburg  
E-Mail: christian.werner@uks.eu

**PD Dr. Claudia Walther**

Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim  
Herz-, Lungen- und Rheumazentrum  
Herzzentrum/Abteilung Kardiologie  
Benekestraße 2–8  
61231 Bad Nauheim  
E-Mail: c.walther@kerckhoff-klinik.de

**Prof. Harm Wienbergen**

Bremer Institut für Herz- und Kreislaufforschung  
(BIHKF)  
Klinikum Links der Weser  
Abteilung Kardiologie und Angiologie  
Senator-Weßling-Straße 1  
28277 Bremen  
E-Mail:  
harm.wienbergen@klinikum-bremen-ldw.de



---

**Teil I: Grundlagen des körperlichen Trainings  
bei Gesunden (primäre Prävention)**



Volker Adams

# 1 Physiologische und molekularbiologische Mechanismen

## 1.1 Einleitung

Körperliches Training wirkt über verschiedene molekulare Mechanismen, die schlussendlich zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression oder sogar zu einer Regression führen. Dabei werden die unterschiedlichsten Organsysteme wie z. B. Herzmuskel, periphere Skelettmuskulatur und das Gefäßendothel angesprochen [1–4]. In diesem Übersichtsartikel werden Trainings-induzierte molekulare Veränderungen, welche durch unterschiedliche Trainingsformen in den oben genannten Organsystemen hervorgerufen werden, genauer beschrieben. Der größte Teil der Resultate beruht auf experimentellen und humanen Studien an Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz oder einer koronaren Herzerkrankung.

## 1.2 Molekulare Veränderungen, hervorgerufen durch körperliche Aktivität

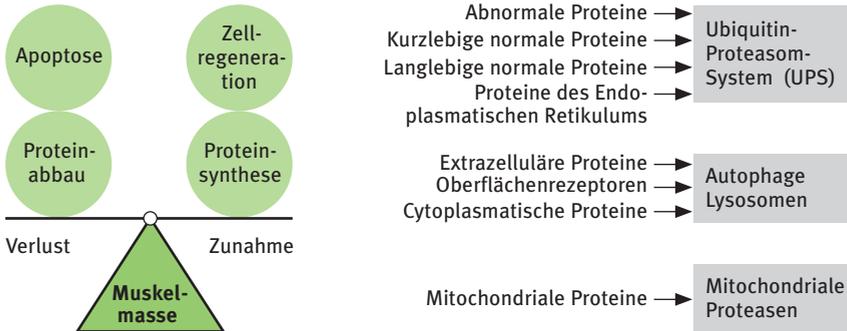
### 1.2.1 Skelettmuskulatur

Eine funktionierende Skelettmuskulatur ist essenziell für uns Menschen, da es uns zur Bewegung, aber auch zur Atmung über das Zwerchfell (Diaphragma) befähigt. Ferner stellt die Skelettmuskulatur das größte Reservoir von Proteinen im Körper dar, und somit haben Veränderungen in der Proteinneusynthese oder im Proteinabbau Folgen für den gesamten Organismus. Dabei führt ein gesteigerter Proteinabbau zu einem Verlust an Muskelmasse, was somit direkt Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit hat, einem der stärksten Prädiktoren für Lebensqualität und sogar Mortalität [5, 6]. Neben einem gesteigerten Proteinabbau können auch sekundäre Proteinmodifikationen (Ubiquitinylierung, Carbonylierung) von kontraktileren Proteinen (Aktin, Myosin) zu einer Beeinflussung der Proteinfunktion führen [7]. Um den Verlust an Muskelmasse und einer damit verbundenen Reduktion von Kraft zu verhindern, wurden die unterschiedlichsten pharmakologischen oder ernährungswissenschaftlichen Strategien angewandt, jedoch mit eingeschränktem Erfolg [8]. Eine Alternative, und klinisch bewährte Intervention, ist eine gesteigerte körperliche Aktivität, welche über molekulare Veränderungen im Skelettmuskel zu einer Verbesserung der Muskelmasse und Funktionalität beiträgt. Im folgenden Kapitel werden molekulare Veränderungen, welche

durch eine gesteigerte körperliche Aktivität hervorgerufen werden, im Detail beschreiben.

### Muskelmassenzunahme und Muskelatrophie

Wie oben angedeutet, ist eine Balance zwischen anabolen und katabolen Faktoren kritisch, um die Muskelmasse konstant zu halten, und Veränderungen auf beiden Seiten der Waage bringen das System aus dem Gleichgewicht (Abbildung 1.1).

