

Aus dem Zentrum für Innere Medizin (Kreihl Klinik) der Universität Heidelberg  
(Zentrumssprecher: Univ.-Prof. Dr. med. Dirk Jäger)

Abteilung: Innere Medizin VII, Sportmedizin  
(Kommissarische Ärztliche Direktorin: apl. Prof. Dr. med. Birgit Friedmann-Bette)

Effekte intensiver Krafttrainingsbelastungen auf Satellitenzellen:  
Aktivierung und Ausdifferenzierung zu neuen Muskelfasern nach  
Krafttraining mit erhöhter exzentrischer Last?

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)  
an der  
Medizinischen Fakultät Heidelberg  
der  
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von  
*Michaela Wehrstein*

aus  
*Schwäbisch Gmünd*

2022



**Dekan:** Herr Prof. Dr. med. Hans-Georg Kräusslich

**Doktormutter:** Frau apl. Prof. Dr. med. Birgit Friedmann-Bette





# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>17</b>
1.1 Formen und Eigenschaften von Krafttraining .....	17
1.2 Adaptationen an Krafttraining .....	22
1.3 Belastungsinduzierte Muskelschädigungen .....	26
1.3.1 Indikatoren belastungsinduzierter Muskelschädigungen.....	27
1.4 Satellitenzellen.....	34
1.4.1 Definition, Lokalisation und Quantifizierung .....	34
1.4.2 Funktionen der Satellitenzellen.....	36
1.4.3 Regenerations- und Adaptationsprozesse .....	37
1.4.4 Akute Effekte eines intensiven (exzentrischen) Trainings(reizes) auf die Regeneration und Adaptation von humanen Skelettmuskeln .....	42
1.5 Zielsetzung und Hypothesen .....	45
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>48</b>
2.1 Stichprobe.....	48
2.1.1 Einschlusskriterien .....	49
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	49
2.2 Studiendesign und -ablauf .....	49
2.2.1 Voruntersuchung .....	51
2.2.2 Einmaliger intensiver Trainingsreiz der Beinstreckermuskulatur.....	51
2.2.3 Isokinetische Maximalkrafttests .....	56
2.2.4 Fragebogen zum subjektiven Empfinden von Muskelkater .....	57
2.2.5 Blutentnahmen.....	57
2.2.6 Muskelbiopsien .....	59
2.3 Analyse der Morphologie des Muskels .....	61
2.3.1 Histologische Färbung: Standardprotokoll der Hämatoxylin-Eosin (HE)- Färbung .....	63
2.3.2 Immunhistochemische Färbungen: Allgemeines Färbeprotokoll.....	64
2.4 Datenauswertung.....	69
2.4.1 Einmaliger intensiver Trainingsreiz .....	69

2.4.2 Isokinetische Maximalkrafttests.....	70
2.4.3 Fragebogen zum subjektiven Muskelkaterempfinden .....	70
2.4.4 Immunhistochemie .....	70
2.5 Biometrisches Konzept und statistische Analyse .....	75
2.5.1 Adaptive Interimsanalyse .....	75
2.5.2 Konfirmatorische Auswertung .....	76
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>79</b>
3.1 Stichprobe .....	79
3.2 Einmaliger intensiver Trainingsreiz .....	79
3.2.1 Einmaliger intensiver Trainingsreiz: Herkömmlicher Trainingsreiz (CON/ECC).....	79
3.2.2 Einmaliger intensiver Trainingsreiz: Computergesteuerter Trainingsreiz mit exzentrischer Überlast (CON/ECC+) .....	80
3.3 Indirekte Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen .....	83
3.3.1 Isokinetische Maximalkrafttests des M. quadriceps femoris.....	83
3.3.2 Subjektives Muskelkaterempfinden im M. quadriceps femoris .....	90
3.3.3 Blutparameter.....	92
3.4 Immunhistochemie .....	100
3.4.1 Fasertypverteilung.....	100
3.4.2 Satellitenzellpool .....	103
3.4.3 Aktivierte Satellitenzellen .....	107
3.4.4 Ausdifferenzierende Satellitenzellen (Ergebnisse der Hauptfragestellung).....	109
3.4.5 Korrelationsanalysen.....	112
3.4.6 Apoptotische Satellitenzellen .....	115
3.4.7 Neonatale Muskelfasern .....	117
3.4.8 Weitere Remodeling-Parameter .....	120
3.5 Low- und High-Responder .....	123
3.5.1 Indirekte Marker der Low- und High-Responder .....	124
3.5.2 Immunhistochemische Analysen.....	129
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>132</b>
4.1 Stichprobe und Untersuchungsdesign .....	132
4.2 Einmaliger intensiver Trainingsreiz .....	134
4.3 Indirekte Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen.....	137

4.3.1 Vorübergehender Kraftverlust.....	137
4.3.2 Verzögert einsetzender Muskelkater.....	140
4.3.3 Anstieg muskelspezifischer Proteine im Blut .....	143
4.4 Satellitenzellantwort auf einen einmaligen intensiven Trainingsreiz .....	145
4.4.1 Satellitenzellpool.....	146
4.4.2 Aktivierte Satellitenzellen .....	148
4.4.3 Ausdifferenzierende Satellitenzellen .....	152
4.4.4 Apoptotische Satellitenzellen .....	157
4.5 Muskuläres Remodeling .....	158
4.5.1 Expression von neonatalem Myosin, Anteil an Muskelfasern mit zentral gelegenen Nuklei und kleine Extrafasern .....	158
4.6 Korrelationen .....	160
4.6.1 Korrelationen zwischen dem einmaligen intensiven Trainingsreiz und den indirekten Markern.....	160
4.6.2 Korrelationen zwischen dem einmaligen intensiven Trainingsreiz und den direkten Markern.....	161
4.6.3 Korrelationen zwischen den direkten und indirekten Markern.....	162
4.7 Low- und High-Responder .....	164
4.8 Allgemeine Limitationen.....	168
4.8.1 Teststärke und Stichprobe .....	168
4.8.2 Studiendesign und Methodik.....	169
4.9 Schlussfolgerung und Ausblick.....	175
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>177</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>179</b>
<b>Eigene Veröffentlichungen .....</b>	<b>215</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>219</b>
I. Fragebogen zur Erfüllung der Einschlusskriterien.....	219
II. Fragebogen zur Erfassung des subjektiven Empfindens von Muskelkater ...	221
III. Ansatz Lösung: Hämalaun nach Meyer .....	223
IV. Ansatz Stocklösung: 10 x PBS, pH: 7,3.....	224
V. Allgemeines Färbeprotokoll Immunfluoreszenz .....	225
VI. TUNEL Färbeprotokoll .....	226



VII. Gewährleistung einer guten Qualität der Serienschnitte und immunhistochemischen Färbungen .....	227
VIII. Standardisierte Vorgehensweise zur Differenzierung zwischen Typ-I und Typ-II Muskelfasern.....	228
IX. Post Hoc Tests (Bonferroni) der relativen, maximalen Trainingslast während des CON/ECC Trainingsreizes.....	230
X. Post Hoc Tests (Bonferroni) der relativen, aufsummierten Arbeitswerte [J/kg] während des CON/ECC <sup>+</sup> Trainingsreizes.....	231
XI. Post Hoc Tests (Bonferroni) der relativen, maximalen Drehmomente [Nm/kg] während des CON/ECC <sup>+</sup> Trainingsreizes.....	233
XII. Post Hoc Tests (Bonferroni) der relativen, maximalen Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests bei 60°/s .....	235
XIII. Post Hoc Tests (Bonferroni) der relativen, maximalen Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests bei 180°/s .....	237
XIV. Post Hoc Tests (Bonferroni) der Blutparameter .....	239
XV. Proliferierende Satellitenzellen.....	241
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>242</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>243</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>245</b>



## Abkürzungsverzeichnis

1RM	One Repetition Maximum
°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
Akt/mTOR	intrazellulärer Signalweg
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ATP	Adenosintriphosphat
bHLH	Basic Helix-Loop-Helix
BrdU	Bromdesoxyuridin
BSA	Bovine Serum Albumin
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation Protein
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
cm	Zentimeter
CON/ECC <sup>+</sup>	Gruppe mit exzentrischer Überlast
CON/ECC	Gruppe nach herkömmlicher Methode
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
df	Degrees of Freedom
dl	Deziliter
DLK1	Delta Like Non-Canonical Notch Ligand 1
DNaseI	Deoxyribonuklease I
DOMS	Delayed Onset Muscle Soreness
DSHB	Developmental Studies Hybridoma Bank
EIMD	Exercise-Induced Muscle Damage
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografie
et al.	et alii oder et aliae
etc.	et cetera
F	F-Wert (ANCOVA und ANOVA)
ggfs.	gegebenenfalls

## Abkürzungsverzeichnis

GmbH & Co. KG	Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft
h	Stunde(n)
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HE	Hämatoxylin-Eosin bzw. high efficiency
HR	High-Responder
ICC	Intra-Klassen-Korrelation
ID	Identifikator
IF	Immunfluoreszenz
KCL	Kaliumchlorid
KG	Kontrollgruppe
kg	Kilogramm
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Kaliumdihydrogenphosphat
Ki-67	Protein zur Markierung sich teilender Zellen
(k)J	(Kilo)Joule
LR	Low-Responder
M.	musculus
MetOH	Methanol
(m)g	(Milli)Gramm
MHC	Myosin Heavy Chain
MHC <sub>emb</sub>	embryonales MHC
MHC <sub>neo</sub>	neonatales MHC
min	Minute(n)
(m)l	(Milli)Liter
Mm.	musculi
(m)M	(Milli)Molar
mm	Millimeter
mol	SI-Einheit der Stoffmenge
MRF	Myogenic Regulatory Factor
mRNA	messenger RNA
MRT	Magnetresonanztomografie
(m)s	(Milli)Sekunde(n)
MVC	Maximum Voluntary Contraction
MW	Mittelwert
Myf	Myogenic Factor
MyoD	Myogenic Determination Factor 1
n	Anzahl
Na	Natrium

NaCl	Natriumchlorid
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Dinatriumhydrogenphosphat
NCAM/ CD56	Neural Cell Adhesion Molecule
negKo	Negativkontrolle
Nm	Newtonmeter
nm	Nanometer
NNM	Neutral-Null-Methode
Nr.	Nummer
o.ä.	oder Ähnliches
OT	Objekträger
P	Signifikanzwert
Pax7	Paired-Box 7
PBS	Phosphate-Buffered Saline
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFA	Paraformaldehyd
pH	Potentia Hydrogenii
posKo	Positivkontrolle
Prot	Protein
PTT	partielle Thromboplastinzeit
r	Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pearson
r <sub>s</sub>	Korrelationskoeffizient nach Spearman
RBE	Repeated Bout Effect
ROM	Range of Motion
RPE	Received Perception of Exertion
RT	Raumtemperatur
S.	Seite
SD	Standardabweichung
SZ	Satellitenzelle(n)
SZ <sub>akt</sub>	Anteil aktivierter Satellitenzelle(n) an der Gesamtzahl an Satellitenzellen
SZ <sub>diff</sub>	differenzierende Satellitenzelle(n)
SZ <sub>gesamt</sub>	Gesamtheit Satellitenzellen
SZ <sub>Typ-I</sub>	Satellitenzellen pro Typ-I Muskelfasern
SZ <sub>Typ-II</sub>	Satellitenzellen pro Typ-II Muskelfasern
T0, T1,...	definierte Zeitpunkte während des Studienzeitraumes
Tab.	Tabelle
TUNEL	Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick-End Labeling

## Abkürzungsverzeichnis

u.a.	unter anderem
UK	United Kingdom
U/l	Units pro Liter
U/min	Umdrehungen pro Minute
USA	United States of America
v.a.	vor allem
VAS	Visuelle Analogskala
vgl.	vergleiche
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffaufnahme
vs.	versus
W	Watt
Wdh.	Wiederholung(en)
z.B.	zum Beispiel
$\eta_p^2$	Partielles Eta <sup>2</sup>
$\mu\text{g}$	Mikrogramm
$\mu\text{l}$	Mikroliter
$\mu\text{m}$	Mikrometer

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Unterschiede exzentrischer und konzentrischer Kontraktionen bezüglich der neuromuskulären Aktivität (gemessen über die Ableitung einer Oberflächen-Elektromyografie, EMG) (**A**), sowie bezüglich des Energieverbrauchs (gemessen anhand der Sauerstoffaufnahme  $\dot{V}O_2$ ) (**B**). Reproduziert aus Hoppeler (2016a, S. 2, doi:10.3389/fphys.2016.00483) mit freundlicher Genehmigung von H. Hoppeler ..... 20
- Abb. 2:** Übersicht einer Auswahl an Indikatoren für belastungsinduzierte Muskelschädigungen als Orientierung für die folgenden Kapitel. Gestaltung in Anlehnung an diverse Reviews (Baumert et al. 2016; Clarkson und Hubal 2002; Hody et al. 2019; Warren et al. 1999). MRT = Magnetresonanztomografie; SZ = Satellitenzellen; CK = Kreatinkinase; MVC = Maximum Voluntary Contraction; ROM = Range of Motion ..... 28
- Abb. 3:** Struktur und Aufbau eines adulten, humanen Skelettmuskels mit Markierung der spezifischen Lokalisation einer Satellitenzelle (roter Pfeil) zwischen der Basallamina und dem Plasmalemm. Reproduziert aus Relaix und Zammit (2012, S. 2846, doi: 10.1242/dev.069088) mit freundlicher Genehmigung der Company of Biologists Ltd. (Development) ..... 35
- Abb. 4:** Schema für den Verlauf des Regenerations- und Adaptationsprozesses von Skelettmuskelfasern und die Rolle der Satellitenzellen (SZ) nach einer belastungsinduzierten Muskelschädigung. In einer nicht-belasteten Muskelfaser befinden sich die SZ in einem ruhenden Zustand (**A**), infolge einer suffizienten Muskelverletzung werden die SZ aktiviert und proliferieren (**B**), ein Teil der SZ kehrt in einem Selbsterneuerungsprozess zum ruhenden Zustand zurück (**C**), der andere Teil der SZ wandert zur verletzen Struktur und abhängig von der Schwere der Verletzung verschmelzen sie mit der existierenden verletzten Faser (**D**) oder fusionieren zu einer neuen Muskelfaser (**E**), in der regenerierenden Muskelfaser liegen die SZ zunächst zentral vor (**F**) bevor sie im weiteren Regenerationsverlauf nach außen wandern. Reproduziert aus Hawke und Garry (2001, S. 543, doi: 10.1152/jappl.2001.91.2.534) mit freundlicher Genehmigung der American Physiological Society ..... 37
- Abb. 5:** Verlauf des Regenerations- und Adaptationsprozesses mit Aktivierung, Proliferation und Ausdifferenzierung der Satellitenzellen zur Reparatur einer Skelettmuskelfaser infolge einer belastungsinduzierten Muskelschädigung im zeitlichen Verlauf (**A**) und dazugehöriges Profil der Proteinexpressionen der Hauptmodulatoren des Regenerationsprozesses (**B**). Die Hoch- bzw. Herunterregulierung der Proteine sind fließende und sich überlappende Prozesse. Modifiziert nach Schmidt et al. (2019, S. 2560, doi: 10.1007/s00018-019-03093-6); freier Zugang des Springer Nature Verlags (Creative Commons Attribution 4.0) ..... 41
- Abb. 6:** Skizzierung des Studienablaufs für die Interventionsgruppen (oberer Teil) und die Kontrollgruppe (unterer Teil). T0, T1, ...= Tag 0, Tag 1 usw.; CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast; CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode ..... 50

**Abb. 7:** Start- (**A** und **B**) und Endposition (**C** und **D**) des Beinstreckertrainings in der konventionellen Beinstreckermaschine (Core Health & Fitness, Nautilus) zur Demonstration der genauen Positionierung und Fixierung in Seit- (**A** und **C**) und in Frontansicht (**B** und **D**) .....53

**Abb. 8:** Start- (**A** und **B**) und Endposition (**C** und **D**) der Beinstreckbewegung im isokinetischen Diagnosesystem IsoMed 2000 (D&R Ferstl) zur Demonstration der genauen Positionierung und Fixierung in Seit- (**A** und **C**) und in Frontansicht (**B** und **D**) für die dynamischen Maximalkrafttests beider Interventionsgruppen sowie das Training mit erhöhter exzentrischer Last der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe .....55

**Abb. 9:** Kraft-Zeit Verlauf der vorgegebenen Musterkurven (schwarze Kurven) und live generierte Kraft-Zeit Verlaufskurven eines Probanden während des Trainingsreizes (blaue Kurve = exzentrische Bewegung (**A**), rote Kurve = konzentrische Bewegung (**B**)) mit deutlich höheren Drehmomenten in der exzentrischen Phase (= exzentrische Überlast) .....56

**Abb. 10:** Ablauf der Biopsieentnahme nach Bergström (Bergström 1975). Markierung des Muskelbauches des M. vastus lateralis (**A**), Inzision der Haut und Muskelfaszie (**B**), Einführen der hohlen Nadel mit verbundener Heidelberger Verlängerung kurz vor dem Ausstanzen des Gewebestücks (**C**), Wundverschluss des Hautschnittes mittels Steri Strips und Sichtpflaster nach der Gewebeentnahme (**D**), Muskelgewebe in der Spitze der hohlen Biopsienadel nach Entnahme (**E**), Weiterverarbeitung der Muskelproben unmittelbar vor dem Vorgang des Schockfrostens (**F**) .....61

**Abb. 11:** Gefriermikrotom Modell CM3050S von Leica (**A**). Anordnung innerhalb des Kryotoms (-20°) und eingespanntes Muskelstück (**B**). Großaufnahme des im 90°-Prismas eingespannten Muskelstücks dargestellt über dem Schneidetisch mit Schnittstrecker (**C**) .....63

**Abb. 12:** Serienschnitt einer Muskelprobe über alle Färbungen hinweg (jeweils Overlay). Vierfach Färbung (**A**), MyoD Färbung (**B**), Myogenin Färbung (**C**), Neonatal Färbung (**D**) und TUNEL Färbung (**E**); Maßstabsbalken = 500 µm (bei C 200 µm) .....69

**Abb. 13:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests beider Gruppen bei einer Winkelgeschwindigkeit von 60°/s im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW ± SD). Rechte Beinseite (**A**) und linke Beinseite (**B**); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15); \* P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar vor dem Training (T<sub>1vor</sub>), # P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar nach dem Training (T<sub>1nach</sub>), § P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert 24 h nach dem Training (T<sub>2</sub>), + P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert 48 h nach dem Training (T<sub>3</sub>), T<sub>4</sub> = 72 h und T<sub>8</sub> = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind. In Anlehnung an Wehrstein et al. (2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002818) mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health .....86



- Abb. 14:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests beider Gruppen bei einer Winkelgeschwindigkeit von 180°/s im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW ± SD). Rechte Beinseite (**A**) und linke Beinseite (**B**); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15); \* P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar vor dem Training (T1<sub>vor</sub>), # P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar nach dem Training (T1<sub>nach</sub>), § P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert 24 h nach dem Training (T2), + P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert 48 h nach dem Training (T3), T4 = 72 h und T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind. In Anlehnung an Wehrstein et al. (2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002818) mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health..... 89
- Abb. 15:** Angaben der Scores der subjektiven Muskelkaterbeschwerden des M. quadriceps femoris beider Gruppen im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW ± SD). Score 1 = „gar nicht“, Score 2 = „leicht“, Score 3 = „mittel“, Score 4 = „stark“, Score 5 = „sehr stark“. CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15); \* P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert vor dem Training (T1), § P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert 24 h nach dem Training (T2), + P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert 48 h nach dem Training (T3), & P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert 72 h nach dem Training (T4), T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; # P ≤ 0,050 zwischen beiden Gruppen; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind..... 91
- Abb. 16:** Logarithmierte (log<sub>10</sub>) Werte der CK Aktivität [U/l] im Vergleich zwischen Ausgangs- (T0 bzw. T1, gefüllte Symbole) und Peak-Wert (konturierte Symbole). Die Linien markieren die Mittelwerte. CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10); \*\*\* Zeiteffekt P < 0,001, +++ Gruppeneffekt zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und KG sowie zwischen CON/ECC und KG P < 0,001 ..... 93
- Abb. 17:** Logarithmierte (log<sub>10</sub>) Werte der CK Aktivität [U/l] beider Gruppen im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW ± SD). CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15); \* P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert (T1), + P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert 48 h nach dem Training (T3), & P ≤ 0,050 im Vergleich zum jeweiligen Wert 72 h nach dem Training (T4), T2 = 24 h und T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind ..... 95

- Abb. 18:** Logarithmierte ( $\log_{10}$ ) Werte der Myoglobin Konzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] im Vergleich zwischen Ausgangs- (T0 bzw. T1, gefüllte Symbole) und Peak-Wert (konturierte Symbole). Die Linien markieren die Mittelwerte. CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 9); \*\*\* Zeiteffekt  $P < 0,001$ , +++ Gruppeneffekt zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und KG sowie zwischen CON/ECC und KG  $P \leq 0,001$  .....96
- Abb. 19:** Logarithmierte ( $\log_{10}$ ) Werte der Myoglobin Konzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] beider Gruppen im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW  $\pm$  SD). CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15); \*  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert (T1), §  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 24 h nach dem Training (T2), +  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 48 h nach dem Training (T3), &  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 72 h nach dem Training (T4), T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind .....98
- Abb. 20:** Ausschnitt einer Muskelprobe zur Demonstration der beiden Fasertypen anhand der Vierfach Färbung (A), ungefärbt/ schwarz = Typ-I Muskelfaser; rot = Typ-II Muskelfaser; blau = Zellkerne; Maßstabsbalken = 50  $\mu\text{m}$  Muskelfasertypverteilung. Anteil der Typ-I Muskelfasern (links) sowie der Typ-II Muskelfasern (rechts) an der Gesamtzahl an Muskelfasern zwischen der ersten Biopsie (T0) und der zweiten Biopsie (T8) (Median und 95% CI) (B). CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10)..... 101
- Abb. 21:** Exemplarische Darstellung zweier Muskelproben zum ersten Biopsiezeitpunkt (T0) mit deutlicher Überzahl an MHC-I exprimierender (= ungefärbte) Muskelfasern (A) und deutlicher Überzahl an MHC-II exprimierender (= rotgefärbter) Muskelfasern (B); Maßstabsbalken = 200  $\mu\text{m}$ ..... 102
- Abb. 22:** Jeweils derselbe Bildausschnitt (a-d) einer Muskelprobe der Vierfach Färbung (A). a: Typ-II (MHC-II) Muskelfasern und Laminin (rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: Satellitenzellen (SZ, Pax7, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Die abwärts gerichteten Pfeile markieren fünf SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>). Die SZ der beiden oberen Pfeile können jeweils den Typ-I Muskelfasern zugeordnet werden, die SZ der drei unteren Pfeile den Typ-II Muskelfasern; Maßstabsbalken = 50  $\mu\text{m}$ ; e: eine SZ vergrößert dargestellt; Maßstabsbalken = 20  $\mu\text{m}$ . In Anlehnung an Wehrstein et al. (2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002818) mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health Anzahl der Satellitenzellen (SZ) bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern, bezogen auf die Typ-I Muskelfasern und bezogen auf die Typ-II Muskelfasern (B). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10); \* Zeiteffekt  $P < 0,050$ ..... 106

- Abb. 23:** Jeweils derselbe Bildausschnitt einer Muskelprobe der MyoD Färbung (**A**). a: aktivierte Satellitenzelle (MyoD, rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: Satellitenzellen (SZ, Pax7, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Der abwärts gerichtete Pfeil markiert je dieselbe SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>). Der aufwärts gerichtete Pfeil markiert je dieselbe aktivierte SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ MyoD<sup>+</sup>); Maßstabsbalken = 20 µm Anteil [%] der aktivierten Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an SZ (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10); \*\* Zeiteffekt P < 0,01, + Gruppeneffekt zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC sowie zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und KG P < 0,050 ..... 108
- Abb. 24:** Änderung der Anzahl der ausdifferenzierenden Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern zwischen der ersten Biopsie (T0) (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) und der zweiten Biopsie (T8) (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (Median und 95% CI). CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10)..... 110
- Abb. 25:** Jeweils derselbe Bildausschnitt einer Muskelprobe der Myogenin Färbung (**A**). a: Laminin (rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: ausdifferenzierende Satellitenzelle (SZ<sub>diff</sub>, Myogenin, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Der aufwärts gerichtete Pfeil markiert je dieselbe SZ<sub>diff</sub> (DAPI/ Myogenin<sup>+</sup>); Maßstabsbalken = 20 µm. In Anlehnung an Wehrstein et al. (2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002818) mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health Anzahl der ausdifferenzierenden Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10) ..... 111
- Abb. 26:** Zusammenhänge zwischen dem Anteil der aktivierten Satellitenzellen an der Gesamtzahl an SZ und den Peak-Werten der Blutparameter CK Aktivität und Myoglobin Konzentration infolge des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes (n = 15) ..... 114

**Abb. 27:** Jeweils derselbe Bildausschnitt einer Muskelprobe der TUNEL Färbung (**A**). a: Satellitenzellen (SZ, Pax7, rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: apoptotische SZ (TUNEL, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Die abwärts gerichteten Pfeile markieren je dieselben SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>). Der aufwärts gerichtete Pfeil markiert je dieselbe apoptotische SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ TUNEL<sup>+</sup>); Maßstabsbalken = 20 µm Anteil [%] der apoptotischen SZ bezogen auf die Gesamtzahl an SZ (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10) ..... 116

**Abb. 28:** Jeweils derselbe Bildausschnitt einer Muskelprobe der Neonatal Färbung (**A**). a: Typ-II (MHC-II) Muskelfasern und Laminin (rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: neonatale Muskelfasern (MHC<sub>neo</sub>, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Die drei neonatalen Muskelfasern (MHC<sub>neo</sub><sup>+</sup>) wurden jeweils den Typ-II Muskelfasern zugeordnet; Maßstabsbalken = 50 µm Anzahl neonataler Muskelfasern bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern, bezogen auf die Typ-I Muskelfasern und bezogen auf die Typ-II Muskelfasern (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10); \* Zeiteffekt P < 0,050. Reproduziert aus Wehrstein et al. (2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002818) mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health ..... 119

**Abb. 29:** Zwei Bildausschnitte von Muskelproben der Myogenin Färbung (**A**). Laminin (rot) und Zellkerne (DAPI, blau). a: absteigende Pfeile zeigen zentrale Zellkerne innerhalb einer Muskelfaser; b: aufsteigende Pfeile zeigen Hinweise auf mögliche kleine Extrafasern mit eigenen Zellkernen; Maßstabsbalken = 20 µm Anzahl der Muskelfasern mit zentralen Zellkernen (links) bzw. der kleinen Extrafasern (rechts) jeweils bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10) ..... 122

- Abb. 30:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests beider Gruppen bei einer Winkelgeschwindigkeit von 60°/s im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW ± SD). Rechte Beinseite (**A**) und linke Beinseite (**B**); LR = Low-Responder (n = 14), HR = High-Responder (n = 16); \*\* P < 0,010, \*\*\* P ≤ 0,001 im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar vor dem Training (T<sub>1vor</sub>); T<sub>1nach</sub> = unmittelbar nach, T<sub>2</sub> = 24 h, T<sub>3</sub> = 48 h, T<sub>4</sub> = 72 h und T<sub>8</sub> = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind ..... 126
- Abb. 31:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests beider Gruppen bei einer Winkelgeschwindigkeit von 180°/s im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW ± SD). Rechte Beinseite (**A**) und linke Beinseite (**B**); LR = Low-Responder (n = 14), HR = High-Responder (n = 16); \*\* P < 0,010, \*\*\* P ≤ 0,001 im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar vor dem Training (T<sub>1vor</sub>), + Gruppeneffekt zwischen LR und HR P < 0,050; T<sub>1nach</sub> = unmittelbar nach, T<sub>2</sub> = 24 h, T<sub>3</sub> = 48 h, T<sub>4</sub> = 72 h und T<sub>8</sub> = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind ..... 128
- Abb. 32:** Maximale Scores der subjektiven Muskelkaterbeschwerden des M. quadriceps femoris beider Gruppen infolge des einmaligen Trainingsreizes (oberes und unteres Quartil mit 95% CI). Score 1 = „gar nicht“, Score 2 = „leicht“, Score 3 = „mittel“, Score 4 = „stark“, Score 5 = „sehr stark“; LR = Low-Responder (n = 14), HR = High-Responder (n = 16); \*\*\* P ≤ 0,001 im Vergleich zum jeweiligen Wert vor dem Training (T<sub>1</sub>), +++ Gruppeneffekt zwischen den LR und HR P ≤ 0,001 ..... 129
- Abb. 33:** Muskelfasertypverteilung. Anteil der Typ-I (**A**) sowie der Typ-II Muskelfasern (**B**) an der Gesamtzahl an Muskelfasern zwischen der ersten Biopsie (T<sub>0</sub>) und der zweiten Biopsie (T<sub>8</sub>) (Median und 95% CI). LR = Low-Responder (n = 14), HR = High-Responder (n = 16)..... 130
- Abb. 34:** Anzahl der Satellitenzellen (SZ) bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern, bezogen auf die Typ-I Muskelfasern und bezogen auf die Typ-II Muskelfasern (**A**) sowie Anteil [%] der aktivierten Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an SZ (SZ<sub>akt</sub>) und Anzahl der ausdifferenzierenden SZ bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (SZ<sub>diff</sub>) (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T<sub>0</sub> = eine Woche vor Krafttrainingsreiz (gefüllte Symbole), T<sub>8</sub> = 168 h nach Krafttrainingsreiz (konturierte Symbole); LR = Low-Responder (n = 14), HR = High-Responder (n = 16)..... 131
- Abb. 35:** Fotografien mittels Lichtmikroskop einer HE-gefärbten Muskelprobe von guter Qualität. Zusammengesetzte Einzelbilder in 4x Vergrößerung; Maßstabsbalken = 500 µm, (**A**), grüner Teilausschnitt in 10x Vergrößerung; Maßstabsbalken = 50 µm (**B**), blauer Teilausschnitt in 20x Vergrößerung; Maßstabsbalken = 20 µm (**C**). Die Zellkerne erscheinen aufgrund ihrer basophilen Eigenschaft in dunkelblau/ lila, das eosinophile Zytoplasma in pink ..... 223

**Abb. 36:** Punkt-Streu-Diagramme der Farbintensitäten des Farbkanals „HE Ds-Red“ zur Differenzierung zwischen Typ-I und Typ-II Muskelfasern eines Musterbeispiels mit sehr deutlichen Farbintensitätsunterschieden (**A**) sowie einer anderen Muskelprobe mit weniger deutlichen Farbintensitätsunterschieden (**B**) zur Rechtfertigung der Notwendigkeit einer standardisierten und objektiven Methode .....229

**Abb. 37:** Jeweils derselbe Bildausschnitt einer Muskelprobe der MyoD Färbung (**A**). a: eine aktivierte und zwei proliferierende Zellen (MyoD, rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: Satellitenzellen (SZ, Pax7, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Die beiden abwärts gerichteten, nach rechts zeigenden Pfeile markieren je dieselbe proliferierende Zelle (DAPI/ Pax7<sup>-</sup> / MyoD<sup>+</sup>). Der abwärts gerichtete, nach links zeigende Pfeil markiert je dieselbe aktivierte SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ MyoD<sup>+</sup>) SZ. Die aufwärts gerichteten Pfeile markieren je dieselben SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>); Maßstabsbalken = 20 µm Anzahl der proliferierenden Zellen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10).....241

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Anthropometrische Daten aller Probanden (MW $\pm$ SD). CON/ECC <sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast, CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode, KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe .....	48
<b>Tab. 2:</b> Übersicht der Belastungsmodalitäten des einmaligen intensiven Trainingsreizes. CON/ECC <sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast, CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode; ROM = Range of Motion, NNM = Neutral-Null-Methode .....	56
<b>Tab. 3:</b> Übersicht der Belastungsmodalitäten der isokinetischen Maximalkrafttests. CON/ECC <sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast, CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode; ROM = Range of Motion; NNM = Neutral-Null-Methode .....	57
<b>Tab. 4:</b> Übersicht der Färbemodalitäten der Immunhistochemie .....	68
<b>Tab. 5:</b> Trainingslast [kg] relativiert auf das Körpergewicht [kg] der Probanden und RPE-Werte der Borg-Skala im Verlauf der Trainingssätze von CON/ECC (n = 15, MW $\pm$ SD) .....	80
<b>Tab. 6:</b> Summe der Arbeitswerte [J] und maximales Drehmoment [Nm] je Trainingssatz relativiert auf das Körpergewicht [kg] der Probanden für Konzentrik (kon.) und Exzentrik (exz.) sowie RPE-Werte der Borg-Skala im Verlauf der Trainingssätze von CON/ECC <sup>+</sup> (n = 15, MW $\pm$ SD) .....	82
<b>Tab. 7:</b> RPE-Werte während des einmaligen Trainingsreizes im Vergleich zwischen CON/ECC <sup>+</sup> (n = 15) und CON/ECC (n = 15) .....	83
<b>Tab. 8:</b> Ausgangs- (T1 <sub>vor</sub> ) und Peak-Wert der relativen Drehmomente [Nm/kg] (MW $\pm$ SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 60°/s .....	84
<b>Tab. 9:</b> Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] (MW $\pm$ SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 60°/s im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1 <sub>vor</sub> ) und unmittelbar (T1 <sub>nach</sub> ) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. CON/ECC <sup>+</sup> : n = 15, CON/ECC: n = 15 .....	85
<b>Tab. 10:</b> Ausgangs- (T1 <sub>vor</sub> ) und Peak-Wert der relativen Drehmomente [Nm/kg] (MW $\pm$ SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 180°/s .....	87
<b>Tab. 11:</b> Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] (MW $\pm$ SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 180°/s im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1 <sub>vor</sub> ) und unmittelbar (T1 <sub>nach</sub> ) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. CON/ECC <sup>+</sup> : n = 15, CON/ECC: n = 15 .....	88
<b>Tab. 12:</b> Angaben der Scores der subjektiven Muskelkaterbeschwerden (MW $\pm$ SD) des M. quadriceps femoris im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1), sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. CON/ECC <sup>+</sup> : n = 15, CON/ECC: n = 15; Score 1 = „gar nicht“, Score 2 = „leicht“, Score 3 = „mittel“, Score 4 = „stark“, Score 5 = „sehr stark“ .....	91
<b>Tab. 13:</b> Ausgangs- (T0 bzw. T1) und Peak-Wert (bzw. bei Kontrollgruppe Wert vor der zweiten Biopsie) der CK Aktivität [U/l] (MW $\pm$ SD) .....	93

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 14:</b> Blutparameter CK Aktivität [U/l] (MW $\pm$ SD) im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. CON/ECC <sup>+</sup> : n = 15, CON/ECC: n = 15	94
<b>Tab. 15:</b> Ausgangs- (T0 bzw. T1) und Peak-Wert (bzw. bei Kontrollgruppe Wert vor der zweiten Biopsie) der Myoglobin Konzentration [ $\mu$ g/l] (MW $\pm$ SD).....	96
<b>Tab. 16:</b> Blutparameter Myoglobin Konzentration [ $\mu$ g/l] (MW $\pm$ SD) im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. CON/ECC <sup>+</sup> : n = 15, CON/ECC: n = 15	97
<b>Tab. 17:</b> Korrelationen der (Änderung der) Blutparameter CK Aktivität [U/l] und Myoglobin Konzentration [ $\mu$ g/l] und den subjektiven Angaben des Muskelkaterempfindens des M. quadriceps femoris. T1, T3, T4 = vor, 48 h, 72 h nach der einmaligen Trainingsbelastung sowie Zusammenhänge zwischen den beiden Blutparametern	99
<b>Tab. 18:</b> Muskelfasertypverteilung. Anteil [%] der Typ-I sowie der Typ-II Muskelfasern an der Gesamtzahl an Muskelfasern (MW $\pm$ SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)	100
<b>Tab. 19:</b> Korrelationen des Anteils der Typ-II Fasern mit der (Änderung bzw. Peak-Trainingsleistung [kg] während des CON/ECC Trainingsreizes	102
<b>Tab. 20:</b> Satellitenzellpool. Anzahl der Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (MW $\pm$ SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)	103
<b>Tab. 21:</b> Anzahl der Satellitenzellen bezogen auf die Anzahl an Typ-I Muskelfasern (MW $\pm$ SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)	104
<b>Tab. 22:</b> Anzahl der Satellitenzellen bezogen auf die Anzahl an Typ-II Muskelfasern (MW $\pm$ SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)	105
<b>Tab. 23:</b> Anteil der aktivierten Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an Satellitenzellen (MW $\pm$ SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)	107
<b>Tab. 24:</b> Anzahl der ausdifferenzierenden Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (MW $\pm$ SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)	109
<b>Tab. 25:</b> Korrelationen der Änderung der Gesamtzahl der SZ sowie der SZ pro Typ-II Muskelfasern und den Peak-Werten der relativen, aufsummierten konzentrischen Arbeit des CON/ECC <sup>+</sup> Trainingsreizes	113



**Tab. 26:** Anzahl der apoptotischen Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an SZ (MW  $\pm$  SD), Anzahl der Probanden, bei welchen apoptotische SZ auftraten und Range der apoptotischen SZ innerhalb eines Probanden. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)..... 115

**Tab. 27:** Anzahl neonataler Muskelfasern bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern sowie auf die Anzahl an Typ-I und an Typ-II Muskelfasern (MW  $\pm$  SD), Anzahl der Probanden, bei welchen neonatale Fasern auftraten und Range der neonatalen Muskelfasern innerhalb eines Probanden. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)..... 118

**Tab. 28:** Anteil der Muskelfasern mit zentralen Zellkernen sowie der Extrafasern jeweils bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (MW  $\pm$  SD), Anzahl der Probanden, bei welchen positive Ereignisse aufgetreten sind und Range der positiven Ereignisse innerhalb eines Probanden. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)..... 121

**Tab. 29:** CK Aktivität [U/l] und Myoglobin Konzentration [ $\mu$ g/l] (MW  $\pm$  SD) im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung nach der Gruppeneinteilung in LR (n = 14) und HR (n = 16) ..... 123

**Tab. 30:** Ausgangs- (T1<sub>vor</sub>) und Peak-Wert der relativen Drehmomente [Nm/kg] (MW  $\pm$  SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei Winkelgeschwindigkeiten ( $\omega$ ) 60°/s und 180°/s ..... 124

**Tab. 31:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] (MW  $\pm$  SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 60°/s im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1<sub>vor</sub>) und unmittelbar (T1<sub>nach</sub>) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. LR: n = 14, HR: n = 16 ..... 125

**Tab. 32:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] (MW  $\pm$  SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 180°/s im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1<sub>vor</sub>) und unmittelbar (T1<sub>nach</sub>) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. LR: n = 14, HR: n = 16 ..... 127

**Tab. 33:** Verschiedene SZ Stadien (SZ<sub>gesamt</sub>, SZ<sub>Typ-I</sub>, SZ<sub>Typ-II</sub>, SZ<sub>akt</sub>, SZ<sub>diff</sub>) (MW  $\pm$  SD). T0 = eine Woche vor Krafttrainingsreiz, T8 = 168 h nach Krafttrainingsreiz ..... 130

**Tab. 34:** Übersicht und Mengenangaben für den Ansatz der Stocklösung..... 224

**Tab. 35:** Rechte Beinseite (MW  $\pm$  SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS<sub>1</sub>,... = Trainingssatz 1,..... 230

**Tab. 36:** Linke Beinseite (MW  $\pm$  SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS<sub>1</sub>,... = Trainingssatz 1,..... 230

**Tab. 37:** Konzentrik, rechte Beinseite (MW  $\pm$  SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS<sub>1</sub>,... = Trainingssatz 1,..... 231

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 38:</b> Konzentrik, linke Beinseite (MW $\pm$ SD); TS <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS <sub>1</sub> ,...= Trainingssatz 1,.....	231
<b>Tab. 39:</b> Exzentrik, rechte Beinseite (MW $\pm$ SD); TS <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS <sub>1</sub> ,...= Trainingssatz 1,.....	232
<b>Tab. 40:</b> Exzentrik, linke Beinseite (MW $\pm$ SD); TS <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS <sub>1</sub> ,...= Trainingssatz 1,.....	232
<b>Tab. 41:</b> Konzentrik, rechte Beinseite (MW $\pm$ SD); TS <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post.....	233
<b>Tab. 42:</b> Konzentrik, linke Beinseite (MW $\pm$ SD); TS <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post.....	233
<b>Tab. 43:</b> Exzentrik, rechte Beinseite (MW $\pm$ SD); TS <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post.....	234
<b>Tab. 44:</b> Exzentrik, linke Beinseite (MW $\pm$ SD); TS <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post.....	234
<b>Tab. 45:</b> Rechte Beinseite (MW $\pm$ SD); T <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T <sub>1vor</sub> ) und unmittelbar (T <sub>1nach</sub> ) sowie 24 h (T <sub>2</sub> ), 48 h (T <sub>3</sub> ), 72 h (T <sub>4</sub> ) und 168 h (T <sub>8</sub> ) nach der einmaligen Trainingsbelastung .....	235
<b>Tab. 46:</b> Linke Beinseite (MW $\pm$ SD); T <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T <sub>1vor</sub> ) und unmittelbar (T <sub>1nach</sub> ) sowie 24 h (T <sub>2</sub> ), 48 h (T <sub>3</sub> ), 72 h (T <sub>4</sub> ) und 168 h (T <sub>8</sub> ) nach der einmaligen Trainingsbelastung .....	236
<b>Tab. 47:</b> Rechte Beinseite (MW $\pm$ SD); T <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T <sub>1vor</sub> ) und unmittelbar (T <sub>1nach</sub> ) sowie 24 h (T <sub>2</sub> ), 48 h (T <sub>3</sub> ), 72 h (T <sub>4</sub> ) und 168 h (T <sub>8</sub> ) nach der einmaligen Trainingsbelastung .....	237
<b>Tab. 48:</b> Linke Beinseite (MW $\pm$ SD); T <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T <sub>1vor</sub> ) und unmittelbar (T <sub>1nach</sub> ) sowie 24 h (T <sub>2</sub> ), 48 h (T <sub>3</sub> ), 72 h (T <sub>4</sub> ) und 168 h (T <sub>8</sub> ) nach der einmaligen Trainingsbelastung .....	238
<b>Tab. 49:</b> Blutparameter CK Aktivität [U/l] (MW $\pm$ SD); T <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T <sub>1</sub> ) sowie 24 h (T <sub>2</sub> ), 48 h (T <sub>3</sub> ), 72 h (T <sub>4</sub> ) und 168 h (T <sub>8</sub> ) nach der einmaligen Trainingsbelastung .....	239
<b>Tab. 50:</b> Blutparameter Myoglobin Konzentration [ $\mu$ g/l] (MW $\pm$ SD); T <sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T <sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T <sub>1</sub> ) sowie 24 h (T <sub>2</sub> ), 48 h (T <sub>3</sub> ), 72 h (T <sub>4</sub> ) und 168 h (T <sub>8</sub> ) nach der einmaligen Trainingsbelastung.....	240

# 1 Einleitung

Die humane Skelettmuskulatur besitzt eine außerordentliche Fähigkeit zur Adaptation (Burd und De Lisio 2017; Hawke und Garry 2001; Hoppeler 2016b). Diese ausgeprägte Plastizität ist auf regelmäßige Umbau- und Remodeling-Prozesse von Muskelproteinen, Organellen und Zellpopulationen zurückzuführen (Burd und De Lisio 2017; Forcina et al. 2020; Hoppeler 2016b).

Besonders für die Grundsätze eines Trainings im (Hochleistungs-) Sport bildet dieses Phänomen die Basis (Ratamess et al. 2009). Durch unterschiedliche Methoden des (Kraft-)Trainings können verschiedene Adaptationsmechanismen evoziert werden (Ratamess et al. 2009; Suchomel et al. 2018). Als eine dem herkömmlichen Training überlegene Methode wird dabei insbesondere der exzentrischen Trainingsweise eine spezielle Rolle zugeschrieben – nicht zuletzt, da diese in besonderer Art auf die myogenen Stammzellen (Satellitenzellen) wirkt (Isner-Horobeti et al. 2013; Suchomel et al. 2018; Vogt und Hoppeler 2014).

## 1.1 Formen und Eigenschaften von Krafttraining

Krafttrainingsmethoden gibt es zahlreiche und bis heute kommen neue Varianten oder Abwandlungen hinzu und etablieren sich als Trends (z.B. Freeletics, Hyrox etc.) oder werden neu im Trainingsalltag implementiert (Suchomel et al. 2018). Sie alle unterliegen elementaren Grundsätzen des Trainings und machen sich die Charakteristik der verschiedenen Arbeitsweisen des Muskels (konzentrisch, exzentrisch, isometrisch) zunutze. Je nach Zielstellung des Krafttrainings werden zudem die Last/ der Widerstand, der Umfang, die Dauer und Bewegungsgeschwindigkeit aufeinander abgestimmt, um verschiedene muskuläre Antworten und Adaptationen hervorzurufen (Friedmann 2007; Ratamess et al. 2009). Die Mechanismen, die letztlich zu einer Steigerung der Kraft führen sind multifaktoriell und es gibt nicht *die* Trainingsmethode, die das gesamte Spektrum an Anpassungsvorgängen bedienen kann (Suchomel et al. 2018).

Konzentrische Kontraktionen<sup>1</sup> werden allgemein als verkürzende Muskelaktionen, die einen äußeren Widerstand überwinden, definiert (Dvir 2004, S. 8; Vogt und Hoppeler

---

<sup>1</sup> Im Beispiel eines klassischen Bizeps-Curls ist die Bewegung der Hantel nach oben entgegen der Schwerkraft bei sich verkürzendem M. biceps brachii als die konzentrische Bewegung definiert.

## Einleitung

2014; Wisdom et al. 2015). Bei der Durchführung exzentrischer Bewegungen<sup>2</sup> dagegen übersteigt die Last, die auf den Muskel wirkt, die Kraft bzw. das Drehmoment, das vom Muskel selbst generiert werden kann (Lindstedt et al. 2002; Vogt und Hoppeler 2014; Wisdom et al. 2015). Es kommt zu einer aktiven Muskelverlängerung oder -dehnung während negative Arbeit verrichtet wird (Hoppeler 2016a; Lieber und Fridén 2002; Lindstedt et al. 2001). Dabei können, bei vergleichbarer Bewegungsgeschwindigkeit, deutlich größere maximale Kräfte (+20-60%) als in der konzentrischen Phase generiert werden (Dvir 2004, S. 8; Hollander et al. 2007; Westing et al. 1988). Überdies kann selbst die maximale Kraft, die bei einer isometrischen Kontraktion<sup>3</sup> generiert wird, während einer exzentrischen Kontraktion um 30-40% überschritten werden (Cabri 1991; Hoppeler 2016a; Prilutsky 2000). Der erhöhten Kraftentwicklung von exzentrischen im Vergleich zu konzentrischen/ isometrischen Kontraktionen liegen spezifische Mechanismen zugrunde.

Auf molekularer Ebene scheint die größere Kraftproduktion durch eine Veränderung der Querbrückenschläge erklärbar zu sein (Herzog et al. 2015; Huxley und Niedergerke 1954; Huxley und Hanson 1954). Dadurch nimmt das Drehmoment einer exzentrischen Kontraktion bei Steigerung der Kontraktionsgeschwindigkeit zunächst zu, bevor es zu einer Abflachung der Kraft-Geschwindigkeits-Kurve kommt (Dvir 2004, S. 8; Prilutsky 2000). Das Drehmoment einer konzentrischen Kontraktion dagegen verringert sich unter diesen Bedingungen hyperbolisch (Dvir 2004, S. 8; Hill 1938).

Auch passive Strukturelemente innerhalb des Sarkomers, wie beispielsweise das Protein Titin, scheinen wichtige Faktoren für die größere Kraftentwicklung bei exzentrischen Kontraktionen darzustellen (Herzog 2014; Herzog et al. 2015). Durch seine federartige Eigenschaft trägt Titin wesentlich zur Elastizität der Muskelfasern und damit der Kraftentwicklung während der aktiven Muskeldehnung bei (Herzog et al. 2015).

Weitere Erklärungsansätze für die größere Kraftentwicklung bei exzentrischen Kontraktionen gehen auf das Rekrutierungsmuster der Muskelfasern zurück. Hierüber herrscht jedoch Uneinigkeit in der Literatur. Zum einen wird von nur geringen Abweichungen der Rekrutierungsmuster zwischen verschiedenen Kontraktionstypen und damit kein Effekt auf die veränderte Kraftproduktion berichtet (Bawa und Jones 1999;

---

<sup>2</sup> Im Beispiel eines klassischen Bizeps-Curls ist die herablassende Bewegung der Hantel nach unten, abbremsend entgegen der Schwerkraft, bei sich verlängerndem M. biceps brachii als die exzentrische Bewegung definiert.

<sup>3</sup> Isometrische Kontraktionen sind Muskelkontraktionen bei gleichbleibender Muskellänge (Wisdom et al. 2015).

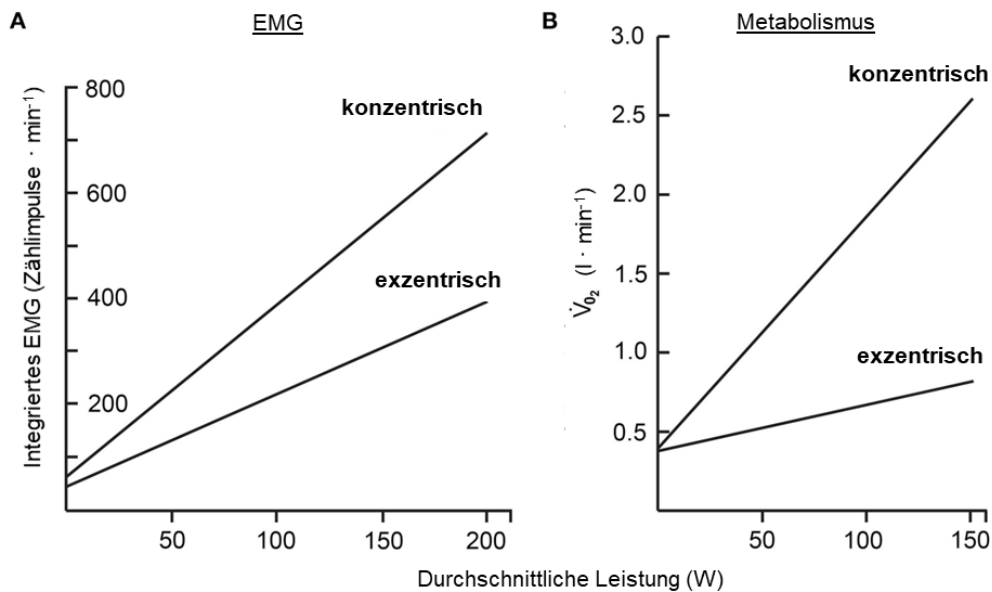
Søgaard et al. 1996). Andere Autoren haben dagegen deutlich geringere Amplituden der über eine Messung der Oberflächen-Elektromyografie (EMG) abgeleiteten Muskelaktivität von maximalen exzentrischen im Vergleich zu maximalen konzentrischen oder isometrischen Kontraktionen beobachtet (Abb. 1A) (Bigland-Ritchie und Woods 1976; Hoppeler 2016a; Kellis und Baltzopoulos 1998; Nardone et al. 1989; Nardone und Schieppati 1988). In Verbindung mit einer größeren Kraftproduktion bei exzentrischen Kontraktionen folge daraus, dass eine motorische Einheit<sup>4</sup> mehr Kraft generieren kann als bei einem vergleichbaren konzentrischen oder konventionellen Training (Bigland-Ritchie und Woods 1976; Isner-Horobeti et al. 2013). Demnach würden – im Gegensatz zu dem herkömmlichen Rekrutierungsmuster nach dem „Size Principle“ nach Hennemann (Henneman 1957) – bei exzentrischen Kontraktionen bevorzugt die schnellen Typ-II Muskelfasern sowie größere und/ oder schnelle motorische Einheiten rekrutiert und untereinander besser synchronisiert werden (Lieber und Fridén 1988; Nardone et al. 1989; Nardone und Schieppati 1988).

Trotz der größeren Kraftproduktion bei exzentrischen im Vergleich zu konzentrischen und isometrischen Kontraktionen, weisen die exzentrischen einen geringeren metabolischen Energieverbrauch bei der gleichen geleisteten Arbeit auf (Abb. 1B) (Abbott et al. 1952; Bigland-Ritchie und Woods 1976; Hoppeler 2016a). Im Tiermodell wurde dies bisher anhand unvollständig ablaufender Zyklen eines Querbrückenschlages während exzentrischer Kontraktionen erklärt (Huxley 1998; Linari et al. 2004), wofür folglich weniger ATP bei gleichbleibender Kraftentwicklung benötigt würde ( $\cong$  Energieersparnis) (Huxley 1998). Bei verändertem Rekrutierungsmuster der Muskelfasern ergibt sich, dass weniger motorische Einheiten für die gleiche Arbeitsleistung aktiviert werden müssten. Somit sind insgesamt der Sauerstoffverbrauch (Abbott et al. 1952; Bigland-Ritchie und Woods 1976; Dufour et al. 2004; Perrey et al. 2001), die Herzfrequenzen (Dufour et al. 2004), sowie die Laktatkonzentration im Blut (Bonde-Petersen et al. 1972; Dufour et al. 2004; Horstmann et al. 2001) bei einer exzentrischen Belastung geringer als bei einem äquivalenten konzentrischen oder herkömmlichen Training und Ermüdungssymptome treten dabei erst später oder im geringeren Ausmaß auf (Asmussen 1956; Horstmann et al. 2001).

---

<sup>4</sup> Als motorische Einheit wird die Gesamtheit der Muskelfasern, die von einer einzelnen motorischen Nervenfasern innerviert wird, definiert (Hall 2016, S. 84).

## Einleitung



**Abb. 1:** Unterschiede exzentrischer und konzentrischer Kontraktionen bezüglich der neuromuskulären Aktivität (gemessen über die Ableitung einer Oberflächen-Elektromyografie, EMG) (A), sowie bezüglich des Energieverbrauchs (gemessen anhand der Sauerstoffaufnahme  $\dot{V}_{O_2}$ ) (B). Reproduziert aus Hoppeler (2016a, S. 2, doi:10.3389/fphys.2016.00483) mit freundlicher Genehmigung von H. Hoppeler

Neben diesen willkürlichen Kontraktionsformen können anhand einer Elektromyostimulation „artifizuell“ Muskelkontraktionen erzeugt werden (Gregory und Bickel 2005). Die Spezifität dieser Art von Training liegt, ähnlich wie bei einer exzentrischen Kontraktion, in der Umkehr des „Size Principles“. Demnach werden dabei große und schnelle motorische Einheiten zuerst rekrutiert (Kubiak et al. 1987). Diese Rekrutierung erfolgt nicht-selektiv, ist lokal beschränkt (unter entsprechenden Elektroden) und geschieht zeitlich synchron (Gregory und Bickel 2005). So kommt es im Vergleich zu willkürlichen Kontraktionen zu einer schnelleren Ermüdung und/ oder deutlicheren Muskelschädigungen (Gregory und Bickel 2005).

Krafttraining im klassischen Sinne ( $\triangleq$  herkömmlich, konventionell) beinhaltet sowohl konzentrische als auch exzentrische Muskelaktivitäten innerhalb eines Trainingssatzes (Douglas et al. 2017a; Hoppeler 2016a; Suchomel et al. 2018). Dabei bleibt gewöhnlich die von außen wirkende Last über den gesamten Bewegungsumfang (range of motion, ROM) hinweg konstant. Diese Last ist somit durch die konzentrisch aufzubringende Kraft bestimmt, während die Belastung für die exzentrische Phase aufgrund der Fähigkeit zur größeren Kraftproduktion unzureichend bleibt (Douglas et al. 2017a; Suchomel et al. 2018; Wagle et al. 2017). Diese Form des Krafttrainings kann in

herkömmlichen Trainingsgeräten oder durch klassisches Frei-/ Langhanteltraining realisiert werden (Friedmann 2007).

Es zeichnet sich immer mehr ab, dass Krafttrainingsprogramme, die die exzentrische Phase suffizient beanspruchen, deutlichere neuromuskuläre Adaptationen hervorrufen können, als rein konzentrische Belastungen oder ein konventionelles Krafttraining (Isner-Horobeti et al. 2013; Roig et al. 2009; Vogt und Hoppeler 2014). Ein exzentrisches Training wird mit der Intention verwendet, die exzentrische Phase angemessen zu belasten, ohne dabei durch die geringere Kraftproduktion in der Konzentrik limitiert zu werden (Wagle et al. 2017). Über die Jahre hinweg, in denen die exzentrische Trainingsform an Bedeutung gewann, wurden entsprechende alternative Trainingsformen entwickelt und angewandt. Suffiziente exzentrische Kontraktionen lassen sich besonders gut durch elastische Bänder, Gegenzuganlagen oder mithilfe von Trainingspartnern realisieren (Wagle et al. 2017). Auch klassische Bergabläufe, exzentrische Radergometerprotokolle sowie Tiefsprünge werden häufig im Training absolviert, um exzentrische Belastungen zu evozieren (Vogt und Hoppeler 2014). Limitationen hinsichtlich des Transfers in die Praxis, wie beispielsweise die fehlende Spezifität für bestimmte Bewegungsabläufe oder den Dehnungs-Verkürzungs-Zyklus (Higbie et al. 1996; Hortobágyi et al. 1996a) führten jedoch dazu, ein rein exzentrisches Training für den Athletikbereich zu überdenken.

So entstand die Implementierung eines Krafttrainings mit akzentuierter exzentrischer Last ( $\triangleq$  herkömmliches Training mit induzierter exzentrischer Überlast). Dabei handelt es sich um eine Kombination, bei der während der exzentrischen Phase einer Bewegung eine erhöhte Last induziert wird, welche die der konzentrischen Phase übersteigt („eccentric overload“) (Hoppeler 2016a; Suchomel et al. 2018; Wagle et al. 2017). Ziel dabei ist es, die allgemeine konzentrische Leistungsfähigkeit durch höhere exzentrische Belastung zu potenzieren (Wagle et al. 2017). Durch diese Form bleibt ein guter Transfer in die Praxis gewährleistet, da durch die gekoppelten Übergänge zwischen Konzentrik und Exzentrik neben der jeweils suffizienten Belastung für beide Phasen der natürliche Bewegungsmechanismus der gewählten Übung erhalten bleibt (Wagle et al. 2017). Diese Art von Training kann besonders gut anhand von Flywheel- oder speziellen „Weight-Release<sup>5</sup>“ Vorrichtungen realisiert werden (Brandenburg und Docherty 2002; Ojasto und Häkkinen 2009; Wagle et al. 2017). Überdies eignen sich

---

<sup>5</sup> Trainingsvorrichtung, wodurch in der exzentrischen Phase zusätzliche Gewichtsscheiben ergänzt werden, welche durch die spezielle Vorrichtung für die konzentrische Phase am Boden abgelegt werden, sodass die konzentrische Phase mit geringerem Widerstand durchgeführt werden kann.

## Einleitung

besonders computergesteuerte isokinetische Trainingssysteme (Friedmann 2007). Wörtlich genommen („iso“ = gleich und „kinesis“ = Bewegung), handelt es sich dabei um die Durchführung einer Bewegung um ein definiertes Gelenk bei gleichbleibender Bewegungsgeschwindigkeit (Baltzopoulos 2008). Diese wird durch ein Dynamometer konstant gehalten. Ein isokinetisches Training ist demnach eine spezielle Form eines Trainings und beinhaltet die Bewegung, bei der ein Muskel oder eine Muskelgruppe gegen einen kontrollierten, sich anpassenden Widerstand kontrahiert (konzentrisch oder exzentrisch). Das jeweilige Körpersegment führt dabei die Bewegung mit einer konstanten (Winkel-)Geschwindigkeit in einem vorgegebenen ROM aus (Baltzopoulos 2008). Wird die Bewegungsgeschwindigkeit in der exzentrischen Phase höher gewählt als die in der konzentrischen, kann es zu einer erhöhten exzentrischen Last kommen (Wagle et al. 2017). Ein kontrolliertes Training in einem Dynamometer gilt als eine valide Methode, (erhöhte) exzentrische Belastungen standardisiert zu reproduzieren (Baltzopoulos 2008) und wird häufig für Studien, die die Anpassungsreaktionen auf exzentrisches (Überlast-)Training untersuchen möchten, verwendet (Cramer et al. 2004; Doguet et al. 2016; Friedmann-Bette et al. 2010; Hyldahl et al. 2014).

### **1.2 Adaptationen an Krafttraining**

Wird Krafttraining systematisch über mehrere Wochen bis Monate hinweg durchgeführt, kommt es zu neuromuskulären Adaptationen und morphologischen Veränderungen des Skelettmuskels, welche in einem Kraftzuwachs resultieren (Komi 1986). Je nach Abstimmung des Gefüges aus Last/ Widerstand, Umfang, Dauer und Bewegungsgeschwindigkeit liegt der Fokus der Trainingswirkung auf der Maximalkraft, Hypertrophie, Explosivkraft oder Kraftausdauer (Friedmann 2007; Ratamess et al. 2009). Diese einzelnen „Stellschrauben“ sollten hinsichtlich des Trainingsziels und Vorerfahrung des Trainierenden fein abgestimmt und progressiv gesteigert bzw. variiert werden, um einen langfristigen, spezifischen Kraftzuwachs zu erhalten (Kraemer und Ratamess 2004; Ratamess et al. 2009). Zunächst kommt es nach Aufnahme eines Krafttrainings zu einer neuromuskulären Adaptation, bei der eine Steigerung der neuralen Aktivität und eine verbesserte intra- sowie intermuskuläre Koordination zu beobachten ist (Friedmann 2007). Eine Steigerung der Kraft wird somit durch die Aktivierung und Synchronisation einer größeren Anzahl an motorischen Einheiten bei gleichzeitig reduzierter Aktivität der Antagonisten erreicht (Friedmann 2007). Im weiteren Trainingsverlauf und unter Orientierung an einem Trainingsprotokoll mit einer Last von



circa 60-85% 1RM („one repetition maximum“) bei 8-12 Wiederholungen und circa drei Sätzen für zwei bis drei Einheiten pro Woche und Muskelgruppe kann sich innerhalb der folgenden Wochen eine Muskelhypertrophie entwickeln (Güllich und Schmidtbleicher 1999; Ratamess et al. 2009). Diese Adaptationen resultieren aus einem Zusammenspiel mechanischer, metabolischer sowie hormoneller Prozesse (Ratamess et al. 2009). Neben einer Faserquerschnittsvergrößerung (hauptsächlich der schnellen aber auch der langsamen Muskelfasern) sowie Veränderungen der Muskelarchitektur (Fiederungswinkel) (Aagaard et al. 2001; Blazevich et al. 2003; Campos et al. 2002; Kawakami et al. 1993) kann sich auch die Fasertypverteilung infolge eines mehrwöchigen konventionellen Krafttrainings ändern (Friedmann 2007). Dabei kommt es offenbar zu einer Transformation der schnellen Typ-IIx in Typ-IIa Muskelfasern (Adams et al. 1993; Andersen und Aagaard 2000; Campos et al. 2002; Liu et al. 2003) während die Transformation von Typ-I in schnellere Muskelfasern schwerer zu sein scheint (Friedmann 2007).

Auf molekularer Ebene können nach einem mehrwöchigen Training erhöhte mRNA Spiegel von myofibrillären Proteinen und eine größere Anzahl an Myonuklei pro Faserquerschnitt gefunden werden (Booth et al. 1998; Flück und Hoppeler 2003; Friedmann et al. 2004; Kadi et al. 2005). Bereits nach einem einzelnen intensiven Trainingsreiz kommt es schon nach circa zwei bis drei Stunden zu einer gesteigerten Proteinsynthese. Dieser erhöhte anabole Zustand kann bis zu 36-48 Stunden nach dem Reiz erhalten bleiben (Gibala et al. 1995; MacDougall et al. 1995; Phillips et al. 1997). So scheint es, dass sich über die Zeit eine Verbesserung der Kraft aus einem ständigen Zusammenspiel aus neuralen und hypertrophischen Anpassungen entwickelt (Ratamess et al. 2009). Um diesen Adaptationsprozess fortzuführen, müssen progressiv neue Reize gesetzt werden (Ratamess et al. 2009). Dies spricht für Variationen im Trainingsprogramm/ -protokoll, welche auf neurale *und* Hypertrophieaspekte abzielen, um möglichst optimal die Kraft zu steigern (Ratamess et al. 2009).

Aufgrund der besonderen Charakteristika von exzentrischen Kontraktionen (vgl. Kapitel 1.1) eignen sich exzentrische Trainingsprogramme bzw. ein Training mit exzentrischer Überlast besonders gut, um solch neue Reize zu setzen (Ratamess et al. 2009). Es wurde gezeigt, dass ein rein exzentrisches bzw. ein Trainingsprogramm mit exzentrischer Überlast gegenüber einem konzentrischen, isometrischen oder konventionellem Trainingsprogramm hinsichtlich mechanischer (größere Kraft), morphologischer (schnellerer Muskelphänotyp) und neuromuskulärer Adaptationen (Rekrutierung

## Einleitung

schneller motorischer Einheiten und höhere Feuerungsrate) überlegen ist (Douglas et al. 2017a; Suchomel et al. 2018).

So wurden nach einem rein exzentrischen Training bzw. Trainingsprogramm mit exzentrischer Überlast, das über mehrere Wochen hinweg durchgeführt wurde, ein größerer Kraftzuwachs und eine deutlichere Leistungssteigerung berichtet (Brandenburg und Docherty 2002; English et al. 2014; Farthing und Chilibeck 2003; Friedmann-Bette et al. 2010; Hortobágyi et al. 1996a; Hortobágyi et al. 1996b; Ojasto und Häkkinen 2009; Vikne et al. 2006; Wagle et al. 2017; Walker et al. 2016). Durch die selektive Rekrutierung schneller motorischer Einheiten bei exzentrischen Kontraktionen (Lieber und Fridén 1988; Nardone et al. 1989; Nardone und Schieppati 1988; Wagle et al. 2017), kommt es infolge derartiger Trainingsprogramme zu einer deutlicheren Vergrößerung des Faserquerschnitts vor allem der schnellen Muskelfasern im Vergleich zu einem konzentrischen, isometrischen oder konventionellen Training (Hortobágyi et al. 2000). Dabei scheinen diese Adaptationen deutlicher ausgeprägt, je größer die exzentrische Last und/ oder je schneller die Bewegung der exzentrischen Kontraktionen durchgeführt wurde (Douglas et al. 2017a; English et al. 2014; Farthing und Chilibeck 2003; Suchomel et al. 2018). Folglich scheint durch ein systematisches exzentrisches bzw. durch ein Trainingsprogramm mit erhöhter exzentrischer Last langfristig ein Shift zu einem schnellkräftigeren Muskelphänotyp begünstigt zu sein (Douglas et al. 2017a; Friedmann-Bette et al. 2010; Friedmann et al. 2004; Vogt und Hoppeler 2014; Wagle et al. 2017). Einen Shift zu einer MHC-II dominanteren Genexpression bzw. die Tendenz zur Ausbildung eines schnelleren Muskelphänotyps konnten Friedmann-Bette und Kollegen (2010; 2004) nur nach einem vier- bzw. sechswöchigen Training mit exzentrischer Überlast zeigen, während ein entsprechendes konventionelles Training diese Effekte nicht aufzeigte. Darüber hinaus stellte sich das Training mit erhöhter exzentrischer Last hinsichtlich der Steigerung der Maximalkraft sowie des Faserquerschnitts überlegen gegenüber dem durchgeführten konventionellen Training dar (Friedmann-Bette et al. 2010; Friedmann et al. 2004).

Neben den muskulären Adaptationen wirkt sich exzentrisches Training positiver auf die Steifigkeit von Sehnen aus als rein konzentrisches oder konventionelles Training (Malliaras et al. 2013). Die Zunahme des Muskelquerschnitts scheint lokale Unterschiede aufzuweisen. Nach einem exzentrischen Training wurden hypertrophische Veränderungen tendenziell distal beobachtet, während sie nach einem konzentrischen oder konventionellen Training eher am Muskelbauch auftreten (Franchi et al. 2014;

Seger et al. 1998). Eine deutlichere Steigerung des Sehnenquerschnitts wurde nach einem exzentrischen Trainingsprogramm beobachtet (Douglas et al. 2017a). Vor allem nach einem Trainingsprogramm mit erhöhter exzentrischer Last, welches sich besonders für den Transfer in die sportartspezifische Praxis eignet (vgl. Kapitel 1.1), kommt es dadurch zu einer besseren Speicher- und Freigabekapazität für Energie, die wiederum zu einem effektiveren Dehnungs-Verkürzungs-Zyklus (Douglas et al. 2017a) und damit plyometrischen Aktionen wie Sprünge, Würfe und Sprintleistungen führen kann (Hughes et al. 2016; Sheppard et al. 2008; Sheppard und Young 2010).

Als akute Reaktion auf einen einmaligen exzentrischen Reiz scheinen sich die hormonellen Antworten zwischen exzentrischen und konzentrischen/ konventionellen Trainingsreizen kaum zu unterscheiden – sofern die geleistete Arbeit äquivalent ist (Douglas et al. 2017b; Durand et al. 2003; Kraemer et al. 2006). Durch einen (erhöhten) exzentrischen Stimulus jedoch werden inflammatorische Prozesse in Gang gesetzt (vgl. Kapitel 1.3) (Bonde-Petersen et al. 1972; Douglas et al. 2017b). Dabei scheinen die anabolen Signalwege (v. a. der Typ-II Muskelfasern) in einem größeren Ausmaß stimuliert zu werden als nach einem konzentrischen oder konventionellen Trainingsreiz (Douglas et al. 2017b; Schoenfeld 2010). Darüber hinaus wird die Aktivierung und Proliferation von Satellitenzellen, den myogenen Stammzellen, und die dabei involvierten myogenen Regulationsfaktoren (vgl. Kapitel 1.4) als akute Reaktion auf einen (erhöhten) exzentrischen Trainingsreiz deutlicher gesteigert bzw. hochreguliert als es infolge eines konzentrischen oder konventionellen Stimulus zu beobachten ist (Friedmann-Bette et al. 2010; Hyldahl et al. 2014; Wagle et al. 2017). Die erhöhte Proteinsynthese, wie sie bereits kurz nach einem akuten Trainingsreiz zu beobachten ist (Gibala et al. 1995; MacDougall et al. 1995; Phillips et al. 1997), scheint bei einer zusätzlichen erhöhten exzentrischen Belastung deutlicher gesteigert zu sein (Douglas et al. 2017b). Da sich sowohl die Krafterzeugung als auch die Muskeldehnung positiv auf die Proteinsynthese auswirken (Toigo und Boutellier 2006), könnte dies in Trainingsreizen mit erhöhter exzentrischer Last zu einem kumulierten Effekt beider Mechanismen führen (Douglas et al. 2017b; Moore et al. 2005; Wagle et al. 2017).

Zusammenfassend stellen exzentrische Belastungen eine Trainingsform dar, bei der eine hohe Beanspruchung der Muskulatur mit einem relativ geringen Energieverbrauch kombiniert ist (Hoppeler 2016a). Längerfristig scheint dies ein effektiverer Reiz für einen Kraftzuwachs, für eine vermehrte Hypertrophie sowie für zelluläre Umbauprozesse der Muskelarchitektur zu sein als herkömmliche Trainingsformen (Franchi et

al. 2017; Isner-Horobeti et al. 2013; Lieber und Fridén 2002; Roig et al. 2009; Vogt und Hoppeler 2014). Auch die Möglichkeit der Induktion einer Hyperplasie durch exzentrisches Training wird in der Literatur diskutiert (Kelley 1996; Murach et al. 2019). Ausschlaggebend für die Art und Ausprägung der verschiedenen Adaptationsprozesse scheinen die muskulären Schädigungen zu sein, welche bereits nach einem einzelnen Trainingsreiz auftreten können. Diese muskulären Schädigungen treten nach einem exzentrischen Stimulus deutlicher auf als nach einem vergleichbaren einzelnen konzentrischen oder herkömmlichen Trainingsreiz (Franchi et al. 2017; Lindstedt et al. 2001; McHugh 2003; Roig et al. 2009). Die Induktion von muskulären Schädigungen durch einen einzelnen Trainingsreiz mit exzentrischer Überlast ist bisher nicht ausreichend geklärt.

### **1.3 Belastungsinduzierte Muskelschädigungen**

„You have to break it down to build it up“ konstatierten Lieber und Fridén (2002, S. 71) und erklärten, dass eine Schädigung der Muskulatur notwendig für deren Stärkung sei. Ungewohnte oder sehr intensive Muskelbelastungen können muskuläre (Mikro-)Verletzungen hervorrufen (Allen et al. 2005; Fridén et al. 1983a; Fridén et al. 1981; Hawke 2005; Hyldahl et al. 2017; McCully und Faulkner 1986; Newham et al. 1983b). Diese können zunächst in nekrotischen und inflammatorischen Prozessen resultieren und werden als belastungsinduzierte Muskelschädigungen bezeichnet (Chazaud 2016; Hyldahl und Hubal 2014; Peake et al. 2005; Tidball 2005). Belastungsinduzierte Muskelschädigungen („exercise-induced muscle damage“, EIMD) sind Teil eines Regenerations- und Umbauprozesses der Muskulatur als Reaktion auf den Trainingsreiz. Sie wirken im Endeffekt als positiver Stimulus für muskuläre Wachstums- und/ oder Anpassungsreaktionen (Lieber und Fridén 2002; Roig et al. 2009; Thiebaud 2012) und protektiv vor erneuten muskulären Verletzungen und Schädigungen, wenn wiederholt vergleichbare Belastungen auftreten (Clarkson und Tremblay 1988; Hyldahl et al. 2017; McHugh 2003; Nosaka und Aoki 2011). Dies ist ein essenzieller Grundsatz für die Wirkung eines Trainings (Blaauw und Reggiani 2014).

Da insbesondere exzentrische Trainingsreize häufig eine ungewohnte Form der Kontraktion darstellen und zudem eine spezielle Charakteristik aufweisen, stellen diese sich meist als besonders intensiver oder belastender Trainingsreiz dar. In der Regel reicht bereits ein einzelner exzentrischer Trainingsreiz aus, um muskuläre Schädigungen und die darauffolgenden Reparatur- und Adaptationsmechanismen auszulösen

(Hyldahl und Hubal 2014; Luk et al. 2019; McKay et al. 2008; Snijders et al. 2015). Die belastungsinduzierten Muskelschädigungen sind dabei ausgeprägter bzw. die Erholung infolge dauert länger, je größer die Belastung auf den gedehnten Muskel (Black et al. 2008; McCully und Faulkner 1986; Nosaka und Newton 2002; Warren et al. 1993), je größer die exzentrische Kontraktionsgeschwindigkeit (Chapman et al. 2008; Chapman et al. 2006) und je größer die Muskeldehnung bzw. der ROM während des Reizes ist (Brooks et al. 1995; Child et al. 1998b; Lieber und Fridén 1993; Nosaka und Sakamoto 2001). Zudem kommt es zu größeren belastungsinduzierten Muskelschädigungen, je größer der Umfang an exzentrischen Kontraktionen (McCully und Faulkner 1986; Talbot und Morgan 1998), je weniger Gelenke bei der Bewegung integriert sind (eingelenkig vs. mehrgelenkige Übungen) (Peake et al. 2017) und je untrainierter die Probanden bzw. je ungewohnter die exzentrische Trainingsform ist (Hyldahl und Hubal 2014; Newton et al. 2008).

### 1.3.1 Indikatoren belastungsinduzierter Muskelschädigungen

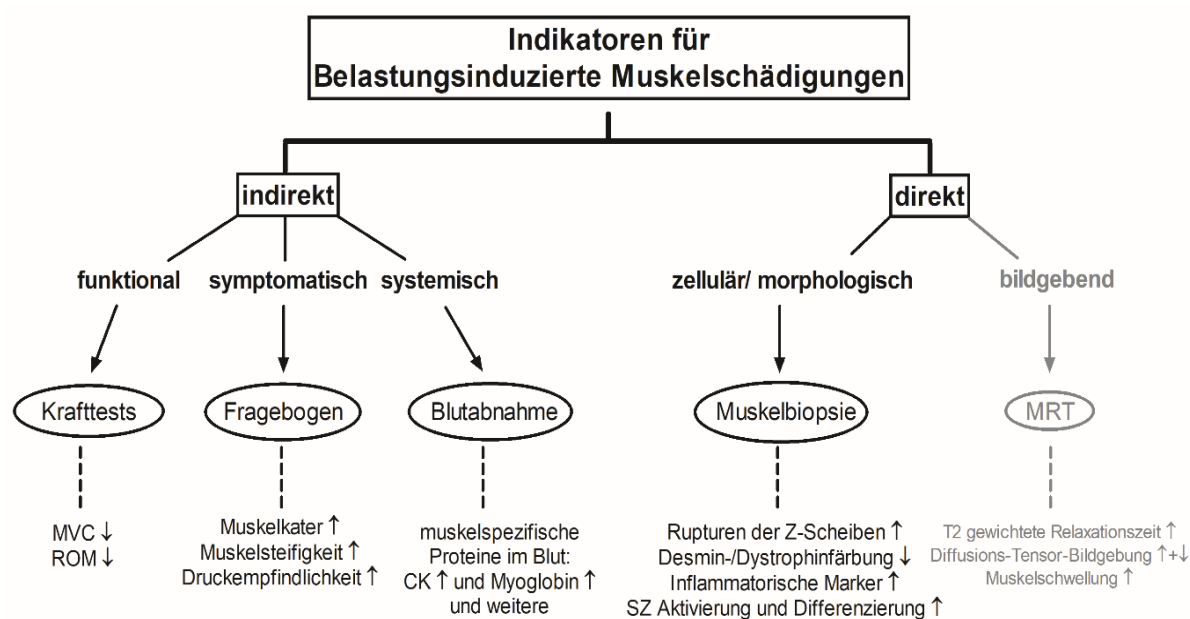
Belastungsinduzierte Muskelschädigungen lassen sich auf unterschiedlichen Ebenen zum einen direkt (über zelluläre Adaptationsprozesse), zum anderen indirekt (über funktionale, symptomatische und systemische Veränderungen) detektieren (Clarkson und Hubal 2002; Hawke 2005; Hyldahl und Hubal 2014; Isner-Horobeti et al. 2013; Morgan 1990).

Die direkte Beurteilung von belastungsinduzierten Schädigungen oder Verletzungen im humanen Skelettmuskel ist anhand von Muskelbiopsien auf morphologischer sowie Protein- und Genebene möglich (Clarkson und Hubal 2002; Forcina et al. 2020; Tidball 2011). Ebenso kann die Magnetresonanztomografie (MRT) zur direkten Bestimmung anhand bildgebender Verfahren (T2 Relaxationszeit, fraktionale Anisotropie) beitragen (Clarkson und Hubal 2002; Guermazi et al. 2017). Da diese Verfahren Limitationen aufweisen und nicht immer zur Verfügung stehen, wird häufig auf indirekte Marker für die Beurteilung der Muskelschädigung zurückgegriffen oder die direkten werden um diese ergänzt (Clarkson und Hubal 2002; Tidball 2011).

Die indirekten Marker beinhalten auf funktionaler Ebene einen vorübergehenden Verlust der Maximalkraft bzw. eine Reduktion der Kraftproduktion sowie des ROMs (Clarkson und Hubal 2002; Hyldahl und Hubal 2014; Hyldahl et al. 2014; Thiebaud 2012; Warren et al. 1999). Subjektiv wird ein Steifigkeits- und Schmerzgefühl der belasteten Muskulatur wahrgenommen, was als verzögert einsetzender Muskelkater

## Einleitung

(„delayed onset muscle soreness“, DOMS) zusammengefasst wird (Clarkson und Hubal 2002; Hody et al. 2019; Hyldahl und Hubal 2014; Imaoka et al. 2015; Müller-Wohlfahrt et al. 2013; Warren et al. 1999). Des Weiteren kommt es auf systemischer Ebene zu einem vermehrten Anstieg muskelspezifischer Proteine im Blut (Baird et al. 2012; Brancaccio et al. 2007; Clarkson und Hubal 2002; Doguet et al. 2016; Newham et al. 1983a; Warren et al. 1999). Abbildung 2 fasst eine Auswahl an Indikatoren für belastungsinduzierte Muskelschädigungen sowie deren Detektionsmöglichkeiten und dazugehörige Parameter zusammen.



**Abb. 2:** Übersicht einer Auswahl an Indikatoren für belastungsinduzierte Muskelschädigungen als Orientierung für die folgenden Kapitel. Gestaltung in Anlehnung an diverse Reviews (Baumert et al. 2016; Clarkson und Hubal 2002; Hody et al. 2019; Warren et al. 1999). MRT = Magnetresonanztomografie; SZ = Satellitenzellen; CK = Kreatinkinase; MVC = Maximum Voluntary Contraction; ROM = Range of Motion

### 1.3.1.1 Vorübergehender Kraftverlust

Belastungsinduzierte Muskelschädigungen, die durch ein intensives exzentrisches Training verursacht wurden, bringen einen vorübergehenden Kraftverlust mit sich (Allen 2001; Cheung et al. 2003; Clarkson und Hubal 2002; Hyldahl und Hubal 2014), welcher in dieser Form nach einem konzentrischen, isometrischen oder herkömmlichen Krafttraining nicht nachweisbar ist (Hyldahl et al. 2014; Kanzaki et al. 2010; Lavender und Nosaka 2006; Lieber und Fridén 2002). Somit stellt der temporäre Kraftverlust einen der reliabelsten Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen

nach exzentrischem Training dar (Paulsen et al. 2012; Tidball 2011; Warren et al. 1999).

Dieser Verlust, durch den die ursprüngliche maximale willkürlich aufzubringende Kraft („maximum voluntary contraction“, MVC) um 10-65% reduziert sein kann (Doguet et al. 2016; Hyldahl et al. 2014; Mair et al. 1992; Murayama et al. 2000; Newham et al. 1987; Nosaka et al. 1991), tritt bereits nach den ersten zwölf Stunden auf. Der deutlichste Kraftverlust ist dabei 24 Stunden nach dem Trainingsreiz zu beobachten bevor circa 48 Stunden nach dem Reiz die Werte langsam wieder ansteigen (Clarkson und Hubal 2002; Crameri et al. 2007; Mair et al. 1992). Reduzierte Maximalkraftwerte können jedoch bis sieben Tage nach dem Trainingsreiz weiter anhalten (Brown et al. 1997; Child et al. 1998a; Newham et al. 1987).

Dieser Kraftverlust muss gegenüber einem akuten Kraftverlust, welcher noch während eines Trainings(satzes) und auch bei einem nicht muskelschädigenden Training (konzentrisch oder konventionell) auftritt, abgegrenzt werden (Jones et al. 1989). Während einer exzentrischen Belastung fällt der akute Kraftverlust sogar geringer aus als während konzentrischen oder herkömmlichen Trainingsformen (Allen 2001; Horstmann et al. 2001). Dem akuten Kraftverlust liegt im Allgemeinen eine metabolische und neuronale Erschöpfung zugrunde (Allen et al. 1995; Edwards et al. 1977).

Im Gegensatz dazu ist das Phänomen des temporären Kraftverlustes infolge einer belastungsinduzierten Muskelschädigung auf die mechanischen Schädigungen der kontraktile und strukturellen Elemente des Skelettmuskels durch die exzentrische Kontraktion zurückzuführen (Butterfield 2010; Fridén et al. 1983b; Morgan und Allen 1999; Tidball 2011). Diese Schädigungen können sowohl die Ultrastruktur der Muskelfasern und insbesondere die Sarkomere und Z-Scheiben, als auch die extrazelluläre Matrix, und die damit assoziierten Satellitenzellen, inflammatorische Zellen, vaskuläre Zellen und Stromazellen des Muskelgewebes betreffen (Fridén und Lieber 2001; Fridén et al. 1981; Hyldahl und Hubal 2014; Kjaer 2004; Newham et al. 1983b).

Wird der Muskel aktiv gedehnt und werden größere Kräfte generiert (vgl. Kapitel 1.1), wird das Verhältnis von Last pro Muskelfaser vergrößert (Bigland-Ritchie und Woods 1976; Isner-Horobeti et al. 2013). Durch die aktive Dehnung, können die Aktin- und Myosinfilamente nicht mehr optimal überlappen und ineinandergreifen, wodurch es zu Deformationen oder Mikrorissen der Z-Scheiben („streaming“) innerhalb der Myofibrillen kommt (Clarkson und Hubal 2002; Crameri et al. 2007; Fridén et al. 1983b; Lauritzen et al. 2009; Lieber und Fridén 2002; Newham et al. 1983b) und/ oder zu

## Einleitung

strukturellen (Teil-)Rissen bzw. dem Aufreißen ganzer Sarkomere ("sarcomere popping") (Butterfield 2010; Lieber und Fridén 1999; Morgan und Allen 1999). Die Z-Scheiben schneller, glykolytischer Typ-II Muskelfasern sind dünner als die der langsamen, oxidativen Typ-I Muskelfasern (Knöll et al. 2011) und deshalb bei vermehrter Rekrutierung während exzentrischer Kontraktionen besonders vulnerabel für Läsionen (Cermak et al. 2013; Fridén et al. 1983b; Friedmann-Bette et al. 2010; Lieber und Fridén 2002; Macaluso et al. 2012; Vijayan et al. 2001).

Auf zellulärer Ebene können durch die mechanische Schädigung die zytoskelettalen Proteine, Titin, Nebulin, Desmin und Dystrophin, und somit das Sarkolemm beeinträchtigt werden (Fridén und Lieber 2001; Lieber et al. 1996; Lovering und De Deyne 2004). Dabei werden die mechanosensitiven Kanäle geöffnet (Allen et al. 2005; McKune et al. 2012), was die Homöostase des Muskels beeinflusst (Anhäufung von intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{Na}^{+}$ -Ionen). Die dabei entstehenden Ödeme und Entzündungsreaktionen können sich wiederum negativ auf die Kraftproduktion auswirken (Hyldahl und Hubal 2014; McKune et al. 2012).

Abschließend wird in der Literatur eine mögliche Störung der elektromechanischen Kopplung (Allen 2001; Ingalls et al. 1998; Proske und Morgan 2001; Takekura et al. 2001) sowie Schädigung der Sehnenansätze oder der elastischen Elemente für die Entstehung des Kraftverlustes diskutiert (Clarkson und Hubal 2002; Morgan und Allen 1999).

### *1.3.1.2 Verzögert einsetzender Muskelkater*

Ein nach der Belastung verzögert einsetzender Muskelkater, der sich in Form von Muskelschmerzen und einem Steifigkeitsgefühl äußert, wird als weiterer Indikator für belastungsinduzierte Muskelschädigungen beschrieben (Armstrong 1984; Asmussen 1956; Hough 1902; Müller-Wohlfahrt et al. 2013).

Diese Schmerzen der Muskulatur treten zeitlich versetzt und hauptsächlich nach intensiven oder ungewohnten exzentrischen Trainingsbelastungen auf (Armstrong 1984; Hough 1902). In der Literatur werden die Beschwerden beginnend ab sechs bis zwölf Stunden nach dem Trainingsreiz beschrieben, während sie progressive bis zu ihrem Scheitelpunkt circa 48-72 Stunden nach dem Training ansteigen, bevor sie langsam in den Tagen fünf bis zehn nach dem Training wieder verschwinden (Armstrong 1984; Cheung et al. 2003; Clarkson und Hubal 2002; Doguet et al. 2016; Hyldahl et al. 2014).