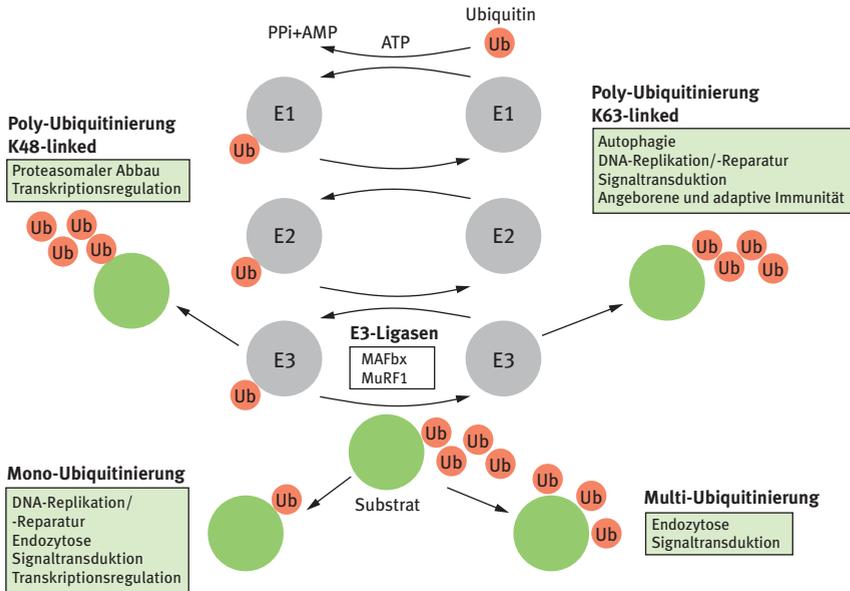


**Abb. 1.1:** Schematische Darstellung der intrazellulären Wege, die zu einem Proteinverlust führen können.

### Proteinabbau – „Ubiquitin Proteasom System“ (UPS)

Der Verlust an Muskelmasse, also der Proteinabbau in der Muskelzelle, wird hauptsächlich über drei unterschiedliche Wege bewerkstelligt – das „Ubiquitin Proteasom System“ (UPS), lysosomale Abbauewege/„Autophagy“ und über mitochondriale Proteasen [9–12]. In den letzten Jahren wurde verstärktes Augenmerk auf das UPS geworfen, was auch eines der Hauptabbauewege von Proteinen im Skelettmuskel darstellt [2, 13]. Für den Abbau von Proteinen über das UPS sind mehrere enzymatische Schritte notwendig, bevor das Protein durch das 26S-Proteasom abgebaut wird (Abbildung 1.2). Unter den wichtigsten enzymatischen Schritten in dieser Kaskade sind E3-Ubiquitin-Ligasen, welche abzubauen Proteine mit Poly-Ubiquitin markieren. Je nach Anzahl der verbundenen Ubiquitin-Moleküle unterscheidet man zwischen einer Mono-, Oligo-, Multi- und Poly-Ubiquitinierung [14]. Wenn mindestens fünf Ubiquitinmoleküle als Kette mit einem Zielprotein verbunden sind, spricht man von einer Poly-Ubiquitinierung. Sind bei dieser die Moleküle durch das Lysin [48] miteinander verknüpft, wird das Zielprotein dem Abbau hauptsächlich durch das Proteasom zugeführt [15]. Eine Verbindung durch Lysin [63] kann zum lysosomalen Abbau des Proteins führen [16]. Eine vergleichende Proteomanalyse von einem atrophierenden und nicht-atrophierenden Skelettmuskel identifizierte zwei Proteine – „muscle ring finger protein 1“ (MuRF-1) und „muscle atrophy F-box“ (MafBx) – welche in die Klas-

se der E3-Ubiquitinligase gehören und vorzugsweise im Herz- und Skelettmuskel exprimiert sind [17, 18]. Um die intrazelluläre Signalkaskade, welche zur Aktivierung von MuRF-1 und MafBx führt, zu identifizieren, wurden Zellkultur- und tierexperimentelle Studien durchgeführt [19–22]. Zahlreiche Stimulatoren wie z. B. inflammatorische Zytokine [20, 21], Dexamethason [23] und erhöhter oxidativer Stress [19, 24] regulieren die Expression von MuRF-1 durch die Aktivierung des „Mitogenactivated-protein-kinase“-Systems (MAPK) und Kontrolle der transkriptionellen Aktivität von FOXO3 [25, 26].



**Abb. 1.2:** Schematische Darstellung der enzymatischen Kaskade, welche zu der Modifizierung von Proteinen mit Ubiquitin-Resten führt. Je nach Modifikation der Zielproteine, Poly-Ubiquitinierung K48 oder K63, Multi-Ubiquitinierung oder Mono-Ubiquitinierung werden unterschiedliche zelluläre Systeme aktiviert.

Lässt sich die Expression dieser beiden wichtigen Proteine oder die Aktivität des 26S-Proteasoms durch eine gesteigerte körperliche Aktivität modifizieren? Basierend auf der aktuellen Literatur gibt es klare Hinweise, dass eine gesteigerte körperliche Aktivität das UPS-System beeinflusst. In einem Mausmodell der chronischen Herzinsuffizienz reduzierte ein moderates Ausdauertraining die mRNA-Expression von MuRF-1 und MafBx, es normalisierte die Konzentration an Ubiquitin-modifizierten Proteinen sowie die Proteasom-Aktivität [27]. In einer weiteren tierexperimentellen Studie untersuchten Souza und Mitarbeiter [28] den Einfluss von körperlichem Training (fünf Tage pro Woche, bis zu 22 min an Laktatschwelle) in Tieren, die sich im

Übergang von einer kardialen Dysfunktion zur Herzinsuffizienz befanden, auf die Expression von anabolen und katabolen Faktoren. Sie berichteten bei den trainierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren von einer Reduktion des Muskelschwunds und einer verminderten Expression von MuRF-1 und MafBx. Dieser Effekt von Training auf das UPS kann auch im Menschen nachgewiesen werden [27, 29, 30]. Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II–III [29] oder NYHA-Stadium IIIb [30] führt ein 4- oder 12-wöchiges Training (aerobes Ausdauertraining bei 70%  $VO_{2peak}$ ) zu einer Reduktion der MuRF-1-Expression um 37% [29] bis 40% [30] und zu einer verminderten Ubiquitynylierung von Proteinen [29]. Diese Reduktion in katabolen Proteinen erfolgt nur nach einer längeren Trainingsphase, denn eine einmalige, moderate oder intensive Belastung resultiert in einer gesteigerten MuRF-1-Expression drei Stunden nach Belastung [31].

### *Myostatin*

Myostatin, auch bekannt unter dem Synonym „growth differentiation factor 8“ (GDF-8), ist ein negativer Regulator des Muskelwachstums [32] und hauptsächlich im Skelettmuskel exprimiert. Tiere mit Mutationen in beiden Kopien des Myostatingens [33, 34] oder Tiere, die mit einem Myostatin-Inhibitor behandelt wurden, [35, 36] weisen eine gesteigerte Muskelmasse auf. Ebenfalls zeigen Menschen, die eine Mutation im Myostatin-Gen aufweisen, eine größere Muskelmasse und eine verstärkte Kraftentwicklung [37]. Myostatin bindet an den Activin-Rezeptor des Myozyten, und über eine Phosphorylierung von Smad2 und Smad3 [38] wird AKT/TORC/p70S6K und das Muskelwachstum gehemmt [39]. Analysiert man Skelettmuskelgewebe von herzinsuffizienten Patienten [40] oder von Tiermodellen mit Herzinsuffizienz, [41] zeigt sich eine signifikant reduzierte Myostatin-Expression. Bezüglich des Einflusses von gesteigerter körperlicher Aktivität auf die Myostatin-Expression ist die Datenlage spärlicher [40–42]. Sowohl in tierexperimentellen Studien [41, 42] als auch in Analysen von humanen Skelettmuskelbiopsien [40] reduziert ein aerobes Ausdauertraining bei chronischer Herzinsuffizienz die Expression von Myostatin. Ferner zeigte sich in alten Ratten (12 Monate), dass die altersbedingte gesteigerte Myostatin-Expression durch ein aerobes Ausdauertraining (dreimal pro Woche, 60 min bei 60% der  $VO_{2max}$ ) reversibel war [43].

### *„Insulin like growth factor“ (IGF-1)*

Neben einer gesteigerten Proteindegradation kann auch eine reduzierte Proteinsynthese einen Einfluss auf die Muskelmasse und Funktion haben. Einer der wichtigsten anabolen Faktoren ist der „Insulin like growth factor -1“ (IGF-1). Die Potenz von IGF-1, Muskelmasse zu regulieren, ist am eindrucklichsten in IGF-1 transgenen Tieren zu sehen, wo die lokale Überexpression von IGF-1 im Skelettmuskel zu einer massiven Zunahme an Muskelmasse führt [44]. Ferner konnte die Überexpression von IGF-1 im Skelettmuskel eine Herzinsuffizienz-induzierte Muskelatrophie verhindern [45]. Mo-

mentan gibt es nur wenige Studien, die den Einfluss von Training auf die Expression von IGF-1 im Skelettmuskel untersuchen. Entnimmt man Muskelbiopsien von Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung (KHK) vor dem Trainingsbeginn und acht Wochen nach einem niedrigintensiven konzentrischen (CET) oder exzentrischen (EET) Ausdauertraining, zeigt sich, dass die mRNA-Expression von IGF-1 signifikant erhöht war [46]. Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist nach sechs Monaten körperlichen Ausdauertrainings eine Steigerung der IGF-1-Expression um 81% zu beobachten [47].