Die in Kapitel 1.3.1.1 beschriebenen mechanischen Schädigungen der Sarkomere, Myofibrillen (Z-Scheiben) und/ oder der Fasermembran resultieren in der Hydrolyse von strukturellen Proteinen (z.B. Desmin und Dystrophin) (Clarkson und Hubal 2002; Fridén und Lieber 2001; Lieber und Fridén 1999), gefolgt von einer Fasernekrose und dem Einstrom inflammatorischer Zellen (hauptsächlich neutrophile Granulozyten) (Fielding et al. 1993; McKune et al. 2012; Paulsen et al. 2012). Durch eine Ödembildung und Schwellung kommt es zu einem vermehrten intramuskulären Druck, wodurch die freien Nervenendigungen aktiviert und die Nozizeptoren angeregt werden (Clarkson und Hubal 2002; Fouré et al. 2015; Fridén et al. 1988; McKune et al. 2012). So wird ein Steifigkeits- und Schmerzgefühl der betroffenen Muskulatur wahrgenommen (Clarkson et al. 1992; Hough 1902; Murayama et al. 2000), was wiederum dazu beitragen kann, dass die Muskelkraft sowie der ROM des Gelenks nach exzentrischem Training reduziert wird (Armstrong 1984; Clarkson et al. 1992). Untersuchungen im MRT konnten jedoch auch zeigen, dass sich das Auftreten der Ödeme nicht zwangsläufig mit dem zeitlichen Verlauf des Schmerzgefühls deckt, sodass weitere chemische Mediatoren für diese Prozesse in Betracht gezogen werden (Clarkson et al. 1992; Howell et al. 1993).

### *1.3.1.3 Anstieg muskelspezifischer Proteine im Blut*

Ein dritter Indikator für die belastungsinduzierte Muskelschädigung ist, neben dem Kraftverlust und dem verzögert einsetzenden Muskelkater, der physiologische Anstieg muskelspezifischer Proteine im Blut, wie beispielsweise die Kreatinkinase (CK), Myoglobin, Troponin,  $\alpha$ -Aktin und die schweren Myosinketten („myosin heavy chain“, MHC) (Baird et al. 2012; Brancaccio et al. 2007; Clarkson und Hubal 2002; Martinez Amat et al. 2007; Sorichter et al. 1999).

Aufgrund der deutlichen Veränderungen und gleichzeitig einfachen Analysemethoden, wird am häufigsten die CK als Marker zur Identifikation von belastungsinduzierten Muskelschädigungen herangezogen (Hyl Dahl und Hubal 2014) und im sportmedizinischen Kontext für Informationen über den muskulären Zustand verwendet (Brancaccio et al. 2007). Die CK ist ein dimeres, globuläres Protein, das hauptsächlich im Zytosol sowie den Mitochondrien von Geweben, die viel Energie benötigen (z.B. Skelettmuskelfasern, Gehirn, Herzmuskel), exprimiert wird (Brancaccio et al. 2007). Bei gesunden Menschen stammt der größte Anteil der Serum- bzw. Plasma-CK vom Skelettmuskel (CK-MM) (Brancaccio et al. 2007).

## Einleitung

Myoglobin ist ein hämbasiertes, globuläres Protein, welches im Herz- sowie im oxidativen Skelettmuskel exprimiert wird und Sauerstoff reversibel bindet (Ordway und Garry 2004).

Infolge von exzentrischen Trainingsreizen werden besonders hohe und deutliche Anstiege der Serum- bzw. Plasma CK Aktivität und Myoglobin Konzentrationen beobachtet (Brancaccio et al. 2007; Clarkson und Hubal 2002). So wurden beispielhaft nach einem intensiven exzentrischen Training Anstiege der CK Aktivität auf 2.000-20.000 U/l und mehr beschrieben (Clarkson et al. 1992; Doguet et al. 2016; Franz et al. 2018). Nach circa 48 Stunden kam es zu einem ersten merklichen Anstieg, bevor 96-144 Stunden nach dem Trainingsreiz die maximalen Werte erreicht wurden, welche sich nach sieben bis neun Tagen nach dem Trainingsreiz langsam wieder zurückbildeten (Clarkson und Hubal 2002; Doguet et al. 2016; Hyldahl et al. 2017; Sayers und Clarkson 2003). Mit dem zeitlichen Anstieg der Myoglobin Konzentration verhält es sich ähnlich, lediglich die absoluten Anstiege werden im Vergleich zur CK Aktivität geringer berichtet (durchschnittliche Peak-Werte ca. 394-693 µg/l) (Clarkson et al. 2006; Mair et al. 1992).

Die vermehrte Anhäufung der muskelspezifischen Proteine im Blutkreislauf kann auf die erhöhte Membranpermeabilität infolge der oben genannten (vgl. Kapitel 1.3.1.1) belastungsinduzierten Muskelschädigungen nach einem intensiven oder ungewohnten exzentrischen Training zurückgeführt werden (Baird et al. 2012; Hyldahl und Hubal 2014). So gelangen die muskelspezifischen Proteine durch die mechanischen Mikroverletzungen der Membran in den extrazellulären Raum (McNeil und Khakee 1992; Noakes 1987). Da bisher jedoch anhand histologischer Analysen nicht mit Sicherheit von Schädigungen am Sarkolemm auf deutliche Anstiege der Serum- bzw. Plasma-CK Aktivität geschlossen werden konnte (Costa et al. 2009; Hyldahl und Hubal 2014; Yu et al. 2002), werden weitere Erklärungsansätze diskutiert. Alternativ könnte ein biochemischer Mechanismus für zusätzliche Membranpermeabilität sorgen. Infolge eines exzentrischen Trainingsreizes wird eine Aktivierung und Öffnung der mechano-sensitiven Ionenkanäle sowie einem Verlust an ATP induziert, woraufhin es zu einem Anstieg der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{Na}^{+}$ -Ionen kommt. Daraufhin steigt die intrazelluläre proteolytische Enzymaktivität an, was wiederum zu einem Muskelproteinabbau und einer vergrößerten Zellpermeabilität führt (Allen et al. 2005; Baird et al. 2012; Huerta-Alardin et al. 2005).

Normalerweise gilt ein gewisser Grad an Muskelschädigung als positiver Stimulus damit Muskelregenerations- und Umbauprozesse, Hypertrophie und Kraftgewinne induziert werden (Roig et al. 2009). Bei überdurchschnittlich hohen Anstiegen der CK Aktivität infolge hochintensiver (exzentrischer) Belastungen darf die Gefahr einer belastungsinduzierten Rhabdomyolyse (klinisch diagnostizierter Muskelschaden) jedoch nicht außer Acht gelassen werden (Sayers und Clarkson 2002; Scalco et al. 2016). Je nach Literatur signalisieren Werte der CK Aktivität ab 10.000-20.000 U/l (Efstratiadis et al. 2007; Lackner und Peetz 2019) bzw. ab 70.000 U/l (Sayers und Clarkson 2002) deutliche Störungen und nekrotische Prozesse, welche von einer Auflösung des belasteten Muskelgewebes gefolgt werden und die in der Freigabe intrazellulärer Muskelbestandteile und Myoglobin in den Blutkreislauf und die extrazellulären Flüssigkeiten resultieren (Huerta-Alardin et al. 2005; Knochel 1993). Dies kann im ungünstigen Falle zu einem lebensbedrohlichen Nierenversagen führen. Klassische Anzeichen sind Muskelschmerzen, Schwäche und dunkelgefärbter Urin (Myoglobinurie) (Sayers und Clarkson 2002).

In der Literatur wird jedoch einheitlich von sehr großen interindividuellen Varianzen bezüglich der gemessenen Anstiege myospezifischer Proteine im Blut berichtet. Innerhalb homogener Probandengruppen kann es infolge ein und desselben Trainingsreizes zu stark variierenden Werten zwischen den Individuen kommen (Clarkson et al. 1992; Nosaka und Clarkson 1996b). So reichten beispielhaft in einer Untersuchung nach 50 exzentrischen Kontraktionen der Oberarmflexoren die größten gemessenen Anstiege der CK Aktivität von 55 U/l bis 80.550 U/l, die Spannweite der Myoglobin Konzentration ging von 27 µg/l bis 2.300 µg/l (Clarkson et al. 2006). Auch nach einem exzentrischen Trainingsreiz der Beinstrecker Muskulatur variierten die größten Anstiege der CK Aktivität zwischen 299 U/l und 79.300 U/l (Doguet et al. 2016). Diese beachtlichen interindividuellen Unterschiede können neben anderen Einflussfaktoren (vgl. Kapitel 4.1) hauptsächlich der Existenz von Low- und High-Respondern zugeschrieben werden (Baumert et al. 2016; Brancaccio et al. 2007). Diese Umstände erschweren die Interpretation erhöhter muskelspezifischer Proteine im Blut als einen Indikator für belastungsinduzierte Muskelschädigungen und sind eine mögliche Erklärung für geringe Korrelationen mit anderen indirekten Markern (Fielding et al. 1993; Fielding et al. 2000; Warren et al. 1999).

Daher ist es äußerst sinnvoll, neben den vorhanden indirekten auch die direkten Marker zur Beurteilung belastungsinduzierter Muskelschädigungen heranzuzuziehen.

## Einleitung

### 1.3.1.4 Histologische Veränderungen der Muskelstruktur

Die Veränderungen und Beeinträchtigungen auf Ebene der muskulären Ultrastruktur, welche zu den genannten indirekten Markern führen können (vgl. Kapitel 1.3.1.1-1.3.1.3), werden als direkte Indikatoren für belastungsinduzierte Muskelschädigungen mithilfe von Muskelbiopsie Analysen unter dem (Elektronen-)Mikroskop sichtbar.

Bereits ab circa einer Stunde nach einem exzentrischen Trainingsreiz sowie im Laufe der folgenden Tage wurden unter dem Elektronenmikroskop deutliche Schädigungen der Z-Scheiben und die Störung der myofibrillären Ordnung beobachtet. Dabei ähnelt die Aufnahme einem „Verwischen“ der Strukturen, welche 72 Stunden nach dem Reiz am ausgeprägtesten (Fridén et al. 1981; Fridén et al. 1983b; Newham et al. 1983b) und selbst zwei Wochen später noch detektierbar waren (Tidball 2011). Als repräsentativer und früher Indikator für diese strukturelle Schädigung wurde der Verlust des zytoskelettalen Proteins Desmin beschrieben, welcher derart nach konzentrischen oder isometrischen Kontraktionen im Tiermodell nicht dokumentiert wurde (Lieber und Fridén 2002; Lieber et al. 1996). Als weitere direkte Indikatoren können die Reaktionen der Satellitenzellen näher betrachtet werden.

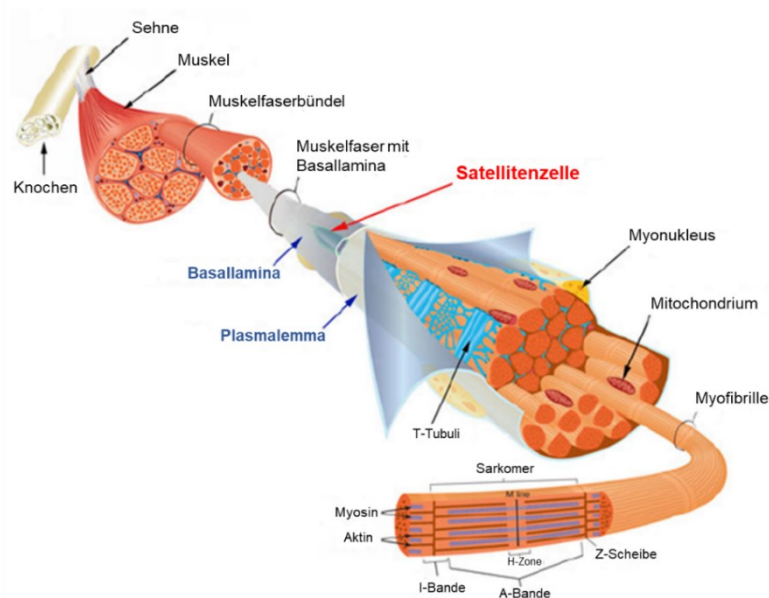
## 1.4 Satellitenzellen

### 1.4.1 Definition, Lokalisation und Quantifizierung

Satellitenzellen (SZ) sind die Stammzellen der Skelettmuskulatur (Lüllmann-Rauch 2012, S. 240). Ihnen werden für die myogenen Adaptationsmechanismen, welche infolge von belastungsinduzierten Muskelschädigungen hervorgerufen werden können, eine große Bedeutung beigemessen (Murach et al. 2021; Relaix et al. 2021). Insbesondere ihre diversen Aktivierungslevels variieren je nach Grad der Muskelschädigung bzw. Stadium der Regenerationsphase.

Die SZ des adulten Skelettmuskels sind eine heterogene Population kleiner, einkerniger Muskelstammzellen und befinden sich in einer speziellen Nische zwischen der Basallamina und dem Plasmalemm der Muskelfasern (Abb. 3, roter Pfeil) (Bazgir et al. 2017; Hawke und Garry 2001; Relaix und Zammit 2012). Initial wurden die SZ 1961 im Frosch und in der Ratte (Katz 1961; Mauro 1961) entdeckt und aufgrund ihrer Lokalisation – auf der „Umlaufbahn“ der Muskelfaser – entsprechend benannt (Chargé und Rudnicki 2004; Mauro 1961). Bereits damals wurde vermutet, dass die SZ eine Rolle

bei muskulären Regenerationsprozessen spielen könnten (Mauro 1961). Darauf aufbauend wurde die Grundlage für weiterführende Forschung geschaffen.



**Abb. 3:** Struktur und Aufbau eines adulten, humanen Skelettmuskels mit Markierung der spezifischen Lokalisation einer Satellitenzelle (roter Pfeil) zwischen der Basallamina und dem Plasmalemma. Reproduziert aus Relaix und Zammit (2012, S. 2846, doi: 10.1242/dev.069088) mit freundlicher Genehmigung der Company of Biologists Ltd. (Development)

Im Vergleich zu den Zellkernen der Muskelfasern (Myonuklei), stellen sich die Nuklei der SZ etwas kleiner dar, besitzen ein größeres nuklear-zytoplasmatisches Verhältnis, einen größeren Anteil an Heterochromatin sowie weniger Organellen (Chargé und Rudnicki 2004; Kadi et al. 2005). Diese Charaktereigenschaften weisen darauf hin, dass die SZ mitotisch in einem ruhenden Zustand sind und eine geringere transkriptionelle Aktivität als Muskelzellkerne vorweisen (Hawke und Garry 2001; Relaix und Zammit 2012; Schultz et al. 1978). Die Basallamina, unter welcher sich die SZ befinden, besteht aus einem verflochtenen Netzwerk aus Proteinen wie Kollagen und Laminin (Marcinczyk et al. 2017; Song und Sadayappan 2019).

Im frühen postnatalen Stadium von Säugetieren machen die SZ circa 30% aller myogenen Zellkerne des Skelettmuskels aus, während dieser Anteil im adulten Muskel durch die Fusion der SZ während des postnatalen Wachstums auf ungefähr 4-10% ( $2 \times 10^5$  bis  $1 \times 10^6$  Zellen/ g Muskel) abfällt und im Alter weiter auf circa 2% sinkt (Allbrook et al. 1971; Chargé und Rudnicki 2004; Gibson und Schultz 1983). Neben dem Alter ist der Anteil und die Verteilung der SZ von der untersuchten Spezies sowie dem Muskelfasertyp abhängig (Hawke und Garry 2001). Es wird von einer größeren

## Einleitung

Dichte an SZ in der Nähe von Blutkapillaren (Christov et al. 2007; Schmalbruch und Hellhammer 1977), von Muskelzellkernen (Schmalbruch und Hellhammer 1977) sowie von motoneuronalen Verbindungen (Wokke et al. 1989) berichtet. Vor allem am Ende der Muskelfasern, wo longitudinales Wachstum stattfinden kann, befinden sich verhältnismäßig mehr SZ (Allouh et al. 2008). Es wurde publiziert, dass langsame, oxidative Typ-I Muskelfasern einen größeren Gehalt an ruhenden SZ aufweisen als schnelle, glykolytische Typ-II Muskelfasern (Gibson und Schultz 1983; Schultz 1989; Shefer et al. 2006). So wurde im adulten M. soleus, welcher als Muskel mit vorwiegend Typ-I Muskelfasern beschrieben ist (Gibson und Schultz 1982; Hennig und Lømo 1985; Schiaffino und Reggiani 2011), ein zwei- bis dreifach größerer Anteil an SZ beobachtet als im M. tibialis anterior oder dem M. extensor digitorum longus, welche beide hauptsächlich aus schnellen Muskelfasern bestehen (Gibson und Schultz 1982; Hawke und Garry 2001; Schiaffino und Reggiani 2011; Schmalbruch und Hellhammer 1977). Dagegen wurden zwischen Typ-I und Typ-II Muskelfasern ein und desselben Muskels keine Unterschiede hinsichtlich ihres SZ Gehalts gefunden (Horwath et al. 2021; Kadi et al. 1999).

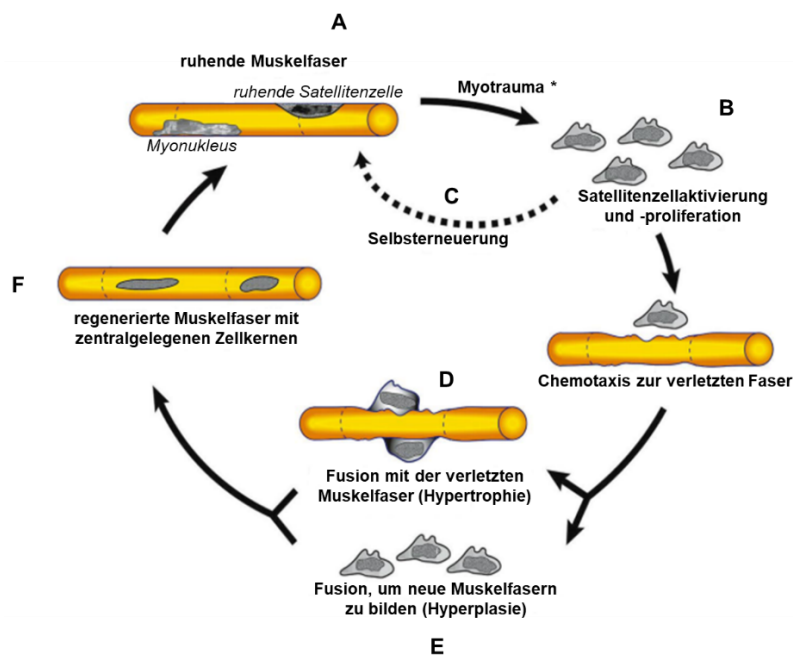
### 1.4.2 Funktionen der Satellitenzellen

Die Satellitenzellen verleihen der Muskulatur ihre „outstanding regenerative capacity“ (Dunn et al. 2019, S. 1246) und tragen so zum Erhalt und Wachstum der Muskelmasse während und über die gesamte Lebensspanne hinweg bei (Bazgir et al. 2017; Dumont et al. 2015a; Hoppeler 2016b; Relaix et al. 2021; Sambasivan et al. 2011; Zammit et al. 2004). Nach Beenden der myogenen Embryonalentwicklung stellt die muskuläre Regenerationsfähigkeit einen wichtigen Mechanismus zum Erhalt der Homöostase des adulten Skelettmuskels dar. Dabei werden nach einem muskelschädigenden Stimulus (physiologisch oder pathologisch) Regenerationsprozesse in Gang gesetzt, um den geschädigten Muskel zu reparieren und das gestörte Gleichgewicht wieder herzustellen (Blaauw und Reggiani 2014; Forcina et al. 2019). Die Funktionen der SZ werden dabei stark durch die extrinsischen Wachstumsfaktoren der Stammzellnische sowie den intrinsischen Transkriptionsfaktoren, wie dem paired-box 7 (Pax7) und den myogenen Regulationsfaktoren (MRFs) gesteuert (Addison et al. 2019; Dumont et al. 2015b; Relaix et al. 2021).

### 1.4.3 Regenerations- und Adaptationsprozesse

#### 1.4.3.1 Ruhezustand

Zunächst befinden sich die SZ während eines physiologischen Normalzustandes der adulten Skelettmuskulatur hauptsächlich in einem ruhenden Zustand und stellen so die SZ Gesamtheit (SZ Pool) dar (Abb. 4A) (Dumont et al. 2015b; Hawke und Garry 2001; Schultz et al. 1978). In diesem homöostatischen Zustand sorgen Impulse der SZ Nische aktiv dafür, dass Signalwege zum Beibehalten dieses ausgeglichenen Zustandes aufrechterhalten werden und somit der Erhalt des SZ Pools gewährleistet wird (Bjornson et al. 2012; Relaix et al. 2021; Zhang et al. 2019). Ruhende SZ des adulten Skelettmuskels exprimieren Pax7 und können durch diesen Faktor charakterisiert werden (Abb. 5) (Buckingham und Relaix 2015; Chargé und Rudnicki 2004; Relaix et al. 2006; Seale et al. 2000; Zammit et al. 2006b). Abbildung 4 stellt eine ruhende Muskelfaser sowie den Prozess der aufeinanderfolgenden Kaskaden infolge einer Stimulation (z.B. Myotrauma) dar. Diese wird im folgenden Kapitel detaillierter beschrieben.



**Abb. 4:** Schema für den Verlauf des Regenerations- und Adaptationsprozesses von Skelettmuskelfasern und die Rolle der Satellitenzellen (SZ) nach einer belastungsinduzierten Muskelschädigung. In einer nicht-belasteten Muskelfaser befinden sich die SZ in einem ruhenden Zustand (A), infolge einer suffizienten Muskelverletzung werden die SZ aktiviert und proliferieren (B), ein Teil der SZ kehrt in einem Selbsterneuerungs-Prozess zum ruhenden Zustand zurück (C), der andere Teil der SZ wandert zur verletzten Struktur und abhängig von der Schwere der Verletzung verschmelzen sie mit der existierenden verletzten Faser (D) oder fusionieren zu einer neuen Muskelfaser (E), in der regenerierenden Muskelfaser liegen die SZ zunächst zentral vor (F) bevor sie im weiteren Regenerationsverlauf nach außen wandern. Reproduziert aus Hawke und Garry (2001, S. 543, doi: 10.1152/jappl.2001.91.2.534) mit freundlicher Genehmigung der American Physiological Society

### 1.4.3.2 Aktivierung, Proliferation und Differenzierung

Der ruhende Zustand der SZ kann durch einen pathologischen oder physiologischen Stimulus „gestört“ werden. Werden dabei muskuläre Schädigungen induziert, z.B. durch einen exzentrischen Trainingsreiz, kommt es zur Aktivierung zahlreicher, fein aufeinander abgestimmter zellulärer Reaktionen, die schließlich zum Regenerationsprozess führen (Abb. 4 & Abb. 5A) (Chargé und Rudnicki 2004). Ein solcher Regenerationsprozess kann grundsätzlich in verschiedene, sich überlappende Phasen unterteilt werden: Degeneration, Regeneration und Remodeling (Forcina et al. 2020; Grefte et al. 2007; Yin et al. 2013). Infolge eines suffizienten Stimulus wird zunächst die degenerative Phase ausgelöst, in der es durch die Schädigung des Gewebes zu einer Nekrose und daraufhin zu inflammatorischen Prozessen kommt (Chazaud 2016; Crameri et al. 2007; Forcina et al. 2020; Tidball 1995). Der nekrotische Prozess wird durch die Schädigung des Sarkolemm der Muskelfasern verursacht und stellt sich in einer Schwellung der Organellen, einem vermehrten Zellvolumen und einer erhöhten Membranpermeabilität dar (Chargé und Rudnicki 2004; Forcina et al. 2020). Folglich wird die Störung der ursprünglichen Integrität der Muskelfasern durch erhöhte Muskelproteinwerte im Serum oder Plasma wiedergespiegelt (Chargé und Rudnicki 2004; Sorichter et al. 2001). Das Ausströmen der intrazellulären Komponenten in den extrazellulären Raum wiederum kann inflammatorische Reaktionen hervorrufen (Roh und Sohn 2018; Yang et al. 2015). Untersuchungen zeigten, dass bereits in den ersten 45-120 Minuten nach dem Stimulus Marker für eine akute Inflammation deutlich anstiegen, um die nekrotischen Zellen zu eliminieren. Diese Marker waren auch 24 Stunden nach dem Training noch leicht erhöht, bevor anschließend die Marker für eine chronische Inflammation sukzessive zunahmen (Clarkson und Hubal 2002; Fielding et al. 1993; MacIntyre et al. 2000). Auf die Nekrose und die akute Inflammation folgen sich überlappende Phasen der Regeneration und des Umbaus. Diese Phasen werden durch den Prozess der SZ Aktivierung, Proliferation und Differenzierung reguliert, was wiederum durch die Expression verschiedener MRFs organisiert wird (Asfour et al. 2018; Baghdadi und Tajbakhsh 2018; Chargé und Rudnicki 2004).

Die MRFs sind basic Helix-loop-helix (bHLH) Transkriptionsfaktoren, die zur Regulation der Myogenese beitragen (Asfour et al. 2018; Chargé und Rudnicki 2004). Zu den MRFs gehören die Faktoren Myogenic Determination Factor 1 (MyoD) (Megeney et al. 1996; Weintraub et al. 1989), Myogenic Factor 5 (Myf5) (Braun et al. 1989), Myogenin



(Adhikari et al. 2021; Ganassi et al. 2020; Wright et al. 1989) und Herculim (MRF4 bzw. Myf6) (Rhodes und Konieczny 1989). Sie fungieren als Strukturkaskaden mit vielen sich überlappenden Funktionen (Asfour et al. 2018; Baghdadi und Tajbakhsh 2018; Schmidt et al. 2019). Bereits im Embryo wird den MRFs große Bedeutung für die Myogenese beigemessen (Zhao und Hoffman 2004). Postnatal laufen vergleichbare zelluläre und molekulare Prozesse ab, wenn das Programm der Myogenese wieder aufgenommen wird. Dabei existieren sowohl stimulierende als auch inhibierende Regulationsmechanismen (Dumont et al. 2015b).

Bei einer Aktivierung der SZ (Abb. 4B), wie es beispielsweise infolge eines exzentrischen Trainingsreizes der Fall sein kann, verlassen diese ihre Nische, kehren aus ihrem ruhenden Zustand in den Zellzyklus zurück und proliferieren zu Myoblasten. Diese differenzieren im weiteren Fortschritt der Regenerationsphase zu Myozyten und fusionieren in der Remodeling-Phase entweder mit vorhandenen, verletzten Muskelfasern um diese zu reparieren (Hypertrophie, Abb. 4D), oder verschmelzen miteinander, um neue Myotuben zu bilden (Hyperplasie, Abb. 4E) (Baumert et al. 2016; Chargé und Rudnicki 2004; Forcina et al. 2020; Hawke und Garry 2001; Relaix et al. 2021; Schmidt et al. 2019; Yin et al. 2013; Zammit et al. 2006a). Gleichzeitig erneuert sich ein Teil der SZ selbst (Abb. 4C). Dieser kehrt nach der Aktivierung in die Nische zurück, wodurch gewährleistet wird, dass der SZ Pool an ruhendenden SZ wieder aufgefüllt und sein Niveau konstant gehalten wird (Collins et al. 2005; Dumont et al. 2015b; Forcina et al. 2020; Kuang et al. 2007; Olguin und Olwin 2004; Yin et al. 2013; Zammit et al. 2004). Dieser Prozess der Selbsterneuerung ist für den Muskel essenziell, um die Fähigkeit zur Regeneration aufrecht zu erhalten (Collins et al. 2005; Motohashi und Asakura 2014; Zammit et al. 2006a).

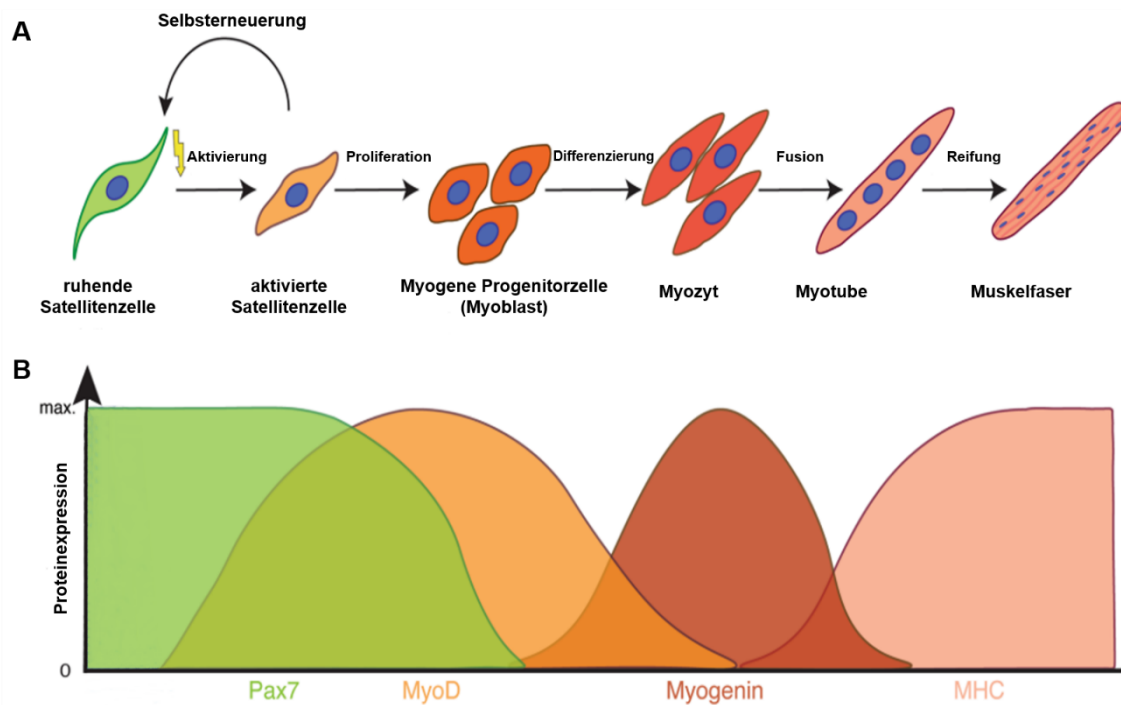
Die Aktivierung der SZ ist durch eine Expression und schnelle Hochregulierung der beiden MRFs Myf5 und MyoD gekennzeichnet, während gleichzeitig die Herunterregulierung von Pax7 initiiert wird (Abb. 5B) (Cornelison und Wold 1997; Smith et al. 1994; Yablonka-Reuveni und Rivera 1994; Zammit et al. 2004; Zammit et al. 2006b). Dabei exprimieren aktivierte SZ zunächst überlappend Pax7, Myf5 und MyoD während bei fortschreitender Proliferation Myf5 und MyoD markanter werden (Cooper et al. 1999; Cornelison und Wold 1997; Forcina et al. 2019; Zammit et al. 2002). Die Hochregulierung von Myf5 und MyoD scheint zwei unterschiedlichen Zwecken zu dienen: Während die Expression von Myf5 parallel zu Pax7 geschieht und die Selbsterneuerung der SZ und den Erhalt des Pools zu fördern scheint, induziert die Hochregulierung

## Einleitung

von MyoD den Übergang zum Zustand der Ausdifferenzierung und gleichzeitig die Herunterregulierung von Pax7 (Abb. 5B) (Chargé und Rudnicki 2004; Füchtbauer und Westphal 1992; Grounds et al. 1992; Relaix und Zammit 2012; Zammit et al. 2006a). Eine MyoD Expression der SZ geschieht dabei bereits innerhalb der ersten sechs bis 24 Stunden der Aktivierung (Cooper et al. 1999; Smith et al. 1994; Yablonka-Reuveni und Rivera 1994).

Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Hochregulierung von Myogenin und MRF4 in den SZ, welche weiter im Begriff sind sich zu Myozyten auszudifferenzieren und Myotuben zu formen (Abb. 5) (Forcina et al. 2020; Füchtbauer und Westphal 1992; Grounds et al. 1992; Smith et al. 1994; Yablonka-Reuveni und Rivera 1994). Die Myogenin Expression markiert dabei den Eintritt der Myoblasten in den finalen Prozess der Ausdifferenzierung (Adhikari et al. 2021; Megeney et al. 1996; Smith et al. 1994; Yablonka-Reuveni und Rivera 1994), gleichzeitig wird in diesem Schritt Pax7 gänzlich herunterreguliert, was auf einen reziproken hemmenden Mechanismus zwischen Myogenin und Pax7 hinweist (Olguin und Olwin 2004; Olguin et al. 2007; Zammit et al. 2004). Die Übergänge zwischen den einzelnen SZ Zuständen sind fließend, was die Hoch- oder Herunterregulierung eines Proteins zeitlich nicht immer klar abgrenzbar macht (Abb. 5B).

Neben anderen Methoden können immunhistochemische Färbungen angewandt werden, um beispielsweise die Expression von Pax7 und den MRFs und damit die verschiedenen Stadien der SZ auf Proteinebene sichtbar zu machen. Während Pax7 einer der reliabelsten Marker für ruhende SZ darstellt (Buckingham und Relaix 2015; Forcina et al. 2019; Relaix et al. 2006; Seale et al. 2000) können alternativ auch weitere Biomarker wie beispielsweise das cell adhesion protein M-cadherin (Bornemann und Schmalbruch 1994; Sajko et al. 2004), das cluster of differentiation protein CD34 (Beauchamp et al. 2000), die tyrosine receptor kinase c-Met (Cornelison und Wold 1997; Lindström et al. 2010) oder das neural cell adhesion molecule (NCAM oder CD56) (Cramer et al. 2007; Cramer et al. 2004; Dreyer et al. 2006; Lindström und Thornell 2009; Mackey et al. 2009) herangezogen werden.



**Abb. 5:** Verlauf des Regenerations- und Adaptationsprozesses mit Aktivierung, Proliferation und Ausdifferenzierung der Satellitenzellen zur Reparatur einer Skelettmuskelfaser infolge einer belastungsinduzierten Muskelschädigung im zeitlichen Verlauf (**A**) und dazugehöriges Profil der Proteinexpressionen der Hauptmodulatoren des Regenerationsprozesses (**B**). Die Hoch- bzw. Herunterregulierung der Proteine sind fließende und sich überlappende Prozesse. Modifiziert nach Schmidt et al. (2019, S. 2560, doi: 10.1007/s00018-019-03093-6); freier Zugang des Springer Nature Verlags (Creative Commons Attribution 4.0)

Die Myofibrillen, die infolge der Ausdifferenzierung umgebaut oder neu gebildet wurden, unterscheiden sich in ihrem frühen Stadium durch ihre geringere Größe sowie ihrer zentralgelegenen Zellkerne von anderen Fasern (Abb. 4F & Abb. 5A) (Chargé und Rudnicki 2004; Forcina et al. 2020; Hall-Craggs und Lawrence 1970; Hawke 2005). Überdies können auch Anzeichen von longitudinalem „fiber splitting“<sup>6</sup> oder „fiber branching“<sup>7</sup> als Folge der muskulären Regenerationsprozesse nach sehr intensiven Belastungsreizen auftreten (Hall-Craggs und Lawrence 1970; Kelley 1996; Murach et al. 2019; Yin et al. 2013), oder möglicherweise auf die unvollständige Fusion regenerierender Fasern innerhalb derselben Basallamina zurückgeführt werden (Blaveri et al. 1999; Bourke und Ontell 1984; Schmalbruch 1976).

Neugeformte Muskelfasern können neben den verschiedenen MHC Isoformen, welche ihre kontraktile Funktion charakterisieren (MHC-I, MHC-IIA, MHC-IIX) auch durch ihre

<sup>6</sup> Fiber splitting ist definiert als eine annähernd symmetrische Teilung, welche durch die gesamte Faser hindurch gehen kann aber nicht muss (Murach et al. 2019).

<sup>7</sup> Fiber branching ist definiert als eine kleinere Muskelfaser, die einer großen, bereits bestehenden Faser entspringt (Murach et al. 2019).

## Einleitung

zusätzliche Expression von Markern für sich entwickelnde (neonatale oder embryonale) Muskelfasern identifiziert werden ( $MHC_{neo}$ ,  $MHC_{emb}$ ). Sie weisen eine hohe Proteinsynthese bzw. eine basophile Charakteristik auf (Hall-Craggs und Lawrence 1970; Schiaffino et al. 2015).

Mit weiterer Reifung gewinnen die regenerierenden Fasern an Größe und ihre zentralen Zellkerne wandern an den Rand bis schließlich eine Unterscheidung von anderen, unversehrten Fasern anhand morphologischer Charakteristika nicht mehr möglich ist (Chargé und Rudnicki 2004; Forcina et al. 2020; Yin et al. 2013). Eine Regeneration von geschädigtem Gewebe ist jedoch nur vollständig abgeschlossen, wenn die regenerierten Fasern ihre volle funktionale Leistung und Kontraktilität wieder erreicht haben. Dazu muss die regenerierte Faser effizient enerviert werden. Es wurde bereits gezeigt, dass die SZ über ihre Funktion der Regeneration und Reparatur hinaus auch eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Muskelfaserinnervierung spielen (Burd und De Lisio 2017; Tatsumi et al. 2009).

Ergänzend ist zu erwähnen, dass neben den MRFs noch eine Vielzahl an Wachstumsfaktoren als SZ Regulatoren fungieren (Allen und Boxhorn 1989; Anderson 2000; Gallevi et al. 1998; Kurek et al. 1997; Scata et al. 1999) und darüber hinaus auch andere Stammzellpopulationen an den Prozessen beteiligt sind (Dunn et al. 2019).

### 1.4.4 Akute Effekte eines intensiven (exzentrischen) Trainings(reizes) auf die Regeneration und Adaptation von humanen Skelettmuskeln

Die genannten Adaptationsvorgänge an einen wirkungsvollen Stimulus basieren hauptsächlich auf *in vitro*- bzw. Tiermodellen. Jedoch konnten auch in Studien am humanen Skelettmuskel Hinweise auf diese Mechanismen gefunden werden. Es scheint allerdings zahlreiche Kenngrößen zu geben – hauptsächlich bezüglich Art, Intensität und Umfang des Trainingsreizes – die die Regenerationsprozesse maßgeblich beeinflussen (Crameri et al. 2007).

Eine Zunahme der SZ Gesamtmenge konnte sowohl durch konventionelle bzw. konzentrische, als auch durch exzentrische Trainingsreize evoziert werden. Während der SZ Anstieg circa 72-120 Stunden nach einem konventionellen Training detektiert wurde (Bellamy et al. 2014; Imaoka et al. 2015; Nederveen et al. 2017), berichteten zahlreiche Autoren als Reaktion auf einen willkürlichen, rein exzentrischen Trainingsreiz von signifikanten Anstiegen mit teils variierenden zeitlichen Verläufen (nach ca. 24-196 h) (Cermak et al. 2013; Crameri et al. 2007; Crameri et al. 2004; Dreyer et al.

2006; Hyldahl et al. 2014; Imaoka et al. 2015; Luk et al. 2019; McKay et al. 2010; Mikkelsen et al. 2009; O'Reilly et al. 2008). Dabei deuten Cermak und Kollegen (2013) an, dass ein Anstieg der SZ nach einem intensiven, rein exzentrischen Trainingsreiz hauptsächlich bei den schnellen Typ-II Fasern zu beobachten sei.

Hinsichtlich einer SZ Aktivierung und Ausdifferenzierung scheinen exzentrische Trainingsreize oder ein Training mit erhöhter exzentrischer Last einem konzentrischen oder konventionellem Training überlegen zu sein (Wagle et al. 2017). Dennoch sind die Angaben in der Literatur nicht immer eindeutig. Einige Autoren beschrieben infolge eines willkürlichen, rein exzentrischen Stimulus eine signifikant gestiegene MyoD Genexpressionen (Imaoka et al. 2015; McKay et al. 2008; Nederveen et al. 2019) oder zu einem späteren Zeitpunkt einen signifikanten Anstieg MyoD-positiver SZ auf Proteinebene, welcher sich zudem signifikant vom unveränderten SZ Status nach einem willkürlichen konzentrischen Trainingsreiz unterschied (Hyldahl et al. 2014). Bemerkenswerterweise spiegelten sich diese Ergebnisse auch bei den indirekten Parametern wider: Im Vergleich zu konzentrischen Belastungen kam es nach dem exzentrischen Reiz zu einer signifikant deutlicheren Reduktion der Maximalkraft und zu signifikant stärkeren Muskelkaterbeschwerden (Hyldahl et al. 2014; Imaoka et al. 2015). Entgegen dieser Erkenntnisse gibt es jedoch auch Anhaltspunkte für eine SZ Aktivierung nach einem intensiven herkömmlichen Trainingsreiz (Nederveen et al. 2017) bzw. eine Absenz aktivierter SZ trotz eines intensiven exzentrischen Trainingsreizes (Crameri et al. 2007; Luk et al. 2019) und signifikant reduzierten Maximalkraftwerten bzw. gesteigerten Muskelkaterbeschwerden (Crameri et al. 2007).

Der aktuelle Forschungsstand über Prozesse einer SZ Ausdifferenzierung infolge eines exzentrischen Trainingsreizes weist bis dato unklare Ergebnisse auf. Während vereinzelt Hinweise für eine SZ Differenzierung nach willkürlichen, rein exzentrischen Trainingsreizen auf Gen- (Imaoka et al. 2015; McKay et al. 2008; Nederveen et al. 2019) oder Proteinebene (Luk et al. 2019; McKay et al. 2020) berichtet wurden, konnten Crameri und Kollegen (2004) nach 210 exzentrischen Kontraktionen lediglich bei einem von acht Probanden Myogenin-positive Zellen finden. Deutliche, signifikante Anstiege von ausdifferenzierenden SZ in immunhistochemischen Färbungen wurden dagegen bisher hauptsächlich infolge eines exzentrischen Trainingsreizes hervorgerufen, der mittels Elektromyostimulation evoziert wurde (Crameri et al. 2007; Mackey et al. 2017). Nach einem äquivalenten exzentrischen aber willkürlichen Trainingsreiz des kontralateralen Beins konnte hingegen keine SZ Differenzierung gezeigt werden

## Einleitung

(Crameri et al. 2007). Interessanterweise wurden beim Vergleich zwischen willkürlichen und stimulierten exzentrischen Kontraktionen auf Ebene der indirekten Marker deutlich größere vorübergehende Kraftverluste infolge des willkürlichen Trainingsreizes vermerkt, während das subjektive Muskelkaterempfinden im Verlauf nach beiden Trainingsformen vergleichbar war (Crameri et al. 2007).

Vergleichbare Ergebnisse lassen sich in der Literatur auch für die Identifizierung weiterfolgender Regenerationsprozesse finden. Als Reaktion auf einen willkürlichen, rein exzentrischen Trainingsreiz wurden anhand immunhistochemischer Analysen häufig kein oder nur vereinzelt neonatales oder embryonales Myosin detektiert (Crameri et al. 2004; Mikkelsen et al. 2009). Diese Ergebnisse gingen gleichermaßen mit einer Absenz von Muskelfasern mit zentral gelegenen Zellkernen einher (Crameri et al. 2004; Dreyer et al. 2006; Hyldahl et al. 2014; Imaoka et al. 2015; Mikkelsen et al. 2009). Nach einem exzentrischen Trainingsreiz, welcher durch Elektrostimulation hervorgerufen wurde, waren diese Merkmale regenerierender Prozesse jedoch signifikant erhöht (Mackey et al. 2017; Mackey et al. 2016). Indirekte Marker für eine Muskelschädigung (Kraftverlust, Muskelkater, Anstiege der CK Aktivität und Myoglobin Konzentration) waren dabei vergleichbar zu den willkürlich exzentrischen Trainingsreizen und führten entgegen Crameri und Kollegen (2007) auch nach Stimulation zu einer deutlichen Reduktion der maximalen Kraft.

Zusammenfassend schlussfolgerten Crameri und Kollegen (2007) dass das Rekrutierungsmuster, welches sich zwischen willkürlichen und elektrostimulierten Reizen unterscheidet (Gregory und Bickel 2005), eine wichtige Rolle bei der Verursachung von myofibrillären Schäden und den nachfolgenden nekrotischen Prozessen spiele. Nach deren Kenntnisstand scheint es, dass ein willkürliches Training zwar zu einer SZ Aktivierung führe, eine terminale Ausdifferenzierung der SZ und weitere Regenerationsprozesse jedoch nur infolge von ausgeprägten Störungen der Muskelfaserproteine und den daraufhin folgenden Einstrom inflammatorischer Zellen in die Muskelfasern hervorgerufen werden könne. Dies scheint zum jetzigen Zeitpunkt nur via elektrischer Muskelstimulation erreichbar zu sein, während ein willkürlicher (exzentrischer) Reiz ein zu schwacher Stimulus darstelle (Crameri et al. 2007). Daher müsse weiter ermittelt werden, ob andere Formen eines willkürlichen Krafttrainings vergleichbare muskuläre Schäden hervorrufen können wie ein Elektrostimulationstraining (Crameri et al. 2007).

Durch die Kombination eines konzentrischen und exzentrischen Trainingsreizes mit induzierter exzentrischer Überlast, wie es bereits erfolgreich Anwendung im (Leistungs-)Sport findet, sollte eine hochbelastende Form eines willkürlichen Trainings erreicht werden. Die Überlegenheit der exzentrischen Kontraktionen auf zellulärer Ebene in Kombination mit dem metabolisch belastenden konzentrischen Training sollte ein effektiver muskelschädigender Stimulus darstellen (English et al. 2014; Suchomel et al. 2018; Wagle et al. 2017), der möglicherweise vergleichbare Effekte (v.a. SZ Aktivierung und Differenzierung) zu einem elektrostimulierten exzentrischen Training aufweist. Es wurde bereits gezeigt, dass ein mehrwöchiges Training mit erhöhter exzentrischer Last bezüglich muskelhypertrophischer Entwicklungen, der Ausbildung eines schnelleren Muskelphänotyps sowie erhöhter SZ Aktivierungen einem konzentrischen oder herkömmlichen Krafttraining überlegen ist (English et al. 2014; Friedmann-Bette et al. 2010; Friedmann et al. 2004; Norrbrand et al. 2008). Im Vergleich zu einem äquivalenten herkömmlichen Training wurden nur nach einem Training mit erhöhter exzentrischer Last gesteigerte mRNA Expressionen von MRF4 und neonatalem Myosin gefunden (Friedmann-Bette et al. 2010).

Die aktuelle Studie untersuchte bisher einmalig Regenerations- und Adaptationsprozesse infolge eines *einzelnen* Trainingsreizes mit erhöhter exzentrischer Last. Die Besonderheit dieses Trainingsreizes wird dabei seiner Praktikabilität in der Anwendung im alltäglichen Trainingssetting zugesprochen. Entgegen vieler wissenschaftlicher Untersuchungen (Cermak et al. 2013; Crameri et al. 2007; Crameri et al. 2004; Hyldahl et al. 2014; Mackey et al. 2017; Mackey et al. 2016; McKay et al. 2020; McKay et al. 2008; McKay et al. 2010; Nederveen et al. 2019), welche hauptsächlich rein exzentrische Trainingsreize angewandt haben, wurde dabei auf eine unphysiologisch hohe Anzahl an Wiederholungen verzichtet. Ob sich Regenerations- und Adaptationsprozesse der Skelettmuskulatur, wie sie nach hochintensiven (elektrostimulierten) exzentrischen Trainingsreizen beschrieben wurden, durch diesen auf vielen Ebenen speziellen Trainingsreiz induzieren lassen, gilt es in der vorliegenden Studie herauszufinden.

## **1.5 Zielsetzung und Hypothesen**

Regenerations- und Adaptationsmechanismen der Skelettmuskulatur infolge einer einmaligen willkürlichen Trainingsbelastung mit erhöhter exzentrischer Last und einem Belastungsgefüge, wie es auch im Leistungssport Anwendung findet, wurden in der aktuellen Literatur bisher nicht untersucht. Hauptziel dieser Studie war es daher zu

## Einleitung

überprüfen, ob eine einmalige intensive konzentrisch/ exzentrische Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung eine Ausdifferenzierung von Satellitenzellen zu neuen Muskelfasern induzieren konnte. Zusätzlich wurde eine nicht-trainierende Kontrollgruppe untersucht, um zufällige morphologische Veränderungen bei wiederholten Biopsieentnahmen auszuschließen (Friedmann-Bette et al. 2012).

Daraus ergaben sich folgende Fragestellungen:

Hauptfragestellung:

Induziert eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last die Ausdifferenzierung von Satellitenzellen zu neuen Muskelfasern?

Nebenfragestellungen:

1. Induziert eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last einen Anstieg der Gesamtzahl an Satellitenzellen und gibt es dabei fasertypspezifische Unterschiede?
2. Induziert eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last die Aktivierung von Satellitenzellen?
3. Induziert eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last eine Neubildung von Muskelfasern?
4. Induziert eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last Mikrotraumata in der belasteten Muskulatur?

Folgende Hypothesen sollten überprüft werden:

Haupthypothese:

Eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führt im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu einer Ausdifferenzierung von Satellitenzellen zu neuen Muskelfasern.

Hauptzielvariable ist die Anzahl an Muskelfasern mit Expression von Myogenin-positiven Zellen als Marker für ausdifferenzierende Satellitenzellen.



Nebenhypothese 1:

Eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führt im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu einem Anstieg der Anzahl an Satellitenzellen. Dieser Anstieg kann primär den Typ-II Muskelfasern zugeordnet werden. Nebenzielvariable ist die Anzahl an DAPI/ Pax7<sup>+</sup> Zellen pro Muskelfaser bzw. pro Typ-I und Typ-II Muskelfaser.

Nebenhypothese 2:

Eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führt im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu einer Aktivierung von Satellitenzellen. Nebenzielvariable ist der Anteil an DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ MyoD<sup>+</sup> Zellen an der Gesamtzahl an Satellitenzellen (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>) als Marker für aktivierte Satellitenzellen.

Nebenhypothese 3:

Eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führt im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu einer Neubildung von Muskelfasern.

Nebenzielvariablen sind:

- a) MHC<sub>neo</sub> exprimierende Muskelfasern als Marker für neonatale Fasern
- b) Muskelfasern mit zentral gelegenem Zellkern als Marker für regenerierende Fasern
- c) Split-Fibers/ kleine Extrafasern als Marker für Remodeling-Prozesse

Nebenhypothese 4:

Eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führt im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu Mikrotraumata in der belasteten Muskulatur.

Nebenzielvariablen zur indirekten Quantifizierung sind:

- a) temporärer Verlust der maximalen willkürlichen Kraft der belasteten Muskulatur in isokinetischen Maximalkrafttests
- b) subjektives Empfinden von Muskelkater in der belasteten Muskulatur
- c) CK Aktivität und Myoglobin Konzentration im Plasma

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Stichprobe

Im Zeitraum vom 01.10.2016 bis 31.08.2018 wurden für die Studie 40 Probanden rekrutiert. Dreißig gesunde, männliche Freizeitsportler wurden randomisiert in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt. Dabei trainierte eine der Gruppen für einen einmaligen intensiven Trainingsreiz in einer computergesteuerten Beinstreckermaschine mit erhöhter induzierter exzentrischer Last (CON/ECC<sup>+</sup>, IsoMed 2000, D&R Ferstl, Hemau, Deutschland), während die andere Gruppe eine einzelne intensive Einheit in einer herkömmlichen, konventionellen Beinstreckermaschine (CON/ECC, Core Health & Fitness, Nautilus, Vancouver, WA, USA) absolvierte. Zehn weitere gesunde, männliche Freizeitsportler bildeten die nicht-trainierende Kontrollgruppe (KG). Die anthropometrischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurde jedem Probanden eine ID zugeordnet, unter welcher alle ihm zugehörigen Daten und Parameter gespeichert und weiterverarbeitet wurden.

Die Studie wurde am 26.06.2012 (Amendment 01.08.2016) von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Uniklinik Heidelberg genehmigt (S-211/2012) und entspricht den Standards der Deklaration von Helsinki.

**Tab. 1:** Anthropometrische Daten aller Probanden (MW  $\pm$  SD). CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast, CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode, KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe

Gruppe	n	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]
CON/ECC <sup>+</sup>	15	24,73 $\pm$ 3,33	181,64 $\pm$ 6,09	77,38 $\pm$ 8,93
CON/ECC	15	23,33 $\pm$ 3,54	180,51 $\pm$ 5,38	74,55 $\pm$ 7,62
KG	10	24,10 $\pm$ 3,57	179,55 $\pm$ 5,93	79,83 $\pm$ 11,13
gesamt	40	24,05 $\pm$ 3,43	180,69 $\pm$ 5,70	76,93 $\pm$ 9,08

### 2.1.1 Einschlusskriterien

Die primären Einschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie wurden wie folgt festgelegt:

- gesunde, männliche Probanden
- Alter: 18-35 Jahre
- freizeitsportliches Aktivitätslevel
  - maximal drei Trainingseinheiten pro Woche
  - maximal eine Einheit davon als explizites Beinkrafttraining
- schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die aktuelle Studie galten:

- vollständige Sportabstinenz
- Leistungssport
- Erkrankungen und Verletzungen des gesamten Bewegungsapparates
- Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika
- Herz-Kreislaufkrankungen
- akute oder chronische Erkrankungen
- Störung der Gerinnungsaktivität
- Hinweis auf eine Muskelerkrankung
- Neigung zu überschießender Narbenbildung
- regelmäßige Medikamenteneinnahme (insbesondere von nicht-steroidalen Antiphlogistika)
- regelmäßige Einnahme von Kreatin- und Eiweißpräparaten.

## 2.2 Studiendesign und -ablauf

Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische, kontrollierte, randomisierte offene Studie.

Der Studienzeitraum jedes Probanden umfasste exakt drei Wochen (Abb. 6), in welchen die Probanden auf jegliche Art von Training verzichten mussten und sich ggfs. nur den im Rahmen der Studie vorgegebenen Muskelbelastungen unterziehen durften. Die Voruntersuchung wurde mit mindestens einer Woche Abstand vor dem Studienbeginn durchgeführt.

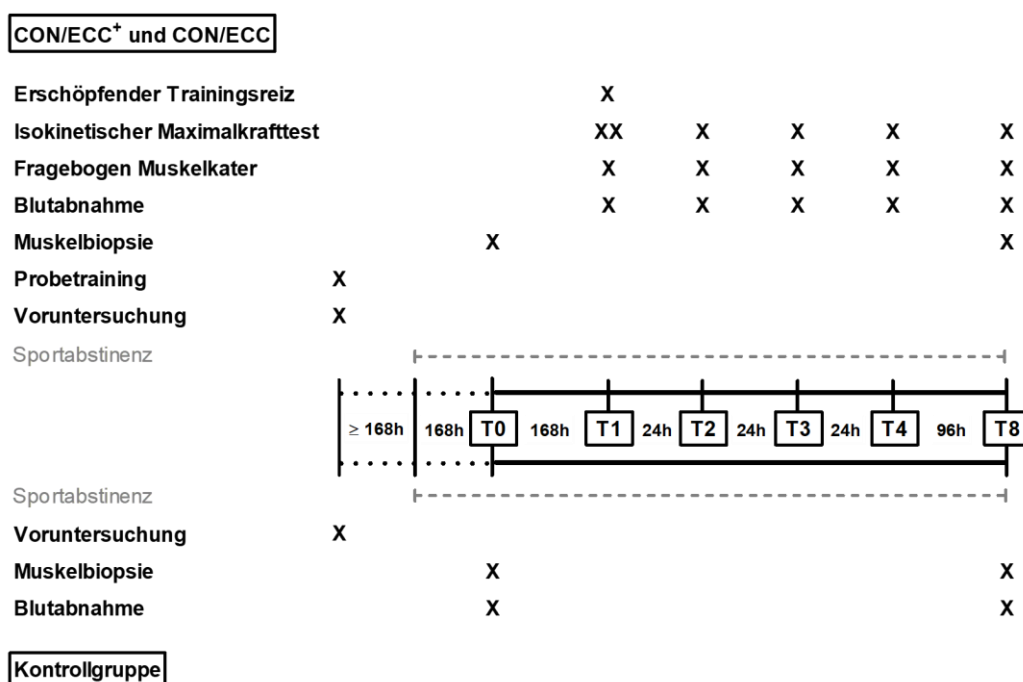
## Material und Methoden

### Studienablauf der Interventionsgruppen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC

Nach einer Woche Sportabstinenz erfolgte die erste Muskelbiopsie (T<sub>0</sub>), an die sich eine erneute Woche ohne jegliches Sporttreiben anschloss. Am siebten Tag nach der Biopsie fand die einmalige spezifische Trainingsbelastung je nach randomisierter Gruppeneinteilung im herkömmlichen Trainingsgerät (CON/ECC) oder im computer-gesteuerten Trainingsgerät mit erhöhter exzentrischer Last (CON/ECC<sup>+</sup>) statt. Unmittelbar vor (T<sub>1vor</sub>) und nach (T<sub>1nach</sub>) diesem Trainingsreiz sowie in den drei darauffol-genden Tagen (T<sub>2</sub>-T<sub>4</sub>) fanden für beide Gruppen im selben computergesteuerten Ge-rät isokinetische Maximalkrafttests statt. Diese Tests wurden am letzten Studientag (T<sub>8</sub>), eine Woche nach dem einmaligen Trainingsreiz, wiederholt bevor der Studien-zeitraum mit der zweiten Biopsie am kontralateralen Bein abgeschlossen wurde. Den dynamischen Maximalkrafttests gingen jeweils eine venöse Blutentnahme sowie das Ausfüllen eines Fragebogens bezüglich des subjektiven Empfindens von Muskelkater voraus.

### Studienablauf der Kontrollgruppe

Den Probanden der Kontrollgruppe wurden im gleichen Zeitintervall von 14 Tagen die beiden Muskelbiopsien entnommen. Unmittelbar davor wurde jeweils eine venöse Blutentnahme durchgeführt. Auch sie mussten insgesamt die dreiwöchige Sportabsti-nenz einhalten. Weitere Interventionen fanden nicht statt.



**Abb. 6:** Skizzierung des Studienablaufs für die Interventionsgruppen (oberer Teil) und die Kontrollgruppe (unterer Teil). T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, ... = Tag 0, Tag 1 usw.; CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast; CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode

### 2.2.1 Voruntersuchung

Zur Abklärung der Teilnahmevoraussetzungen beinhaltete die Voruntersuchung eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durch die Studienärztin. Darauf folgte eine Blutabnahme mit Analyse des kleinen Blutbildes, der CK Aktivität sowie der Marker für die Blutgerinnung, Quick und PTT (partielle Thromboplastinzeit). Überdies wurde ein 12-Kanal Ruhe EKG (Mac 5000 resting ECG system, Marquette Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) angefertigt und die anthropometrischen Daten mittels Waage und Maßband ermittelt. Anhand der anamnestischen Befragung wurden der Trainingszustand sowie das aktuelle Trainingspensum dokumentiert.

Wurden nach der Voruntersuchung alle Einschlusskriterien erfüllt (vgl. Anhang I), wurde der Proband ausführlich über den Studienablauf und die Risiken aufgeklärt, bevor schließlich die Einverständniserklärung für eine Studienteilnahme unterzeichnet wurde. Für die Teilnehmer der Kontrollgruppe endete die Voruntersuchung hiermit. Die Probanden der beiden Interventionsgruppen wurden randomisiert durch versiegelte Umschläge in einem Verhältnis von 1:1 in eine der beiden Gruppen eingeteilt. Daraufhin folgte ein der Gruppenzugehörigkeit entsprechendes Familiarisierungs-Training im Krafraum des Olympiastützpunktes Metropolregion Rhein-Neckar. Dabei wurden die Probanden mit den Trainingsgeräten vertraut gemacht und die korrekten Bewegungsausführungen eingeübt. Die Trainingsintensität wurde durch submaximale Lasten (herkömmliche Beinstreckermaschine) bzw. durch verlangsamte Winkelgeschwindigkeiten (computergesteuertes Gerät) im moderaten Bereich gehalten.

### 2.2.2 Einmaliger intensiver Trainingsreiz der Beinstreckermuskulatur

Die Form des einmaligen Krafttrainingsreizes war die einzige Komponente, worin sich der Studienablauf der CON/ECC<sup>+</sup> von dem der CON/ECC Gruppe unterschied (Tab. 2). Beide Gruppen führten einmalig ein erschöpfendes einbeiniges konzentrisch/ exzentrisches Krafttraining beider Beinstrecker durch, wobei die Probanden der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe mit erhöhter exzentrischer Last im isokinetischen computergesteuerten Trainingsgerät (IsoMed 2000, D&R Ferstl; Abb. 8) trainierten, während das CON/ECC Training in einer herkömmlichen Beinstreckermaschine (Nautilus; Abb. 7) stattfand.

Alle Probanden absolvierten zunächst zur Verletzungsprophylaxe sowie zur Aktivierung des neuromuskulären Systems ein zehnminütiges, standardisiertes

## Material und Methoden

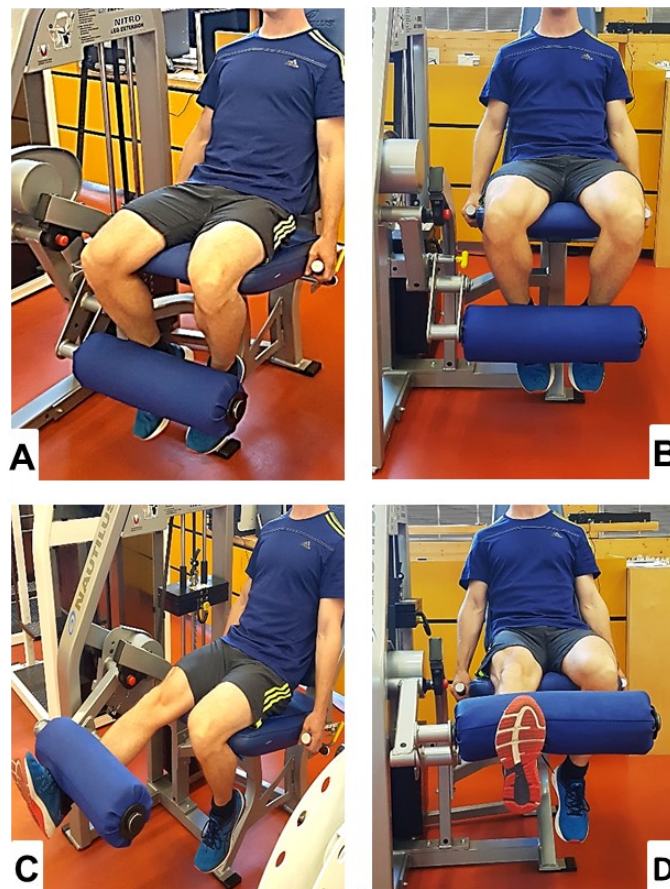
Aufwärmprogramm auf einem Radergometer (Ergoline, Bitz, Deutschland) bei 1,5 Watt pro Kilogramm Körpergewicht und circa 60-80 Umdrehungen pro Minute. Der darauffolgende erschöpfende Trainingsreiz beinhaltete für alle Probanden sechs Trainingssätze mit je acht Wiederholungen für jede Beinseite mit jeweils einer Minute Pause zwischen den Sätzen und fünf Minuten Pause bevor auf die kontralaterale Seite gewechselt wurde. Somit war der Trainingsumfang beider Gruppen äquivalent. Die Einteilung der Reihenfolge des Startbeins wurde randomisiert vorgenommen. Zur Quantifizierung des subjektiven Belastungsempfindens während des Trainings, wurde nach jedem einzelnen Satz die Borg-Skala herangezogen (Borg 1982). Diese dient der Bewertung des subjektiven Belastungsempfindens. In Anlehnung daran konnten RPE-Werte („received perception of exertion“) von 6 („überhaupt keine Anstrengung“) bis 20 („maximale Anstrengung“) zur Einordnung der subjektiv empfundenen Belastung angegeben werden. Diese Methode gilt als valides Tool zur Abschätzung des subjektiven Anstrengungsgrades (Borg 1982).

Jede Trainingseinheit wurde stets von geschultem und erfahrenem Kraftraumpersonal angeleitet und überwacht. Ebenso wurden die Einstellungen für die Sitzposition für jeden Probanden individuell vorgenommen. Die Grundposition war in beiden Trainingsgeräten vergleichbar: Alle Probanden saßen aufrecht und unterstützt durch eine Rückenlehne mit einem Winkel von circa 80° in der Hüfte und 90-100° im Kniegelenk im Trainingsgerät. In dieser Sitzposition wurden einbeinige Beinstreckbewegungen ausgeführt. Durch diese Form einer offenen kinetischen Kette („open kinetic chain“) wurde eine möglichst isolierte Beanspruchung des M. quadriceps femoris erreicht (Escamilla et al. 1998). Der Lastarm wurde dabei so eingestellt, dass seine Drehachse durch die des Kniegelenks (laterale Femurkondyle) der Probanden ging. Der ROM des Unterschenkels während der Beinstreckbewegung umfasste 90°. Um eine übermäßige Tonusentwicklung in der Wadenmuskulatur zu verhindern, wurden alle Wiederholungen mit einer Dorsalextension im oberen Sprunggelenk ausgeführt.

### *2.2.2.1 Einmaliges Krafttraining in der herkömmlichen Beinstreckermaschine*

Da für die Einstellung der Sitzposition in der herkömmlichen Beinstreckermaschine keine weiteren Fixierungen vorgesehen waren, wurden die installierten Handgriffe zur zusätzlichen Stabilisation verwendet. Die Fußrolle des zu bewegenden Lastarmes wurde in ihrer Höhe so gewählt, dass ihre Auflagefläche oberhalb des Fußspans und circa zweifingerbreit über dem Fußgelenk des Probanden Kontakt fand und

entsprechend maximal entgegen der Last in Richtung Kniestreckung bewegt werden konnte. Die Einstellungen wurden für jeden Probanden individuell vorgenommen und über den gesamten Trainingsreiz konstant beibehalten (Abb. 7).



**Abb. 7:** Start- (A und B) und Endposition (C und D) des Beinstreckertrainings in der konventionellen Beinstreckermaschine (Core Health & Fitness, Nautilus) zur Demonstration der genauen Positionierung und Fixierung in Seit- (A und C) und in Frontansicht (B und D)

Zur Ermittlung der adäquaten Trainingslast ging dem Trainingsreiz die Messung des Ein-Wiederholungs-Maximums (1RM) für jede Beinseite voraus (Levinger et al. 2009). In diesem standardisierten Vorgehen wurde nach circa fünf bis acht vorbereitenden Wiederholungen zum Aufwärmen eine zunächst submaximale Trainingslast gewählt. Mit dieser gewählten Last wurden ein bis drei Wiederholungen durchgeführt. Alle weiteren Sätze wurden mit je nur einer Wiederholung und sukzessiv steigender Last absolviert, bis die Trainingslast erreicht wurde, mit welcher maximal eine einzelne, korrekt ausgeführte Wiederholung möglich war. Dies entsprach dem 1RM. Um eine muskuläre Ermüdung zu verhindern, was mit einer Ermittlung eines schlechteren, vermeintlich maximalen Wertes einhergegangen wäre, wurde zwischen den Sätzen je 90 Sekunden Pause eingehalten (Levinger et al. 2009).

## Material und Methoden

Der eigentliche Trainingsreiz begann nach einer fünfminütigen Pause. Die Einstiegs- last wurde mit 80% des ermittelten 1RM (Ratamess et al. 2009; Rhea et al. 2003) festgelegt und über alle acht Wiederholungen eines Trainingssatzes sowohl in der kon- zentrischen als auch der exzentrischen Phase konstant gehalten. Die korrekte Bewe- gungsgeschwindigkeit sowie das Einhalten des gesamten ROM von 90° wurden durch den Krafttrainer kontrolliert. Traten im Verlauf der Trainingssätze muskuläre Ermü- dungserscheinungen auf, wurde die Trainingslast um 2,5% reduziert, sodass stets alle acht Wiederholungen eines Satzes absolviert wurden. Nach Beenden der sechs Trai- ningssätze folgten nach einer erneuten fünfminütigen Pause analog die Ermittlung des 1RM und das anschließende Training des kontralateralen Beins.

### *2.2.2.2 Einmaliges Krafttraining in der computergesteuerten Beinstreckermaschine mit exzentrischer Überlast*

Die Sitzposition im Beinstreckermodul des computergesteuerten Trainingsgeräts wurde durch verstellbare Schulterpolster, einen festziehbaren Beckengurt sowie einer Schlinge um den Oberschenkel des trainierenden Beins und die Sitzfläche stabilisiert. Die Arme wurden während des Trainings überkreuz vor der Brust gehalten. Die Man- schette des Lastarms des Gerätes wurde circa zweifingerbreit über dem Fußgelenk des freischwingenden Unterschenkels des Probanden befestigt. Durch fein abgestufte Höhen- und Neigungseinstellungen des Lastarmes konnte eine exakte Justierung der Drehachse durch das Kniegelenk erfolgen. Der ROM des Unterschenkels betrug für jeden Probanden 90°. Hierfür wurde die Neutral-Null-Methode (NNM) mit 0-10-100 ge- wählt, wobei 0° der vollen Kniestreckung entsprach. Die entsprechenden Einstellun- gen der Sitzposition wurden für jeden Probanden individuell gespeichert und über den gesamten Studienzeitraum beibehalten (Abb. 8).

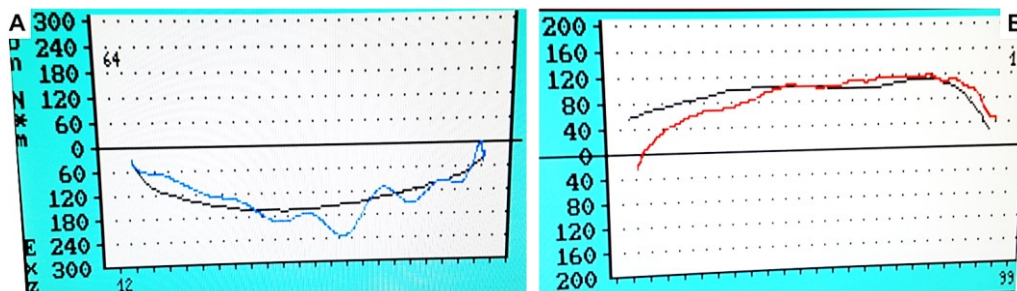




**Abb. 8:** Start- (A und B) und Endposition (C und D) der Beinstreckbewegung im isokinetischen Diagnosesystem IsoMed 2000 (D&R Ferstl) zur Demonstration der genauen Positionierung und Fixierung in Seit- (A und C) und in Frontansicht (B und D) für die dynamischen Maximalkrafttests beider Interventionsgruppen sowie das Training mit erhöhter exzentrischer Last der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe

Für die Durchführung des einmaligen Krafttrainings wurde im isokinetischen Trainingsgerät der aktiv-assistive Modus gewählt. Dabei wurden die Winkelgeschwindigkeiten in der konzentrischen Phase des Trainings konstant bei  $60^\circ/s$  und in der exzentrischen Phase bei  $180^\circ/s$  (= exzentrische Überlast) gehalten. Während des Trainings konnten demnach die Probanden die Bewegungsgeschwindigkeit des Lastarmes nicht beeinflussen, jedoch die induzierte Kraft, mit welcher sie dem Lastarm entgegenwirkten. So wurden die Probanden in der konzentrischen Phase angeleitet, mit maximal aufgewandter Kraft den Lastarm in die Kniestreckung zu führen, während sie in der exzentrischen Phase maximal entgegen der Abwärtsbewegung des Lastarmes (vermeintlich abbremsend) wirken sollten. Dabei wurden im Mittel in der exzentrischen Phase größere Kraft- und Arbeitswerte generiert als in der konzentrischen Phase. Unterstützend dienten hierbei die parallel zur Bewegung auf einem Bildschirm aufgezeichneten Kraft-Zeit-Verlaufskurven als direktes Feedback. Sie wurden über vorher generierte Musterverlaufskurven geplottet, sodass die Bewegungsausführungen von den Probanden,

insbesondere in der exzentrischen Phase, besser kontrolliert und gesteuert werden konnten (Abb. 9).



**Abb. 9:** Kraft-Zeit Verlauf der vorgegebenen Musterkurven (schwarze Kurven) und live generierte Kraft-Zeit Verlaufskurven eines Probanden während des Trainingsreizes (blaue Kurve = exzentrische Bewegung (A), rote Kurve = konzentrische Bewegung (B)) mit deutlich höheren Drehmomenten in der exzentrischen Phase (= exzentrische Überlast)

**Tab. 2:** Übersicht der Belastungsmodalitäten des einmaligen intensiven Trainingsreizes. CON/ECC+ = Gruppe mit exzentrischer Überlast, CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode; ROM = Range of Motion, NNM = Neutral-Null-Methode

Trainingsreiz	Gerät	Modus	Protokoll	Winkelgeschwindigkeit (ROM)	Belastungsform
<b>konventionell (CON/ECC)</b>	Leg-Extension (Nautilus)	---		subjektiv kontrolliert (ROM ca. 90°)	konzentrisch/ exzentrisch
<b>exzentrische Überlast (CON/ECC+)</b>	IsoMed 2000 (D&R Ferstl)	aktiv-assistiv	6x8 Wdh. 1' Pause	60°/s (Konzentrik)/ 180°/s (Exzentrik) (ROM 90°; NNM: 0-10-100)	konzentrisch/ exzentrisch(+)

### 2.2.3 Isokinetische Maximalkrafttests

Die dynamischen Maximalkrafttests fanden für die Probanden beider Interventionsgruppen im Beinstreckermodule des isokinetischen Diagnosesystems (IsoMed 2000, D&R Ferstl) statt. Die Positionierung der Probanden wurde entsprechend der Beschreibung im vorherigen Kapitel vorgenommen bzw. beibehalten, der Bewegungsumfang des Unterschenkels entsprach ebenfalls 90° (NNM: 0-10-100). Dem standardisierten Aufwärmprogramm auf dem Radergometer (vgl. Kapitel 2.2.2) folgten zunächst drei bis fünf submaximale konzentrische Beinstreckbewegungen im Isokineten. Nach einer Minute Pause starteten die Maximalkrafttests, welche bei zwei unterschiedlichen Winkelgeschwindigkeiten durchgeführt wurden: Im ersten Test wurden drei maximale konzentrische Beinstreckbewegungen bei einer konstanten Geschwindigkeit von 60°/s absolviert, im zweiten Test wurden fünf maximale Wiederholungen bei 180°/s geleistet

(Tab. 3). Die konzentrische Bewegung der ischiocruralen Muskulatur wurde vernachlässigt. Zwischen beiden Tests wurde eine Minute Pause eingehalten, ebenso bevor auf die kontralaterale Seite gewechselt wurde. Startbein war dasselbe, welches auch für die Trainingsintervention ausgelöst wurde.

**Tab. 3:** Übersicht der Belastungsmodalitäten der isokinetischen Maximalkrafttests. CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast, CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode; ROM = Range of Motion; NNM = Neutral-Null-Methode

Krafttests	Gerät	Modus	Protokoll	Winkelgeschwindigkeit (ROM)	Belastungsform
isokinetische Maximalkrafttests (CON/ECC <sup>+</sup> und CON/ECC)	IsoMed 2000 (D&R Ferstl)	konzentrisch/ konzentrisch	1x3 Wdh. 1' Pause	60°/s (ROM 90°; NNM: 0-10-100)	konzentrisch
			1x5 Wdh. 1' Pause	180°/s (ROM 90°; NNM: 0-10-100)	

#### 2.2.4 Fragebogen zum subjektiven Empfinden von Muskelkater

Nach jeder Blutabnahme füllten die Probanden der beiden Interventionsgruppen einen für die vorliegende Studie erstellten Fragebogen zum subjektiven Empfinden des Muskelkaters der unteren Extremitäten aus (vgl. Anhang II). Mithilfe des initialen Fragebogens (T1) vor der ersten Trainingsintervention wurde ausgeschlossen, dass bereits vor Interventionsbeginn Muskelkater oder Beschwerden am Bewegungsapparat vorlagen. Die Fragebögen der darauffolgenden Testtage (T2, T3, T4 und T8) ermittelten je das aktuelle subjektive Muskelkaterempfinden der Mm. quadriceps femores. Dabei waren die Antwortmöglichkeiten für die Stärke des Muskelkaterempfindens „gar nicht“, „leicht“, „mittel“, „stark“ oder „sehr stark“ möglich. Einen Freitext mit den gleichen Kategorien gab es für „Sonstige Muskulatur“. Zudem wurde abschließend nach dem Schmerzempfinden im Seitenvergleich gefragt.

#### 2.2.5 Blutentnahmen

Für die Bestimmung der Blutparameter CK Aktivität [U/l] und Myoglobin Konzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] wurden den Probanden an den jeweiligen Testtagen durch die Studienärztin circa 7,5 ml Blut aus der Ellbogenvene in ein Heparinröhrchen (Monovette-S Lithium-Heparin, 4,9 ml, Artikelnr. 04.1936, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) entnommen. Im Zentrallabor der Uniklinik Heidelberg wurden die Blutproben bei

## Material und Methoden

3.500 U/min für zehn Minuten bei 20°C zentrifugiert (Rotana 460 robotic, Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland). Die Aktivität der CK wurde aus dem Plasma mittels eines zusammengesetzten enzymatischen Tests mit Messung nach der NAC-(N-Acetylcystein) Methode bei 340 nm (EC 2.7.3.2) (Lackner und Peetz 2019) ermittelt (ADVIA Chemistry XPT Systems, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die Konzentration des Myoglobins im Plasma wurde anhand eines chemilumineszierenden Sandwich-Immunoassays analysiert (Töpfer 2019) (ADVIA Centaur XPT Immunoassay-System, Siemens Healthcare). Die Intra-assay Variationskoeffizienten lagen bei 1,2 für die CK Aktivität und zwischen 4,9 und 2,6 für die Myoglobin Konzentration (bei Werten zwischen 70-220 µg/l). Die Inter-assay Koeffizienten variierten zwischen 3,3 und 1,1 (für CK Aktivität zwischen 80-615 U/l) und zwischen 7,4 und 4,5 (für Myoglobin Konzentrationen zwischen 75-260 µg/l).

Wenn bei den Probanden in Reaktion auf den Trainingsreiz eine deutliche Erhöhung der CK Aktivität und/ oder der Myoglobin Konzentration festgestellt wurde, wurde in Rücksprache mit der verantwortlichen medizinischen Studienleitung zusätzlich der jeweilige Kreatinin-Wert (mg/dl) nachgefordert, um die Gefahren einer Rhabdomyolyse zu erkennen und ggfs. rechtzeitig zu intervenieren.

Da sich bei der Analyse der Ergebnisse eine sehr große interindividuelle Variabilität in den Anstiegen der myospezifischen Proteine im Serum darstellte (vgl. Kapitel 3.3.3), wurde im Anschluss an die ursprüngliche Gruppeneinteilung eine weitere Einteilung in Low- und High-Responder auf Grundlage des Anstieges der CK Aktivität vorgenommen. Eine große interindividuelle Variabilität der CK Aktivität infolge eines intensiven Trainingsreizes wurde in der Literatur häufig beschrieben (Clarkson et al. 2006; Clarkson et al. 1992; Doguet et al. 2016; Nosaka und Clarkson 1996b). Je nach Ausmaß des Peak-Wertes der gemessenen CK Aktivität wurden die Probanden der beiden Interventionsgruppen in Anlehnung an die Untersuchung von Isaacs und Kollegen (2019) in zwei Gruppen mit dem Cut-Off-Wert von 1000 U/l aufgeteilt. Probanden mit maximalen Werten der CK Aktivität über 1.000 U/l wurden den High-Respondern (HR), Probanden mit maximalen Werten der CK Aktivität unter 1.000 U/l den Low-Respondern (LR) zugewiesen (Isaacs et al. 2019) – unabhängig davon, nach welcher Methode sie trainiert haben. Der labordiagnostische Cut-Off-Wert für eine belastungsabhängigen Rhabdomyolyse variiert je nach Studie und Studienteilnehmer (Lauritzen et al. 2009; Sayers und Clarkson 2002), dennoch könne ab einer CK Aktivität von >1.000 U/l von ernsthaften Muskelverletzungen ausgegangen werden (Isaacs et al. 2019), sofern

keine anderen Muskelverletzungen oder Pathologien vorliegen. Vergleichende Studien, die eine Einteilung in LR und HR auf Grundlage der Myoglobin Konzentration vorgenommen haben, sind keine bekannt. Am häufigsten wird die CK Aktivität gemessen (Damas et al. 2016). Sie geht normalerweise mit einem Anstieg der Myoglobin Konzentration Hand in Hand (Clarkson et al. 2005). Dies spiegelt sich auch in der vorliegenden Studie wider (vgl. Kapitel 3.3.3) und eine identische Einteilung in LR und HR wäre demnach auch nach Peak-Werten der Myoglobin Konzentration (bei einem Cut-Off-Wert von 200 µg/l) entstanden.

### 2.2.6 Muskelbiopsien

Je eine Woche vor (T0) sowie eine Woche nach (T8) der einmaligen erschöpfenden Trainingsbelastung (bzw. für die Kontrollgruppe im Abstand von zwei Wochen) wurden perkutane Muskelbiopsien durchgeführt. Die erste Biopsie wurde, dem M. vastus lateralis des, sofern bekannt, nicht-dominanten Beins entnommen, während die zweite Biopsie am kontralateralen Bein stattfand.

Die Biopsien wurden nach der Bergström-Technik (Bergström 1975) entnommen (Abb. 10). Dazu nahm der Proband eine bequeme Position in Rückenlage ein, während das Knie des zu biopsierenden Beins durch eine Knierolle unterlegt wurde. Zur Markierung des Muskelbauchs des M. vastus lateralis kontrahierte der Proband diesen für einen kurzen Moment. Die entsprechende Hautstelle wurde mittels Einmalrasierer von Haaren befreit und anschließend desinfiziert (Cutasept Desinfektionsspray, Isopropanol, farblos, 250 ml, Bode Chemie GmbH, Hamburg, Deutschland) (Abb. 10A). Im nächsten Schritt folgte die Lokalanästhesie der Haut, des subkutanen Fettgewebes sowie der äußeren Muskelfaszie (jedoch nicht des Muskelgewebes per se) mit 3 ml eines 1% Prilocainhydrochlorids (Xylonest, 1%, AstraZeneca GmbH, Södertälje, Schweden), welches in einer Spritze (5 ml, Artikelnr. 309050, Kindbeiter, Heidelberg, Deutschland, Kanüle: 20G, 0,9 x 38 mm, Artikelnr. SG2+2038M, Terumo Deutschland GmbH, Eschborn, Deutschland) aufgezogen und anschließend injiziert (23G, 0,6 x 25 mm, Artikelnr. SG2+2325M, Terumo Deutschland GmbH) wurde. Während der Einwirkzeit des Lokalanästhetikums wurden die nicht-sterilen Arzthandschuhe (Peha-soft nitrile guard powderfree, Artikelnr. 9422022, Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland) gegen sterile OP-Handschuhe (Gammex PF Sensitive, Artikelnr. 330051070, Ansell GmbH, Brüssel, Belgien) getauscht. Tupfer (Gazetupfer, Artikelnr. FVS 38055, Fuhrmann, Much, Deutschland) wurden mit jodhaltigem Wundantiseptikum (Braunol, Artikelnr.

## Material und Methoden

3864154, Braun, Melsungen, Deutschland) angereichert und eine weitere großflächige Desinfektion der Hautstelle wurde vorgenommen. Im weiteren Verlauf wurde das Bein durch ein steriles Lochtuch (SK 50 x 60 cm Ø 6 x 8 steril, Artikelnr. 906693, Mölnlycke Health Care, Düsseldorf, Deutschland) abgedeckt, sodass lediglich die zu biopsierende Stelle unbedeckt blieb. Weiter wurde ein OP-Tuch (75 x 90 cm -SKL- Steril, Artikelnr. 277508, Hartmann Gruppe, Heidenheim, Deutschland) über Rumpf und Brustbereich des Probanden gelegt und eine Nierenschale mit allen für die Biopsie notwendigen Utensilien vorbereitet: Eine hohle Biopsienadel (Artikelnr. 23.601, Rometsch, Heilbronn, Deutschland), eine Heidelberger Verlängerung (Artikelnr. H71403, Intermedica, Erfurt, Deutschland) mit passendem Adapter (Artikelnr. 4090306, Braun, Melsungen, Deutschland), eine Spritze (20 ml, Artikelnr. 300296, Kindbeiter, Heidelberg, Deutschland) sowie weitere Tupper.

Für den eigentlichen Biopsievorgang wurde mittels Skalpell (Feather Fig. 11, Artikelnr. 200130011, pfm medical, Köln, Deutschland) ein maximal 2 cm langer Hautschnitt an der markierten Stelle vorgenommen und die Muskelfaszie inzidiert (Abb. 10B). Anschließend wurde die hohle Biopsienadel (Durchmesser 5 mm) mit passendem, beweglichen Innenzylinder in den Muskelbauch eingeführt. Eine Heidelberger Verlängerung, welche vorher mit der Spritze verbunden wurde, wurde an das obere Ende der hohlen Nadel angeschlossen (Abb. 10C). Unter Erzeugung eines Vakuums durch ein kurzes und schnelles Aufziehen der Spritze und gleichzeitigem Stanzen des scharfen Zylinders innerhalb der Biopsienadel wurden circa 50-100 mg Muskelgewebe in den unteren Hohlraum der Nadel gezogen und so aus dem M. vastus lateralis entnommen. Der Öffnung am unteren Ende der Biopsienadel konnte im Anschluss das Muskelgewebe mit einer feinen Pinzette für die Weiterverarbeitung entnommen werden (Abb. 10E). Zeitgleich wurde eine feste Kompression auf die Hautstelle zur Blutstillung ausgeübt. Daraufhin erfolgte, nach Reinigung der Hautstelle, der Wundverschluss mittels Steri Strips (3 x 75 mm, Artikelnr. R1540, 3M Deutschland, Kleinstheim, Deutschland), welche den Hautschnitt durch Zug verschlossen. Abgedeckt wurde die Wunde durch ein steriles Sichtpflaster (8 x 10 cm transparent, Artikelnr. 66004633, Smith & Nephew Orthopäedics, London, UK), welches der Proband zur Vermeidung von möglichen Infektionen für die folgenden drei Tage tragen sollte (Abb. 10D). Abschließend wurde ein fester Kompressionsverband (12 cm x 5 m Kurzzug, Artikelnr. 405512, Nobamed Paul Danz, Wetter, Deutschland) angelegt.



Das aus der Biopsienadel gewonnene Muskelgewebe (je nach Biopsieverlauf ein einzelnes größeres Stück oder mehrere kleine) wurde direkt nach der Entnahme auf kleine autoklavierte Filterpapiere gegeben (Abb. 10F). Falls das Gewebestück von sichtbarem Fettgewebe umgeben war, wurde dieses mithilfe des Skalpell entfernt. Ohne Zeitverzug wurde das Filterpapier zusammen mit dem Muskelgewebe in durch Flüssigstickstoff vorgekühltem Isopentan (2-Methylbutan >99%, Artikelnr. 3927.1, Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland) für einige Sekunden schockgefrostet und unmittelbar danach in entsprechend beschrifteten Kryoröhrchen (Artikelnr. 377267, ThermoFisher, Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) bei  $-80^{\circ}\text{C}$  bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.



**Abb. 10:** Ablauf der Biopsieentnahme nach Bergström (Bergström 1975). Markierung des Muskelbauches des M. vastus lateralis (A), Inzision der Haut und Muskelfaszie (B), Einführen der hohlen Nadel mit verbundener Heidelberger Verlängerung kurz vor dem Ausstanzen des Gewebestücks (C), Wundverschluss des Hautschnittes mittels Steri Strips und Sichtpflaster nach der Gewebeentnahme (D), Muskelgewebe in der Spitze der hohlen Biopsienadel nach Entnahme (E), Weiterverarbeitung der Muskelproben unmittelbar vor dem Vorgang des Schockfrostens (F)

### 2.3 Analyse der Morphologie des Muskels

#### *Verblindung*

Bevor die entnommenen Muskelbiopsate weiterverarbeitet wurden, wurden diese zunächst durch eine unabhängige Mitarbeiterin verblindet, um so jegliche Beeinflussung und/ oder Ergebnisverzerrung auszuschließen. Es war lediglich bekannt, welche Probennummern zu ein und demselben Probanden gehörten, nicht aber die jeweiligen Biopsiezeitpunkte. So war gewährleistet, dass die Färbungen dieser Muskelproben

## Material und Methoden

simultan im identischen Ansatz durchgeführt wurden. Erst nach den Analysen am Immunfluoreszenz (IF)-Mikroskop wurden die Verschlüsselungen wieder aufgehoben.

### *Gefrierschnitte am Kryotom*

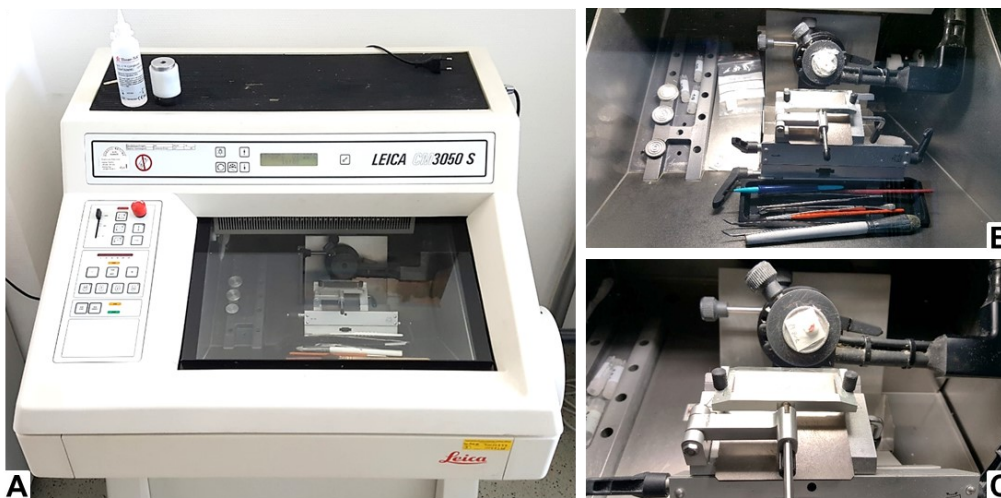
In einem Gefriermikrotom (Modell CM3050S, Leica, Buffalo Grove, IL, USA) wurden von den verschlüsselten Biopsaten Gefrierschnitte bei einer konstanten Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$  angefertigt (Abb. 11A). Zunächst wurde hierfür die Muskelprobe aufgeblickt: Jedes Muskelbiopsat wurde auf einem autoklavierten Filterpapier fixiert. Dazu wurde ein Tropfen des bei Raumtemperatur (RT) flüssigen Tissue Teks (Artikelnr. SA6255001, Science Services, München, Deutschland) auf das Papier gegeben. Die Muskelprobe wurde in der Zwischenzeit mit einer gekühlten Pinzette aus dem Kryotube entnommen und so mit der Pinzettenspitze gegriffen, dass eine Steckbewegung in die (von außen mit bloßem Auge antizipierte) Längsrichtung der Muskelfasern durchführbar war. In dieser Position wurde das Muskelstück mit Eisspray (Artikelnr. 554213, Funck, Heidelberg, Deutschland) besprüht und kurz bevor das Tissue Tek auf dem Filterpapier durch die Kälte vollständig ausgehärtet war, in dessen Mitte positioniert, sodass nach Möglichkeit die Spitze des Muskelstücks aus dem Tissue Tek herausragte. Im Anschluss musste zur Vermeidung von Tauprozessen unmittelbar erneut das Eisspray eingesetzt werden, sodass der Aushärtvorgang des Tissue Teks mit eingeschlossenem Muskelbiopsat abgeschlossen wurde. Alle entsprechend präparierten Filterpapiere wurden jeweils auf einer kleinen Objektplatte fixiert. Je nach Biopsieverlauf waren für diese Präparation pro Proband zwei bis acht Muskelgewebestücke vorhanden.

Für die Anfertigung der Gefrierschnitte wurde die Objektplatte in das dafür vorgesehene  $90^{\circ}$ -Prisma verankert, welches wiederum mit dem Objektkopf und der Handkurbel verbunden war (Abb. 11B). Durch manuelle Kurbelbewegungen wurde das  $90^{\circ}$ -Prisma in kleinen Bewegungen auf und ab geführt. Schrittweise wurde so das Prisma immer näher an den Kryotomtisch mit eingebauter Klinge herangeführt (Abb. 11C), bis bei Kontakt mit der Klinge feine Schnitte der Muskelprobe angefertigt wurden. So wurde das Muskelstück getrimmt bis ein erster Probeschnitt zwischen Schnittstrecker und Tisch glitt und mit einem Objektträger (OT) (75 x 25 x 1 mm, SuperFrost plus, Artikelnr. MZ-J1800AMNZ, ThermoFisher) aufgezogen werden konnte. Dieser Probeschnitt wurde hinsichtlich seiner Qualität unter einem Lichtmikroskop (Axiovert 25 Inverted Microscope, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) betrachtet. Dabei waren folgende Merkmale von Bedeutung: Die Muskelfasern sollten quer angeschnitten worden



und ohne Falten, Risse oder zusammengeklappte Ränder sein. Weiter sollten keine Rückstände von Blut sichtbar und die Probe sollte nicht angetaut sein. Gleichzeitig sollte die Probe ein möglichst großes Stück der gesamten Fläche des Muskelstücks repräsentieren. Konnten diese Merkmale positiv bewertet werden, wurden die Schnitte für das entsprechende Muskelstück durchgeführt. Hierfür wurden 20 Serienschnitte von je 10 µm Dicke angefertigt und jeweils die beiden aufeinanderfolgenden Schnitte auf einen OT aufgenommen, sodass pro Muskelprobe zehn OT à zwei Schnitte geschaffen wurden. Ziel war es, für jeden Proband und Biopsiezeitpunkt von einer Muskelprobe qualitativ hochwertige Gewebeschnitte mit einer Größe von mehr als 100 auswertbaren Muskelfasern zu erhalten (Mackey et al. 2009; Snijders et al. 2015). Waren die Qualitätsmerkmale im Probeschnitt (noch) nicht zu sehen, mussten verschiedene Maßnahmen wie beispielsweise ein Umblocken der Probe oder veränderte Einstellungen des Prismas ergriffen werden.

Nach Anfertigung der Gefrierschnitte wurden die OT entsprechend beschriftet bei -80°C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.



**Abb. 11:** Gefriermikrotom Modell CM3050S von Leica (A). Anordnung innerhalb des Kryotoms (-20°) und eingespanntes Muskelstück (B). Großaufnahme des im 90°-Prismas eingespannten Muskelstücks dargestellt über dem Schneidetisch mit Schnittstrecker (C)

### 2.3.1 Histologische Färbung: Standardprotokoll der Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung

Den geplanten immunhistochemischen Färbungen ging eine HE-Färbung jeder geschnittenen Muskelprobe voraus. Durch eine HE-Färbung werden Zellkerne aufgrund ihrer basophilen (sauren) Eigenschaft dunkelblau/ lila eingefärbt, während die übrigen azidophilen bzw. eosinophilen (basischen) Zellstrukturen (Cytoplasma, Mitochondrien,

## Material und Methoden

Collagen etc.) in rosa/ pink erscheinen (Lüllmann-Rauch 2012, S. 630; Wang et al. 2017) (vgl. Anhang III, Abb. 35). Die HE-Färbung wurde standardmäßig nach folgendem Protokoll erstellt: Nachdem die Gefrierschnitte 10-20 Minuten luftgetrocknet wurden, wurden sie zunächst für zwei Minuten in eine Küvette mit Hämalaulösung nach Mayer (vgl. Anhang III) gegeben. Daraufhin wurden sie für ein paar Sekunden in destilliertem und anschließend für fünf Minuten unter fließendem Wasser gewaschen. Danach wurden die OT in 0,5% wässriges Eosin (Eosin G-Lösung, Artikelnr. X883.2, Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland) (zuzüglich ein Tropfen Essigsäure (> 99% Artikelnr. 7332.1, Carl Roth) pro 100 ml Eosin) gegeben bevor sie wiederum in destilliertem Wasser gewaschen wurden. Im nächsten Schritt wurden die Proben für eine Minute in 70% Ethanol (Artikelnr. K928.4, Carl Roth) inkubiert und anschließend dreimal für ein paar Sekunden in je eine Küvette mit 99% Ethanol (Artikelnr. K928.4, Carl Roth) getaucht. Im letzten Schritt wurden die OT für je zehn Sekunden in drei aufeinanderfolgende Küvetten mit Roti-Histol (Artikelnr. 6640.4, Carl Roth) gegeben bevor sie für das finale Einbetten an der Luft trockneten. Die getrockneten Proben wurden mit Histofluid (Artikelnr. 6900002, Marienfeld Superior, Lauda-Königshofen, Deutschland) versehen, mit einem Deckglas eingedeckt und 24 Stunden später in vierfacher, zehnfacher und zwanzigfacher Vergrößerung unter einem Lichtmikroskop (XP 70, Olympus, Hamburg, Deutschland) aufgenommen und bewertet. Die HE-Färbung diente so der Erstellung einer Übersichtsdatei über Qualität und Quantität der Muskelprobe bzw. ihrer Muskelfasern.

### 2.3.2 Immunhistochemische Färbungen: Allgemeines Färbeprotokoll

Der Immunhistochemie liegt das Prinzip der Identifizierung und histologischen Lokalisierung verschiedener Strukturen mittels der Antigen-Antikörper-Reaktion zugrunde. Nach der Indirekten Methode wird der gebundene Primärantikörper mittels eines (an einen fluoreszierenden Farbstoff gekoppelten) Sekundärantikörpers nachgewiesen, der gegen das Immunglobulin des Primärantikörpers gerichtet ist (Lüllmann-Rauch 2012, S. 633).

Jeder der angewandten Färbungen (exklusive der Apoptose Färbung) lag ein allgemeines Protokoll (vgl. Anhang V) zugrunde, welches standardisiert für jede Färbung präzise durchgeführt wurde. Lediglich in der Konzentration und der Verwendung der Primärantikörper (1.AK) unterschieden sich die einzelnen Färbungen: Zunächst wurden die zu färbenden Proben aus dem -80°C Gefrierschrank circa 15-30 Minuten

luftgetrocknet bis sie RT erreicht hatten. Mithilfe eines Pap Pens (Artikelnr. MKP1, Kisker Biotech, Steinfurt, Deutschland) wurden die einzelnen Gewebestücke auf den OT umrundet, um so die Fläche für die Färbungen zu definieren und zu begrenzen. Daraufhin wurden die Muskelschnitte für zehn Minuten durch eine 4% Paraformaldehyd Lösung (PFA, Roti-Histofix 4%, Artikelnr. P087, Carl Roth) unter dem Abzug fixiert und danach 3 x 5 Minuten in 1 x PBS (phosphate-buffered saline, vgl. Anhang IV, Tab. 34) gewaschen. Im Anschluss wurden die Proben in einer Feuchtekammer für zehn Minuten mit einer 1 x PBS Lösung mit 0,5% Triton (Triton X-100, Artikelnr. 108643, Merck Millipore, Billerica, MA, USA)/ 1% BSA (bovine serum albumin, Albumin Bovine Fraction V, Artikelnr. 11922, Serva Electrophoresis, Heidelberg, Deutschland) geblockt. In der Zwischenzeit wurden die für jede Färbung individuell zusammengestellten 1.AK in einer 1 x PBS Lösung mit 0,2% Triton X-100/ 1% BSA angesetzt. Nach dem zehnmütigen Blockvorgang wurde die Blockinglösung mit einer Absaugpumpe von der Probe gesaugt und die 1.AK-Lösung über Nacht bei RT inkubiert. Am nächsten Tag wurde die Färbung fortgesetzt. Die 1.AK-Lösung wurde durch 2 x 5 Minuten in 1 x PBS vom Gewebe gewaschen, während zwischenzeitlich die Sekundärantikörper (2.AK)-Lösung mit den fluoreszierenden Farbstoffen in mit 0,2% Triton-X-100/ 1% BSA versetztem 1 x PBS angesetzt und anschließend auf die Muskelproben gegeben wurde. Die 2.AK-Lösung beinhaltet standardmäßig einen goat anti-rabbit Alexa Fluor 568 (1:1000, A-11036, ThermoFisher) sowie einen goat anti-mouse Alexa Fluor 488 (1:1000, A-11029, ThermoFisher) AK. Nach zwei Stunden Inkubationszeit in einer lichtgeschützten Feuchtekammer bei RT, wurde die 2.AK-Lösung erneut durch 2 x 5 Minuten in 1 x PBS gewaschen. Im finalen Schritt – weiterhin in Abwesenheit von Lichteinstrahlung – wurden die Proben getrocknet bevor auf das Gewebe je ein Tropfen Fluoroshield Mounting Medium With Dapi (4,6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) (ab104139, Abcam, Cambridge, UK) gegeben wurde. Nach fünf Minuten wurden die OT durch ein Deckglas unter Vermeidung von Luftblasenbildung abgedeckt und am Rand versiegelt. Anschließend wurden die Proben bei 4°C und lichtgeschützt für 24 Stunden aufbewahrt bevor die Analyse am IF-Mikroskop (Axio Observer Z1 HXP 120, Zeiss) folgte.

### *2.3.2.1 Fasertypverteilung und Satellitenzellpool*

Für die Ermittlung der Fasertypverteilung und des SZ Pools (bona fide ruhende SZ) wurde die Vierfach Färbung durchgeführt. Als 1.AK gegen die schnellen Myosinketten

## Material und Methoden

in den Muskelfasern wurde Anti-Fast Myosin Skeletal Heavy Chain (rabbit, 1:1000, ab91506, Abcam), gegen die Membran wurde ein AK gegen Laminin (rabbit, 1:1000, ab11575, Abcam) und gegen die SZ wurde ein AK gegen Pax7 (mouse, 1:500, MAB1675, R&D-Systems, Minneapolis, MN, US) verwendet. Die Färbung wurde wie unter Kapitel 2.3.2 beschrieben beendet. Der 2.AK goat anti-rabbit Alexa Fluor 568 richtete sich gegen MHC-II und Laminin, goat anti-mouse Alexa Fluor 488 gegen Pax7 (Tab. 4 & Abb. 12A).

### 2.3.2.2 *Aktivierete Satellitenzellen*

Anhand der MyoD Färbung wurde der Anteil der aktivierten SZ an der Gesamtzahl des SZ Pools identifiziert. Dabei wurde als 1.AK gegen die aktivierten/ proliferierenden Zellen ein AK gegen MyoD (rabbit, 1:500, ab133627, Abcam) verwendet, als 1.AK gegen die SZ erneut ein AK gegen Pax7 (mouse, 1:500, MAB1675, R&D-Systems). Die Färbung wurde wie unter Kapitel 2.3.2 beschrieben fortgesetzt. Der 2.AK goat anti-rabbit Alexa Fluor 568 richtete sich gegen MyoD, goat anti-mouse Alexa Fluor 488 gegen Pax7 (Tab. 4 & Abb. 12B).

### 2.3.2.3 *Ausdifferenzierende Satellitenzellen*

Für die Darstellung der ausdifferenzierenden SZ wurden Myogenin Färbungen erstellt. Als 1.AK gegen die ausdifferenzierenden Zellen wurde ein AK gegen den Marker F5D (mouse, 1:100, clone F5D, Developmental Studies Hybridoma Bank (DSHB), The University of Iowa, Iowa City, IA, US) sowie ein AK gegen Laminin (rabbit, 1:1000, ab11575, Abcam) eingesetzt. Die Färbung wurde wie unter Kapitel 2.3.2 beschrieben vollendet. Der 2.AK goat anti-rabbit Alexa Fluor 568 richtete sich gegen Laminin, goat anti-mouse Alexa Fluor 488 gegen Myogenin (Tab. 4 & Abb. 12C).

### 2.3.2.4 *Neonatale Muskelfasern*

Die Neonatal Färbung wurde angewandt, um die neugebildeten oder regenerierenden Muskelfasern zu identifizieren. Als 1.AK wurde ein AK gegen neonatales Myosin MHC<sub>neo</sub> (mouse, 1:20, NCL-MHC<sub>n</sub>, Leica, Buffalo Grove, IL, US), gegen Anti-Fast Myosin Skeletal Heavy Chain (rabbit, 1:1000, ab91506, Abcam) und gegen Laminin (rabbit, 1:1000, ab11575, Abcam) verwendet. Die Färbung wurde wie unter Kapitel 2.3.2 beschrieben beendet. Der 2.AK goat anti-rabbit Alexa Fluor 568 richtete sich gegen

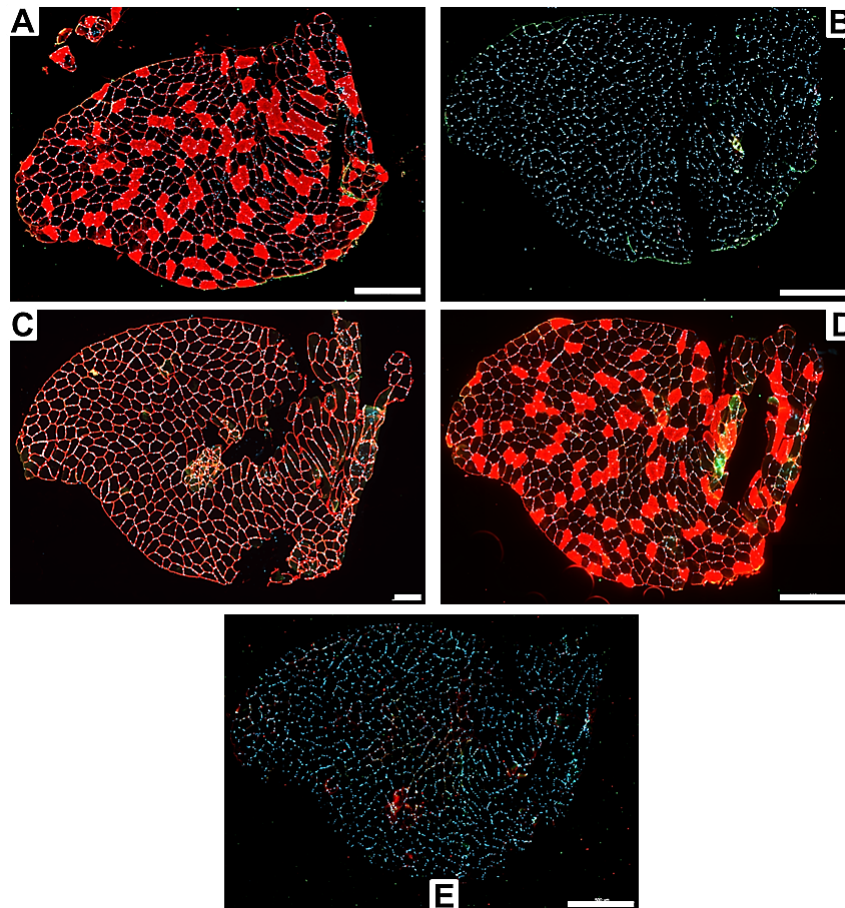
MHC-II und Laminin, goat anti-mouse Alexa Fluor 488 gegen MHC<sub>neo</sub> (Tab. 4 & Abb. 12D).

### 2.3.2.5 Apoptotische Satellitenzellen

Die Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) dUTP Nick-End Labeling (TUNEL) Färbung, zur Darstellung der apoptotischen SZ, folgte einem standardisiertem Färbeprotokoll (vgl. Anhang VI): Zunächst wurden die geschnittenen Proben aus dem -80°C Gefrierschrank für 15-30 Minuten luftgetrocknet, bis die Proben RT erreicht hatten bevor anschließend die Gewebestücke mittels Pap Pen umrundet wurden. Daraufhin wurden die Proben mit einer 4% PFA/ PBS Lösung für zehn Minuten unter dem Abzug fixiert und im Anschluss 3 x 5 Minuten in 1 x PBS gewaschen. Im nächsten Schritt wurde für zehn Minuten ohne Lichteinfluss mit einer 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Artikelnr. 107209, Merck) in MetOH Lösung in einer Feuchtekammer geblockt bevor die Proben erneut 2 x 5 Minuten in 1 x PBS gewaschen wurden. Direkt auf den zweiten Waschdurchgang folgte eine zweiminütige Inkubation in einer gekühlten Permeabilisierungslösung (1 x PBS mit 0,1% Sodiumcitrat, (tri-Natriumcitrat-Dihydrat, Artikelnr. 106448, Merck) und 0,1% Triton). Anschließend wurde erneut 3 x 5 Minuten gewaschen. Ein vorher ausgewähltes Probeslide wurde hierbei statt des zweiten Waschschriffs mit DNaseI (Deoxyribonuklease I, Artikelnr. 18535, Serva) versehen und fungiert so später als Positivkontrolle. Gemäß den Vorgaben des In Situ Cell Death Detection TUNEL-Kits (Artikelnr. 11684817910, Roche, Basel, Schweiz) wurde zwischenzeitlich die Labelsolution mit einer Enzymlösung versetzt, nach dem Waschen auf die Proben gegeben und für 60 Minuten bei 37°C und ohne Lichteinfluss inkubiert. Das Probeslide für die Negativkontrolle erhielt nur die Labelsolution ohne Zugabe des Enzyms. Im Anschluss daran wurde zunächst wieder 3 x 5 Minuten in 1 x PBS gewaschen bevor das allgemeine Färbeprotokoll für die Immunhistochemie ab dem zehnmütigen Blockingvorgang (mit 1% BSA, 0,5% Triton in 1 x PBS) (vgl. Anhang V) folgte. Der 1.AK gegen Pax7 (mouse, 1:500, MAB1675, R&D-Systems) wurde in einer 1 x PBS Lösung mit 1% BSA und 0,2% Triton angesetzt. Die 2.AK-Lösung am darauffolgenden Tag wurde mit einem goat anti-mouse Alexa Fluor 568 AK (Pax7, mouse, 1:1000, A-11031, ThermoFisher) in einer 1% BSA, 0,2% Triton 1x PBS Lösung angesetzt. Das Eindecken mit Fluoroshield Mounting Medium with Dapi (ab104139, Abcam) erfolgte analog zum allgemeinen Färbeprotokoll für Immunhistochemie (Tab. 4 & Abb. 12E).

Tab. 4: Übersicht der Färbemodalitäten der Immunhistochemie

Färbung	Erstantikörper (1.AK) (#Artikelnr. + Hersteller)	Wirt	Verdünnung 1.AK	Zweitantikörper (2.AK) (#Artikelnr. + Hersteller)	Verdünnung 2.AK	Farbe	Darstellung von
Vierfach Färbung	Anti-Fast Myosin Skeletal Heavy Chain (#ab91506, Abcam)	rabbit	1:1000	goat anti-rabbit Alexa Fluor 568 (#A-11036, ThermoFisher)	1:1000	rot	Typ-II Muskelfasern
	Anti-Laminin (#ab11575, Abcam)	rabbit	1:1000				Zellmembran
	Anti-Pax7 (#MAB1675, R&D-Systems)	mouse	1:500	goat anti-mouse Alexa Fluor 488 (#A-11029, ThermoFisher)	1:1000	grün	Satellitenzellen
MyoD Färbung	Anti-MyoD (#ab133627, Abcam)	rabbit	1:500	goat anti-rabbit Alexa Fluor 568 (#A-11036, ThermoFisher)	1:1000	rot	Aktivierte Satellitenzellen
	Anti-Pax7 (#MAB1675, R&D-Systems)	mouse	1:500	goat anti-mouse Alexa Fluor 488 (#A-11029, ThermoFisher)	1:1000	grün	Satellitenzellen
Myogenin Färbung	Anti-Laminin (#ab11575, Abcam)	rabbit	1:1000	goat anti-rabbit Alexa Fluor 568 (#A-11036, ThermoFisher)	1:1000	rot	Zellmembran
	Anti-Myogenin (#clone F5D, DSHB)	mouse	1:100	goat anti-mouse Alexa Fluor 488 (#A-11029, ThermoFisher)	1:1000	grün	Ausdifferenzierende Satellitenzellen
Neonatal Färbung	Anti-Fast Myosin Skeletal Heavy Chain (#ab91506, Abcam)	rabbit	1:1000	goat anti-rabbit Alexa Fluor 568 (#A-11036, ThermoFisher)	1:1000	rot	Typ-II Muskelfasern
	Anti-Laminin (#ab11575, Abcam)	rabbit	1:1000				Zellmembran
	Anti-neonatal Myosin Skeletal Heavy Chain (#NCL-MHCn, Leica)	mouse	1:20	goat anti-mouse Alexa Fluor 488 (#A-11029, ThermoFisher)	1:1000	grün	Neonatale Muskelfasern
TUNEL Färbung	In Situ Cell Death Detection Kit TUNEL Kit (1. + 2.AK) (#11684817910, Roche)					grün	Apoptotische Satellitenzellen
	Anti-Pax7 (#MAB1675, R&D-Systems)	mouse	1:500	goat anti-mouse Alexa Fluor 568 (#A-11031, ThermoFisher)	1:1000	rot	Satellitenzellen



**Abb. 12:** Serienschritt einer Muskelprobe über alle Färbungen hinweg (jeweils Overlay). Vierfach Färbung (**A**), MyoD Färbung (**B**), Myogenin Färbung (**C**), Neonatal Färbung (**D**) und TUNEL Färbung (**E**); Maßstabsbalken = 500  $\mu\text{m}$  (bei C 200  $\mu\text{m}$ )

## 2.4 Datenauswertung

### 2.4.1 Einmaliger intensiver Trainingsreiz

Die Lasten [kg] des herkömmlichen Beinstreckertrainings wurden pro Trainingssatz als Maximalwert dokumentiert und für die weitere Analyse relativ zum Körpergewicht des Probanden angegeben.

Aus dem einmaligen Trainingsreiz des computergesteuerten Trainingsgeräts wurde das maximale Drehmoment [Nm] sowie die Summe der verrichteten Arbeit [ $\Sigma$  J] der isokinetischen Phase aller acht Wiederholungen eines jeden Satzes ausgegeben. Diese Parameter wurden sowohl für die konzentrische als auch für die exzentrische Beinstreckbewegung relativ zum Körpergewicht der Probanden berechnet [Nm/kg und J/kg]. Mithilfe der Software ISA (nicht-kommerzielle Software, CSI, Bad Schönborn,

## Material und Methoden

Deutschland) wurden die Daten, durch eine Zwischenwertinterpolation geglättet, exportiert.

### 2.4.2 Isokinetische Maximalkrafttests

Aus jedem isokinetischen Krafttest wurden das maximale Drehmoment [Nm] der konzentrischen Knieextensionsbewegung der drei bzw. fünf Wiederholungen exportiert – unabhängig davon, bei welcher Wiederholung oder bei welchem Winkelgrad dieser Wert erreicht wurde. Für die weitere Analyse wurde dieser Parameter relativ zum Körpergewicht der Probanden [Nm/kg] angegeben. Der Datenexport erfolgte erneut durch die ISA Software (CSI, nicht-kommerziell).

### 2.4.3 Fragebogen zum subjektiven Muskelkaterempfinden

Alle Antworten der Fragebögen wurden tabellarisch erfasst. Dabei wurden die Antwortmöglichkeiten für die statistische Analyse in die ordinalen Daten 1 („gar nicht“), 2 („leicht“), 3 („mittel“), 4 („stark“) und 5 („sehr stark“) umcodiert. Analog wurden numerische Zahlenwerte den Antwortmöglichkeiten zum Seitenvergleich zugewiesen.

### 2.4.4 Immunhistochemie

#### 2.4.4.1 *Aufnahmen der Muskelproben am Immunfluoreszenzmikroskop*

Alle Muskelschnitte, die immunhistochemisch gefärbt wurden, wurden in einem IF-Mikroskop (Axio Observer Z1 HXP 120, Zeiss) analysiert. Zeitnah, jedoch frühestens 24 Stunden nach Beenden der immunhistochemischen Färbung, wurde jeder Gewebeschnitt in zwanzigfacher Vergrößerung aufgenommen. Dazu wurde live während der Mikroskopie in der dazugehörigen Software ZEN pro (Axio Vision, blue edition, Zeiss) eine Gitterstruktur, welche in einzelne quadratische Einheiten („Tiles“) eingeteilt wurde, über die gesamte Größe der gefärbten Muskelprobe gelegt. Nachdem jedes einzelne Tile im Fokus scharf gestellt und die Einstellungen gespeichert wurden, wurde die Aufnahme gestartet. Abschnitt für Abschnitt wurde die gesamte Muskelprobe in drei Farbkanälen abfotografiert und mittels Stitching-Funktion zu einem großen Abbild der Probe zusammengesetzt und an den Übergängen korrigiert. Dabei wurden innerhalb einer Färbemethode stets die gleichen Belichtungszeiten für die einzelnen Farbkanäle bei gleichbleibender Lichtempfindlichkeit (Binning 1x1) gewählt. Mit dem IF-Mikroskop können drei verschiedene Farbkanäle dargestellt werden: Der Reflektor „HE (high



efficiency) DsRed“ wird in roter Farbe dargestellt und hat eine Anregungswellenlänge von 592 nm und eine Emissionswellenlänge von 614 nm. Der Reflektor „HE Green Fluorescent Prot(ein)“ leuchtet in grüner Farbe und hat eine Anregungswellenlänge von 493 nm und eine Emissionswellenlänge von 517 nm. Der Reflektor für „DAPI“ ist in Blau zu sehen und hat eine Anregungswellenlänge von 353 nm und eine Emissionswellenlänge von 465 nm.

Für die Auswertung der fotografierten Muskelproben wurde, um eine möglichst hohe Validität und Reliabilität zu sichern, stets das gesamte Muskelstück analysiert (Kadi et al. 2005; Mackey et al. 2009; Snijders et al. 2019; Snijders et al. 2015). Zur Abgrenzung von Artefakten von tatsächlichen Färbeereignissen wurde für jede einzelne Probe jeder Farbkanal in seiner Intensität (Gamma-Wert) neu reguliert. Gab es innerhalb einer Muskelprobe partiell qualitativ schlechtere Regionen oder Längsfasern, wurden diese Abschnitte aus der Wertung genommen und lediglich der restliche Teil von guter Qualität ausgewertet. So enthielt das kleinste ausgewertete Gewebestück 129 qualitativ hochwertige Fasern, das größte wies über 1400 Muskelfasern auf. Im Mittel wurden zum ersten Biopsiezeitpunkt  $579 \pm 266$  Muskelfasern pro Gewebeschnitt und zum zweiten Zeitpunkt  $454 \pm 208$  Muskelfasern pro Muskelprobe ausgewertet.

#### 2.4.4.2 Vierfach Färbung

Anhand der Vierfach Färbung wurde die Anzahl der Typ-I (MHC-II<sup>-</sup>/ Laminin<sup>+</sup>) und der Typ-II Muskelfasern (MHC-II<sup>+</sup>/ Laminin<sup>+</sup>) sowie die daraus resultierende Gesamtzahl an Muskelfasern ermittelt. Durch die Fluorochrome in der 2.AK-Lösung erschienen die Muskelmembran sowie die Typ-II Muskelfasern in Rot, während die Typ-I Muskelfasern ungefärbt blieben und nur durch die Membranbegrenzung sichtbar wurden. Die Anzahl der Typ-I bzw. Typ-II Muskelfasern wurde anteilig an der Gesamtmuskelfaseranzahl berechnet angegeben.

Weiter wurde die Anzahl der SZ durch die Zellkerne, welche zusätzlich Pax7-positiv waren, detektiert (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>). Die Zellkerne erhielten durch die DAPI Färbung ihre charakteristische Blaufärbung, Pax7-positive Zellkerne leuchteten zudem zusätzlich in Grün. Schlussendlich konnten die detektierten SZ den beiden Muskelfasertypen zugeordnet werden. Die Gesamtzahl der SZ wurde auf die Gesamtzahl an Muskelfasern relativiert (=  $SZ_{\text{gesamt}}$ ) und die Anzahl der SZ pro Typ-I bzw. pro Typ-II Muskelfasern anteilig der Anzahl der Typ-I (=  $SZ_{\text{Typ-I}}$ ) bzw. Typ-II Muskelfasern (=  $SZ_{\text{Typ-II}}$ ).

## Material und Methoden

Für die Quantifizierung der Muskelfasern und ihre Differenzierung in Typ-I und Typ-II Fasern wurde eine standardisierte Methode gewählt, um die Auswertung möglichst valide und reliabel zu halten. In jeder einzelnen Muskelfaser wurde die Farbintensität bestimmt und ein individueller Schwellenwert zur Abgrenzung und Unterscheidung zwischen Typ-I und Typ-II Muskelfaser ermittelt. Die genaue Vorgehensweise wird im Anhang VIII (vgl. Abb. 36) beschrieben.

Die Quantifizierung der SZ erfolgte durch abwechselndes Schalten zwischen dem „DAPI“ Kanal sowie dem „HE Green Fluorescent Prot“ Kanal. Jeder Zellkern, der zusätzlich durch seine Pax7-positive Eigenschaft eine Grünfärbung aufwies, wurde mit einem Marker als SZ markiert. Dabei wurde er nur dann als eine SZ gewertet, wenn Größe und Form in beiden Farbkanälen deckungsgleich waren. In einem zweiten Schritt konnten diese identifizierten SZ durch Hinzuschalten der Laminin und MHC-II Färbung einem der beiden Fasertypen zugeordnet werden. Satellitenzellen, die sich außerhalb der Basallamina oder in einem anfangs wegen schlechter Qualität ausgeschlossenen Areal befanden, wurden nicht gewertet.

Die Belichtungszeiten der einzelnen Kanäle wurden in der Vierfach Färbung für „HE DsRed“ mit 2000 ms, für „DAPI“ mit 70 ms und für „HE Green Fluorescent Prot“ mit 2500 ms gewählt.

### 2.4.4.3 *MyoD Färbung*

In der MyoD Färbung wurde erneut die Anzahl der SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>), welche sich in einer simultanen Blau- und Grünfärbung darstellten, detektiert. Ihre Quantifizierung erfolgte analog zu der aus der Vierfach Färbung. Überdies wurden die SZ, welche zusätzlich MyoD exprimierten, als aktivierte SZ identifiziert (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ MyoD<sup>+</sup>). Die MyoD-positive Eigenschaft einer SZ wurde anhand einer additionalen Rotfärbung der Zellen sichtbar. Dabei wurde nur dann eine aktivierte SZ gewertet und entsprechend markiert, wenn Größe und Form der Kerne in allen drei Farbkanälen übereinstimmten. Die Anzahl der aktivierten SZ wurde relativ zur ermittelten Gesamtzahl der SZ berechnet (= SZ<sub>akt</sub>). Aufgrund der Analysegegebenheiten konnten in der MyoD Färbung die Muskelfasern nicht gefärbt werden, sodass eine Unterscheidung in aktivierte SZ pro Typ-I oder pro Typ-II nicht berücksichtigt werden konnte. Um sicherzugehen, dass es sich bei den identifizierten (aktivierten) SZ jedoch um Zellen auf dem Gewebe und nicht um Artefakte außerhalb handelte, wurde nach der Quantifizierung der Kanal „HE Green Fluorescent Prot“ entsprechend hochreguliert, dass die Hintergrundfärbung zu

sehen war. Darin spiegelten sich schwach die einzelnen Muskelfasern wider und das Gewebe konnte definiert werden.

Die Belichtungszeiten der einzelnen Kanäle wurden in der MyoD Färbung für „HE DsRed“ mit 3000 ms, für „DAPI“ mit 70 ms und für „HE Green Fluorescent Prot“ mit 3000 ms gewählt.

#### *2.4.4.4 Myogenin Färbung*

Durch die Myogenin Färbung wurden die ausdifferenzierenden SZ als Myogenin-positive Zellen (DAPI/ Myogenin<sup>+</sup>) detektiert. In dieser Färbung stellten sie sich anhand einer simultanen Blau- Und Grünfärbung dar und wurden nur, wenn sich Größe und Form der Kerne in beiden Farbkanälen deckungsgleich überlagerten, als eine solche markiert. Zur Identifikation der Muskelfasern (fasertypunabhängig) wurde die Zellmembran (Laminin<sup>+</sup>) in Rot angefärbt und jedes Zellinnere zur Quantifizierung mit einem Marker versehen. So wurde die Gesamtzahl der Muskelfasern analysiert und der Anteil der ausdifferenzierenden SZ an der Gesamtzahl an Muskelfasern (= SZ<sub>diff</sub>) berechnet.

Die Belichtungszeiten der einzelnen Kanäle wurden in der Myogenin Färbung für „HE DsRed“ mit 2000 ms, für „DAPI“ mit 70 ms und für „HE Green Fluorescent Prot“ mit 1500 ms gewählt.

Da die ausdifferenzierenden SZ Gegenstand der Hauptfragestellung dieser Studie darstellen und sich zudem ihre Identifizierung als äußerst komplex herausstellte, wurde diese Färbung von zwei verschiedenen Auswertern unabhängig voneinander doppelt analysiert.

#### *2.4.4.5 Zusätzliche Remodeling-Parameter*

Die Myogenin Färbung wurde neben der Auswertung des Hauptparameters zur Auswertung weiterer Remodeling-Parameter herangezogen. Zum einen wurden zentral gelegene Zellkerne identifiziert, die sich deutlich im Inneren und nicht dicht unter der Membran einer Muskelzelle befanden. Ihre Anzahl wurde auf die Gesamtzahl der ermittelten Muskelfasern relativiert. Zum anderen wurden kleine Extrafasern identifiziert. Dazu zählten entweder deutlich kleinere, von einer Membran umgebene Zwischenfasern, oder solche, die als geteilte Fasern mit Bildung einer feinen Membran durch ihr Inneres zu sehen waren und mögliche Hinweise für ein „fiber splitting“ (Murach et al.

2019) geben könnten (beides nur, wenn eigene Zellkerne vorhanden). Auch diese wurden entsprechend markiert und anteilig zur Gesamtzahl an Muskelfasern berechnet.

### 2.4.4.6 Neonatal Färbung

Anhand der Neonatal Färbung wurden die ungefärbten Typ-I (MHC-II<sup>-</sup>/ Laminin<sup>+</sup>) und die rot leuchtenden Typ-II Muskelfasern (MHC-II<sup>+</sup>/ Laminin<sup>+</sup>) sowie die daraus resultierende Gesamtzahl an Muskelfasern identifiziert. Da es sich um Serienschnitte handelte (vgl. Kapitel 2.3), wurde die analysierte Fasertypverteilung aus der Vierfach Färbung übernommen. Darüber hinaus wurden durch die Neonatal Färbung die neonatalen Muskelfasern identifiziert. Muskelfasern, die zusätzlich zu MHC-II bzw. zum ungefärbten Inneren einer Zellmembran (Typ-I Faser) neonatales Myosin exprimierten, wurden als entsprechende neonatale Typ-II bzw. neonatale Typ-I Faser detektiert. Das neonatale Myosin zeigte sich anhand einer deutlichen Grünfärbung der gesamten Muskelfaser, welches durch die Membran begrenzt wurde. Die Gesamtzahl der neonatalen Muskelfasern wurde auf die Gesamtzahl an Muskelfasern relativiert (= MHC<sub>neo</sub> gesamt) und die Anzahl der neonatalen Typ-I (= MHC<sub>neo</sub> Typ-I) bzw. neonatalen Typ-II (= MHC<sub>neo</sub> Typ-II) Muskelfasern anteilig der Anzahl der Typ-I bzw. Typ-II Muskelfasern. Die Belichtungszeiten der einzelnen Kanäle wurden in der Neonatal Färbung für „HE DsRed“ mit 2000 ms, für „DAPI“ mit 70 ms und für „HE Green Fluorescent Prot“ mit 2000 ms gewählt.

### 2.4.4.7 TUNEL Färbung

Anhand der TUNEL Färbung wurde erneut die Anzahl der SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>) detektiert. In dieser Färbung stellten sich diese anhand einer simultanen Blau- und Rotfärbung dar und wurden analog zur Vorgehensweise aus der Vierfach Färbung quantifiziert. Überdies wurde die Anzahl der apoptotischen SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ TUNEL<sup>+</sup>) ermittelt, indem die SZ, die zusätzlich noch eine in Form und Größe identische Grünfärbung aufwiesen, entsprechend markiert wurden. Ihre Anzahl wurde relativ zur Gesamtzahl der ermittelten SZ berechnet.

Wie bereits in der MyoD Färbung konnten aufgrund der Analysegegebenheiten keine Muskelfasern gefärbt und somit auch keine Zuweisung (apoptotischer) SZ zu einem bestimmten Fasertyp erfolgen. Um sicherzugehen, dass die identifizierten Zellen Teil des Gewebestückes sind und keine außenliegenden Artefakte, wurde nach der Quantifizierung der Kanal „HE DsRed“ entsprechend hochreguliert, dass eine

Hintergrundfärbung, in welcher sich die Konturen der Muskelfasern leicht abzeichnen, zu sehen war.

Um die Validität einer jeden TUNEL Färbung beurteilen zu können, liefen in jedem Ansatz Probeslides als Positiv- und Negativkontrolle mit.

Die Belichtungszeiten der einzelnen Kanäle wurden in der TUNEL Färbung für „HE DsRed“ mit 3000 ms, für „DAPI“ mit 70 ms und für „HE Green Fluorescent Prot“ mit 2000 ms gewählt.

## **2.5 Biometrisches Konzept und statistische Analyse**

Da zum Zeitpunkt der Planung der aktuellen Studie keine ausreichend belastbaren Daten aus Vorstudien vorlagen, um eine fundierte Fallzahlplanung für ein Design mit festem Stichprobenumfang durchzuführen, wurde auf ein Design mit geplanter adaptiver Interimsanalyse (Bauer und Köhne 1994) zurückgegriffen. Zwar gab es zum Zeitpunkt der Studienplanung eine Studie mit vergleichbarer Fragestellung (Cramer et al. 2007), diese umfasste jedoch lediglich acht Probanden im Cross-Over-Design, sodass eine Ableitung für die Fallzahlplanung aus dieser Studie zu unsicher war. So wurde bis zur geplanten Interimsanalyse eine Fallzahl von 40 Probanden festgelegt. Diese Fallzahl ergab sich zum einen daraus, dass sie als praktikabel für die Studiendurchführung erachtet wurde und zum anderen, dass sie entweder bei ausreichend großen Effekten bereits bei der Zwischenauswertung einen vorzeitigen Studienabbruch mit Nachweis eines Unterschieds erlauben oder aber im Falle einer Fortführung der Studie nach der Interimsanalyse eine hinreichend präzise Schätzung der für die Fallzahl-Rekalkulation notwendigen Interventionseffekte und Streuungen ermöglichen würde.

### **2.5.1 Adaptive Interimsanalyse**

Nach Vorliegen der Ergebnisse für den Hauptparameter „Änderung des Anteils der Myogenin-positiven Zellen an der Anzahl an Muskelfasern zwischen T0 und T8 als Marker für ausdifferenzierende Satellitenzellen“ für alle 40 Probanden wurde gemäß dem vorliegenden Studienprotokoll eine adaptive Interimsanalyse durchgeführt (Bauer und Köhne 1994). Die Null-Hypothese lautete demnach, dass es keinen Unterschied bezüglich des oben definierten Hauptparameters zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe und der Kontrollgruppe gibt. Als Signifikanzniveaus und Entscheidungsregeln für die Interimsanalyse und die Endauswertung wurde ein globales einseitiges Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,025$  sowie eine kritische Grenze für den einseitigen *P*-Wert für die

## Material und Methoden

Beibehaltung der Null-Hypothese innerhalb der Zwischenauswertung von  $\alpha_0 = 0,3$  festgelegt. Das einseitige lokale Signifikanzniveau zur Ablehnung der Null-Hypothese innerhalb der Interimsanalyse wurde auf  $\alpha_1 = 0,0131$  gesetzt. Die kritische Grenze für das Produkt der einseitigen  $P$ -Werte aus den beiden Stufen der Studie zur Ablehnung einer Null-Hypothese in der Endauswertung betrug  $c_\alpha = 0,0038$ . Demnach könnte die Null-Hypothese zur Interimsanalyse abgelehnt werden, wenn für den einseitigen  $P$ -Wert  $P_1$  zum Vergleich des Hauptparameters „Änderung des Anteils der Myogenin-positiven Zellen an der Anzahl an Muskelfasern von T0 zu T8 zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der Kontrollgruppe“ gilt:  $P_1 < 0,0131$ . Gilt  $P_1 \in ]0,0131, 0,3[$ , könnte die Studie in einem zweiten Teil mit neuer Probandenrekrutierung fortgesetzt werden. Die Zwischenergebnisse könnten in diesem Fall für die Rekalkulation des notwendigen Stichprobenumfangs verwendet werden. Wenn  $P_1 > 0,3$  wäre, würde die Studie mit Beibehaltung der Null-Hypothese abgebrochen werden. Nur durch Berücksichtigung dieser Entscheidungsregeln und Durchführung der multiplen Testprozedur würde die Einhaltung eines globalen einseitigen Signifikanzniveaus von  $\alpha = 0,025$  sichergestellt werden (Kieser et al. 1999).

Die adaptive Interimsanalyse für den Vergleich des Hauptparameters zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der Kontrollgruppe ergab einen einseitigen  $P$ -Wert von  $P_1 = 0,1449$ . Somit würde das adaptive Design empfehlen, noch weitere Probanden zu rekrutieren. Aufgrund von Machbarkeitsgründen (vgl. Kapitel 4.8.1) musste die Rekrutierung für die aktuelle Studie jedoch an dieser Stelle gestoppt werden und die Interimsanalyse wurde zur finalen Analyse. Diese Restriktionen in der Methodik der aktuellen Studie wurden im Folgenden in der Ergebnisinterpretation und im Speziellen für die Efficacy-Aussagen über den Gruppenvergleich berücksichtigt.

### 2.5.2 Konfirmatorische Auswertung

In Anlehnung an das Studienprotokoll wurde gemäß der Interimsanalyse für die Überprüfung der Hauptfragestellung, dem „Vergleich der Änderung des Anteils der Myogenin-positiven Zellen an der Anzahl an Muskelfasern von T0 zu T8 zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der Kontrollgruppe“, eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der abhängigen Variablen „Anteil an Myogenin-positiven Zellen an der Gesamtzahl an Muskelfasern zu T8“ bzw. „Änderung des Anteils an Myogenin-positiven Zellen an der Gesamtzahl an Muskelfasern zwischen T0 und T8“, der Kovariaten „Anteil an Myogenin-positiven Zellen an der Gesamtzahl an Muskelfasern zu T0“ und dem festen Faktor

„Gruppe“ berechnet. Die globale Irrtumswahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art im Design mit adaptiver Zwischenauswertung wurde für dieses multiple Testproblem durch  $\alpha = 0,025$  (einseitig) kontrolliert. Damit dies erreicht werden konnte, wurden die beiden Vergleiche *a priori* hierarchisch in der Reihenfolge „wichtigste Fragestellung: Vergleich CON/ECC<sup>+</sup> vs. Kontrollgruppe, zweitwichtigste Fragestellung: Vergleich CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC, drittwichtigste Fragestellung: Vergleich CON/ECC vs. Kontrollgruppe“ angeordnet und die entsprechende multiple Testprozedur wurde bei der Auswertung angewandt (Kieser et al. 1999). Nach Überprüfung der Voraussetzungen durch Residuenplots und aufgrund der Tatsache, dass die ANCOVA (bei vorliegender Homogenität der Regression) als robust gegenüber einer Nicht-Normalverteilung angesehen werden kann (Sullivan 1996), konnte diese Rechenmethode für die Hauptfragestellung gerechtfertigt werden.

Die ANCOVA wurde ebenso als statistische Methode der Wahl für die Berechnung der Nebenzielgrößen wie die „Änderung der Anzahl an Satellitenzellen zwischen T0 und T8“ die „Änderung des Anteils aktivierter Satellitenzellen an der Gesamtzahl an Satellitenzellen zwischen T0 und T8“, die „Änderung der Blutparameter zwischen T0 bzw. T1 und dem Peak-Wert“ sowie die „Änderung der Kraftwerte der isokinetischen Tests zwischen T1 und den Peak-Werten“ verwendet. Darüber hinaus erfolgten äquivalente Analysen bei der Unterteilung in Low- und High-Responder. Für die nicht-normalverteilten Daten (Anzahl an SZ, Anteil an aktivierten SZ, Blutparameter CK Aktivität und Myoglobin Konzentration) wurden die log-transformierten Daten zur Analyse herangezogen. Durch das Einsetzen der jeweiligen Ausgangswerte als Kovariaten wurden mögliche inhomogene Verteilungen zu T0 kompensiert. Für die Berechnung des Zeiteffekts innerhalb der einzelnen Gruppen wurden die Ergebnisse der ANCOVA um die Berechnung von t-Tests für abhängige Stichproben erweitert.

Weitere intervallskalierte Nebenzielparameter, welche mehr als zwei Messezeitpunkte aufwiesen (Blutparameter CK Aktivität und Myoglobin Konzentration, Maximalkrafttestparameter, Trainingsparameter), wurden (zusätzlich) anhand einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung berechnet. Beim Auftreten eines Haupteffekts wurden nach Bonferroni korrigierte Post Hoc Tests analysiert.

Die anderen Nebenzielparameter, welche ordinalskaliert waren (Ergebnisse der Borg-Skala und Muskelkaterfragebogen), sowie die Parameter, welche weder als Originaldaten noch nach einer log-Transformation eine Normalverteilung aufwiesen (Remodeling-Parameter, apoptotische SZ, neonatale Muskelfasern), wurden anhand von,

## Material und Methoden

Wilcoxon-signed-rank-Tests (für verbundene Stichproben) und Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (für unabhängige Stichproben) ausgewertet.

Zur Ergebnisinterpretation aller varianzanalytischen Auswertungen wurden je die  $P$ -Werte, die Effektstärke Partielles Eta<sup>2</sup> ( $\eta_p^2$ ) sowie der F-Wert mit seinen Freiheitsgraden („degrees of freedom“, df) herangezogen.

Aufgrund der vorzeitig gestoppten Interimsanalyse konnte jedoch nur die Ergebnisinterpretation der Hauptfragestellung bezüglich *signifikanter* Ergebnisse ( $P \leq 0,050$ ) untersucht werden. Bei allen anderen Ergebnissen wurden lediglich die  $P$ -Werte interpretiert und ein Effekt wurde bei einem  $P \leq 0,050$  angenommen. Von einer (schwachen) Tendenz eines Effekts wurde dabei bis zu einem  $P$ -Wert  $P = 0,150$  gesprochen (vgl. Cermak et al. 2013; Nederveen et al. 2018). Überdies besteht bei der ANOVA mit Messwiederholung das Problem des Einflusses des multiplen Testens auf die Gültigkeit der Signifikanzen der Post Hoc Tests. Entsprechend wurden auch dabei die  $P$ -Werte lediglich beschrieben. Die Größe eines Effekts wird bei Werten um 0,01 (1%) als ein kleiner Effekt, bei Werten um 0,06 (6%) als ein mittlerer Effekt und bei Werten ab 0,14 (14%) als ein großer Effekt interpretiert (Cohen 1988, S. 285-287). Für die F-Werte gilt, je größer dieser Wert, desto größer ist die Varianz zwischen den Gruppen und desto kleiner innerhalb der Gruppen. Je größer der F-Wert, desto eher besteht demnach ein Unterschied. Für die Berechnung aller weiteren oben genannten Tests bzw. der deskriptiven Analysen wurden lediglich die  $P$ -Werte angegeben.

Die Überprüfung auf Zusammenhänge erfolgte mittels Korrelationsberechnungen nach Pearson ( $r$ ), bzw. – bei nicht-normalverteilten Daten oder Daten mit Ordinal-Skallenniveau – nach Spearman ( $r_s$ ). Dabei wurde ein Korrelationskoeffizient von  $r \leq 0,39$  als niedriger Zusammenhang,  $r = 0,40-0,69$  als mittlerer Zusammenhang und  $r \geq 0,70$  als hoher Zusammenhang deklariert (Cohen 1988, S. 79-80).

Tabellarisch und graphisch wurden, falls nicht anderweitig vermerkt, die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen (MW  $\pm$  SD) angegeben. Boxplots zeigten den Median und Whiskers als 95% CI. Die Darstellung der Scatterplots (bei großer Variabilität der Daten) beschränkte sich auf die Hervorhebung der Mittelwerte. Bei sehr großer interindividueller Variabilität (Blutwerte) wurden zur besseren Übersichtlichkeit die logarithmierten ( $\log_{10}$ ) Werte geplottet.

Alle Berechnungen wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics 25, Chicago, IL, USA) vorgenommen, die Abbildungen wurden im Grafikprogramm GraphPad Prism Version 5.01 (GraphPad Software Inc., LaJolla, CA, USA) erstellt.



### 3 Ergebnisse

Die Reihenfolge der Ergebnisdarstellung orientierte sich an der inhaltlichen Logik. Somit werden nach der Analyse des Trainingsreizes zunächst die indirekten Parameter für belastungsinduzierte Muskelschädigungen erläutert bevor schließlich die Ergebnisse auf zellulärer Ebene – einschließlich der Beantwortung der Hauptfragestellung – hervorgehoben werden. Abgeschlossen wird mit der Ergebnisdarstellung hinsichtlich Überlegungen zu möglichen Low- und High-Respondern, deren Einteilung auf Basis der erreichten CK Peak-Werte vorgenommen wurde.

#### 3.1 Stichprobe

Es bestand kein Unterschied hinsichtlich Alter ( $P \geq 0,274$ ), Körpergröße ( $P \geq 0,405$ ) und Körpergewicht ( $P \geq 0,171$ ) zwischen den Probanden der drei einzelnen Gruppen.

#### 3.2 Einmaliger intensiver Trainingsreiz

Sowohl während des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes als auch während CON/ECC nahm die Leistung der Probanden sukzessive von Satz zu Satz ab, während das subjektive Belastungsempfinden (RPE-Werte der Borg-Skala) zunahm. Dies war für beide Beinseiten zu vermerken, unabhängig davon auf welcher Seite gestartet wurde. Die Ergebnisse werden in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

##### 3.2.1 Einmaliger intensiver Trainingsreiz: Herkömmlicher Trainingsreiz (CON/ECC)

Die für die CON/ECC Gruppe ermittelten Werte des 1RM lagen durchschnittlich für die rechte Beinseite bei 59,33 kg (relativiert auf das Körpergewicht der Probanden: 0,797) und für die linke Beinseite bei 59,65 kg (relativiert auf das Körpergewicht der Probanden: 0,801).

Über den Verlauf des CON/ECC Trainings hinweg war ein Zeiteffekt zwischen den einzelnen Trainingssätzen hinsichtlich der relativen Trainingslast auf beiden Beinseiten zu beobachten (rechts:  $P < 0,001$ ,  $F(1.27, 17.77) = 21,093$ ,  $\eta_p^2 = 0,601$ ; links:  $P < 0,001$ ,  $F(1.60, 22.42) = 21,116$ ,  $\eta_p^2 = 0,601$ ). Die differenzierten Aufstellungen der Ergebnisse aller Post Hoc Tests der ANOVA mit Messwiederholung sind tabellarisch im Anhang IX (vgl. Tab. 35 & Tab. 36) zusammengestellt. Diesen Post Hoc Tests ist zu entnehmen, dass sich sowohl für die rechte als auch für die linke Beinseite die relativen Trainingslasten aus den ersten Sätzen (Sätze 1-3) von denen der letzten

## Ergebnisse

Sätze (Sätze 4-6) unterschieden. Die Leistung im ersten Trainingssatz war sowohl für die rechte ( $P = 0,005$ ) als auch für die linke ( $P = 0,002$ ) Beinseite besser als im jeweiligen letzten Satz des Trainings. Zwischen dem ersten und letzten Trainingssatz war eine prozentuale Abnahme um 17% (rechts) bzw. um 19% (links) zu beobachten (Tab. 5).

Bei abnehmender Trainingsleistung nahmen die RPE-Werte der Borg-Skala für die subjektiven Belastungsangaben beider Beinseiten sukzessive bis hin zum sechsten Trainingssatz in CON/ECC zu. Die Probanden empfanden die Anstrengung zu Satz 1 im Mittel als „sehr anstrengend“ (RPE = 17) und im letzten Satz als „extrem anstrengend“ (RPE = 19). Bis zum dritten Satz unterschieden sich die RPE-Werte dabei je vom vorherigen Satz ( $P \leq 0,034$ ), anschließend gab es keine Unterschiede hinsichtlich des subjektiven Belastungsempfindens zwischen den letzten drei Sätzen ( $P \geq 0,102$ ). Die RPE-Werte dieser Sätze waren bereits nahe am Maximalwert von 20 („maximale Anstrengung“) (Tab. 5).

**Tab. 5:** Trainingslast [kg] relativiert auf das Körpergewicht [kg] der Probanden und RPE-Werte der Borg-Skala im Verlauf der Trainingssätze von CON/ECC (n = 15, MW  $\pm$  SD)

Satz	Rechte Beinseite		Linke Beinseite	
	relative Last	RPE-Wert	relative Last	RPE-Wert
1	0,633 $\pm$ 0,111	16,5 $\pm$ 1,9	0,639 $\pm$ 0,073	16,8 $\pm$ 1,9
2	0,631 $\pm$ 0,112	17,4 $\pm$ 1,7	0,636 $\pm$ 0,077	18,1 $\pm$ 1,1
3	0,610 $\pm$ 0,108	18,1 $\pm$ 1,3	0,607 $\pm$ 0,081	18,7 $\pm$ 1,1
4	0,584 $\pm$ 0,107	18,7 $\pm$ 1,1	0,567 $\pm$ 0,096	18,8 $\pm$ 0,9
5	0,540 $\pm$ 0,110	18,8 $\pm$ 1,1	0,534 $\pm$ 0,099	18,8 $\pm$ 0,9
6	0,524 $\pm$ 0,106	19,1 $\pm$ 0,9	0,515 $\pm$ 0,087	19,2 $\pm$ 0,7

### 3.2.2 Einmaliger intensiver Trainingsreiz: Computergesteuerter Trainingsreiz mit exzentrischer Überlast (CON/ECC<sup>+</sup>)

Die induzierte exzentrische Überlast resultierte in durchschnittlich 1,28-fach größeren Drehmomenten bzw. 1,07-fach größeren summierten Arbeitswerten in der exzentrischen als in der konzentrischen Phase des CON/ECC<sup>+</sup> Trainings. Im Mittel wurden bei jedem Satz sowohl für die geleistete Arbeit über einen Satz als auch für das jeweilige maximale Drehmoment eine exzentrische Überlast erreicht (vgl. positive Deltas in Tab. 6). Dennoch gab es bei deskriptiver Betrachtung der summierten Arbeitswerte

vereinzelt Probanden, die in der Konzentrik höhere Werte aufwiesen. Werden die ursprünglichen Krafttests ( $T1_{\text{vor}}$ ) als Referenz und Äquivalent für ein konzentrisches 3RM (bei  $60^\circ/\text{s}$ ) bzw. 5RM (bei  $180^\circ/\text{s}$ ) herangezogen, so wurde in der Exzentrik des Trainingsreizes eine durchschnittlich 1,42-fache (bei  $60^\circ/\text{s}$ ) bzw. 1,87-fache (bei  $180^\circ/\text{s}$ ) Überlast erreicht.

Während CON/ECC<sup>+</sup> war ein Zeiteffekt zwischen den einzelnen Trainingssätzen hinsichtlich der relativen, summierten Arbeitswerte [J/kg] auf beiden Beinseiten sowohl für die konzentrische (rechts:  $P < 0,001$ ,  $F(1.69, 23.66) = 15,898$ ,  $\eta_p^2 = 0,532$ ; links:  $P < 0,001$ ,  $F(1.41, 19.72) = 23,026$ ,  $\eta_p^2 = 0,622$ ) als auch für die exzentrische (rechts:  $P < 0,001$ ,  $F(2.86, 40.08) = 13,582$ ,  $\eta_p^2 = 0,492$ ; links:  $P < 0,001$ ,  $F(2.31, 27.82) = 12,074$ ,  $\eta_p^2 = 0,463$ ) Phase zu beobachten.

Die differenzierten Aufstellungen der Ergebnisse aller Post Hoc Tests der ANOVA mit Messwiederholung sind tabellarisch im Anhang X (vgl.

Tab. 37-Tab. 40) zusammengestellt. Die relativen, summierten Arbeitswerte beider Beinseiten waren demnach je in den ersten Trainingssätzen (Sätze 1-3) höher als in den letzteren Trainingssätzen (Sätze 4-6). Die sukzessive Abnahme der Arbeitswerte zwischen Satz 1 und Satz 6 war sowohl für die rechte (Konzentrik:  $P = 0,028$ , -24%; Exzentrik:  $P = 0,006$ , -24%) als auch die linke (Konzentrik:  $P = 0,002$ , -27%; Exzentrik:  $P = 0,046$ , -24%) Beinseite zu beobachten (Tab. 6). Ähnlich verhielt es sich auch mit den Werten der relativen maximalen Drehmomente (rechts Konzentrik:  $P = 0,016$ , -16%; Exzentrik:  $P = 0,016$ , -21%; links Konzentrik:  $P = 0,037$ , -21%; Exzentrik:  $P = 0,004$ , -20%), die ebenfalls Zeiteffekte zwischen den einzelnen Trainingssätzen sowohl für die konzentrische (rechts:  $P = 0,001$ ,  $F(2.07, 29.01) = 9,231$ ,  $\eta_p^2 = 0,397$ ; links:  $P = 0,002$ ,  $F(1.53, 19.94) = 9,968$ ,  $\eta_p^2 = 0,434$ ) als auch die exzentrische (rechts:  $P < 0,001$ ,  $F(2.90, 40.65) = 10,838$ ,  $\eta_p^2 = 0,4,36$ ; links:  $P < 0,001$ ,  $F(3.18, 44.54) = 11,645$ ,  $\eta_p^2 = 0,454$ ) Phase aufwiesen (Post Hoc Test vgl. Anhang 0, Tab. 41-Tab. 44).

Bei abnehmender Trainingsleistung nahmen die RPE-Werte der Borg-Skala für die subjektiven Belastungsangaben beider Beinseiten sukzessive bis hin zum sechsten Trainingssatz zu. Im Mittel hielten die Probanden während CON/ECC<sup>+</sup> die Anstrengung in Satz 1 für „anstrengend“ (RPE = 15) während sich diese subjektiv bis zu „sehr bis extrem anstrengend“ (RPE = 18) im letzten Satz steigerte. Der Wert des vorherigen Satzes beider Beinseiten unterschied sich dabei jeweils vom RPE-Wert des folgenden Satzes ( $P \leq 0,025$ ) (Tab. 6).

**Tab. 6:** Summe der Arbeitswerte [J] und maximales Drehmoment [Nm] je Trainingssatz relativiert auf das Körpergewicht [kg] der Probanden für Konzentrik (kon.) und Exzentrik (exz.) sowie RPE-Werte der Borg-Skala im Verlauf der Trainingssätze von CON/ECC<sup>+</sup> (n = 15, MW ± SD)

Satz		Rechte Beinseite				Linke Beinseite			
		Konzentrik	Exzentrik	Delta Δ (exz.-kon.)	RPE-Wert	Konzentrik	Exzentrik	Delta Δ (exz.-kon.)	RPE-Wert
1	Arbeit [J/kg]	9,66 ± 1,92	10,13 ± 1,58	0,47 ± 1,73	14,8 ± 1,7	9,45 ± 1,77	10,02 ± 2,52	0,57 ± 1,90	14,6 ± 2,3
	Drehmoment [Nm/kg]	2,57 ± 0,40	3,22 ± 0,47	0,65 ± 0,43		2,56 ± 0,36	3,19 ± 0,55	0,63 ± 0,32	
2	Arbeit [J/kg]	9,58 ± 1,43	9,92 ± 2,05	0,34 ± 1,49	15,9 ± 2,1	9,11 ± 1,40	9,91 ± 2,09	0,80 ± 1,60	15,3 ± 2,1
	Drehmoment [Nm/kg]	2,51 ± 0,36	3,25 ± 0,38	0,74 ± 0,32		2,39 ± 0,38	3,20 ± 0,61	0,81 ± 0,46	
3	Arbeit [J/kg]	8,64 ± 1,76	8,96 ± 1,65	0,32 ± 1,63	16,6 ± 1,9	8,41 ± 1,51	8,54 ± 1,59	0,13 ± 1,63	16,5 ± 2,1
	Drehmoment [Nm/kg]	2,38 ± 0,43	2,91 ± 0,45	0,53 ± 0,44		2,28 ± 0,38	2,87 ± 0,57	0,59 ± 0,50	
4	Arbeit [J/kg]	7,90 ± 1,88	8,27 ± 1,67	0,37 ± 1,40	17,1 ± 1,9	7,90 ± 1,47	8,34 ± 1,28	0,44 ± 1,84	17,1 ± 2,0
	Drehmoment [Nm/kg]	2,24 ± 0,47	2,87 ± 0,53	0,63 ± 0,28		2,22 ± 0,40	2,80 ± 0,48	0,58 ± 0,49	
5	Arbeit [J/kg]	7,46 ± 1,90	8,03 ± 1,62	0,57 ± 1,30	17,7 ± 1,7	7,23 ± 1,72	7,54 ± 0,94	0,31 ± 1,52	17,7 ± 1,8
	Drehmoment [Nm/kg]	2,12 ± 0,52	2,67 ± 0,43	0,55 ± 0,36		2,07 ± 0,48	2,55 ± 0,31	0,48 ± 0,41	
6	Arbeit [J/kg]	7,32 ± 1,74	7,69 ± 1,60	0,37 ± 1,06	18,0 ± 1,7	6,87 ± 1,78	7,59 ± 1,16	0,72 ± 1,67	17,9 ± 1,8
	Drehmoment [Nm/kg]	2,15 ± 0,53	2,55 ± 0,44	0,40 ± 0,38		2,03 ± 0,45	2,55 ± 0,31	0,52 ± 0,48	

Vergleiche der Trainingsleistungen zwischen den beiden Interventionsgruppen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC wurden aufgrund der methodisch unterschiedlich erhobenen Daten (vgl. Kapitel 2.4.1) nicht berechnet.

Die RPE-Werte der Borg-Skala hingegen wiesen Gruppenunterschiede ( $P \leq 0,023$ ) zwischen den Sätzen 1-4 auf. Die Probanden der CON/ECC Gruppe gaben dabei im Mittel höhere RPE-Werte an als die Probanden der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe. Bei den Sätzen 5 und 6 war das subjektive Empfinden der Belastung in beiden Gruppen vergleichbar nah am Maximalwert ( $P \geq 0,067$ ), wobei tendenziell die Probanden der CON/ECC Gruppe höhere RPE-Werte nannten (Tab. 7).

**Tab. 7:** RPE-Werte während des einmaligen Trainingsreizes im Vergleich zwischen CON/ECC<sup>+</sup> (n = 15) und CON/ECC (n = 15)

Satz	Rechte Beinseite			Linke Beinseite		
	CON/ECC <sup>+</sup>	CON/ECC	P-Wert Gruppe	CON/ECC <sup>+</sup>	CON/ECC	P-Wert Gruppe
1	14,8 ± 1,7	16,5 ± 1,9	<b>0,023</b>	14,6 ± 2,3	16,8 ± 1,9	<b>0,011</b>
2	15,9 ± 2,1	17,4 ± 1,7	<b>0,016</b>	15,3 ± 2,1	18,1 ± 1,1	<b>&lt;0,001</b>
3	16,6 ± 1,9	18,1 ± 1,3	<b>0,023</b>	16,5 ± 2,1	18,7 ± 1,1	<b>0,001</b>
4	17,1 ± 1,9	18,7 ± 1,1	<b>0,023</b>	17,1 ± 2,0	18,8 ± 0,9	<b>0,008</b>
5	17,7 ± 1,7	18,8 ± 1,1	0,067	17,7 ± 1,8	18,8 ± 0,9	0,098
6	18,0 ± 1,7	19,1 ± 0,9	0,081	17,9 ± 1,8	19,2 ± 0,7	0,067

Es wurden weder während des CON/ECC<sup>+</sup> ( $P \geq 0,167$ ) noch während des CON/ECC ( $P \geq 0,246$ ) Trainingsreizes Zusammenhänge ( $r_s$ ) zwischen dem Anstieg der RPE-Werte der Borg-Skala sowie des Abfalls der Leistung im Training zwischen den Trainingssätzen 1 und 6 beobachtet. In CON/ECC<sup>+</sup> gab es keine Zusammenhänge ( $r_s$ ) zwischen der subjektiven Einschätzung der Anstrengung und der erreichten Überlast (Delta Exzentrik-Konzentrik für Nm/kg und J/kg) ( $P \geq 0,253$ ).

### 3.3 Indirekte Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen

#### 3.3.1 Isokinetische Maximalkrafttests des M. quadriceps femoris

Bezüglich des Ausgangswerts ( $T_{1\text{vor}}$ ) wiesen beide Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich der relativen Drehmomente auf beiden Beinseiten und für beide Winkelgeschwindigkeiten ( $60^\circ/\text{s}$ :  $P \geq 0,389$ ;  $180^\circ/\text{s}$ :  $P \geq 0,267$ ) auf. Es gab unabhängig von der Beinseite oder der Winkelgeschwindigkeit ( $60^\circ/\text{s}$  und  $180^\circ/\text{s}$ ) über den zeitlichen

## Ergebnisse

Verlauf hinweg keinen eindeutigen Trend. Tendenziell nahmen die relativen Drehmomente beider Gruppen bis hin zu 168 Stunden nach dem Trainingsreiz (T8) zu und überstiegen den Ausgangswert von T1<sub>vor</sub>. Diese Beobachtungen werden im Folgenden näher erläutert.

### 3.3.1.1 Isokinetische Maximalkrafttests bei 60°/s

Für die Änderung zwischen dem relativen Drehmoment vor dem Trainingsreiz (T1<sub>vor</sub>) und dem Peak-Drehmoment im Verlauf nach dem Training wurde kein Gruppenunterschied zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC bei der Winkelgeschwindigkeit von 60°/s beobachtet (Tab. 8). Innerhalb der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe gab es einen Zeiteffekt mit einem Anstieg um 14% (rechts,  $P = 0,007$ ) bzw. 21% (links,  $P < 0,001$ ), innerhalb der CON/ECC Gruppe um 18% (rechts,  $P < 0,001$ ) bzw. 23% (links,  $P < 0,001$ ) bis zum relativen Peak-Drehmoment (Abb. 13).

**Tab. 8:** Ausgangs- (T1<sub>vor</sub>) und Peak-Wert der relativen Drehmomente [Nm/kg] (MW ± SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 60°/s

Gruppe	n	Seite	Drehmoment (T1 <sub>vor</sub> ) [Nm/kg]	Peak-Drehmoment [Nm/kg]	Änderung Δ	Zeit-effekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
						P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effektstärke $\eta_p^2$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	rechts	2,50 ± 0,55	2,84 ± 0,38	0,34 ± 0,42	<b>0,007</b>	0,870	0,027 (1,27)	0,001
CON/ECC	15		2,37 ± 0,54	2,79 ± 0,45	0,42 ± 0,26	<b>&lt;0,001</b>			
CON/ECC <sup>+</sup>	15	links	2,29 ± 0,41	2,77 ± 0,37	0,48 ± 0,35	<b>&lt;0,001</b>	0,869	0,028 (1,27)	0,001
CON/ECC	15		2,22 ± 0,49	2,74 ± 0,48	0,52 ± 0,21	<b>&lt;0,001</b>			

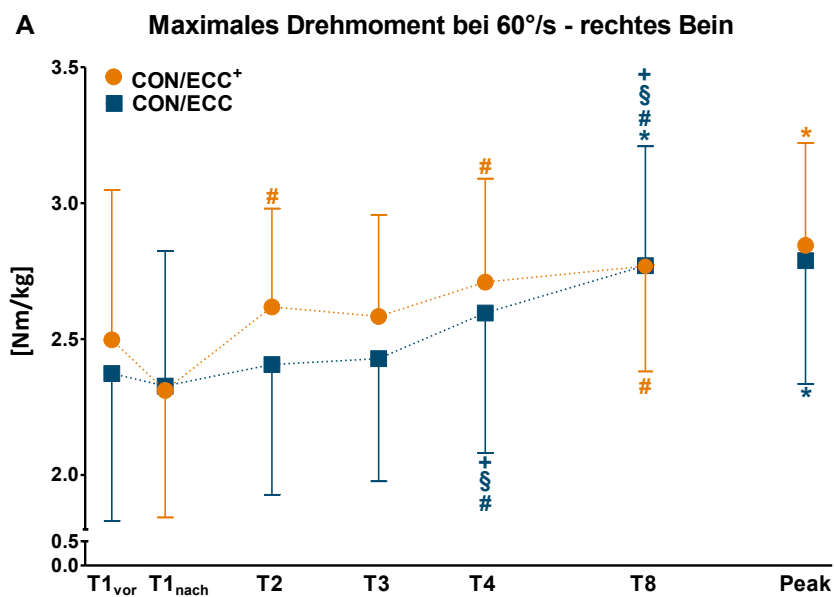
Bei differenzierter Betrachtung der verschiedenen Messzeitpunkte wurde mittels ANOVA mit Messwiederholung für das relative Drehmoment bei 60°/s beider Beinseiten ein Haupteffekt für den Faktor Zeit (rechts:  $P < 0,001$ ,  $F(2.56, 69.10) = 15,566$ ,  $\eta_p^2 = 0,366$ ; links:  $P < 0,001$ ,  $F(2.89, 77.98) = 12,290$ ,  $\eta_p^2 = 0,313$ ) gefunden. Die Aufstellungen der Ergebnisse aller Post Hoc Tests sind tabellarisch im Anhang XII (vgl. Tab. 45 & Tab. 46) zusammengestellt. Daraus ist zu entnehmen, dass weder nach CON/ECC<sup>+</sup> noch nach CON/ECC Unterschiede zwischen den relativen Drehmomenten des Ausgangskrafttests (T1<sub>vor</sub>) sowie dem Krafttest unmittelbar nach dem Trainingsreiz (T1<sub>nach</sub>) ( $P \geq 0,608$ ) aufgetreten sind. Mit schwachen Tendenzen unterschieden sich jeweils die Drehmomente zu T8 von denen zu T1<sub>vor</sub> ( $P \leq 0,128$ ) bzw. T1<sub>nach</sub>

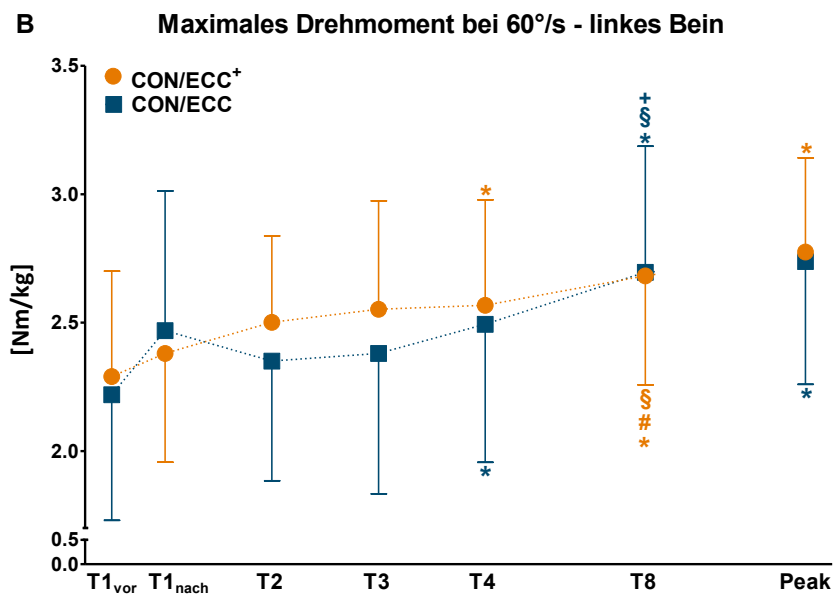
( $P \leq 0,030$ ) (ausgenommen CON/ECC linke Beinseite), wobei die Werte bis zu T8 einen Anstieg verzeichneten (Tab. 9 & Abb. 13).

Zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC wurde bezüglich der verschiedenen Messzeitpunkte kein Gruppeneffekt (rechts:  $P = 0,442$ ; links:  $P = 0,605$ ) beobachtet. Ebenso gab es keinen Interaktionseffekt Gruppe\*Zeit (rechts:  $P = 0,300$ ; links:  $P = 0,154$ ) zu berichten.

**Tab. 9:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] (MW  $\pm$  SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 60°/s im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1<sub>vor</sub>) und unmittelbar (T1<sub>nach</sub>) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. CON/ECC<sup>+</sup>: n = 15, CON/ECC: n = 15

Messzeitpunkt	Rechte Beinseite [Nm/kg]		Linke Beinseite [Nm/kg]	
	CON/ECC <sup>+</sup>	CON/ECC	CON/ECC <sup>+</sup>	CON/ECC
T1 <sub>vor</sub>	2,50 $\pm$ 0,55	2,37 $\pm$ 0,54	2,29 $\pm$ 0,41	2,22 $\pm$ 0,49
T1 <sub>nach</sub>	2,31 $\pm$ 0,47	2,33 $\pm$ 0,50	2,38 $\pm$ 0,42	2,47 $\pm$ 0,54
T2 (24 h)	2,62 $\pm$ 0,36	2,41 $\pm$ 0,48	2,50 $\pm$ 0,34	2,35 $\pm$ 0,47
T3 (48 h)	2,58 $\pm$ 0,37	2,43 $\pm$ 0,45	2,55 $\pm$ 0,42	2,38 $\pm$ 0,55
T4 (72 h)	2,71 $\pm$ 0,38	2,60 $\pm$ 0,51	2,57 $\pm$ 0,41	2,49 $\pm$ 0,54
T8 (168 h)	2,77 $\pm$ 0,39	2,77 $\pm$ 0,44	2,68 $\pm$ 0,42	2,70 $\pm$ 0,49





**Abb. 13:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests bei der Gruppen bei einer Winkelgeschwindigkeit von 60°/s im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW ± SD). Rechte Beinseite (A) und linke Beinseite (B); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15); \*  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar vor dem Training (T1<sub>vor</sub>), #  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar nach dem Training (T1<sub>nach</sub>), §  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 24 h nach dem Training (T2), +  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 48 h nach dem Training (T3), T4 = 72 h und T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind. In Anlehnung an Wehrstein et al. (2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002818) mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health



### 3.3.1.2 Isokinetische Maximalkrafttests bei 180°/s

Für die Änderung zwischen dem Ausgangs-Drehmoment vor dem Trainingsreiz ( $T1_{vor}$ ) und dem Peak-Drehmoment im Verlauf nach dem Training wurde kein Gruppenunterschied zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC bei der Winkelgeschwindigkeit von 180°/s gefunden (Tab. 10). Innerhalb der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe gab es einen Zeiteffekt mit einem durchschnittlichen Anstieg um 16% (rechts,  $P < 0,001$ ) bzw. 14% (links,  $P < 0,001$ ) und innerhalb der CON/ECC Gruppe um 10% (rechts,  $P = 0,001$ ) bzw. 20% (links,  $P < 0,001$ ) bis zum relativen Peak-Drehmoment (Abb. 14).

**Tab. 10:** Ausgangs- ( $T1_{vor}$ ) und Peak-Wert der relativen Drehmomente [Nm/kg] (MW  $\pm$  SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 180°/s

Gruppe	n	Seite	Drehmoment ( $T1_{vor}$ ) [Nm/kg]	Peak-Drehmoment [Nm/kg]	Änderung $\Delta$	Zeit-effekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
						P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effektstärke $\eta_p^2$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	rechts	1,83 $\pm$ 0,28	2,12 $\pm$ 0,30	0,29 $\pm$ 0,23	<b>&lt;0,001</b>	0,177	1,926 (1,27)	0,067
CON/ECC	15		1,86 $\pm$ 0,34	2,05 $\pm$ 0,33	0,19 $\pm$ 0,17	<b>0,001</b>			
CON/ECC <sup>+</sup>	15	links	1,80 $\pm$ 0,34	2,06 $\pm$ 0,30	0,26 $\pm$ 0,21	<b>&lt;0,001</b>	0,530	0,404 (1,27)	0,015
CON/ECC	15		1,67 $\pm$ 0,30	2,00 $\pm$ 0,31	0,33 $\pm$ 0,18	<b>&lt;0,001</b>			

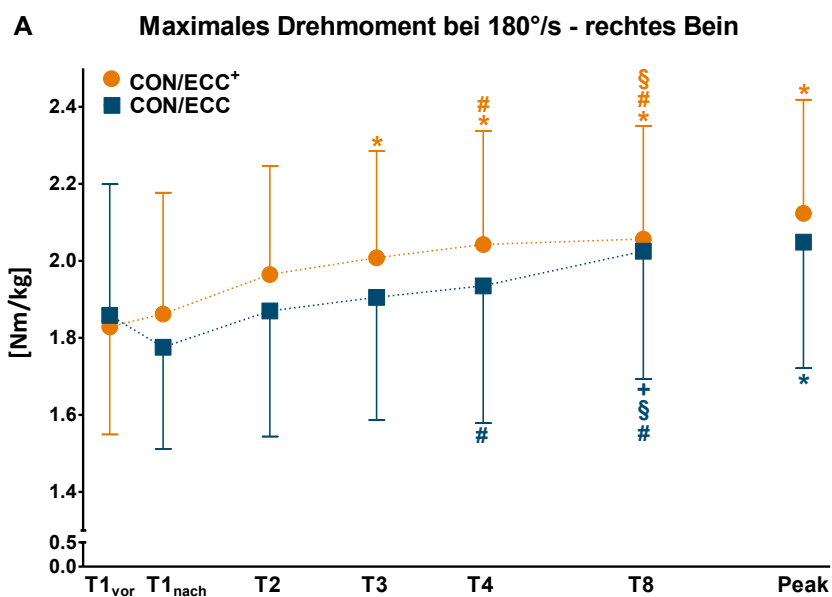
Bei detaillierter Betrachtung der verschiedenen Testzeitpunkte anhand der ANOVA mit Messwiederholung wurde für das relative Drehmoment bei 180°/s beider Beinseiten ein Haupteffekt für den Faktor Zeit beobachtet (rechts:  $P < 0,001$ ,  $F(3.04, 82.05) = 13,825$ ,  $\eta_p^2 = 0,339$ ; links:  $P < 0,001$ ,  $F(2.34, 63.23) = 15,057$ ,  $\eta_p^2 = 0,358$ ). Die genauen Aufstellungen der Ergebnisse aller Post Hoc Tests sind tabellarisch im Anhang XIII (vgl. Tab. 47 & Tab. 48) zusammengestellt. Daraus ist zu entnehmen, dass weder nach CON/ECC<sup>+</sup> noch nach CON/ECC Unterschiede zwischen den relativen Drehmomenten des Ausgangskrafttests ( $T1_{vor}$ ) sowie dem Krafttest unmittelbar nach dem Trainingsreiz ( $T1_{nach}$ ) ( $P > 0,999$ ) gefunden wurden. Tendenziell unterschieden sich jedoch jeweils die Drehmomente zu T8 von denen zu  $T1_{vor}$  ( $P \leq 0,121$ ) bzw.  $T1_{nach}$  ( $P \leq 0,007$ , ausgenommen CON/ECC linke Beinseite), wobei die Werte bis zu T8 einen Anstieg verzeichneten (Tab. 11 & Abb. 14).

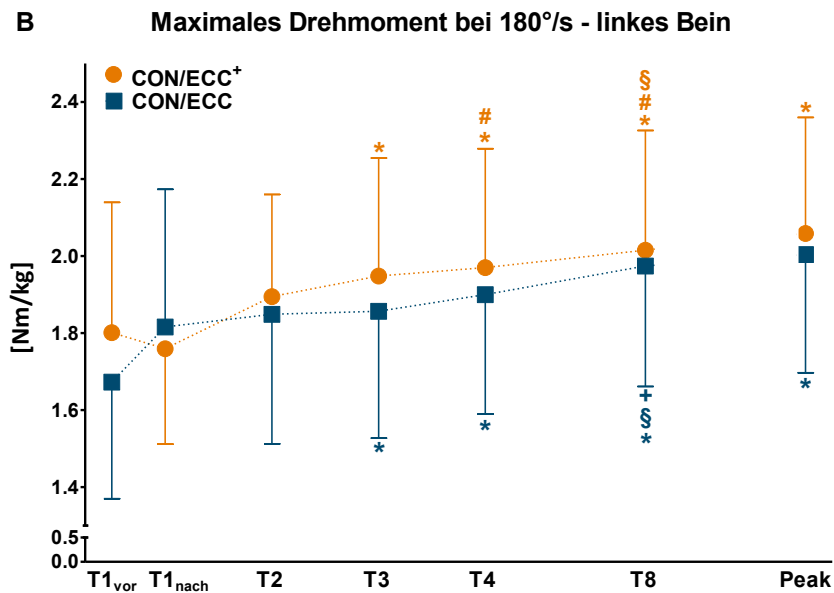
Ein Gruppeneffekt zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC (rechts:  $P = 0,473$ ; links:  $P = 0,550$ ) sowie ein Interaktionseffekt Gruppe\*Zeit (rechts:  $P = 0,196$ ; links:  $P = 0,158$ ) konnte nicht gefunden werden.

## Ergebnisse

**Tab. 11:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] (MW  $\pm$  SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 180°/s im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1<sub>vor</sub>) und unmittelbar (T1<sub>nach</sub>) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. CON/ECC<sup>+</sup>: n = 15, CON/ECC: n = 15

Messzeitpunkt	Rechte Beinseite [Nm/kg]		Linke Beinseite [Nm/kg]	
	CON/ECC <sup>+</sup>	CON/ECC	CON/ECC <sup>+</sup>	CON/ECC
T1 <sub>vor</sub>	1,83 $\pm$ 0,28	1,86 $\pm$ 0,34	1,80 $\pm$ 0,34	1,67 $\pm$ 0,30
T1 <sub>nach</sub>	1,86 $\pm$ 0,32	1,78 $\pm$ 0,26	1,76 $\pm$ 0,25	1,82 $\pm$ 0,36
T2 (24 h)	1,96 $\pm$ 0,28	1,87 $\pm$ 0,33	1,89 $\pm$ 0,27	1,85 $\pm$ 0,34
T3 (48 h)	2,01 $\pm$ 0,28	1,91 $\pm$ 0,32	1,95 $\pm$ 0,31	1,86 $\pm$ 0,33
T4 (72 h)	2,04 $\pm$ 0,29	1,94 $\pm$ 0,36	1,97 $\pm$ 0,31	1,90 $\pm$ 0,31
T8 (168 h)	2,06 $\pm$ 0,29	2,03 $\pm$ 0,33	2,02 $\pm$ 0,31	1,97 $\pm$ 0,31





**Abb. 14:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests bei der Gruppe mit exzentrischer Überlast (CON/ECC<sup>+</sup>) und der Gruppe nach herkömmlicher Methode (CON/ECC) bei einer Winkelgeschwindigkeit von 180°/s im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW ± SD). Rechte Beinseite (A) und linke Beinseite (B); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15); \*  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar vor dem Training (T1<sub>vor</sub>), #  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar nach dem Training (T1<sub>nach</sub>), §  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 24 h nach dem Training (T2), +  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 48 h nach dem Training (T3), T4 = 72 h und T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind. In Anlehnung an Wehrstein et al. (2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002818) mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health

Bei Korrelation der Änderung der isokinetischen Kraftwerte mit den Parametern aus dem einmaligen Trainingsreiz wurden keine Hinweise darauf gefunden, dass eine bessere Leistung in der erschöpfenden Trainingsbelastung (CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC) mit größeren Kraftverlusten in den isokinetischen Tests (60°/s und 180°/s) zusammenhängt. Vielmehr gab es einen schwachen Trend, dass gute Leistungen während des Trainingsreizes (lediglich bezüglich des Nm in der Konzentrik) mit guten Kraftwerten in den Tests korrelierten (CON/ECC<sup>+</sup>:  $P \leq 0,137$ ,  $r \geq 0,402$ ; CON/ECC:  $P \leq 0,050$ ,  $r \geq 0,515$ ). In der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe gab es keine Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der erreichten Überlast (Delta Exzentrik-Konzentrik für Nm/kg und J/kg) während des einmaligen Trainingsreizes und dem Kraftverlust der isokinetischen Maximalkrafttests (60°/s und 180°/s) ( $P \geq 0,098$ ).