### Modulation von kontraktilen Proteinen durch reaktive Sauerstoffspezies

Myofibrilläre Proteine sind sehr anfällig für eine Modifikation durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS), und erste Hinweise in der Literatur zeigen, dass dies auch zu einer Beeinträchtigung der Proteinfunktion führt [7]. Eine Vielfalt von Modifikationen von sarkomerischen Proteinen ist beschrieben, wie z. B. die Carbonylierung von Lysin und Prolin-Resten, die Nitrierung von Tyrosin-Resten, die Thiol-Oxidation und Ausbildung von Schwefel-Brücken [48]. Mögliche Quellen für die gesteigerten ROS sind unter anderem die NAD(P)H-Oxidase, Xanthin-Oxidase und die Mitochondrien durch Entkopplung der Atmungskette [49]. In Skelettmuskelbiopsien von herzinsuffizienten Patienten [50] oder experimentellen Tiermodellen der Herzinsuffizienz [51, 52] konnte eine erhöhte Expression bzw. Aktivität der NAD(P)H-Oxidase und der Xanthin-Oxidase nachgewiesen werden. Hat körperliches Training einen modulierenden Einfluss auf Proteinmodifikationen, getriggert durch eine Reduktion von ROS? Analysiert man Muskelbiopsien von herzinsuffizienten Patienten, die randomisiert einer Trainingsgruppe (sechs Monate, 20 min pro Tag bei 70% der maximalen Sauerstoffaufnahme) oder einer Kontrollgruppe zugeordnet wurden, zeigte sich eine um 35% reduzierte Nitrierung von Proteinen in der Trainingsgruppe, einhergehend mit einer Reduktion der NAD(P)H-Oxidase-Aktivität [50]. Auch in Tiermodellen konnte eine durch Training reduzierte Carbonylierung von Proteinen nachgewiesen werden [27].

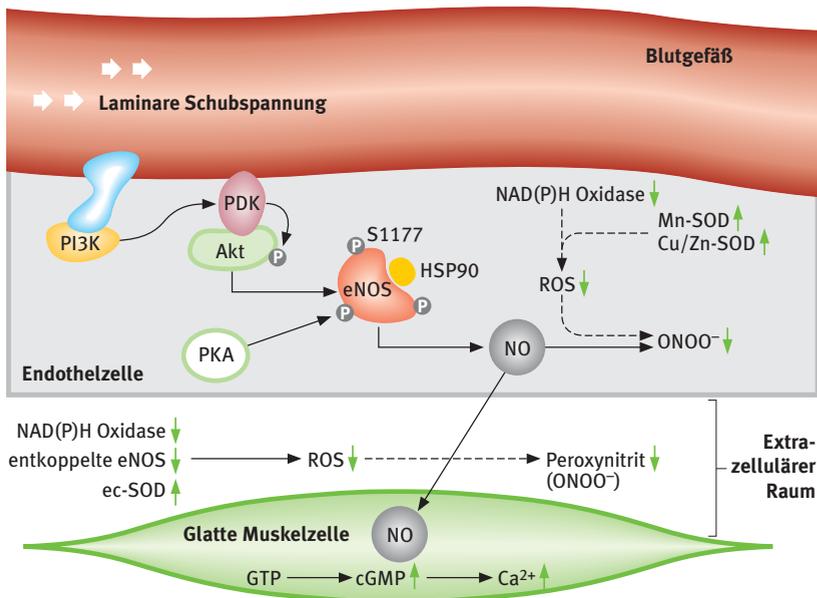
### Modulation der mitochondrialen Energie-Bereitstellung

Die Regeneration von Phosphokreatin (PCR) durch mitochondriales ATP ist essenziell für eine lang anhaltende Muskelkontraktion [53]. Dies zeigt, dass die Kontrolle der mitochondrialen Funktion (Bereitstellung von Energie in Form von ATP) ausschlaggebend für die Funktionalität der Muskulatur ist. Etliche Belege in der Literatur existieren, die eine reduzierte mitochondriale Biogenese sowie eine verminderte mitochondriale ATP-Produktion bei Herzinsuffizienz oder KHK aufzeigen (zusammengefasst in [54, 55]). Mit Blick auf den Einfluss von Training auf die mitochondriale Funktion belegen mehrere experimentelle [56, 57] und humane Studien [58–62] eine positive Wirkung. So führt Training zu einer gesteigerten ATP-Produktion, was mit einer Steigerung der maximalen Belastungsfähigkeit korreliert [62], mit einem Anstieg des

mitochondrialen Volumens [58] und der Oberfläche [59] und einer verbesserten mitochondrialen Effizienz [56]. Neben dem direkten Effekt auf die Mitochondrien stimuliert körperliches Training die Konzentration von Stickstoffmonoxid (NO) via erhöhte Expression der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase im Skelettmuskel, wodurch AMPK-vermittelt die mitochondriale Biogenese angekurbelt wird [63].