## Ergebnisse

### 3.3.2 Subjektives Muskelkaterempfinden im M. quadriceps femoris

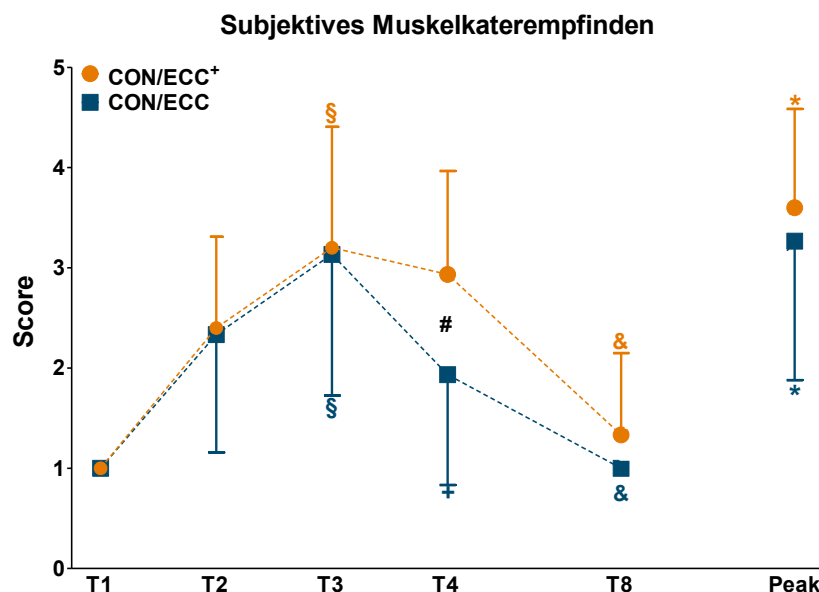
Vor dem einmaligen Trainingsreiz (T1) gab keiner der Probanden an, Muskelkater zu haben. Infolge des CON/ECC<sup>+</sup> Trainings verzeichnete deskriptiv betrachtet der Großteil der Gruppe nach 24 Stunden (T2) leichte bis mittlere Muskelkaterbeschwerden im M. quadriceps femoris. Nach 48 Stunden (T3) wurden diese Beschwerden als mittel bis schwer und vereinzelt stark bis sehr stark empfunden, während nach 72 Stunden (T4) alle Probanden von Muskelkater berichteten, mit variablen Angaben von leicht bis sehr stark. Auch sieben Tage nach CON/ECC<sup>+</sup> (T8) wurden noch vereinzelt Angaben zu leichtem (zwei Probanden) bis starken (ein Proband) Muskelkater gemacht (Tab. 12). Dabei unterschieden sich in der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe die Angaben der Schwere im Mittel zwischen T2 und T3 ( $P = 0,016$ ) sowie zwischen T4 und T8 ( $P = 0,001$ ) während diese zwischen T3 und T4 ( $P = 0,506$ ) vergleichbar waren (Abb. 15).

In der CON/ECC Gruppe gaben die Probanden nach 24 Stunden (T2) überwiegend leichte Muskelkaterbeschwerden im M. quadriceps femoris an, nach 48 Stunden (T3) lag eine sehr heterogene Auswertung vor: Während ein Teil der Probanden nur von leichten Beschwerden sprach, gab der andere starken bis sehr starken Muskelkater an. Nach 72 Stunden (T4) berichteten die Probanden mehrheitlich nur noch leichte oder keine Muskelkaterbeschwerden. Eine Woche nach CON/ECC (T8) waren die Beschwerden bei allen 15 Probanden verschwunden (Tab. 12). Innerhalb der CON/ECC Gruppe unterschieden sich die Angaben der Schwere des Muskelkaters im M. quadriceps femoris zwischen T2 und T3 ( $P = 0,026$ ), zwischen T3 und T4 ( $P = 0,004$ ) sowie zwischen T4 und T8 ( $P = 0,006$ ) (Abb. 15).

Zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich zu T4 (72 h) die Angaben bezüglich des subjektiven Muskelkaterempfindens im M. quadriceps femoris ( $P = 0,011$ ). Drei Tage (T4) nach CON/ECC<sup>+</sup> wurden dabei deutlich stärkere Beschwerden angegeben als zum selben Zeitpunkt nach CON/ECC. Die Peak-Werte der Scores bezüglich des subjektiven Muskelkaterempfindens unterschieden sich in beiden Gruppen im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert ( $P = 0,001$ ), jedoch nicht zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe ( $P = 0,512$ ) (Abb. 15).

**Tab. 12:** Angaben der Scores der subjektiven Muskelkaterbeschwerden (MW  $\pm$  SD) des M. quadriceps femoris im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1), sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. CON/ECC<sup>+</sup>: n = 15, CON/ECC: n = 15; Score 1 = „gar nicht“, Score 2 = „leicht“, Score 3 = „mittel“, Score 4 = „stark“, Score 5 = „sehr stark“

Messzeitpunkt	CON/ECC <sup>+</sup>	CON/ECC
T1	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
T2 (24 h)	2,4 $\pm$ 0,9	2,3 $\pm$ 1,2
T3 (48 h)	3,2 $\pm$ 1,2	3,1 $\pm$ 1,4
T4 (72 h)	2,9 $\pm$ 1,0	1,9 $\pm$ 1,1
T8 (168 h)	1,3 $\pm$ 0,8	1,0 $\pm$ 0,0
Peak	3,6 $\pm$ 1,0	3,3 $\pm$ 1,4



**Abb. 15:** Angaben der Scores der subjektiven Muskelkaterbeschwerden des M. quadriceps femoris beider Gruppen im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW  $\pm$  SD). Score 1 = „gar nicht“, Score 2 = „leicht“, Score 3 = „mittel“, Score 4 = „stark“, Score 5 = „sehr stark“. CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15); \*  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert vor dem Training (T1), §  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 24 h nach dem Training (T2), +  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 48 h nach dem Training (T3), &  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 72 h nach dem Training (T4), T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; #  $P \leq 0,050$  zwischen beiden Gruppen; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind

Unabhängig vom Messzeitpunkt bestand bei dem Großteil aller Probanden kein seitenspezifisches Muskelkaterempfinden. Rund ein Drittel jeder Gruppe machte Angaben zu einer unilateralen Überlegenheit des Muskelkaterempfindens des M. quadriceps femoris. Diese Angaben waren jedoch zwischen der rechten und linken Seite

## Ergebnisse

ausgeglichen und hingen nicht mit den Angaben des dominanten Beins ( $P \geq 0,222$ ) bzw. des jeweilig randomisiert ermittelten Startbeins der Krafttrainingsbelastung ( $P \geq 0,106$ ) oder dem Startbein der Biopsie ( $P \geq 0,145$ ) zusammen. Zudem unterschieden sich die seitenspezifischen Angaben zu den jeweiligen Zeitpunkten nicht zwischen den Probanden der CON/ECC<sup>+</sup> sowie der CON/ECC Gruppe ( $P \geq 0,274$ ).

Überdies wurde kein Hinweis gefunden, dass die erbrachte Leistung im erschöpfenden Trainingsreiz – weder nach CON/ECC<sup>+</sup> ( $P \geq 0,146$ ) noch nach CON/ECC ( $P \geq 0,254$ ) – einen Zusammenhang mit der Entstehung von Muskelkater bzw. dessen Empfinden aufwies. Bei CON/ECC<sup>+</sup> gab es keine Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der erreichten exzentrischen Überlast (Delta Exzentrik-Konzentrik für Nm/kg und J/kg) und der Änderung des Anstiegs des subjektiven Muskelkaters ( $P \geq 0,285$ ).

Zusammenhänge zwischen den erreichten Kraftwerten der isokinetischen Tests und dem subjektiven Muskelkaterempfinden konnten lediglich in der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe für die schnellen Krafttests (180°/s) gefunden werden. Dabei gab es mittlere, negative Korrelationen zwischen der Leistung im Krafttest 24 Stunden nach CON/ECC<sup>+</sup> (T2) und der Angabe des Muskelkaters am Folgetag (T3). Je geringer die erreichten Drehmomente in den Krafttests nach 24 Stunden, desto höher waren die Angaben des Muskelkaters am Folgetag (rechts:  $P = 0,043$ ,  $r_s = -0,528$ ; links:  $P = 0,050$ ,  $r_s = -0,514$ ).

### 3.3.3 Blutparameter

Zwischen den drei Gruppen zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Ausgangswerte (T0 bzw. T1) für die CK Aktivität ( $P \geq 0,397$ ) und die Myoglobin Konzentration ( $P \geq 0,379$ ).

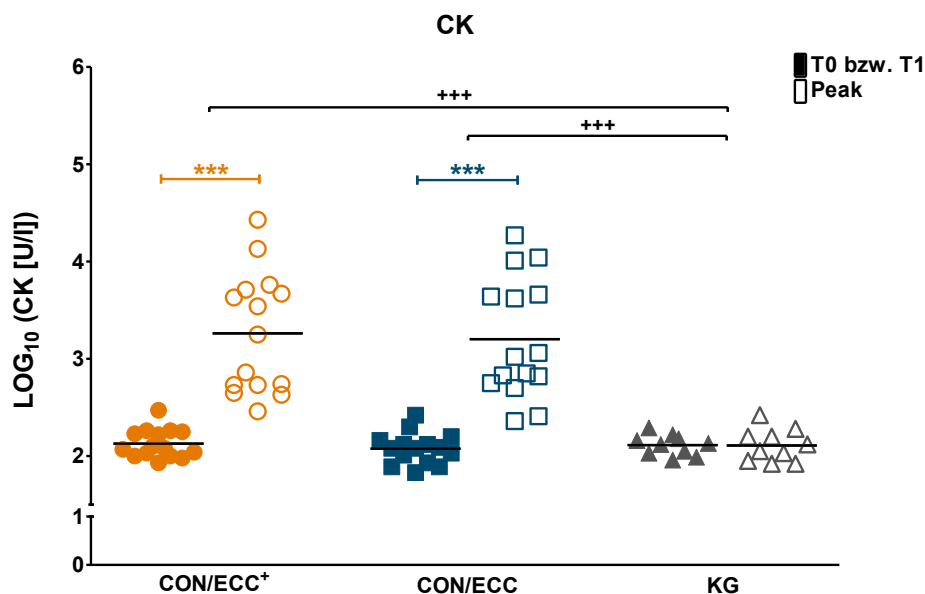
#### 3.3.3.1 CK

Die Änderung der CK Aktivität zwischen dem Ausgangs- (T0 bzw. T1) und dem Peak-Wert unterschied sich zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und der KG ( $P < 0,001$ ) sowie zwischen CON/ECC und der KG ( $P < 0,001$ ). Nach CON/ECC<sup>+</sup> sind die Werte im Vergleich zum Ausgangswert um im Mittel 4.444 U/l bis zum Peak-Wert gestiegen ( $P < 0,001$ ), nach CON/ECC um durchschnittlich 3.814 U/l ( $P < 0,001$ ). Die Werte der KG blieben zwischen T0 und T8 unverändert. Zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Änderung der CK Aktivität gefunden. In beiden Gruppen stieg diese vergleichbar bis zu ihrem Peak-Wert an (Tab. 13 & Abb.

16). Dabei waren interindividuell sehr große Varianzen zu beobachten mit erreichten Peak-Werten zwischen 288 U/l und 26.827 U/l nach CON/ECC<sup>+</sup> und zwischen 228 U/l und 18.783 U/l nach CON/ECC.

**Tab. 13:** Ausgangs- (T0 bzw. T1) und Peak-Wert (bzw. bei Kontrollgruppe Wert vor der zweiten Biopsie) der CK Aktivität [U/l] (MW ± SD)

Gruppe	n	CK T0/T1 [U/l]	CK Peak [U/l]	Änderung Δ	Zeit-effekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
					P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effektstärke $\eta_p^2$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	142 ± 55	4586 ± 7069	4444 ± 7057	<0,001	0,724	0,128 (1,27)	0,005
CON/ECC	15	128 ± 51	3942 ± 5422	3814 ± 5448	<0,001			
CON/ECC <sup>+</sup>	15	142 ± 55	4586 ± 7069	4444 ± 7057	<0,001	<0,001	35,576 (1,22)	0,618
KG	10	133 ± 32	138 ± 57	5 ± 43	0,933			
CON/ECC	15	128 ± 51	3942 ± 5422	3814 ± 5448	<0,001	<0,001	31,739 (1,22)	0,591
KG	10	133 ± 32	138 ± 57	5 ± 43	0,933			



**Abb. 16:** Logarithmierte ( $\log_{10}$ ) Werte der CK Aktivität [U/l] im Vergleich zwischen Ausgangs- (T0 bzw. T1, gefüllte Symbole) und Peak-Wert (konturierte Symbole). Die Linien markieren die Mittelwerte. CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10); \*\*\* Zeiteffekt  $P < 0,001$ , +++ Gruppeneffekt zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und KG sowie zwischen CON/ECC und KG  $P < 0,001$

## Ergebnisse

Über die verschiedenen Messzeitpunkte hinweg wies die CK Aktivität der beiden Interventionsgruppen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC anhand der ANOVA mit Messwiederholung einen Haupteffekt für den Faktor Zeit auf ( $P < 0,001$ ,  $F(1.57, 43.96) = 45,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,616$ ). In den Post Hoc Tests im Anhang XIV (vgl. Tab. 49) unterschied sich der Ausgangswert (T1) von allen weiteren Werten der CK Aktivität im Verlauf ( $P \leq 0,001$ ) nach CON/ECC<sup>+</sup>. Dabei war ein deutlicher Anstieg der Werte um durchschnittlich 4.387 U/l bis zu T4 zu beobachten ( $P < 0,001$ ) bevor diese zu T8 wieder rückläufig waren, jedoch weiter deutlich über dem Ausgangsniveau (T1) lagen ( $\Delta 721 \pm 1.086$  U/l,  $P = 0,001$ ) (Tab. 14 & Abb. 17). Zwischen allen weiteren Messzeitpunkten wurden in der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe ebenfalls Unterschiede sichtbar ( $P \leq 0,011$ ), lediglich die Werte der CK Aktivität 24 Stunden nach CON/ECC<sup>+</sup> unterschieden sich nicht zu den Werten des weiteren Verlaufs ( $P \geq 0,187$ ).

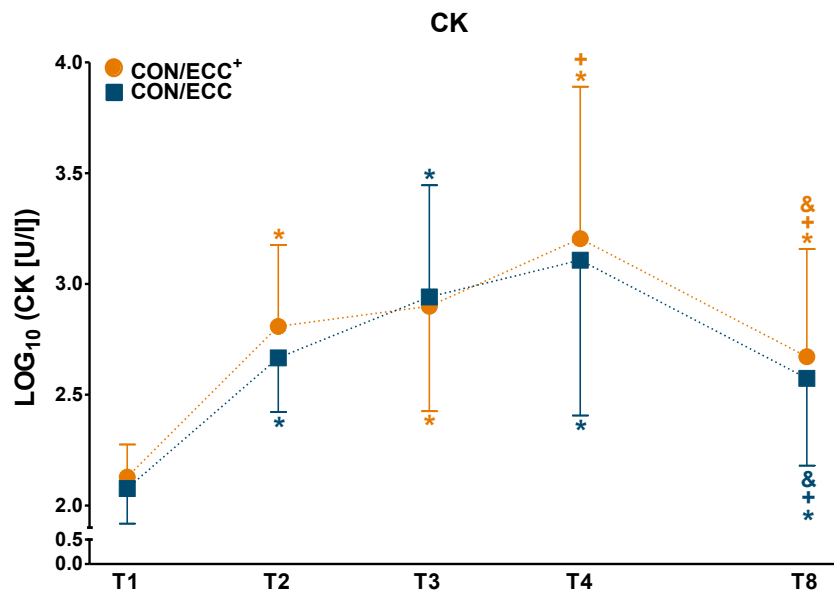
Innerhalb der CON/ECC Gruppe unterschieden sich entsprechend der Post Hoc Tests im Anhang XIV (vgl. Tab. 49) tendenziell alle Werte der CK Aktivität voneinander ( $P \leq 0,094$ ), mit Ausnahme der Werte zu den Zeitpunkten 24 und 168 Stunden ( $P > 0,999$ ) sowie 48 und 72 Stunden ( $P = 0,436$ ) nach dem Trainingsreiz. Im Mittel stiegen die Werte der CK Aktivität der CON/ECC Gruppe zunächst bis T4 um 3.719 U/l an ( $P < 0,001$ ), und nahmen zu T8 wieder ab, erreichten jedoch noch nicht das Ausgangsniveau ( $\Delta 456 \pm 723$  U/l,  $P = 0,004$ ) (Tab. 14 & Abb. 17).

Ein Gruppeneffekt für die CK Aktivität zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC ( $P = 0,599$ ) oder ein Interaktionseffekt Gruppe\*Zeit ( $P = 0,651$ ) wurde nicht beobachtet.

**Tab. 14:** Blutparameter CK Aktivität [U/l] (MW  $\pm$  SD) im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. CON/ECC<sup>+</sup>: n = 15, CON/ECC: n = 15

Messzeitpunkt	CON/ECC <sup>+</sup> [U/l]	CON/ECC [U/l]
T1	142 $\pm$ 55	128 $\pm$ 51
T2 (24 h)	918 $\pm$ 895	531 $\pm$ 276
T3 (48 h)	1397 $\pm$ 1602	1714 $\pm$ 2263
T4 (72 h)	4529 $\pm$ 7098	3847 $\pm$ 5486
T8 (168 h)	863 $\pm$ 1098	584 $\pm$ 702





**Abb. 17:** Logarithmierte ( $\log_{10}$ ) Werte der CK Aktivität [U/l] beider Gruppen im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW  $\pm$  SD). CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast ( $n = 15$ ), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode ( $n = 15$ ); \*  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert (T1), +  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 48 h nach dem Training (T3), &  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 72 h nach dem Training (T4), T2 = 24 h und T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind

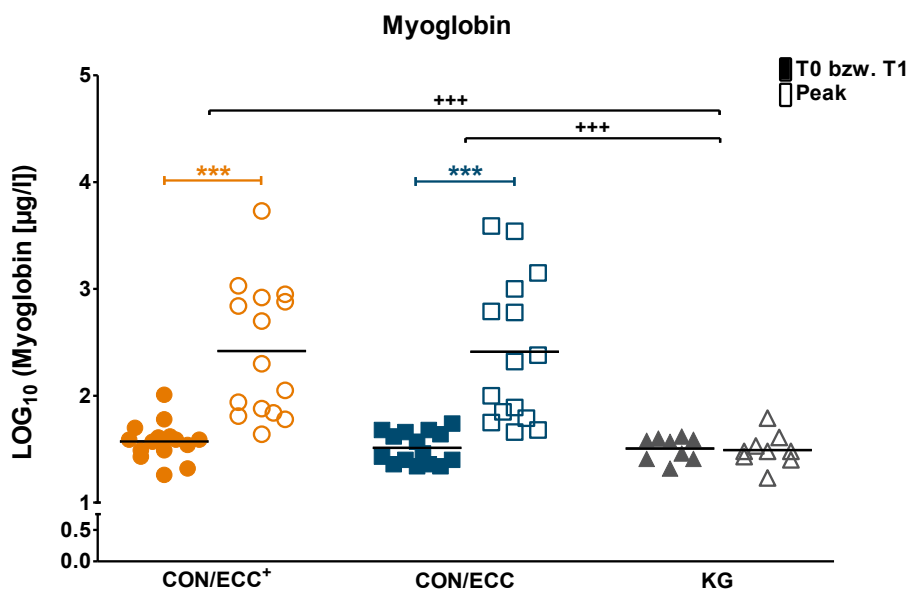
### 3.3.3.2 Myoglobin

Für die Änderung der Myoglobin Konzentration zwischen dem Ausgangs- (T0 bzw. T1) und dem Peak-Wert wurde ein Unterschied zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und der KG ( $P < 0,001$ ) sowie zwischen CON/ECC und der KG ( $P = 0,001$ ) gefunden. Nach dem CON/ECC<sup>+</sup> Training sowie nach dem CON/ECC Training stiegen die Werte der Myoglobin Konzentration bis zu ihrem Peak-Wert um im Mittel 679  $\mu\text{g/l}$  ( $P < 0,001$ ) bzw. um 761  $\mu\text{g/l}$  ( $P < 0,001$ ) an, während die Werte zwischen T0 und T8 in der KG unverändert blieben. Zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Änderung der Myoglobin Konzentration gefunden (Tab. 15 & Abb. 18). Dabei waren interindividuell sehr große Varianzen zu beobachten mit erreichten Peak-Werten zwischen 44 und 5.360  $\mu\text{g/l}$  nach CON/ECC<sup>+</sup> und zwischen 46 und 3.932  $\mu\text{g/l}$  nach CON/ECC.

## Ergebnisse

**Tab. 15:** Ausgangs- (T0 bzw. T1) und Peak-Wert (bzw. bei Kontrollgruppe Wert vor der zweiten Biopsie) der Myoglobin Konzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] (MW  $\pm$  SD)

Gruppe	n	Myoglobin T0/T1 [ $\mu\text{g/l}$ ]	Myoglobin Peak [ $\mu\text{g/l}$ ]	Änderung $\Delta$	Zeiteffekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
					P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effektstärke $\eta_p^2$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	41 $\pm$ 20	720 $\pm$ 1335	679 $\pm$ 1339	<0,001	0,924	0,009 (1,27)	<0,001
CON/ECC	15	34 $\pm$ 12	795 $\pm$ 1248	761 $\pm$ 1250	<0,001			
CON/ECC <sup>+</sup>	15	41 $\pm$ 20	720 $\pm$ 1335	679 $\pm$ 1339	<0,001	<0,001	17,464 (1,21)	0,454
KG	9	33 $\pm$ 8	33 $\pm$ 12	0 $\pm$ 12	0,720			
CON/ECC	15	34 $\pm$ 12	795 $\pm$ 1248	761 $\pm$ 1250	<0,001	0,001	14,901 (1,21)	0,415
KG	9	33 $\pm$ 8	33 $\pm$ 12	0 $\pm$ 12	0,720			



**Abb. 18:** Logarithmierte ( $\log_{10}$ ) Werte der Myoglobin Konzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] im Vergleich zwischen Ausgangs- (T0 bzw. T1, gefüllte Symbole) und Peak-Wert (konturierte Symbole). Die Linien markieren die Mittelwerte. CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 9); \*\*\* Zeiteffekt  $P < 0,001$ , +++ Gruppeneffekt zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und KG sowie zwischen CON/ECC und KG  $P \leq 0,001$

Für die verschiedenen Messzeitpunkte der Myoglobin Konzentration wurde anhand der ANOVA mit Messwiederholung zwischen den Interventionsgruppen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC ein Zeiteffekt ( $P < 0,001$ ,  $F(1.48, 41.33) = 29,226$ ,  $\eta_p^2 = 0,511$ ) beobachtet.

Die Post Hoc Tests im Anhang XIV (vgl. Tab. 50) ergaben innerhalb der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe tendenzielle Unterschiede zwischen allen Werten der Myoglobin

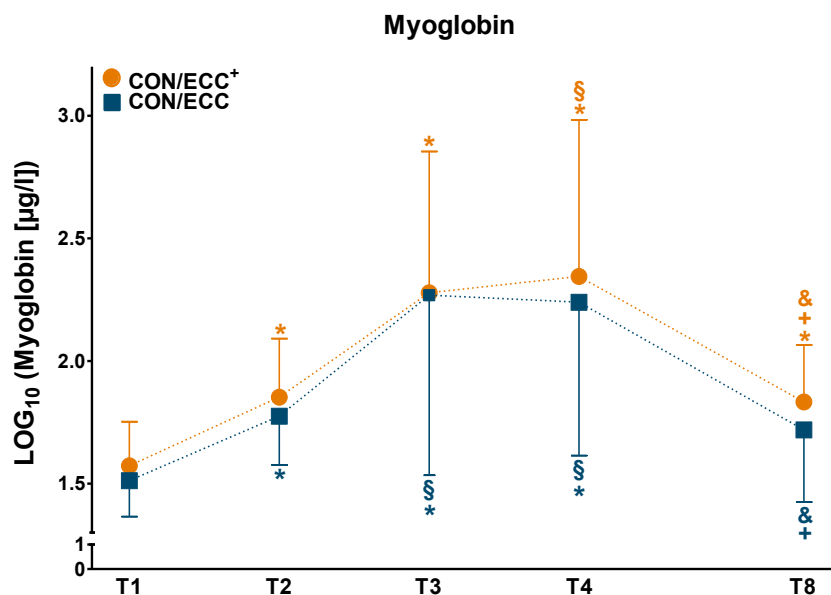
Konzentration im zeitlichen Verlauf ( $P \leq 0,087$ ), mit Ausnahme der Werte zwischen 24 und 168 Stunden ( $P > 0,999$ ) sowie zwischen 48 und 72 Stunden ( $P > 0,999$ ) nach dem Trainingsreiz. Die Myoglobin Konzentration stieg dabei bis zu T4 um durchschnittlich  $624 \mu\text{g/l}$  an ( $P = 0,001$ ) bevor sie bis T8 wieder rückläufig, jedoch weiterhin erhöht gegenüber dem Ausgangsniveau (T1), waren ( $\Delta 37 \pm 47 \mu\text{g/l}$ ,  $P = 0,022$ ) (Tab. 16 & Abb. 19).

Die Post Hoc Tests im Anhang XIV (vgl. Tab. 50) infolge des CON/ECC Trainingsreizes ergaben ebenfalls tendenzielle Unterschiede zwischen allen Werten der Myoglobin Konzentration ( $P \leq 0,127$ ) – ausgenommen zwischen 24 und 168 Stunden ( $P > 0,999$ ) sowie zwischen 48 und 72 Stunden ( $P > 0,999$ ) nach dem Trainingsreiz. In der CON/ECC Gruppen stieg die Myoglobin Konzentration lediglich bis zu T3 um im Mittel  $611 \mu\text{g/l}$  an ( $P = 0,002$ ), während sie anschließend wieder rückläufig wurden, jedoch auch zu T8 noch tendenziell leicht erhöht gegenüber dem Ausgangsniveau (T1) vorlagen ( $\Delta 37 \pm 87 \mu\text{g/l}$ ,  $P = 0,127$ ) (Tab. 16 & Abb. 19).

Zwischen der Myoglobin Konzentration der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe wurde kein Gruppen- ( $P = 0,542$ ) und kein Interaktionseffekt Gruppe\*Zeit ( $P = 0,831$ ) beobachtet.

**Tab. 16:** Blutparameter Myoglobin Konzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] (MW  $\pm$  SD) im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. CON/ECC<sup>+</sup>: n = 15, CON/ECC: n = 15

Messzeitpunkt	CON/ECC <sup>+</sup> [ $\mu\text{g/l}$ ]	CON/ECC [ $\mu\text{g/l}$ ]
T1	41 $\pm$ 20	34 $\pm$ 12
T2 (24 h)	83 $\pm$ 53	66 $\pm$ 33
T3 (48 h)	403 $\pm$ 510	645 $\pm$ 994
T4 (72 h)	665 $\pm$ 1341	505 $\pm$ 990
T8 (168 h)	78 $\pm$ 43	71 $\pm$ 86



**Abb. 19:** Logarithmierte ( $\log_{10}$ ) Werte der Myoglobin Konzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] beider Gruppen im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW  $\pm$  SD). CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast ( $n = 15$ ), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode ( $n = 15$ ); \*  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert (T1), §  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 24 h nach dem Training (T2), +  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 48 h nach dem Training (T3), &  $P \leq 0,050$  im Vergleich zum jeweiligen Wert 72 h nach dem Training (T4), T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind

Die analysierten Blutparameter (CK Aktivität und Myoglobin Konzentration) und ihre Änderung wiesen keine Zusammenhänge mit der erbachten Leistung des intensiven Trainingsreizes (CON/ECC<sup>+</sup>:  $P \geq 0,237$ ; CON/ECC:  $P \geq 0,288$ ) auf. In der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe gab es keine Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der exzentrischen Überlast (Delta Exzentrik-Konzentrik für Nm/kg und J/kg) im einmaligen Trainingsreiz und der Größe der Änderung der beiden Blutparameter zwischen Ausgangs- und Peak-Wert ( $P \geq 0,203$ ).

Weder für die CON/ECC<sup>+</sup> noch für die CON/ECC Gruppe wurden Korrelationen für die maximalen Werte der CK Aktivität und der Myoglobin Konzentration und den Änderungen (T1<sub>vor</sub> bis Peak) der isokinetischen Tests mit 60°/s sowie 180°/s ( $P \geq 0,175$ ) gefunden.

Mit dem subjektiven Muskelkaterempfinden im M. quadriceps femoris korrelierten die Blutwerte (Tab. 17): Die Änderungen der Blutparameter CK Aktivität und Myoglobin Konzentration vom Ausgangswert (T1) zu jeweils 48 Stunden (T3) und 72 Stunden (T4) nach CON/ECC<sup>+</sup> bzw. CON/ECC wiesen mittlere bis hohe Zusammenhänge mit den entsprechenden Muskelkaterbeschwerden auf ( $P \leq 0,129$ ). Auch zwischen den jeweiligen Peak-Werten wurden Zusammenhänge gefunden ( $P \leq 0,027$ ) (Tab. 17).

Insgesamt ging das Verhalten der CK Aktivität mit dem der Myoglobin Konzentration einher. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit gab es Zusammenhänge zwischen der Änderung der beiden Blutparameter ( $P < 0,001$ ). Auch die jeweils erreichten Peak-Werte korrelierten hoch ( $P < 0,001$ ). So erreichten beispielsweise die beiden Probanden mit den höchsten Peak-Werten der CK Aktivität (26827 U/l bzw. 18783 U/l) auch die höchsten Peak-Werte der Myoglobin Konzentration (5360  $\mu\text{g/l}$  bzw. 3932  $\mu\text{g/l}$ ).

**Tab. 17:** Korrelationen der (Änderung der) Blutparameter CK Aktivität [U/l] und Myoglobin Konzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] und den subjektiven Angaben des Muskelkaterempfindens des M. quadriceps femoris. T1, T3, T4 = vor, 48 h, 72 h nach der einmaligen Trainingsbelastung sowie Zusammenhänge zwischen den beiden Blutparametern

Gruppe	n	Variable 1	Variable 2	Korrelation nach Spearman	
				P-Wert	Korrelationskoeffizient $r_s$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	Änderung CK T1-T3	Muskelkaterempfinden zu T3	<b>0,009</b>	0,649
		Änderung Myoglobin T1-T3		<b>0,017</b>	0,603
		Änderung CK T1-T4	Muskelkaterempfinden zu T4	0,129	0,410
		Änderung Myoglobin T1-T4		0,053	0,508
		CK peak	Muskelkaterempfinden peak	<b>0,025</b>	0,574
		Myoglobin peak		<b>0,027</b>	0,570
CON/ECC	15	Änderung CK T1-T3	Muskelkaterempfinden zu T3	<b>&lt;0,001</b>	0,810
		Änderung Myoglobin T1-T3		<b>&lt;0,001</b>	0,797
		Änderung CK T1-T4	Muskelkaterempfinden zu T4	<b>0,004</b>	0,698
		Änderung Myoglobin T1-T4		<b>0,003</b>	0,713
		CK peak	Muskelkaterempfinden peak	<b>&lt;0,001</b>	0,845
		Myoglobin peak		<b>&lt;0,001</b>	0,789
Gesamt	30	Änderung CK T1-CK peak	Änderung Myoglobin T1-Myoglobin peak	<b>&lt;0,001</b>	0,937
		CK peak	Myoglobin peak	<b>&lt;0,001</b>	0,932

Eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führte demnach im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu keinen deutlicheren Mikrotraumata in der belasteten Muskulatur. Es wurden keine Gruppenunterschiede hinsichtlich des temporären Verlusts der maximalen Kraft der belasteten Muskulatur in isokinetischen Maximalkrafttests (60°/s und 180°/s) sowie dem Anstieg der CK Aktivität und der Myoglobin

## Ergebnisse

Konzentration im Plasma gefunden. Dahingehend muss die Nebenhypothese 4 abgelehnt werden. Lediglich 72 Stunden nach dem einmaligen CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz erreichten die Probanden deutlichere subjektive Muskelkaterbeschwerden als die Probanden nach CON/ECC.

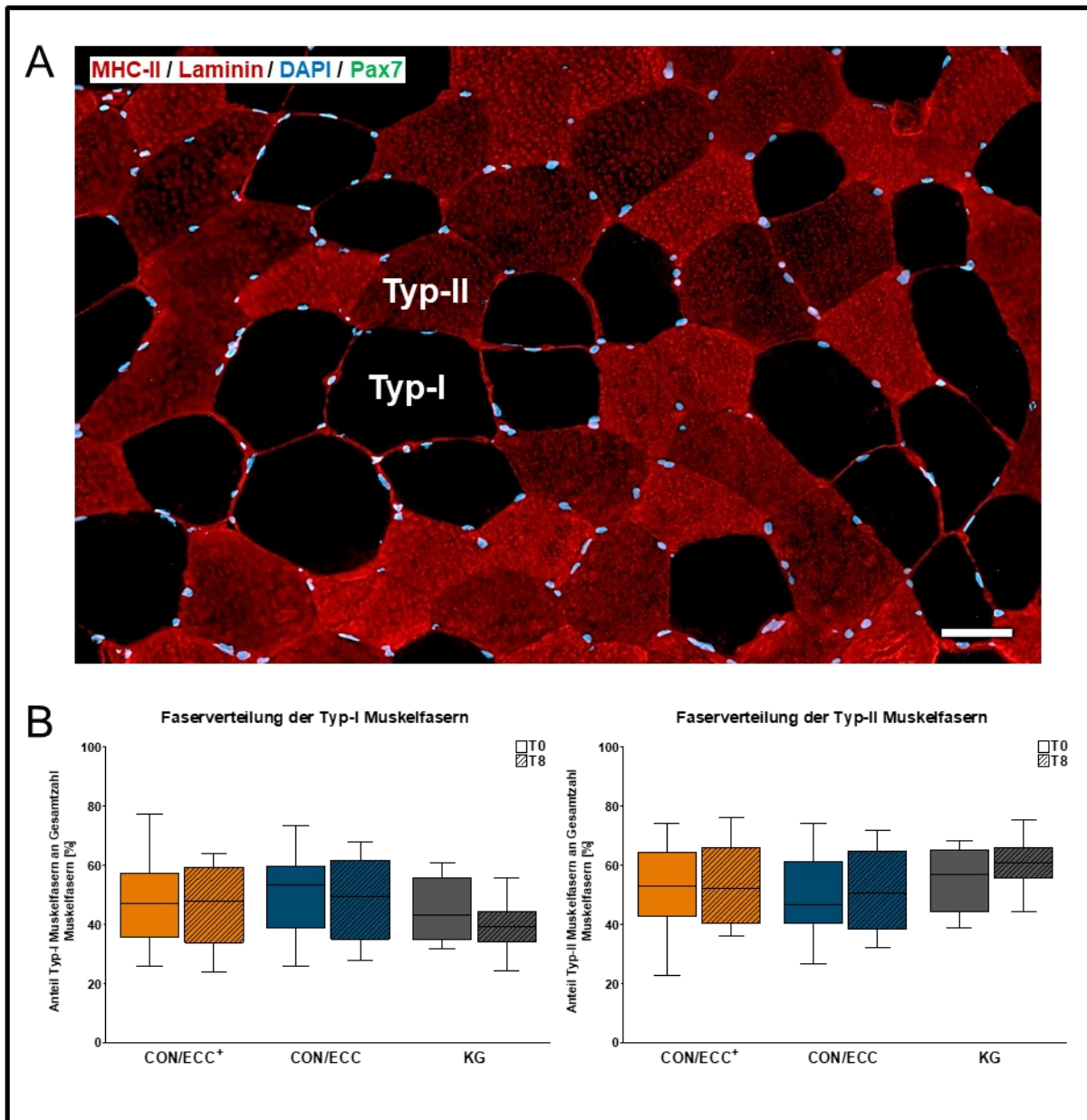
### 3.4 Immunhistochemie

#### 3.4.1 Fasertypverteilung

Die Probanden aller Gruppen wiesen im Mittel zu Beginn der Studie (T0) vergleichbare Ausgangswerte bezüglich der Fasertypverteilung auf ( $P \geq 0,457$ ), welche sich im Verlauf der Studie nicht änderte und keine Gruppenunterschiede aufzeigte (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC: T0  $P = 0,713$ , T8  $P = 0,412$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG: T0  $P = 0,723$ , T8  $P = 0,216$ ; CON/ECC vs. KG T0  $P = 0,495$ , T8  $P = 0,103$ ). Darüber hinaus gab es keine zeitliche Änderung hinsichtlich der Fasertypverteilung zwischen T0 und T8 innerhalb der einzelnen Gruppen (Tab. 18 & Abb. 20B). Lediglich die KG zeigte einen schwachen Hinweis auf einen Shift in Richtung Typ-II Muskelfasern ( $P = 0,060$ ).

**Tab. 18:** Muskelfasertypverteilung. Anteil [%] der Typ-I sowie der Typ-II Muskelfasern an der Gesamtzahl an Muskelfasern (MW  $\pm$  SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)

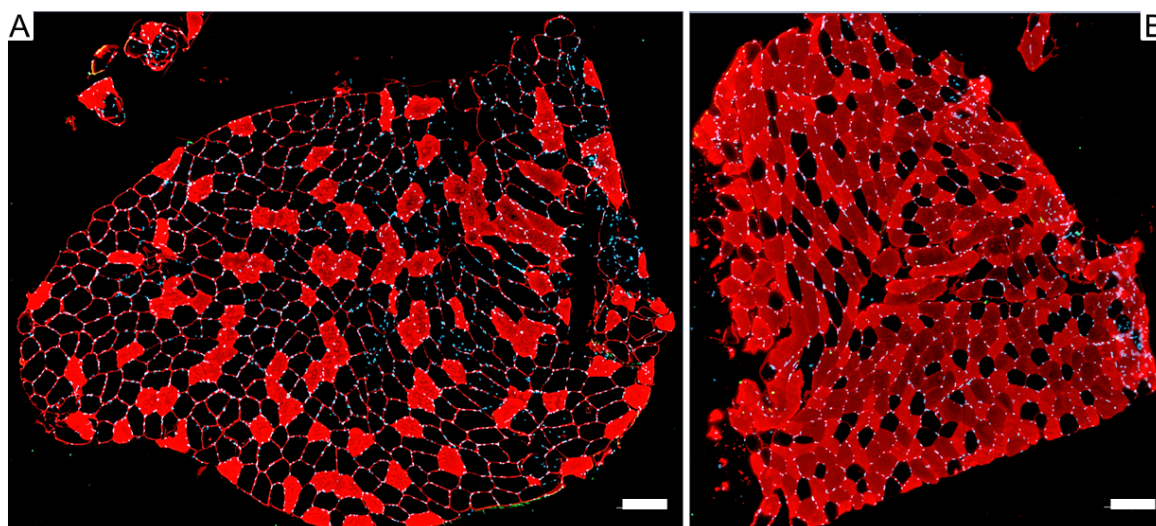
Gruppe	n	Fasertyp	T0 [%]	T8 [%]	Zeiteffekt P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	Typ-I	47,4 $\pm$ 14,8	45,0 $\pm$ 12,7	0,419
		Typ-II	52,6 $\pm$ 14,8	55,0 $\pm$ 12,7	
CON/ECC	15	Typ-I	48,7 $\pm$ 13,5	48,2 $\pm$ 12,8	0,848
		Typ-II	51,3 $\pm$ 13,5	51,8 $\pm$ 12,8	
KG	10	Typ-I	44,8 $\pm$ 10,7	39,3 $\pm$ 8,6	0,060
		Typ-II	55,2 $\pm$ 10,7	60,7 $\pm$ 8,6	



**Abb. 20:** Ausschnitt einer Muskelprobe zur Demonstration der beiden Fasertypen anhand der Vierfach Färbung (**A**), ungefärbt/ schwarz = Typ-I Muskelfaser; rot = Typ-II Muskelfaser; blau = Zellkerne; Maßstabsbalken = 50  $\mu$ m

Muskelfasertypverteilung. Anteil der Typ-I Muskelfasern (links) sowie der Typ-II Muskelfasern (rechts) an der Gesamtzahl an Muskelfasern zwischen der ersten Biopsie (T0) und der zweiten Biopsie (T8) (Median und 95% CI) (**B**). CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10)

Dabei ist anzumerken, dass interindividuell große Unterschiede zwischen einzelnen Probanden bezüglich ihrer Fasertypverteilung zu beobachten waren mit Spannweiten zwischen 23% und 74% innerhalb eines Fasertyps (Abb. 21).



**Abb. 21:** Exemplarische Darstellung zweier Muskelproben zum ersten Biopsiezeitpunkt (T0) mit deutlicher Überzahl an MHC-I exprimierender (= ungefärbte) Muskelfasern (**A**) und deutlicher Überzahl an MHC-II exprimierender (= rotgefärbter) Muskelfasern (**B**); Maßstabsbalken = 200  $\mu$ m

Während des einmaligen Trainingsreizes korrelierten in der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe die Muskelfaserverteilung weder mit der Leistung in der konzentrischen noch in der exzentrischen Phase des Trainings ( $P \geq 0,386$ ). Das Ausmaß der erreichten exzentrischen Überlast (Delta Exzentrik-Konzentrik für Nm/kg und J/kg) wies keine Zusammenhänge mit der Fasertypverteilung auf ( $P \geq 0,310$ ). In der CON/ECC Gruppe dagegen gab es Tendenzen auf positive Korrelationen zwischen dem Anteil der Typ-II Muskelfasern und der maximalen Trainingsleistung (rechts:  $P = 0,154$ ,  $r = 0,387$ ; links:  $P = 0,045$ ,  $r = 0,523$ ) sowie zwischen dem Anteil der Typ-II Muskelfasern und der Änderung der Abnahme der Trainingsleistung zwischen dem ersten und letzten Satz (rechts:  $P = 0,016$ ,  $r = 0,610$ ; links:  $P = 0,002$ ,  $r = 0,726$ ) (Tab. 19).

**Tab. 19:** Korrelationen des Anteils der Typ-II Fasern mit der (Änderung bzw. Peak-Trainingsleistung [kg] während des CON/ECC Trainingsreizes

Gruppe	n	Variable 1	Variable 2	Korrelation nach Pearson	
				P-Wert	Korrelationskoeffizient r
CON/ECC	15	Anteil Typ-II Fasern	Trainingsleistung peak rechts	0,154	0,387
			Trainingsleistung peak links	<b>0,045</b>	0,523
			Änderung Trainingsleistung Satz 1-Satz 6 rechts	<b>0,016</b>	0,610
			Änderung Trainingsleistung Satz 1-Satz 6 links	<b>0,002</b>	0,726



Bezüglich der isokinetischen Maximalkrafttests beider Gruppen konnte kein Zusammenhang zwischen der Muskelfasertypverteilung und der Änderung der Leistung detektiert werden. Weder bei den schnellen noch bei den langsamen Winkelgeschwindigkeiten wurde ein Zusammenhang mit der jeweiligen Fasertypverteilung beobachtet (CON/ECC<sup>+</sup>  $P \geq 0,264$ ; CON/ECC  $P \geq 0,186$ ). Zudem korrelierten die Angaben bezüglich des subjektiven Muskelkaterempfindens beider Gruppen nicht mit deren Muskelfasertypverteilung (CON/ECC<sup>+</sup>  $P \geq 0,780$ ; CON/ECC  $P \geq 0,094$ ). In beiden Gruppen wurden keine Zusammenhänge zwischen der Muskelfasertypverteilung und den Parametern (Änderung der) CK Aktivität und Myoglobin Konzentration im Blut gefunden (CON/ECC<sup>+</sup>  $P \geq 0,553$ ; CON/ECC  $P \geq 0,373$ ).

### 3.4.2 Satellitenzellpool

#### 3.4.2.1 Satellitenzellen pro Gesamtzahl an Muskelfasern

Für die Änderung der Anzahl der  $SZ_{\text{gesamt}}$  wurde eine schwache Tendenz ( $P = 0,105$ ) für einen Unterschied zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe beobachtet. Sieben Tage nach CON/ECC<sup>+</sup> war die Anzahl der  $SZ_{\text{gesamt}}$  um im Mittel 30% ( $P = 0,019$ ) angestiegen, während sie nach dem CON/ECC Training unverändert blieb. Zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und der KG sowie zwischen CON/ECC und der KG zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich einer Änderung der Anzahl der  $SZ_{\text{gesamt}}$ . Wie in CON/ECC war auch in der KG die Anzahl der  $SZ_{\text{gesamt}}$  an T8 verglichen zum Ausgangswert unverändert (Tab. 20 & Abb. 22B).

**Tab. 20:** Satellitenzellpool. Anzahl der Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (MW  $\pm$  SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)

Gruppe	n	T0	T8	Änderung $\Delta$	Zeit-effekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
					P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effektstärke $\eta_p^2$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,098 $\pm$ 0,033	0,127 $\pm$ 0,049	0,029 $\pm$ 0,046	<b>0,019</b>	0,105	2,819 (1,27)	0,095
CON/ECC	15	0,120 $\pm$ 0,052	0,112 $\pm$ 0,032	-0,008 $\pm$ 0,045	0,712			
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,098 $\pm$ 0,033	0,127 $\pm$ 0,049	0,029 $\pm$ 0,046	<b>0,019</b>	0,387	0,777 (1,22)	0,034
KG	10	0,103 $\pm$ 0,028	0,114 $\pm$ 0,033	0,011 $\pm$ 0,036	0,361			
CON/ECC	15	0,120 $\pm$ 0,052	0,112 $\pm$ 0,032	-0,008 $\pm$ 0,045	0,712	0,537	0,394 (1,22)	0,018
KG	10	0,103 $\pm$ 0,028	0,114 $\pm$ 0,033	0,011 $\pm$ 0,036	0,361			

## Ergebnisse

### 3.4.2.2 Satellitenzellen pro Typ-I Muskelfasern

Die Änderung der Anzahl der  $SZ_{\text{Typ-I}}$  zwischen T0 und T8 unterschied sich weder zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC, noch zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und der KG. Weiter gab es auch zwischen CON/ECC und der KG diesbezüglich keine Unterschiede. Darüber hinaus zeigten sich innerhalb der einzelnen Gruppen keine Zeiteffekte. Zwischen T0 und T8 waren keine Veränderungen bezüglich der  $SZ_{\text{Typ-I}}$  aufgetreten (Tab. 21 & Abb. 22B).

**Tab. 21:** Anzahl der Satellitenzellen bezogen auf die Anzahl an Typ-I Muskelfasern (MW  $\pm$  SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)

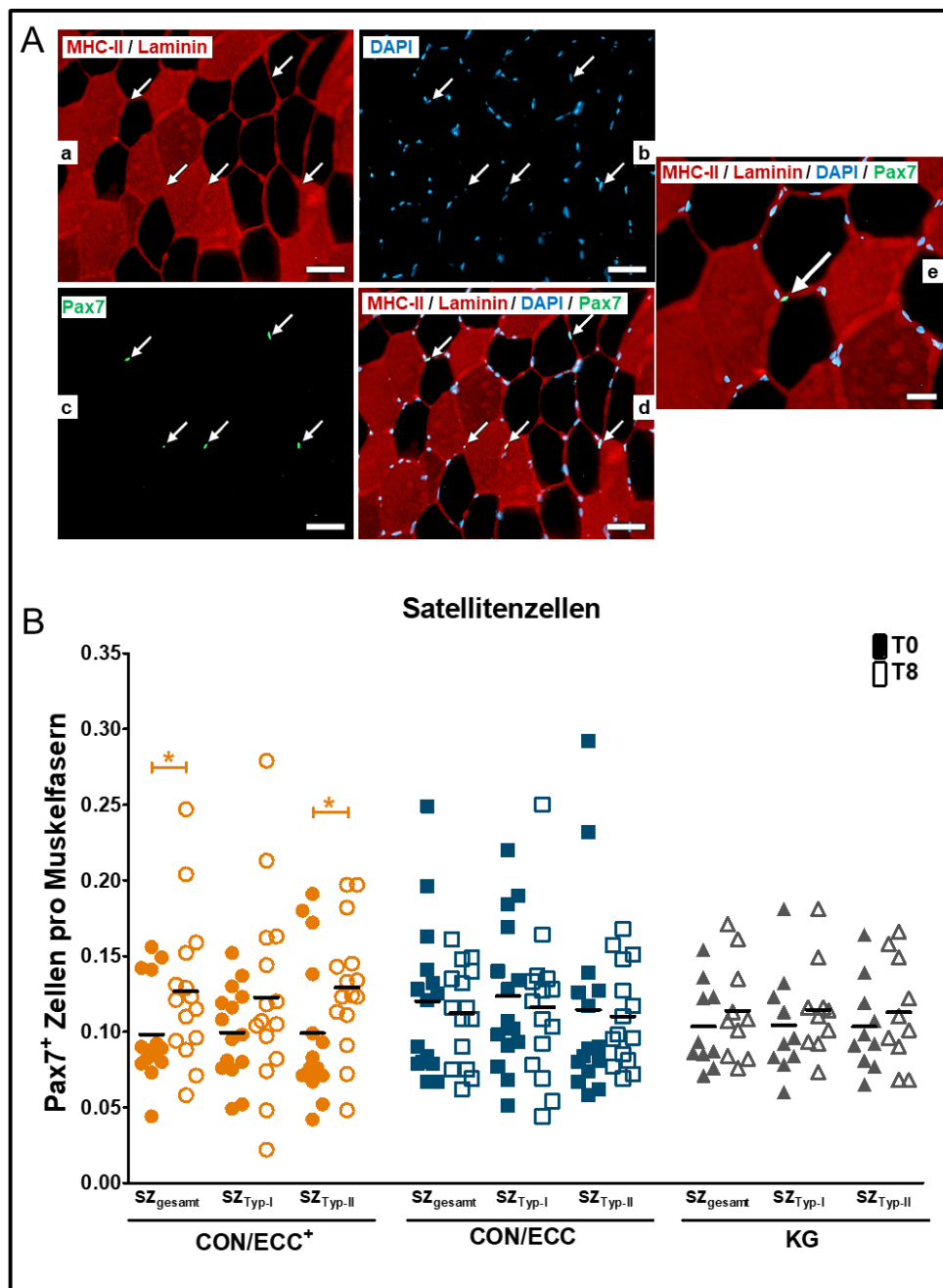
Gruppe	n	T0	T8	Änderung $\Delta$	Zeit- effekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
					P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effekt- stärke $\eta_p^2$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,099 $\pm$ 0,031	0,123 $\pm$ 0,064	0,024 $\pm$ 0,064	0,497	0,710	0,141 (1,27)	0,005
CON/ECC	15	0,123 $\pm$ 0,049	0,116 $\pm$ 0,050	-0,007 $\pm$ 0,057	0,568			
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,099 $\pm$ 0,031	0,123 $\pm$ 0,064	0,024 $\pm$ 0,064	0,497	0,873	0,026 (1,22)	0,001
KG	10	0,104 $\pm$ 0,035	0,115 $\pm$ 0,031	0,011 $\pm$ 0,044	0,391			
CON/ECC	15	0,123 $\pm$ 0,049	0,116 $\pm$ 0,050	-0,007 $\pm$ 0,057	0,568	0,578	0,319 (1,22)	0,014
KG	10	0,104 $\pm$ 0,035	0,115 $\pm$ 0,031	0,011 $\pm$ 0,044	0,391			

### 3.4.2.3 Satellitenzellen pro Typ-II Muskelfasern

Die Änderung der Anzahl der  $SZ_{\text{Typ-II}}$  wies eine Tendenz ( $P = 0,079$ ) für einen Unterschied zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe auf. Eine Woche nach dem CON/ECC<sup>+</sup> Training ist die Anzahl der  $SZ_{\text{Typ-II}}$  um durchschnittlich 30% ( $P = 0,011$ ) gestiegen, während diese nach dem CON/ECC Training unverändert blieb. Zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und der KG sowie zwischen CON/ECC und der KG zeigten sich keine Unterschiede. Wie in CON/ECC war auch in der KG die Anzahl der  $SZ_{\text{Typ-II}}$  an T8 verglichen zum Ausgangswert unverändert (Tab. 22 & Abb. 22B).

**Tab. 22:** Anzahl der Satellitenzellen bezogen auf die Anzahl an Typ-II Muskelfasern (MW  $\pm$  SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)

Gruppe	n	T0	T8	Änderung $\Delta$	Zeit- effekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
					P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effekt- stärke $\eta_p^2$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,099 $\pm$ 0,048	0,129 $\pm$ 0,042	0,030 $\pm$ 0,047	<b>0,011</b>	0,079	3,328 (1,27)	0,110
CON/ECC	15	0,115 $\pm$ 0,066	0,110 $\pm$ 0,033	-0,005 $\pm$ 0,058	0,742			
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,099 $\pm$ 0,048	0,129 $\pm$ 0,042	0,030 $\pm$ 0,047	<b>0,011</b>	0,197	1,772 (1,22)	0,075
KG	10	0,103 $\pm$ 0,030	0,113 $\pm$ 0,035	0,010 $\pm$ 0,036	0,452			
CON/ECC	15	0,115 $\pm$ 0,066	0,110 $\pm$ 0,033	-0,005 $\pm$ 0,058	0,742	0,789	0,073 (1,22)	0,003
KG	10	0,103 $\pm$ 0,030	0,113 $\pm$ 0,035	0,010 $\pm$ 0,036	0,452			



**Abb. 22:** Jeweils derselbe Bildausschnitt (a-d) einer Muskelprobe der Vierfach Färbung (**A**). a: Typ-II (MHC-II) Muskelfasern und Laminin (rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: Satellitenzellen (SZ, Pax7, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Die abwärts gerichteten Pfeile markieren fünf SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>). Die SZ der beiden oberen Pfeile können jeweils den Typ-I Muskelfasern zugeordnet werden, die SZ der drei unteren Pfeile den Typ-II Muskelfasern; Maßstabsbalken = 50 µm; e: eine SZ vergrößert dargestellt; Maßstabsbalken = 20 µm. In Anlehnung an Wehrstein et al. (2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002818) mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health

Anzahl der Satellitenzellen (SZ) bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern, bezogen auf die Typ-I Muskelfasern und bezogen auf die Typ-II Muskelfasern (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10); \* Zeiteffekt  $P < 0,050$

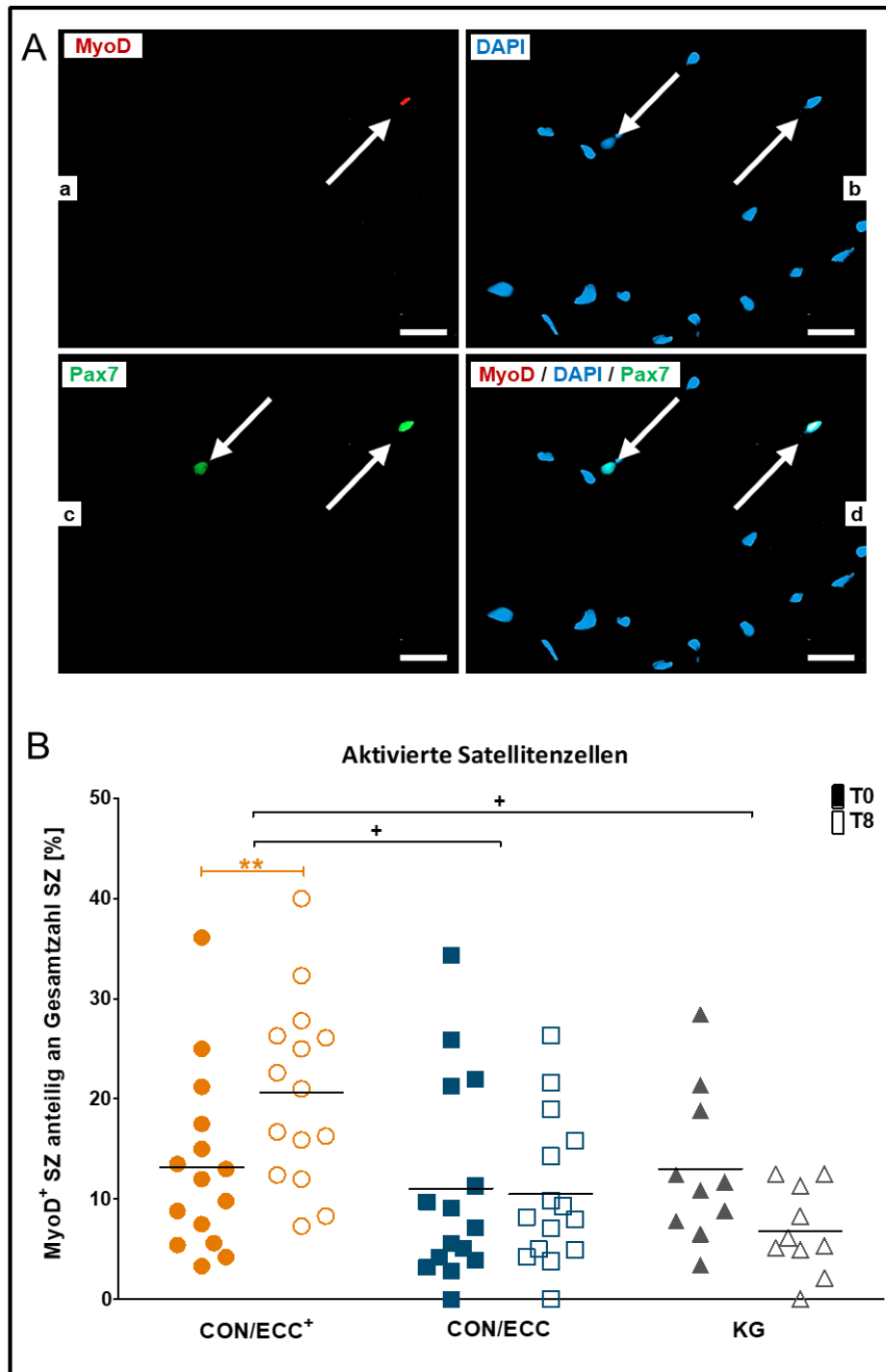
Eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führte im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu einem deutlicheren Anstieg der Anzahl an Satellitenzellen. Dieser Anstieg konnte primär den Typ-II Muskelfasern zugeordnet werden. Demnach kann die Nebenhypothese 1 angenommen werden.

### 3.4.3 Aktivierte Satellitenzellen

Die Änderung des Anteils aktivierter SZ an der Gesamtzahl an SZ ( $SZ_{akt}$ ) unterschied sich sowohl zwischen den Probanden der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe ( $P = 0,036$ ) als auch zwischen den Probanden von CON/ECC<sup>+</sup> und der KG ( $P = 0,022$ ). Eine Woche nach CON/ECC<sup>+</sup> ist der Anteil der aktivierten SZ an der Gesamtzahl an SZ um durchschnittlich 57% gestiegen ( $P = 0,003$ ), während dieser bei den Probanden der KG unverändert blieb. Zwischen CON/ECC und der KG gab es keinen Unterschied hinsichtlich des Anteils aktivierter SZ an der Gesamtzahl an SZ. Im Vergleich zum Ausgangswert hat sich der Anteil der aktivierten SZ an der Gesamtzahl an SZ der CON/ECC Gruppe zu T8 nicht verändert (Tab. 23 & Abb. 23B).

**Tab. 23:** Anteil der aktivierten Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an Satellitenzellen (MW  $\pm$  SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)

Gruppe	n	T0	T8	Änderung $\Delta$	Zeit- effekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
					P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effekt- stärke $\eta_p^2$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,132 $\pm$ 0,089	0,207 $\pm$ 0,092	0,075 $\pm$ 0,082	<b>0,003</b>	<b>0,036</b>	4,869 (1,27)	0,153
CON/ECC	15	0,110 $\pm$ 0,101	0,105 $\pm$ 0,074	-0,005 $\pm$ 0,116	0,761			
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,132 $\pm$ 0,089	0,207 $\pm$ 0,092	0,075 $\pm$ 0,082	<b>0,003</b>	<b>0,022</b>	6,042 (1,22)	0,215
KG	10	0,130 $\pm$ 0,077	0,068 $\pm$ 0,043	-0,062 $\pm$ 0,064	0,602			
CON/ECC	15	0,110 $\pm$ 0,101	0,105 $\pm$ 0,074	-0,005 $\pm$ 0,116	0,761	0,523	0,420 (1,22)	0,019
KG	10	0,130 $\pm$ 0,077	0,068 $\pm$ 0,043	-0,062 $\pm$ 0,064	0,602			



**Abb. 23:** Jeweils derselbe Bildausschnitt einer Muskelprobe der MyoD Färbung (**A**). a: aktivierte Satellitenzelle (MyoD, rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: Satellitenzellen (SZ, Pax7, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Der abwärts gerichtete Pfeil markiert je dieselbe SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>). Der aufwärts gerichtete Pfeil markiert je dieselbe aktivierte SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ MyoD<sup>+</sup>); Maßstabsbalken = 20 µm

Anteil [%] der aktivierten Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an SZ (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10); \*\* Zeiteffekt  $P < 0,01$ , + Gruppeneffekt zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC sowie zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und KG  $P < 0,050$

Eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führte im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu einer Aktivierung von Satellitenzellen. Demnach kann die Nebenhypothese 2 angenommen werden.

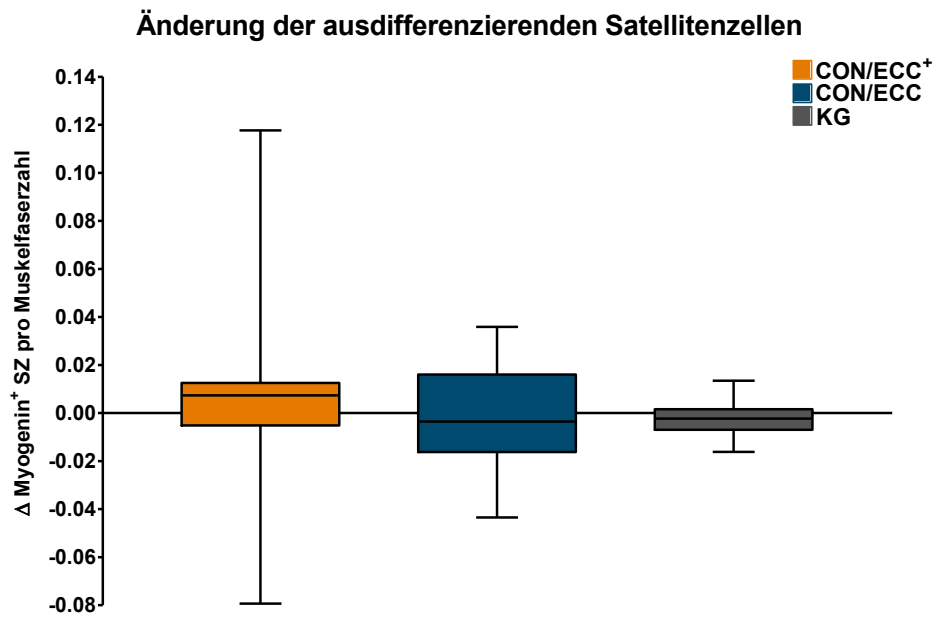
#### 3.4.4 Ausdifferenzierende Satellitenzellen (Ergebnisse der Hauptfragestellung)

Die Änderung der Anzahl der ausdifferenzierenden SZ bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern wies eine schwache Tendenz, jedoch keinen signifikanten Unterschied, zwischen CON/ECC<sup>+</sup> und der KG ( $P = 0,145$ ), sowie CON/ECC und der KG ( $P = 0,059$ ) auf. Zwischen den beiden trainierenden Gruppen CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC war diesbezüglich kein signifikanter Unterschied detektierbar. Innerhalb der einzelnen Gruppen gab es keine signifikanten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert (T0) und T8 hinsichtlich der SZ<sub>diff</sub> (Tab. 24 & Abb. 24 & Abb. 25B).

Der Variationskoeffizient von 1,12 deutet auf eine große Streuung hinsichtlich des Anteils an Myogenin-positiven Zellen in der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe hin. In der CON/ECC Gruppe hingegen war dieser mit 0,8 deutlich geringer. Ebenso überstieg er die Variationskoeffizienten hinsichtlich des Anteils der aktivierten SZ an der Gesamtanzahl SZ (0,44) sowie den der Gesamtanzahl an SZ (0,39) infolge von CON/ECC<sup>+</sup>.

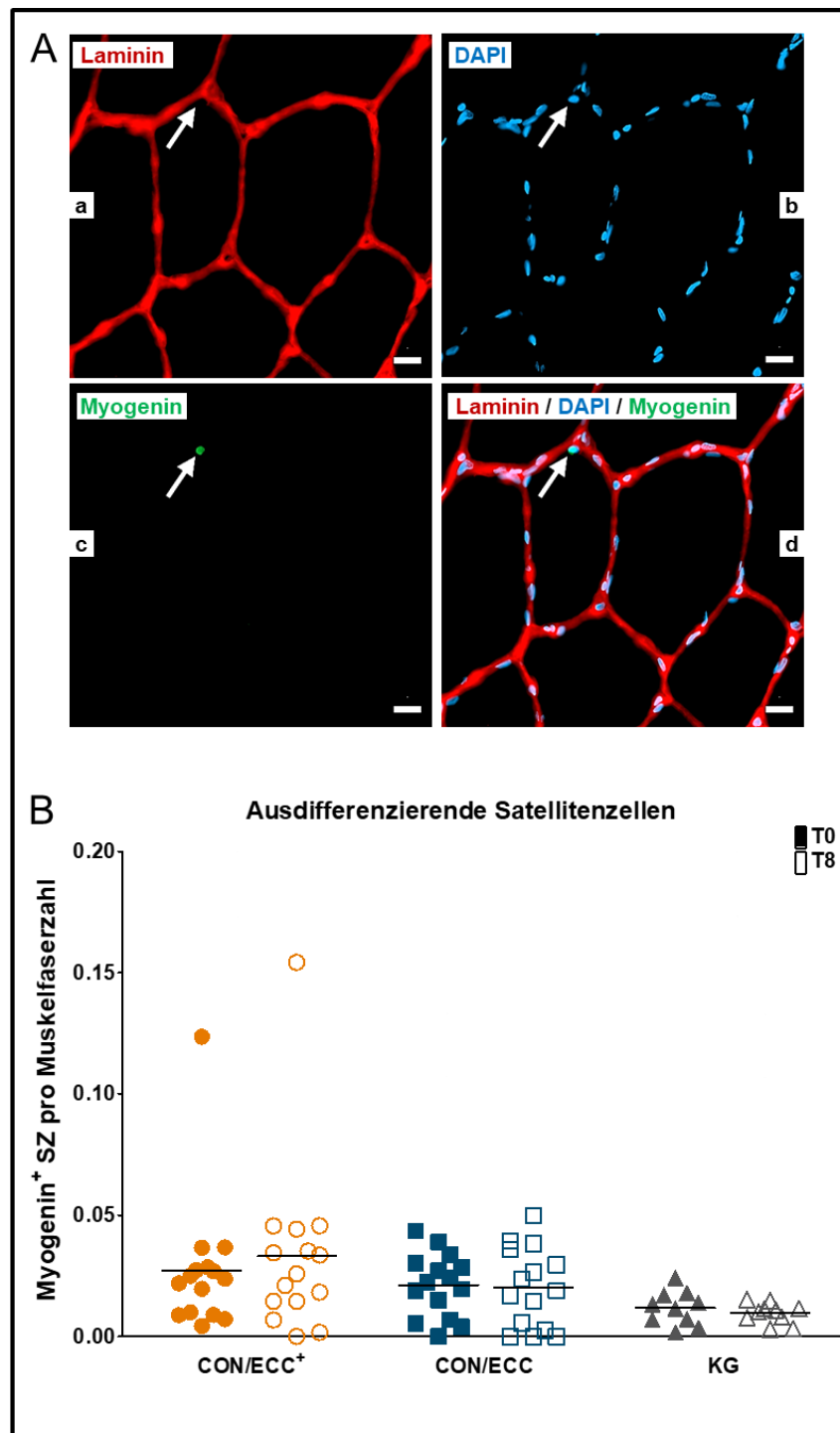
**Tab. 24:** Anzahl der ausdifferenzierenden Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (MW  $\pm$  SD). T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)

Gruppe	n	T0	T8	Änderung $\Delta$	Zeit- effekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
					P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effekt- stärke $\eta_p^2$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,027 $\pm$ 0,029	0,033 $\pm$ 0,037	0,006 $\pm$ 0,040	0,590	0,286	1,187 (1,27)	0,042
CON/ECC	15	0,021 $\pm$ 0,013	0,020 $\pm$ 0,016	-0,001 $\pm$ 0,022	0,846			
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,027 $\pm$ 0,029	0,033 $\pm$ 0,037	0,006 $\pm$ 0,040	0,590	0,145	2,285 (1,22)	0,094
KG	10	0,012 $\pm$ 0,007	0,010 $\pm$ 0,004	-0,002 $\pm$ 0,009	0,384			
CON/ECC	15	0,021 $\pm$ 0,013	0,020 $\pm$ 0,016	-0,001 $\pm$ 0,022	0,846	0,059	3,978 (1,22)	0,153
KG	10	0,012 $\pm$ 0,007	0,010 $\pm$ 0,004	-0,002 $\pm$ 0,009	0,384			



**Abb. 24:** Änderung der Anzahl der ausdifferenzierenden Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern zwischen der ersten Biopsie (T0) (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) und der zweiten Biopsie (T8) (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (Median und 95% CI). CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10)





**Abb. 25:** Jeweils derselbe Bildausschnitt einer Muskelprobe der Myogenin Färbung (**A**). a: Laminin (rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: ausdifferenzierende Satellitenzelle (SZ<sub>diff</sub>, Myogenin, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Der aufwärts gerichtete Pfeil markiert je dieselbe SZ<sub>diff</sub> (DAPI/ Myogenin<sup>+</sup>); Maßstabsbalken = 20  $\mu$ m. In Anlehnung an Wehrstein et al. (2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002818) mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health

Anzahl der ausdifferenzierenden Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10)

## Ergebnisse

Eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führte im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu keiner Ausdifferenzierung von Satellitenzellen zu neuen Muskelfasern. Die Haupthypothese dieser Arbeit muss somit abgelehnt werden.

### 3.4.5 Korrelationsanalysen

Im Folgenden werden ergänzend zu den obigen Korrelationen Zusammenhänge des einmaligen Trainingsreizes, der indirekten Parameter sowie der Muskelfasertypverteilung jeweils mit den direkten Markern (verschiedenen SZ Stadien) dargestellt.

#### *3.4.5.1 Zusammenhänge zwischen dem einmaligen intensiven Krafttrainingsreiz und den immunhistochemischen Analysen*

Mittlere Zusammenhänge wurden tendenziell für die Änderung der  $SZ_{gesamt}$  sowie der  $SZ_{Typ-II}$  (zwischen T0 und T8) mit dem Peak der relativierten, aufsummierten konzentrischen Arbeitsleistung des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes gefunden. Je mehr konzentrische Arbeit im Training geleistet wurde, desto größer die Zunahme der  $SZ_{gesamt}$  und  $SZ_{Typ-II}$  ( $P \leq 0,103$ ,  $r_s \geq 0,438$ ) (Tab. 25). Für die Exzentrik wurde dieser Trend nicht beobachtet ( $P \geq 0,093$ ). Ebenso konnten keine Zusammenhänge zwischen den Peak-Trainingswerten und den Änderungen der  $SZ_{akt}$  oder  $SZ_{diff}$  gefunden werden ( $P \geq 0,211$ ). Darüber hinaus wurden keine Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der erreichten Überlast (Delta Exzentrik-Konzentrik für Nm/kg und J/kg) während des einmaligen CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes und der Änderung der Anzahl an  $SZ_{gesamt}$ ,  $SZ_{Typ-I}$ ,  $SZ_{Typ-II}$ , des Anteils der aktivierten SZ an der Gesamtzahl der SZ sowie der ausdifferenzierenden SZ gefunden ( $P \geq 0,202$ ).

Die relativen, maximalen Trainingslasten der CON/ECC Gruppe zeigten keine Zusammenhänge mit den Änderungen der SZ und ihren verschiedenen Stadien auf ( $P \geq 0,182$ ).

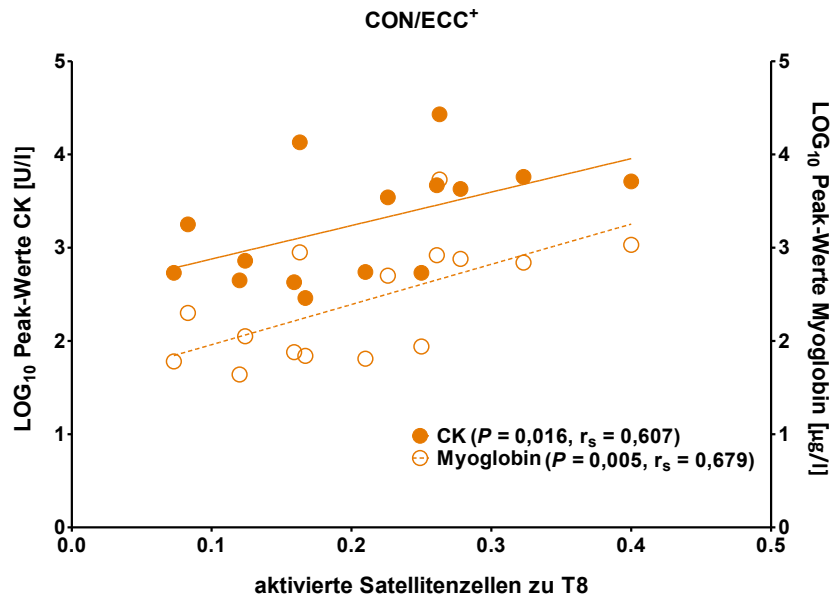
**Tab. 25:** Korrelationen der Änderung der Gesamtzahl der SZ sowie der SZ pro Typ-II Muskelfasern und den Peak-Werten der relativen, aufsummierten konzentrischen Arbeit des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes

Gruppe	n	Variable 1	Variable 2	Korrelation nach Spearman	
				P-Wert	Korrelationskoeffizient $r_s$
CON/ECC <sup>+</sup>	15	Änderung SZ <sub>gesamt</sub>	Relative Arbeit Konzentrik [J/kg] rechts peak	0,071	0,479
		Änderung SZ <sub>Typ-II</sub>		0,103	0,438
		Änderung SZ <sub>gesamt</sub>	Relative Arbeit Konzentrik [J/kg] links peak	<b>0,011</b>	0,632
		Änderung SZ <sub>Typ-II</sub>		<b>0,049</b>	0,517

### 3.4.5.2 Zusammenhänge zwischen den indirekten Markern für belastungsinduzierte Muskelschädigung und immunhistochemischen Analysen

Bezüglich der Indikatoren für belastungsinduzierte Muskelschädigungen wurden weder hinsichtlich der (Änderung der) Leistung in den isokinetischen Krafttests ( $P \geq 0,136$ ) noch hinsichtlich des subjektiven Empfindens von Muskelkater im M. quadriceps femoris ( $P \geq 0,169$ ) Zusammenhänge mit den Parametern der immunhistochemischen Analysen sowie den jeweiligen Änderungen in beiden Interventionsgruppen gefunden.

Die erhobenen Blutparameter dagegen wiesen Korrelationen auf. Dabei wurden nach CON/ECC<sup>+</sup> mittlere Zusammenhänge zwischen dem Anteil der SZ<sub>akt</sub> zu T8 und den Peak-Werten der Blutparameter CK Aktivität und Myoglobin Konzentration beobachtet (Abb. 26). Mit der Anzahl der SZ<sub>gesamt</sub>, der SZ pro Fasertypen sowie der SZ<sub>diff</sub> schienen die Blutwerte jedoch keine Zusammenhänge zu haben ( $P \geq 0,243$ ). Ebenso wenig konnten diesbezüglich Korrelationen nach CON/ECC oder in der KG gefunden werden ( $P \geq 0,498$ ).



**Abb. 26:** Zusammenhänge zwischen dem Anteil der aktivierten Satellitenzellen an der Gesamtzahl an SZ und den Peak-Werten der Blutparameter CK Aktivität und Myoglobin Konzentration infolge des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes (n = 15)

### 3.4.5.3 Zusammenhänge zwischen den Muskelfasertypen und verschiedenen Stadien der SZ

Bezüglich der Fasertypverteilung zeigte sich zu Studienbeginn über alle drei Gruppen ein positiver, niedriger Zusammenhang zwischen dem Anteil der Typ-I Muskelfasern und der Anzahl der SZ zu T0 ( $P = 0,048$ ,  $r_s = 0,314$ ). In keiner der drei Gruppen wurden jedoch über den Messzeitraum hinweg Hinweise darauf gefunden, dass die ursprüngliche Muskelfasertypverteilung (zu T0) mit der Änderung oder der Anzahl der  $SZ_{\text{gesamt}}$ ,  $SZ_{\text{Typ-I}}$  sowie der  $SZ_{\text{Typ-II}}$ ,  $SZ_{\text{akt}}$  oder  $SZ_{\text{diff}}$  zu T8 korrelieren könnte ( $P \geq 0,162$ ).

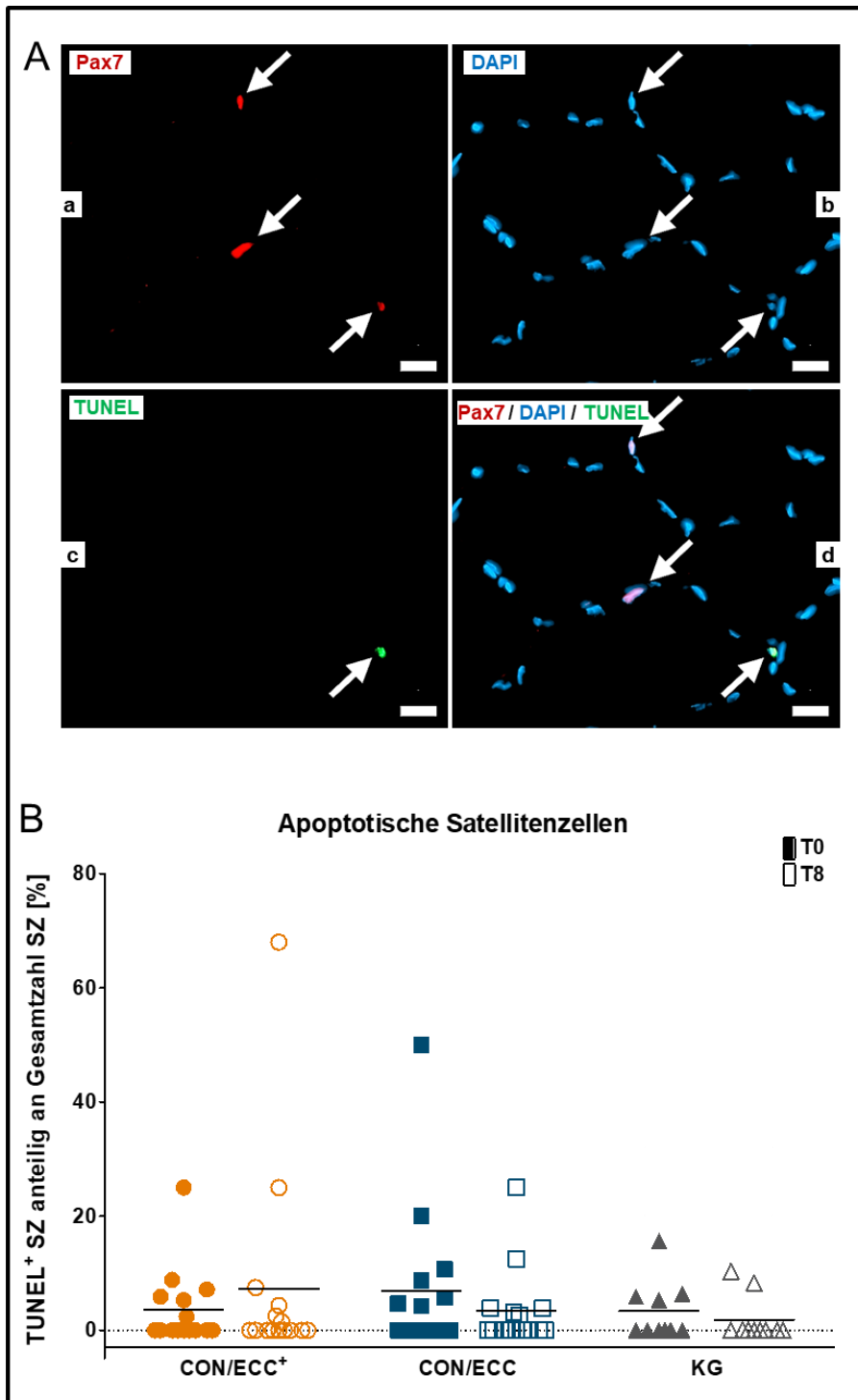
## 3.4.6 Apoptotische Satellitenzellen

Zu Studienbeginn (T0) wies keine der drei Gruppen Unterschiede hinsichtlich des Anteils der apoptotischen SZ auf (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,683$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P > 0,999$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,765$ ).

Insgesamt wurde nur ein geringer Anteil an TUNEL-positiven SZ gefunden. Innerhalb der einzelnen Gruppen gab es keine Änderungen des Anteils an apoptotischen SZ an der Gesamtzahl an SZ zwischen den beiden Biopsiezeitpunkten (Tab. 26). Lediglich in der KG wurde mit sehr schwacher Tendenz eine Abnahme des Anteils der apoptotischen SZ vermerkt ( $P = 0,144$ ). Überdies wurden für die Änderungen des Anteils an apoptotischen SZ an der Gesamtzahl an SZ keine Gruppenunterschiede beobachtet (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,512$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,397$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,892$ ) (Tab. 26 & Abb. 27B).

**Tab. 26:** Anzahl der apoptotischen Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an SZ (MW  $\pm$  SD), Anzahl der Probanden, bei welchen apoptotische SZ auftraten und Range der apoptotischen SZ innerhalb eines Probanden. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)

Gruppe	n	Anzahl/ Gesamtzahl SZ (T0) Auftreten in x/n Probanden (Range)	Anzahl/ Gesamtzahl SZ (T8) Auftreten in x/n Probanden (Range)	Zeit- effekt P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	0,036 $\pm$ 0,067 6/15 (0-7)	0,073 $\pm$ 0,180 6/15 (0-17)	0,859
CON/ECC	15	0,069 $\pm$ 0,132 7/15 (0-5)	0,034 $\pm$ 0,068 6/15 (0-2)	0,445
KG	10	0,033 $\pm$ 0,051 4/10 (0-5)	0,019 $\pm$ 0,040 2/10 (0-3)	0,144



**Abb. 27:** Jeweils derselbe Bildausschnitt einer Muskelprobe der TUNEL Färbung (**A**). a: Satellitenzellen (SZ, Pax7, rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: apoptotische SZ (TUNEL, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Die abwärts gerichteten Pfeile markieren je dieselben SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>). Der aufwärts gerichtete Pfeil markiert je dieselbe apoptotische SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ TUNEL<sup>+</sup>); Maßstabsbalken = 20 µm

Anteil [%] der apoptotischen SZ bezogen auf die Gesamtzahl an SZ (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10)

### 3.4.7 Neonatale Muskelfasern

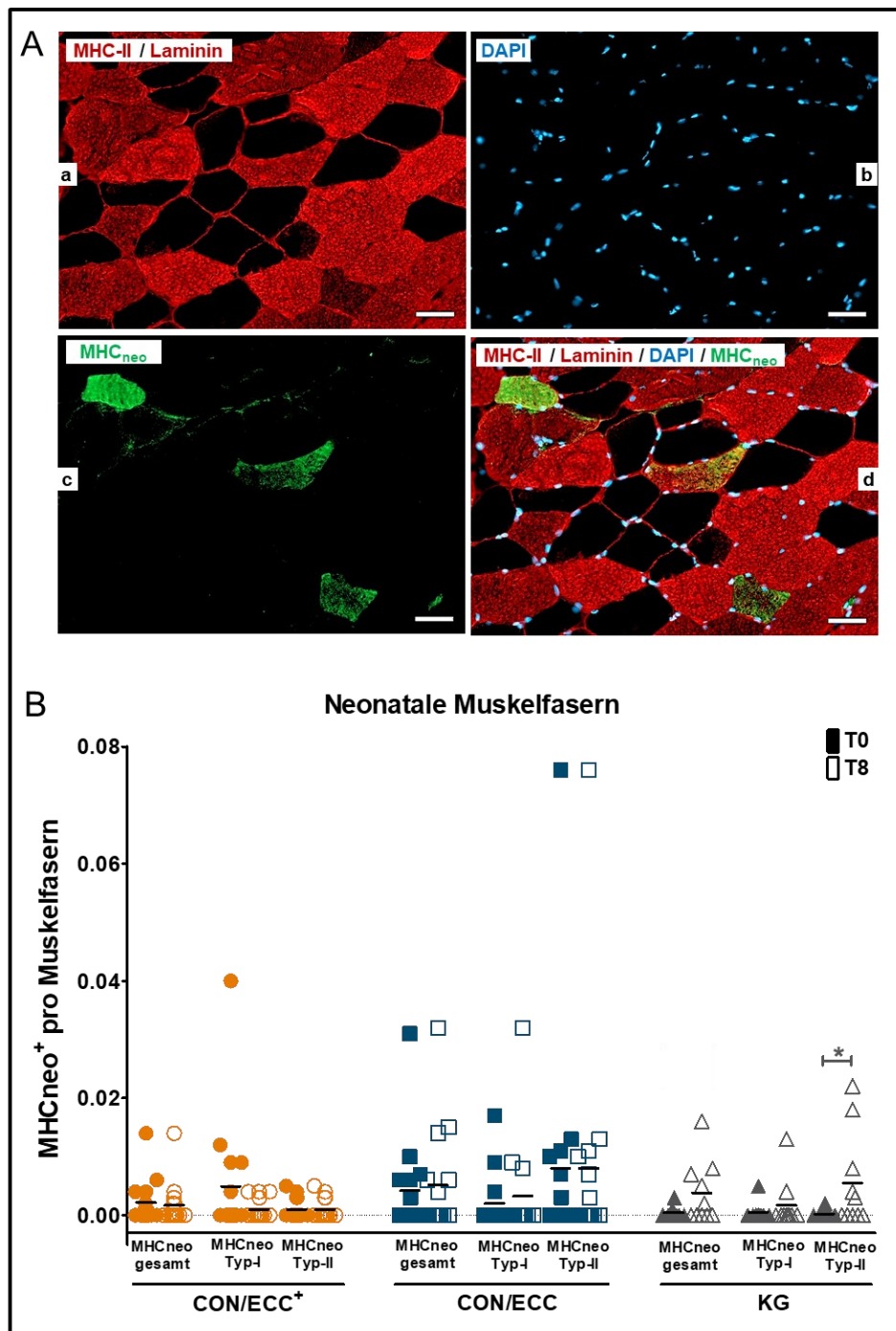
Zu Beginn der Studie (T0) wies keine der drei Gruppen Unterschiede hinsichtlich des Gesamtanteils der neonatalen Fasern an der Gesamtfaserzahl (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,870$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,216$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,261$ ) sowie des Anteils der neonatalen Typ-I (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,512$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,311$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,683$ ) und neonatalen Typ-II Fasern (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,325$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,428$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,160$ ) auf. Insgesamt wurden nur in einem kleinen Anteil der Probanden neonatale Fasern gefunden. Innerhalb der einzelnen Interventionsgruppen kam es zu keinen Zeiteffekten. Lediglich innerhalb der KG wies der Anteil an neonatalen Muskelfasern pro Gesamtfaseranzahl tendenziell ( $P = 0,080$ ) einen leichten Anstieg auf. Differenziert nach Fasertypen wies der Anteil neonataler Typ-II Muskelfasern ( $P = 0,043$ ) einen Anstieg auf (Tab. 27). Zwischen den Gruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Änderung der Gesamtzahl der neonatalen Fasern (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,461$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,144$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,367$ ) sowie der neonatalen Fasern pro Typ-I (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,744$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,461$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,605$ ) oder pro Typ-II Fasern (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,653$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,062$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,261$ ) (Tab. 27 & Abb. 28B).