### 1.2.2 Endothel

Man sagt, dass man so alt sei wie seine Arterien, oder ein wenig abgewandelt, dass man so alt sei wie das Endothel der Gefäße [64]. Mehrere Gründe können ins Feld geführt werden, um zu belegen, weshalb die Erforschung der Endothelfunktion eine wichtige Rolle für das mechanistische Verständnis des positiven Effekts von körperlichem Training spielt. (1) Die endotheliale Dysfunktion wird als wichtiger Baustein in der Entstehung der Arteriosklerose angesehen, und deshalb ist die Prävention der endothelialen Dysfunktion durch körperliches Training auch eine Prävention der Arteriosklerose-Entstehung. (2) Das Auftreten einer endothelialen Dysfunktion ist ein starker Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse [65, 66] und wird deshalb auch oft als Surrogat-Endpunkt in klinischen Studien benutzt [67]. (3) Eine Vielzahl von Methoden steht zur Verfügung, um die Endothelfunktion im humanen System [68, 69] sowie im experimentellen Setup [70, 71] zu bestimmen. Der klinische Effekt von körperlicher Aktivität auf die koronare Endothelfunktion wurde erstmalig von Hambrecht und Kollegen beschrieben [72]. Sie berichteten, dass ein vierwöchiges Ausdauertraining bei Patienten mit KHK effektiv war, um die paradoxe Vasokonstriktion, ausgelöst durch Infusion von Acetylcholin, in epikardialen Leitungsgefäßen um 54% zu reduzieren und die mittlere Blutfluss-Spitzengeschwindigkeit um 78% zu erhöhen. Dieser Einfluss von körperlichem Training auf die Endothelfunktion konnte danach durch zahlreiche Studien bei Patienten mit KHK [73–76] oder Diabetes [77] bestätigt werden. Die kürzlich publizierte SAINTEX-CAD-Studie verglich bei KHK ein moderates Ausdauertraining (MCT) mit einem hochintensiven Intervalltraining (HIIT) auf die Endothelfunktion [78]. In dieser Multicenterstudie zeigte sich, dass beide Trainingsregime die Endothelfunktion verbesserten, aber es keinen Unterschied zwischen den Trainingsformen gab. Dieses Resultat steht im Widerspruch zu der von Wisloff und Kollegen veröffentlichten kleinen Monocenterstudie, in der ein Vorteil von HIIT gegenüber MCT dokumentiert wurde [79]. Ob es einen Unterschied zwischen MCT und HIIT auf die Endothelfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz gibt, wird momentan in der noch nicht publizierten SmartEx-Studie untersucht [80]. Bezüglich der molekularen Mechanismen, die dem positiven Einfluss von körperlichem Training auf die Endothelfunktion zugrunde liegen können, werden mehrere Mechanismen diskutiert (Abbildung 1.3).



**Abb. 1.3:** Schematische Abbildung, wie gesteigerte Aktivität über eine gesteigerte Schubspannung und intrazelluläre Signalkaskaden zu einer gesteigerten NO-Bioverfügbarkeit und schlussendlich zu einer verbesserten Vasodilatation führt.

### Aktivierung der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS)

Stickstoffmonoxid (NO), der zentrale Faktor, der die Vasodilatation reguliert, wird hauptsächlich durch die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) gebildet. Die Aktivierung der eNOS ist dabei ein Prozess, der in mehreren Schritten abläuft. Der erste Schritt in dieser Kaskade ist von Kalzium abhängig. Der Einstrom von Kalzium in die Zelle und dessen Interaktion mit Calmodulin bewirkt das Loslösen der eNOS von der Plasmamembran, wo es in einer inaktiven Form an Caveolin-1 gebunden ist. In einem zweiten Schritt assoziiert eNOS mit dem Hitzeschockprotein Hsp-90, wodurch es vor Proteinabbau geschützt ist und sich zu Dimeren, der aktiven, NO produzierenden eNOS Form zusammenlagert [81–83]. Hsp-90 hilft zudem, weitere Kinasen und Phosphatasen zu rekrutieren, die für die zusätzliche Aktivierung der eNOS sorgen [84]. Nach Steigerung der laminaren Schubspannung durch körperliche Aktivität wird eine Signalkaskade durch die Aktivierung von Mechanorezeptoren wie dem „vascular endothelium growth factor 2“ (VEGFR2) [85] oder dem platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM1) [86] initiiert, gefolgt von der PI3K/Akt vermittelten Phosphorylierung der eNOS am Serin-1177-Rest. Durch diesen Phosphorylierungsschritt wird die Aktivität der eNOS gesteigert [87, 88]. Ein anderer Weg der schubspannungsvermittelten Aktivierung der eNOS erfolgt durch Integrine, welche die extrazelluläre Matrix mit dem intrazellulären Aktin-Netzwerk verbindet. Integrine interagieren mit

verschiedenen Molekülen wie z. B. der „focal adhesion kinase“ (FAK), Src Kinase, Fyn Kinase oder p130, die alle die eNOS modifizieren können [89]. Die wichtige Rolle von FAK für die NO-abhängige Vasodilatation belegen Experimente, bei denen phospho-spezifische FAK-Antikörper die Aktivierung der Akt und der eNOS durch Phosphorylierung verhinderten [90]. Zusätzlich zu diesen experimentellen Daten wurde die trainingsabhängige Modulation der Akt-Aktivität und der eNOS-Expression auch in Patienten mit KHK [75] und chronischer Herzinsuffizienz [91] untersucht, jedoch mit unterschiedlichen Resultaten. In der Studie von Ennezat konnte kein Anstieg der eNOS-Expression durch Training nachgewiesen werden [91], wohingegen Hambrecht und Kollegen einen zweifachen Anstieg der eNOS-Expression und einen vierfachen Anstieg der eNOS-Phosphorylierung berichteten [75]. Außerdem zeigte sich zwischen den Veränderungen der eNOS-Expression und der verbesserten Endothelfunktion eine lineare Korrelation [75].

### Regulation von oxidativem Stress

Die Bioverfügbarkeit von NO ist nicht nur von der Aktivität der eNOS abhängig, sondern wird auch durch den Abbau von NO durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) reguliert. Dabei reagiert NO mit ROS, und es bildet sich schädliches Peroxynitrit [92], wodurch die Konzentration von NO vermindert wird. Appliziert man laminaren Fluss in intakten vaskulären Segmenten, so lässt sich kurzfristig eine erhöhte Konzentration von ROS nachweisen, welche hauptsächlich durch die NAD(P)H-Oxidase produziert werden [93]. Trainiert man aber über einen längeren Zeitraum (repetitive Erhöhung des laminaren Flusses), so kommt es zu einer reduzierten Expression von Hypoxanthin [94], NAD(P)H-Oxidase [95] und zu einer Aktivierung der ROS abbauenden Enzyme wie z. B. die Kupfer-Zink-Superoxiddismutase (SOD) [96], die extrazelluläre SOD [97] und die Glutathion-Peroxidase [98]. Ein weiteres Enzym, welches in der Lage ist, ROS zu produzieren, ist die eNOS (Entkoppeln der eNOS). Unter bestimmten Umständen ist die enzymatische Reduktion von molekularem Sauerstoff durch die eNOS nicht länger an die Oxidation von Arginin gekoppelt und es kommt zur Bildung von ROS [99–101]. Eine Entkopplung der eNOS konnte in unterschiedlichen Krankheitsbildern nachgewiesen werden, wie z. B. Arteriosklerose [102], Diabetes [103] und Herzinsuffizienz [104]. Ein Faktor, der kritisch ist für die Entkopplung der eNOS, ist die Bioverfügbarkeit von Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), ein Cofaktor in der enzymatischen Reaktion der eNOS [105]. Polymorphismen im GCH1-Gen, kodiert für die GTP-Cyclohydrolase I, dem Schrittmacherezym der BH<sub>4</sub>-Biosynthese, führen zu einer signifikanten Reduktion an BH<sub>4</sub> im Plasma sowie im vaskulären Gewebe. Dies geht mit einer Erhöhung der ROS-Konzentration und einer reduzierten Acetylcholin-vermittelten Vasorelaxation einher [106]. Außerdem belegen Zellkulturexperimente, dass ein erhöhter Blutfluss zu einer Steigerung an BH<sub>4</sub> führt [107].

## 1.3 Körperliche Aktivität und molekulare Veränderungen im Myokard

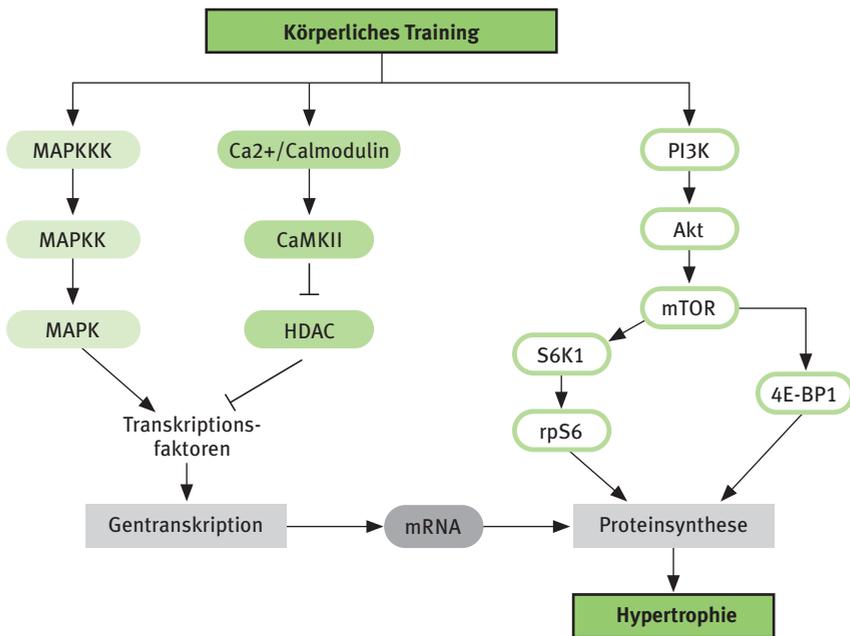
Kardiomyozyten reagieren mit der Regulation unterschiedlicher Signalwege auf eine gesteigerte körperliche Aktivität. In zahlreichen Experimenten konnte gezeigt werden, dass durch die Aktivierung spezifischer Signalwege vor allem die Zellhypertrophie sowie Kontraktilität der Kardiomyozyten moduliert wird. In den beiden nachfolgenden Kapiteln soll kurz auf diese Mechanismen eingegangen werden.

### Hypertrophie der Kardiomyozyten

Eine Trainings-induzierte zelluläre Hypertrophie wurde in zahlreichen experimentellen Studien beschrieben [108–111], wobei das Ausmaß an induzierter Hypertrophie von der Trainingsintensität abhing [112]. Die Induktion und das Erhalten der Hypertrophie während und nach dem körperlichen Training beinhaltet transkriptionelle sowie translationelle Regulation (Abbildung 1.4). Tierexperimentelle Untersuchungen an unterschiedlichen Knock-out-Modellen zeigten zusammenfassend, dass die Induktion des Phosphoinositol-3-Kinase- (PI3K)/Protein-Kinase-B- (Akt)/„mammalian target of rapamycin“ (mTOR)-Signalweges ausschlaggebend für die Induktion der physiologischen Hypertrophie ist [113, 114]. Durch die Aktivierung dieses Signalweges kommt es zur Stimulation der p70S6-Kinase, welche wiederum den eukaryotischen Translations-Initiations-Faktor „4E-binding protein-1“ (4E-BP1) phosphoryliert. Schlussendlich kommt es zu einer gesteigerten ribosomalen Biosynthese und einer vermehrten Translation und Proteinsynthese [115]. Zusätzlich stimulieren kurze Trainingszyklen in untrainierten Ratten den MAPK-Signalweg (p38MAPK, c-Jun N-terminal kinase) [116], wodurch der nukleäre Transkriptionsfaktor Mef-2 aktiviert wird, welcher die Transkription von Hypertrophie-Genen steigert [117]. Parallel zu den oben beschriebenen Wegen kommt es durch körperliches Training auch zu einer Steigerung des intrazellulären Kalziums ( $\text{Ca}^{2+}$ ), wodurch die  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulin-abhängige Kinase II (CaMKII) aktiviert wird [118]. Die Aktivierung der CaMKII resultiert, durch die Hemmung von Klasse-II-Histone-Deacetylasen (HDAC) [119], in einer Aktivierung von Mef-2 und einer gesteigerten Transkription von Hypertrophie-Genen.

### Kontraktilität der Kardiomyozyten

Da intrazelluläres  $\text{Ca}^{2+}$  die Kontraktilität von Kardiomyozyten reguliert, ist es nicht verwunderlich, dass Trainings-induzierte Verbesserungen der Kontraktilität mit Veränderungen der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$  Regulation einhergehen. Dabei führt körperliches Training dazu, dass  $\text{Ca}^{2+}$  schneller aus dem endoplasmatischen Retikulum freigesetzt wird, aber auch schneller wieder rückresorbiert wird [111, 112, 118]. Die moleku-

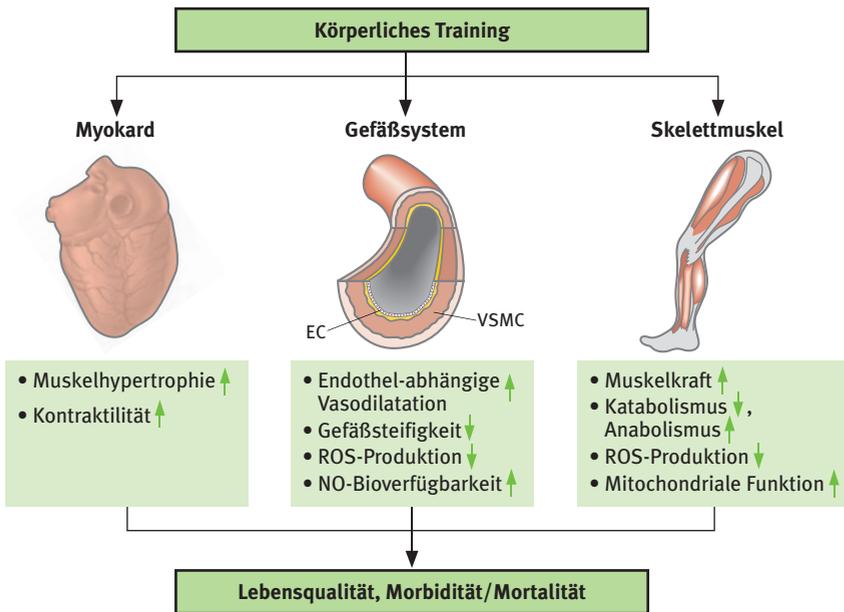


**Abb. 1.4:** Schematische Abbildung der Signalwege, welche die Trainings-induzierte Hypertrophie vermitteln. MAPKKK, „mitogen-activated protein kinase kinase“; MAPKK, „mitogen-activated protein kinase kinase“; MAPK, „mitogen-activated protein kinase“; CaMKII, Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin aktivierte Protein-Kinase II; HDAC, Histon Deacetylase; PI3K, Phosphoinositide 3-kinase, Akt, Protein Kinase B; mTOR, „mammalian Target of Rapamycin“; S6K1, ribosomale Protein S6-Kinase 1; rpS6, ribosomales Protein S6; 4E-BP1, 4E Bindungs-Protein 1.