## Ergebnisse

**Tab. 27:** Anzahl neonataler Muskelfasern bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern sowie auf die Anzahl an Typ-I und an Typ-II Muskelfasern (MW  $\pm$  SD), Anzahl der Probanden, bei welchen neonatale Fasern auftraten und Range der neonatalen Muskelfasern innerhalb eines Probanden. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)

Gruppe	n	Neo-natale Fasern	Anzahl/ Muskelfaseranzahl (T0)	Anzahl/ Muskelfaseranzahl (T8)	Zeit-effekt P-Wert
			Auftreten in x/n Probanden (Range)	Auftreten in x/n Probanden (Range)	
CON/ECC <sup>+</sup>	15	Gesamt-fasern	0,002 $\pm$ 0,004 7/15	0,002 $\pm$ 0,004 5/15	0,688
		Typ-I	0,005 $\pm$ 0,011 (0-4)	0,001 $\pm$ 0,002 (0-1)	0,175
		Typ-II	0,001 $\pm$ 0,002 (0-1)	0,003 $\pm$ 0,010 (0-2)	0,799
CON/ECC	15	Gesamt-fasern	0,004 $\pm$ 0,008 6/15	0,005 $\pm$ 0,009 6/15	0,623
		Typ-I	0,002 $\pm$ 0,005 (0-3)	0,003 $\pm$ 0,008 (0-2)	>0,999
		Typ-II	0,008 $\pm$ 0,019 (0-27)	0,009 $\pm$ 0,017 (0-14)	>0,999
KG	10	Gesamt-fasern	<0,001 $\pm$ 0,001 2/10	0,004 $\pm$ 0,005 5/10	0,080
		Typ-I	0,001 $\pm$ 0,002 (0-1)	0,002 $\pm$ 0,004 (0-2)	0,593
		Typ-II	<0,001 $\pm$ 0,001 (0-2)	0,006 $\pm$ 0,008 (0-9)	<b>0,043</b>





**Abb. 28:** Jeweils derselbe Bildausschnitt einer Muskelprobe der Neonatal Färbung (**A**). a: Typ-II (MHC-II) Muskelfasern und Laminin (rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: neonatale Muskelfasern (MHC<sub>neo</sub>, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Die drei neonatalen Muskelfasern (MHC<sub>neo</sub><sup>+</sup>) wurden jeweils den Typ-II Muskelfasern zugeordnet; Maßstabsbalken = 50  $\mu$ m

Anzahl neonataler Muskelfasern bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern, bezogen auf die Typ-I Muskelfasern und bezogen auf die Typ-II Muskelfasern (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10); \* Zeiteffekt  $P < 0,050$ . Reproduziert aus Wehrstein et al. (2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002818) mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health

## Ergebnisse

Eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führte im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu keiner Neubildung von Muskelfasern. Demnach muss dieser Teil der Nebenhypothese 3 abgelehnt werden.

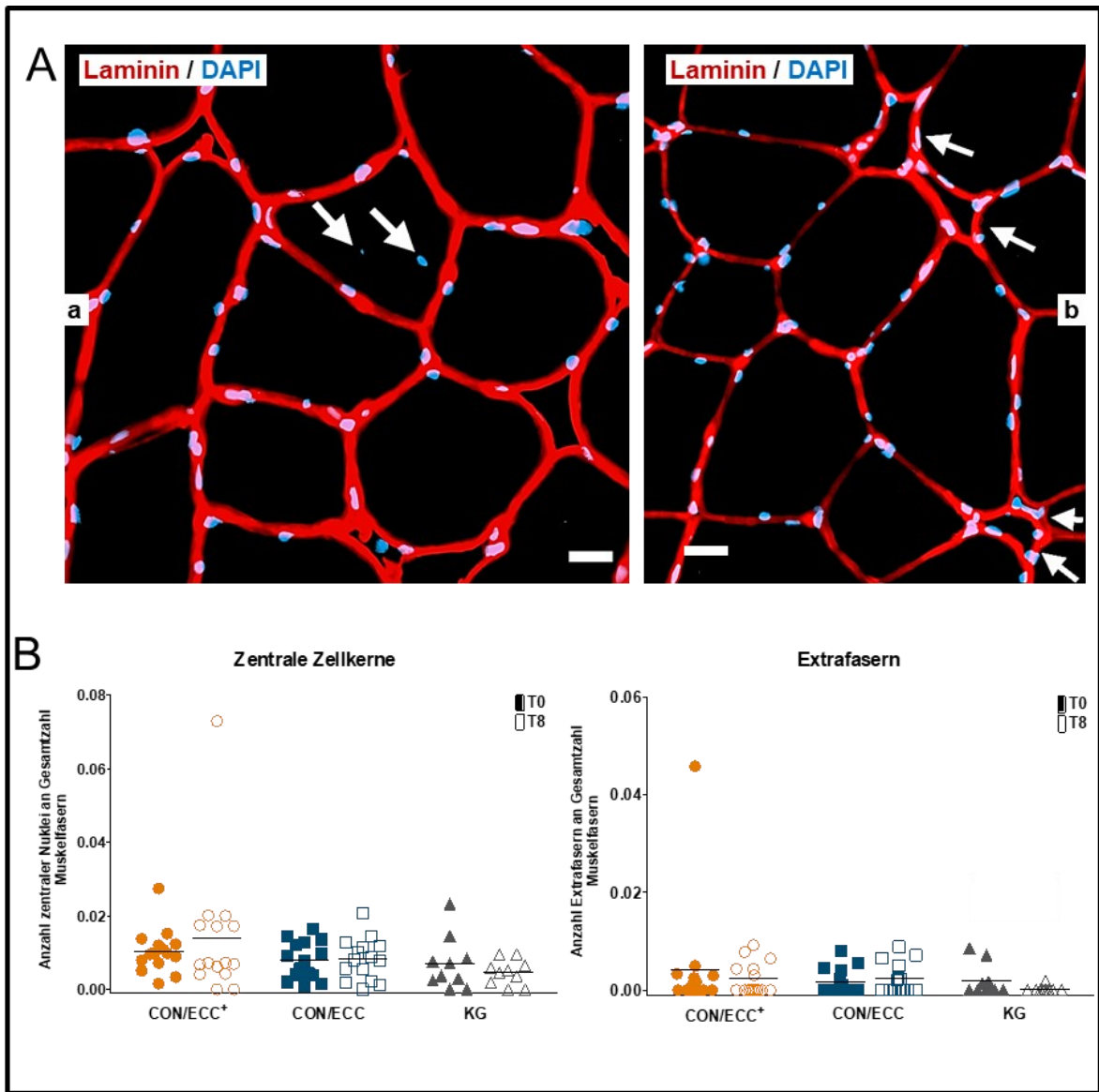
### 3.4.8 Weitere Remodeling-Parameter

Relativiert auf die Gesamtzahl an Muskelfasern wiesen die drei Gruppen zu Studienbeginn (T0) keine Unterschiede hinsichtlich des Anteils an Muskelfasern mit zentralen Zellkernen (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,367$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,080$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,397$ ) sowie Extrafasern (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,870$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,849$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,978$ ) auf.

Innerhalb der einzelnen Gruppen wurden keine Unterschiede bezüglich des Anteils an Muskelfasern mit zentralen Zellkernen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern beobachtet. Ebenso änderte sich die Anzahl der Extrafasern bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern zwischen T0 und T8 nicht, lediglich in der KG war eine tendenzielle Abnahme zu vermerken ( $P = 0,068$ ) (Tab. 28). Zwischen den drei Gruppen wurden keine Unterschiede der Änderung des Anteils der Muskelfasern mit zentralen Zellkernen (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,806$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,935$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,643$ ) sowie der Extrafasern (CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC:  $P = 0,935$ ; CON/ECC<sup>+</sup> vs. KG:  $P = 0,115$ ; CON/ECC vs. KG:  $P = 0,129$ ) erfasst (Tab. 28 & Abb. 29B).

**Tab. 28:** Anteil der Muskelfasern mit zentralen Zellkernen sowie der Extrafasern jeweils bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (MW  $\pm$  SD), Anzahl der Probanden, bei welchen positive Ereignisse aufgetreten sind und Range der positiven Ereignisse innerhalb eines Probanden. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz)

Gruppe	n	Re-Modeling-Parameter	Anzahl/ Gesamtzahl Muskelfasern (T0)	Anzahl/ Gesamtzahl Muskelfasern (T8)	Zeit-effekt P-Wert
			Auftreten in x/n Probanden (Range)	Auftreten in x/n Probanden (Range)	
CON/ECC <sup>+</sup>	15	Zentrale Zellkerne	0,010 $\pm$ 0,006 15/15 (1-10)	0,014 $\pm$ 0,018 13/15 (0-24)	0,910
		Extrafaser	0,004 $\pm$ 0,012 7/15 (0-20)	0,002 $\pm$ 0,003 6/15 (0-7)	0,646
CON/ECC	15	Zentrale Zellkerne	0,008 $\pm$ 0,005 15/15 (1-10)	0,008 $\pm$ 0,006 14/15 (0-14)	0,865
		Extrafaser	0,002 $\pm$ 0,003 6/15 (0-6)	0,002 $\pm$ 0,003 7/15 (0-4)	0,508
KG	10	Zentrale Zellkerne	0,007 $\pm$ 0,007 8/10 (0-13)	0,005 $\pm$ 0,003 8/10 (0-6)	0,594
		Extrafaser	0,002 $\pm$ 0,003 4/10 (0-4)	<0,000 $\pm$ 0,001 1/10 (0-1)	0,068



**Abb. 29:** Zwei Bildausschnitte von Muskelproben der Myogenin Färbung (A). Laminin (rot) und Zellkerne (DAPI, blau). a: absteigende Pfeile zeigen zentrale Zellkerne innerhalb einer Muskelfaser; b: aufsteigende Pfeile zeigen Hinweise auf mögliche kleine Extrafasern mit eigenen Zellkernen; Maßstabsbalken = 20  $\mu$ m

Anzahl der Muskelfasern mit zentralen Zellkernen (links) bzw. der kleinen Extrafasern (rechts) jeweils bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (B). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10)

Die Nebenhypothese 3 kann entsprechend dieser Ergebnisse nicht angenommen werden. Eine einmalig intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last führte im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung zu keinen Remodeling-Prozessen, welche anhand von Split-Fibers sichtbar gemacht werden konnten. Darüber hinaus wurden keine Muskelfasern mit vermehrt zentral gelegenen Zellkernen nach der einmaligen intensiven

Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung gefunden.

### 3.5 Low- und High-Responder

Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität hinsichtlich der Anstiege der CK Aktivität bzw. der Myoglobin Konzentration wurden diesbezüglich Überlegungen zu Ergebnisanalysen möglicher Low-(LR) und High-Responder (HR) durchgeführt. Dazu wurden die Probanden der beiden Gruppen – unabhängig von ihrem ausgeführten Trainingsreiz – anhand ihrer Anstiege der CK Aktivität in LR und HR eingeteilt (vgl. Kapitel 2.2.5) (Isaacs et al. 2019). Es ergab sich, dass jeweils sieben Probanden der CON/ECC<sup>+</sup> sowie der CON/ECC Gruppe den LR (n = 14) und jeweils acht Probanden aus jeder Interventionsgruppe den HR (n = 16) zugeordnet wurden. Tabelle 29 stellt die Blutparameter nach dieser Gruppeneinteilung dar. Diesen Werten sowie den Korrelationsanalysen zwischen CK Aktivität und Myoglobin Konzentration aus Kapitel 3.3.3 ist zu entnehmen, dass eine Einteilung dieser Gruppen auch anhand der Werte der Anstiege der Myoglobin Konzentration hätte erfolgen können. In der Literatur wurde hingegen diesbezüglich keine Angaben gefunden, sodass die Einteilung auf Grundlage der CK Aktivität Anstiege durchgeführt wurde (Isaacs et al. 2019).

**Tab. 29:** CK Aktivität [U/l] und Myoglobin Konzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] (MW  $\pm$  SD) im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung nach der Gruppeneinteilung in LR (n = 14) und HR (n = 16)

Messzeitpunkt	CK [U/l]		Myoglobin [ $\mu\text{g/l}$ ]	
	LR	HR	LR	HR
<b>T1</b>	138 $\pm$ 50	132 $\pm$ 56	37 $\pm$ 13	39 $\pm$ 19
<b>T2 (24 h)</b>	428 $\pm$ 185	983 $\pm$ 843	52 $\pm$ 14	94 $\pm$ 53
<b>T3 (48 h)</b>	347 $\pm$ 116	2613 $\pm$ 2158	55 $\pm$ 23	935 $\pm$ 899
<b>T4 (72 h)</b>	367 $\pm$ 161	7531 $\pm$ 7055	59 $\pm$ 24	1045 $\pm$ 1456
<b>T8 (168 h)</b>	193 $\pm$ 70	1188 $\pm$ 1061	40 $\pm$ 12	104 $\pm$ 80
<b>Peak</b>	508 $\pm$ 162	7551 $\pm$ 7041	70 $\pm$ 20	1360 $\pm$ 1513

## Ergebnisse

### 3.5.1 Indirekte Marker der Low- und High-Responder

#### 3.5.1.1 Isokinetische Maximalkrafttests

Für die Änderung zwischen dem relativen Drehmoment vor dem Trainingsreiz ( $T1_{vor}$ ) und dem Peak-Drehmoment im Verlauf nach dem Training wurden für die Tests mit  $60^\circ/s$  schwache Tendenzen für Unterschiede zwischen den LR und HR für beide Beinseiten beobachtet ( $P \leq 0,142$ ) (Tab. 30).

Bei einer Winkelgeschwindigkeit von  $180^\circ/s$  konnten diesbezüglich ebenfalls Unterschiede zwischen den LR und HR detektiert werden ( $P \leq 0,037$ ) (Tab. 30).

Ein Zeiteffekt konnte für beide Gruppen beobachtet werden. Die Tests beider Winkelgeschwindigkeiten steigerten sich jedoch bei den LR im Verlauf der Zeit deutlicher ( $60^\circ/s$ :  $P < 0,001$ , +16,8% und +24,2%;  $180^\circ/s$ :  $P < 0,001$ , +13,9% und +19%) und erreichten einen größeren Peak-Wert als die der HR ( $60^\circ/s$ :  $P \leq 0,002$ , +11,3% und +15,4%;  $180^\circ/s$ :  $P \leq 0,005$ , +7,7% und +11,2%) (Tab. 30-Tab. 32 & Abb. 30 & Abb. 31).

Die differenziertere Betrachtung der ANOVA mit Messwiederholung und die potenziellen Post Hoc Tests wurden nicht durchgeführt.

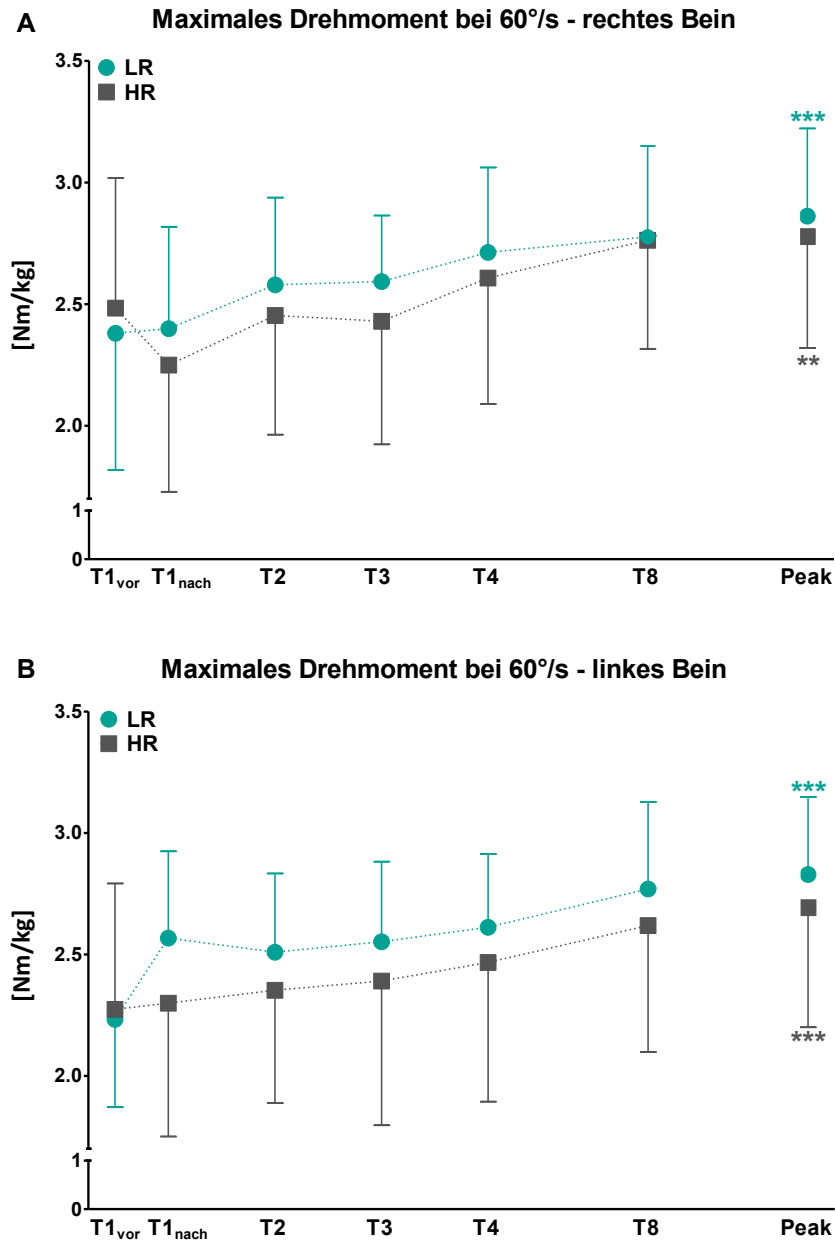
**Tab. 30:** Ausgangs- ( $T1_{vor}$ ) und Peak-Wert der relativen Drehmomente [Nm/kg] (MW  $\pm$  SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei Winkelgeschwindigkeiten ( $\omega$ )  $60^\circ/s$  und  $180^\circ/s$

Gruppe	n	$\omega$ [ $^\circ/s$ ]	Seite	Drehmoment ( $T1_{vor}$ ) [Nm/kg]	Peak-Drehmoment [Nm/kg]	Änderung $\Delta$	Zeiteffekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
							P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effektstärke $\eta_p^2$
LR	14	60	rechts	2,38 $\pm$ 0,56	2,78 $\pm$ 0,37	0,40 $\pm$ 0,42	<0,001	0,142	2,290 (1,27)	0,078
HR	16			2,48 $\pm$ 0,54	2,76 $\pm$ 0,45	0,28 $\pm$ 0,31	0,002			
LR	14		links	2,23 $\pm$ 0,36	2,77 $\pm$ 0,36	0,54 $\pm$ 0,33	<0,001	0,081	3,289 (1,27)	0,109
HR	16			2,27 $\pm$ 0,52	2,62 $\pm$ 0,52	0,35 $\pm$ 0,28	<0,001			
LR	14	180	rechts	1,87 $\pm$ 0,22	2,13 $\pm$ 0,27	0,26 $\pm$ 0,17	<0,001	0,037	4,809 (1,27)	0,151
HR	16			1,82 $\pm$ 0,37	1,96 $\pm$ 0,32	0,14 $\pm$ 0,22	0,005			
LR	14		links	1,79 $\pm$ 0,30	2,13 $\pm$ 0,25	0,34 $\pm$ 0,15	<0,001	0,012	7,308 (1,27)	0,213
HR	16			1,69 $\pm$ 0,34	1,88 $\pm$ 0,31	0,19 $\pm$ 0,17	<0,001			

**Tab. 31:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] (MW  $\pm$  SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 60°/s im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1<sub>vor</sub>) und unmittelbar (T1<sub>nach</sub>) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. LR: n = 14, HR: n = 16

Messzeitpunkt	Rechte Beinseite [Nm/kg]		Linke Beinseite [Nm/kg]	
	LR	HR	LR	HR
T1 <sub>vor</sub>	2,38 $\pm$ 0,56	2,48 $\pm$ 0,54	2,23 $\pm$ 0,36	2,27 $\pm$ 0,52
T1 <sub>nach</sub>	2,40 $\pm$ 0,42	2,25 $\pm$ 0,52	2,57 $\pm$ 0,36	2,30 $\pm$ 0,55
T2 (24 h)	2,58 $\pm$ 0,36	2,45 $\pm$ 0,49	2,51 $\pm$ 0,32	2,35 $\pm$ 0,46
T3 (48 h)	2,59 $\pm$ 0,27	2,43 $\pm$ 0,51	2,55 $\pm$ 0,33	2,39 $\pm$ 0,59
T4 (72 h)	2,71 $\pm$ 0,35	2,61 $\pm$ 0,52	2,61 $\pm$ 0,30	2,47 $\pm$ 0,57
T8 (168 h)	2,78 $\pm$ 0,37	2,76 $\pm$ 0,45	2,77 $\pm$ 0,36	2,62 $\pm$ 0,52

## Ergebnisse

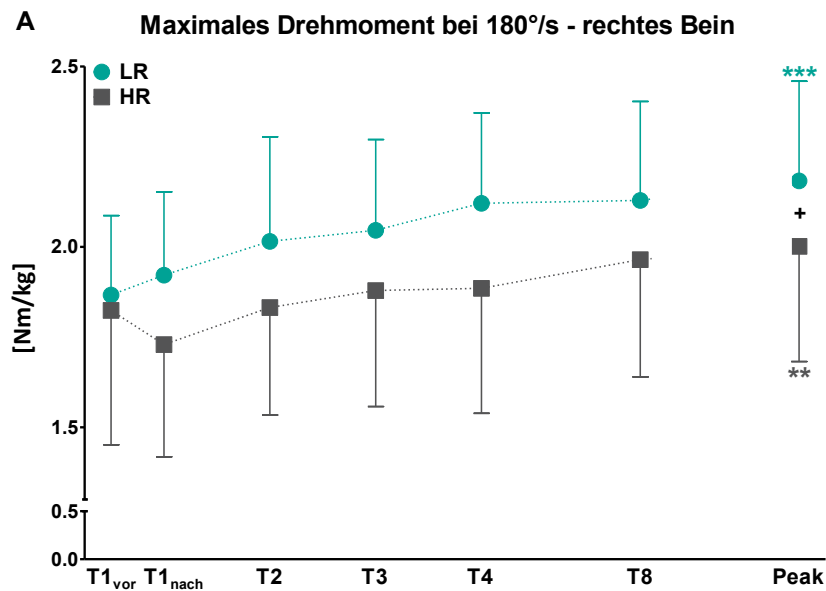


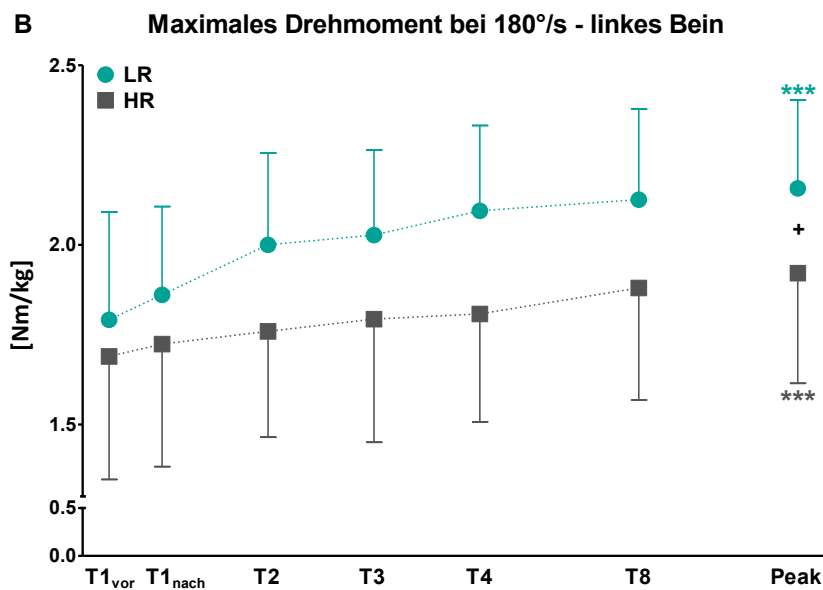
**Abb. 30:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests bei der Gruppen bei einer Winkelgeschwindigkeit von 60°/s im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW  $\pm$  SD). Rechte Beinseite (**A**) und linke Beinseite (**B**); LR = Low-Responder (n = 14), HR = High-Responder (n = 16); \*\*  $P < 0,010$ , \*\*\*  $P \leq 0,001$  im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar vor dem Training (T1<sub>vor</sub>); T1<sub>nach</sub> = unmittelbar nach, T2 = 24 h, T3 = 48 h, T4 = 72 h und T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind



**Tab. 32:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] (MW  $\pm$  SD) der isokinetischen Maximalkrafttests bei 180°/s im Verlauf der Messzeitpunkte vor (T1<sub>vor</sub>) und unmittelbar (T1<sub>nach</sub>) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung. LR: n = 14, HR: n = 16

Messzeitpunkt	Rechte Beinseite [Nm/kg]		Linke Beinseite [Nm/kg]	
	LR	HR	LR	HR
T1 <sub>vor</sub>	1,87 $\pm$ 0,22	1,82 $\pm$ 0,37	1,79 $\pm$ 0,30	1,69 $\pm$ 0,34
T1 <sub>nach</sub>	1,92 $\pm$ 0,23	1,73 $\pm$ 0,31	1,86 $\pm$ 0,25	1,72 $\pm$ 0,34
T2 (24 h)	2,02 $\pm$ 0,29	1,83 $\pm$ 0,30	2,00 $\pm$ 0,26	1,76 $\pm$ 0,29
T3 (48 h)	2,05 $\pm$ 0,25	1,88 $\pm$ 0,32	2,03 $\pm$ 0,24	1,79 $\pm$ 0,34
T4 (72 h)	2,12 $\pm$ 0,25	1,89 $\pm$ 0,35	2,09 $\pm$ 0,24	1,81 $\pm$ 0,30
T8 (168 h)	2,13 $\pm$ 0,27	1,96 $\pm$ 0,32	2,13 $\pm$ 0,25	1,88 $\pm$ 0,31

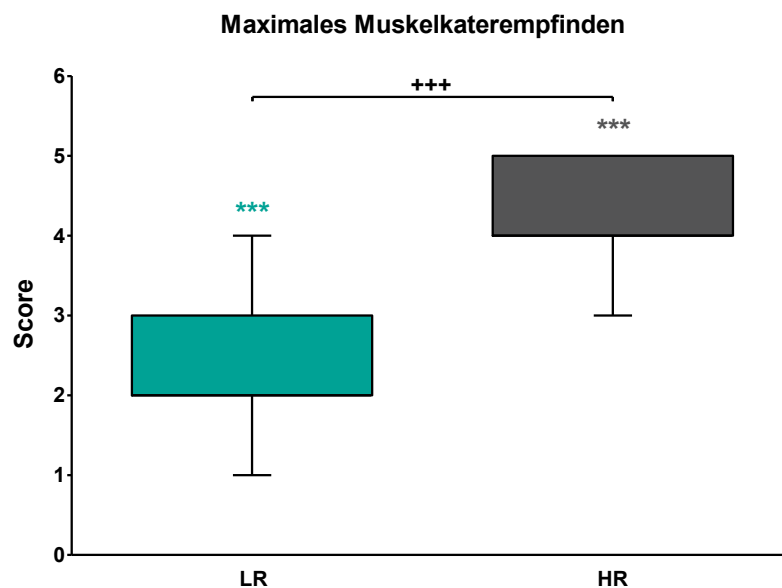




**Abb. 31:** Relative, maximale Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests bei der Gruppen bei einer Winkelgeschwindigkeit von 180°/s im Vergleich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (MW ± SD). Rechte Beinseite (**A**) und linke Beinseite (**B**); LR = Low-Responder (n = 14), HR = High-Responder (n = 16); \*\*  $P < 0,010$ , \*\*\*  $P \leq 0,001$  im Vergleich zum jeweiligen Wert unmittelbar vor dem Training (T1<sub>vor</sub>), + Gruppeneffekt zwischen LR und HR  $P < 0,050$ ; T1<sub>nach</sub> = unmittelbar nach, T2 = 24 h, T3 = 48 h, T4 = 72 h und T8 = 168 h nach dem Trainingsreiz; Verbindungslinien sind gestrichelt dargestellt, da exakte zwischenzeitliche Verläufe nicht bekannt sind

### 3.5.1.2 Subjektives Muskelkaterempfinden im M. quadriceps femoris

Keiner der Probanden gab vor dem Trainingsreiz an, Muskelkater im M. quadriceps femoris zu haben. Infolge des Trainingsreizes wurden sowohl für die LR ( $P = 0,001$ ;  $n = 14$ ) als auch für die HR ( $P \leq 0,001$ ;  $n = 16$ ) Änderungen bis zum maximalen Muskelkaterempfinden gefunden. Diese unterschieden sich dabei auch zwischen den beiden Gruppen ( $P \leq 0,001$ ). So erreichten die LR im Mittel maximale Muskelkaterbeschwerden im M. quadriceps femoris mit einem Score von  $2,5 \pm 0,9$  ( $\triangleq$  leicht bis mittel) während die HR mittlere Maximalwerte von  $4,3 \pm 0,8$  ( $\triangleq$  stark) angaben (Abb. 32).



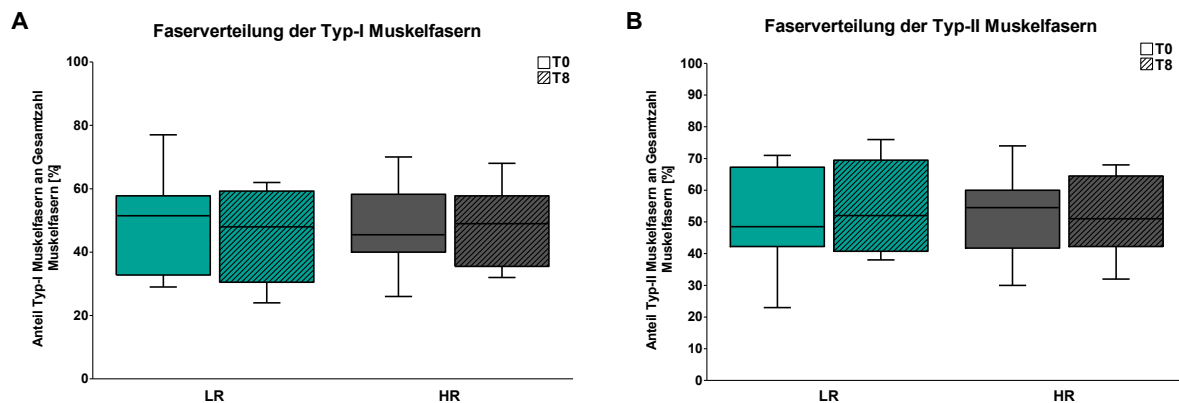
**Abb. 32:** Maximale Scores der subjektiven Muskelkaterbeschwerden des M. quadriceps femoris beider Gruppen infolge des einmaligen Trainingsreizes (oberes und unteres Quartil mit 95% CI). Score 1 = „gar nicht“, Score 2 = „leicht“, Score 3 = „mittel“, Score 4 = „stark“, Score 5 = „sehr stark“; LR = Low-Responder ( $n = 14$ ), HR = High-Responder ( $n = 16$ ); \*\*\*  $P \leq 0,001$  im Vergleich zum jeweiligen Wert vor dem Training (T1), +++ Gruppeneffekt zwischen den LR und HR  $P \leq 0,001$

## 3.5.2 Immunhistochemische Analysen

### 3.5.2.1 Muskelfasertypverteilung der Low- und High-Responder

Es wurden keine Unterschiede bezüglich der Muskelfasertypverteilung zwischen den LR und HR gefunden ( $P \geq 0,500$ ). Die LR wiesen zu Studienbeginn (T0) im Mittel 51% an Typ-II Muskelfasern auf, die HR 53% (Abb. 33). Überdies wurden keine Zusammenhänge zwischen der Fasertypverteilung und der (Änderung der) CK Aktivität und Myoglobin Konzentration beobachtet ( $P \geq 0,800$ ).

## Ergebnisse



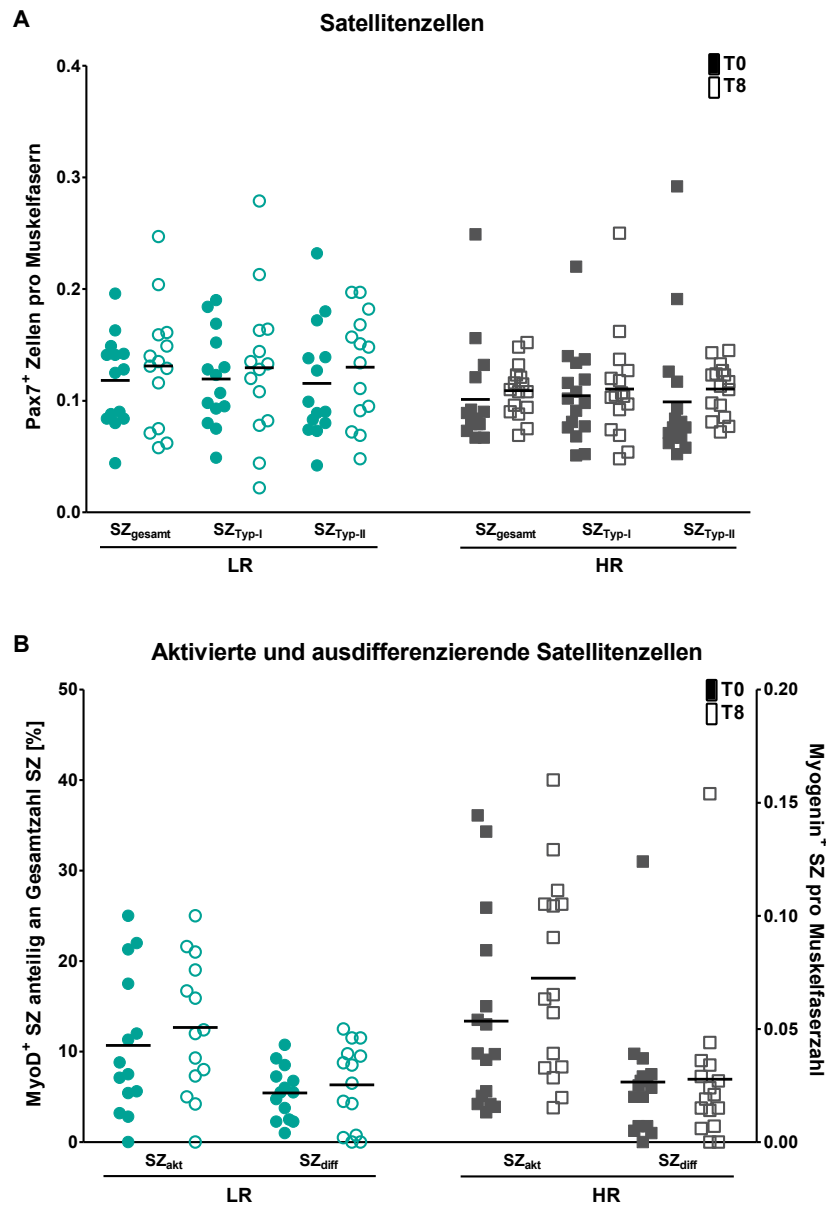
**Abb. 33:** Muskelfasertypverteilung. Anteil der Typ-I (A) sowie der Typ-II Muskelfasern (B) an der Gesamtzahl an Muskelfasern zwischen der ersten Biopsie (T0) und der zweiten Biopsie (T8) (Median und 95% CI). LR = Low-Responder (n = 14), HR = High-Responder (n = 16)

### 3.5.2.2 Stadien der SZ der Low- und High-Responder

Die Änderungen der Parameter  $SZ_{\text{gesamt}}$ ,  $SZ_{\text{Typ-I}}$ ,  $SZ_{\text{Typ-II}}$ ,  $SZ_{\text{akt}}$ , und  $SZ_{\text{diff}}$  wiesen keine Unterschiede zwischen den LR und HR auf. Schwache Tendenzen bezüglich eines Zeiteffektes gab es dabei für die HR, die für die Anzahl der  $SZ_{\text{Typ-II}}$  ( $P = 0,100$ , +11%) sowie für den Anteil der  $SZ_{\text{akt}}$  ( $P = 0,083$ , +35%) leichte Anstiege zwischen dem Ausgangswert und T8 aufzeigten. Für die LR zeigte sich eine schwache Tendenz für einen Zeiteffekt der ausdifferenzierenden SZ ( $P = 0,104$ , +14%) (Tab. 33 & Abb. 34).

**Tab. 33:** Verschiedene SZ Stadien ( $SZ_{\text{gesamt}}$ ,  $SZ_{\text{Typ-I}}$ ,  $SZ_{\text{Typ-II}}$ ,  $SZ_{\text{akt}}$ ,  $SZ_{\text{diff}}$ ) (MW  $\pm$  SD). T0 = eine Woche vor Krafttrainingsreiz, T8 = 168 h nach Krafttrainingsreiz

Gruppe	n	Parameter	T0	T8	Änderung $\Delta$	Zeit-effekt	Gruppeneffekt (ANCOVA)		
						P-Wert	P-Wert	F-Wert (df)	Effektstärke $\eta_p^2$
LR	14	$SZ_{\text{ges}}$	$0,118 \pm 0,041$	$0,131 \pm 0,054$	$0,013 \pm 0,048$	0,375	0,648	0,213 (1,27)	0,008
HR	16		$0,101 \pm 0,046$	$0,109 \pm 0,023$	$0,008 \pm 0,051$	0,232			
LR	14	$SZ_{\text{Typ-I}}$	$0,120 \pm 0,042$	$0,130 \pm 0,066$	$0,010 \pm 0,066$	0,940	0,895	0,018 (1,27)	0,001
HR	16		$0,104 \pm 0,042$	$0,110 \pm 0,048$	$0,006 \pm 0,060$	0,718			
LR	14	$SZ_{\text{Typ-II}}$	$0,116 \pm 0,052$	$0,130 \pm 0,049$	$0,014 \pm 0,045$	0,189	0,726	0,125 (1,27)	0,005
HR	16		$0,099 \pm 0,062$	$0,110 \pm 0,023$	$0,011 \pm 0,064$	0,100			
LR	14	$SZ_{\text{akt}}$	$0,107 \pm 0,079$	$0,127 \pm 0,075$	$0,020 \pm 0,118$	0,332	0,712	0,139 (1,27)	0,005
HR	16		$0,134 \pm 0,107$	$0,181 \pm 0,109$	$0,047 \pm 0,099$	0,083			
LR	14	$SZ_{\text{diff}}$	$0,022 \pm 0,012$	$0,025 \pm 0,019$	$0,003 \pm 0,021$	0,104	0,874	0,026 (1,27)	0,001
HR	16		$0,026 \pm 0,029$	$0,028 \pm 0,036$	$0,002 \pm 0,040$	0,501			



**Abb. 34:** Anzahl der Satellitenzellen (SZ) bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern, bezogen auf die Typ-I Muskelfasern und bezogen auf die Typ-II Muskelfasern (**A**) sowie Anteil [%] der aktivierten Satellitenzellen bezogen auf die Gesamtzahl an SZ (SZ<sub>akt</sub>) und Anzahl der ausdifferenzierenden SZ bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (SZ<sub>diff</sub>) (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = eine Woche vor Krafttrainingsreiz (gefüllte Symbole), T8 = 168 h nach Krafttrainingsreiz (konturierte Symbole); LR = Low-Responder (n = 14), HR = High-Responder (n = 16)

## 4 Diskussion

Die Skelettmuskulatur besitzt eine außerordentliche Fähigkeit zur Adaptation an spezifische Reize (Hawke und Garry 2001; Hoppeler 2016b). Insbesondere exzentrische Trainingsreize eignen sich, um belastungsinduzierte Muskelschädigungen hervorzurufen, welche regenerative Anpassungsprozesse nach sich ziehen (Hyldahl und Hubal 2014).

Infolge eines einmaligen Reizes wurden regenerative Adaptationen wie die Ausdifferenzierung von SZ zu neuen Fasern bisher jedoch nur durch elektrostimierte exzentrische Reize ausgelöst (Crameri et al. 2007; Mackey et al. 2017). Die vorliegende Studie untersuchte daher erstmalig, ob ein einmaliger Trainingsreiz eines Trainings mit erhöhter exzentrischer Last, welches bereits praktische Anwendung im Leistungssport findet, derartige muskuläre Schädigungen und Effekte auf die Satellitenzellantwort mit einer Satellitenzellaktivierung und -ausdifferenzierung induzieren kann und ob diese deutlicher als nach einem einmaligen herkömmlichen Trainingsreiz ausgeprägt waren.

### 4.1 Stichprobe und Untersuchungsdesign

In der Literatur finden sich viele verschiedene Ansätze, um die Regenerationsprozesse infolge eines Stimulus zu untersuchen. Dieser kann neben einem gezielten Trainingsreiz auch von anderer nicht-physiologischer bzw. pathologischer Natur sein (z.B. Verbrennungen, Quetschverletzungen, Herzinfarkt) (Borrayo-Sánchez et al. 2006; Dobek et al. 2013; Forcina et al. 2020; Fry et al. 2016) oder durch besondere Umwelteinflüsse (z.B. Hypoxie) (Liu et al. 1996) begünstigt werden. Während zwischen Ergebnissen aus Tiermodellen und Humanstudien differenziert werden muss (Wackerhage 2003), spielt auch die Wahl der Stichprobe eine wichtige Rolle (Kadi et al. 2005). So könnten Alter, ethnische Herkunft und Geschlecht (z.B. hormoneller Status bei weiblichen Probandinnen) aber auch der Trainingszustand (Novizen vs. Experten), die belastete Muskulatur (Ober- vs. Unterkörper) sowie die vorhandene Muskelmasse/-fasertypzusammensetzung einen Einfluss auf die Reaktion auf einen muskelschädigenden Stimulus und einhergehende Adaptationsprozesse haben (Baird et al. 2012; Brancaccio et al. 2007; Gibson und Schultz 1982; Harris et al. 1991; Hyldahl und Hubal 2014; Schiaffino und Reggiani 2011; Verdijk et al. 2014). Um eine Beeinflussung der Ergebnisse bezüglich der Probandenwahl möglichst gering zu halten, wurde für die vorliegende Studie eine homogene Gruppe von männlichen Freizeitsportlern gewählt, welche keine

Vorerfahrungen mit einem Training mit erhöhter exzentrischer Last vorweisen konnten. Nach Einteilung in die drei Gruppen (CON/ECC<sup>+</sup>, CON/ECC und KG) gab es keine Unterschiede hinsichtlich der anthropometrischen Daten. Ebenso wiesen die Probanden der drei Gruppen einheitliche Ausgangswerte der jeweils untersuchten indirekten Parameter (Werte der isokinetischen Krafttests, Muskelkater, Blutparameter) sowie immunhistochemischen Parameter (Fasertypverteilung, verschiedene SZ Stadien und Parameter für muskuläres Remodeling) auf.

Überdies spielt die Art, Form, Intensität, Dauer und Häufigkeit des gewählten Trainingsreizes für die Induktion von Muskelschädigungen und den damit verbundenen Adaptationsprozessen im humanen Muskel eine essenzielle Rolle (Bazgir et al. 2017; Paschalis et al. 2005). Viele Studien mit einem einmaligen Trainingsreiz untersuchten meist hochvolumige und rein exzentrische Trainingsreize, welche einer herkömmlich/konzentrisch belasteten oder nicht-trainierenden Kontrolle gegenüber gestellt wurden (Cermak et al. 2013; Crameri et al. 2007; Crameri et al. 2004; Dreyer et al. 2006; Hyldahl et al. 2014; Luk et al. 2019; Mackey et al. 2017; Mackey et al. 2016; McKay et al. 2020; McKay et al. 2008; McKay et al. 2010; Mikkelsen et al. 2009; Nederveen et al. 2019; O'Reilly et al. 2008). Die vorliegende Kombination aus einem konzentrischen Trainingsreiz mit erhöhter exzentrischer Last stellt eine hochintensive Trainingsform dar, welche die Wirkung eines konzentrischen Stimulus um die Effekte und besondere Charakteristik von exzentrischen Kontraktionen potenzieren kann (Wagle et al. 2017). Der Transfer für spezifische sportliche Bewegungsabläufe ist dabei besser gewährleistet als nach rein exzentrischen Trainingsformen (Wagle et al. 2017). Das Training mit akzentuierter exzentrischer Last kommt daher bereits im Trainingsalltag zum Einsatz und begünstigt dabei die Ausbildung einer Hypertrophie, den Shift zu einem schnelleren Muskelphänotyp sowie eine Verbesserung der Maximal- und Schnellkraft (vgl. Kapitel 1.2) (Brandenburg und Docherty 2002; English et al. 2014; Friedmann-Bette et al. 2010; Friedmann et al. 2004; Wagle et al. 2017). Zum aktuellen und besten Wissensstand wurde diese besondere Art des Krafttrainings über einen längeren Zeitraum überprüft und zeigte in diesem Kontext Hinweise auf eine erhöhte Aktivierung der SZ und regenerierende Prozesse (Friedmann-Bette et al. 2010). Ob durch die spezifische Charakteristik des Trainings bereits ein einzelner Trainingsreiz eines suffizienten Stimulus zur Induktion von bedeutsamen muskulären Schädigungen ausreicht und dieser insbesondere Effekte auf die Satellitenzellantwort mit einer Aktivierung und Ausdifferenzierung hat, wurde vorliegend erstmalig untersucht. Die Untersuchung der

Regenerations- und Adaptationsprozesse infolge dieses spezifischen Trainingsreizes im Vergleich zu einem konventionellen Training stellte somit ein Novum dar.

### **4.2 Einmaliger intensiver Trainingsreiz**

Der einmalige willkürliche Trainingsreiz war die einzige methodische Komponente dieser Studie, worin sich die CON/ECC<sup>+</sup> von der CON/ECC Gruppe abgrenzte. Er diente als intensiver Stimulus, woraufhin regenerative Prozesse induziert und analysiert werden sollten. Der Trainingsumfang (Wiederholungen x Sätze) wurde für beide Gruppen identisch gehalten. Bei dem herkömmlichen Trainingsreiz der CON/ECC Gruppe waren klassischerweise sowohl konzentrische als auch exzentrische Kontraktionen innerhalb eines Trainingssatzes involviert. Da bei der Wahl der konstanten Last der Beinstreckermaschine die konzentrische Krafftähigkeit der „limitierende“ Faktor war (vgl. Kapitel 1.1), war die Belastung für die Krafftähigkeit der exzentrischen Phase relativ gering. Statt konstanter Lasten wurde als Besonderheit des CON/ECC<sup>+</sup> Trainings hingegen die Bewegungsgeschwindigkeit konstant gehalten. So wurde durch eine höher gewählte Geschwindigkeit in der Exzentrik im Vergleich zur Konzentrik das Erreichen einer exzentrischen Überlast begünstigt. Im Durchschnitt kam es so zu einer Überlast hinsichtlich der maximalen Drehmomente und der summierten Arbeitswerte. Die maximalen Drehmomente der exzentrischen Kontraktionen überstiegen die der Konzentrik um das 1,28-fache und es kam zu einer 7% höheren summierten Arbeit während der exzentrischen Phase. Im Zusammenhang mit einem Training mit akzentuierter exzentrischer Last gibt es in der Literatur wenig Einheitlichkeit über das Ausmaß der Überlast, was nicht zuletzt den verschiedenen Methoden/ Trainingsgeräten zuzuschreiben ist (Wagle et al. 2017). Das Ausmaß der exzentrischen Überlast wird oftmals in Abhängigkeit der gewählten Trainingsform prozentual zum 1RM der Konzentrik oder zum Körpergewicht der Probanden angegeben (Aboodarda et al. 2014; Brandenburg und Docherty 2002; Bridgeman et al. 2017; Doan et al. 2002; Ojasto und Häkkinen 2009; Wagle et al. 2017; Walker et al. 2016). Häufig wurde dabei eine Überlast in der Exzentrik von circa 20-40% erreicht bzw. induziert (Barstow et al. 2003; English et al. 2014; Friedmann et al. 2004; Ojasto und Häkkinen 2009; Walker et al. 2016). In Anlehnung daran, wurde mit den vorliegend knapp 30% höheren maximalen Drehmomenten der Exzentrik im Vergleich zur Konzentrik (bzw. 42% höher im Vergleich zum 3RM des ursprünglichen maximalen Kraffttests), davon ausgegangen, dass eine suffiziente exzentrische Überlast erreicht wurde. Inwiefern die relativ geringe (7%) Überlast



hinsichtlich der Arbeitswerte Auswirkungen auf den Trainingsreiz als muskelschädigender Stimulus haben könnte, wird in den folgenden Kapiteln wieder aufgegriffen. Beobachtungen aus der Praxis im Leistungssport ergeben jedoch ein ähnliches Bild. Je schneller die gewählte Geschwindigkeit während der exzentrischen Phase, desto deutlicher unterscheiden sich die maximalen Drehmomente der beiden Phasen. Die summierten Arbeitswerte jedoch nähern sich tendenziell eher an, da bei zunehmender Winkelgeschwindigkeit die koordinative Fähigkeit eine immer größere Rolle spielt. Überdies kann eine größere Geschwindigkeit während der exzentrischen Phase die Leistung (korreliert mit der Arbeit bei der Isokinetik im aktiv-assistiven Modus) während der folgenden konzentrischen Phase durch die Steigerung neuraler Aktivierung erhöhen sodass sich die Arbeitswerte annähern (Cavagna et al. 1968; Wagle et al. 2017). Insgesamt stellt die vorliegende Untersuchung eines einmalig durchgeführten Trainingsreizes mit erhöhter exzentrischer Last als Stimulus für belastungsinduzierte Muskelschädigungen und deren Auswirkungen ein Novum dar. Vergleichbare Studien mit einmaligen Trainingsreizen, die belastungsinduzierte Schädigungen untersuchten, wählten häufig deutlich umfangreichere Trainingsreize mit 200-300 rein exzentrischen Wiederholungen (Cermak et al. 2013; Hyldahl et al. 2014; McKay et al. 2009; McKay et al. 2020; McKay et al. 2008; McKay et al. 2010; Mikkelsen et al. 2009; Nederveen et al. 2019; Nederveen et al. 2018; O'Reilly et al. 2008). Ein derartiger unphysiologisch hoher Trainingsumfang ist normalerweise nicht Teil eines gängigen Krafttrainings. Daher wurde vorliegend ein Design gewählt, wie es auch durch seinen geeigneten Praxistransfer im (leistungssportlichen) Trainingsalltag Verwendung findet.

Die Kraftleistung beider Gruppen nahm sukzessive von Satz 1 zu Satz 6 ab, während die RPE-Werte der subjektiven Angaben auf der Borg-Skala gegenläufig anstiegen. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass beide Trainingsreize entsprechend intensiv gewählt wurden, sodass es zu einem akuten Kraftverlust aufgrund von metabolischer und neuronaler Erschöpfung innerhalb des Trainingssatzes gekommen ist (Allen et al. 1995). Dabei war die prozentuale Abnahme der Leistung über die sechs Sätze des Trainingsreizes bei der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe mit um durchschnittlich 25% deutlicher als während des herkömmlichen CON/ECC Trainingsreizes (-18%).

Entgegen der Erwartung, dass während rein exzentrischer Trainingsformen die Ermüdung in Form eines akuten Kraftverlustes aufgrund des niedrigeren Energieverbrauchs (Bigland-Ritchie und Woods 1976) geringer sein müsste als während vergleichbarer konzentrischer oder isometrischer Trainingsformen (Allen 2001; Horstmann et al.

2001), könnte in der vorliegenden Studie die vermehrte Erschöpfung während CON/ECC<sup>+</sup> auf die zusätzliche konzentrische Komponente zurückzuführen sein.

Subjektiv spiegeln die Angaben der RPE-Werte der Borg-Skala ein gegensätzliches Bild. Demzufolge erschien der herkömmliche Trainingsreiz in den ersten vier Sätzen anstrengender und erschöpfender als der Reiz mit erhöhter exzentrischer Last. In Anlehnung an die Grafik von Hoppeler (2016a) könnte die Vermutung angestellt werden, dass durch die Kombination aus Exzentrik und Konzentrik die muskuläre Aktivität um beide Komponenten aufsummiert wird, während bezüglich des Metabolismus der geringere Sauerstoffverbrauch während der exzentrischen Phase den erhöhten der konzentrischen Phase kompensiert. Somit könnte es zu geringeren subjektiven Angaben der RPE-Werte gekommen sein (Borg 1982; Dufour et al. 2004). Umgekehrt könnten die niedrigeren RPE-Werte während CON/ECC<sup>+</sup> jedoch auch auf einen zu schwach gewählten Trainingsstimulus/ exzentrische Überlast hindeuten. Es gibt dabei auch Hinweise, die die Einschätzung der Borg-Skala bei exzentrischen Belastungen aufgrund deren Spezifikationen bezüglich Metabolismus und Muskelaktivität hinfällig werden lassen (Gasser et al. 2018). Dies könnte eine mögliche „Störquelle“ im Vergleich der Erhebung des subjektiven Belastungsempfindens zwischen den beiden Trainingsreizmodi darstellen. Da es sich bei der Erhebung der RPE-Werte um einen subjektiven Parameter handelt, könnte auch das Phänomen der sozialen Erwünschtheit in Erwägung gezogen werden (Deshields et al. 1995).

Diese genannten Punkte könnten Erklärungen dafür darstellen, dass weder während CON/ECC<sup>+</sup> noch während CON/ECC Zusammenhänge zwischen den Anstiegen der RPE-Werte und dem Leistungsabfall während des Reizes aufkamen. Demnach wies die subjektive Belastungswahrnehmung nicht automatisch auf einen größeren Leistungsabfall hin. Dies kann möglicherweise gar ein Hinweis auf die unterschiedlichen Leistungsniveaus der Probanden darstellen, welche teilweise deutlich waren, trotz eng gewählter Ein- bzw. Ausschlusskriterien und vergleichbarer Angaben bezüglich ihres Aktivitätslevels. Überdies deutete ein hohes subjektives Belastungsempfinden in der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe nicht auf das Ausmaß der im Training erreichten Überlast zwischen exzentrischer und konzentrischer Phase hin.

Um zu untersuchen, ob im Speziellen der CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz belastungsinduzierte Muskelschädigungen und entsprechende Regenerations- und Adaptationsprozesse initiieren kann, wurden die Auswirkungen der unterschiedlichen Trainingsstimuli auf indirekter, sowie auf direkter Ebene detektiert und in Zusammenhang gebracht.

### 4.3 Indirekte Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen

#### 4.3.1 Vorübergehender Kraftverlust

In der Literatur wurde der temporäre Kraftverlust infolge eines exzentrischen Trainingsreizes, welcher unter anderem auf mechanische Schädigung der kontraktilen und strukturellen Elemente des Skelettmuskels zurückzuführen ist, als einer der reliabelsten der indirekten Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen beschrieben (Butterfield 2010; Fridén et al. 1983b; Morgan und Allen 1999; Tidball 2011; Warren et al. 1999).

Vorliegend wurde jedoch im Großteil der Fälle für beide Beinseiten, beide Winkelgeschwindigkeiten und beide Interventionsgruppen kein Verlust der dynamisch erhobenen maximalen Kraft beobachtet. Zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe ergab sich zu keinem der Messzeitpunkte ein Unterschied. Tendenziell stiegen nach beiden Trainingsreizen die Werte der isokinetisch erhobenen Maximalkraft sukzessive bis zum letzten Messzeitpunkt (T8) an. Entsprechend konnten keine Peak-Werte im Sinne des größten Kraftverlusts berechnet werden, da die geringste Kraftleistung im Mittel meist während der Baseline-Messung, im ersten Krafttest vor dem Trainingsreiz (T1<sub>vor</sub>), gemessen wurde.

Während infolge von CON/ECC aufgrund des weniger muskelschädigenden Charakters eines herkömmlichen Trainings (Hyldahl et al. 2014; Lavender und Nosaka 2006; Lieber und Fridén 2002) keine nennenswerten reduzierten Kraftwerte zu erwarten waren, widersprechen die Ergebnisse der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe dagegen zahlreichen Untersuchungen. Die Mehrheit an Studien welche Trainingsreize mit rein exzentrischen Kontraktionen durchführten, berichtete von signifikanten Abnahmen der maximalen Kraft (um ca. 14-42%) in den Tests unmittelbar bis 72 Stunden nach dem einmaligen willkürlichen Trainingsreiz (Black und McCully 2008; Brown et al. 1997; Crameri et al. 2007; Doguet et al. 2016; Hyldahl et al. 2014; Mair et al. 1992; Mikkelsen et al. 2009; Nederveen et al. 2019; Nederveen et al. 2018). Durchweg konnte jedoch keine Verbindung zwischen dem Ausmaß der Kraftreduktion und der Intensität bzw. des Umfangs des rein exzentrischen Trainingsreizes beobachtet werden. So haben die Untersuchungen mit deutlichem Kraftverlust (-42%) (Brown et al. 1997; Doguet et al. 2016) einen verhältnismäßig geringeren Umfang (50-150 exzentrische Wiederholungen bei 60-80°/s) für den exzentrischen Trainingsreiz gewählt als beispielsweise Crameri et al. (2007) (-25% bei 210 exzentrischen Kontraktionen und 30°/s bzw. 180°/s) oder

## Diskussion

Nederveen et al. (2019) (-14% bei 300 exzentrischen Kontraktionen und 180°/s). Darüber hinaus ist die Studienlage auch bei erwiesenermaßen muskelschädigenden exzentrischen Trainingsreizen via Elektromyostimulation bezüglich eines temporären Verlusts der Maximalkraft unklar (Black und McCully 2008; Child et al. 1998a; Crameri et al. 2007; Mackey et al. 2016). Während einige Autoren dabei von temporären Maximalkraftverlusten berichteten (Child et al. 1998a; Mackey et al. 2016), konnten andere dies nicht (Crameri et al. 2007) oder in einem geringeren Ausmaß als nach einem willkürlichen exzentrischen Trainingsreiz bestätigen (Black und McCully 2008).

Zu betonen ist, dass die genannten Studien rein exzentrische Kontraktionen induzierten. Der vorliegend gewählte Trainingsreiz der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe jedoch grenzte sich davon ab, indem eine Überlast in der Exzentrik sowie verschieden gewählte Winkelgeschwindigkeiten der isokinetischen Bewegungen in Konzentrik und Exzentrik gewählt wurden. Solch ein einmaliger Trainingsreiz im Isokineten wurde mit Hinblick auf Auswirkungen auf den temporären Verlust der Maximalkraft bisher nach bestem Wissenstand nicht untersucht.

Darüber hinaus wurde vorliegend der vorübergehende Kraftverlust als Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen anhand eines isokinetischen, dynamischen Krafttests ermittelt. Dies könnte auch eine Erklärung für die abweichenden Ergebnisse zu den publizierten Studien mit rein exzentrischen Kontraktionen darstellen. Vorangegangene Untersuchungen haben hauptsächlich *isometrische* Maximalkrafttests durchgeführt (Black und McCully 2008; Brown et al. 1997; Crameri et al. 2007; Doguet et al. 2016; Mikkelsen et al. 2009; Nederveen et al. 2019; Nederveen et al. 2018; Nosaka und Clarkson 1996a; Nosaka et al. 2002). Isometrisch können – bei optimal gewähltem Gelenkwinkel und gleichem Aktivierungslevel – größere Kräfte generiert werden als während konzentrischen Kontraktionen (Franchi et al. 2017; Hill 1938; Prilutsky 2000). Entsprechend könnte angenommen werden, dass bei den höher generierten Maximalkraftwerten der isometrischen Tests mögliche Verluste schneller und/ oder deutlicher zu sehen gewesen wären. Entgegen dieser Untersuchungen wurde jedoch auch mithilfe von *isokinetischen* Krafttests die temporäre Reduktion der maximalen Kraft infolge eines exzentrischen Trainingsreizes abgebildet (Hyldahl et al. 2014; Mair et al. 1992). Eine vergleichende Studie zeigte, dass sowohl isometrische als auch isokinetische Formen der Maximalkraftmessungen geeignet sind, den temporären Kraftverlust infolge von exzentrischen Trainingsreizen zu detektieren (Byrne et al. 2001). Die Autoren konstatierten zudem, dass sich die vermehrte Beanspruchung und Schädigung der

Typ-II Muskelfasern während eines exzentrischen Trainings (Lieber und Fridén 1988; Nardone et al. 1989; Nardone und Schieppati 1988) durch deutlichere und länger anhaltende Maximalkraftverluste hauptsächlich bei isokinetischen Testbedingungen mit hoher Winkelgeschwindigkeit (Rekrutierung der schnellen Muskelfasern) widerspiegeln (Byrne et al. 2001). Dies konnte jedoch in der Wahl der beiden verschiedenen Winkelgeschwindigkeiten ( $60^\circ/\text{s}$  und  $180^\circ/\text{s}$ ) der isokinetischen Tests der vorliegenden Studie, und insbesondere infolge des Trainingsreizes mit akzentuierter exzentrischer Last, nicht bestätigt werden.

Zahlreiche weitere potenzielle Faktoren könnten die fehlenden Kraftverluste in der vorliegenden Studie erklären. So wurde lediglich der maximale Wert, unabhängig vom dazugehörigen Winkelgrad, jedes Krafttests zur Analyse herangezogen. Zwar wurde die Berechnung entsprechend auch von anderen Arbeitsgruppen durchgeführt (Hyldahl et al. 2014; Mair et al. 1992), allerdings birgt diese Methode zugleich eine fehlerhafte Interpretation, da es nach exzentrischen Trainingsformen verstärkt zu einem Kraftverlust in Abhängigkeit der Muskellänge kommt (Byrne et al. 2001). Überdies wurde statt des Maximalkraftverlustes teilweise auch von verringerten ROM's infolge eines exzentrischen Trainingsreizes berichtet (Clarkson und Hubal 2002; Hyldahl und Hubal 2014; Warren et al. 1999). Der vorgegebene ROM von  $90^\circ$  wurde vorliegend allerdings durch die Messmethodik im computergesteuerten Gerät bei jedem Krafttest eingehalten und erreicht. Differenziertere, winkelspezifische Analysen der Drehmomente wurden vorliegend jedoch nicht analysiert.

Ein weiterer Punkt, um den tendenziellen Anstieg statt eines hypothetischen Abfalls der maximalen Kraft erklären zu können, könnte einem unzureichenden vorausgegangenem Familiarisierungs-Training geschuldet sein (vgl. Kapitel 4.8.2.1). Während die bezüglich der Literatur inkongruenten Ergebnisse unmittelbar nach dem CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz ( $T1_{\text{nach}}$ ) noch mit einer Potenzierung infolge der Voraktivierung („postactivation potentiation“) erklärt werden könnten (Garbisu-Hualde und Santos-Concejero 2021; Hodgson et al. 2005), waren die Ergebnisse der darauffolgenden Tage unerwartet. Nach dem CON/ECC Trainingsreiz dagegen hätten möglicherweise zu  $T1_{\text{nach}}$ , aufgrund akuter Ermüdungserscheinungen (vgl. Kapitel 1.3.1.1), Krafteinbußen sichtbar werden können. Die vorliegenden Ergebnisse, ohne vorübergehenden Kraftverlust beider Gruppen, deuten demnach auf eine zunehmende Gewöhnung an das Testsetting allgemein und eine Verbesserung der intramuskulären Koordination über den zeitlichen Verlauf des Messzeitraumes hin.

## Diskussion

Grundsätzlich sind bei der Beinstreckbewegung neben dem analysierten M. vastus lateralis auch die anderen Anteile des M. quadriceps femoris beteiligt. Diese könnten individuell vermehrt ein Kraftdefizit des M. vastus lateralis kompensieren, welches hypothetisch durch belastungsinduzierte Muskelschädigungen entstanden sein könnte. So hätte eine lokale Schädigung nicht die enormen Auswirkungen auf die Gesamtkraft der Beinstrecker. An dieser Stelle sei auf das Kapitel 4.8.2.3 verwiesen, in dem generell die Thematik des biopsierten M. vastus lateralis und die Wirkung des Trainingsreizes diskutiert wird.

Abschließend wurde die Reihenfolge des Startbeins randomisiert zugeteilt. Dass über alle Probanden hinweg die Maximalkraftwerte der rechten tendenziell höher als die der linken Beinseite waren, könnte damit zu erklären sein, dass der Großteil der Probanden ihr rechtes Bein als das dominante angegeben hatte. Entgegen der Beinseite wurde die Reihenfolge der Winkelgeschwindigkeiten nicht randomisiert. Aus Gründen der Praktikabilität wurden stets zuerst die Tests bei 60°/s dann die bei 180°/s ausgeführt, bevor auf die kontralaterale Beinseite gewechselt wurde. Somit kann ein Bias für die Tests der schnelleren Winkelgeschwindigkeiten aufgrund der bereits vorausgegangenen Kraftleistung oder aber der Gewöhnung oder Voraktivierung aus den vorangegangenen langsameren Tests nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden (Wilhite et al. 1992).

Zusammenfassend scheinen weder der vorliegende CON/ECC<sup>+</sup> noch CON/ECC Trainingsreiz einen ausreichenden Stimulus für die Induktion eines temporären Verlustes der Maximalkraft in den folgenden Stunden/ Tagen darzustellen. Da es sich jedoch bei CON/ECC<sup>+</sup> um einen diesbezüglich wenig untersuchten Trainingsreiz handelt, wurden weitere indirekte Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen herangezogen.

### 4.3.2 Verzögert einsetzender Muskelkater

Verzögert einsetzender Muskelkater wird in der Literatur häufig als weiterer indirekter Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen angegeben und meist in Form eines Fragebogens erfasst (Armstrong 1984; Asmussen 1956; Hough 1902; Müller-Wohlfahrt et al. 2013).

Nach beiden Formen des Trainingsreizes (CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC) entwickelten die Probanden Muskelkater und unterschieden sich nicht hinsichtlich ihres Peak-Wertes. Jedoch wurden die Muskelkaterbeschwerden nach CON/ECC<sup>+</sup> länger andauernd und deskriptiv stärker beschrieben, als nach CON/ECC. So war in den ersten beiden

Tagen nach dem Trainingsreiz der Muskelkater im Mittel in beiden Gruppen vergleichbar. Zum Zeitpunkt T4 (72 h) nach CON/ECC nahm das Muskelkaterempfinden ab, während es sich zu dem nach CON/ECC<sup>+</sup> unterschied, welches weiter deutlich ausgeprägt war. Auch 168 Stunden nach CON/ECC<sup>+</sup> wurde noch vereinzelt Muskelkater angegeben, während keiner der CON/ECC Probanden zu diesem Zeitpunkt über Muskelschmerzen berichtete. Demnach schien der CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz ein Stimulus für länger anhaltenden und deskriptiv stärkeren Muskelkater darzustellen als CON/ECC.

Dieser chronologische Verlauf ist vergleichbar zu den Ergebnissen zahlreicher Publikationen hinsichtlich rein exzentrischer Stimuli. Im Vergleich zu der vorliegenden CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe (Peak nach 48-72 h) wurden nach einem einmaligen, rein exzentrischen Reiz die Peak-Werte tendenziell minimal früher (nach 24-48 h) erreicht (Black und McCully 2008; Brown et al. 1997; Crameri et al. 2007; Doguet et al. 2016; Hyldahl et al. 2014; Imaoka et al. 2015; Mair et al. 1992; Mikkelsen et al. 2009). Auch im weiteren Verlauf (teilweise bis 96 h post) fanden einige Autoren weiterhin (signifikant) erhöhte fragebogenbasierte Scores bezüglich der Schwere des Muskelkaters (Black und McCully 2008; Brown et al. 1997; Crameri et al. 2007; Doguet et al. 2016; Hyldahl et al. 2014; Mikkelsen et al. 2009). Infolge eines rein konzentrischen Trainingsreizes fanden zwei der Arbeitsgruppen leichte, nicht-signifikante Anstiege der Muskelkaterbeschwerden, welche jedoch deutlich geringere Scores als nach einem rein exzentrischen Trainingsreiz aufwiesen (Hyldahl et al. 2014; Imaoka et al. 2015). Dagegen war vorliegend bis 48 Stunden nach beiden Trainingsreizen der Anstieg zunächst nahezu identisch. Zum Zeitpunkt 72 Stunden nach dem CON/ECC<sup>+</sup> Reiz wurden stärkere Muskelkaterbeschwerden angegeben als nach CON/ECC.

Nach einem rein exzentrischen Trainingsreiz, der via Elektrostimulation hervorgerufen wurde, wurde ebenfalls von deutlichen Muskelkaterbeschwerden berichtet (Black und McCully 2008; Child et al. 1998a; Crameri et al. 2007; Mackey et al. 2016). Dabei wurden die Peak-Werte nach dem stimulierten Reiz deutlich höher (Black und McCully 2008; Crameri et al. 2007) bzw. circa einen Tag später (Child et al. 1998a; Mackey et al. 2016) als nach willkürlichen, rein exzentrischen Trainingsreizen erreicht.

Demnach lässt sich vermuten, dass die Intensität des Trainingsreizes (rein konzentrischer Reiz < willkürlicher, rein exzentrischer Reiz < stimulierter, rein exzentrischer Reiz) Auswirkungen auf das Ausmaß und die Dauer des Muskelkaters haben könnte.

## Diskussion

Insgesamt stellt die Erfassung des Muskelkaters via Fragebogen jedoch kein einheitliches Schema dar, um das subjektive Empfinden der Probanden studienübergreifend zu vergleichen. Während einige Studien die Visuelle Analogskala (VAS) (Ohnhaus und Adler 1975) heranzogen (Black und McCully 2008; Crameri et al. 2007; Doguet et al. 2016; Hyldahl et al. 2014; Imaoka et al. 2015; Mackey et al. 2016; Mikkelsen et al. 2009) oder andere Einordnungsmöglichkeiten vorgaben (Range von 0 bzw. 1 „kein Schmerz“ bis 10 „maximaler Schmerz“) (Brown et al. 1997; Child et al. 1998a; Mair et al. 1992), wurden in der vorliegenden Studie lediglich fünf ordinale Antwortmöglichkeiten gewählt. Verglichen mit anderen Fragebögen könnte die exakte Differenzierung dadurch möglicherweise limitiert gewesen sein.

Ergänzend muss bei der Erfassung der Muskelkaterbeschwerden auch zwischen Selbstpalpation oder standardisiertem Druck (Brown et al. 1997; Child et al. 1998a; Crameri et al. 2007; Doguet et al. 2016; Mackey et al. 2016; Mikkelsen et al. 2009), sowie Schmerzen bei vorgegebenen Bewegungen oder der MVC Messung (Black und McCully 2008; Crameri et al. 2007; Hyldahl et al. 2014; Mackey et al. 2016; Mikkelsen et al. 2009) differenziert werden. Vorliegend wurde das Schmerzempfinden bei verschiedenen Alltagsbewegungen und im ruhenden Muskel abgefragt. Da keine exakte Palpation vorgenommen wurde, konnten die Probanden lediglich generell Schmerzen des M. quadriceps femoris wiedergeben, jedoch nicht die exakte Differenzierung der verschiedenen Anteile – und im Speziellen die präzise Lokalisation des M. vastus lateralis – bewerten.

Insgesamt spiegelt die Erhebung mittels Fragebogen lediglich eine subjektive Empfindung wider. Daher ist dieser Parameter sehr individuell und hängt von vielen (psychologischen) Faktoren ab (Melzack 1982). Die Erfassung und der Vergleich der Schmerzen zwischen und selbst innerhalb der Probanden über den Verlauf der Teststage gestaltet sich entsprechend schwierig. Wie bereits diskutiert (vgl. Kapitel 4.2) könnte es auch hier durch Antworten nach der sozialen Erwünschtheit im Einzelnen zu Verzerrungen gekommen sein (Deshields et al. 1995; Nosaka et al. 2002). Möglicherweise gaben Probanden, welche aufgrund der Charakteristik ihrer freizeitsportlichen Aktivitäten üblicherweise stärker an Muskelkater gewöhnt sind, geringere Scores an, als solche Probanden, die weniger häufig mit diesem Gefühl konfrontiert wurden.

Basierend auf der Analyse des verzögert einsetzenden Muskelkaters, als Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigung, scheinen beide Trainingsformen (CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC) einen hinreichenden Stimulus darzustellen. Hinsichtlich der



Diskrepanz bezüglich Stärke und Dauer der Muskelkaterbeschwerden kann dem CON/ECC<sup>+</sup> Reiz eine schädigendere Wirkung zugesprochen werden. Da diese Ergebnisse jedoch auf subjektivem Empfinden beruhen, wurde überdies anhand der muskelspezifischen Proteine im Blut ein quantitativer, systemischer Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen betrachtet.

#### 4.3.3 Anstieg muskelspezifischer Proteine im Blut

Der Anstieg myospezifischer Proteine im Blut kann auf eine erhöhte Membranpermeabilität infolge von Mikrotraumata und/ oder einhergehende biochemische Mechanismen (Aktivierung der mechanosensitiven Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Kanäle) zurückgeführt werden. Daher wurde dieser Marker von vielen Autoren als weiterer indirekter Parameter für belastungsinduzierte Muskelschädigungen verwendet (Allen et al. 2005; Baird et al. 2012; Hyldahl und Hubal 2014). In der Literatur wird häufig die CK Aktivität zur Beurteilung der Anstiege myospezifischer Proteine im Blut herangezogen (Hyldahl und Hubal 2014). Anstiege der Myoglobin Konzentration werden dagegen seltener untersucht.

In der vorliegenden Arbeit stiegen in den Tagen nach beiden Formen des Trainingsreizes (CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC) sowohl die Werte der CK Aktivität als auch der Myoglobin Konzentration sukzessive an, sodass nach beiden Stimuli von Muskelschädigungen ausgegangen werden kann. Überraschenderweise gab es keine Unterschiede zwischen dem CON/ECC<sup>+</sup> und dem CON/ECC Trainingsreiz. Die Peak-Werte beider Parameter wurden im Mittel 72 Stunden nach dem Reiz beobachtet. Lediglich nach CON/ECC verzeichnete die Myoglobin Konzentration einen früheren Peak (48 h) bevor die Werte wieder rückläufig wurden. In der Kontrollgruppe wurden, wie zu erwarten, keine Änderungen beobachtet.

Den differenzierteren zeitlichen Verlauf betrachtend (Ergebnisse der ANOVA), konnten Zeiteffekte mit großen Effektstärken ( $\eta_p^2 \geq 0,511$ ) sowohl für die CON/ECC<sup>+</sup> als auch die CON/ECC Gruppe gefunden werden. Während sich die Blutwerte in beiden Gruppen hauptsächlich zum jeweiligen Ausgangswert unterschieden, gab es infolge von CON/ECC<sup>+</sup> zwischen 48 und 72 Stunden einen weiteren Anstieg der CK Aktivität ( $P = 0,006$ ), welcher nach CON/ECC nicht zu finden war. Die fehlenden Gruppeneffekte könnten jedoch ein Indiz für belastungsinduzierte Muskelschädigungen nach *beiden* Formen des Trainings sein.

## Diskussion

Nach rein exzentrischen willkürlichen Trainingsreizen konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass verglichen mit dem CON/ECC<sup>+</sup> Reiz, die Peak-Werte tendenziell zu späteren Zeitpunkten (72-96 h) auftraten (Brown et al. 1997; Doguet et al. 2016; Newham und Jones 1986). Newham und Kollegen (1986) schrieben im direkten Vergleich zweier Trainingsstimuli dem rein exzentrischen Reiz deutlichere zeitverzögerte und länger anhaltende Peak-Werte der CK Aktivität zu als dem konzentrischen Training. Zu weiteren Zeitpunkten zwischen 96-144 Stunden nach dem Reiz wurden in der vorliegenden Studie keine Blutproben entnommen. Mit Hinblick auf die Ergebnisse der Literatur (Doguet et al. 2016; Newham und Jones 1986) und im Speziellen den Zeiteffekt zwischen T3 und T4 der vorliegenden CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe wären möglicherweise in Blutanalysen zwischen 96-144 Stunden nach dem Reiz deutlichere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sichtbar geworden (Clarkson et al. 2006; Huerta-Alardin et al. 2005). Ein zusätzlicher Hinweis auf unterschiedliche Verläufe in Bezug auf die erreichten Peak-Werte gibt die deskriptiv sinkende mittlere Myoglobin Konzentration 72 Stunden nach CON/ECC, während dieser zum selben Zeitpunkt nach CON/ECC<sup>+</sup> eine steigende Tendenz aufwies. Auch dies hätte anhand fortführender Messzeitpunkte weiter nachverfolgt werden können.

Zu Änderungen der Myoglobin Konzentration infolge von intensiven (exzentrischen) Trainingsstimuli oder Trainingsreizen mit erhöhter exzentrischer Last ist wenig publiziert. Wie bereits Clarkson und Kollegen (2005) zeigen konnten, gehen auch die vorliegenden zeitlichen Verläufe der Myoglobin Konzentrationen mit den entsprechenden Anstiegsverhalten der Werte der CK Aktivität in Reaktion auf den Trainingsreiz einher.

Eine Gemeinsamkeit der vorliegenden Ergebnisse mit ähnlichen Studien, die jedoch rein exzentrische Trainingsreize verwendeten, ist die sehr große interindividuelle Variabilität. So wies beispielsweise eine homogene Probandengruppe nach einem einmaligen, rein exzentrischen Trainingsreiz der Beinstrecker eine Spannweite der Anstiege der CK Aktivität zwischen 299 und 79.300 U/l auf (Doguet et al. 2016). Auch vorliegend wurde eine große Variabilität hinsichtlich der Peak-Werte der CK Aktivität zwischen 288 U/l und 26.827 U/l (CON/ECC<sup>+</sup>) bzw. 228 U/l und 18.783 U/l (CON/ECC) sowie der Myoglobin Konzentration zwischen 44 µg/l und 5.360 µg/l (CON/ECC<sup>+</sup>) bzw. 46 µg/l und 3.932 µg/l (CON/ECC) beobachtet. Diese interindividuelle Variabilität wird auch der unterschiedlichen Ansprechbarkeit auf den Trainingsreiz, der Existenz von LR und HR, zugeschrieben (vgl. Kapitel 4.7) (Baumert et al. 2016; Brancaccio et al. 2007). Grundsätzlich muss demzufolge der Anstieg myogener Proteine als reliabler

Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen immer wieder infrage gestellt werden (Hlydahl und Hubal 2014).

Auffällig ist zudem, dass die Variation der myogenen Proteine im Blut wohl nicht nur vom Ausmaß der Schädigung, sondern vielmehr von der betroffenen Muskelgruppe abhängt. Untersuchungen nach einem exzentrischen Training der Oberkörpermuskulatur (Clarkson et al. 2006; Foley et al. 1999; Franz et al. 2018; Nosaka et al. 2002) weisen generell höhere Anstiege und Peak-Werte der CK Aktivität auf als nach einem vergleichbaren Trainingsreiz der unteren Extremitäten (Brown et al. 1997; Mair et al. 1992). Stimulierte exzentrische Reize (Child et al. 1998a; Fouré et al. 2015; Mackey et al. 2016) sind willkürlichen exzentrischen Reizen (Brown et al. 1997; Doguet et al. 2016; Mair et al. 1992) bezüglich der Anstiege der CK Aktivität deutlich überlegen.

Beim Vergleich der absoluten CK Aktivität bzw. Myoglobin Konzentration muss zudem beachtet werden, ob uni- oder bilateral trainiert wurde. In Abhängigkeit der beanspruchten Muskelmasse könnten sich ebenfalls Unterschiede im Ausmaß der Anstiege im Blut ergeben. Passend dazu fanden sich in der CON/ECC Gruppe der vorliegenden Studie in wenigen ausgefüllten Fragebögen Angaben zu Muskelkaterbeschwerden im M. erector spinae bzw. dem M. biceps brachii. Dies könnte eine mögliche Folge der Verwendung der Handgriffe im CON/ECC Trainingsreiz (vgl. Kapitel 2.2.2.1) sein. Da der Anstieg der myospezifischen Proteine im Blut systemisch ist, ist nicht vollständig auszuschließen, dass Teilanstiege der CK Aktivität oder der Myoglobin Konzentration der CON/ECC Gruppe auf andere belastete Muskelgruppen zurückzuführen sind.

Zusammenfassend scheinen die Anstiege der myogenen Proteine im Blut sowohl nach CON/ECC<sup>+</sup> als auch nach CON/ECC gleichermaßen ausgeprägt zu sein, sodass nach beiden Trainingsformen von belastungsinduzierten Muskelschädigungen im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgegangen werden kann.

#### **4.4 Satellitenzellantwort auf einen einmaligen intensiven Trainingsreiz**

Der Schwerpunkt dieser Arbeit wurde auf die zellulären Regenerations- und Adaptationsprozesse – insbesondere der Antwort der SZ – gelegt. So werden die Ergebnisse der indirekten Marker (vgl. Kapitel 4.3) um die Analysen der direkten Parameter im Folgenden ergänzt.

### 4.4.1 Satellitenzellpool

Satellitenzellen, die myogenen Stammzellen, leisten einen entscheidenden Beitrag zu muskulären Reparatur- und Regenerationsprozessen, welche ein Konstrukt aus komplexen biologischen und molekularen Prozessen der SZ Aktivierung, Proliferation, Differenzierung und Zellfusion darstellen (Dumont et al. 2015a; Relaix et al. 2021).

Um die Adaptationsprozesse der vorliegenden Trainingsreize hinsichtlich direkter, zellulärer Parameter zu analysieren, wurde zunächst die Hypothese untersucht, ob nach dem CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz in einem größeren Ausmaß SZ gefunden werden als nach einem intensiven konventionellen Trainingsreiz und ob dabei fasertypspezifische Ergebnisse detektiert werden können. Die Änderung des Anteils der SZ relativiert auf die Gesamtzahl an Muskelfasern ( $SZ_{\text{gesamt}}$ ) sowie auf die Typ-II Muskelfasern ( $SZ_{\text{Typ-II}}$ ) unterschied sich nur mit schwacher Tendenz zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe mit einem mittleren bis großen Effekt ( $\eta^2 = 0,095$ ). Infolge des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes wurde dabei ein Anstieg um circa 30% beobachtet, während CON/ECC keine Änderung diesbezüglich induzierte. Im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie innerhalb der Kontrollgruppe wurden keine Änderungen beobachtet. Des Weiteren änderte sich der Anteil der SZ pro Typ-I Muskelfasern in keiner der drei Gruppen. Da sich zudem der Muskelfaserphänotyp infolge eines einzelnen Trainingsreizes nicht änderte (vgl. Kapitel 3.4.1), spricht das Ergebnis dafür, dass die Änderung der  $SZ_{\text{gesamt}}$  nach CON/ECC<sup>+</sup> lediglich auf die Zunahme der  $SZ_{\text{Typ-II}}$  zurückzuführen ist. Das fasertypspezifische Ansprechen nach CON/ECC<sup>+</sup> könnte auf die bekannten Eigenschaften (vermehrte Typ-II Faser Rekrutierung) der exzentrischen Komponente zurückgeführt werden (Lieber und Fridén 1988; Nardone et al. 1989; Nardone und Schieppati 1988). Da sich die Z-Scheiben der schnellen Fasern zudem im Vergleich zu denen der Typ-I Fasern dünner darstellen (Knöll et al. 2011), reagieren die Typ-II Fasern besonders sensitiv (Cermak et al. 2013; Lieber und Fridén 2002; Macaluso et al. 2012; Vijayan et al. 2001). Auch in früheren Studien, bei welchen ein CON/ECC<sup>+</sup> Training über einen längeren Zeitraum hinweg durchgeführt wurde, zeigte sich ein Shift zu einem schnelleren Muskelphänotyp (Friedmann-Bette et al. 2010; Friedmann et al. 2004), was für eine Mehrbelastung der Typ-II Muskelfasern sprechen könnte. Nach einem rein exzentrischen Trainingsreiz bildeten Cermak und Kollegen (2013) ein vergleichbares Ergebnis zur vorliegenden Studie ab und zeigten einen Anstieg der  $SZ_{\text{Typ-II}}$  (+36%), während sich der Anteil der SZ pro Typ-I Fasern nicht änderte. Hyldahl und Kollegen (2014) hingegen konnten weder nach einem intensiven exzentrischen

noch nach einem rein konzentrischen Trainingsreiz fasertypspezifische SZ Anstiege detektieren. Beide Publikationen (Cermak et al. 2013; Hyldahl et al. 2014) untersuchten jedoch die Reaktionen auf einen einmaligen, rein exzentrischen Trainingsreiz und nicht wie vorliegend eine Trainingsbelastung mit exzentrischer Überlast.

Die vorliegend berichteten Resultate hinsichtlich einer Zunahme der Gesamtzahl an SZ (unabhängig der Fasertypzugehörigkeit) in CON/ECC<sup>+</sup> steht im Einklang mit den Ergebnissen auf Proteinebene einiger Studien, welche einen willkürlichen, rein exzentrischen Trainingsstimulus wählten (Crameri et al. 2007; Crameri et al. 2004; Dreyer et al. 2006; Luk et al. 2019; McKay et al. 2009; McKay et al. 2010; Mikkelsen et al. 2009; Nederveen et al. 2018; O'Reilly et al. 2008). Über den zeitlichen Verlauf wurden signifikante SZ Anstiege zwischen 24 und 192 Stunden nach einem willkürlichen, rein exzentrischen Trainingsreiz der Beinstrecker detektiert (Crameri et al. 2007; Crameri et al. 2004; Dreyer et al. 2006; McKay et al. 2009; McKay et al. 2010; Mikkelsen et al. 2009; Nederveen et al. 2018; O'Reilly et al. 2008). Dabei variieren die Angaben zur SZ Änderung stark. Die in der vorliegenden Studie gefundene SZ Zunahme (30%) als Reaktion auf CON/ECC<sup>+</sup> findet sich quantitativ betrachtet in der Studie von Hyldahl et al. (2014) wieder. Sie untersuchten jedoch 24 Stunden nach einem rein exzentrischen vs. rein konzentrischen Trainingsreiz statt der hier gewählten kombinierten Trainingsbelastung (nach 168 Stunden). Die präzise Einordnung der vorliegenden absoluten Werte ist aufgrund unterschiedlicher Trainingsbelastungen (rein exzentrisch vs. CON/ECC<sup>+</sup> bzw. rein konzentrisch vs. CON/ECC) erschwert. Weiter werden teilweise unterschiedliche Analysemöglichkeiten, andere Berechnungen anhand einer Relativierung der SZ auf die Gesamtzahl an Myonuklei (Crameri et al. 2007; Crameri et al. 2004; Dreyer et al. 2006; McKay et al. 2010; Mikkelsen et al. 2009), sowie andere Analysen anhand von Western Blots (Luk et al. 2019) oder variierender alternativer Marker zu Pax7 (Myf5, M-cadherin, CD34, c-Met, NCAM; Beauchamp et al. 2000; Bornemann und Schmalbruch 1994; Cornelison und Wold 1997; Lindström und Thornell 2009) verwendet. Hinzu kommen unterschiedlich untersuchte Messzeitpunkte. Der vorliegend gewählte Zeitpunkt der zweiten Biopsie nach 168 Stunden wurde in den meisten genannten Studien nicht berücksichtigt bzw. nur frühere Messzeitpunkte mit kürzeren Abständen zum Trainingsreiz untersucht (Dreyer et al. 2006; McKay et al. 2009; McKay et al. 2010; Nederveen et al. 2018; O'Reilly et al. 2008). Dabei wurde teilweise von einem Rückgang der Gesamtzahl an SZ auf das Ausgangsniveau berichtet (Nederveen et al. 2018), teilweise von weiter signifikant erhöhten

## Diskussion

Werten 120 Stunden nach einem rein exzentrischen Trainingsreiz (McKay et al. 2009; O'Reilly et al. 2008).