lare Grundlage für diese physiologischen Beobachtungen ist die Trainings-induzierte Hochregulation der SERCA2a-Expression [118, 120] und die verminderte, CaMKII-vermittelte Hemmung durch Phospholamban [118, 121].

## 1.4 Zusammenfassung

Es lässt sich schlussfolgern, dass unterschiedliche molekulare Mechanismen in unterschiedlichen Organen zu Verbesserungen in den einzelnen Systemen führen (Abbildung 1.5). Dieses Zusammenspiel der einzelnen organspezifischen Veränderungen ist wahrscheinlich für die positiven Effekte von gesteigerter körperlicher Aktivität auf die Morbidität/Mortalität sowie die verbesserte Lebensqualität verantwortlich.



**Abb. 1.5:** Schematische Zusammenfassung, über welche organspezifischen Einflüsse eine gesteigerte körperliche Aktivität zu einer Veränderung der Lebensqualität sowie der Morbidität und Mortalität führen könnte.

## Literatur

- [1] Adams V, Niebauer J. Reversing heart failure associated pathophysiology with exercise: what actually improves and by how much? *Heart Fail Clin* 2015, 11, 17–28.
- [2] Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015, 6, 197–207.
- [3] Schuler G, Adams V, Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J* 2013, 34, 1790–1799.
- [4] Wilson MG, Ellison GM, Cable NT. Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise. *Heart* 2015, 101, 758–765.
- [5] Anker SD, Ponikowski P, Varney S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997, 349, 1050–1053.
- [6] Zhou X, Wang JL, Lu J et al. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonist leads to prolonged survival. *Cell* 2010, 142, 531–543.
- [7] Coirault C, Guellich A, Barbry T, Samuel JL, Riou B, Lecarpentier Y. Oxidative stress of myosin contributes to skeletal muscle dysfunction in rats with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 292, H1009–H1017.
- [8] Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr* 2010, 91, 1123S–1127S.
- [9] Hasselgren PO, Fischer JE. Muscle cachexia: current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation. *Ann Surg* 2001, 233, 9–17.

- [10] Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996, 335, 1897–1905.
- [11] Glass DJ. Molecular mechanisms modulating muscle mass. *Trends in Mol Med* 2003, 9, 344–350.
- [12] Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010, 13, 225–229.
- [13] Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *Int J Biochem Cell Biol* 2013, 45, 2121–2129.
- [14] Mukhopadhyay D, Riezman H. Proteasome-independent functions of ubiquitin in endocytosis and signaling. *Science* 2007, 315, 201–205.
- [15] Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system for protein degradation. *Ann Rev Biochem* 1992, 61, 761–807.
- [16] Barriere H, Nemes C, Du K, Lukacs GL. Plasticity of polyubiquitin recognition as lysosomal targeting signals by the endosomal sorting machinery. *Mol Biol Cell* 2007, 18, 3952–3965.
- [17] Bodine SC, Latres E, Baumhueter S et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001, 294, 1704–1708.
- [18] Kedar V, McDonough H, Arya R, Li HH, Rockman HA, Patterson C. Muscle-specific RING finger 1 is a bona fide ubiquitin ligase that degrades cardiac troponin I. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101, 18135–18140.
- [19] Li YP, Chen Y, Li AS, Reid MB. Hydrogen peroxide stimulates ubiquitin-conjugating activity and expression of genes for specific E2 and E3 proteins in skeletal muscle myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003, 285, C806–C812.
- [20] Li YP, Chen Y, John J et al. TNF-alpha acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J* 2005, 19, 362–370.
- [21] Adams V, Linke A, Wisloff U et al. Myocardial expression of Murf-1 and MAFbx after induction of chronic heart failure: Effect on myocardial contractility. *Cardiovasc Res* 2007, 73, 120–129.
- [22] Adams V, Mangner N, Gasch A et al. Induction of MuRF1 is essential for TNF-[alpha]-induced loss of muscle function in mice. *J Mol Biol* 2008, 384, 48–59.
- [23] Macedo AG, Krug AL, Souza LM et al. Time-course changes of catabolic proteins following muscle atrophy induced by dexamethasone. *Steroids* 2016, 107, 30–36.
- [24] Olaso-Gonzalez G, Ferrando B, Derbre F et al. P67 – Redox regulation of E3 ubiquitin ligases and their role in skeletal muscle atrophy. *Free Radic Biol Med* 2014, 75, S43–S44.
- [25] Sandri M, Sandri C, Gilbert A et al. FOXO transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 2004, 117, 399–412.
- [26] Skurk C, Izumiya Y, Maatz H et al. The FOXO3a transcription factor regulates cardiac myocyte size downstream of AKT signaling. *J Biol Chem* 2005, 280, 20814–20823.
- [27] Cunha TF, Bacurau AVN, Moreira JBN et al. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. *PLoS One* 2012, 7, e41701.
- [28] Souza RWA, Piedade WP, Soares LC et al. Aerobic exercise training prevents heart failure-induced skeletal muscle atrophy by anti-catabolic, but not anabolic actions. *PLoS One* 2014, 9, e110020.
- [29] Gielen S, Sandri M, Kozarez I et al. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig exercise intervention in chronic heart failure and aging (LEICA) catabolism study. *Circulation* 2012, 125, 2716–2727.
- [30] Höllriegel R, Beck EB, Linke A et al. Anabolic effects of exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb): Impact on ubiquitin protein ligases expression and skeletal muscle size. *Int J Cardiol* 2013, 167, 975–980.