In Zusammenschau der in der Literatur beschriebenen Antwort der Gesamtzahl an SZ auf rein exzentrische Stimuli scheint es jedoch Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß des mechanischen Schadens und dem SZ Anstieg zu geben (Crameri et al. 2007; Hyldahl et al. 2014). Die SZ Anstiege sind infolge eines muskelschädigenden exzentrischen deutlicher ausgeprägt als nach einem konzentrischen Trainingsreiz (Hyldahl et al. 2014). Ein elektrostimulierter exzentrischer Reiz scheint hinsichtlich der Induktion einer SZ Zunahme gegenüber eines willkürlichen exzentrischen Trainingsreizes (Crameri et al. 2007) oder gegenüber einer Kontrollbedingung (Mackey et al. 2017; Mackey et al. 2016) überlegen zu sein.

Die deutlichere Zunahme der Gesamtzahl an SZ nach einem intensiven, rein exzentrischen im Vergleich zu einem intensiven, rein konzentrischen Trainingsreiz scheint demnach ein häufiges Resultat zu sein, das überwiegend den myofibrillären Schädigungen, welche durch exzentrische Kontraktionen auftreten können (Hyldahl und Hubal 2014; Snijders et al. 2015), begünstigt wird. Dennoch gibt es auch Hinweise auf die Zunahme der Gesamtzahl an SZ nach nichtschädigenden, konzentrischen Kontraktionen (Franchi et al. 2017; Snijders et al. 2015). Im vorliegenden konventionellen Trainingsreiz CON/ECC wurde dies nicht beobachtet.

Zusammenfassend stellt der vorliegend willkürlich durchgeführte Trainingsreiz mit erhöhter exzentrischer Last einen suffizienten Stimulus für eine SZ Zunahme mit faser-typspezifischer Reaktion auf die  $SZ_{\text{Typ-II}}$  dar. Der konventionelle Trainingsreiz konnte dies nicht bewirken. Eine Zunahme der Pax7-positiven Zellen könnte auf die Initiierung weiterer zellulärer Adaptationsprozesse infolge von CON/ECC<sup>+</sup> hindeuten (Schmidt et al. 2019). Fortführend wurde die SZ Aktivierung untersucht.

### 4.4.2 Aktivierte Satellitenzellen

Aktivierungsprozesse der Satellitenzellen können infolge von induzierten Schädigungen auf myofibrillärer Ebene hervorgerufen werden (Dumont et al. 2015a; Fukada 2018; Relaix et al. 2021). Um dies als Reaktion auf den CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz mit der Antwort auf den intensiven konventionellen Trainingsreiz zu vergleichen, wurde der Anteil der aktivierten SZ an der Gesamtzahl an SZ analysiert.

Die Änderung des Anteils der MyoD-positiven SZ an der Gesamtzahl an SZ ( $SZ_{\text{akt}}$ ) unterschied sich zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe sowie zwischen

der CON/ECC<sup>+</sup> und der Kontrollgruppe mit jeweils großen Effekten von 15% bzw. 22%. Dabei wurde nur innerhalb der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe eine Zunahme um 57% beobachtet. Der Anteil an SZ<sub>akt</sub> an der Gesamtzahl an SZ blieb in den beiden anderen Gruppen über den Messzeitraum hinweg unverändert. Basierend auf diesen Ergebnissen, scheint lediglich der CON/ECC<sup>+</sup> eine Aktivierung der SZ zu induzieren.

Die gezeigten Erkenntnisse gehen mit zahlreichen Untersuchungen, die die Effekte eines einmaligen willkürlichen – jedoch rein exzentrischen – Trainingsreizes auf Proteinebene untersuchten, einher (Cermak et al. 2013; Crameri et al. 2004; Hyldahl et al. 2014; McKay et al. 2009; McKay et al. 2020; McKay et al. 2008; Nederveen et al. 2019; Nederveen et al. 2018). Es wurden aber auch gegenteilige Ergebnisse veröffentlicht (Crameri et al. 2007; Luk et al. 2019; Mikkelsen et al. 2009). Nach bestem Wissensstand war die Arbeitsgruppe um Hyldahl (2014) bisher die einzige, die methodisch wie in der vorliegenden Untersuchung MyoD-positive SZ via Immunhistochemie detektierten. In Reaktion auf einen rein exzentrischen Trainingsreiz mit rund 196 Wiederholungen wurden signifikante Anstiege der MyoD-positiven SZ 24 Stunden nach dem Reiz ermittelt, während nach einem rein konzentrischen Trainingsreiz mit rund 350 Wiederholungen (gematcht auf 40 kJ) keine Änderungen beobachtet werden konnten. Andere Testzeitpunkte wurden für deren Muskelbiopsien nicht herangezogen (Hyldahl et al. 2014), jedoch in zahlreichen weiteren Studien, die intensive exzentrische Trainingsreize verwendeten, untersucht. So wurden signifikante Aktivierungen der SZ sechs bis 24 Stunden (Nederveen et al. 2018), 72 Stunden (McKay et al. 2009; McKay et al. 2020; Nederveen et al. 2018) oder 96 Stunden (Crameri et al. 2004; Nederveen et al. 2018) nach einem intensiven exzentrischen Trainingsreiz im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert (Crameri et al. 2004; McKay et al. 2009; McKay et al. 2020; Nederveen et al. 2018) bzw. einem nicht-trainierenden Kontrollbein (Crameri et al. 2004) detektiert. Im Unterschied dazu bediente sich die vorliegende Studie eines kombinierten Trainingsreizes aus konzentrischen und akzentuierten exzentrischen Phasen sowie eines konventionellen Trainingsreizes. Die als Reaktion darauf auftretenden Änderungen des Anteils der SZ<sub>akt</sub> an der Gesamtzahl an SZ wurden lediglich zu einem einzelnen und vergleichsweise späten Zeitpunkt (168 h post) analysiert. Untersuchungen als Reaktion auf einen einmaligen, rein exzentrischen Trainingsreiz wählten hingegen häufig mehrere Biopsiezeitpunkte und detektierten dabei unterschiedliche zeitliche Verläufe. So berichteten einige Arbeitsgruppen über den Peak-Wert hinaus von weiter nachweisbaren, signifikanten SZ Aktivierungen (Crameri et al. 2004; McKay et al.

## Diskussion

2009), während andere Autoren rückläufige Werte 96 Stunden (Nederveen et al. 2018) nach einem einmaligen, rein exzentrischen Stimulus beschrieben.

In Anlehnung an die Publikationen mit Reaktionen auf einen rein exzentrischen Trainingsreiz könnte spekuliert werden, dass die hier detektierte Zunahme des  $SZ_{akt}$  Anteils um 57% zu einem vergleichsweise später gewählten Zeitpunkt (168 h) nach CON/ECC<sup>+</sup> nicht dem absoluten Peak-Wert entspricht oder womöglich bereits die anschließend rückläufigen Werte zur Baseline reflektiert (vgl. auch Abb. 5B).

Neben der Besonderheit des Trainingsreizes ist zu betonen, dass die zelluläre Antwort auf Proteinebene detektiert wurde. Ergänzend zu obengenannten Studien mit intensiven exzentrischen Trainingsreizen gibt es auch Untersuchungen, die anhand von MyoD Genexpressionen eine Aktivierung der SZ aufzeigten (Imaoka et al. 2015; McKay et al. 2008; Nederveen et al. 2019). Allgemein kann von der mRNA Konzentration nicht zweifelsohne auf die Proteinkonzentration geschlossen werden (Booth et al. 1998). Zudem muss der zeitliche Versatz der Proteintranslation berücksichtigt werden. MyoD mRNA Peaks wurden bereits innerhalb 48 Stunden nach einem intensiven exzentrischen Reiz (Imaoka et al. 2015; McKay et al. 2008; Nederveen et al. 2019) detektiert – und damit tendenziell früher als in den genannten Studien, welche die Proteinebene untersuchten (Crameri et al. 2004; McKay et al. 2009; McKay et al. 2020; Nederveen et al. 2018).

Aus Studien mit einem rein exzentrischen Trainingsreiz (Crameri et al. 2004; McKay et al. 2020), sowie aus Abbildung 5B (Schmidt et al. 2019) kann entnommen werden, dass dem Peak der SZ Aktivierung als Folge eines Stimulus ein Peak der Anzahl an SZ vorausgeht. Zeitlich gesehen scheint das Auftreten beider Peaks nicht simultan jedoch relativ nah aufeinander zu folgen (Schmidt et al. 2019). Mit Blick auf eine nicht unerhebliche (+30%) Zunahme der Satellitenzellanzahl nach CON/ECC<sup>+</sup> (vgl. Kapitel 3.4.2) könnte entgegen obiger Spekulation angenommen werden, dass zum vorliegend gewählten Zeitpunkt der Peak von MyoD-positiven SZ noch nicht vollständig erreicht wurde bzw. kurz bevorsteht. Da allerdings nur ein einzelner Messzeitpunkt gewählt wurde, können diese Aussagen zum Erreichen der Peak-Werte im zeitlichen Verlauf nur spekulativ getroffen werden.

Die Einordnung der absoluten Werte (Zunahme um 30%  $SZ_{gesamt}$  bzw. 57%  $SZ_{akt}$  nach CON/ECC<sup>+</sup>) in den Kontext der Literaturergebnisse stellt sich aufgrund der unterschiedlichen Formen der Trainingsreize (rein exzentrischer Reiz vs. exzentrische Überlast) sowie unterschiedlicher Berechnungen (Relativierung der aktivierten SZ auf



die Muskelfaser-, Satellitenzell- oder Myonukleianzahl) erschwert dar. Zudem wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Marker zur Identifikation von aktivierten SZ verwendet (z.B. Ki-67, DLK1, PCNA, BrdU) (Cermak et al. 2013; Crameri et al. 2004; McKay et al. 2009; Mikkelsen et al. 2009).

Die beschriebenen Interpretationsansätze hätten demnach auch Auswirkungen auf den zeitlichen Verlauf der Myogenin-positiven Zellen, welche das eigentliche Hauptziel der vorliegenden Untersuchung waren (vgl. Kapitel 4.4.3). Grundsätzlich scheint es nahezu unmöglich, mehrere (Peak-)Stadien der SZ innerhalb nur eines Messzeitpunktes zu erfassen bzw. repräsentativ abzubilden (Schmidt et al. 2019). Die Übergänge sind fließend überlappend und eine Hoch- bzw. Herunterregulierung eines Proteins ist zeitlich nicht immer klar abgrenzbar (Schmidt et al. 2019).

Nichtsdestotrotz gibt es auch Untersuchungen, die in einem Studiendesign als Reaktion auf einen rein exzentrischen Stimulus, weder zu frühen (Crameri et al. 2007; Luk et al. 2019) noch zu späteren Zeitpunkten (Crameri et al. 2007; Mikkelsen et al. 2009), eine SZ Aktivierung auf Proteinebene nachweisen konnten, obwohl (signifikant) reduzierte Maximalkraftwerte bzw. gesteigerte Muskelkaterbeschwerden infolge eines exzentrischen Trainingsreizes aufgetreten waren (Crameri et al. 2007; Mikkelsen et al. 2009). Ein zu geringer Stimulus für zelluläre Schädigungen nach einem willkürlichen exzentrischen Reiz wurde als Begründung diskutiert. Entgegen dieser Erklärung fanden andere Autoren (Nederveen et al. 2017) auch 24 und 72 Stunden nach einem *konventionellen* Trainingsreiz der unteren Extremitäten signifikante Anstiege MyoD-positiver SZ im Vergleich zum Ausgangswert. Der CON/ECC Trainingsreiz der vorliegenden Untersuchung schien hierfür kein ausreichender Stimulus gewesen zu sein.

Ob lediglich die Intensität des Reizes eine entscheidende Rolle spielt, lassen jedoch auch unklare Ergebnisse bezüglich einer Aktivierung bzw. Proliferation von SZ als Reaktion auf einen elektrostimulierten, rein exzentrischen Trainingsreiz offen (Crameri et al. 2007; Mackey et al. 2017; Mackey et al. 2016). Nur eine Arbeitsgruppe (Mackey et al. 2016) fand sieben und sogar 30 Tage nach einem einmaligen stimulierten exzentrischen Trainingsreiz signifikante Anstiege der proliferierenden SZ (Marker: Ki-67<sup>+</sup> Zellen pro Gesamtzahl SZ) im Vergleich zum Ausgangswert. Dagegen konnten andere Arbeitsgruppen über einen Zeitraum von 24-192 Stunden (Crameri et al. 2007) bzw. 168 Stunden (Mackey et al. 2017) nach einem einmaligen stimulierten, rein exzentrischen Reiz keine Aktivierung bzw. Proliferation der SZ auf Proteinebene beobachten.

## Diskussion

Eine Aktivierung der SZ hinsichtlich fasertypspezifischer Unterschiede wurde bis dato nur in einer Untersuchung beschrieben (Cermak et al. 2013). Hierbei wurde ein signifikanter Anstieg (+199%) der aktivierten SZ (Marker: PCNA-positive SZ pro Gesamtmuskelfasern) lediglich relativiert auf die Typ-II Fasern beobachtet, was erneut auf die schädigende Wirkung eines rein exzentrischen Trainingsreizes auf die schnellen Muskelfasern hindeutet (Knöll et al. 2011; Nardone et al. 1989; Vijayan et al. 2001). Aufgrund von Gegebenheiten der immunhistochemischen Färbungen konnte eine analoge Faserspezifisierung in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt werden. Die Ergebnisse von Cermak et al. (2013) gehen allerdings mit vorherig detektierten Anstiegen der SZ pro Typ-II Fasern einher, sodass spekuliert werden kann, dass auch in der vorliegenden Studie, trotz der gewählten exzentrischen Überlast anstatt eines rein exzentrischen Trainingsreizes, die Erhöhung des  $SZ_{akt}$  Anteils infolge des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes den Typ-II Fasern zugewiesen werden könnte.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass lediglich der CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz einen Stimulus für eine SZ Aktivierung zu sein scheint. Diese Erkenntnis liefert Hinweise für eine potenzielle Induktion einer Ausdifferenzierung von Satellitenzellen im weiteren Regenerations-/ Adaptationsverlauf.

### 4.4.3 Ausdifferenzierende Satellitenzellen

Als Antwort auf eine myofibrilläre Schädigung können die SZ MyoD exprimieren, proliferieren und Myoblasten bilden, was schließlich durch den Beginn einer Expression von Myogenin und dem Verlust einer Pax7 Expression gekennzeichnet ist (Fukada 2018). Infolge der vorausgegangenen Aktivierung der SZ nach dem CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz, wurde als Hauptfragestellung dieser Arbeit untersucht, ob eine einmalige intensive Krafttrainingsbelastung der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last im Unterschied zu einer einmaligen intensiven konventionellen Krafttrainingsbelastung eine Ausdifferenzierung von SZ induziert. Dafür wurden Myogenin-positive Zellen als Marker für die Differenzierung in der Myogenese herangezogen (Forcina et al. 2020; Schmidt et al. 2019).

Obwohl der vorliegende CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz eine Aktivierung der SZ begünstigte, kann im weiteren Verlauf nicht zweifelsohne von einer folgenden Ausdifferenzierung ausgegangen werden. Durch die Kombination eines konzentrischen und exzentrischen Trainingsreizes mit induzierter exzentrischer Überlast wurde eine hochbelastende Form des willkürlichen Trainings generiert, mit dem Ziel, bei einem

trainingspraktikablen Umfang dennoch einen intensiven Stimulus zu erzielen (Wagle et al. 2017). Statistisch konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede der Änderung der ausdifferenzierenden SZ zwischen der Baseline-Messung (T0) und 168 Stunden nach dem intensiven einmaligen Trainingsreiz zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der CON/ECC Gruppe gefunden werden. Ebenfalls gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der CON/ECC<sup>+</sup> und der Kontrollgruppe sowie zwischen der CON/ECC und der Kontrollgruppe. Die Änderungen über die Zeit wiesen in keiner der drei Gruppen statistisch signifikante Ergebnisse auf.

In der Vergangenheit wurden infolge eines einmaligen willkürlichen, jedoch rein exzentrischen Trainingsreizes oftmals erhöhte SZ Aktivierungen publiziert (vgl. Kapitel 4.4.2 und Cermak et al. 2013; Crameri et al. 2004; Dreyer et al. 2006; Hyldahl et al. 2014; Mackey et al. 2016; McKay et al. 2020; McKay et al. 2010; Mikkelsen et al. 2009; O'Reilly et al. 2008). Von einer anschließenden Ausdifferenzierung der SZ hingegen wurde nur in Einzelfällen und/ oder hauptsächlich in Genexpressionsanalysen berichtet (Crameri et al. 2004; Imaoka et al. 2015; Luk et al. 2019; McKay et al. 2020; McKay et al. 2008; Nederveen et al. 2019). Während ein hoher Umfang eines rein exzentrischen Trainingsreizes (300 Wiederholungen bei 180°/s) die Zunahme von differenzierenden SZ zu begünstigen scheint (McKay et al. 2020), fanden Crameri und Kollegen (2004) bei einem geringeren Trainingsumfang nach 48-192 Stunden lediglich bei einem ihrer acht Probanden Myogenin-positiv gefärbte Zellen via Immunhistochemie. Bei den verbleibenden Probanden sowie im Kontrollbein waren keine ausdifferenzierenden SZ identifizierbar. Da in dieser Untersuchung das Ergebnis mit fehlenden Anzeichen von inflammatorischen Markern sowie muskulären Schädigungen (Verlust der Desmin und Dystrophin Färbung) bei intaktem Sarkolemm einher gingen, schlussfolgerten Crameri et al. (2004), dass der rein exzentrische Trainingsreiz zu schwach gewählt worden schien bzw. entsprechende muskelfaserschädigende Stimuli mit folgender Ausdifferenzierung der SZ erst nach weiteren intensiven Trainingsreizen induziert worden wären.

Ein elektrostimulierter, rein exzentrischer Reiz scheint hierfür dagegen ein potenterer Stimulus zu sein. Nach 168 bis 192 Stunden wurden signifikant mehr Myogenin-positiv gefärbte Zellen via Immunhistochemie detektiert (Crameri et al. 2007; Mackey et al. 2017) – sowohl im Vergleich zum Ausgangswert als auch im Vergleich zu einem Kontrollbein, das einen entsprechenden willkürlichen exzentrischen Trainingsreiz absolvierte (Crameri et al. 2007). Gleiches gilt auch für den Vergleich mit einem nicht-

## Diskussion

trainierenden Kontrollbein (Mackey et al. 2017). Bei der Elektromyostimulation werden die definierten Muskelfasern nicht-selektiv und wiederholt zeitlich synchron aktiviert, sodass ein größerer Anteil an schnellen Muskelfasern im Vergleich zu einem entsprechenden willkürlichen Trainingsreiz rekrutiert und aufgrund ihrer größeren Sensitivität geschädigt werden (Gregory und Bickel 2005; Vijayan et al. 2001). Die Methode der myoelektrischen Stimulation stellt demnach einen deutlich intensiveren und muskelschädigenderen Stimulus dar als willkürliches, rein exzentrisches Training. *In vitro* wurde gezeigt, dass höhere Frequenzen elektrostimulierter Kontraktionen noch deutlichere Expressionen an Myogenin mRNA induzieren (Cheng et al. 2020).

Das vorliegend gewählte Design wurde mit einem Biopsiezeitpunkt 168 Stunden nach dem Reiz ausgewählt. Vergleichbar zu Crameri et al. (2004) und aufgrund der fehlenden signifikanten Gruppen- bzw. Zeiteffekte hinsichtlich Myogenin-positiver Zellen für CON/ECC<sup>+</sup> könnte es darauf hindeuten, dass sich sogar ein kombinierter Trainingsreiz aus Konzentrik und akzentuierter Exzentrik als zu schwach oder gering darstellte. Der besondere Trainingsreiz schien nicht als suffizienter Stimulus zu fungieren, der ausgeprägte Muskelschädigungen und damit die Induktion einer SZ Ausdifferenzierung evozierte. Im Vergleich zu den deutlich höheren Trainingsumfängen mit vergleichbaren Winkelgeschwindigkeiten aber rein exzentrischen Kontraktionen (210-300 Wdh.) der genannten Studien (Crameri et al. 2004; McKay et al. 2020), stellen die 48 Kontraktionen pro Bein mit exzentrischer Überlast der vorliegenden CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe einen deutlich geringeren Umfang dar. Neben dem geringeren Trainingsumfang könnte im Zuge dessen die Intensität bzw. die induzierte exzentrische Überlast diskutiert werden. Hinsichtlich des maximalen Drehmomentes wurde eine exzentrische Überlast von knapp 30% gegenüber der Konzentrik erreicht. Dies entsprach allgemein den Angaben aus der Literatur (Barstow et al. 2003; English et al. 2014; Friedmann et al. 2004; Ojasto und Häkkinen 2009; Walker et al. 2016). Bei Betrachtung der summierten Arbeitswerte hingegen ist aufgrund fehlender Vergleiche aus der Literatur unklar, ob möglicherweise eine größere prozentuale Überlast als die circa 7% zu deutlicheren muskulären Schädigungen und damit einhergehenden zellulären Reaktionen geführt hätte (vgl. Kapitel 4.2).

Folglich scheint der spezielle CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz trotz Kombination aus konzentrischem Training mit erhöhter exzentrischer Komponente bezüglich seiner Intensität und muskelschädigenden Wirkung nicht mit der eines durch Elektromyostimulation hervorgerufenen exzentrischen Reizes vergleichbar zu sein. Der vorliegende

CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz macht den Anschein, trotz aussagekräftigen Zunahmen des SZ Pools, der SZ<sub>Typ-II</sub> sowie des Anteils der SZ<sub>akt</sub>, keine Ausdifferenzierung der SZ nach sich zu ziehen. Demnach könnte schlussgefolgert werden, dass der CON/ECC<sup>+</sup> Reiz zwar ausreichend war, um die SZ in einen aktivierten Zustand zu versetzen, jedoch inadäquat, um den weiteren Fortgang in Richtung des differenzierenden Prozesses zu initiieren. Entsprechend könnten Anstiege der SZ und des Anteils der SZ<sub>akt</sub> bereits durch einen Trainingsreiz ohne gravierende myofibrilläre Schädigungen und einhergehende nekrotische Prozesse evoziert werden. Für die weitere Ausdifferenzierung der SZ sowie regenerative Prozesse jedoch wäre eine ausgeprägte belastungsinduzierte Muskelschädigung unerlässlich (Crameri et al. 2007; Crameri et al. 2004; Grounds 2014).

Hinweise darauf geben auch Untersuchungen, die nach einem weniger schädigenden, konventionellen Krafttraining eine Vergrößerung des SZ Pools (Bellamy et al. 2014; Imaoka et al. 2015; Nederveen et al. 2017) und eine einhergehende Aktivierung/Proliferation der SZ (Nederveen et al. 2017; Snijders et al. 2012) beobachteten. Satellitenzellen scheinen demnach nicht nur für regenerierende Prozesse nach einer muskulären Schädigung, sondern vielmehr auch für adaptive Prozesse, wie z.B. der Muskelhypertrophie, infolge eines anabolen Reizes des humanen Skelettmuskels relevant zu sein (Damas et al. 2018; Mikkelsen et al. 2009). Dabei induzieren aktivierte SZ eine Anhäufung neuer Myonuklei und/ oder aktivieren indirekt den Akt/mTOR Signalweg, wodurch es zu einer erhöhten Proteinsynthese kommt (Dumont et al. 2015a; Egner et al. 2016; Fukada 2018; Snijders et al. 2015; Snijders et al. 2016). Der SZ Aktivierung nach CON/ECC<sup>+</sup> ging ein erhöhter Anteil an SZ voraus, sodass dies die Entwicklung einer Hypertrophie positiv begünstigen könnte. Ein über mehrere Wochen systematisch durchgeführtes CON/ECC<sup>+</sup> Training zeigte sich bereits hinsichtlich hypertrophischer Veränderungen und der Ausbildung eines schnellkräftigeren Phänotyps gegenüber dem CON/ECC Training überlegen (Friedmann-Bette et al. 2010; Friedmann et al. 2004). Entsprechend könnte nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie bereits ein einmaliger CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz diese Prozesse (Hypertrophie und Shift zu schnellem Phänotyp) einleiten, statt weitere regenerierende Mechanismen zu evozieren. Für ein effektives und zeitsparendes Hypertrophietraining und/ oder die Herausbildung eines schnelleren Phänotyps könnte demnach das hier verwendete CON/ECC<sup>+</sup> Training systematisch im Alltag von Athleten eingesetzt werden.

## Diskussion

Trotz der nicht-signifikanten Ergebnisse hinsichtlich einer SZ Ausdifferenzierung und der dadurch diskutierten Möglichkeit der insuffizienten Intensität des spezifischen CON/ECC<sup>+</sup> Stimulus zeigte sich deskriptiv ein nicht-signifikanter Trend eines Anstiegs (+22%) sowie eine große interindividuelle Variabilität in der Änderung der Anzahl an differenzierenden SZ. Der Variationskoeffizient war hinsichtlich des Anteils an Myogenin-positiven Zellen nach dem CON/ECC<sup>+</sup> Reiz am größten und überstieg den der beiden anderen Gruppen sowie den der vorangegangenen SZ Stadien (SZ Aktivierung, SZ Gesamtpool). Somit deutet dies auf eine große Streuung der als ausdifferenzierend identifizierten SZ als Reaktion auf den CON/ECC<sup>+</sup> Reiz hin. Dies legt die Vermutung nahe, dass bei einzelnen Probanden entsprechende Schädigungen mit folgender Ausdifferenzierung stattgefunden haben könnten oder der zeitliche Verlauf für ein Auftreten sehr individuell ist. Den größten Anstiegen der Myogenin-positiven Zellen (0,154 Myogenin<sup>+</sup> SZ anteilig an Gesamtfaseranzahl) nach CON/ECC<sup>+</sup> ging vorliegend eine relativ hohe SZ Aktivierung (0,263 MyoD<sup>+</sup> SZ anteilig an SZ<sub>gesamt</sub>) voraus. Dies lässt Raum für einen hypothetischen Übergang des Anteils der aktivierten SZ an der Gesamtzahl an SZ in einen ausdifferenzierenden Zustand infolge von CON/ECC<sup>+</sup>. Es bleibt jedoch offen und rein spekulativ ob weitere spätere Biopsiezeitpunkte dahingehend möglicherweise klarere Ergebnisse hätten liefern können.

Nach dem CON/ECC<sup>+</sup> Reiz konnte ungewöhnlich lange eine erhöhte Anzahl an Pax7-positiver SZ beobachtet werden. Da sich Pax7 reziprok hemmend auf Myogenin auswirkt, könnten die 168 Stunden nach dem Reiz zu früh gewesen sein, um eine Herunterregulierung von Pax7 und dadurch die mögliche Hochregulierung von Myogenin im weiteren Differenzierungsprozess beobachten zu können (Olguin und Olwin 2004; Olguin et al. 2007; Zammit et al. 2004). Umgekehrt könnte der hohe Gehalt an Pax7-positiven Zellen auch ein Indiz dafür sein, dass bereits einige SZ nach ihrer Aktivierung wieder in den ruhenden Zustand zurückgekehrt sind und es zu keinem weiteren Verlauf in Richtung Proliferation gekommen wäre. Eine entsprechende Färbung von Myf5 (bei gleichzeitig negativer MyoD Expression) wurde nicht durchgeführt (Chargé und Rudnicki 2004; Yin et al. 2013). Das durch die Bergström-Biopsie gewonnene Gewebematerial ist begrenzt, weshalb es nicht möglich war, die gesamte Vielfalt an denkbaren Färbungen anzuwenden.

Als mögliche „Vorstufe“ für die Ergebnisse der SZ Ausdifferenzierung wurde jedoch die Analyse proliferierender MyoD-positiver Zellen, bei welchen Pax7 bereits herunterreguliert war (DAPI/ Pax7<sup>-</sup>/ MyoD<sup>+</sup>), ergänzend durchgeführt. Methodisch erwies sich

diese Auswertung jedoch als kritisch, weshalb die Ergebnisse als nicht repräsentativ angesehen werden konnten (vgl. Anhang XV, Abb. 37). Aufgrund der Färbemodalitäten der MyoD Färbung (vgl. Kapitel 2.3.2.2) wurden dabei weder Muskelfasern noch Laminin angefärbt, sodass die eindeutige Lokalisation von SZ (ohne spezifischen Marker) nicht vorgenommen werden konnte. Da MyoD als Transkriptionsfaktor (und nicht bona fide als Marker für Proliferation) auch in den Myonuklei vorkommen kann (Hyatt et al. 2003; Ishido et al. 2004), müssen die vorliegend analysierten DAPI/ Pax7<sup>-</sup>/ MyoD<sup>+</sup> Zellen als undefinierte Zellen betrachtet werden (vgl. Anhang XV, Abb. 37). An dieser Stelle sei erwähnt, dass dies wiederum für die vorherige Analyse des Anteils der aktivierten SZ an der Gesamtzahl an SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ MyoD<sup>+</sup>) irrelevant war. Die Anzahl an SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>), welche sich auch in der Vierfach Färbung eindeutig sublaminar lokalisieren ließ, deckte sich nahezu mit der detektierten Anzahl der SZ aus der MyoD Färbung (vgl. Anhang VII).

Zusammenfassend konnte die Haupthypothese anhand des vorliegenden Studiendesigns nicht bestätigt werden. Für eine weitere Ausdifferenzierung der SZ hätte möglicherweise in der vorliegenden Studie ein noch intensiverer/ umfangreicherer Trainingsreiz vorliegen müssen bzw. die exzentrische Überlast noch ausgeprägter ausfallen sollen. Darüber inwiefern weitere/ spätere Biopsiezeitpunkte weiterführende Ergebnisse hätten liefern können, kann nur vage spekuliert werden.

#### 4.4.4 Apoptotische Satellitenzellen

Eine ergänzende Analyse von TUNEL-positiven SZ wurde für die vorliegende Studie durchgeführt, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch eine gleichzeitig stattfindende SZ Apoptose auszuschließen. Ob bzw. in welchem Ausmaß apoptotische SZ überdies die muskulären Umbau-/ Regenerationsprozesse begleiten, ist im humanen Skelettmuskel noch nicht vollständig geklärt (Fry et al. 2016; Parstorfer et al. 2021). Insgesamt wurden in den vorliegenden Muskelproben der meisten Probanden weder zu T0 noch in der zweiten Muskelbiopsie apoptotische SZ oder Unterscheide diesbezüglich detektiert. Demnach kann eine Beeinflussung der obengenannten Ergebnisse dahingehend ausgeschlossen werden.

Im humanen Skelettmuskel wurde bisher ein signifikant gesteigerter Anteil an apoptotischen SZ bei muskulären Schädigungen infolge von Verbrennungsverletzungen beschrieben (Fry et al. 2016). Nach aktuellem Wissenstand liegen jedoch keine Daten vor, die einen programmierten Zelltod infolge eines intensiven (Kraft-)Trainingsreizes

als Zeichen für regenerative Prozesse belegen könnten (Fry et al. 2016). Selbst nach den erwiesenermaßen faserschädigenden, exzentrischen Kontraktionen via Elektrostimulation wurden keine Daten zu apoptotischen Zellen untersucht oder berichtet (Cramer et al. 2007; Mackey et al. 2017; Mackey et al. 2016).

### 4.5 Muskuläres Remodeling

#### 4.5.1 Expression von neonatalem Myosin, Anteil an Muskelfasern mit zentral gelegenen Nuklei und kleine Extrafasern

Aufgrund der vorausgegangenen Ergebnisse (vgl. Kapitel 4.4.2 & 4.4.3), welche auf eine Aktivierung der SZ nach CON/ECC<sup>+</sup> hindeuteten, jedoch Spekulationen über eine weitere Ausdifferenzierung offen lassen, wurden Parameter zur Identifikation fortwährender Regenerationsverläufe untersucht. Als Zeichen für Remodeling-Prozesse wurde der Anteil an Muskelfasern mit zentral gelegenen Nuklei sowie mögliche, durch ein „fiber splitting“ oder „fiber branching“ entstandene, kleine Extrafasern ausgewertet (Chargé und Rudnicki 2004; Murach et al. 2019; Yin et al. 2013). Zusätzlich wurde neonatales Myosin gefärbt und den beiden Fasertypen zugeordnet.

Innerhalb und zwischen den drei Gruppen der vorliegenden Studie änderten sich weder der Anteil der Muskelfasern mit zentralen Zellkernen noch kam es zur Bildung kleiner Extrafasern. MHC<sub>neo</sub>-positive Fasern konnten durchweg in allen Gruppen, jedoch ausschließlich bei vereinzelt Probanden, detektiert werden. Während sich entwickelndes Myosin („developmental myosin“) insbesondere in der Embryonal- und Fetalmyogenese exprimiert wird (Dumont et al. 2015b), kann eine postnatale Expression im adulten Skelettmuskel ein Indikator für regenerierende Prozesse infolge eines pathologischen oder physiologischen Stimulus darstellen (Schiaffino et al. 2015). Entgegen Hinweisen aus der Literatur (Mackey et al. 2016) besaßen die wenigen neonatalen Fasern der vorliegenden Studie allerdings keine zentralen Zellkerne und stellten sich auch nicht als kleinere Fasern dar. Demnach scheint weder der CON/ECC<sup>+</sup> noch der CON/ECC Trainingsreiz einen Stimulus zur Induktion dieser Umbauprozesse 168 Stunden nach dem Reiz darzustellen.

Dies deckt sich mit Erkenntnissen aus der Literatur, die nach einem einmaligen willkürlichen, jedoch rein exzentrischen Trainingsreiz keine Hinweise auf Muskelfasern mit zentral gelegenen Nuklei gefunden haben (Dreyer et al. 2006; Hyldahl et al. 2014; Imaoka et al. 2015; Mikkelsen et al. 2009). Nach den bereits zitierten Studien mit



elektrostimulierten exzentrischen Reizen wurden hingegen 23 Tage nach einem signifikanten Anstieg an Myogenin-positiven Zellen (Mackey et al. 2017) bzw. nach deutlichen Muskelschädigungen (negative Desmin und Dystrophin Färbungen) (Mackey et al. 2016) von signifikanten Anstiegen des Anteils an Muskelfasern mit zentral gelegenen Nuklei (Mackey et al. 2017; Mackey et al. 2016), sowie von kleinen Extrafasern oder kleinen Fasern, welche neonatales und/ oder embryonales Myosin exprimierten (Mackey et al. 2016) berichtet. In Anlehnung an Abbildung 5A kommt es infolge einer suffizienten SZ Aktivierung zunächst zu einer Ausdifferenzierung der SZ, bevor die Myozyten in der Remodeling-Phase zu neuen Myotuben verschmelzen könnten (Chargé und Rudnicki 2004; Hawke und Garry 2001; Mackey et al. 2016; Schmidt et al. 2019). Dem Auftreten von Muskelfasern mit zentral gelegenen Myonuklei und neonatalen Fasern müsste demzufolge eine Zunahme an Myogenin-positiven Zellen vorausgehen (Cramer et al. 2004; McKay et al. 2020). Da vorliegend nach CON/ECC<sup>+</sup> keine Anstiege bezüglich einer SZ Ausdifferenzierung zu finden waren, könnten folglich auch keine möglichen Muskelfasern mit zentral gelegenen Nuklei und/ oder neonatale Fasern zu erwarten sein. Im Einzelvergleich der vorliegenden Studie konnte überdies nicht von einer hohen Anzahl Myogenin-positiver Zellen auf den Anteil an Muskelfasern mit zentral gelegenen Nuklei oder an kleinen Extrafasern geschlossen werden.

Es ist unsicher, ob es sich bei den neonatalen Fasern tatsächlich ausschließlich um regenerierende Fasern handelt. In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass regenerierende Muskelfasern auch Hinweise auf Degenerationszustände liefern können und den neonatal-positiven Fasern einen degenerativ-regenerativen Charakter beigemessen wird, was u.a. infolge einer Immobilisierung auftreten kann (Bamman et al. 1998; Ciciliot und Schiaffino 2010; Fry et al. 2016; Parstorfer et al. 2021; Schiaffino et al. 2015). Obwohl sich die vorliegende Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der zweiten Biopsie bereits 21 Tage einer Art De-Training unterzog, muss kritisch hinterfragt werden, ob dies bereits ausreichend ist, um degenerativ-regenerative Prozesse auf zellulärer Ebene einzuleiten. Auch die tendenzielle Abnahme an apoptotischen SZ in der Kontrollgruppe spricht eher gegen diese Spekulation.

## 4.6 Korrelationen

Um mögliche Korrelationen zwischen den einzeln diskutierten (indirekten und direkten) Markern für belastungsinduzierte Muskelschädigungen zu identifizieren, wurden diese in Zusammenhang gebracht.

### 4.6.1 Korrelationen zwischen dem einmaligen intensiven Trainingsreiz und den indirekten Markern

Allem voran sprach der einmalige Trainingsreiz der vorliegenden Studie bei ausschließlicher Betrachtung der indirekten Marker nicht für eine suffiziente Induktion von muskulären Schädigungen.

Die Annahme, dass eine größere exzentrische Überlast während CON/ECC<sup>+</sup> einen deutlicheren Abfall der Maximalkraftwerte (sowohl bei 60°/s als auch bei 180°/s) im zeitlichen Verlauf nach dem Trainingsreiz nach sich zog, konnte nicht belegt werden. Vielmehr korrelierte tendenziell die konzentrisch erbrachte Leistung beider Trainingsformen (CON/ECC<sup>+</sup> und CON/ECC) positiv mit der Leistung der Maximalkrafttests. Demnach erreichten die Probanden, welche bereits im Training gute Leistungen aufzeigten, auch die besten Maximalkraftwerte bei den dynamischen Krafttests beider Winkelgeschwindigkeiten. Somit spiegeln beide Formen (Krafttrainingsreiz und Krafttests) das Leistungsniveau der Probanden wider.

Ebenfalls gibt es keine Hinweise, dass die erbrachte Leistung während des CON/ECC<sup>+</sup> oder CON/ECC Trainingsreizes einen Zusammenhang mit den folgenden Muskelkaterbeschwerden hatte. Es konnte weder detektiert werden, dass die Probanden, die die beste Leistung im Training erbrachten, auch höhere/ längere Anstiege der Muskelkaterbeschwerden hatten, noch umgekehrt, dass vermeintlich besser trainierte Probanden weniger Muskelkater entwickelten. In CON/ECC<sup>+</sup> schien auch die erreichte exzentrische Überlast keine Auswirkungen auf das subjektive Muskelkaterempfinden zu haben.

Überdies gab es fehlende Zusammenhänge zwischen der erbrachten Leistung im jeweiligen Trainingsreiz sowie den Anstiegen der Blutparameter. Weder in CON/ECC<sup>+</sup> noch in CON/ECC ergab eine bessere Trainingsleistung darauffolgende höhere Anstiege der Peak-Werte der CK Aktivität oder Myoglobin Konzentration. Auch eine deutlichere erreichte exzentrische Überlast im CON/ECC<sup>+</sup> Reiz zog keine erhöhten Anstiege der Blutwerte nach sich.

Basierend auf diesen nicht vorhandenen Korrelationen kann spekuliert werden, dass sich die erbrachte Leistung im vorliegenden Trainingsreiz nicht – und hauptsächlich auch nicht das erreichte Ausmaß der exzentrischen Überlast in CON/ECC<sup>+</sup> – in den indirekten Markern für belastungsinduzierte Muskelschädigungen widerspiegelt. Die weiteren Einflussfaktoren, welche zu diesen Ergebnissen geführt haben könnten, wurden in den jeweiligen Kapiteln diskutiert.

#### 4.6.2 Korrelationen zwischen dem einmaligen intensiven Trainingsreiz und den direkten Markern

Auf zellulärer Ebene hingegen wurden positive mittlere Zusammenhänge zwischen der maximal geleisteten Arbeit der konzentrischen Phase während des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes und der Zunahme der  $SZ_{\text{gesamt}}$  sowie  $SZ_{\text{Typ-II}}$  gefunden. Dies deutet drauf hin, dass durch eine bessere Leistung im CON/ECC<sup>+</sup> Training eine höhere Intensität erreicht worden sein musste, was wiederum suffizient für eine Reaktion auf zellulärer Ebene war (Tidball 2011). Für die exzentrische Phase konnte dies nicht gezeigt werden, sodass nicht explizit von der Leistung des exzentrischen Parts auf die Änderungen auf zellulärer Ebene geschlossen werden kann. Überdies ging ein größeres Ausmaß an erreichter exzentrischer Überlast nicht mit aussagekräftigen Änderungen auf zellulärer Ebene einher. Da jedoch vergleichbare Zusammenhänge bei CON/ECC nicht gefunden wurden, spricht das Ergebnis dennoch für einen effektiveren Stimulus des CON/ECC<sup>+</sup> Reizes. Zusammenhänge mit der Trainingsleistung bzw. der erreichten exzentrischen Überlast und dem Anteil der  $SZ_{\text{akt}}$  bzw. den  $SZ_{\text{diff}}$  konnten 168 Stunden infolge des CON/ECC<sup>+</sup> Reizes nicht detektiert werden. Dies könnte erneut ein Hinweis dafür sein, dass der gewählte Zeitpunkt tendenziell den Übergangsbereich SZ Anstieg bis SZ Aktivierung statt fortführender Regenerationsprozesse abbildet.

Dagegen wurde anhand der Korrelationen in der CON/ECC Gruppe deutlich, dass generell bei einem intensiven Krafttrainingsreiz vermehrt Typ-II Muskelfasern trainiert und beansprucht werden (Schiaffino und Reggiani 2011). Die Probanden mit einem schnellkräftigeren Phänotyp des M. vastus lateralis erreichten bessere maximale Kraftwerte und deutlichere Kraftverluste zwischen dem ersten und letzten Trainingssatz. Eine intensiv ausgeführte Kraffleistung geht – vor allem bei einem konventionellen Training – mit einer höheren akuten Ermüdung einher (Allen et al. 1995; Bigland-Ritchie und Woods 1976; Horstmann et al. 2001), was anhand der vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden konnte. In der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe schien es keine Hinweise

auf eine Korrelation mit dem Typ-II Muskelfaseranteil gegeben zu haben. Dabei wäre hauptsächlich in Zusammenhang mit der Leistung der exzentrischen Phase von CON/ECC<sup>+</sup> eine Korrelation zu erwarten gewesen (Lieber und Fridén 1988; Nardone et al. 1989; Nardone und Schieppati 1988). Möglicherweise ist dies ein weiterer Indikator für die Relevanz der Koordination während des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes (Duchateau und Baudry 2014; Hoppeler 2016a) und passt zu den individuell variablen Ergebnissen innerhalb dieser Gruppe.

### 4.6.3 Korrelationen zwischen den direkten und indirekten Markern

Dass 168 Stunden nach dem CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreiz tendenziell das Stadium der SZ Aktivierung dargestellt wurde, stützt auch ein Ergebnis unter Einbeziehung der indirekten Parameter. Infolge des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes korrelierten mit mittleren positiven Koeffizienten ( $r_s \geq 0,607$ ) die Peak-Werte der muskelspezifischen Proteine im Blut (CK Aktivität und Myoglobin Konzentration) mit dem Anteil der SZ<sub>akt</sub> an der Gesamtzahl an SZ. Je höher die Peak-Werte im Blut desto höher der Anteil der SZ<sub>akt</sub> nach CON/ECC<sup>+</sup>. Dagegen konnte ein solcher Zusammenhang der ausdifferenzierenden SZ mit den Blutwerten nach dem CON/ECC<sup>+</sup> Training nicht detektiert werden. Da sowohl nach CON/ECC<sup>+</sup> als auch nach CON/ECC Anstiege der beiden Blutparameter beobachtet wurden, jedoch die Korrelationen mit dem Anteil der SZ<sub>akt</sub> nur nach CON/ECC<sup>+</sup> gefunden wurden, bekräftigt dies erneut die muskelschädigendere Wirkung dieses Reizes und lässt spekulativen Freiraum für weitere folgende Adaptationsprozesse in Richtung einer SZ Ausdifferenzierung.

Korrelationen mit den anderen indirekten Markern für muskuläre Schädigungen (subjektives Muskelkaterempfinden und temporärer Maximalkraftverlust) und den zellulären Parametern wurden nicht gefunden. Entsprechend konnten Ergebnisse der Maximalkrafttests (beide Geschwindigkeiten) sowie den Angaben des subjektiven Muskelkaterempfindens nicht mit den Ergebnissen auf zellulärer Ebene in Verbindung gebracht werden. Dieses Ergebnis geht mit der Literatur einher, in der zwischen direkten und indirekten Markern häufig keine Untersuchungen angestellt oder keine signifikanten Korrelationen berichtet wurden (Fielding et al. 1993; Margaritis et al. 1999; Nosaka und Clarkson 1996b; Nosaka et al. 2002; Warren et al. 1999). Insbesondere die Anstiege der CK Aktivität werden deshalb als valider Indikator für belastungsinduzierte Muskelschädigungen immer wieder infrage gestellt (Hlydahl und Hubal 2014). Anstiege der CK Aktivität schienen keine Zusammenhänge mit den Schädigungen der Z-

Scheiben aufzuweisen (Fielding et al. 1993). Dagegen gibt es Hinweise, dass der zeitliche Verlauf der Anstiege der CK Aktivität vergleichbar mit dem Verlauf der anhand eines MRT bestimmten T2-Relaxationszeit (Indikator für Ödembildung) erfolgt (Agten et al. 2017; Black und McCully 2008; Clarkson und Hubal 2002). Dennoch gibt es keine klare Tendenz und inkongruente oder teils widersprüchliche Ergebnisse, insbesondere zwischen den indirekten Markern untereinander (Fielding et al. 1993; Margaritis et al. 1999; Nosaka und Clarkson 1996b; Nosaka et al. 2002; Warren et al. 1999), können nicht zuletzt auf die große interindividuelle Variabilität bzw. der Existenz von LR und HR zurückzuführen sein.

Die indirekten Parameter in der vorliegenden Studie untereinander zeigten verschiedene Ergebnisse. Die Peak-Werte der CK Aktivität und der Myoglobin Konzentration wiesen infolge der beiden Trainingsreize keine Korrelationen mit den Änderungen in den folgenden Maximalkrafttest auf. Ein größerer Anstieg der muskelspezifischen Proteine im Blut ging dabei nicht mit der Änderung der dynamischen Maximalkraftwerte einher. Dies war unabhängig von der Winkelgeschwindigkeit. Ursächlich könnte dafür der fehlende antizipierte Kraftverlust infolge des einmaligen Trainingsreizes sein (vgl. Kapitel 4.3.1). Zwischen den Ergebnissen der schnellen Maximalkrafttests 24 Stunden nach CON/ECC<sup>+</sup> und deren Muskelkaterbeschwerden am Folgetag traten jedoch mittleren, negativen Korrelationen auf. Je schlechter die Ergebnisse der schnellen Krafttests der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe, desto höhere Muskelkaterbeschwerden erfolgten am nächsten Tag (T3). Dieser Zusammenhang konnte trotz gesteigener Muskelkaterbeschwerden in der CON/ECC Gruppe nicht gefunden werden und spricht für potenziell größere Muskelschädigungen infolge von CON/ECC<sup>+</sup>. Die Anstiege der myospezifischen Proteine im Blut dagegen schienen unabhängig davon, wie der Muskelkater ausgelöst wurde, mit dessen Ausmaß zu korrelieren, da diesbezüglich mittlere positive Zusammenhänge in beiden Gruppen gefunden wurden.

Bezüglich der Fasertypverteilung wurde in der Literatur gezeigt, dass diese den Gehalt der SZ beeinflussen kann. So weisen im ruhenden Muskel diejenigen einen höheren SZ Gehalt auf, die einen größeren Anteil an oxidativen, langsamen Fasern haben (Gibson und Schultz 1983; Schultz 1989; Shefer et al. 2006). Dies konnte durch die Korrelationen in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Andere Autoren zeigten unterdessen, dass eine höhere Kapillarisation (einhergehend mit einem größeren Anteil an Typ-I Fasern) eine höhere SZ Reaktion und Aktivierung nach einem einmaligen intensiven Trainingsreiz begünstigen kann (Nederveen et al. 2018). Vorliegend wurde

die Kapillarisation nicht ermittelt. Im weiteren Verlauf hat jedoch die Fasertypverteilung keinerlei Einflüsse auf die folgenden Stadien der SZ gehabt. Alle drei Gruppen wiesen vergleichbare Ausgangswerte bezüglich der Fasertypverteilung auf, sodass der ursprüngliche Trainingszustand der Probanden keinen Einfluss auf diese Ergebnisse gehabt zu haben scheint. Bei Untersuchung der indirekten Marker, wie dem vorübergehenden Kraftverlust (auch nicht bei der schnellen Winkelgeschwindigkeit!), dem Muskelkaterempfinden und dem Anstieg muskelspezifischer Proteine im Blut wurden keinerlei Zusammenhänge mit der Fasertypverteilung gefunden. Die hypothetische Gleichung, je mehr Typ-II Fasern, desto besser die Leistung im exzentrischen Trainingsreiz, desto größere belastungsinduzierte Muskelschädigungen und letztlich desto größer der Anteil der  $SZ_{akt}$  und desto mehr  $SZ_{diff}$  bzw. weitere regenerierende Prozesse konnte in der vorliegenden Studie nicht aufgestellt werden. Möglicherweise hätte die bereits angemerkte Differenzierung der  $SZ_{akt}$  und  $SZ_{diff}$  zwischen den Fasertypen diesbezüglich mehr Erkenntnisse bringen können.

### **4.7 Low- und High-Responder**

Die in Kapitel 4.3.3 diskutierte große interindividuelle Variabilität bezüglich der Anstiege der myospezifischen Proteine im Blut infolge eines intensiven Trainingsreizes kann zu einem großen Teil der Existenz von LR und HR bzw. von Respondern und Non-Respondern zugesprochen werden (Brancaccio et al. 2007) und ist ein häufig beschriebenes Phänomen in der Literatur (Clarkson et al. 2006; Clarkson et al. 1992; Doguet et al. 2016; Nosaka und Clarkson 1996b). So scheint es unabhängig vom Ausmaß der belastungsinduzierten Muskelschädigungen Menschen zu geben, die deutlicher auf die Reize ansprechen und mit hohen Anstiegen der entsprechenden Parameter reagieren, während andere bei den gleichen Trainingsbedingungen und Voraussetzungen keine bzw. nur wenig Reaktion zeigen. Dabei scheint die Existenz von LR vs. HR auf genetische Prädispositionen zurückzuführen zu sein (Baumert et al. 2016). Möglicherweise existieren diese unterschiedlichen Ansprechbarkeiten auch auf zellulärer Ebene.

Darüber hinaus könnte davon ausgegangen werden, dass der Verlauf von möglichen Regenerations- und Adaptationsprozessen hauptsächlich von der Schwere der belastungsinduzierten Muskelschädigungen abhängen und weniger von der Art und Weise *wie* diese induziert wurden.

Unter der Annahme, dass hohe Anstiege von myospezifischen Proteinen im Blut Indikatoren für entstandene belastungsinduzierte Muskelschädigungen darstellen (Brancaccio et al. 2007; McNeil und Khakee 1992), kann eine entsprechende Einteilung anhand der Blutparameter vorgenommen werden. So wurden die Probanden der beiden vorliegenden Interventionsgruppen, unabhängig von dem induzierten Trainingsreiz (CON/ECC<sup>+</sup> oder CON/ECC), in Anlehnung an Isaacs und Kollegen (2019) anhand ihrer Peak-Werte der CK Aktivität mit einem Cut-Off-Wert bei 1000 U/l in LR und HR unterteilt. Dies entsprach einer Einteilung in HR bei einer Steigerung um mehr als 10% zwischen Ausgangs- und Peak-Wert der CK Aktivität. Untersuchungen, die Responder anhand von Werten der Myoglobin Konzentration definiert haben, liegen nach bestem Wissenstand keine vor. Da sich die Werte der Myoglobin Konzentration im Anstiegsverhalten analog zu den Werten der CK Aktivität abbildeten (vgl. Kapitel 3.3.3) (Clarkson et al. 2005), spiegelt sich die vorliegende Einteilung der LR bzw. HR auch in den Werten der Myoglobin Konzentration wider. Je sieben Probanden aus jeder Interventionsgruppe gehörten den LR (n = 14) und jeweils acht Probanden den HR (n = 16) an. Daraus war bereits ersichtlich, dass die Art des Trainingsreizes per se keine Auswirkungen auf die Anstiege der myospezifischen Proteine im Blut zu haben scheint. Die Probanden der Kontrollgruppe wurden dafür nicht berücksichtigt.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der indirekten Parameter zeigte sich, dass innerhalb der LR sowie der HR die Werte der isokinetischen Maximalkrafttests beider Winkelgeschwindigkeiten sukzessive anstiegen. Zwar wurde auch anhand dieser Einteilung (LR vs. HR) – wie bereits in der ursprünglichen Einteilung CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC und entgegen der Literatur (Allen 2001; Clarkson und Hubal 2002; Hyldahl und Hubal 2014) – keine deutlichen Reduktionen der Kraft infolge des Trainingsreizes beobachtet, dennoch zeichnete sich ein deutlicheres Bild bezüglich Gruppeneffekte ab. Sowohl in den Krafttests bei 60°/s als auch bei 180°/s gab es (tendenzielle) Unterschiede zwischen LR und HR. Die Probanden, die den LR zugeteilt wurden, wiesen infolge des Trainingsreizes durchweg bessere Kraftwerte auf, als die der HR. Einerseits könnte dies dafür sprechen, dass die LR tatsächlich geringere muskuläre Schädigungen erlitten haben (gleichzusetzen mit geringeren Anstiegen der CK Aktivität), weshalb sie in den Krafttests besser abschneiden konnten. Dass diese Gruppeneffekte bei den Krafttests der schnellen Winkelgeschwindigkeit deutlicher zu sehen waren als bei den langsamen, stützt diese Annahme zusätzlich (Macaluso et al. 2012). Andererseits könnte auch in Anlehnung an die Korrelationen aus Kapitel 3.3.1 (positiver Zusammenhang

## Diskussion

zwischen konzentrischer Trainingsleistung und Änderung der Maximalkraftwerte der Krafttests in beiden Gruppen) interpretiert werden, dass die Probanden, die ursprünglich schon einen besseren Trainingsstatus aufzeigten, entsprechend besser im Krafttest abschnitten, aber geringere Reaktionen im Sinne von Muskelschädigungen und weiteren Regenerationsmechanismen aufwiesen, da sie bereits besser adaptiert waren (vgl. „repeated bout effect“, RBE).

Bezüglich des subjektiven Empfindens der maximalen Muskelkaterbeschwerden wiesen die Probanden der HR im Verlauf nach dem Trainingsreiz deutlichere Werte auf als die der LR. Ein ähnliches Ergebnis wurde 72-96 Stunden nach dem Reiz von Isaacs und Kollegen (2019) beschrieben. Dies könnte die obige Interpretation stützen, dass diejenigen, die in einem schlechteren Trainingszustand waren mit vermehrten myospezifischen Proteinen im Blut und stärkeren Muskelkaterbeschwerden reagierten. Da jedoch auch innerhalb der ursprünglichen Gruppeneinteilung CON/ECC<sup>+</sup> vs. CON/ECC die Parameter im Blut positiv mit dem subjektiven Muskelkaterempfinden korrelierten (vgl. Kapitel 3.3.3), könnte insgesamt von größeren muskulären Schädigungen auf stärkere Muskelkaterbeschwerden geschlossen werden.

Auf zellulärer Ebene ergaben sich keine Unterschiede zwischen den LR und HR. Es gab lediglich schwache Trends die vermehrt bei den HR Anstiege der  $SZ_{\text{Typ-II}}$  sowie für den Anteil der  $SZ_{\text{akt}}$  zwischen dem Ausgangswert und T8 aufzeigten. Demnach könnte bei den HR die Vergrößerung des SZ Pools pro Typ-II Fasern sowie eine Aktivierung der SZ begünstigt sein, was wiederum die Korrelationen zwischen den Anstiegen der CK Aktivität und des  $SZ_{\text{akt}}$  Anteils aus Kapitel 3.4.5 stützt. Eine Ausdifferenzierung der SZ war jedoch bei den HR nicht vermehrt zu beobachten.

Bei der Einteilung in LR und HR wäre es hypothetisch denkbar, dass die HR vermehrt Typ-II Muskelfasern aufzeigen, welche anfälliger für intensive, belastende Trainingsreize sind (Fridén und Lieber 1992; Macaluso et al. 2012) und dass darin die Erklärung für eine stärkere Reaktion der myospezifischen Proteine im Blut liegen könnte. Anhand der vorliegenden Ergebnisse muss diese Vermutung jedoch revidiert werden. Es wurden keine Unterschiede der Fasertypverteilung zwischen LR und HR beobachtet. Dies deckt sich mit der Untersuchung von Isaacs et al. (2019). Die genetischen Faktoren, welche zu der Existenz der LR und HR beitragen, scheinen sich demnach in der vorliegenden Studie nicht auf die Muskelfasertypverteilung zu beziehen.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist es fraglich, ob die Einteilung in LR und HR spezifisch genug gewählt wurde. Sie hätte beispielsweise anhand anderer oder weiterer



Grenzwerte der CK Aktivität stattfinden können. Doch sowohl eine zusätzliche Unterteilung innerhalb von CON/ECC<sup>+</sup> oder CON/ECC als auch differenziertere Gruppeneinteilungen in beispielsweise Non-, Low- und High- Responder hätten für eine zu geringe Stichprobengröße dieser Subgruppen geführt. Eine korrekte statistische Analyse dieser ohnehin sensiblen Daten (speziell der Immunhistochemie) wäre nicht mehr möglich gewesen. Im Falle einer größeren Stichprobe hätte bei Berechnung der ANCOVA alternativ die Variable der Responder-Gruppen als Kovariate verwendet werden können, war jedoch in der vorliegenden Interimsanalyse so nicht geplant.

Der labordiagnostische Cut-Off-Wert für eine belastungsabhängigen Rhabdomyolyse variiert je nach Studie und Studienteilnehmer (Lauritzen et al. 2009; Sayers und Clarkson 2002), dennoch gehen einige Autoren ab einer CK Aktivität von >1.000 U/l von ernsthaften Muskelverletzungen aus (Isaacs et al. 2019), sofern keine anderen Muskelverletzungen oder Pathologien vorliegen. Andere Autoren sprachen von Rhabdomyolysen, wenn sich der Anstieg der Werte der CK Aktivität fünfmal höher als der Ausgangswert darstellte, was ungefähr einem Range bis 1300 U/l entsprechen würde (Warren et al. 2002). Diese Grenzwerte eigneten sich, wenn beispielsweise Rhabdomyolysen im militärischen Setting diagnostiziert wurden (Hill et al. 2017). Mit diesem Grenzwert hätten vorliegend nachträglich drei LR den HR zugewiesen werden müssen. In konzipierten (Labor-) Studien kommt es jedoch nicht zu derart großen Belastungen wie beim Militär (Hill et al. 2017). Da es überdies in der vorliegenden Studie zu keinen Rhabdomyolysen gekommen ist (Kontrolle der Kreatinin-Werte und ggfs. Urinstatus), konnte eine etwas niedrigere untere Grenze von 1000 U/l als Cut-Off-Wert zu ernsthaften Muskelverletzungen und in Anlehnung an die Untersuchung von Isaacs et al (2019) vertreten werden.

Letztlich können jedoch die „wirklichen“ LR dadurch nicht von denjenigen Probanden abgegrenzt werden, die tatsächlich nicht intensiv genug trainiert haben, dass myospezifische Proteine in den Blutkreislauf gelangen konnten. Zwar wurde anhand der Borg-Skala, der visuell unterstützenden Musterkurven sowie durch motivierende Zusprüche während des Trainingsreizes versucht, diese Komponenten zu kontrollieren, dennoch kann speziell für das CON/ECC<sup>+</sup> Training nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass einige Probanden aufgrund defizitärer koordinativer Ansteuerung während dieses komplexen Trainingsreizes unter ihren Möglichkeiten geblieben sind.

Die deutlicheren Gruppeneffekte auf Ebene der indirekten Marker im Gegensatz zu den zellulären Ergebnissen der vorliegenden Studie verhindern, dass von Ergebnissen

der indirekten Parameter auf die der direkten geschlossen werden kann. Dies wird durch die Tatsache gestützt, dass auch Isaacs et al. (2019) bezüglich morphologischer und zellulärer Anzeichen für Muskelschädigungen (Z-Scheiben Streaming, Schäden des Sarkolemms, Verlust der Dystrophin Färbung) keinerlei Unterschiede zwischen den LR und den HR gefunden haben. Entsprechend müssten die indirekten Marker als Indikatoren für belastungsinduzierte Muskelschädigungen diskutiert werden. Oder umgekehrt gefragt: Welche Art von belastungsinduzierten Muskelschädigungen induzieren überhaupt Adaptationsprozesse auf zellulärer Ebene bis hin zu einer Faserneubildung?

### 4.8 Allgemeine Limitationen

Die vorliegende Studie hat mehrere Limitationen.

#### 4.8.1 Teststärke und Stichprobe

Die vorliegenden Ergebnisse gelten für die hier untersuchte homogene Stichprobe (junge, gesunde Männer). Basierend auf diesen Ergebnissen können keine Aussagen und Empfehlungen für andere Stichproben getroffen werden. Künftige Studien mit vergleichbaren Designs aber veränderten Stichproben (z.B. weibliche Probandinnen, ältere ProbandInnen, Leistungs- oder NichtsportlerInnen) wären daher von großem Interesse (Fortino et al. 2022).

Obwohl die Stichprobengröße der vorliegenden Studie deutlich größer gewählt wurde als die der meisten Studien, die zum Vergleich herangezogen wurden (Cermak et al. 2013; Crameri et al. 2007; Crameri et al. 2004; Dreyer et al. 2006; Hyldahl et al. 2014; Luk et al. 2019; McKay et al. 2008; McKay et al. 2010; Mikkelsen et al. 2009; O'Reilly et al. 2008), entsprach sie nicht den Empfehlungen aus der Interimsanalyse. Dementsprechend hätte eine Rekalkulation in Betracht gezogen werden müssen (Bauer und Köhne 1994). Eine weitere Probandenrekrutierung hätte die Erreichung des primären Endpunktes der Studie jedoch deutlich verzögert, weshalb die Entscheidung zu einer frühzeitigen Beendigung der Studie getroffen wurde. Dementsprechend konnte die Einhaltung eines globalen einseitigen Signifikanzniveaus von  $\alpha = 0,025$  nicht sichergestellt werden (Kieser et al. 1999). Folglich wurden daher, mit Ausnahme der Beantwortung der Hauptfragestellung, auf die Angabe von Signifikanzen verzichtet und lediglich die *P*-Werte interpretiert. Demnach bleibt offen, ob bei einer Rekalkulation und Nachrekrutierung weiterer Probanden fundiertere Aussagen über die

Wahrscheinlichkeit der übrigen Ergebnisse hätten getroffen werden können. Im Speziellen die *P*-Werte, welche als eine Tendenz interpretiert wurden, hätten bei „adäquater“ Stichprobengröße potenziell deutlichere Ergebnisse liefern können.

Vorgaben zum Ernährungsverhalten der Probanden während des Studienzeitraumes wurden keine gemacht. Eine proteinreiche Ernährung begünstigt die Proteinsynthese und damit die adaptiven Prozesse im Muskel infolge einer Belastung (Burd und De Lisio 2017; Moore et al. 2009). So scheint eine Supplementierung von essenziellen Aminosäuren bzw. von Protein in Zusammenhang mit einem einmaligen Krafttrainingsreiz und im Gegensatz zu einem Placebo die Genexpression der MRFs zu vergrößern und eine SZ Aktivierung und Proliferation zu verstärken (Dai et al. 2015; Shamim et al. 2018). Auch der Hydratationsstatus hat Einfluss auf die Anfälligkeit für belastungsinduzierte Muskelschädigungen infolge eines (exzentrischen) Trainingsreizes und ein dehydrierter Zustand kann beispielsweise zu vergrößerten Anstiegen der CK Aktivität führen (Fielding et al. 2000; Knochel 1993; Thiebaud 2012). Es kann demnach nicht ausgeschlossen werden, dass Änderungen im Ernährungsverhalten oder in der Flüssigkeitsaufnahme während der dreiwöchigen Studienteilnahme einen gewissen Einfluss hatten.

#### 4.8.2 Studiendesign und Methodik

##### 4.8.2.1 Familiarisierung

Mit Blick auf die Ergebnisse des Krafttrainingsreizes sowie der isokinetischen Krafttests im computergesteuerten Gerät (vgl. Kapitel 3.2 & 3.3.1) könnte die Terminierung und Intensität der Familiarisierung eine Limitation darstellen. Bezüglich der Maximalrafttests schien ein einmaliges Probetraining im ungewohnten Gerät einerseits als nicht ausreichend. Andererseits konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass speziell in der CON/ECC<sup>+</sup> Gruppe bereits ein submaximales Probetraining Auswirkungen auf die Muskulatur gehabt haben könnte und das eigentliche Training folglich Effekte eines RBE aufwies (Hoffman et al. 2016; Hyldahl et al. 2017; Nagahisa et al. 2018). Die teils heterogene Verteilung der verschiedenen SZ Stadien zu T0 zwischen den einzelnen Gruppen könnte bereits ein Indiz dafür sein. Es wurde jedoch anhand der vorliegenden Ergebnisse auch bestätigt, dass Probanden mit einem überwiegend langsamen Muskelphänotyp zu Studienbeginn mehr SZ aufwiesen (Schultz 1989; Shefer et al. 2006). Da auch die Fasertypverteilung sehr heterogen zwischen

den einzelnen Probanden war, könnte dies ebenfalls die variablen Ausgangswerte bezüglich des SZ Pools erklären. Durch die Wahl des jeweiligen Baseline-Wertes (T0) als Kovariate, wurden diese heterogenen Ausgangssituationen auf zellulärer Ebene rechnerisch kompensiert.

### *4.8.2.2 Einmaliger intensiver Trainingsreiz und isokinetische Maximalkrafttests*

Aufgrund verschiedener Arten der Datenerhebung (u.a. Arbeit [J] bei CON/ECC<sup>+</sup>, Last [kg] bei CON/ECC, vgl. Kapitel 2.4.1), die zur Analyse des Trainingsreizes herangezogen wurden, sowie unterschiedlicher methodischer Gegebenheiten (z.B. Startgewicht maximal vs. Startgewicht 80% 1RM, automatische und differenzierte vs. manuelle Justierung des Trainingsgewichtes, etc.) ist eine Vergleichbarkeit der beiden einmaligen Trainingsreize limitiert. Beide Belastungsformen wurden jedoch bewusst entsprechend der Anwendung im Trainingsalltag gewählt.

Einen weiteren Faktor stellt die koordinative Fähigkeit dar. Durch die erhöhte exzentrische Last und die dieser Trainingsform gegenüber naiven Probanden (Einschlusskriterium) wird durch die spezifischen Rekrutierungsmuster bei exzentrischen Kontraktionen die Fähigkeit zur maximalen Kontraktion bzw. die Koordination und Feinmotorik erschwert, da insgesamt weniger motorische Einheiten involviert sind (Duchateau und Baudry 2014; Hoppeler 2016a). Überdies nehmen bei steigender Winkelgeschwindigkeit die koordinativen Ansprüche speziell in der Exzentrik zu (Hoppeler 2016a). Trotz des Familiarisierungs-Trainings könnte dieser Faktor demnach das Erreichen einer exzentrischen Überlast (im Speziellen der summierten Arbeitswerte) beeinflusst haben.

Um ausschließen zu können, dass bereits die alleinige Durchführung der isokinetischen Maximalkrafttests Veränderungen auf zellulärer und/ oder systemischer Ebene begünstigen könnte, wäre eine weitere Kontrollgruppe, welche keinen Trainingsreiz, jedoch die regelmäßigen Krafttests durchführt, von Nutzen gewesen. Da jedoch sowohl die CON/ECC<sup>+</sup> als auch die CON/ECC Gruppe jeweils die gleichen Tests durchführten, wurde eine potenzielle Wirkung für beide Gruppen konstant gehalten.

### *4.8.2.3 Biopsie(zeitpunkte)*

Die gewählten Biopsiezeitpunkte könnten möglicherweise die vorliegenden Ergebnisse beeinflusst haben. Die teils großen interindividuellen Unterschiede innerhalb einer Gruppe sowohl bezüglich der direkten als auch indirekten Marker für

belastungsinduzierte Muskelschädigungen weisen darauf hin, dass auch der zeitliche Verlauf der jeweiligen Reaktionen sehr individuell ist. Somit ist es wahrscheinlich, dass nicht bei jedem Probanden zu dem Zeitpunkt 168 Stunden nach dem einmaligen intensiven Trainingsreiz die gleichen SZ Stadien im zeitlichen Verlauf abgebildet wurden. Die Übergänge der verschiedenen Aktivierungsgrade der SZ im Prozess der muskulären Adaptation sind fließend (Forcina et al. 2019; Schmidt et al. 2019). Ein solcher Prozess hätte möglicherweise anhand mehrerer Muskelbiopsien infolge des einmaligen Trainingsreizes abgebildet werden können. In Anlehnung an ähnliche Studien (Crameri et al. 2007; Crameri et al. 2004; Imaoka et al. 2015) hätten Biopsien 24-120 Stunden nach dem Reiz den zeitlichen Verlauf der verschiedenen SZ Stadien – vor allem des tatsächlichen Peaks der Pax7-positiven Zellen sowie des Anteils der aktivierten SZ an der Gesamtzahl an SZ – eventuell präziser aufschlüsseln können. Überdies hätten spätere Biopsien über die 168 Stunden hinaus möglicherweise weitere Ergebnisse über eine Ausdifferenzierung und Faserneubildung bringen können (Mackey et al. 2017; Mackey et al. 2016). Das Design mit einmaliger Biopsieentnahme pro Bein wurde jedoch bewusst gewählt. Bei wiederholten Biopsieentnahmen am selben Bein können mögliche Artefakte aufgrund Reparaturprozesse des Biopsievorgangs per se nicht ausgeschlossen werden (Friedmann-Bette et al. 2012; Malm et al. 2000). Somit war im Rahmen des ethisch Vertretbaren und bezüglich des methodischen Aufwandes der vorliegende Zeitpunkt mit 168 Stunden nach dem Trainingsreiz die beste Methode der Wahl, welche eine Identifikation einer Ausdifferenzierung auf Grundlage der Literatur zu versprechen vermochte (Crameri et al. 2007; Mackey et al. 2017; Schmidt et al. 2019).

Die Methode der Muskelbiopsie ist zur Detektion von direkten Markern belastungsinduzierter Muskelschädigungen essenziell. Mithilfe der kooperierenden Studie der Abteilung für Neuroradiologie konnte gezeigt werden, dass die verwendete Bergström-Technik trotz ihrer Invasivität nur marginale lokale Gewebeschäden und kurzzeitige perifokale Ödeme hervorruft und somit zurecht als Methode der Wahl angesehen werden kann (Preisner et al. 2021; Tarnopolsky et al. 2011). Dennoch birgt sie im Allgemeinen einige Limitationen. So stellt eine Muskelbiopsie nur einen kleinen Teilausschnitt des jeweiligen Muskels dar, der – je nach Lokalisation – möglicherweise nicht das gesamte Ausmaß der Muskelschädigung widerspiegeln kann. Zwar seien die mechanischen Schädigungen häufig nicht im gesamten Muskel repräsentiert, sodass eine punktuelle Biopsie schnell zu einer Über- oder Unterschätzung des Befundes führen

## Diskussion

könnte (Baird et al. 2012; Clarkson und Hubal 2002), allerdings seien die darauffolgenden zellulären Prozesse (z.B. SZ Aktivierung etc.) nicht auf die verletzte Region beschränkt. Vielmehr scheint es, dass eine Verletzung am Ende einer Muskelfaser die Aktivierung und Proliferation der SZ entlang der gesamten Faser hervorruft, und eine Übersiedelung der SZ zur verletzten Struktur induziert (Chargé und Rudnicki 2004; Schultz et al. 1985). Für die zu untersuchenden zellulären Adaptationsvorgänge der vorliegenden Studie, eignete sich demnach die Methode der Biopsie sehr gut, wenn auch die Gültigkeit der Ergebnisse lediglich für den M. vastus lateralis gegeben ist.

Allerdings gaben die Ergebnisse der Kooperationsstudie anhand bildgebender Verfahren Hinweise darauf, dass – mehr als der M. vastus lateralis – hauptsächlich der M. vastus medialis deutliche Anzeichen für Muskelschädigungen und Ödeme aufwies (Ergebnisse werden separat publiziert). Die ergänzende Analyse des M. vastus medialis auf zellulärer Ebene wäre demnach interessant gewesen. Aus Praktikabilitätsgründen konnte jedoch nur der M. vastus lateralis biopsiert werden und die eingelenkige Bein-streckbewegung war die Methode der Wahl, um diesen Muskel möglichst isoliert zu beanspruchen. Retrospektiv hätten ergänzende EMG-Messungen der einzelnen Anteile des M. quadriceps femoris während des einmaligen Krafttrainingsreizes wertvolle zusätzliche Informationen zu individuellen Unterschieden hinsichtlich der Ansteuerung und Rekrutierung der einzelnen Muskelanteile liefern können. Dies wiederum hätte Aufschluss über die interindividuellen Varianzen der Ergebnisse geben können. In Anlehnung an die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren kann demnach nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die indirekten Marker für eine Muskelschädigung auch tatsächlich die Schädigungen des M. vastus lateralis widerspiegeln und mögliche hohe Werte der CK Aktivität oder starkes subjektives Muskelkaterempfinden vielmehr auf Schädigungen anderer Muskelanteile zurückzuführen sind.

Die Ergebnisse der Muskelbiopsien der vorliegenden Probanden wurden zwischen den Probanden der drei Gruppen verglichen. Als mögliche Alternative wäre, in Anlehnung an ähnliche Studien (Crameri et al. 2007; Crameri et al. 2004; Hyldahl et al. 2014; Imaoka et al. 2015; Mackey et al. 2017; Mackey et al. 2016; McKay et al. 2008; Nederveen et al. 2019), ein Cross-Over-Design mit Vergleich beider Beine innerhalb eines Probanden denkbar gewesen. Beide Designs zeigen Vorteile aber auch Limitationen auf. So können anhand des Cross-Over Designs lediglich zwei Interventionen bzw. eine Intervention im Vergleich zum Kontrollbein gegeneinander abgegrenzt werden. Ebenso bestünde dann erneut die „Problematik“ zweier Biopsien an ein und

demselben Bein (siehe oben) (Friedmann-Bette et al. 2012; Malm et al. 2000). Überdies wurde der RBE auch für das kontralaterale Bein beschrieben, selbst wenn dieses keinen exzentrischen Trainingsreiz absolvierte (Chen et al. 2018), was ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse in einem Cross-Over-Design führen könnte. Weiter hätten die erhobenen Blutparameter in einem Cross-Over-Design nicht zur Differenzierung der beiden Belastungsformen dienen können. Diese Abwägungen sprechen stark für die Wahl des vorliegenden Designs. Hingegen könnte dabei, trotz der Randomisierung, ein Effekt der Dominanz einer Beinseite sowie interindividueller Varianzen (z.B. genetische Prädispositionen, Trainingsstaus etc.) nicht vollständig ausgeschlossen werden.

#### 4.8.2.4 Immunhistochemische Auswertung

Es konnten nicht alle AK auf ein und demselben Gewebeschnitt analysiert werden. Demnach wurden die einzelnen Färbungen auf in Serie geschnittenen Gewebestücken durchgeführt. So ergab sich, dass der nächste Serienschnitt mindestens 10 µm tiefer im Gewebe entstand. In der Literatur wurde berichtet, dass SZ durch mehrere Serienschnitte hinweg identifizierbar sind (Mackey et al. 2009). Dass auch bei der vorliegend verwendeten Schnittdicke sehr gute Übereinstimmungen der einzelnen Events zwischen den Serienschnitten zu vernehmen waren, legen die Ergebnisse aus Anhang VII dar.

Dennoch lässt die Methode der Immunhistochemie einige Diskussionspunkte offen. Die immunhistochemischen Färbungen und ihre Auswertungen wurden unter strenger Einhaltung von Protokollen und standardisierten Vorgaben (standardisierte Belichtungszeiten etc.) durchgeführt. Allerdings waren sie anfällig für Störfaktoren (z.B. AK einer neuen Charge, etc.) und ergaben teils unterschiedliche Aufnahmen unter dem Mikroskop. Weiter gab es bezüglich der finalen Interpretation einige Spielräume je nach Gamma-Regulationen, Hintergrundrauschen und Artefakten, was die finale Auswertung beeinflusst haben könnte. Allzeit wurden die Analysen jedoch nach bestem Wissen und Gewissen sowie im Rahmen der möglichen Standardisierung angefertigt. Überdies wurde stets das gesamte vorliegende Gewebestück analysiert, um möglichst alle SZ Stadien, ohne Bias bezüglich der Auswahl der Region of Interest, reliabel abbilden zu können (Mackey et al. 2009; Snijders et al. 2015).

## Diskussion

Eine weiterführende Möglichkeit, um Hinweise auf eine mechanische Schädigung des Muskelgewebes detektieren zu können, wäre eine immunhistochemische Färbung des zytoskelettalen Proteins Desmin (oder Dystrophin) gewesen. Da Desmin unter anderem die Z-Scheiben in Verbindung hält, gilt der Verlust der Desmin Färbung als reliables Zeichen für eine strukturelle Schädigung infolge eines exzentrischen Trainingsreizes, welches so nach konzentrischen oder isometrischen Kontraktionen bisher nicht beobachtet wurde (Lieber und Fridén 2002; Lieber et al. 1996). So hätten die nicht eindeutigen Ergebnisse bezüglich der ausdifferenzierenden SZ möglicherweise zu einem Fehlen von mechanischen Schädigungen attribuiert werden können bzw. im Umkehrschluss hätten den mechanischen Schädigungen, die durch den vorliegenden exzentrischen Trainingsreiz induziert wurden, dennoch keine fortführenden Regenerationsprozesse zugeschrieben werden können. Ebenfalls könnte dies eventuell die wenigen Korrelationen zwischen den direkten und indirekten Markern für belastungsinduzierte Muskelschädigungen besser erklären, da die vorliegende Analyse auf zellulärer Ebene vielmehr die Reaktionen auf Schädigungen, statt die mechanischen Schädigungen per se anzeigten. Um dahingehend hilfreiche Ergebnisse zu bekommen, hätte jedoch ein weiterer, früherer Biopsiezeitpunkt gewählt werden müssen, was im vorliegenden Design nicht vorgesehen war.

Ebenso wenig war keine zusätzliche PCR Analyse der Muskelproben angedacht. Diese hätte die vorliegenden Ergebnisse auf Proteinebene um die auf der Genebene ergänzen können, hätte jedoch weitere umfangreiche Analysen nach sich gezogen und mehr Muskelprobenmaterial vorausgesetzt.



#### 4.9 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass ein einmaliger intensiver Trainingsreiz der Beinstrecker mit erhöhter exzentrischer Last (CON/ECC<sup>+</sup>) 168 Stunden nach dem Reiz und im Vergleich zu einer einmaligen intensiven konventionellen Trainingsbelastung (CON/ECC) keine Ausdifferenzierung der Satellitenzellen zu neuen Muskelfasern induzierte. Dagegen scheint der CON/ECC<sup>+</sup> Reiz einen Anstieg der SZ, der SZ pro Typ-II Fasern sowie eine vermehrte SZ Aktivierung zu induzieren und ist dahingehend dem einmaligen CON/ECC Reiz überlegen. Demnach scheint der einmalige CON/ECC<sup>+</sup> Reiz ein suffizienter Stimulus für eine SZ Aktivierung gewesen zu sein. Auf der Ebene der indirekten Marker lieferten beide Belastungsformen Hinweise für belastungsinduzierte Muskelschädigungen, wobei jedoch eine temporäre Reduktion der maximalen Kraft in keiner Gruppe beobachtet wurde.

Da die gewählten Trainingsbelastungen in der Form Anwendung im praktischen Trainingsalltag von AthletInnen finden, könnten diese Ergebnisse spekulative Informationen für das (Kraft-)Training im Leistungssport liefern. Insbesondere für Sportarten, die vorwiegend schnelle Muskelfasern und eine hohe maximale Kraft erfordern, könnte die CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsform von Relevanz sein. Durch im periodisierten Trainingsplan korrekt platzierte Trainingsreize mit erhöhter exzentrischer Last könnten somit kontrolliert Aktivierungen der myogenen Stammzellen evoziert werden. Dies könnte als ein neuer Stimulus für adaptive Prozesse der Muskulatur und Mobilisierung von Leistungsreserven dienen (Cowell et al. 2012; Isner-Horobeti et al. 2013; Vogt und Hoppeler 2014). Wenn überdies die zeitliche Abfolge von Adaptationsprozessen infolge eines Trainings(reizes) in Abhängigkeit von der Art des Trainings besser verstanden würde, könnten Schlussfolgerungen für den Verlauf und damit einhergehende Maßnahmen für eine optimale Erholung gezogen werden (Peake und Gandevia 2017).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einmal mehr, dass die Regenerations- und damit einhergehenden Adaptationsprozesse sehr individuell sind. Unbeachtet von Einflüssen wie Ernährung oder regenerationsunterstützende Maßnahmen (Massage, Sauna, Eisbad etc.) konnte gezeigt werden, dass eine Woche nach einem ungewohnten intensiven Trainingsreiz mit erhöhter exzentrischer Last die Anpassungsvorgänge auf zellulärer Ebene der Muskulatur noch nicht vollständig abgeschlossen waren. Dies könnte somit für die Trainingsplanung berücksichtigt werden, indem in der Woche vor

## Diskussion

einer wichtigen Trainingseinheit, vor Leistungstests oder vor einem Wettkampf keine hochintensiven Einheiten mit induzierter exzentrischer Überlast absolviert würden.

Da auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse jedoch keine fundierten Aussagen über Leistungssportler, die Wirkung sukzessiv stattfindender Trainingseinheiten mit exzentrischer Überlast (auch Stichwort: RBE) oder die Wechselwirkungen mit anderen Trainingsformen getroffen werden können, bedarf es weiterer Forschung und eine repräsentative Stichprobe (Douglas et al. 2017a).

Insgesamt bleibt *die* Methode zur Erreichung der optimalen Leistung bzw. die Definition der optimalen Reizschwelle zur Induktion von suffizienten Muskelschädigungen und folgenden muskulären und zellulären Regenerations- und Adaptationsprozessen weiter unbekannt – sofern diese aufgrund der Vielzahl an Faktoren und nicht zuletzt der Individualität selbst überhaupt existiert (Bazgir et al. 2017).

## Zusammenfassung

Beim Erreichen sportlicher (Höchst-)Leistungen ist die humane Skelettmuskulatur und ihre Fähigkeit zur Adaptation von großer Bedeutung. Als äußerst anpassungsfähiges Gewebe reagiert sie auf eine Vielzahl von physiologischen sowie pathologischen Stimuli. Ihre ausgeprägte Plastizität ist auf regelmäßige Umbau- und Remodeling-Prozesse von Muskelproteinen, Organellen und Zellpopulationen zurückzuführen. Insbesondere den Satellitenzellen, den Stammzellen der Skelettmuskulatur, wird dabei eine essenzielle Rolle zugeschrieben.

Als besonders wirkungsvoller Stimulus zum Hervorrufen von myogenen Adaptationsmechanismen gelten exzentrische Trainingsformen. In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass bereits eine einmalige willkürliche Durchführung eines intensiven exzentrischen Trainingsreizes ausreicht, um belastungsinduzierte Muskelschädigungen, die mit einer Aktivierung der Satellitenzellen einhergehen, zu induzieren. Ein durch eine Elektromyostimulation evozierter exzentrischer Trainingsreiz konnte darüber hinaus eine Ausdifferenzierung der Satellitenzellen mit folgender Faserneubildung bewirken. Eine im Leistungssport häufig zur Anwendung kommende Kombination eines herkömmlichen Trainingsreizes mit exzentrischer Überlast sollte in der vorliegenden Studie als effektiver, muskelschädigender Stimulus dienen, um möglicherweise vergleichbare Effekte (v.a. Aktivierung und Ausdifferenzierung der Satellitenzellen) zu einem elektrostimulierten exzentrischen Reiz zu induzieren. Erste Hinweise dafür wurden in einem vergleichbaren Training über mehrere Wochen nach dieser Methode gefunden. Hauptziel dieser Studie war es herauszufinden, ob bereits ein einmaliger willkürlicher Trainingsreiz der Beinstreckermuskulatur mit erhöhter exzentrischer Last im Vergleich zu einem intensiven konventionellen Trainingsreiz sowie einer nicht-trainierenden Kontrollgruppe als Stimulus ausreicht, um eine vermehrte Ausdifferenzierung der Satellitenzellen zu neuen Muskelfasern zu induzieren. Des Weiteren wurde überprüft, ob in diesem Kontext der Anstieg des Satellitenzellpools, der Anteil aktivierter Satellitenzellen an der Gesamtzahl an Satellitenzellen und weitere Remodeling-Parameter ausgelöst werden. Überdies wurden indirekte Marker für belastungsinduzierte Muskelschädigungen (vorübergehender Maximalkraftverlust, verzögert einsetzender Muskelkater und Freigabe myospezifischer Proteine in den Blutkreislauf) zwischen den Gruppen verglichen.

Während auf indirekter Ebene beide Trainingsreizinterventionen durch gleichermaßen verzögert einsetzenden Muskelkater sowie deutliche Anstiege der myospezifischen

## Zusammenfassung

Proteine im Blut (Kreatinkinase Aktivität und Myoglobin Konzentration) auf einen ausreichenden muskelschädigenden Stimulus hindeuteten, konnten auf zellulärer Ebene anhand von Immunhistochemie lediglich nach dem Trainingsreiz mit erhöhter exzentrischer Last Adaptationsprozesse als Indiz für belastungsinduzierte Muskelschädigungen induziert werden. Ausschließlich der Trainingsreiz mit exzentrischer Überlast initiierte eine Zunahme des Gesamtsatellitenzellpools und den Satellitenzellen pro Typ-II Muskelfasern, welche sich tendenziell von der Änderung der konventionell trainierenden Gruppe unterschied. Darüber hinaus wurde ein Anstieg des Anteils der aktivierten Satellitenzellen an der Gesamtzahl an Satellitenzellen 168 Stunden ebenfalls nur nach dem Trainingsreiz mit exzentrischer Überlast vermerkt und unterschied sich zusätzlich von dem der beiden anderen Gruppen. Überdies korrelierte der Anteil der aktivierten Satellitenzellen an der Gesamtzahl an Satellitenzellen nach dem exzentrischen Überlasttrainingsreiz mit den erreichten maximalen Blutparametern, was in der herkömmlichen Gruppe nicht der Fall war.

Entgegen der Haupthypothese konnte eine Ausdifferenzierung der Satellitenzellen zu neuen Muskelfasern weder in der Gruppe mit exzentrischer Überlast noch in einer der anderen Gruppen detektiert werden. Darüber hinaus wurden keine weiteren Anzeichen für Remodeling-Prozesse gefunden. Auch eine daraufhin erweiterte Gruppeneinteilung in LR und HR, basierend auf den Anstiegen der Kreatinkinase Aktivität im Blutkreislauf, brachte hinsichtlich der muskulären Regenerationsprozesse keine neuen Erkenntnisse. Ob die Trainingsintensität im spezifischen Trainingsreiz zur Induktion von belastungsinduzierten Myotraumata zu gering oder der gewählte Zeitpunkt von 168 Stunden nach dem Reiz zu früh gewählt wurde, konnte aufgrund des praktizierten Studiendesigns mit lediglich einem Messzeitpunkt nicht genau differenziert werden.

Neben möglichen Einflussfaktoren methodischer Art scheint es jedoch, dass nicht eindeutig von indirekten Indikatoren für belastungsinduzierte Muskelschädigungen auf Auswirkungen auf morphologischer und zellulärer Ebene geschlossen werden kann. Zusammenfassend deuten die detektierten Ergebnisse dennoch darauf hin, dass eine Überlegenheit des einmaligen Trainingsreizes mit exzentrischer Überlast bezüglich initialisierender Adaptationsprozesse gegeben ist. Die Verifizierung und Übertragung dieser Erkenntnisse auf den Leistungssport (Optimierung der Trainingssteuerung), aber auch für medizinische Bereiche (Behandlung von Myopathien) bleibt weiterführender Forschung vorbehalten.

**Literaturverzeichnis**

- Aagaard, P., Andersen, J. L., Dyhre-Poulsen, P., Leffers, A. M., Wagner, A., Magnusson, S. P., Halkjaer-Kristensen, J. und Simonsen, E. B. (2001). **A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture.** *J Physiol* 534 (Pt. 2), 613-623, doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00613.x.
- Abbott, B. C., Bigland, B. und Ritchie, J. M. (1952). **The physiological cost of negative work.** *J Physiol* 117 (3), 380-390, doi: 10.1113/jphysiol.1952.sp004755.
- Aboodarda, S. J., Byrne, J. M., Samson, M., Wilson, B. D., Mokhtar, A. H. und Behm, D. G. (2014). **Does performing drop jumps with additional eccentric loading improve jump performance?** *J Strength Cond Res* 28 (8), 2314-2323, doi: 10.1519/jsc.0000000000000498.
- Adams, G. R., Hather, B. M., Baldwin, K. M. und Dudley, G. A. (1993). **Skeletal muscle myosin heavy chain composition and resistance training.** *J Appl Physiol* (1985) 74 (2), 911-915, doi: 10.1152/jappl.1993.74.2.911.
- Addison, W. N., Hall, K. C., Kokabu, S., Matsubara, T., Fu, M. M., Gori, F. und Baron, R. (2019). **Zfp423 regulates skeletal muscle regeneration and proliferation.** *Mol Cell Biol* 39 (8), e00447, doi: 10.1128/MCB.00447-18.
- Adhikari, A., Kim, W. und Davie, J. (2021). **Myogenin is required for assembly of the transcription machinery on muscle genes during skeletal muscle differentiation.** *PLoS One* 16 (1), e0245618, doi: 10.1371/journal.pone.0245618.
- Agten, C. A., Buck, F. M., Dyer, L., Flück, M., Pfirrmann, C. W. und Roskopf, A. B. (2017). **Delayed-onset muscle soreness: Temporal assessment with quantitative MRI and shear-wave ultrasound elastography.** *AJR Am J Roentgenol* 208 (2), 402-412, doi: 10.2214/AJR.16.16617.
- Allbrook, D. B., Han, M. F. und Hellmuth, A. E. (1971). **Population of muscle satellite cells in relation to age and mitotic activity.** *Pathology* 3 (3), 223-243, doi: 10.3109/00313027109073739.
- Allen, D. G. (2001). **Eccentric muscle damage: Mechanisms of early reduction of force.** *Acta Physiol Scand* 171, 311-319, doi: 10.1046/j.1365-201x.2001.00833.x.

- Allen, D. G., Lännergren, J. und Westerblad, H. (1995). **Muscle cell function during prolonged activity: Cellular mechanisms of fatigue.** *Exp Physiol* 80 (4), 497-527, doi: 10.1113/expphysiol.1995.sp003864.
- Allen, D. G., Whitehead, N. P. und Yeung, E. W. (2005). **Mechanisms of stretch-induced muscle damage in normal and dystrophic muscle: Role of ionic changes.** *J Physiol* 567 (3), 723-735, doi: 10.1113/jphysiol.2005.091694.
- Allen, R. E. und Boxhorn, L. K. (1989). **Regulation of skeletal muscle satellite cell proliferation and differentiation by transforming growth factor-beta, insulin-like growth factor I, and fibroblast growth factor.** *J Cell Physiol* 138 (2), 311-315, doi: 10.1002/jcp.1041380213.
- Allouh, M. Z., Yablonka-Reuveni, Z. und Rosser, B. W. (2008). **Pax7 reveals a greater frequency and concentration of satellite cells at the ends of growing skeletal muscle fibers.** *J Histochem Cytochem* 56 (1), 77-87, doi: 10.1369/jhc.7A7301.2007.
- Andersen, J. L. und Aagaard, P. (2000). **Myosin heavy chain IIX overshoot in human skeletal muscle.** *Muscle Nerve* 23 (7), 1095-1104, doi: 10.1002/1097-4598(200007)23:7<1095::aid-mus13>3.0.co;2-o.
- Anderson, J. E. (2000). **A role for nitric oxide in muscle repair: Nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells.** *Mol Biol Cell* 11 (5), 1859-1874, doi: 10.1091/mbc.11.5.1859.
- Armstrong, R. B. (1984). **Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: A brief review.** *Med Sci Sports Exerc* 16 (6), 529-538.
- Asfour, H. A., Allouh, M. Z. und Said, R. S. (2018). **Myogenic regulatory factors: The orchestrators of myogenesis after 30 years of discovery.** *Exp Biol Med (Maywood)* 243 (2), 118-128, doi: 10.1177/1535370217749494.
- Asmussen, E. (1956). **Observations on experimental muscular soreness.** *Acta Rheumatol Scand* 2 (2), 109-116, doi: 10.3109/rhe1.1956.2.issue-1-4.12.
- Baghdadi, M. B. und Tajbakhsh, S. (2018). **Regulation and phylogeny of skeletal muscle regeneration.** *Dev Biol* 433 (2), 200-209, doi: 10.1016/j.ydbio.2017.07.026.
- Baird, M. F., Graham, S. M., Baker, J. S. und Bickerstaff, G. F. (2012). **Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage. Implications for muscle performance and recovery.** *J Nutr Metab*, 1-14, doi: 10.1155/2012/960363.

- Baltzopoulos, V. (2008). **Isokinetic dynamometry**. In: Biomechanical evaluation of movement in sport and exercise, Hrsg. Payton, C. und Bartlett, R., Routledge, London, New York, S. 103-128.
- Bamman, M. M., Clarke, M. S., Feedback, D. L., Talmadge, R. J., Stevens, B. R., Lieberman, S. A. und Greenisen, M. C. (1998). **Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution**. *J Appl Physiol* (1985) *84* (1), 157-163, doi: 10.1152/jappl.1998.84.1.157.
- Barstow, I. K., Bishop, M. D. und Kaminski, T. W. (2003). **Is enhanced-eccentric resistance training superior to traditional training for increasing elbow flexor strength?** *J Sports Sci Med* *2* (2), 62-69.
- Bauer, P. und Köhne, K. (1994). **Evaluation of experiments with adaptive interim analyses**. *Biometrics* *50*, 1029-1041, doi: 10.2307/2533441.
- Baumert, P., Lake, M. J., Stewart, C. E., Drust, B. und Erskine, R. M. (2016). **Genetic variation and exercise-induced muscle damage: Implications for athletic performance, injury and ageing**. *Eur J Appl Physiol* *116* (9), 1595-1625, doi: 10.1007/s00421-016-3411-1.
- Bawa, P. und Jones, K. E. (1999). **Do lengthening contractions represent a case of reversal in recruitment order?** *Prog Brain Res* *123*, 215-220, doi: 10.1016/s0079-6123(08)62858-7.
- Bazgir, B., Fathi, R., Mozdziak, P., Valojerdi, M. R. und Asgari, A. (2017). **Satellite cells contribution to exercise mediated muscle hypertrophy and repair**. *Cell J* *18* (4), 473-484, doi: 10.22074/cellj.2016.4714.
- Beauchamp, J. R., Heslop, L., Yu, D. S., Tajbakhsh, S., Kelly, R. G., Wernig, A., Buckingham, M. E., Partridge, T. A. und Zammit, P. S. (2000). **Expression of CD34 and Myf5 defines the majority of quiescent adult skeletal muscle satellite cells**. *J Cell Biol* *151* (6), 1221-1234, doi: 10.1083/jcb.151.6.1221.
- Bellamy, L. M., Joannisse, S., Grubb, A., Mitchell, C. J., McKay, B. R., Phillips, S. M., Baker, S. und Parise, G. (2014). **The acute satellite cell response and skeletal muscle hypertrophy following resistance training**. *PLoS One* *9* (10), e109739, doi: 10.1371/journal.pone.0109739.
- Bergström, J. (1975). **Percutaneous needle biopsy of skeletal muscle in physiological and clinical research**. *Scand J Clin Lab Inv* *35* (7), 609-616, doi: 10.3109/00365517509095787.

- Bigland-Ritchie, B. und Woods, J. J. (1976). **Integrated electromyogram and oxygen uptake during positive and negative work.** *J Physiol* 260 (2), 267-277, doi: 10.1113/jphysiol.1976.sp011515.
- Bjornson, C. R., Cheung, T. H., Liu, L., Tripathi, P. V., Steeper, K. M. und Rando, T. A. (2012). **Notch signaling is necessary to maintain quiescence in adult muscle stem cells.** *Stem Cells* 30 (2), 232-242, doi: 10.1002/stem.773.
- Blaauw, B. und Reggiani, C. (2014). **The role of satellite cells in muscle hypertrophy.** *J Muscle Res Cell Motil* 35 (1), 3-10, doi: 10.1007/s10974-014-9376-y.
- Black, C. D., Elder, C. P., Gorgey, A. und Dudley, G. A. (2008). **High specific torque is related to lengthening contraction-induced skeletal muscle injury.** *J Appl Physiol* (1985) 104 (3), 639-647, doi: 10.1152/jappphysiol.00322.2007.
- Black, C. D. und McCully, K. K. (2008). **Muscle injury after repeated bouts of voluntary and electrically stimulated exercise.** *Med Sci Sports Exerc* 40 (9), 1605-1615, doi: 10.1249/MSS.0b013e3181788dbe.
- Blaveri, K., Heslop, L., Yu, D. S., Rosenblatt, J. D., Gross, J. G., Partridge, T. A. und Morgan, J. E. (1999). **Patterns of repair of dystrophic mouse muscle: Studies on isolated fibers.** *Dev Dyn* 216 (3), 244-256, doi: 10.1002/(sici)1097-0177(199911)216:3<244::Aid-dvdy3>3.0.Co;2-9.
- Blazevich, A. J., Gill, N. D., Bronks, R. und Newton, R. U. (2003). **Training-specific muscle architecture adaptation after 5-wk training in athletes.** *Med Sci Sports Exerc* 35 (12), 2013-2022, doi: 10.1249/01.Mss.0000099092.83611.20.
- Bonde-Petersen, F., Knuttgen, H. G. und Henriksson, J. (1972). **Muscle metabolism during exercise with concentric and eccentric contractions.** *J Appl Physiol* 33 (6), 792-795, doi: 10.1152/jappl.1972.33.6.792.
- Booth, F. W., Tseng, B. S., Flück, M. und Carson, J. A. (1998). **Molecular and cellular adaptation of muscle in response to physical training.** *Acta Physiol Scand* 162, 343-350, doi: 10.1046/j.1365-201X.1998.0326e.x.
- Borg, G. A. (1982). **Psychophysical bases of perceived exertion.** *Med Sci Sports Exerc* 14 (5), 377-381.
- Bornemann, A. und Schmalbruch, H. (1994). **Immunocytochemistry of M-cadherin in mature and regenerating rat muscle.** *Anat Rec* 239 (2), 119-125, doi: 10.1002/ar.1092390202.



- Borrayo-Sánchez, G., Sosa-Jarero, F., Borja-Terán, B., Isordia-Salas, I. und Argüero-Sánchez, R. (2006). **Qualitative determination of markers for myocardial necrosis during pre-hospital admission for acute coronary syndrome**. *Cir Cir* 74 (4), 231-235.
- Bourke, D. L. und Ontell, M. (1984). **Branched myofibers in long-term whole muscle transplants: A quantitative study**. *Anat Rec* 209 (3), 281-288, doi: 10.1002/ar.1092090304.
- Brancaccio, P., Maffulli, N. und Limongelli, F. M. (2007). **Creatine kinase monitoring in sport medicine**. *Br Med Bull* 81-82, 209-230, doi: 10.1093/bmb/ldm014.
- Brandenburg, J. P. und Docherty, D. (2002). **The effects of accentuated eccentric loading on strength, muscle hypertrophy, and neural adaptations in trained individuals**. *J Strength Cond Res* 16 (1), 25-32.
- Braun, T., Buschhausen-Denker, G., Bober, E., Tannich, E. und Arnold, H. H. (1989). **A novel human muscle factor related to but distinct from MyoD1 induces myogenic conversion in 10T1/2 fibroblasts**. *EMBO J* 8 (3), 701-709.
- Bridgeman, L. A., Gill, N. D., Dulson, D. K. und McGuigan, M. R. (2017). **The effect of exercise-induced muscle damage after a bout of accentuated eccentric load drop jumps and the repeated bout effect**. *J Strength Cond Res* 31 (2), 386-394, doi: 10.1519/jsc.0000000000001725.
- Brooks, S. V., Zerba, E. und Faulkner, J. A. (1995). **Injury to muscle fibres after single stretches of passive and maximally stimulated muscles in mice**. *J Physiol* 488 (2), 459-469, doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020980.
- Brown, S. J., Child, R. B., Day, S. H. und Donnelly, A. E. (1997). **Indices of skeletal muscle damage and connective tissue breakdown following eccentric muscle contractions**. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 75 (4), 369-374, doi: 10.1007/s004210050174.
- Buckingham, M. E. und Relaix, F. (2015). **PAX3 and PAX7 as upstream regulators of myogenesis**. *Semin Cell Dev Biol* 44, 115-125, doi: 10.1016/j.semcdb.2015.09.017.
- Burd, N. A. und De Lisio, M. (2017). **Skeletal muscle remodeling: Interconnections between stem cells and protein turnover**. *Exerc Sport Sci Rev* 45 (3), 187-191, doi: 10.1249/JES.0000000000000117.

- Butterfield, T. A. (2010). **Eccentric exercise in vivo: Strain-induced muscle damage and adaptation in a stable system.** *Exerc Sport Sci Rev* 38 (2), 51-60, doi: 10.1097/JES.0b013e3181d496eb.
- Byrne, C., Eston, R. G. und Edwards, R. H. (2001). **Characteristics of isometric and dynamic strength loss following eccentric exercise-induced muscle damage.** *Scand J Med Sci Sports* 11 (3), 134-140.
- Cabri, J. M. (1991). **Isokinetic strength aspects in human joints and muscles.** *Appl Ergon* 22 (5), 299-302, doi: 10.1016/0003-6870(91)90384-t.
- Campos, G. E., Luecke, T. J., Wendeln, H. K., Toma, K., Hagerman, F. C., Murray, T. F., Ragg, K. E., Ratamess, N. A., Kraemer, W. J. und Staron, R. S. (2002). **Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones.** *Eur J Appl Physiol* 88 (1-2), 50-60, doi: 10.1007/s00421-002-0681-6.
- Cavagna, G. A., Dusman, B. und Margaria, R. (1968). **Positive work done by a previously stretched muscle.** *J Appl Physiol* 24 (1), 21-32, doi: 10.1152/jappl.1968.24.1.21.
- Cermak, N. M., Snijders, T., McKay, B. R., Parise, G., Verdijk, L. B., Tarnopolsky, M. A., Gibala, M. J. und van Loon, L. J. (2013). **Eccentric exercise increases satellite cell content in type II muscle fibers.** *Med Sci Sports Exerc* 45 (2), 230-237, doi: 10.1249/MSS.0b013e318272cf47.
- Chapman, D. W., Newton, M. J., McGuigan, M. und Nosaka, K. (2008). **Effect of lengthening contraction velocity on muscle damage of the elbow flexors.** *Med Sci Sports Exerc* 40 (5), 926-933, doi: 10.1249/MSS.0b013e318168c82d.
- Chapman, D. W., Newton, M. J., Sacco, P. und Nosaka, K. (2006). **Greater muscle damage induced by fast versus slow velocity eccentric exercise.** *Int J Sports Med* 27 (8), 591-598, doi: 10.1055/s-2005-865920.
- Chargé, S. B. P. und Rudnicki, M. A. (2004). **Cellular and molecular regulation of muscle regeneration.** *Physiol Rev* 84, 209-238, doi: 10.1152/physrev.00019.2003.
- Chazaud, B. (2016). **Inflammation during skeletal muscle regeneration and tissue remodeling: Application to exercise-induced muscle damage management.** *Immunol Cell Biol* 94 (2), 140-145, doi: 10.1038/icb.2015.97.
- Chen, T. C., Lin, M. J., Chen, H. L., Yu, H. I. und Nosaka, K. (2018). **Contralateral repeated bout effect of the knee flexors.** *Med Sci Sports Exerc* 50 (3), 542-550, doi: 10.1249/MSS.0000000000001470.

- Cheng, Q. H., Li, J. Y., Sheng, X. L., Jiang, J., Chen, S. H., Ouyang, S. L. und Ge, P. J. (2020). **Higher frequency electrical stimulation enhanced myoglossus satellite cell differentiation by upregulating expression of Pax7 mRNA, MyoD, myogenin and MyHC protein.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24 (23), 12041-12049, doi: 10.26355/eurrev\_202012\_23993.
- Cheung, K., Hume, P. und Maxwell, L. (2003). **Delayed onset muscle soreness: Treatment strategies and performance factors.** *Sports Med* 33 (2), 145-164, doi: 10.2165/00007256-200333020-00005.
- Child, R. B., Brown, S. J., Day, S. H., Saxton, J. M. und Donnelly, A. E. (1998a). **Manipulation of knee extensor force using percutaneous electrical myostimulation during eccentric actions: Effects on indices of muscle damage in humans.** *Int J Sports Med* 7, 468-473, doi: 10.1055/s-2007-971946.
- Child, R. B., Saxton, J. M. und Donnelly, A. E. (1998b). **Comparison of eccentric knee extensor muscle actions at two muscle lengths on indices of damage and angle-specific force production in humans.** *J Sports Sci* 16 (4), 301-308, doi: 10.1080/02640419808559358.
- Christov, C., Chrétien, F., Abou-Khalil, R., Bassez, G., Vallet, G., Authier, F. J., Bassaglia, Y., Shinin, V., Tajbakhsh, S., Chazaud, B. und Gherardi, R. K. (2007). **Muscle satellite cells and endothelial cells: Close neighbors and privileged partners.** *Mol Biol Cell* 18 (4), 1397-1409, doi: 10.1091/mbc.e06-08-0693.
- Ciciliot, S. und Schiaffino, S. (2010). **Regeneration of mammalian skeletal muscle. Basic mechanisms and clinical implications.** *Curr Pharm Des* 16 (8), 906-914, doi: 10.2174/138161210790883453.
- Clarkson, P. M., Hoffman, E. P., Zambraski, E., Gordish-Dressman, H., Kearns, A., Hubal, M., Harmon, B. und Devaney, J. M. (2005). **ACTN3 and MLCK genotype associations with exertional muscle damage.** *J Appl Physiol* (1985) 99 (2), 564-569, doi: 10.1152/jappphysiol.00130.2005.
- Clarkson, P. M. und Hubal, M. J. (2002). **Exercise-induced muscle damage in humans.** *Am J Phys Med Rehabil* 81, 52-69, doi: 10.1097/01.PHM.0000029772.45258.43.
- Clarkson, P. M., Kearns, A. K., Rouzier, P., Rubin, R. und Thompson, P. D. (2006). **Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage.** *Med Sci Sports Exerc* 38 (4), 623-627, doi: 10.1249/01.mss.0000210192.49210.fc.

- Clarkson, P. M., Nosaka, K. und Braun, B. (1992). **Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation.** *Med Sci Sports Exerc* 24 (5), 512-520.
- Clarkson, P. M. und Tremblay, I. (1988). **Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans.** *J Appl Physiol* (1985) 65 (1), 1-6, doi: 10.1152/jappl.1988.65.1.1.
- Cohen, J. (1988). **Statistical power analysis for the behavioral sciences**, 2. Aufl., Lawrence Erlbaum, New York.
- Collins, C. A., Olsen, I., Zammit, P. S., Heslop, L., Petrie, A., Partridge, T. A. und Morgan, J. E. (2005). **Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche.** *Cell* 122 (2), 289-301, doi: 10.1016/j.cell.2005.05.010.
- Cooper, R. N., Tajbakhsh, S., Mouly, V., Cossu, G., Buckingham, M. E. und Butler-Browne, G. S. (1999). **In vivo satellite cell activation via Myf5 and MyoD in regenerating mouse skeletal muscle.** *J Cell Sci* 112 (17), 2895-2901.
- Cornelison, D. D. und Wold, B. J. (1997). **Single-cell analysis of regulatory gene expression in quiescent and activated mouse skeletal muscle satellite cells.** *Dev Biol* 191 (2), 270-283, doi: 10.1006/dbio.1997.8721.
- Costa, A., Orosz, Z., Apor, P., Nyakas, C., Siamilis, S., Csende, Z., Racz, L. und Tihanyi, J. (2009). **Impact of repeated bouts of eccentric exercise on sarcolemma disruption in human skeletal muscle.** *Acta Physiol Hung* 96 (2), 189-202, doi: 10.1556/APhysiol.96.2009.2.4.
- Cowell, J., Cronin, J. und Brughelli, M. (2012). **Eccentric muscle actions and how the strength and conditioning specialist might use them for a variety of purposes.** *Strength Cond J* 34, 33-48, doi: 10.1519/SSC.0b013e318253f578.
- Crameri, R. M., Aagaard, P., Qvortrup, K., Langberg, H., Olesen, J. L. und Kjaer, M. (2007). **Myofibre damage in human skeletal muscle: Effects of electrical stimulation versus voluntary contraction.** *J Physiol* 583 (1), 365-380, doi: 10.1113/jphysiol.2007.128827.
- Crameri, R. M., Langberg, H., Magnusson, P., Jensen, C. H., Schrøder, H. D., Olesen, J. L., Suetta, C., Teisner, B. und Kjaer, M. (2004). **Changes in satellite cells in human skeletal muscle after a single bout of high intensity exercise.** *J Physiol* 558 (1), 333-340, doi: 10.1113/jphysiol.2004.061846.

- Dai, J. M., Yu, M. X., Shen, Z. Y., Guo, C. Y., Zhuang, S. Q. und Qiu, X. S. (2015). **Leucine promotes proliferation and differentiation of primary preterm rat satellite cells in part through mTORC1 signaling pathway**. *Nutrients* 7 (5), 3387-3400, doi: 10.3390/nu7053387.
- Damas, F., Libardi, C. A., Ugrinowitsch, C., Vechin, F. C., Lixandrão, M. E., Snijders, T., Nederveen, J. P., Bacurau, A. V., Brum, P., Tricoli, V., Roschel, H., Parise, G. und Phillips, S. M. (2018). **Early- and later-phases satellite cell responses and myonuclear content with resistance training in young men**. *PLoS One* 13 (1), e0191039, doi: 10.1371/journal.pone.0191039.
- Damas, F., Nosaka, K., Libardi, C. A., Chen, T. C. und Ugrinowitsch, C. (2016). **Susceptibility to Exercise-Induced Muscle Damage: a Cluster Analysis with a Large Sample**. *Int J Sports Med* 37 (8), 633-640, doi: 10.1055/s-0042-100281.
- Deshields, T. L., Tait, R. C., Gfeller, J. D. und Chibnall, J. T. (1995). **Relationship between social desirability and self-report in chronic pain patients**. *Clin J Pain* 11 (3), 189-193, doi: 10.1097/00002508-199509000-00005.
- Doan, B. K., Newton, R. U., Marsit, J. L., Triplett-McBride, N. T., Koziris, L. P., Fry, A. C. und Kraemer, W. J. (2002). **Effects of increased eccentric loading on bench press 1RM**. *J Strength Cond Res* 16 (1), 9-13.
- Dobek, G. L., Fulkerson, N. D., Nicholas, J. und Schneider, B. S. (2013). **Mouse model of muscle crush injury of the legs**. *Comp Med* 63 (3), 227-232.
- Doguet, V., Nosaka, K., Plautard, M., Gross, R., Guilhem, G., Guevel, A. und Jubeau, M. (2016). **Neuromuscular changes and damage after isoload versus isokinetic eccentric exercise**. *Med Sci Sports Exerc* 48 (12), 2526-2535, doi: 10.1249/MSS.0000000000001042.
- Douglas, J., Pearson, S., Ross, A. und McGuigan, M. (2017a). **Chronic adaptations to eccentric training: A systematic review**. *Sports Med* 47 (5), 917-941, doi: 10.1007/s40279-016-0628-4.
- Douglas, J., Pearson, S., Ross, A. und McGuigan, M. (2017b). **Eccentric exercise: Physiological characteristics and acute responses**. *Sports Med* 47 (4), 663-675, doi: 10.1007/s40279-016-0624-8.
- Dreyer, H. C., Blanco, C. E., Sattler, F. R., Schroeder, E. T. und Wiswell, R. A. (2006). **Satellite cell numbers in young and older men 24 hours after eccentric exercise**. *Muscle Nerve* 33 (2), 242-253, doi: 10.1002/mus.20461.

- Duchateau, J. und Baudry, S. (2014). **Insights into the neural control of eccentric contractions**. *J Appl Physiol* (1985) *116* (11), 1418-1425, doi: 10.1152/jappphysiol.00002.2013.
- Dufour, S. P., Lampert, E., Doutreleau, S., Lonsdorfer-Wolf, E., Billat, V. L., Piquard, F. und Richard, R. (2004). **Eccentric cycle exercise: Training application of specific circulatory adjustments**. *Med Sci Sports Exerc* *36* (11), 1900-1906, doi: 10.1249/01.mss.0000145441.80209.66.
- Dumont, N. A., Bentzinger, C. F., Sincennes, M. C. und Rudnicki, M. A. (2015a). **Satellite cells and skeletal muscle regeneration**. *Compr Physiol* *5* (3), 1027-1059, doi: 10.1002/cphy.c140068.
- Dumont, N. A., Wang, Y. X. und Rudnicki, M. A. (2015b). **Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function**. *Development* *142* (9), 157215-157281, doi: 10.1242/dev.114223.
- Dunn, A., Talovic, M., Patel, K., Patel, A., Marcinczyk, M. und Garg, K. (2019). **Biomaterial and stem cell-based strategies for skeletal muscle regeneration**. *J Orthop Res* *37* (6), 1246-1262, doi: 10.1002/jor.24212.
- Durand, R. J., Castracane, V. D., Hollander, D. B., Tryniecki, J. L., Bamman, M. M., O'Neal, S., Hebert, E. P. und Kraemer, R. R. (2003). **Hormonal responses from concentric and eccentric muscle contractions**. *Med Sci Sports Exerc* *35* (6), 937-943, doi: 10.1249/01.Mss.0000069522.38141.0b.
- Dvir, Z. (2004). **Isokinetics. Muscle testing, interpretation and clinical applications**, 2. Aufl., Churchill Livingstone, Philadelphia.
- Edwards, R. H., Hill, D. K., Jones, D. A. und Merton, P. A. (1977). **Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise**. *J Physiol* *272* (3), 769-778, doi: 10.1113/jphysiol.1977.sp012072.
- Efstratiadis, G., Voulgaridou, A., Nikiforou, D., Kyventidis, A., Kourkouni, E. und Vergoulas, G. (2007). **Rhabdomyolysis updated**. *Hippokratia* *11* (3), 129-137.
- Egner, I. M., Bruusgaard, J. C. und Gundersen, K. (2016). **Satellite cell depletion prevents fiber hypertrophy in skeletal muscle**. *Development* *143* (16), 2898-2906, doi: 10.1242/dev.134411.
- English, K. L., Loehr, J. A., Lee, S. M. und Smith, S. M. (2014). **Early-phase musculoskeletal adaptations to different levels of eccentric resistance after 8 weeks of lower body training**. *Eur J Appl Physiol* *114* (11), 2263-2280, doi: 10.1007/s00421-014-2951-5.

- Escamilla, R. F., Fleisig, G. S., Zheng, N., Barrentine, S. W., Wilk, K. E. und Andrews, J. R. (1998). **Biomechanics of the knee during closed kinetic chain and open kinetic chain exercises**. *Med Sci Sports Exerc* 30 (4), 556-569, doi: 10.1097/00005768-199804000-00014.
- Farthing, J. P. und Chilibeck, P. D. (2003). **The effects of eccentric and concentric training at different velocities on muscle hypertrophy**. *Eur J Appl Physiol* 89 (6), 578-586, doi: 10.1007/s00421-003-0842-2.
- Fielding, R. A., Manfredi, T. J., Ding, W., Fiatarone, M. A., Evans, W. J. und Cannon, J. G. (1993). **Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle**. *Am J Physiol* 265 (2), R166-R172, doi: 10.1152/ajpregu.1993.265.1.R166.
- Fielding, R. A., Violan, M. A., Svetkey, L., Abad, L. W., Manfredi, T. J., Cosmas, A. und Bean, J. (2000). **Effects of prior exercise on eccentric exercise-induced neutrophilia and enzyme release**. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2), 359-364, doi: 10.1097/00005768-200002000-00015.
- Flück, M. und Hoppeler, H. (2003). **Molecular basis of skeletal muscle plasticity - from gene to form and function**. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 146, 159-216, doi: 10.1007/s10254-002-0004-7.
- Foley, E. M., Jayaraman, R. C., Prior, B. M., Pivarnik, J. M. und Meyer, R. A. (1999). **MR measurements of muscle damage and adaptation after eccentric exercise**. *J Appl Physiol* (1985) 87 (6), 2311-2318, doi: 10.1152/jappl.1999.87.6.2311.
- Forcina, L., Cosentino, M. und Musarò, A. (2020). **Mechanisms regulating muscle regeneration: Insights into the interrelated and time-dependent phases of tissue healing**. *Cells* 9 (5), doi: 10.3390/cells9051297.
- Forcina, L., Miano, C., Pelosi, L. und Musarò, A. (2019). **An overview about the biology of skeletal muscle satellite cells**. *Curr Genomics* 20 (1), 24-37, doi: 10.2174/1389202920666190116094736.
- Fortino, S. A., Wageh, M., Pontello, R., McGlory, C., Kumbhare, D., Phillips, S. M. und Parise, G. (2022). **Sex-based differences in the myogenic response and inflammatory gene expression following eccentric contractions in humans**. *Front Physiol* 13, 880625, doi: 10.3389/fphys.2022.880625.
- Fouré, A., Duhamel, G., Wegrzyk, J., Boudinet, H., Mattei, J. P., Le Troter, A., Bendahan, D. und Gondin, J. (2015). **Heterogeneity of muscle damage induced by electrostimulation: A multimodal MRI study**. *Med Sci Sports Exerc* 47 (1), 166-175, doi: 10.1249/MSS.0000000000000397.

- Franchi, M. V., Atherton, P. J., Reeves, N. D., Flück, M., Williams, J., Mitchell, W. K., Selby, A., Beltran Valls, R. M. und Narici, M. V. (2014). **Architectural, functional and molecular responses to concentric and eccentric loading in human skeletal muscle**. *Acta Physiol (Oxf)* 210 (3), 642-654, doi: 10.1111/apha.12225.
- Franchi, M. V., Reeves, N. D. und Narici, M. V. (2017). **Skeletal muscle remodeling in response to eccentric vs. concentric loading: Morphological, molecular, and metabolic adaptations**. *Front Physiol* 8, 447, doi: 10.3389/fphys.2017.00447.
- Franz, A., Behringer, M., Harmsen, J. F., Mayer, C., Krauspe, R., Zilkens, C. und Schumann, M. (2018). **Ischemic preconditioning blunts muscle damage responses induced by eccentric exercise**. *Med Sci Sports Exerc* 50 (1), 109-115, doi: 10.1249/MSS.0000000000001406.
- Fridén, J. und Lieber, R. L. (1992). **Structural and mechanical basis of exercise-induced muscle injury**. *Med Sci Sports Exerc* 24 (5), 521-530.
- Fridén, J. und Lieber, R. L. (2001). **Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fibre components**. *Acta Physiol Scand* 171 (3), 321-326, doi: 10.1046/j.1365-201x.2001.00834.x.
- Fridén, J., Seger, J. Y., Sjöström, M. und Ekblom, B. (1983a). **Adaptive response in human skeletal muscle subjected to prolonged eccentric training**. *Int J Sports Med* 4 (3), 177-183, doi: 10.1055/s-2008-1026031.
- Fridén, J., Sfakianos, P. N., Hargens, A. R. und Akeson, W. H. (1988). **Residual muscular swelling after repetitive eccentric contractions**. *J Orthop Res* 6 (4), 493-498, doi: 10.1002/jor.1100060404.
- Fridén, J., Sjöström, M. und Ekblom, B. (1981). **A morphological study of delayed muscle soreness**. *Experientia* 37, 506-507, doi: 10.1007/BF01986165.
- Fridén, J., Sjöström, M. und Ekblom, B. (1983b). **Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man**. *Int J Sports Med* 4 (3), 170-176, doi: 10.1055/s-2008-1026030.
- Friedmann-Bette, B., Bauer, T., Kinscherf, R., Vorwald, S., Klute, K., Bischoff, D., Müller, H., Weber, M. A., Metz, J., Kauczor, H. U., Bärtsch, P. und Billeter, R. (2010). **Effects of strength training with eccentric overload on muscle adaptation in male athletes**. *Eur J Appl Physiol* 108 (4), 821-836, doi: 10.1007/s00421-009-1292-2.



- Friedmann-Bette, B., Schwartz, F. R., Eckhardt, H., Billeter, R., Bonaterra, G. und Kinscherf, R. (2012). **Similar changes of gene expression in human skeletal muscle after resistance exercise and multiple fine needle biopsies**. *J Appl Physiol* (1985) *112* (2), 289-295, doi: 10.1152/jappphysiol.00959.2011.
- Friedmann, B. (2007). **Neuere Entwicklungen im Krafttraining. Muskuläre Anpassungsreaktionen bei verschiedenen Krafttrainingsmethoden**. *Dtsch Z Sportmed* *58* (1), 12-18.
- Friedmann, B., Kinscherf, R., Vorwald, S., Müller, H., Kucera, K., Borisch, S., Richter, G., Bärtsch, P. und Billeter, R. (2004). **Muscular adaptations to computer-guided strength training with eccentric overload**. *Acta Physiol Scand* *182*, 77-88, doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01337.x.
- Fry, C. S., Porter, C., Sidossis, L. S., Nieten, C., Reidy, P. T., Hundeshagen, G., Mlcak, R., Rasmussen, B. B., Lee, J. O., Suman, O. E., Herndon, D. N. und Finnerty, C. C. (2016). **Satellite cell activation and apoptosis in skeletal muscle from severely burned children**. *J Physiol* *594* (18), 5223-5236, doi: 10.1113/JP272520.
- Füchtbauer, E. M. und Westphal, H. (1992). **MyoD and myogenin are coexpressed in regenerating skeletal muscle of the mouse**. *Dev Dyn* *193* (1), 34-39, doi: 10.1002/aja.1001930106.
- Fukada, S. I. (2018). **The roles of muscle stem cells in muscle injury, atrophy and hypertrophy**. *J Biochem* *163* (5), 353-358, doi: 10.1093/jb/mvy019.
- Gal-Levi, R., Leshem, Y., Aoki, S., Nakamura, T. und Halevy, O. (1998). **Hepatocyte growth factor plays a dual role in regulating skeletal muscle satellite cell proliferation and differentiation**. *Biochim Biophys Acta* *1402* (1), 39-51, doi: 10.1016/s0167-4889(97)00124-9.
- Ganassi, M., Badodi, S., Wanders, K., Zammit, P. S. und Hughes, S. M. (2020). **Myogenin is an essential regulator of adult myofibre growth and muscle stem cell homeostasis**. *Elife* *9*, e60445, doi: 10.7554/eLife.60445.
- Garbisu-Hualde, A. und Santos-Concejero, J. (2021). **Post-activation potentiation in strength training: A systematic review of the scientific literature**. *J Hum Kinet* *78*, 141-150, doi: 10.2478/hukin-2021-0034.
- Gasser, B., Püntener, O., Hoppeler, H. und Flück, M. (2018). **Is eccentric muscle work adequately perceived? An analysis with BORG-Scale**. *Dtsch Z Sportmed* (11), 344-350, doi: 10.5960/dzsm.2018.350.

- Gibala, M. J., MacDougall, J. D., Tarnopolsky, M. A., Stauber, W. T. und Elorriaga, A. (1995). **Changes in human skeletal muscle ultrastructure and force production after acute resistance exercise.** *J Appl Physiol* (1985) *78* (2), 702-708, doi: 10.1152/jappl.1995.78.2.702.
- Gibson, M. C. und Schultz, E. (1982). **The distribution of satellite cells and their relationship to specific fiber types in soleus and extensor digitorum longus muscles.** *Anat Rec* *202*, 329-337, doi: 10.1002/ar.1092020305.
- Gibson, M. C. und Schultz, E. (1983). **Age-related differences in absolute numbers of skeletal muscle satellite cells.** *Muscle Nerve* *6* (8), 574-580, doi: 10.1002/mus.880060807.
- Grefte, S., Kuijpers-Jagtman, A. M., Torensma, R. und von den Hoff, J. W. (2007). **Skeletal muscle development and regeneration.** *Stem Cells Dev* *16* (5), 857-868, doi: 10.1089/scd.2007.0058.
- Gregory, C. M. und Bickel, C. S. (2005). **Recruitment patterns in human skeletal muscle during electrical stimulation.** *Phys Ther* *85* (4), 358-364.
- Grounds, M. D. (2014). **The need to more precisely define aspects of skeletal muscle regeneration.** *Int J Biochem Cell Biol* *56*, 56-65, doi: 10.1016/j.biocel.2014.09.010.
- Grounds, M. D., Garrett, K. L., Lai, M. C., Wright, W. E. und Beilharz, M. W. (1992). **Identification of skeletal muscle precursor cells in vivo by use of MyoD1 and myogenin probes.** *Cell Tissue Res* *267* (1), 99-104, doi: 10.1007/bf00318695.
- Guermazi, A., Roemer, F. W., Robinson, P., Tol, J. L., Regatte, R. R. und Crema, M. D. (2017). **Imaging of muscle injuries in sports medicine: Sports imaging series.** *Radiology* *282* (3), 646-664, doi: 10.1148/radiol.2017160267.
- Güllich, A. und Schmidtbleicher, D. (1999). **Structure of motor strength and the training methods.** *Dtsch Z Sportmed* *50* (7), 223-234.
- Hall-Craggs, E. C. und Lawrence, C. A. (1970). **Longitudinal fibre division in skeletal muscle: A light- and electronmicroscopic study.** *Z Zellforsch Mikrosk Anat* *109* (4), 481-494, doi: 10.1007/bf00343963.
- Hall, J. (2016). **Guyton and Hall Textbook of medical physiology**, 13. Aufl., Elsevier, Philadelphia.

- Harris, E. K., Wong, E. T. und Shaw, S. T. (1991). **Statistical criteria for separate reference intervals: Race and gender groups in creatine kinase.** Clin Chem 37 (9), 1580-1582.
- Hawke, T. J. (2005). **Muscle stem cells and exercise training.** Exerc Sport Sci Rev 33 (2), 63-68, doi: 10.1097/00003677-200504000-00002.
- Hawke, T. J. und Garry, D. J. (2001). **Myogenic satellite cells: Physiology to molecular biology.** J Appl Physiol 91, 534-551, doi: 10.1152/jappl.2001.91.2.534.
- Henneman, E. (1957). **Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge.** Science 126 (3287), 1345-1347, doi: 10.1126/science.126.3287.1345.
- Hennig, R. und Lømo, T. (1985). **Firing patterns of motor units in normal rats.** Nature 314 (6007), 164-166, doi: 10.1038/314164a0.
- Herzog, W. (2014). **The role of titin in eccentric muscle contraction.** J Exp Biol 217 (16), 2825-2833, doi: 10.1242/jeb.099127.
- Herzog, W., Powers, K., Johnston, K. und Duvall, M. (2015). **A new paradigm for muscle contraction.** Front Physiol 6, 174, doi: 10.3389/fphys.2015.00174.
- Higbie, E. J., Cureton, K. J., Warren, G. L. und Prior, B. M. (1996). **Effects of concentric and eccentric training on muscle strength, cross-sectional area, and neural activation.** J Appl Physiol (1985) 81 (5), 2173-2181, doi: 10.1152/jappl.1996.81.5.2173.
- Hill, A. (1938). **The heat of shortening and the dynamic constants of muscle.** Proc R Soc Lond B 126, 136-195, doi: 10.1098/rspb.1938.0050.
- Hill, O. T., Scofield, D. E., Usedom, J., Bulathsinhala, L., McKinnon, C., Kwon, P., Haley, T. und Carter, R., 3rd (2017). **Risk factors for rhabdomyolysis in the U.S. Army.** Mil Med 182 (7), e1836-e1841, doi: 10.7205/milmed-d-16-00076.
- Hodgson, M., Docherty, D. und Robbins, D. (2005). **Post-activation potentiation: Underlying physiology and implications for motor performance.** Sports Med 35 (7), 585-595, doi: 10.2165/00007256-200535070-00004.
- Hody, S., Croisier, J. L., Bury, T., Rogister, B. und Leprince, P. (2019). **Eccentric muscle contractions: Risks and benefits.** Front Physiol 10, 536, doi: 10.3389/fphys.2019.00536.

- Hoffman, B. W., Cresswell, A. G., Carroll, T. J. und Lichtwark, G. A. (2016). **Protection from muscle damage in the absence of changes in muscle mechanical behavior.** *Med Sci Sports Exerc* 48 (8), 1495-1505, doi: 10.1249/MSS.0000000000000920.
- Hollander, D. B., Kraemer, R. R., Kilpatrick, M. W., Ramadan, Z. G., Reeves, G. V., Francois, M., Hebert, E. P. und Tryniecki, J. L. (2007). **Maximal eccentric and concentric strength discrepancies between young men and women for dynamic resistance exercise.** *J Strength Cond Res* 21 (1), 34-40, doi: 10.1519/r-18725.1.
- Hoppeler, H. (2016a). **Moderate load eccentric exercise: A distinct novel training modality.** *Front Physiol* 7, 483, doi: 10.3389/fphys.2016.00483.
- Hoppeler, H. (2016b). **Molecular networks in skeletal muscle plasticity.** *J Exp Biol* 219 (2), 205-213, doi: 10.1242/jeb.128207.
- Horstmann, T., Mayer, F., Maschmann, J., Niess, A. M., Roecker, K. und Dickhuth, H. (2001). **Metabolic reaction after concentric and eccentric endurance-exercise of the knee and ankle.** *Med Sci Sports Exerc* 33 (5), 791-795, doi: 10.1097/00005768-200105000-00018.
- Hortobágyi, T., Barrier, J., Beard, D., Braspenincx, J., Koens, P., Devita, P., Dempsey, L. und Lambert, J. (1996a). **Greater initial adaptations to submaximal muscle lengthening than maximal shortening.** *J Appl Physiol* (1985) 81 (4), 1677-1682, doi: 10.1152/jappl.1996.81.4.1677.
- Hortobágyi, T., Dempsey, L., Fraser, D., Zheng, D., Hamilton, G., Lambert, J. und Dohm, L. (2000). **Changes in muscle strength, muscle fibre size and myofibrillar gene expression after immobilization and retraining in humans.** *J Physiol* 524 Pt 1 (Pt 1), 293-304, doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00293.x.
- Hortobágyi, T., Hill, J. P., Houmard, J. A., Fraser, D. D., Lambert, N. J. und Israel, R. G. (1996b). **Adaptive responses to muscle lengthening and shortening in humans.** *J Appl Physiol* (1985) 80 (3), 765-772, doi: 10.1152/jappl.1996.80.3.765.
- Horwath, O., Moberg, M., Larsen, F. J., Philp, A., Apró, W. und Ekblom, B. (2021). **Influence of sex and fiber type on the satellite cell pool in human skeletal muscle.** *Scand J Med Sci Sports* 31 (2), 303-312, doi: 10.1111/sms.13848.
- Hough, T. (1902). **Ergographic studies in muscular fatigue and soreness.** *Am J Physiol* 7, 76-92.

- Howell, J. N., Chleboun, G. und Conatser, R. (1993). **Muscle stiffness, strength loss, swelling and soreness following exercise-induced injury in humans.** *J Physiol* 464, 183-196, doi: 10.1113/jphysiol.1993.sp019629.
- Huerta-Alardin, A. L., Varon, J. und Marik, P. E. (2005). **Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians.** *Crit Care* 9 (2), 158-169, doi: 10.1186/cc2978.
- Hughes, J. D., Massiah, R. G. und Clarke, R. D. (2016). **The potentiating effect of an accentuated eccentric load on countermovement jump performance.** *J Strength Cond Res* 30 (12), 3450-3455, doi: 10.1519/jsc.0000000000001455.
- Huxley, A. F. (1998). **Biological motors: Energy storage in myosin molecules.** *Curr Biol* 8 (14), R485-R488, doi: 10.1016/s0960-9822(98)70313-6.
- Huxley, A. F. und Niedergerke, R. (1954). **Structural changes in muscle during contraction. Interference microscopy of living muscle fibres.** *Nature* 173 (4412), 971-973, doi: 10.1038/173971a0.
- Huxley, H. und Hanson, J. (1954). **Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation.** *Nature* 173 (4412), 973-976, doi: 10.1038/173973a0.
- Hyatt, J. P., Roy, R. R., Baldwin, K. M. und Edgerton, V. R. (2003). **Nerve activity-independent regulation of skeletal muscle atrophy: Role of MyoD and myogenin in satellite cells and myonuclei.** *Am J Physiol Cell Physiol* 285 (5), C1161-1173, doi: 10.1152/ajpcell.00128.2003.
- Hyldahl, R. D., Chen, T. C. und Nosaka, K. (2017). **Mechanisms and mediators of the skeletal muscle repeated bout effect.** *Exerc Sport Sci Rev* 45 (1), 24-33, doi: 10.1249/JES.0000000000000095.
- Hyldahl, R. D. und Hubal, M. J. (2014). **Lengthening our perspective: Morphological, cellular and molecular responses to eccentric exercise.** *Muscle & Nerve* 49, 155-170, doi: 10.1002/mus.24077.
- Hyldahl, R. D., Olson, T., Welling, T., Groscost, L. und Parcell, A. C. (2014). **Satellite cell activity is differentially affected by contraction mode in human muscle following a work-matched bout of exercise.** *Front Physiol* 5, 485, doi: 10.3389/fphys.2014.00485.
- Imaoka, Y., Kawai, M., Mori, F. und Miyata, H. (2015). **Effect of eccentric contraction on satellite cell activation in human vastus lateralis muscle.** *J Physiol Sci* 65 (5), 461-469, doi: 10.1007/s12576-015-0385-4.

- Ingalls, C. P., Warren, G. L., Williams, J. H., Ward, C. W. und Armstrong, R. B. (1998). **E-C coupling failure in mouse EDL muscle after in vivo eccentric contractions.** *J Appl Physiol* (1985) *85* (1), 58-67, doi: 10.1152/jappl.1998.85.1.58.
- Isaacs, A. W., Macaluso, F., Smith, C. und Myburgh, K. H. (2019). **C-reactive protein is elevated only in high creatine kinase responders to muscle damaging exercise.** *Front Physiol* *10*, 86, doi: 10.3389/fphys.2019.00086.
- Ishido, M., Kami, K. und Masuhara, M. (2004). **Localization of MyoD, myogenin and cell cycle regulatory factors in hypertrophying rat skeletal muscles.** *Acta Physiol Scand* *180* (3), 281-289, doi: 10.1046/j.0001-6772.2003.01238.x.
- Isner-Horobeti, M. E., Dufour, S. P., Vautravers, P., Geny, B., Coudeyre, E. und Richard, R. (2013). **Eccentric exercise training: Modalities, applications and perspectives.** *Sports Med* *43* (6), 483-512, doi: 10.1007/s40279-013-0052-y.
- Jones, D. A., Newham, D. J. und Torgan, C. (1989). **Mechanical influences on long-lasting human muscle fatigue and delayed-onset pain.** *J Physiol* *412*, 415-427, doi: 10.1113/jphysiol.1989.sp017624.
- Kadi, F., Charifi, N., Denis, C., Lexell, J., Andersen, J. L., Schjerling, P., Olsen, S. und Kjaer, M. (2005). **The behaviour of satellite cells in response to exercise: What have we learned from human studies?** *Pflugers Arch - Eur J Physiol* *451* (2), 319-327, doi: 10.1007/s00424-005-1406-6.
- Kadi, F., Eriksson, A., Holmner, S. und Thornell, L. E. (1999). **Effects of anabolic steroids on the muscle cells of strength-trained athletes.** *Med Sci Sports Exerc* *31* (11), 1528-1534, doi: 10.1097/00005768-199911000-00006.
- Kanzaki, K., Kuratani, M., Mishima, T., Matsunaga, S., Yanaka, N., Usui, S. und Wada, M. (2010). **The effects of eccentric contraction on myofibrillar proteins in rat skeletal muscle.** *Eur J Appl Physiol* *110* (5), 943-952, doi: 10.1007/s00421-010-1579-3.
- Katz, B. (1961). **The termination of the afferent nerve fibre in the muscle spindle of the frog.** *Phil Trans R Soc Lond B* *243*, 221-240, doi: 10.1098/rstb.1961.0001.
- Kawakami, Y., Abe, T. und Fukunaga, T. (1993). **Muscle-fiber pennation angles are greater in hypertrophied than in normal muscles.** *J Appl Physiol* (1985) *74* (6), 2740-2744, doi: 10.1152/jappl.1993.74.6.2740.

- Kelley, G. (1996). **Mechanical overload and skeletal muscle fiber hyperplasia: A meta-analysis.** *J Appl Physiol* (1985) *81* (4), 1584-1588, doi: 10.1152/jappl.1996.81.4.1584.
- Kellis, E. und Baltzopoulos, V. (1998). **Muscle activation differences between eccentric and concentric isokinetic exercise.** *Med Sci Sports Exerc* *30* (11), 1616-1623, doi: 10.1097/00005768-199811000-00010.
- Kieser, M., Bauer, P. und Lehmacher, W. (1999). **Inference on multiple endpoints in clinical trials with adaptive interim analyses.** *Biometrical J* *41* (3), 261-277, doi: 10.1002/(SICI)1521-4036(199906)41:3.
- Kjaer, M. (2004). **Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading.** *Physiol Rev* *84* (2), 649-698, doi: 10.1152/physrev.00031.2003.
- Knochel, J. P. (1993). **Mechanisms of rhabdomyolysis.** *Curr Opin Rheumatol* *5* (6), 725-731, doi: 10.1097/00002281-199305060-00006.
- Knöll, R., Buyandelger, B. und Lab, M. (2011). **The sarcomeric Z-disc and Z-discopathies.** *J Biomed Biotechnol* *2011*, 569628, doi: 10.1155/2011/569628.
- Komi, P. V. (1986). **Training of muscle strength and power: interaction of neuromotoric, hypertrophic, and mechanical factors.** *Int J Sports Med* *7* Suppl 1, 10-15, doi: 10.1055/s-2008-1025796.
- Koo, T. K. und Li, M. Y. (2016). **A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research.** *J Chiropr Med* *15* (2), 155-163, doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
- Kraemer, R. R., Hollander, D. B., Reeves, G. V., Francois, M., Ramadan, Z. G., Meeker, B., Tryniecki, J. L., Hebert, E. P. und Castracane, V. D. (2006). **Similar hormonal responses to concentric and eccentric muscle actions using relative loading.** *Eur J Appl Physiol* *96* (5), 551-557, doi: 10.1007/s00421-005-0094-4.
- Kraemer, W. J. und Ratamess, N. A. (2004). **Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription.** *Med Sci Sports Exerc* *36* (4), 674-688, doi: 10.1249/01.mss.0000121945.36635.61.
- Kuang, S., Kuroda, K., Le Grand, F. und Rudnicki, M. A. (2007). **Asymmetric self-renewal and commitment of satellite stem cells in muscle.** *Cell* *129* (5), 999-1010, doi: 10.1016/j.cell.2007.03.044.

- Kubiak, R. J., Whitman, K. M. und Johnston, R. M. (1987). **Changes in quadriceps femoris muscle strength using isometric exercise versus electrical stimulation.** *J Orthop Sports Phys Ther* 8 (11), 537-541, doi: 10.2519/jospt.1987.8.11.537.
- Kurek, J. B., Bower, J. J., Romanella, M., Koentgen, F., Murphy, M. und Austin, L. (1997). **The role of leukemia inhibitory factor in skeletal muscle regeneration.** *Muscle Nerve* 20 (7), 815-822, doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199707)20:7<815::aid-mus5>3.0.co;2-a.
- Lackner, K. und Peetz, D. (2019). **Kreatinkinase.** In: Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, Hrsg. Gressner, A. M. und Arndt, T., Springer, Berlin, Heidelberg, S. 1402-1404.
- Lauritzen, F., Paulsen, G., Raastad, T., Bergersen, L. H. und Owe, S. G. (2009). **Gross ultrastructural changes and necrotic fiber segments in elbow flexor muscles after maximal voluntary eccentric action in humans.** *J Appl Physiol* (1985) 107 (6), 1923-1934, doi: 10.1152/jappphysiol.00148.2009.
- Lavender, A. P. und Nosaka, K. (2006). **Changes in fluctuation of isometric force following eccentric and concentric exercise of the elbow flexors.** *Eur J Appl Physiol* 96 (3), 235-240, doi: 10.1007/s00421-005-0069-5.
- Levinger, I., Goodman, C., Hare, D. L., Jerums, G., Toia, D. und Selig, S. (2009). **The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals.** *J Sci Med Sport* 12 (2), 310-316, doi: 10.1016/j.jsams.2007.10.007.
- Lieber, R. L. und Fridén, J. (1988). **Selective damage of fast glycolytic muscle fibres with eccentric contraction of the rabbit tibialis anterior.** *Acta Physiol Scand* 133 (4), 587-588, doi: 10.1111/j.1748-1716.1988.tb08446.x.
- Lieber, R. L. und Fridén, J. (1993). **Muscle damage is not a function of muscle force but active muscle strain.** *J Appl Physiol* (1985) 74 (2), 520-526, doi: 10.1152/jappl.1993.74.2.520.
- Lieber, R. L. und Fridén, J. (1999). **Mechanisms of muscle injury after eccentric contraction.** *J Sci Med Sport* 2 (3), 253-265, doi: 10.1016/s1440-2440(99)80177-7.
- Lieber, R. L. und Fridén, J. (2002). **Mechanisms of muscle injury gleaned from animal models.** *Am J Phys Med Rehab* 81 (5), 70-79, doi: 10.1097/01.PHM.0000029771.92757.2F.



- Lieber, R. L., Thornell, L. E. und Fridén, J. (1996). **Muscle cytoskeletal disruption occurs within the first 15 min of cyclic eccentric contraction.** *J Appl Physiol* 80, 278-284, doi: 10.1152/jappl.1996.80.1.278.
- Linari, M., Bottinelli, R., Pellegrino, M. A., Reconditi, M., Reggiani, C. und Lombardi, V. (2004). **The mechanism of the force response to stretch in human skinned muscle fibres with different myosin isoforms.** *J Physiol* 554 (2), 335-352, doi: 10.1113/jphysiol.2003.051748.
- Lindstedt, S. L., LaStayo, P. C. und Reich, T. E. (2001). **When active muscles lengthen: Properties and consequences of eccentric contractions.** *News Physiol Sci* 16, 256-261, doi: 10.1152/physiologyonline.2001.16.6.256.
- Lindstedt, S. L., Reich, T. E., Keim, P. und LaStayo, P. C. (2002). **Do muscles function as adaptable locomotor springs?** *J Exp Biol* 205, 2211-2216.
- Lindström, M., Pedrosa-Domellof, F. und Thornell, L. E. (2010). **Satellite cell heterogeneity with respect to expression of MyoD, myogenin, Dlk1 and c-Met in human skeletal muscle: Application to a cohort of power lifters and sedentary men.** *Histochem Cell Biol* 134 (4), 371-385, doi: 10.1007/s00418-010-0743-5.
- Lindström, M. und Thornell, L. E. (2009). **New multiple labelling method for improved satellite cell identification in human muscle: Application to a cohort of power-lifters and sedentary men.** *Histochem Cell Biol* 132 (2), 141-157, doi: 10.1007/s00418-009-0606-0.
- Liu, J., Zhang, Z., Yang, Z., Li, F., Yan, P. und Liu, Y. (1996). **Effects of freezing and hypoxia on serum creatine kinase activity in rats.** *Space Med Med Eng (Beijing)* 9 (4), 291-294.
- Liu, Y., Schlumberger, A., Wirth, K., Schmidtbleicher, D. und Steinacker, J. M. (2003). **Different effects on human skeletal myosin heavy chain isoform expression: Strength vs. combination training.** *J Appl Physiol* (1985) 94 (6), 2282-2288, doi: 10.1152/japplphysiol.00830.2002.
- Lovering, R. M. und De Deyne, P. G. (2004). **Contractile function, sarcolemma integrity, and the loss of dystrophin after skeletal muscle eccentric contraction-induced injury.** *Am J Physiol Cell Physiol* 286 (2), C230-C238, doi: 10.1152/ajpcell.00199.2003.
- Luk, H., Levitt, D., Boyett, J., Rojas, S., Flader, S., Mcfarlin, B. und Vingren, J. (2019). **Resistance exercise-induced hormonal response promotes satellite cell proliferation in untrained men but not in women.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 317, E421–E432, doi: 10.1152/ajpendo.00473.2018.

- Lüllmann-Rauch, R. (2012). **Taschenlehrbuch Histologie**, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart.
- Macaluso, F., Isaacs, A. W. und Myburgh, K. H. (2012). **Preferential type II muscle fiber damage from plyometric exercise**. *J Athl Train* 47 (4), 414-420, doi: 10.4085/1062-6050-47.4.13.
- MacDougall, J. D., Gibala, M. J., Tarnopolsky, M. A., MacDonald, J. R., Interisano, S. A. und Yarasheski, K. E. (1995). **The time course for elevated muscle protein synthesis following heavy resistance exercise**. *Can J Appl Physiol* 20 (4), 480-486, doi: 10.1139/h95-038.
- MacIntyre, D. L., Reid, W. D., Lyster, D. M. und McKenzie, D. C. (2000). **Different effects of strenuous eccentric exercise on the accumulation of neutrophils in muscle in women and men**. *Eur J Appl Physiol* 81 (1-2), 47-53, doi: 10.1007/pl00013796.
- Mackey, A. L., Kjaer, M., Charifi, N., Henriksson, J., Bojsen-Moller, J., Holm, L. und Kadi, F. (2009). **Assessment of satellite cell number and activity status in human skeletal muscle biopsies**. *Muscle Nerve* 40 (3), 455-465, doi: 10.1002/mus.21369.
- Mackey, A. L., Magnan, M., Chazaud, B. und Kjaer, M. (2017). **Human skeletal muscle fibroblasts stimulate in vitro myogenesis and in vivo muscle regeneration**. *J Physiol* 595 (15), 5115-5127, doi: 10.1113/JP273997.
- Mackey, A. L., Rasmussen, L. K., Kadi, F., Schjerling, P., Helmark, I. C., Ponsot, E., Aagaard, P., Durigan, J. L. und Kjaer, M. (2016). **Activation of satellite cells and the regeneration of human skeletal muscle are expedited by ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory medication**. *FASEB J* 30 (6), 2266-2281, doi: 10.1096/fj.201500198R.
- Mair, J., Koller, A., Artner-Dworzak, E., Haid, C., Wicke, K., Judmaier, W. und Puschendorf, B. (1992). **Effects of exercise on plasma myosin heavy chain fragments and MRI of skeletal muscle**. *J Appl Physiol* (1985) 72 (2), 656-663, doi: 10.1152/jappl.1992.72.2.656.
- Malliaras, P., Kamal, B., Nowell, A., Farley, T., Dhamu, H., Simpson, V., Morrissey, D., Langberg, H., Maffulli, N. und Reeves, N. D. (2013). **Patellar tendon adaptation in relation to load-intensity and contraction type**. *J Biomech* 46 (11), 1893-1899, doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.04.022.
- Malm, C., Nyberg, P., Engström, M., Sjödin, B., Lenkei, R., Ekblom, B. und Lundberg, I. (2000). **Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies**. *J Physiol* 529 (1), 243-262, doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00243.x.

- Marcinczyk, M., Elmashhady, H., Talovic, M., Dunn, A., Bugis, F. und Garg, K. (2017). **Laminin-111 enriched fibrin hydrogels for skeletal muscle regeneration**. *Biomaterials* 141, 233-242, doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.07.003.
- Margaritis, I., Tessier, F., Verdera, F., Bermon, S. und Marconnet, P. (1999). **Muscle enzyme release does not predict muscle function impairment after triathlon**. *J Sports Med Phys Fitness* 39 (2), 133-139.
- Martinez Amat, A., Marchal Corrales, J. A., Rodriguez Serrano, F., Boulaiz, H., Prados Salazar, J. C., Hita Contreras, F., Caba Perez, O., Carrillo Delgado, E., Martin, I. und Aranega Jimenez, A. (2007). **Role of alpha-actin in muscle damage of injured athletes in comparison with traditional markers**. *Br J Sports Med* 41 (7), 442-446, doi: 10.1136/bjsm.2006.032730.
- Mauro, A. (1961). **Satellite cell of skeletal muscle fibers**. *J Biophys Biochem Cytol* 9, 493-495, doi: 10.1083/jcb.9.2.493.
- McCully, K. K. und Faulkner, J. A. (1986). **Characteristics of lengthening contractions associated with injury to skeletal muscle fibers**. *J Appl Physiol* (1985) 61 (1), 293-299, doi: 10.1152/jappl.1986.61.1.293.
- McHugh, M. P. (2003). **Recent advances in the understanding of the repeated bout effect: The protective effect against muscle damage from a single bout of eccentric exercise**. *Scand J Med Sci Sports* 13 (2), 88-97, doi: 10.1034/j.1600-0838.2003.02477.x.
- McKay, B. R., De Lisio, M., Johnston, A. P., O'Reilly, C. E., Phillips, S. M., Tarnopolsky, M. A. und Parise, G. (2009). **Association of interleukin-6 signalling with the muscle stem cell response following muscle-lengthening contractions in humans**. *PLoS One* 4 (6), e6027, doi: 10.1371/journal.pone.0006027.
- McKay, B. R., Nederveen, J. P., Fortino, S. A., Snijders, T., Joanisse, S., Kumbhare, D. A. und Parise, G. (2020). **Brain-derived neurotrophic factor is associated with human muscle satellite cell differentiation in response to muscle-damaging exercise**. *Appl Physiol Nutr Metab* 45 (6), 581-590, doi: 10.1139/apnm-2019-0501.
- McKay, B. R., O'Reilly, C. E., Phillips, S. M., Tarnopolsky, M. A. und Parise, G. (2008). **Co-expression of IGF-1 family members with myogenic regulatory factors following acute damaging muscle-lengthening contractions in humans**. *J Physiol* 586 (22), 5549-5560, doi: 10.1113/jphysiol.2008.160176.

- McKay, B. R., Toth, K. G., Tarnopolsky, M. A. und Parise, G. (2010). **Satellite cell number and cell cycle kinetics in response to acute myotrauma in humans: Immunohistochemistry versus flow cytometry.** *J Physiol* 588 (17), 3307-3320, doi: 10.1113/jphysiol.2010.190876.
- McKune, A., Semple, S. und Peters-Futre, E. (2012). **Acute exercise-induced muscle injury.** *Biol Sport* 29, 3-10, doi: 10.5604/20831862.978976.
- McNeil, P. L. und Khakee, R. (1992). **Disruptions of muscle fiber plasma membranes.** *Am J Pathol* 140 (5).
- Megenev, L. A., Kablar, B., Garrett, K. L., Anderson, J. E. und Rudnicki, M. A. (1996). **MyoD is required for myogenic stem cell function in adult skeletal muscle.** *Genes Dev* 10 (10), 1173-1183, doi: 10.1101/gad.10.10.1173.
- Melzack, R. (1982). **Recent concepts of pain.** *J Med* 13 (3), 147-160.
- Mikkelsen, U. R., Langberg, H., Helmark, I. C., Skovgaard, D., Andersen, L. L., Kjaer, M. und Mackey, A. L. (2009). **Local NSAID infusion inhibits satellite cell proliferation in human skeletal muscle after eccentric exercise.** *J Appl Physiol* (1985) 107 (5), 1600-1611, doi: 10.1152/jappphysiol.00707.2009.
- Moore, D. R., Phillips, S. M., Babraj, J. A., Smith, K. und Rennie, M. J. (2005). **Myofibrillar and collagen protein synthesis in human skeletal muscle in young men after maximal shortening and lengthening contractions.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288 (6), E1153-1159, doi: 10.1152/ajpendo.00387.2004.
- Moore, D. R., Tang, J. E., Burd, N. A., Rerечich, T., Tarnopolsky, M. A. und Phillips, S. M. (2009). **Differential stimulation of myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis with protein ingestion at rest and after resistance exercise.** *J Physiol* 587 (4), 897-904, doi: 10.1113/jphysiol.2008.164087.
- Morgan, D. L. (1990). **New insights into the behavior of muscle during active lengthening.** *Biophys J* 57 (2), 209-221, doi: 10.1016/s0006-3495(90)82524-8.
- Morgan, D. L. und Allen, D. G. (1999). **Early events in stretch-induced muscle damage.** *J Appl Physiol* (1985) 87 (6), 2007-2015, doi: 10.1152/jappl.1999.87.6.2007.
- Motohashi, N. und Asakura, A. (2014). **Muscle satellite cell heterogeneity and self-renewal.** *Front Cell Dev Biol* 2, 1, doi: 10.3389/fcell.2014.00001.

- Müller-Wohlfahrt, H. W., Hänsel, L., Mithöfer, K., Ekstrand, J., English, B., McNally, S., Orchard, J., van Dijk, C. N., Kerkhoffs, G. M., Schamasch, P., Blottner, D., Swärd, L., Goedhart, E. und Ueblacker, P. (2013). **Terminology and classification of muscle injuries in sport: The Munich consensus statement.** *Br J Sports Med* 47 (6), 342-350, doi: 10.1136/bjsports-2012-091448.
- Murach, K. A., Dungan, C. M., Peterson, C. A. und McCarthy, J. J. (2019). **Muscle fiber splitting is a physiological response to extreme loading in animals.** *Exerc Sport Sci Rev* 47 (2), 108-115, doi: 10.1249/JES.000000000000181.
- Murach, K. A., Fry, C. S., Dupont-Versteegden, E. E., McCarthy, J. J. und Peterson, C. A. (2021). **Fusion and beyond: Satellite cell contributions to loading-induced skeletal muscle adaptation.** *FASEB J* 35 (10), e21893, doi: 10.1096/fj.202101096R.
- Murayama, M., Nosaka, K., Yoneda, T. und Minamitani, K. (2000). **Changes in hardness of the human elbow flexor muscles after eccentric exercise.** *Eur J Appl Physiol* 82 (5-6), 361-367, doi: 10.1007/s004210000242.
- Nagahisa, H., Ikezaki, K., Yamada, R., Yamada, T. und Miyata, H. (2018). **Preconditioning contractions suppress muscle pain markers after damaging eccentric contractions.** *Pain Res Manag*, 1-8, doi: 10.1155/2018/3080715.
- Nardone, A., Romanò, C. und Schieppati, M. (1989). **Selective recruitment of high-threshold human motor units during voluntary isotonic lengthening of active muscles.** *J Physiol* 409, 451-471, doi: 10.1113/jphysiol.1989.sp017507.
- Nardone, A. und Schieppati, M. (1988). **Shift of activity from slow to fast muscle during voluntary lengthening contractions of the triceps surae muscles in humans.** *J Physiol* 395, 363-381, doi: 10.1113/jphysiol.1988.sp016924.
- Nederveen, J. P., Fortino, S. A., Baker, J. M., Snijders, T., Joanisse, S., McGlory, C., McKay, B. R., Kumbhare, D. A. und Parise, G. (2019). **Consistent expression pattern of myogenic regulatory factors in whole muscle and isolated human muscle satellite cells after eccentric contractions in humans.** *J Appl Physiol* 127, 1419-1426, doi: 10.1152/jappphysiol.01123.2018.
- Nederveen, J. P., Joanisse, S., Snijders, T., Thomas, A. C. Q., Kumbhare, D. und Parise, G. (2018). **The influence of capillarization on satellite cell pool expansion and activation following exercise-induced muscle damage in healthy young men.** *J Physiol* 596 (6), 1063-1078, doi: 10.1113/JP275155.

- Nederveen, J. P., Snijders, T., Joanisse, S., Wavell, C. G., Mitchell, C. J., Johnston, L. M., Baker, S. K., Phillips, S. M. und Parise, G. (2017). **Altered muscle satellite cell activation following 16 wk of resistance training in young men.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 312 (1), R85-R92, doi: 10.1152/ajpregu.00221.2016.
- Newham, D. J. und Jones, D. A. (1986). **Plasma creatine kinase changes after eccentric and concentric contractions.** *Muscle & Nerve* 9, 59-63, doi: 10.1002/mus.880090109.
- Newham, D. J., Jones, D. A. und Clarkson, P. M. (1987). **Repeated high-force eccentric exercise: Effects on muscle pain and damage.** *J Appl Physiol* (1985) 63 (4), 1381-1386, doi: 10.1152/jappl.1987.63.4.1381.
- Newham, D. J., Jones, D. A. und Edwards, R. H. (1983a). **Large delayed plasma creatine kinase changes after stepping exercise.** *Muscle Nerve* 6 (5), 380-385, doi: 10.1002/mus.880060507.
- Newham, D. J., McPhail, G., Mills, K. R. und Edwards, R. H. (1983b). **Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle.** *J Neurol Sci* 61 (1), 109-122, doi: 10.1016/0022-510x(83)90058-8.
- Newton, M. J., Morgan, G. T., Sacco, P., Chapman, D. W. und Nosaka, K. (2008). **Comparison of responses to strenuous eccentric exercise of the elbow flexors between resistance-trained and untrained men.** *J Strength Cond Res* 22 (2), 597-607, doi: 10.1519/JSC.0b013e3181660003.
- Noakes, T. D. (1987). **Effect of exercise on serum enzyme activities in humans.** *Sports Med* 4 (4), 245-267, doi: 10.2165/00007256-198704040-00003.
- Norrbrand, L., Fluckey, J. D., Pozzo, M. und Tesch, P. A. (2008). **Resistance training using eccentric overload induces early adaptations in skeletal muscle size.** *Eur J Appl Physiol* 102 (3), 271-281, doi: 10.1007/s00421-007-0583-8.
- Nosaka, K. und Aoki, M. (2011). **Repeated bout effect: Research update and future perspective.** *Braz J Biomotr* 5 (1), 5-15.
- Nosaka, K. und Clarkson, P. M. (1996a). **Changes in indicators of inflammation after eccentric exercise of the elbow flexors.** *Med Sci Sports Exerc* 28 (8), 953-961, doi: 10.1097/00005768-199608000-00003.
- Nosaka, K. und Clarkson, P. M. (1996b). **Variability in serum creatine kinase response after eccentric exercise of the elbow flexors.** *Int J Sports Med* 17 (2), 120-127, doi: 10.1055/s-2007-972819.

- Nosaka, K., Clarkson, P. M., McGuiggin, M. E. und Byrne, J. M. (1991). **Time course of muscle adaptation after high force eccentric exercise.** Eur J Appl Physiol Occup Physiol 63 (1), 70-76, doi: 10.1007/bf00760804.
- Nosaka, K. und Newton, M. J. (2002). **Difference in the magnitude of muscle damage between maximal and submaximal eccentric loading.** J Strength Cond Res 16 (2), 202-208.
- Nosaka, K., Newton, M. J. und Sacco, P. (2002). **Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage.** Scand J Med Sci Sports 12, 337-346, doi: 10.1034/j.1600-0838.2002.10178.x.
- Nosaka, K. und Sakamoto, K. (2001). **Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors.** Med Sci Sports Exerc 33 (1), 22-29, doi: 10.1097/00005768-200101000-00005.
- O'Reilly, C. E., McKay, B. R., Phillips, S. M., Tarnopolsky, M. A. und Parise, G. (2008). **Hepatocyte growth factor (HGF) and the satellite cell response following muscle lengthening contractions in humans.** Muscle Nerve 38 (5), 1434-1442, doi: 10.1002/mus.21146.
- Ohnhaus, E. E. und Adler, R. (1975). **Methodological problems in the measurement of pain: A comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale.** Pain 1, 379-384, doi: 10.1016/0304-3959(75)90075-5.
- Ojasto, T. und Häkkinen, K. (2009). **Effects of different accentuated eccentric load levels in eccentric-concentric actions on acute neuromuscular, maximal force, and power responses.** J Strength Cond Res 23 (3), 996-1004, doi: 10.1519/JSC.0b013e3181a2b28e.
- Olguin, H. C. und Olwin, B. B. (2004). **Pax-7 up-regulation inhibits myogenesis and cell cycle progression in satellite cells: A potential mechanism for self-renewal.** Dev Biol 275 (2), 375-388, doi: 10.1016/j.ydbio.2004.08.015.
- Olguin, H. C., Yang, Z., Tapscott, S. J. und Olwin, B. B. (2007). **Reciprocal inhibition between Pax7 and muscle regulatory factors modulates myogenic cell fate determination.** J Cell Biol 177 (5), 769-779, doi: 10.1083/jcb.200608122.
- Ordway, G. A. und Garry, D. J. (2004). **Myoglobin: An essential hemoprotein in striated muscle.** J Exp Biol 207 (Pt 20), 3441-3446, doi: 10.1242/jeb.01172.

- Parstorfer, M., Profit, F., Weiberg, N., Wehrstein, M., Barié, A. und Friedmann-Bette, B. (2021). **Increased satellite cell apoptosis in vastus lateralis muscle after anterior cruciate ligament reconstruction.** *J Rehabil Med* 53 (2), jrm00153, doi: 10.2340/16501977-2794.
- Paschalis, V., Koutedakis, Y., Jamurtas, A. Z., Mougios, V. und Baltzopoulos, V. (2005). **Equal volumes of high and low intensity of eccentric exercise in relation to muscle damage and performance.** *J Strength Cond Res* 19 (1), 184-188, doi: 10.1519/r-14763.1.
- Paulsen, G., Mikkelsen, U. R., Raastad, T. und Peake, J. M. (2012). **Leucocytes, cytokines and satellite cells: What role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise?** *Exerc Immunol Rev* 18, 42-97.
- Peake, J. M. und Gandevia, S. C. (2017). **Replace, restore, revive: The keys to recovery after exercise.** *J Appl Physiol* (1985) 122 (3), 531-532, doi: 10.1152/jappphysiol.00086.2017.
- Peake, J. M., Neubauer, O., Della Gatta, P. A. und Nosaka, K. (2017). **Muscle damage and inflammation during recovery from exercise.** *J Appl Physiol* (1985) 122 (3), 559-570, doi: 10.1152/jappphysiol.00971.2016.
- Peake, J. M., Nosaka, K. und Suzuki, K. (2005). **Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans.** *Exerc Immunol Rev* 11, 64-85.
- Perrey, S., Betik, A., Candau, R., Rouillon, J. D. und Hughson, R. L. (2001). **Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise.** *J Appl Physiol* (1985) 91 (5), 2135-2142, doi: 10.1152/jappl.2001.91.5.2135.
- Phillips, S. M., Tipton, K. D., Aarsland, A., Wolf, S. E. und Wolfe, R. R. (1997). **Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans.** *Am J Physiol* 273 (1 Pt 1), E99-107, doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.1.E99.
- Preisner, F., Friedmann-Bette, B., Wehrstein, M., Vollherbst, D. F., Heiland, S., Bendszus, M. und Hilgenfeld, T. (2021). **In vivo visualization of tissue damage induced by percutaneous muscle biopsy via novel high-resolution MR imaging.** *Med Sci Sports Exerc* 53 (7), 1367-1374, doi: 10.1249/mss.0000000000002601.
- Prilutsky, B. (2000). **Eccentric muscle action in sport and exercise.** In: *Biomechanics in sport*, Hrsg. Zatsiorsky, V., 9. Aufl., Blackwell Science Ltd, Oxford, S. 56-86.



- Proske, U. und Morgan, D. L. (2001). **Muscle damage from eccentric exercise: Mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications.** *J Physiol* 537 (2), 333-345, doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.00333.x.
- Ratamess, N. A., Alvar, B. A., Evetoch, T. K., Housh, T. J., Kibler, W. B., Kraemer, W. J. und Triplett, N. T. (2009). **Progression models in resistance training for healthy adults.** *Med Sci Sports Exerc* 41 (3), 687-708, doi: 10.1249/MSS.0b013e3181915670.
- Relaix, F., Bencze, M., Borok, M. J., Der Vartanian, A., Gattazzo, F., Mademtzoglou, D., Perez-Diaz, S., Prola, A., Reyes-Fernandez, P. C., Rotini, A. und Taglietti, V. (2021). **Perspectives on skeletal muscle stem cells.** *Nat Commun* 12 (1), 692, doi: 10.1038/s41467-020-20760-6.
- Relaix, F., Montarras, D., Zaffran, S., Gayraud-Morel, B., Rocancourt, D., Tajbakhsh, S., Mansouri, A., Cumano, A. und Buckingham, M. E. (2006). **Pax3 and Pax7 have distinct and overlapping functions in adult muscle progenitor cells.** *J Cell Biol* 172 (1), 91-102, doi: 10.1083/jcb.200508044.
- Relaix, F. und Zammit, P. S. (2012). **Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: The cell on the edge returns centre stage.** *Development* 139 (16), 2845-2856, doi: 10.1242/dev.069088.
- Rhea, M. R., Alvar, B. A., Burkett, L. N. und Ball, S. D. (2003). **A meta-analysis to determine the dose response for strength development.** *Med Sci Sports Exerc* 35 (3), 456-464, doi: 10.1249/01.Mss.0000053727.63505.D4.
- Rhodes, S. J. und Konieczny, S. F. (1989). **Identification of MRF4: A new member of the muscle regulatory factor gene family.** *Genes Dev* 3 (12b), 2050-2061, doi: 10.1101/gad.3.12b.2050.
- Roh, J. S. und Sohn, D. H. (2018). **Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases.** *Immune Netw* 18 (4), e27, doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
- Roig, M., O'Brien, K., Kirk, G., Murray, R., McKinnon, P., Shadgan, B. und Reid, W. D. (2009). **The effects of eccentric versus concentric resistance training on muscle strength and mass in healthy adults: A systematic review with meta-analysis.** *Br J Sports Med* 43 (8), 556-568, doi: 10.1136/bjism.2008.051417.
- Sajko, S., Kubínová, L., Cvetko, E., Kreft, M., Wernig, A. und Erzen, I. (2004). **Frequency of M-cadherin-stained satellite cells declines in human muscles during aging.** *J Histochem Cytochem* 52 (2), 179-185, doi: 10.1177/002215540405200205.

- Sambasivan, R., Yao, R., Kissenpfennig, A., van Wittenberghe, L., Paldi, A., Gayraud-Morel, B., Guenou, H., Malissen, B., Tajbakhsh, S. und Galy, A. (2011). **Pax7-expressing satellite cells are indispensable for adult skeletal muscle regeneration**. *Development* 138 (17), 3647-3656, doi: 10.1242/dev.067587.
- Sayers, S. P. und Clarkson, P. M. (2002). **Exercise-induced rhabdomyolysis**. *Curr Sports Med Rep* 1 (2), 59-60, doi: 10.1249/00149619-200204000-00001.
- Sayers, S. P. und Clarkson, P. M. (2003). **Short-term immobilization after eccentric exercise. Part II: Creatine kinase and myoglobin**. *Med Sci Sports Exerc* 35 (5), 762-768, doi: 10.1249/01.Mss.0000064933.43824.Ed.
- Scalco, R. S., Snoeck, M., Quinlivan, R., Treves, S., Laforét, P., Jungbluth, H. und Voermans, N. C. (2016). **Exertional rhabdomyolysis: Physiological response or manifestation of an underlying myopathy?** *BMJ Open Sport Exerc Med* 2 (1), e000151, doi: 10.1136/bmjsem-2016-000151.
- Scata, K. A., Bernard, D. W., Fox, J. und Swain, J. L. (1999). **FGF receptor availability regulates skeletal myogenesis**. *Exp Cell Res* 250 (1), 10-21, doi: 10.1006/excr.1999.4506.
- Schiaffino, S. und Reggiani, C. (2011). **Fiber types in mammalian skeletal muscles**. *Physiol Rev* 91 (4), 1447-1531, doi: 10.1152/physrev.00031.2010.
- Schiaffino, S., Rossi, A. C., Smerdu, V., Leinwand, L. A. und Reggiani, C. (2015). **Developmental myosins: Expression patterns and functional significance**. *Skelet Muscle* 5, 22, doi: 10.1186/s13395-015-0046-6.
- Schmalbruch, H. (1976). **The morphology of regeneration of skeletal muscles in the rat**. *Tissue Cell* 8 (4), 673-692, doi: 10.1016/0040-8166(76)90039-2.
- Schmalbruch, H. und Hellhammer, U. (1977). **The number of nuclei in adult rat muscles with special reference to satellite cells**. *Anat Rec* 189 (2), 169-175, doi: 10.1002/ar.1091890204.
- Schmidt, M., Schüler, S. C., Hüttner, S. S., von Eyss, B. und von Maltzahn, J. (2019). **Adult stem cells at work: Regenerating skeletal muscle**. *Cell Mol Life Sci* 76 (13), 2559-2570, doi: 10.1007/s00018-019-03093-6.
- Schoenfeld, B. J. (2010). **The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training**. *J Strength Cond Res* 24 (10), 2857-2872, doi: 10.1519/JSC.0b013e3181e840f3.

- Schultz, E. (1989). **Satellite cell behavior during skeletal muscle growth and regeneration.** *Med Sci Sports Exerc* 21 (5 Suppl), S181-186.
- Schultz, E., Gibson, M. C. und Champion, T. (1978). **Satellite cells are mitotically quiescent in mature mouse muscle: An EM and radioautographic study.** *J Exp Zool* 206 (3), 451-456, doi: 10.1002/jez.1402060314.
- Schultz, E., Jaryszak, D. L. und Valliere, C. R. (1985). **Response of satellite cells to focal skeletal muscle injury.** *Muscle Nerve* 8 (3), 217-222, doi: 10.1002/mus.880080307.
- Seale, P., Sabourin, L. A., Girgis-Gabardo, A., Mansouri, A., Gruss, P. und Rudnicki, M. A. (2000). **Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells.** *Cell* 102, 777-786, doi: 10.1016/S0092-8674(00)00066-0.
- Seger, J. Y., Arvidsson, B. und Thorstensson, A. (1998). **Specific effects of eccentric and concentric training on muscle strength and morphology in humans.** *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 79 (1), 49-57, doi: 10.1007/s004210050472.
- Shamim, B., Hawley, J. A. und Camera, D. M. (2018). **Protein availability and satellite cell dynamics in skeletal muscle.** *Sports Med* 48 (6), 1329-1343, doi: 10.1007/s40279-018-0883-7.
- Shefer, G., van de Mark, D. P., Richardson, J. B. und Yablonka-Reuveni, Z. (2006). **Satellite-cell pool size does matter: Defining the myogenic potency of aging skeletal muscle.** *Dev Biol* 294 (1), 50-66, doi: 10.1016/j.ydbio.2006.02.022.
- Sheppard, J., Hobson, S., Barker, M., Taylor, K., Chapman, D., McGuigan, M. und Newton, R. (2008). **The effect of training with accentuated eccentric load counter-movement jumps on strength and power characteristics of high-performance volleyball players.** *International Journal of Sports Science & Coaching* 3 (3), 355-363, doi: 10.1260/174795408786238498.
- Sheppard, J. M. und Young, K. (2010). **Using additional eccentric loads to increase concentric performance in the bench throw.** *J Strength Cond Res* 24 (10), 2853-2856, doi: 10.1519/JSC.0b013e3181e2731b.
- Smith, C. K., Janney, M. J. und Allen, R. E. (1994). **Temporal expression of myogenic regulatory genes during activation, proliferation, and differentiation of rat skeletal muscle satellite cells.** *J Cell Physiol* 159 (2), 379-385, doi: 10.1002/jcp.1041590222.

- Snijders, T., Nederveen, J. P., Bell, K. E., Lau, S. W., Mazara, N., Kumbhare, D. A., Phillips, S. M. und Parise, G. (2019). **Prolonged exercise training improves the acute type II muscle fibre satellite cell response in healthy older men.** *J Physiol*, 105-119, doi: 10.1113/JP276260.
- Snijders, T., Nederveen, J. P., McKay, B. R., Joannis, S., Verdijk, L. B., van Loon, L. J. und Parise, G. (2015). **Satellite cells in human skeletal muscle plasticity.** *Front Physiol* 6, 283, doi: 10.3389/fphys.2015.00283.
- Snijders, T., Smeets, J. S., van Kranenburg, J., Kies, A. K., van Loon, L. J. und Verdijk, L. B. (2016). **Changes in myonuclear domain size do not precede muscle hypertrophy during prolonged resistance-type exercise training.** *Acta Physiol (Oxf)* 216 (2), 231-239, doi: 10.1111/apha.12609.
- Snijders, T., Verdijk, L. B., Beelen, M., McKay, B. R., Parise, G., Kadi, F. und van Loon, L. J. (2012). **A single bout of exercise activates skeletal muscle satellite cells during subsequent overnight recovery.** *Exp Physiol* 97 (6), 762-773, doi: 10.1113/expphysiol.2011.063313.
- Søgaard, K., Christensen, H., Jensen, B. R., Finsen, L. und Sjøgaard, G. (1996). **Motor control and kinetics during low level concentric and eccentric contractions in man.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101 (5), 453-460.
- Song, T. und Sadayappan, S. (2019). **Featured characteristics and pivotal roles of satellite cells in skeletal muscle regeneration.** *J Muscle Res Cell Motil* 4, doi: 10.1007/s10974-019-09553-7.
- Sorichter, S., Mair, J., Koller, A., Müller, E., Kremser, C., Judmaier, W., Haid, C., Calzolari, C. und Puschendorf, B. (2001). **Creatine kinase, myosin heavy chains and magnetic resonance imaging after eccentric exercise.** *J Sports Sci* 19 (9), 687-691, doi: 10.1080/02640410152475810.
- Sorichter, S., Puschendorf, B. und Mair, J. (1999). **Skeletal muscle injury induced by eccentric muscle action: Muscle proteins as markers of muscle fiber injury.** *Exerc Immunol Rev* 5, 5-21.
- Suchomel, T. J., Nimphius, S., Bellon, C. R. und Stone, M. H. (2018). **The importance of muscular strength: Training considerations.** *Sports Med* 48 (4), 765-785, doi: 10.1007/s40279-018-0862-z.
- Sullivan, L. (1996). **Robustness and power of analysis of covariance applied to data distorted from normality by floor effects: Homogeneous regression slopes.** *Stat Med* 15, 477-496, doi: 10.1002/sim.1433.