- [31] Pasiakos SM, McCling HL, McClung JP et al. Molecular responses to moderate endurance exercise in skeletal muscle. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2010, 20, 282–290.
- [32] McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- $\beta$  superfamily member. *Nature* 1997, 387, 83–90.
- [33] Crispo M, Mulet AP, Tesson L et al. Efficient generation of myostatin knock-out sheep using CRISPR/Cas9 technology and microinjection into zygotes. *PLoS One* 2015, 10, e0136690.
- [34] McPherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94, 12457–12461.
- [35] Whittemore LA, Song K, Li X et al. Inhibition of myostatin in adult mice increases skeletal muscle mass and strength. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 300, 965–971.
- [36] Nakatani M, Takehara Y, Sugino H et al. Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. *FASEB J* 2008, 22, 477–487.
- [37] Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004, 350, 2682–2688.
- [38] Sartori R, Milan G, Patron M et al. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. *A J Physiol Cell Physiol* 2009, 296, C1248–C1257.
- [39] Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009, 296, C1258–C1270.
- [40] Lenk K, Erbs S, Höllriegel R et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2012, 19, 404–411.
- [41] Lenk K, Schur R, Linke A et al. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *Eur J Heart Fail* 2009, 11, 342–348.
- [42] Bacurau AVN, Jannig PR, de Moraes WMAM et al. Akt/mTOR pathway contributes to skeletal muscle anti-atrophic effect of aerobic exercise training in heart failure mice. *Int J Cardiol* 2016, 214, 137–147.
- [43] Ziaaldini MM, Koltai E, Csende Z et al. Exercise training increases anabolic and attenuates catabolic and apoptotic processes in aged skeletal muscle of male rats. *Exp Gerontol* 2015, 67, 9–14.
- [44] Musaro A, McCullagh K, Paul A et al. Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet* 2001, 27, 195–200.
- [45] Schulze PC, Fang J, Kassik KA et al. Transgenic overexpression of locally acting insulin-like growth factor-1 inhibits ubiquitin-mediated muscle atrophy in chronic left ventricular dysfunction. *Circ Res* 2005, 97, 418–426.
- [46] Zoll J, Steiner R, Meyer K, Vogt M, Hoppeler H, Flück M. Gene expression in skeletal muscle of coronary artery disease patients after concentric and eccentric endurance training. *Eur J Appl Physiol* 2005, 96, 413–422.
- [47] Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S et al. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005, 12, 401–416.
- [48] Snook JH, Li J, Helmke BP, Guilford WH. Peroxynitrite inhibits myofibrillar protein function in an in vitro assay of motility. *Free Radic Biol Med* 2008, 44, 14–23.
- [49] Perevoshchikova IV, Quinlan CL, Orr AL, Gerencser AA, Brand MD. Sites of superoxide and hydrogen peroxide production during fatty acid oxidation in rat skeletal muscle mitochondria. *Free Radic Biol Med* 2013, 61, 298–309.

- [50] Linke A, Adams V, Schulze PC et al. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure. Increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation* 2005, 111, 1763–1770.
- [51] Bechara LRG, Moreira JBN, Jannig PR et al. NADPH oxidase hyperactivity induces plantaris atrophy in heart failure rats. *Int J Cardiol* 2014, 175, 499–507.
- [52] Bowen TS, Mangner N, Werner S et al. Diaphragm muscle weakness in mice is early-onset post-myocardial infarction and associated with elevated protein oxidation. *J Appl Physiol* 2015, 118, 11–19.
- [53] Bessman SP, Carpenter CL. The creatine–creatine phosphate energy shuttle. *Ann Rev Biochem* 1985, 54, 831–862.
- [54] Rosca MG, Hoppel CL. Mitochondrial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev* 2013, 18, 607–622.
- [55] Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *J Physiol* 2004, 555, 1–13.
- [56] Bowen TS, Rolim NPL, Fischer T et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle. *Eur J Heart Fail* 2015, 17, 263–272.
- [57] Brunotte F, Thompson CH, Adamopoulos S et al. Rat skeletal muscle metabolism in experimental heart failure: effect of physical training. *Acta Physiol Scand* 1995, 154, 439–447.
- [58] Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow T, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995, 26, 975–982.
- [59] Hambrecht R, Fiehn E, Yu J et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29, 1067–1073.
- [60] Santoro C, Cosmas A, Forman D et al. Exercise training alters skeletal muscle mitochondrial morphometry in heart failure patients. *J Cardiovasc Risk* 2002, 9, 377–381.
- [61] Toth MJ, Miller MS, Ward KA, Ades PA. Skeletal muscle mitochondrial density, gene expression, and enzyme activities in human heart failure: minimal effects of the disease and resistance training. *J Appl Physiol* 2012, 112, 1864–1874.
- [62] Williams AD, Carey MF, Selig S et al. Circuit resistance training in chronic heart failure improves skeletal muscle mitochondrial ATP production rate – randomized controlled trial. *J Card Fail* 2007, 13, 79–85.
- [63] Scarpulla RC. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiol Rev* 2008, 88, 611–638.
- [64] Altschul R. *Endothelium, its Development, Morphology, Function, and Pathology*. New York, NY, Macmillan, 1954.
- [65] Perticone F, Ceravolo R, Pujia A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001, 104, 191–196.
- [66] Schächinger V, Britten MB, Zeiher A. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000, 101, 1899–1906.
- [67] Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005, 20, 547–551.
- [68] Higashi Y. Assessment of endothelial function. History, methodological aspects, and clinical perspectives. *Int Heart J* 2015, 56, 125–134.
- [69] Vizzardi E, Gavazzoni M, la Pina P et al. Noninvasive assessment of endothelial function. *J Investig Med* 2015, 62, 856–864.
- [70] Adams V, Alves M, Fischer T et al. High-intensity interval training attenuates endothelial dysfunction in a Dahl salt-sensitive rat model of heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* 2015, 119, 745–752.

- [71] Bar A, Skorka T, Jasinski K, Chlopicki S. MRI-based assessment of endothelial function in mice in vivo. *Pharmacol Rep* 2015, 67, 765–770.
- [72] Hambrecht R, Wolff A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000, 342, 454–460.
- [73] Allemann Y, Vetter C, Kartal N et al. Effect of mild endurance exercise training and pravastatin on peripheral vasodilatation of forearm resistance vessels in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005, 12, 332–340.
- [74] Beck EB, Erbs S, Möbius-Winkler S et al. Exercise training restores the endothelial response to vascular growth factors in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2012, 19, 412–418.
- [75] Hambrecht R, Adams V, Erbs S et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003, 107, 3152–3158.
- [76] Luk TH, Dai YL, Siu CW et al. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2012, 19, 830–839.
- [77] Sixt S, Rastan A, Desch S et al. Exercise training but not rosiglitazone improves endothelial function in prediabetic patients with coronary disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008, 15, 473–478.
- [78] Van Craenenbroeck EM, Frederix G, Pattyn N et al. Effects of aerobic interval training and continuous training on cellular markers of endothelial integrity in coronary artery disease: a SAINTEX-CAD substudy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015, 309, H1876–H1882.
- [79] Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients. *Circulation* 2007, 115, 3086–3094.
- [80] Stoylen A, Conraads V, Halle M, Linke A, Prescott E, Ellingsen O. Controlled study of myocardial recovery after interval training in heart failure: SMARTEX-HF-rationale and design. *Eur J Prev Cardiol* 2012, 19, 813–821.
- [81] Balligand JL. Heat shock protein 90 in endothelial nitric oxide synthase signaling. Following the lead(er)? *Circ Res* 2002, 90, 838–841.
- [82] Chen W, Xiao H, Rizzo AN, Zhang W, Mai Y, Ye M. Endothelial nitric oxide synthase dimerization is regulated by heat shock protein 90 rather than by phosphorylation. *PLoS One* 2014, 9, e105479.
- [83] Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 284, R1–R12.
- [84] Fleming I, Busse R. Signal transduction of eNOS activation. *Cardiovasc Res* 1999, 43, 532–541.
- [85] Jin ZG, Ueba H, Tanimoto T, Lungu AO, Frame MD, Berk BC. Ligand-independent activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 by fluid shear stress regulates activation of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res* 2003, 93, 354–363.
- [86] Fleming I, Fisslthaler B, Dixit M, Busse R. Role of PECAM-1 in the shear-stress-induced activation of Akt and the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in endothelial cells. *J Cell Sci* 2005, 118, 4103–4111.
- [87] Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999, 399, 601–605.
- [88] Fisslthaler B, Dimmeler S, Hermann C, Busse R, Fleming I. Phosphorylation and activation of the endothelial nitric oxide synthase by fluid shear stress. *Acta Physiol Scand* 2000, 168, 81–88.

- [89] Li S, Kim M, Hu YL et al. Fluid Shear Stress Activation of Focal Adhesion Kinase: Linking to mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem* 1997, 272, 30455–30462.
- [90] Koshida R, Rocic P, Saito S, Kiyooka T, Zhang C, Chilian WM. Role of focal adhesion kinase in flow-induced dilation of coronary arterioles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25, 2548–2553.
- [91] Ennezat PV, Malendowicz LS, Testa M et al. Physical training in patients with chronic heart failure enhances the expression of genes antioxidative enzymes. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38, 194–198.
- [92] Szabo C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2007, 6, 662–680.
- [93] De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishizaka N, Nerem RM, Alexander RW, Griending KK. Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state. Role of a superoxide-producing NADH-Oxidase. *Circ Res* 1998, 82, 1094–1101.
- [94] Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Böger R, Coats AJS. Home-based exercise training modulates pro-oxidant substrates in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005, 7, 183–188.
- [95] Adams V, Linke A, Kränkel N et al. Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2005, 111, 555–562.
- [96] Inoue N, Ramasamy S, Fukai T, Nerem RM, Harrison DG. Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circ Res* 1996, 79, 32–37.
- [97] Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest* 2000, 105, 1631–1639.
- [98] Takeshita S, Inoue N, Ueyama T, Kawashima S, Yokoyama M. Shear stress enhances glutathione peroxidase expression in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 273, 66–71.
- [99] Pou S, Pou WS, Bredt DS, Snyder SH, Rosen GM. Generation of superoxide by purified brain nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992, 267, 24173–24176.
- [100] Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martasek P et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95, 9220–9225.
- [101] Xia Y, Tsai AL, Berka V, Zweier JL. Superoxide generation from endothelial nitric oxide synthase. A Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent and tetrahydrobiopterin regulatory process. *J Biol Chem* 1998, 273, 25804–25808.
- [102] Hattori Y, Hattori S, Wang X, Satoh H, Nakanishi N, Kasai K. Oral administration of tetrahydrobiopterin slows the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27, 865–870.
- [103] Landmesser U, Dikalov S, Price SR et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* 2003, 111, 1201–1209.
- [104] Yamamoto E, Kataoka K, Shintaku H et al. Novel mechanism and role of angiotensin II induced vascular endothelial injury in hypertensive diastolic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27, 2569–2575.
- [105] Alkaitis M, Crabtree M. Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: tetrahydrobiopterin synthesis and recycling. *Curr Heart Fail Rep* 2012, 9, 200–210.
- [106] Antoniadou C, Shirodaria C, Van Assche T et al. GCH1 haplotype determines vascular and plasma biopterin availability in coronary artery disease: effects on vascular superoxide production and endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52, 158–165.

- [107] Lam CF, Peterson TE, Richardson DM et al. Increased blood flow causes coordinated upregulation of arterial eNOS and biosynthesis of tetrahydrobiopterin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 290, H786–H793.
- [108] Mokolke EA, Palmer BM, Cheung JY, Moore RL. Endurance training does not affect intrinsic calcium current characteristics in rat myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997, 273, H1193–H1197.
- [109] Moore RL, Musch TI, Yelamarty RV et al. Chronic exercise alters contractility and morphology of isolated rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 1993, 264, C1180–C1189.
- [110] Wisloff U, Helgerud J, Kemi J, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO(2max) and cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, 280, H1301–H1310.
- [111] Wisloff U, Loennechen JP, Falck G et al. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. *Cardiovasc Res* 2001, 50, 495–508.
- [112] Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP et al. Moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res* 2005, 67, 161–172.
- [113] McMullen JR, Shioi T, Zhang L et al. Phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100, 12355–12360.
- [114] Kemi OJ, Ceci M, Wisloff U et al. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. *J Cell Physiol* 2008, 214, 316–321.
- [115] Kemi OJ, Wisloff U. Mechanisms of exercise-induced improvements in the contractile apparatus of the mammalian myocardium. *Acta Physiol* 2010, 199, 425–439.
- [116] Iemitsu M, Maeda S, Jesmin S, Otsuki T, Kasuya Y, Miyauchi T. Activation pattern of MAPK signaling in the hearts of trained and untrained rats following a single bout of exercise. *J Appl Physiol* 2006, 101, 151–163.
- [117] Liang Q, Molkentin JD. Redefining the roles of p38 and JNK signaling in cardiac hypertrophy: dichotomy between cultured myocytes and animal models. *J Mol Cell Cardiol* 2003, 35, 1385–1394.
- [118] Kemi OJ, Ellingsen O, Ceci M et al. Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca<sup>2+</sup> cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. *J Mol Cell Cardiol* 2007, 43, 354–361.
- [119] Bossuyt J, Helmstadter K, Wu X et al. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase IIdelta and protein kinase D overexpression reinforce the histone deacetylase 5 redistribution in heart failure. *Circ Res* 2008, 102, 695–702.
- [120] Kemi OJ, Ceci M, Condorelli G, Smith GL, Wisloff U. Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase function is increased by aerobic interval training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008, 15, 145–148.
- [121] Rose AJ, Frosgig C, Kiens B, Wojtaszewski JF, Richter EA. Effect of endurance exercise training on Ca<sup>2+</sup> calmodulin-dependent protein kinase II expression and signalling in skeletal muscle of humans. *J Physiol* 2007, 583, 785–795.