- Takekura, H., Fujinami, N., Nishizawa, T., Ogasawara, H. und Kasuga, N. (2001). **Eccentric exercise-induced morphological changes in the membrane systems involved in excitation-contraction coupling in rat skeletal muscle.** *J Physiol* 533 (2), 571-583, doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0571a.x.
- Talbot, J. A. und Morgan, D. L. (1998). **The effects of stretch parameters on eccentric exercise-induced damage to toad skeletal muscle.** *J Muscle Res Cell Motil* 19 (3), 237-245, doi: 10.1023/a:1005325032106.
- Tarnopolsky, M. A., Pearce, E., Smith, K. und Lach, B. (2011). **Suction-modified Bergström muscle biopsy technique: Experience with 13,500 procedures.** *Muscle Nerve* 43 (5), 717-725, doi: 10.1002/mus.21945.
- Tatsumi, R., Sankoda, Y., Anderson, J. E., Sato, Y., Mizunoya, W., Shimizu, N., Suzuki, T., Yamada, M., Rhoads, R. P., Ikeuchi, Y. und Allen, R. E. (2009). **Possible implication of satellite cells in regenerative motoneuritogenesis: HGF upregulates neural chemorepellent Sema3A during myogenic differentiation.** *Am J Physiol Cell Physiol* 297 (2), C238-C252, doi: 10.1152/ajpcell.00161.2009.
- Thiebaud, R. S. (2012). **Exercise-induced muscle damage: Is it detrimental or beneficial?** *J Trainol* 1, 36-44, doi: 10.17338/trainology.1.2\_36.
- Tidball, J. G. (1995). **Inflammatory cell response to acute muscle injury.** *Med Sci Sports Exerc* 27 (7), 1022-1032, doi: 10.1249/00005768-199507000-00011.
- Tidball, J. G. (2005). **Inflammatory processes in muscle injury and repair.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288 (2), R345-R353, doi: 10.1152/ajpregu.00454.2004.
- Tidball, J. G. (2011). **Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration.** *Compr Physiol* 1 (4), 2029-2062, doi: 10.1002/cphy.c100092.
- Toigo, M. und Boutellier, U. (2006). **New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations.** *Eur J Appl Physiol* 97 (6), 643-663, doi: 10.1007/s00421-006-0238-1.
- Töpfer, G. (2019). **Myoglobin im Blut.** In: Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, Hrsg. Gressner, A. M. und Arndt, T., Springer, Berlin, Heidelberg, S. 1226 & S. 1707-1709.
- Verdijk, L. B., Snijders, T., Drost, M., Delhaas, T., Kadi, F. und van Loon, L. J. (2014). **Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age.** *Age (Dordr)* 36 (2), 545-547, doi: 10.1007/s11357-013-9583-2.

- Vijayan, K., Thompson, J. L., Norenberg, K. M., Fitts, R. H. und Riley, D. A. (2001). **Fiber-type susceptibility to eccentric contraction-induced damage of hindlimb-unloaded rat AL muscles.** *J Appl Physiol* (1985) *90* (3), 770-776, doi: 10.1152/jappl.2001.90.3.770.
- Vikne, H., Refsnes, P. E., Ekmark, M., Medbø, J. I., Gundersen, V. und Gundersen, K. (2006). **Muscular performance after concentric and eccentric exercise in trained men.** *Med Sci Sports Exerc* *38* (10), 1770-1781, doi: 10.1249/01.mss.0000229568.17284.ab.
- Vogt, M. und Hoppeler, H. (2014). **Eccentric exercise: Mechanisms and effects when used as training regime or training adjunct.** *J Appl Physiol* (1985) *116* (11), 1446-1454, doi: 10.1152/jappphysiol.00146.2013.
- Wackerhage, H. (2003). **Recovering from eccentric exercise: Get weak to become strong.** *J Physiol* *553* (Pt 3), 681, doi: 10.1113/jphysiol.2003.055798.
- Wagle, J. P., Taber, C. B., Cunanan, A. J., Bingham, G. E., Carroll, K. M., DeWeese, B. H., Sato, K. und Stone, M. H. (2017). **Accentuated eccentric loading for training and performance: A review.** *Sports Med* *47* (12), 2473-2495, doi: 10.1007/s40279-017-0755-6.
- Walker, S., Blazeovich, A. J., Haff, G. G., Tufano, J. J., Newton, R. U. und Häkkinen, K. (2016). **Greater strength gains after training with accentuated eccentric than traditional isoinertial loads in already strength-trained men.** *Front Physiol* *7*, 149, doi: 10.3389/fphys.2016.00149.
- Wang, C., Yue, F. und Kuang, S. (2017). **Muscle histology characterization using H&E staining and muscle fiber type classification using immunofluorescence staining.** *Bio Protoc* *7* (10), 1-15, doi: 10.21769/BioProtoc.2279.
- Warren, G. L., Hayes, D. A., Lowe, D. A. und Armstrong, R. B. (1993). **Mechanical factors in the initiation of eccentric contraction-induced injury in rat soleus muscle.** *J Physiol* *464*, 457-475, doi: 10.1113/jphysiol.1993.sp019645.
- Warren, G. L., Lowe, D. A. und Armstrong, R. B. (1999). **Measurement tools used in the study of eccentric contraction-induced injury.** *Sports Med* *27* (1), 43-59, doi: 10.2165/00007256-199927010-00004.
- Warren, J. D., Blumbergs, P. C. und Thompson, P. D. (2002). **Rhabdomyolysis: a review.** *Muscle Nerve* *25* (3), 332-347, doi: 10.1002/mus.10053.

- Wehrstein, M., Schöffel, A., Weiberg, N., Gwechenberger, T., Betz, T., Rittweg, M., Parstorfer, M., Pilz, M. und Friedmann-Bette, B. (2021). **Eccentric overload during resistance exercise: A stimulus for enhanced satellite cell activation.** *Med Sci Sports Exerc* 54 (3), 388-398, doi: 10.1249/mss.0000000000002818.
- Weintraub, H., Tapscott, S. J., Davis, R. L., Thayer, M. J., Adam, M. A., Lassar, A. B. und Miller, A. D. (1989). **Activation of muscle-specific genes in pigment, nerve, fat, liver, and fibroblast cell lines by forced expression of MyoD.** *Proc Natl Acad Sci USA* 86 (14), 5434-5438, doi: 10.1073/pnas.86.14.5434.
- Westing, S. H., Seger, J. Y., Karlson, E. und Ekblom, B. (1988). **Eccentric and concentric torque-velocity characteristics of the quadriceps femoris in man.** *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 58 (1-2), 100-104, doi: 10.1007/bf00636611.
- Wilhite, M. R., Cohen, E. R. und Wilhite, S. C. (1992). **Reliability of concentric and eccentric measurements of quadriceps performance using the KIN-COM dynamometer: The effect of testing order for three different speeds.** *J Orthop Sports Phys Ther* 15 (4), 175-182, doi: 10.2519/jospt.1992.15.4.175.
- Wisdom, K. M., Delp, S. L. und Kuhl, E. (2015). **Use it or lose it: Multiscale skeletal muscle adaptation to mechanical stimuli.** *Biomech Model Mechanobiol* 14 (2), 195-215, doi: 10.1007/s10237-014-0607-3.
- Wokke, J. H., van den Oord, C. J., Leppink, G. J. und Jennekens, F. G. (1989). **Perisynaptic satellite cells in human external intercostal muscle: A quantitative and qualitative study.** *Anat Rec* 223 (2), 174-180, doi: 10.1002/ar.1092230209.
- Wright, W. E., Sassoon, D. A. und Lin, V. K. (1989). **Myogenin, a factor regulating myogenesis, has a domain homologous to MyoD.** *Cell* 56 (4), 607-617, doi: 10.1016/0092-8674(89)90583-7.
- Yablonka-Reuveni, Z. und Rivera, A. J. (1994). **Temporal expression of regulatory and structural muscle proteins during myogenesis of satellite cells on isolated adult rat fibers.** *Dev Biol* 164 (2), 588-603, doi: 10.1006/dbio.1994.1226.
- Yang, Y., Jiang, G., Zhang, P. und Fan, J. (2015). **Programmed cell death and its role in inflammation.** *Mil Med Res* 2, 12, doi: 10.1186/s40779-015-0039-0.
- Yin, H., Price, F. und Rudnicki, M. A. (2013). **Satellite cells and the muscle stem cell niche.** *Physiol Rev* 93 (1), 23-67, doi: 10.1152/physrev.00043.2011.

- Yu, J. G., Malm, C. und Thornell, L. E. (2002). **Eccentric contractions leading to DOMS do not cause loss of desmin nor fibre necrosis in human muscle.** *Histochem Cell Biol* 118 (1), 29-34, doi: 10.1007/s00418-002-0423-1.
- Zammit, P. S., Golding, J. P., Nagata, Y., Hudon, V., Partridge, T. A. und Beauchamp, J. R. (2004). **Muscle satellite cells adopt divergent fates: A mechanism for self-renewal?** *J Cell Biol* 166 (3), 347-357, doi: 10.1083/jcb.200312007.
- Zammit, P. S., Heslop, L., Hudon, V., Rosenblatt, J. D., Tajbakhsh, S., Buckingham, M. E., Beauchamp, J. R. und Partridge, T. A. (2002). **Kinetics of myoblast proliferation show that resident satellite cells are competent to fully regenerate skeletal muscle fibers.** *Exp Cell Res* 281 (1), 39-49, doi: 10.1006/excr.2002.5653.
- Zammit, P. S., Partridge, T. A. und Yablonka-Reuveni, Z. (2006a). **The skeletal muscle satellite cell: The stem cell that came in from the cold.** *J Histochem Cytochem* 54 (11), 1177-1191, doi: 10.1369/jhc.6R6995.2006].
- Zammit, P. S., Relaix, F., Nagata, Y., Ruiz, A. P., Collins, C. A., Partridge, T. A. und Beauchamp, J. R. (2006b). **Pax7 and myogenic progression in skeletal muscle satellite cells.** *J Cell Sci* 119 (9), 1824-1832, doi: 10.1242/jcs.02908.
- Zhang, L., Noguchi, Y. T., Nakayama, H., Kaji, T., Tsujikawa, K., Ikemoto-Uezumi, M., Uezumi, A., Okada, Y., Doi, T., Watanabe, S., Braun, T., Fujio, Y. und Fukada, S. I. (2019). **The CalcR-PKA-Yap1 axis is critical for maintaining quiescence in muscle stem cells.** *Cell Rep* 29 (8), 2154-2163.e2155, doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.057.
- Zhao, P. und Hoffman, E. P. (2004). **Embryonic myogenesis pathways in muscle regeneration.** *Dev Dyn* 229 (2), 380-392, doi: 10.1002/dvdy.10457.



## Eigene Veröffentlichungen

**Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgenden Aufsätzen vorab publiziert:**

1. Wehrstein, M., Schöffel, A., Weiberg, N., Gwechenberger, T., Betz, T., Rittweg, M., Parstorfer, M., Pilz, M. und Friedmann-Bette, B. (2021). **Eccentric overload during resistance exercise: A stimulus for enhanced satellite cell activation.** *Med Sci Sports Exerc*, Epub ahead of print. doi: 10.1249/mss.0000000000002818.
2. Preisner, F., Friedmann-Bette, B., Wehrstein, M., Vollherbst, D. F., Heiland, S., Bendszus, M. und Hilgenfeld, T. (2021). **In vivo visualization of tissue damage induced by percutaneous muscle biopsy via novel high-resolution MR imaging.** *Med Sci Sports Exerc* 53 (7), 1367-1374, doi: 10.1249/mss.0000000000002601.
3. Preisner, F., Behnisch, R., Foesleitner, O., Schwarz, D., Wehrstein, M., Meredig, H., Friedmann-Bette, B., Heiland, S., Bendszus, M. und Kronlage, M. (2021). **Reliability and reproducibility of sciatic nerve magnetization transfer imaging and T2 relaxometry.** *Eur Radiol* 31 (12), 9120-9130, doi: 10.1007/s00330-021-08072-9.
4. Preisner, F., Bäumer, P., Wehrstein, M., Friedmann-Bette, B., Hackbusch, M., Heiland, S., Bendszus, M. und Kronlage, M. (2020). **Peripheral nerve diffusion tensor imaging: Interreader and test-retest reliability as quantified by the standard error of measurement.** *Clin Neuroradiol* 30 (4), 679-689, doi: 10.1007/s00062-019-00859-0.

## Eigene Veröffentlichungen

**Publikation 1** stellt die aus dem vorliegenden Dissertationsprojekt hervorgegangene publizierte Originalarbeit im *Medicine & Science in Sports & Exercise* dar. Unter dem Titel *'Eccentric Overload during Resistance Exercise: A Stimulus for Enhanced Satellite Cell Activation'* wurden die wesentlichen Ergebnisse des Vergleichs des einmaligen herkömmlichen Trainingsreizes sowie des einmaligen Trainingsreizes mit erhöhter exzentrischer Last und deren Induktion muskulärer Schädigungen auf direkter und indirekter Ebene veröffentlicht. Die Unterteilung in Low- und High-Responder sowie Ergebnisse der Remodeling-Parameter und apoptotischen Satellitenzellen waren darin kein Bestandteil. Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf der Assistenz zur Entnahme der Muskelbiopsien, der Anfertigung der Gefrierschnitte und immunhistochemischen Färbungen sowie der anschließenden manuellen Analyse der Muskelproben am IF-Mikroskop. Überdies leitete ich nach Einführung durch das Krafraumpersonal des Olympiastützpunktes Metropolregion Rhein-Neckar die Krafttrainingsintervention im herkömmlichen sowie im computergesteuerten Gerät an und betreute die isokinetischen Krafttests jedes Probanden. Des Weiteren führte ich anschließend die statistische Datenauswertung durch und stellte die Ergebnisse dar, wobei mir Herr Maximilian Pilz sowie Frau apl. Prof. Dr. med. Birgit Friedmann-Bette beratend zur Seite standen. Den Manuskripttext habe ich mit fachlicher Unterstützung von Frau apl. Prof. Dr. med. Birgit Friedmann-Bette weitgehend eigenständig verfasst.

Ausgewählte Studienergebnisse wurden im Rahmen des 2. Nachwuchssymposium des Wissenschaftsrates der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V. vom 26.-28. September 2019 in Saarbrücken präsentiert. Des Weiteren erfolgte eine Vorstellung von Teilergebnissen im Rahmen von Posterpräsentationen beim Sports, Medicine and Health Summit 2020 vom 29.-31. Oktober 2020 in Hamburg sowie bei der 66. Jahrestagung des *American College of Sports Medicine* vom 28. Mai-01. Juni 2019 in Orlando, Florida (USA).

Die **Publikationen 2-4** resultierten aus dem Kooperationsprojekt mit der Abteilung Neuroradiologie des Universitätsklinikums Heidelberg. Der Großteil der vorliegenden Probanden bildete jeweils die Stichprobe für diese weiterführenden Veröffentlichungen. Einhergehend mit der Originalarbeit leitete ich deren Krafttraining an und stand bei der Verfassung des entsprechenden methodischen Teils der Publikationen unterstützend zur Seite.

**Weitere eigene Veröffentlichungen**

5. Betz, T. M., Wehrstein, M., Preisner, F., Bendszus, M. und Friedmann-Bette, B. (2021). **Reliability and validity of a standardised ultrasound examination protocol to quantify vastus lateralis muscle.** J Rehabil Med 53 (7), jrm00212, doi: 10.2340/16501977-2854.
6. Parstorfer, M., Profit, F., Weiberg, N., Wehrstein, M., Barié, A. und Friedmann-Bette, B. (2021). **Increased satellite cell apoptosis in vastus lateralis muscle after anterior cruciate ligament reconstruction.** J Rehabil Med 53 (2), jrm00153, doi: 10.2340/16501977-2794.
7. Krafft, FC., Eckelt, M., Köllner, A., Wehrstein, M., Stein, T. und Potthast, W. (2015). **Reproducibility of spatio-temporal and dynamic parameters in various, daily occurring, turning conditions.** Gait Posture 41 (1), 307-312, doi: 10.1016/j.gaitpost.2014.09.007.



## Anhang

## I. Fragebogen zur Erfüllung der Einschlusskriterien

Einschlusskriterien		
	ID:	Datum:
	Alter:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Jahre
	Größe und Gewicht:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kg
1	Haben Sie aktuell Schmerzen oder Beschwerden am Bewegungsapparat?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Welche und wo? ..... ..... .....
2	Leiden Sie an einer Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
3	Leiden Sie an Herz-Kreislauf-Erkrankungen?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Welche? ..... .....
4	Leiden Sie an sonstigen chronischen Erkrankungen	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Welche? ..... .....
5	Leiden Sie an einer Störung der Blutgerinnungsaktivität?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
6	Gibt es bei Ihnen Hinweise auf eine Muskelerkrankung?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
7	Nehmen Sie regelmäßig Medikamente?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Welche? ..... .....

# Anhang

8	Nehmen Sie aktuell Kreatinpräparate ein? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Welche? ..... .....
9	Nehmen Sie aktuell sonstige Präparate (Eiweißshakes etc.) ein? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Welche? ..... .....
10	Betreiben Sie Kraftsport? (wenn nein, weiter mit Frage 11) <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
	Wenn ja, wie oft trainieren Sie explizit den Unterkörper („leg day“) <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Einmal/ Woche <input type="checkbox"/> Zweimal/ Woche <input type="checkbox"/> >Zweimal/ Woche
11	Treiben Sie sonstigen Sport (ausgenommen Krafttraining) (falls nein, endet hier der Fragebogen ☺) <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
	Falls ja, nennen Sie Art und Umfang <input type="checkbox"/> .....mal/ Woche <input type="checkbox"/> .....mal/ Woche <input type="checkbox"/> .....mal/ Woche <input type="checkbox"/> .....mal/ Woche <input type="checkbox"/> .....mal/ Woche
	Ist bei diesen Sportarten eine explizite Krafttrainingseinheit enthalten? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
	Falls ja, in welcher Form? <input type="checkbox"/> Nur Oberkörper .....mal/ Woche <input type="checkbox"/> Nur Unterkörper .....mal/ Woche

**II. Fragebogen zur Erfassung des subjektiven Empfindens von Muskelkater**

ID:	Datum:
Tag.....nach Krafttraining	
Haben Sie aktuell Muskelkater?	
<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	
	<b>sehr stark</b> <b>stark</b> <b>mittel</b> <b>leicht</b> <b>gar nicht</b>
Wenn ja, wo und wie stark?	
<input type="checkbox"/> OS Vorderseite	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> OS Rückseite	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Waden	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Schienbein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Gesäß	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sonstige.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sonstige.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sonstige.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Der Muskelkater im Vergleich zum Vortag:	
<input type="checkbox"/> bei allen stärker	
<input type="checkbox"/> bei allen schwächer	
<input type="checkbox"/> teilweise stärker bei	<input type="checkbox"/> OS Vorderseite <input type="checkbox"/> OS Rückseite <input type="checkbox"/> Waden <input type="checkbox"/> Schienbeine <input type="checkbox"/> Gesäß <input type="checkbox"/> Sonstige.....
<input type="checkbox"/> gleich	

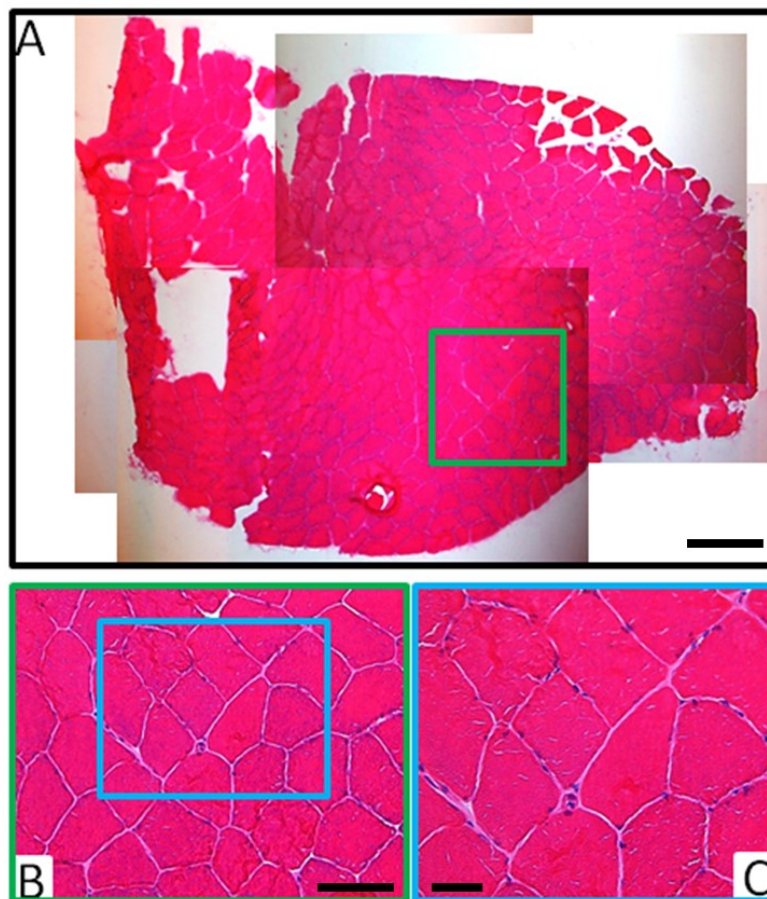
# Anhang

Ist eine Seite stärker von Muskelkater betroffen?	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> folgende Muskelpartien ..... .....
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> folgende Muskelpartien ..... .....
Der Muskelkater äußert sich	<input type="checkbox"/> bereits im Ruhezustand <input type="checkbox"/> beim Treppen steigen aufwärts <input type="checkbox"/> beim Treppen steigen abwärts <input type="checkbox"/> beim Setzen auf einen Stuhl <input type="checkbox"/> beim Aufstehen von einem Stuhl <input type="checkbox"/> bei sonstigen (Kraft-)Leistungen.....		
Haben Sie sonstige Beschwerden nach dem Krafttraining?	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja Welche?.....	



### III. Ansatz Lösung: Hämalaun nach Meyer

- 1) 1 g Hämatoxylin (C.I. 75290, Artikelnr. 3816.1, Car Roth) in 1000 ml aqua dest lösen
- 2) 200 mg Natriumiodat (>99%, Artikelnr. HN17.1, Carl Roth) und 50 g Kalialaun (Kaliumaluminiumsulfat Dodecahydrat, >98%, Artikelnr. P724.2, Carl Roth) zugeben und lösen → blau-violette Lösung
- 3) 50 g Chloralhydrat (>99,5%, Artikelnr. K318.3, Carl Roth) und 1 g Citronensäure (Monohydrat zur Synthese, Artikelnr.: A1414.1000, AppliChem, Darmstadt, Deutschland) zugeben und lösen → rot-violette Lösung
- 4) filtrieren



**Abb. 35:** Fotografien mittels Lichtmikroskop einer HE-gefärbten Muskelprobe von guter Qualität. Zusammengesetzte Einzelbilder in 4x Vergrößerung; Maßstabsbalken = 500 µm, (A), grüner Teilausschnitt in 10x Vergrößerung; Maßstabsbalken = 50 µm (B), blauer Teilausschnitt in 20x Vergrößerung; Maßstabsbalken = 20 µm (C). Die Zellkerne erscheinen aufgrund ihrer basophilen Eigenschaft in dunkelblau/ lila, das eosinophile Zytoplasma in pink

**IV. Ansatz Stocklösung: 10 x PBS, pH: 7,3**

**Tab. 34:** Übersicht und Mengenangaben für den Ansatz der Stocklösung

Stoff und Molare Masse		g	ergibt x Molar in Lösung
NaCl	58,44 g/mol	80	1,37 M
KCl	74,55 g/mol	2	26,8 mM
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>		11,1	78,1 mM
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>		2	14,7 mM

→ pH einstellen, dann auf 1 l mit VE Wasser auffüllen

→ für 1 x PBS entsprechend verdünnen

## V. Allgemeines Färbeprotokoll Immunfluoreszenz

- 1) Schnitte aus dem -80°C Gefrierschrank holen und ca. 20 min an Luft trocknen (sollen RT erreichen)
- 2) 10 min mit 4% PFA fixieren
- 3) 3 x 5 min in 1 x PBS waschen
- 4) 10 min bei RT in Feuchtekammer blocken  
→ Blockinglösung: 0,5% Triton-X-100/ 1% BSA in 1 x PBS auf Schnitte pipettieren (nicht in Küvette blocken)
- 5) 1.AK über Nacht bei RT in Feuchtekammer inkubieren  
→ ansetzen in 0,2% Triton-X-100/ 1% BSA in 1 x PBS
- 6) 2 x 5 min in 1 x PBS waschen
- 7) 2.AK für 2 h bei RT in Feuchtekammer inkubieren  
→ ansetzen in 0,2% Triton-X-100/ 1% BSA in 1 x PBS
- 8) 2 x 5 min in 1 x PBS waschen
- 9) OT gut abtrocknen und für 5 min mit Fluoroshield Mounting Medium with Dapi inkubieren, anschließend eindecken (für ca. 24 h bei 4°C aushärten lassen)

## VI. TUNEL Färbeprotokoll

(Kit von Roche #11684817910)

- 1) OT 15-20 min bei RT auftauen
- 2) Fixierung mit 4% PFA für 10 min bei RT
- 3) 3 x 5 min in PBS waschen
- 4) 10 min bei RT in 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in MetOH blocken (50 µl 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 450 µl MetOH)
- 5) 2 x 5 min in PBS waschen
- 6) 2 min im Kühlschrank mit Permeabilisierungslösung inkubieren
- 7) 3 x 5 min in PBS waschen  
alle OT außer für posKo: 3 x 5 min PBS  
OT für posKo: 1 x 5 min PBS → 3 min DNaseI-Inkubation → 1 x 5 min PBS
- 8) während des 3. Waschschriffs: 100 µl aus TUNEL-Label-Solution (Kühlschrank) entnehmen und in 1,5 ml Eppi geben (für negKo) und zu den restlichen 450 µl, dann 50 µl Enzymlösung aus Freezer hinzugeben
- 9) auf die trockenen OT die jeweiligen Reagenzien geben  
(auf negKo nur TUNEL-Label-Solution aus 1,5 ml Eppi; auf alle anderen (einschließlich posKo) den TUNEL-MIX)
- 10) 60 min bei 37°C in Feuchtekammer inkubieren
- 11) 3 x 5 min in PBS waschen
- 12) 10 min blocken (1% BSA, 0,5% Triton in 1 x PBS)
- 13) 1.AK Pax7 über Nacht in Feuchtekammer 1:750 (in 1% BSA, 0,2% Triton in 1 x PBS)
- 14) 2 x 5 min PBS
- 15) 2.AK goat-anti-Mouse Alexa Fluor 568 1:1000 (in 1% BSA, 0,2% Triton in 1 x PBS), für 2 h bei RT in Feuchtekammer
- 16) 2 x 5 min PBS
- 17) Schnitte trocknen und 5 min mit Fluoroshield Mounting Medium with Dapi inkubieren
- 18) eindecken und ca. für 24 h bei 4°C aushärten lassen

## VII. Gewährleistung einer guten Qualität der Serienschnitte und immunhistochemischen Färbungen

Da verschiedene Färbungen nötig waren, um die einzelnen Strukturen und Stadien der SZ darzustellen, musste gewährleistet werden, dass die Serienschnitte qualitativ hochwertig angefertigt wurden und somit auf jedem einzelnen OT dieselben Muskelareale analysiert werden konnten. Abbildung 12 (vgl. Kapitel 2.3.2) zeigt exemplarisch alle fünf durchgeführten Färbungen anhand von Serienschnitten des Muskelgewebes eines einzelnen Probanden. Die Erscheinung in Größe und Form ist bei allen fünf Muskelproben vergleichbar, weshalb davon ausgegangen werden konnte, dass verschiedene Schnitte einer solchen Serienschnittreihe für die unterschiedlichen Färbungen herangezogen werden konnten, ohne dabei die Ergebnisse zwischen den einzelnen Färbungen zu beeinflussen.

Durch die Anfertigung der fünf unterschiedlichen Färbungen mussten teilweise dieselben Strukturen auf, mehreren OT erneut angefärbt werden (z.B. Muskelfasern und SZ) (vgl. Abb. 12). Die zu relativierenden Parameter wurden dabei auf die analysierten Strukturen der jeweiligen Färbung bezogen. Insbesondere die Anzahl der SZ wurde individuell bei jedem der unterschiedlichen Färbeprotokollen ausgewertet, statt die Analysen einer vorangegangenen Färbung zu übertragen. So sind die Ergebnisse von höchster Präzision und beruhen nicht auf Näherungswerten. Dass die einzelnen Strukturen in den jeweiligen Färbungen, deren Analysen und die Serienschnitte im Gesamten sehr reliabel dargestellt wurden, lassen zusätzlich zu den obengenannten deskriptiven Bewertungen der Qualität die guten Ergebnisse der Intra-Klassen-Korrelation (ICC) zwischen folgenden Parametern aus den unterschiedlichen Färbungen schließen:

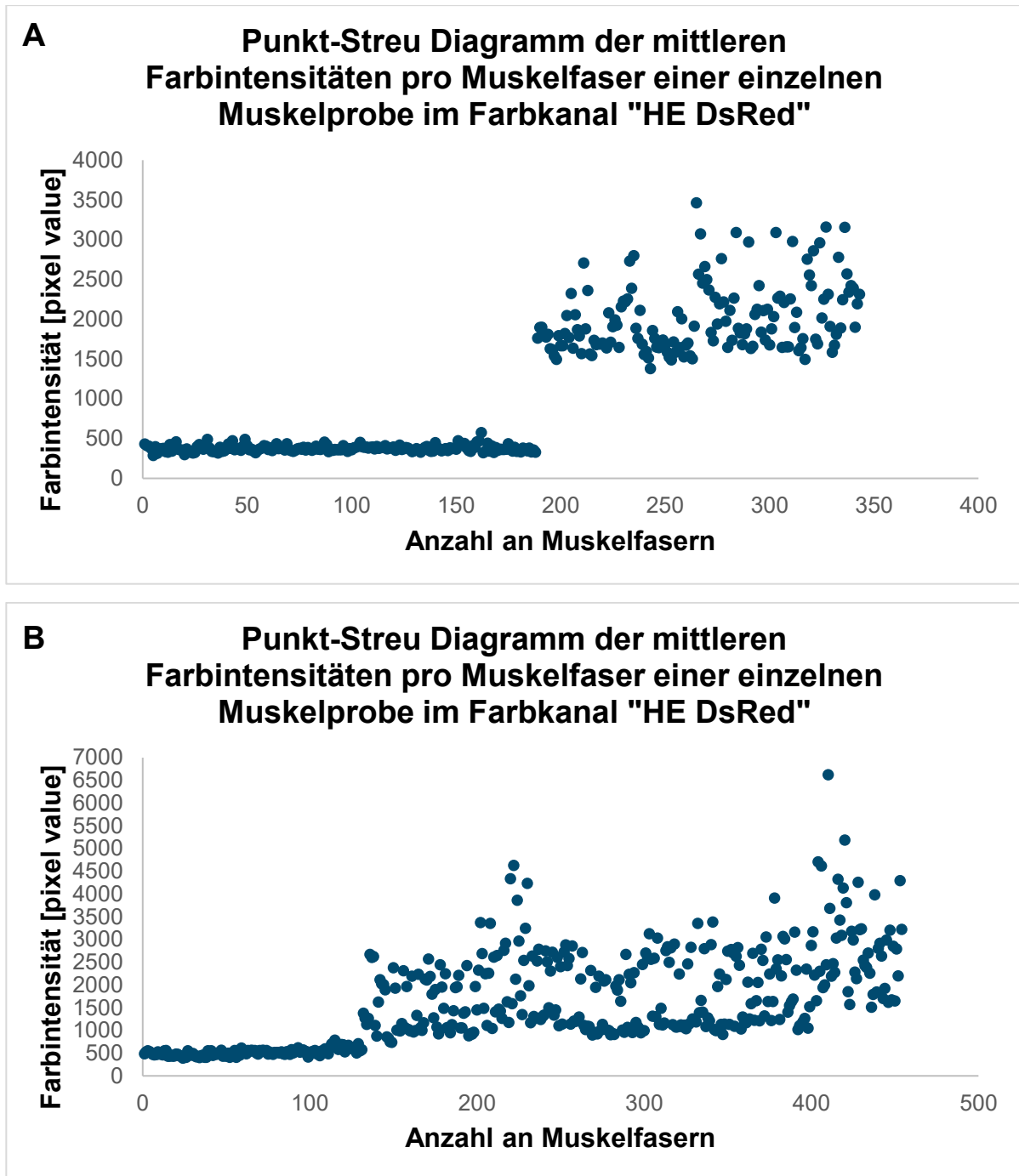
In der Vierfach Färbung sowie der Myogenin Färbung wurde die Anzahl der Muskelfasern ermittelt. Sowohl zum Zeitpunkt der ersten Biopsie (T0) als auch zur zweiten Biopsie (T8) wies die Anzahl an Gesamtmuskelfasern definiert nach Koo und Li (2016) sehr gute ICCs auf (T0: ICC = 0,955, CI = 0,915-0,976; T8: ICC = 0,905, CI = 0,821-0,950;  $P \leq 0,001$ ).

Die Gesamtzahl der SZ wurde sowohl in der Vierfach als auch der MyoD und der TUNEL Färbung ermittelt. Sowohl zu T0 als auch zu T8 wies die ermittelte Anzahl an SZ gute ICCs auf (T0: ICC = 0,662, CI = 0,219-0,842; T8: ICC = 0,765, CI = 0,455-0,889;  $P \leq 0,001$ ).

### **VIII. Standardisierte Vorgehensweise zur Differenzierung zwischen Typ-I und Typ-II Muskelfasern**

Durch die Auswahl verschiedener Messtools in der ZEN pro Software war es möglich, jede einzelne Faser in ihrem Inneren mit einer Kreisstruktur zu versehen, welche in diesem markierten Bereich die mittlere Farbintensität der markierten Fläche in pixel values wiedergab. Alle Fasern, die der Auszuwertenden zunächst subjektiv als eine Typ-II Faser erschienen, da sie die Rotfärbung innerhalb der ebenfalls rotgefärbten Zellmembran aufwiesen, wurden entsprechend mit einer Kreisstruktur „Typ-II“ markiert, die anderen Muskelfasern, welche lediglich eine rote Zellmembran aufwiesen, jedoch im Inneren ungefärbt waren und schwarz erscheinen, erhielten eine Kreisstruktur mit der Bezeichnung „Typ-I“. Der Durchmesser der Kreisstrukturen wurde konstant gehalten, sodass immer die gleiche Menge an Daten für die Intensitätsbestimmung vorlag. Anhand der Markierung war zudem gewährleistet, dass keine Faser versehentlich doppelt gezählt wurde.

In einem zweiten Schritt wurden die Daten der Farbintensitäten des roten Farbkanals „HE DsRed“ exportiert und zunächst in einem Punkt-Streu-Diagramm (Abb. 36) grafisch dargestellt. Dort zeichnete sich meist eine deutliche Grenze der sehr niedrigen und der hohen Farbintensitäten ab, sodass ein Cut-Off-Wert gewählt werden konnte, der den Grenzwert für die Farbintensität zur Differenzierung zwischen Typ-I und Typ-II Fasern definierte. Mit diesem ermittelten Cut-Off-Wert wurden die mittleren Intensitäten der zuvor markierten Fasern erneut abgeglichen und sie mussten ggfs. von „Typ-I“ in „Typ-II“ oder umgekehrt umbenannt werden. Bei qualitativ sehr guten Muskelproben und Färbungen wäre diese Auswertemethode nicht nötig gewesen, da die Differenzierung zwischen Typ-I und Typ-II Muskelfasern eindeutig war (Abb. 36A). Gelegentlich gab es jedoch leichte Hintergrundfärbungen oder unschöne Muskelproben, sodass diese Methode zur objektiven und standardisierten Auswertung aller Proben herangezogen wurde. Ein fester Farbintensitätswert konnte nicht als allgemeiner Grenzwert zur Differenzierung zwischen Typ-I und Typ-II Fasern festgelegt werden, da die Intensitäten zwischen den einzelnen Färbeansätzen große Variabilität aufwiesen (Abb. 36B). Ebenso lag keine Softwarelösung zur automatisierten Auswertung vor.



**Abb. 36:** Punkt-Streu-Diagramme der Farbintensitäten des Farbkanals „HE DsRed“ zur Differenzierung zwischen Typ-I und Typ-II Muskelfasern eines Musterbeispiels mit sehr deutlichen Farbintensitätsunterschieden (**A**) sowie einer anderen Muskelprobe mit weniger deutlichen Farbintensitätsunterschieden (**B**) zur Rechtfertigung der Notwendigkeit einer standardisierten und objektiven Methode

**IX. Post Hoc Tests (Bonferroni) der relativen, maximalen Trainingslast während des CON/ECC Trainingsreizes**

**Tab. 35:** Rechte Beinseite (MW ± SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS<sub>1</sub>,...= Trainingssatz 1,...

Gruppe	n	Trainingssatz (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Rel. max. Trainingslast [kg/kg] TS <sub>A</sub>	Rel. max. Trainingslast [kg/kg] TS <sub>B</sub>	Delta Δ (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC	15	TS2-TS1	0,633 ± 0,111	0,631 ± 0,112	-0,002 ± 0,011	>0,999
		TS3-TS1		0,610 ± 0,108	-0,023 ± 0,030	0,144
		TS4-TS1		0,584 ± 0,107	-0,049 ± 0,052	<b>0,036</b>
		TS5-TS1		0,540 ± 0,110	-0,093 ± 0,074	<b>0,003</b>
		TS6-TS1		0,524 ± 0,106	-0,109 ± 0,091	<b>0,005</b>
		TS3-TS2	0,631 ± 0,112	0,610 ± 0,108	-0,021 ± 0,025	0,089
		TS4-TS2		0,584 ± 0,107	-0,047 ± 0,045	<b>0,020</b>
		TS5-TS2		0,540 ± 0,110	-0,091 ± 0,068	<b>0,002</b>
		TS6-TS2		0,524 ± 0,106	-0,107 ± 0,087	<b>0,005</b>
		TS4-TS3	0,610 ± 0,108	0,584 ± 0,107	-0,026 ± 0,030	0,072
		TS5-TS3		0,540 ± 0,110	-0,070 ± 0,052	<b>0,002</b>
		TS6-TS3		0,524 ± 0,106	-0,086 ± 0,075	<b>0,008</b>
		TS5-TS4	0,584 ± 0,107	0,540 ± 0,110	-0,044 ± 0,028	<b>&lt;0,001</b>
		TS6-TS4		0,524 ± 0,106	-0,060 ± 0,051	<b>0,007</b>
		TS6-TS5	0,540 ± 0,110	0,524 ± 0,106	-0,016 ± 0,034	>0,999

**Tab. 36:** Linke Beinseite (MW ± SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS<sub>1</sub>,...= Trainingssatz 1,...

Gruppe	n	Trainingssatz (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Rel. max. Trainingslast [kg/kg] TS <sub>A</sub>	Rel. max. Trainingslast [kg/kg] TS <sub>B</sub>	Delta Δ (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC	15	TS2-TS1	0,639 ± 0,073	0,636 ± 0,077	-0,003 ± 0,009	>0,999
		TS3-TS1		0,607 ± 0,081	-0,032 ± 0,032	<b>0,021</b>
		TS4-TS1		0,567 ± 0,096	-0,072 ± 0,059	<b>0,005</b>
		TS5-TS1		0,534 ± 0,099	-0,105 ± 0,087	<b>0,005</b>
		TS6-TS1		0,515 ± 0,087	-0,124 ± 0,091	<b>0,002</b>
		TS3-TS2	0,636 ± 0,077	0,607 ± 0,081	-0,029 ± 0,029	<b>0,021</b>
		TS4-TS2		0,567 ± 0,096	-0,069 ± 0,056	<b>0,004</b>
		TS5-TS2		0,534 ± 0,099	-0,102 ± 0,085	<b>0,005</b>
		TS6-TS2		0,515 ± 0,087	-0,121 ± 0,090	<b>0,002</b>
		TS4-TS3	0,607 ± 0,081	0,567 ± 0,096	-0,040 ± 0,034	<b>0,007</b>
		TS5-TS3		0,534 ± 0,099	-0,073 ± 0,062	<b>0,007</b>
		TS6-TS3		0,515 ± 0,087	-0,092 ± 0,075	<b>0,005</b>
		TS5-TS4	0,567 ± 0,096	0,534 ± 0,099	-0,033 ± 0,046	0,205
		TS6-TS4		0,515 ± 0,087	-0,052 ± 0,070	0,179
		TS6-TS5	0,534 ± 0,099	0,515 ± 0,087	-0,019 ± 0,045	>0,999



### X. Post Hoc Tests (Bonferroni) der relativen, aufsummierten Arbeitswerte [J/kg] während des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes

**Tab. 37:** Konzentrik, rechte Beinseite (MW ± SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS<sub>1</sub>,...= Trainingssatz 1,...

Gruppe	n	Trainingssatz (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Rel. Summenwert der Arbeit [J/kg] TS <sub>A</sub>	Rel. Summenwert der Arbeit [J/kg] TS <sub>B</sub>	Delta Δ (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	TS2-TS1	9,66 ± 1,92	9,58 ± 1,43	-0,08 ± 1,11	>0,999
		TS3-TS1		8,64 ± 1,76	-1,02 ± 1,87	0,796
		TS4-TS1		7,90 ± 1,88	-1,76 ± 2,04	0,075
		TS5-TS1		7,46 ± 1,90	-2,20 ± 2,11	<b>0,019</b>
		TS6-TS1		7,32 ± 1,74	-2,34 ± 2,37	<b>0,028</b>
		TS3-TS2	9,58 ± 1,43	8,64 ± 1,76	-0,94 ± 1,00	<b>0,040</b>
		TS4-TS2		7,90 ± 1,88	-1,68 ± 1,16	<b>0,001</b>
		TS5-TS2		7,46 ± 1,90	-2,12 ± 1,25	<b>&lt;0,001</b>
		TS6-TS2		7,32 ± 1,74	-2,26 ± 1,51	<b>0,001</b>
		TS4-TS3	8,64 ± 1,76	7,90 ± 1,88	-0,74 ± 0,43	<b>&lt;0,001</b>
		TS5-TS3		7,46 ± 1,90	-1,18 ± 0,55	<b>&lt;0,001</b>
		TS6-TS3		7,32 ± 1,74	-1,32 ± 1,26	<b>0,017</b>
		TS5-TS4	7,90 ± 1,88	7,46 ± 1,90	-0,44 ± 0,40	<b>0,012</b>
		TS6-TS4		7,32 ± 1,74	-0,58 ± 1,23	>0,999
		TS6-TS5	7,46 ± 1,90	7,32 ± 1,74	-0,14 ± 1,09	>0,999

**Tab. 38:** Konzentrik, linke Beinseite (MW ± SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS<sub>1</sub>,...= Trainingssatz 1,...

Gruppe	n	Trainingssatz (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Rel. Summenwert der Arbeit [J/kg] TS <sub>A</sub>	Rel. Summenwert der Arbeit [J/kg] TS <sub>B</sub>	Delta Δ (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	TS2-TS1	9,45 ± 1,77	9,11 ± 1,40	-0,34 ± 0,73	>0,999
		TS3-TS1		8,41 ± 1,51	-1,04 ± 1,32	0,124
		TS4-TS1		7,90 ± 1,47	-1,55 ± 1,52	<b>0,022</b>
		TS5-TS1		7,23 ± 1,72	-2,22 ± 1,90	<b>0,007</b>
		TS6-TS1		6,87 ± 1,78	-2,58 ± 1,87	<b>0,002</b>
		TS3-TS2	9,11 ± 1,40	8,41 ± 1,51	-0,70 ± 0,97	0,213
		TS4-TS2		7,90 ± 1,47	-1,21 ± 1,07	<b>0,010</b>
		TS5-TS2		7,23 ± 1,72	-1,88 ± 1,45	<b>0,003</b>
		TS6-TS2		6,87 ± 1,78	-2,24 ± 1,42	<b>&lt;0,001</b>
		TS4-TS3	8,41 ± 1,51	7,90 ± 1,47	-0,51 ± 0,46	<b>0,013</b>
		TS5-TS3		7,23 ± 1,72	-1,18 ± 0,79	<b>0,001</b>
		TS6-TS3		6,87 ± 1,78	-1,54 ± 0,78	<b>&lt;0,001</b>
		TS5-TS4	7,90 ± 1,47	7,23 ± 1,72	-0,67 ± 0,65	<b>0,020</b>
		TS6-TS4		6,87 ± 1,78	-1,03 ± 0,63	<b>&lt;0,001</b>
		TS6-TS5	7,23 ± 1,72	6,87 ± 1,78	-0,36 ± 0,56	0,366

**Tab. 39:** Exzentrik, rechte Beinseite (MW ± SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS1,...= Trainingssatz 1,...

Gruppe	n	Trainingssatz (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Rel. Summenwert der Arbeit [J/kg] TS <sub>A</sub>	Rel. Summenwert der Arbeit [J/kg] TS <sub>B</sub>	Delta Δ (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	TS2-TS1	10,13 ± 1,58	9,92 ± 2,05	-0,21 ± 1,32	>0,999
		TS3-TS1		8,96 ± 1,65	-1,17 ± 1,68	0,261
		TS4-TS1		8,27 ± 1,67	-1,86 ± 1,76	<b>0,017</b>
		TS5-TS1		8,03 ± 1,62	-2,10 ± 1,71	<b>0,005</b>
		TS6-TS1		7,69 ± 1,60	-2,44 ± 2,05	<b>0,006</b>
		TS3-TS2	9,92 ± 2,05	8,96 ± 1,65	-0,96 ± 1,22	0,127
		TS4-TS2		8,27 ± 1,67	-1,65 ± 1,33	<b>0,004</b>
		TS5-TS2		8,03 ± 1,62	-1,89 ± 1,33	<b>0,001</b>
		TS6-TS2		7,69 ± 1,60	-2,23 ± 2,06	<b>0,014</b>
		TS4-TS3	8,96 ± 1,65	8,27 ± 1,67	-0,69 ± 0,76	0,052
		TS5-TS3		8,03 ± 1,62	-0,93 ± 0,79	<b>0,007</b>
		TS6-TS3		7,69 ± 1,60	-1,27 ± 1,80	0,246
		TS5-TS4	8,27 ± 1,67	8,03 ± 1,62	-0,24 ± 0,94	>0,999
		TS6-TS4		7,69 ± 1,60	-0,58 ± 1,71	>0,999
		TS6-TS5	8,03 ± 1,62	7,69 ± 1,60	-0,34 ± 1,32	>0,999

**Tab. 40:** Exzentrik, linke Beinseite (MW ± SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post, TS1,...= Trainingssatz 1,...

Gruppe	n	Trainingssatz (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Rel. Summenwert der Arbeit [J/kg] TS <sub>A</sub>	Rel. Summenwert der Arbeit [J/kg] TS <sub>B</sub>	Delta Δ (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	TS2-TS1	10,02 ± 2,52	9,91 ± 2,09	-0,11 ± 1,22	>0,999
		TS3-TS1		8,54 ± 1,59	-1,48 ± 2,03	0,202
		TS4-TS1		8,34 ± 1,28	-1,68 ± 1,88	0,057
		TS5-TS1		7,54 ± 0,94	-2,48 ± 2,59	<b>0,034</b>
		TS6-TS1		7,59 ± 1,16	-2,43 ± 2,64	<b>0,046</b>
		TS3-TS2	9,91 ± 2,09	8,54 ± 1,59	-1,37 ± 1,24	<b>0,011</b>
		TS4-TS2		8,34 ± 1,28	-1,57 ± 1,46	<b>0,014</b>
		TS5-TS2		7,54 ± 0,94	-2,37 ± 1,88	<b>0,004</b>
		TS6-TS2		7,59 ± 1,16	-2,32 ± 2,17	<b>0,015</b>
		TS4-TS3	8,54 ± 1,59	8,34 ± 1,28	-0,20 ± 1,00	>0,999
		TS5-TS3		7,54 ± 0,94	-1,00 ± 1,30	0,149
		TS6-TS3		7,59 ± 1,16	-0,95 ± 1,59	0,538
		TS5-TS4	8,34 ± 1,28	7,54 ± 0,94	-0,80 ± 1,13	0,235
		TS6-TS4		7,59 ± 1,16	-0,75 ± 1,29	0,593
		TS6-TS5	7,54 ± 0,94	7,59 ± 1,16	0,05 ± 1,21	>0,999

### XI. Post Hoc Tests (Bonferroni) der relativen, maximalen Drehmomente [Nm/kg] während des CON/ECC<sup>+</sup> Trainingsreizes

**Tab. 41:** Konzentrik, rechte Beinseite (MW ± SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post

Gruppe	n	Trainingssatz (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] TS <sub>A</sub>	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] TS <sub>B</sub>	Delta Δ (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	TS2-TS1	2,57 ± 0,40	2,51 ± 0,36	-0,06 ± 0,28	>0,999
		TS3-TS1		2,38 ± 0,43	-0,19 ± 0,41	>0,999
		TS4-TS1		2,24 ± 0,47	-0,33 ± 0,43	0,142
		TS5-TS1		2,12 ± 0,52	-0,45 ± 0,41	<b>0,014</b>
		TS6-TS1		2,15 ± 0,53	-0,42 ± 0,59	<b>0,016</b>
		TS3-TS2	2,51 ± 0,36	2,38 ± 0,43	-0,13 ± 0,20	0,325
		TS4-TS2		2,24 ± 0,47	-0,27 ± 0,25	<b>0,013</b>
		TS5-TS2		2,12 ± 0,52	-0,39 ± 0,32	<b>0,005</b>
		TS6-TS2		2,15 ± 0,53	-0,36 ± 0,34	<b>0,013</b>
		TS4-TS3	2,38 ± 0,43	2,24 ± 0,47	-0,14 ± 0,13	<b>0,016</b>
		TS5-TS3		2,12 ± 0,52	-0,26 ± 0,25	<b>0,020</b>
		TS6-TS3		2,15 ± 0,53	-0,23 ± 0,25	<b>0,044</b>
		TS5-TS4	2,24 ± 0,47	2,12 ± 0,52	-0,12 ± 0,22	0,838
		TS6-TS4		2,15 ± 0,53	-0,09 ± 0,31	>0,999
		TS6-TS5	2,12 ± 0,52		0,03 ± 0,43	>0,999

**Tab. 42:** Konzentrik, linke Beinseite (MW ± SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post

Gruppe	n	Trainingssatz (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] TS <sub>A</sub>	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] TS <sub>B</sub>	Delta Δ (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	14	TS2-TS1	2,56 ± 0,36	2,39 ± 0,38	-0,17 ± 0,19	0,098
		TS3-TS1		2,28 ± 0,38	-0,28 ± 0,36	0,251
		TS4-TS1		2,22 ± 0,40	-0,34 ± 0,37	0,092
		TS5-TS1		2,07 ± 0,48	-0,49 ± 0,53	0,085
		TS6-TS1		2,03 ± 0,45	-0,53 ± 0,53	<b>0,037</b>
		TS3-TS2	2,39 ± 0,38	2,28 ± 0,38	-0,11 ± 0,22	>0,999
		TS4-TS2		2,22 ± 0,40	-0,17 ± 0,26	0,507
		TS5-TS2		2,07 ± 0,48	-0,32 ± 0,39	0,171
		TS6-TS2		2,03 ± 0,45	-0,36 ± 0,39	0,070
		TS4-TS3	2,28 ± 0,38	2,22 ± 0,40	-0,06 ± 0,20	>0,999
		TS5-TS3		2,07 ± 0,48	-0,21 ± 0,23	0,090
		TS6-TS3		2,03 ± 0,45	-0,25 ± 0,25	<b>0,038</b>
		TS5-TS4	2,22 ± 0,40	2,07 ± 0,48	-0,15 ± 0,22	0,371
		TS6-TS4		2,03 ± 0,45	-0,19 ± 0,22	0,101
		TS6-TS5	2,07 ± 0,48		-0,04 ± 0,21	>0,999

**Tab. 43:** Exzentrik, rechte Beinseite (MW ± SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post

Gruppe	n	Trainingssatz (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] TS <sub>A</sub>	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] TS <sub>B</sub>	Delta Δ (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	TS2-TS1	3,22 ± 0,47	3,25 ± 0,38	0,03 ± 0,35	>0,999
		TS3-TS1		2,91 ± 0,45	-0,31 ± 0,54	0,714
		TS4-TS1		2,87 ± 0,53	-0,35 ± 0,59	0,592
		TS5-TS1		2,67 ± 0,43	-0,55 ± 0,65	0,084
		TS6-TS1		2,55 ± 0,44	-0,67 ± 0,63	<b>0,016</b>
		TS3-TS2	3,25 ± 0,38	2,91 ± 0,45	-0,34 ± 0,37	0,050
		TS4-TS2		2,87 ± 0,53	-0,38 ± 0,41	<b>0,048</b>
		TS5-TS2		2,67 ± 0,43	-0,58 ± 0,47	<b>0,004</b>
		TS6-TS2		2,55 ± 0,44	-0,70 ± 0,46	<b>0,001</b>
		TS4-TS3	2,91 ± 0,45	2,87 ± 0,53	-0,04 ± 0,32	>0,999
		TS5-TS3		2,67 ± 0,43	-0,24 ± 0,39	0,425
		TS6-TS3		2,55 ± 0,44	-0,36 ± 0,43	0,081
		TS5-TS4	2,87 ± 0,53	2,67 ± 0,43	-0,20 ± 0,34	0,568
		TS6-TS4		2,55 ± 0,44	-0,32 ± 0,52	0,485
		TS6-TS5	2,67 ± 0,43		-0,12 ± 0,41	>0,999

**Tab. 44:** Exzentrik, linke Beinseite (MW ± SD); TS<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz pre, TS<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichstrainingssatz post

Gruppe	n	Trainingssatz (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] TS <sub>A</sub>	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] TS <sub>B</sub>	Delta Δ (TS <sub>B</sub> -TS <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	TS2-TS1	3,19 ± 0,55	3,20 ± 0,61	0,01 ± 0,39	>0,999
		TS3-TS1		2,87 ± 0,57	-0,32 ± 0,60	0,874
		TS4-TS1		2,80 ± 0,48	-0,39 ± 0,49	0,143
		TS5-TS1		2,55 ± 0,31	-0,64 ± 0,51	<b>0,004</b>
		TS6-TS1		2,55 ± 0,31	-0,64 ± 0,51	<b>0,004</b>
		TS3-TS2	3,20 ± 0,61	2,87 ± 0,57	-0,33 ± 0,38	0,066
		TS4-TS2		2,80 ± 0,48	-0,40 ± 0,47	0,090
		TS5-TS2		2,55 ± 0,31	-0,65 ± 0,49	<b>0,003</b>
		TS6-TS2		2,55 ± 0,31	-0,65 ± 0,55	<b>0,006</b>
		TS4-TS3	2,87 ± 0,57	2,80 ± 0,48	-0,07 ± 0,44	>0,999
		TS5-TS3		2,55 ± 0,31	-0,32 ± 0,45	0,232
		TS6-TS3		2,55 ± 0,31	-0,32 ± 0,55	0,636
		TS5-TS4	2,80 ± 0,48	2,55 ± 0,31	-0,25 ± 0,31	0,094
		TS6-TS4		2,55 ± 0,31	-0,25 ± 0,42	0,482
		TS6-TS5	2,55 ± 0,31		0 ± 0,28	>0,999

## XII. Post Hoc Tests (Bonferroni) der relativen, maximalen Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests bei 60°/s

**Tab. 45:** Rechte Beinseite (MW  $\pm$  SD); T<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T1<sub>vor</sub>) und unmittelbar (T1<sub>nach</sub>) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung

Gruppe	n	Zeitpunkt (T <sub>B</sub> -T <sub>A</sub> )	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] T <sub>A</sub>	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] T <sub>B</sub>	Delta $\Delta$ (T <sub>B</sub> -T <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	T1 <sub>nach</sub> -T1 <sub>vor</sub>	2,50 $\pm$ 0,55	2,31 $\pm$ 0,47	-0,19 $\pm$ 0,61	>0,999
		T2-T1 <sub>vor</sub>		2,62 $\pm$ 0,36	0,12 $\pm$ 0,38	>0,999
		T3-T1 <sub>vor</sub>		2,58 $\pm$ 0,37	0,08 $\pm$ 0,56	>0,999
		T4-T1 <sub>vor</sub>		2,71 $\pm$ 0,38	0,21 $\pm$ 0,46	0,469
		T8-T1 <sub>vor</sub>		2,77 $\pm$ 0,39	0,27 $\pm$ 0,44	0,128
	T2-T1 <sub>nach</sub>	2,31 $\pm$ 0,47	2,62 $\pm$ 0,36	0,31 $\pm$ 0,32	<b>0,009</b>	
	T3-T1 <sub>nach</sub>		2,58 $\pm$ 0,37	0,27 $\pm$ 0,33	0,059	
	T4-T1 <sub>nach</sub>		2,71 $\pm$ 0,38	0,40 $\pm$ 0,28	<b>0,001</b>	
	T8-T1 <sub>nach</sub>		2,77 $\pm$ 0,39	0,46 $\pm$ 0,32	<b>&lt;0,001</b>	
	T3-T2	2,62 $\pm$ 0,36	2,58 $\pm$ 0,37	-0,04 $\pm$ 0,24	>0,999	
	T4-T2		2,71 $\pm$ 0,38	0,09 $\pm$ 0,19	>0,999	
	T8-T2		2,77 $\pm$ 0,39	0,15 $\pm$ 0,25	0,290	
	T4-T3	2,58 $\pm$ 0,37	2,71 $\pm$ 0,38	0,13 $\pm$ 0,21	0,350	
	T8-T3		2,77 $\pm$ 0,39	0,19 $\pm$ 0,29	0,270	
T8-T4	2,71 $\pm$ 0,38	2,77 $\pm$ 0,39		0,06 $\pm$ 0,18	>0,999	
CON/ECC	15		T1 <sub>nach</sub> -T1 <sub>vor</sub>	2,37 $\pm$ 0,54	2,33 $\pm$ 0,50	-0,04 $\pm$ 0,38
		T2-T1 <sub>vor</sub>	2,41 $\pm$ 0,48		0,04 $\pm$ 0,29	>0,999
		T3-T1 <sub>vor</sub>	2,43 $\pm$ 0,45		0,06 $\pm$ 0,32	>0,999
	14	T4-T1 <sub>vor</sub>	2,60 $\pm$ 0,51	0,23 $\pm$ 0,20	0,258	
	15	T8-T1 <sub>vor</sub>	2,77 $\pm$ 0,44	0,40 $\pm$ 0,27	<b>0,004</b>	
		T2-T1 <sub>nach</sub>	2,33 $\pm$ 0,50	2,41 $\pm$ 0,48	0,08 $\pm$ 0,28	>0,999
		T3-T1 <sub>nach</sub>		2,43 $\pm$ 0,45	0,10 $\pm$ 0,33	>0,999
		T4-T1 <sub>nach</sub>		2,60 $\pm$ 0,51	0,27 $\pm$ 0,35	<b>0,018</b>
		T8-T1 <sub>nach</sub>		2,77 $\pm$ 0,44	0,44 $\pm$ 0,23	<b>&lt;0,001</b>
		T3-T2	2,41 $\pm$ 0,48	2,43 $\pm$ 0,45	0,02 $\pm$ 0,16	>0,999
		T4-T2		2,60 $\pm$ 0,51	0,19 $\pm$ 0,20	<b>0,003</b>
		T8-T2		2,77 $\pm$ 0,44	0,36 $\pm$ 0,24	<b>&lt;0,001</b>
	T4-T3	2,43 $\pm$ 0,45	2,60 $\pm$ 0,51	0,17 $\pm$ 0,20	<b>0,017</b>	
	T8-T3		2,77 $\pm$ 0,44	0,34 $\pm$ 0,28	<b>0,001</b>	
T8-T4	2,60 $\pm$ 0,51	2,77 $\pm$ 0,44		0,17 $\pm$ 0,24	0,078	

**Tab. 46:** Linke Beinseite (MW ± SD); T<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T<sub>1<sub>vor</sub></sub>) und unmittelbar (T<sub>1<sub>nach</sub></sub>) sowie 24 h (T<sub>2</sub>), 48 h (T<sub>3</sub>), 72 h (T<sub>4</sub>) und 168 h (T<sub>8</sub>) nach der einmaligen Trainingsbelastung

Gruppe	n	Zeitpunkt (T <sub>B</sub> -T <sub>A</sub> )	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] T <sub>A</sub>	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] T <sub>B</sub>	Delta Δ (T <sub>B</sub> -T <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert	
CON/ECC <sup>+</sup>	15	T <sub>1<sub>nach</sub></sub> -T <sub>1<sub>vor</sub></sub>	2,29 ± 0,41	2,38 ± 0,42	0,09 ± 0,53	>0,999	
		T <sub>2</sub> -T <sub>1<sub>vor</sub></sub>		2,50 ± 0,34	0,21 ± 0,33	0,136	
		T <sub>3</sub> -T <sub>1<sub>vor</sub></sub>		2,55 ± 0,42	0,26 ± 0,34	0,062	
		T <sub>4</sub> -T <sub>1<sub>vor</sub></sub>		2,57 ± 0,41	0,28 ± 0,35	<b>0,025</b>	
		T <sub>8</sub> -T <sub>1<sub>vor</sub></sub>		2,68 ± 0,42	0,39 ± 0,40	<b>0,001</b>	
		T <sub>2</sub> -T <sub>1<sub>nach</sub></sub>	2,38 ± 0,42	2,50 ± 0,34	0,12 ± 0,30	>0,999	
		T <sub>3</sub> -T <sub>1<sub>nach</sub></sub>		2,55 ± 0,42	0,17 ± 0,44	>0,999	
		T <sub>4</sub> -T <sub>1<sub>nach</sub></sub>		2,57 ± 0,41	0,19 ± 0,37	>0,999	
		T <sub>8</sub> -T <sub>1<sub>nach</sub></sub>		2,68 ± 0,42	0,30 ± 0,37	<b>0,030</b>	
		T <sub>3</sub> -T <sub>2</sub>	2,50 ± 0,34	2,55 ± 0,42	0,05 ± 0,24	>0,999	
	T <sub>4</sub> -T <sub>2</sub>	2,57 ± 0,41		0,07 ± 0,23	>0,999		
	T <sub>8</sub> -T <sub>2</sub>	2,68 ± 0,42		0,18 ± 0,22	<b>0,028</b>		
	T <sub>4</sub> -T <sub>3</sub>	2,55 ± 0,42	2,57 ± 0,41	0,02 ± 0,20	>0,999		
	T <sub>8</sub> -T <sub>3</sub>			0,13 ± 0,27	>0,999		
T <sub>8</sub> -T <sub>4</sub>	2,57 ± 0,41	2,68 ± 0,42	0,11 ± 0,25	0,958			
CON/ECC	15	T <sub>1<sub>nach</sub></sub> -T <sub>1<sub>vor</sub></sub>	2,22 ± 0,49	2,47 ± 0,54	0,25 ± 0,33	0,608	
		T <sub>2</sub> -T <sub>1<sub>vor</sub></sub>		2,35 ± 0,47	0,13 ± 0,26	>0,999	
		T <sub>3</sub> -T <sub>1<sub>vor</sub></sub>		2,38 ± 0,55	0,16 ± 0,30	>0,999	
	14	T <sub>4</sub> -T <sub>1<sub>vor</sub></sub>		2,49 ± 0,54	0,27 ± 0,25	<b>0,023</b>	
		T <sub>8</sub> -T <sub>1<sub>vor</sub></sub>		2,70 ± 0,49	0,48 ± 0,21	<b>&lt;0,001</b>	
	15	T <sub>2</sub> -T <sub>1<sub>nach</sub></sub>	2,47 ± 0,54	2,35 ± 0,47	-	0,12 ± 0,32	>0,999
		T <sub>3</sub> -T <sub>1<sub>nach</sub></sub>		2,38 ± 0,55	-	0,09 ± 0,46	>0,999
	14	T <sub>4</sub> -T <sub>1<sub>nach</sub></sub>		2,49 ± 0,54	0,02 ± 0,44	>0,999	
	15	T <sub>8</sub> -T <sub>1<sub>nach</sub></sub>		2,70 ± 0,49	0,23 ± 0,31	0,349	
	14	T <sub>3</sub> -T <sub>2</sub>	2,35 ± 0,47	2,38 ± 0,55	0,03 ± 0,23	>0,999	
		T <sub>4</sub> -T <sub>2</sub>		2,49 ± 0,54	0,14 ± 0,23	0,081	
		T <sub>8</sub> -T <sub>2</sub>		2,70 ± 0,49	0,35 ± 0,20	<b>&lt;0,001</b>	
	14	T <sub>4</sub> -T <sub>3</sub>	2,38 ± 0,55	2,49 ± 0,54	0,11 ± 0,15	0,055	
	15	T <sub>8</sub> -T <sub>3</sub>			0,32 ± 0,27	<b>0,001</b>	
14	T <sub>8</sub> -T <sub>4</sub>	2,49 ± 0,54	2,70 ± 0,49	0,21 ± 0,20	0,082		

### XIII. Post Hoc Tests (Bonferroni) der relativen, maximalen Drehmomente [Nm/kg] der isokinetischen Maximalkrafttests bei 180°/s

**Tab. 47:** Rechte Beinseite (MW  $\pm$  SD); T<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T1<sub>vor</sub>) und unmittelbar (T1<sub>nach</sub>) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung

Gruppe	n	Zeitpunkt (T <sub>B</sub> -T <sub>A</sub> )	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] T <sub>A</sub>	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] T <sub>B</sub>	Delta $\Delta$ (T <sub>B</sub> -T <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	T1 <sub>nach</sub> -T1 <sub>vor</sub>	1,83 $\pm$ 0,28	1,86 $\pm$ 0,32	0,03 $\pm$ 0,33	>0,999
		T2-T1 <sub>vor</sub>		1,96 $\pm$ 0,28	0,13 $\pm$ 0,22	0,116
		T3-T1 <sub>vor</sub>		2,01 $\pm$ 0,28	0,18 $\pm$ 0,23	<b>0,025</b>
		T4-T1 <sub>vor</sub>		2,04 $\pm$ 0,29	0,21 $\pm$ 0,21	<b>0,006</b>
		T8-T1 <sub>vor</sub>		2,06 $\pm$ 0,29	0,23 $\pm$ 0,25	<b>0,004</b>
		T2-T1 <sub>nach</sub>	1,86 $\pm$ 0,32	1,96 $\pm$ 0,28	0,10 $\pm$ 0,18	0,423
		T3-T1 <sub>nach</sub>		2,01 $\pm$ 0,28	0,15 $\pm$ 0,20	0,108
		T4-T1 <sub>nach</sub>		2,04 $\pm$ 0,29	0,18 $\pm$ 0,19	<b>0,008</b>
		T8-T1 <sub>nach</sub>		2,06 $\pm$ 0,29	0,20 $\pm$ 0,20	<b>0,007</b>
		T3-T2	1,96 $\pm$ 0,28	2,01 $\pm$ 0,28	0,05 $\pm$ 0,07	>0,999
	T4-T2	2,04 $\pm$ 0,29		0,08 $\pm$ 0,07	0,194	
	T8-T2	2,06 $\pm$ 0,29		0,10 $\pm$ 0,12	<b>0,032</b>	
	T4-T3	2,01 $\pm$ 0,28	2,04 $\pm$ 0,29	2,04 $\pm$ 0,29	0,03 $\pm$ 0,11	>0,999
	T8-T3				0,05 $\pm$ 0,13	>0,999
T8-T4	2,04 $\pm$ 0,29	2,06 $\pm$ 0,29	2,06 $\pm$ 0,29	0,02 $\pm$ 0,14	>0,999	
CON/ECC	15	T1 <sub>nach</sub> -T1 <sub>vor</sub>	1,86 $\pm$ 0,34	1,78 $\pm$ 0,26	-0,08 $\pm$ 0,18	>0,999
		T2-T1 <sub>vor</sub>		1,87 $\pm$ 0,33	0,01 $\pm$ 0,15	>0,999
		T3-T1 <sub>vor</sub>		1,91 $\pm$ 0,32	0,05 $\pm$ 0,16	>0,999
		T4-T1 <sub>vor</sub>		1,94 $\pm$ 0,36	0,08 $\pm$ 0,20	>0,999
		T8-T1 <sub>vor</sub>		2,03 $\pm$ 0,33	0,17 $\pm$ 0,16	0,121
	15	T2-T1 <sub>nach</sub>	1,78 $\pm$ 0,26	1,87 $\pm$ 0,33	0,09 $\pm$ 0,17	>0,999
		T3-T1 <sub>nach</sub>		1,91 $\pm$ 0,32	0,13 $\pm$ 0,19	0,528
		T4-T1 <sub>nach</sub>		1,94 $\pm$ 0,36	0,16 $\pm$ 0,16	<b>0,023</b>
		T8-T1 <sub>nach</sub>		2,03 $\pm$ 0,33	0,25 $\pm$ 0,17	<b>0,001</b>
	14	T3-T2	1,87 $\pm$ 0,33	1,91 $\pm$ 0,32	0,04 $\pm$ 0,13	>0,999
		T4-T2		1,94 $\pm$ 0,36	0,07 $\pm$ 0,15	0,088
		T8-T2		2,03 $\pm$ 0,33	0,16 $\pm$ 0,10	<b>&lt;0,001</b>
	14	T4-T3	1,91 $\pm$ 0,32	1,94 $\pm$ 0,36	0,03 $\pm$ 0,13	>0,999
	15	T8-T3			2,03 $\pm$ 0,33	0,12 $\pm$ 0,14
14	T8-T4	1,94 $\pm$ 0,36	2,03 $\pm$ 0,33	2,03 $\pm$ 0,33	0,09 $\pm$ 0,14	0,628

**Tab. 48:** Linke Beinseite (MW ± SD); T<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T1<sub>vor</sub>) und unmittelbar (T1<sub>nach</sub>) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung

Gruppe	n	Zeitpunkt (T <sub>B</sub> -T <sub>A</sub> )	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] T <sub>A</sub>	Rel. max. Drehmoment [Nm/kg] T <sub>B</sub>	Delta Δ (T <sub>B</sub> -T <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	T1 <sub>nach</sub> -T1 <sub>vor</sub>	1,80 ± 0,34	1,76 ± 0,25	-0,04 ± 0,33	>0,999
		T2-T1 <sub>vor</sub>		1,89 ± 0,27	0,09 ± 0,15	0,905
		T3-T1 <sub>vor</sub>		1,95 ± 0,31	0,15 ± 0,17	<b>0,029</b>
		T4-T1 <sub>vor</sub>		1,97 ± 0,31	0,17 ± 0,19	<b>0,034</b>
		T8-T1 <sub>vor</sub>		2,02 ± 0,31	0,22 ± 0,17	<b>0,001</b>
	T2-T1 <sub>nach</sub>	1,76 ± 0,25	1,89 ± 0,27	0,13 ± 0,23	0,197	
	T3-T1 <sub>nach</sub>		1,95 ± 0,31	0,19 ± 0,29	0,155	
	T4-T1 <sub>nach</sub>		1,97 ± 0,31	0,21 ± 0,28	<b>0,034</b>	
	T8-T1 <sub>nach</sub>		2,02 ± 0,31	0,26 ± 0,25	<b>0,001</b>	
	T3-T2	1,89 ± 0,27	1,95 ± 0,31	0,06 ± 0,11	>0,999	
	T4-T2		1,97 ± 0,31	0,08 ± 0,13	0,216	
	T8-T2		2,02 ± 0,31	0,13 ± 0,09	<b>0,001</b>	
	T4-T3	1,95 ± 0,31	1,97 ± 0,31	0,02 ± 0,13	>0,999	
	T8-T3		2,02 ± 0,31	0,07 ± 0,11	0,324	
T8-T4	1,97 ± 0,31	2,02 ± 0,31	0,05 ± 0,09	>0,999		
CON/ECC	15	T1 <sub>nach</sub> -T1 <sub>vor</sub>	1,67 ± 0,30	1,82 ± 0,36	0,15 ± 0,25	>0,999
		T2-T1 <sub>vor</sub>		1,85 ± 0,34	0,18 ± 0,22	0,057
		T3-T1 <sub>vor</sub>		1,86 ± 0,33	0,19 ± 0,16	<b>0,007</b>
	14	T4-T1 <sub>vor</sub>	1,90 ± 0,31	0,23 ± 0,20	<b>0,002</b>	
	15	T8-T1 <sub>vor</sub>	1,97 ± 0,31	0,30 ± 0,17	<b>&lt;0,001</b>	
		T2-T1 <sub>nach</sub>	1,82 ± 0,36	1,85 ± 0,34	0,03 ± 0,18	>0,999
		T3-T1 <sub>nach</sub>		1,86 ± 0,33	0,04 ± 0,23	>0,999
		T4-T1 <sub>nach</sub>		1,90 ± 0,31	0,08 ± 0,20	>0,999
		T8-T1 <sub>nach</sub>		1,97 ± 0,31	0,15 ± 0,17	0,310
	T3-T2	1,86 ± 0,33		0,01 ± 0,14	>0,999	
	14	T4-T2	1,85 ± 0,34	1,90 ± 0,31	0,05 ± 0,09	0,209
	15	T8-T2		1,97 ± 0,31	0,12 ± 0,11	<b>0,001</b>
	14	T4-T3	1,86 ± 0,33	1,90 ± 0,31	0,04 ± 0,09	0,938
	15	T8-T3		1,97 ± 0,31	0,11 ± 0,10	<b>0,007</b>
14	T8-T4	1,90 ± 0,31	1,97 ± 0,31	0,07 ± 0,10	0,671	



#### XIV. Post Hoc Tests (Bonferroni) der Blutparameter

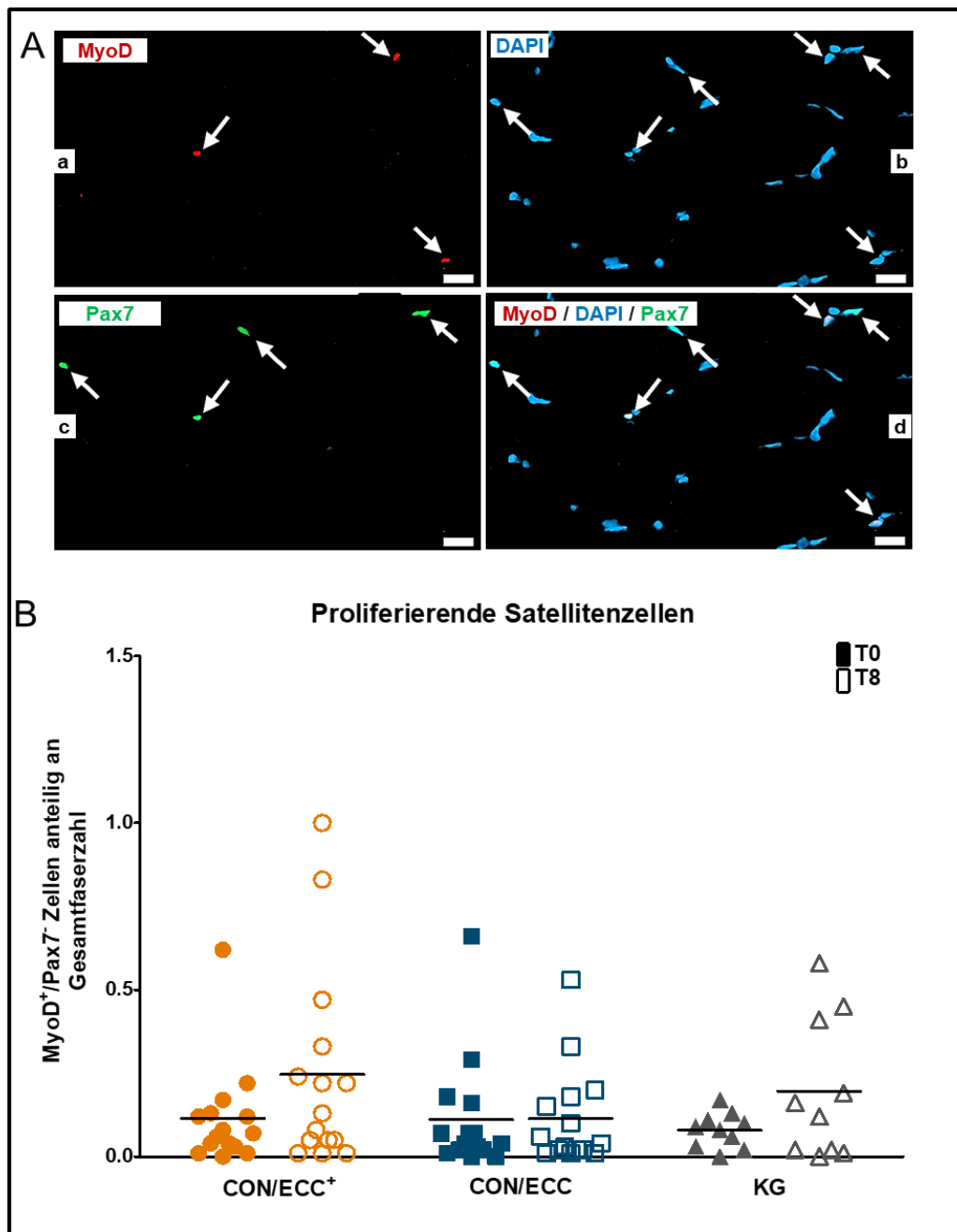
**Tab. 49:** Blutparameter CK Aktivität [U/l] (MW  $\pm$  SD); T<sub>A</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre, T<sub>B</sub> = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T1) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung

Gruppe	n	Zeitpunkt (T <sub>B</sub> -T <sub>A</sub> )	CK [U/l] T <sub>A</sub>	CK [U/l] T <sub>B</sub>	Delta $\Delta$ (T <sub>B</sub> -T <sub>A</sub> )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	T2-T1	142 $\pm$ 55	918 $\pm$ 895	776 $\pm$ 897	<0,001
		T3-T1		1397 $\pm$ 1602	1255 $\pm$ 1585	<0,001
		T4-T1		4529 $\pm$ 7098	4387 $\pm$ 7085	<0,001
		T8-T1		863 $\pm$ 1098	721 $\pm$ 1086	0,001
		T3-T2	918 $\pm$ 895	1397 $\pm$ 1602	479 $\pm$ 1220	>0,999
		T4-T2		4529 $\pm$ 7098	3611 $\pm$ 6735	0,187
		T8-T2		863 $\pm$ 1098	-55 $\pm$ 1076	>0,999
		T4-T3	1397 $\pm$ 1602	4529 $\pm$ 7098	3132 $\pm$ 5662	0,006
		T8-T3		863 $\pm$ 1098	-534 $\pm$ 751	0,011
		T8-T4	4529 $\pm$ 7098	863 $\pm$ 1098	-3666 $\pm$ 6008	<0,001
CON/ECC	15	T2-T1	128 $\pm$ 51	531 $\pm$ 276	403 $\pm$ 294	<0,001
		T3-T1		1714 $\pm$ 2263	1586 $\pm$ 2283	<0,001
		T4-T1		3847 $\pm$ 5486	3719 $\pm$ 5511	<0,001
		T8-T1		584 $\pm$ 702	456 $\pm$ 723	0,004
		T3-T2	531 $\pm$ 276	1714 $\pm$ 2263	1183 $\pm$ 2168	0,092
		T4-T2		3847 $\pm$ 5486	3316 $\pm$ 5380	0,094
		T8-T2		584 $\pm$ 702	53 $\pm$ 622	>0,999
		T4-T3	1714 $\pm$ 2263	3847 $\pm$ 5486	2133 $\pm$ 3693	0,436
		T8-T3		584 $\pm$ 702	-1130 $\pm$ 1852	<0,001
		T8-T4	3847 $\pm$ 5486	584 $\pm$ 702	-3263 $\pm$ 4839	<0,001

**Tab. 50:** Blutparameter Myoglobin Konzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] (MW  $\pm$  SD);  $T_A$  = jeweiliger Vergleichszeitpunkt pre,  $T_B$  = jeweiliger Vergleichszeitpunkt post mit Messzeitpunkten vor (T1) sowie 24 h (T2), 48 h (T3), 72 h (T4) und 168 h (T8) nach der einmaligen Trainingsbelastung

Gruppe	n	Zeitpunkt ( $T_B-T_A$ )	Myoglobin [ $\mu\text{g/l}$ ] $T_A$	Myoglobin [ $\mu\text{g/l}$ ] $T_B$	Delta $\Delta$ ( $T_B-T_A$ )	Zeiteffekt (ANOVA) P-Wert
CON/ECC <sup>+</sup>	15	T2-T1	$41 \pm 20$	$83 \pm 53$	$42 \pm 56$	<b>0,002</b>
		T3-T1		$403 \pm 510$	$362 \pm 510$	<b>0,004</b>
		T4-T1		$665 \pm 1341$	$624 \pm 1346$	<b>0,001</b>
		T8-T1		$78 \pm 43$	$37 \pm 47$	<b>0,022</b>
		T3-T2	$83 \pm 53$	$403 \pm 510$	$320 \pm 487$	0,087
		T4-T2		$665 \pm 1341$	$582 \pm 1322$	<b>0,012</b>
		T8-T2		$78 \pm 43$	$-5 \pm 38$	>0,999
		T4-T3	$403 \pm 510$	$665 \pm 1341$	$262 \pm 923$	>0,999
		T8-T3		$78 \pm 43$	$-325 \pm 475$	<b>0,018</b>
		T8-T4	$665 \pm 1341$	$78 \pm 43$	$-587 \pm 1308$	<b>0,001</b>
CON/ECC	15	T2-T1	$34 \pm 12$	$66 \pm 33$	$32 \pm 36$	<b>0,005</b>
		T3-T1		$645 \pm 994$	$611 \pm 995$	<b>0,002</b>
		T4-T1		$505 \pm 990$	$471 \pm 992$	<b>0,002</b>
		T8-T1		$71 \pm 86$	$37 \pm 87$	0,127
		T3-T2	$66 \pm 33$	$645 \pm 994$	$579 \pm 982$	<b>0,029</b>
		T4-T2		$505 \pm 990$	$439 \pm 971$	<b>0,021</b>
		T8-T2		$71 \pm 86$	$5 \pm 73$	>0,999
		T4-T3	$645 \pm 994$	$505 \pm 990$	$-140 \pm 872$	>0,999
		T8-T3		$71 \pm 86$	$-574 \pm 958$	<b>0,002</b>
		T8-T4	$505 \pm 990$	$71 \pm 86$	$-434 \pm 907$	<b>0,001</b>

## XV. Proliferierende Satellitenzellen



**Abb. 37:** Jeweils derselbe Bildausschnitt einer Muskelprobe der MyoD Färbung (**A**). a: eine aktivierte und zwei proliferierende Zellen (MyoD, rot); b: Zellkerne (DAPI, blau); c: Satellitenzellen (SZ, Pax7, grün); d: alle Kanäle überlagert zum Gesamtbild. Die beiden abwärts gerichteten, nach rechts zeigenden Pfeile markieren je dieselbe proliferierende Zelle (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ MyoD<sup>+</sup>). Der abwärts gerichtete, nach links zeigende Pfeil markiert je dieselbe aktivierte SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>/ MyoD<sup>+</sup>) SZ. Die aufwärts gerichteten Pfeile markieren je dieselben SZ (DAPI/ Pax7<sup>+</sup>); Maßstabsbalken = 20  $\mu$ m

Anzahl der proliferierenden Zellen bezogen auf die Gesamtzahl an Muskelfasern (**B**). Die Linien markieren die Mittelwerte. T0 = Tag der ersten Biopsie (bzw. eine Woche vor Krafttrainingsreiz) (gefüllte Symbole), T8 = Tag der zweiten Biopsie (bzw. 168 h nach Krafttrainingsreiz) (konturierte Symbole); CON/ECC<sup>+</sup> = Gruppe mit exzentrischer Überlast (n = 15), CON/ECC = Gruppe nach herkömmlicher Methode (n = 15), KG = nicht-trainierende Kontrollgruppe (n = 10)

## Lebenslauf

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Wehrstein, Michaela  
Geburtsdatum: 06.05.1989  
Geburtsort: Schwäbisch Gmünd, Baden-Württemberg  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: Ledig

### SCHULISCHER WERDEGANG

09/1995 - 07/1999 Grundschrift „Stauferschule“, Schwäbisch Gmünd  
09/1999 - 06/2008 Parler Gymnasium, Schwäbisch Gmünd  
17.06.2008 Allgemeine Hochschulreife  
(Mathematik, Deutsch, Englisch, Sport)

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

10/2009 - 09/2012  
(Prüfung: 19.09.2012) Karlsruher Institut für Technologie (KIT)  
Bachelorstudium (B.A.) Sportwissenschaft mit Nebenfach  
Gesundheits- und Fitnessmanagement  
10/2012 - 03/2015  
(Prüfung: 18.03.2015) Karlsruher Institut für Technologie (KIT)  
Masterstudium (M.Sc.) Sportwissenschaft: „Bewegung  
und Technik“

### BERUFLICHER WERDEGANG

12/2015 - 12/2020 Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik,  
Innere Medizin VII: Sportmedizin  
Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin  
04/2021 - heute Landessportverband Baden-Württemberg e.V.  
Olympiastützpunkt Metropolregion Rhein-Neckar  
Trainingswissenschaftlerin

## Danksagung

Mein erster Dank geht an Frau apl. Prof. Dr. med. Birgit Friedmann-Bette für die Überlassung dieses interessanten Themas und die Möglichkeit dieses, neben meiner Anstellung in der Sportmedizin, zu bearbeiten. Ich bin sehr dankbar für ihre fachliche, praktische und finanzielle Unterstützung bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit sowie die zahlreichen Möglichkeiten, die Ergebnisse auf nationalen und internationalen Kongressen vorzustellen (u.a. ACSM 2019 Annual Meeting Orlando, Florida).

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen KollegInnen des Krafraums am Olympiastützpunkt Metropolregion Rhein-Neckar. Durch ihre äußerst professionelle Expertise im Bereich der (isokinetischen) Kraftdiagnostik und des Krafttrainings wurden die Probanden optimal von Helmut Müller, Dr. Thomas Gwechenberger und Marika Rittweg betreut. Ich bin überaus dankbar, dass ich von den Besten auf diesem Gebiet in die Durchführung eingewiesen wurde. Nicht zuletzt weiß ich ihre äußerst flexiblen Terminfindungen – auch weit über „normale“ Arbeitszeiten hinaus – sehr zu schätzen. An dieser Stelle geht ein weiterer Dank an Daniel Strigel, der als Leiter des Olympiastützpunktes freundlicherweise die Nutzung des Krafraums und des innovativen Trainingsgerätes Isomed2000 für unsere Studienzwecke genehmigte.

Ein außerordentlich großer Dank gilt meinen ehemaligen KollegInnen aus dem Labor. Mit viel Geduld, einer außergewöhnlichen Präzision und einem großen Wissens-Repertoire führten mich Nadine Weiberg und Axel Schöffel in die Methoden der (immunhistochemischen) Färbungen und den dazugehörigen Auswertungen ein. Sie leisteten einen entscheidenden Beitrag, dass das Probenmaterial qualitativ hochwertig weiterverarbeitet wurde. Des Weiteren danke ich ihnen für die Unterstützung bei der Etablierung neuer Färbungen sowie der ergänzenden Auswertung der aufwendigen Myogenin Färbung sowie Durchführung der Neonatal und TUNEL Färbung. Ich danke den beiden für eine sehr schöne Zeit und freundschaftliche Atmosphäre im Labor. Ergänzend geht der Dank an Prof. Dr. med. Dierk Thomas und seine AG für die Nutzung der Laborräume der Kardiologie. Überdies danke ich den KollegInnen der Sportmedizin für die Nutzung ihrer Laborräume zur Durchführung der HE-Färbungen. Besonders Prof. Dr. Heimo Mairböurl stand mir mit seinem enormen Wissen für jede Art von Fragen äußerst kompetent und sehr unterstützend zur Seite.

## Danksagung

Frau Dr. med. Theresa Betz möchte ich meinen besonderen Dank für ihre Funktion als Studienärztin aussprechen. Mit großer Sorgfalt und fachlicher Expertise unterstützte sie mich beim Einschluss der Probanden und machte dabei jeden Termin möglich. Außerordentlich dankbar bin ich auch über die unermüdliche Hilfe meines Kollegen, Mario Parstorfer. Neben seinen außerordentlichen Statistikkompetenzen und bemerkenswerten technischen Skills am IF-Mikroskop unterstütze er mich mit der ISA Software zur Exportierung der Kraftdaten. Noch mehr als für den Beitrag ihrer fachlichen Kompetenzen danke ich den beiden für ihre Unterstützung als Freunde.

Unter der Leitung von Prof. Dr. med. Martin Bendszus fand eine Kooperation mit den KollegInnen der Neuroradiologie statt. Ich bin sehr dankbar, dass die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. rer. nat. Sabine Heiland und Dr. med. Fabian Preisner die vorliegenden Ergebnisse um spannende Erkenntnisse durch bildgebende Verfahren erweitern konnte und dass daraus interessante Publikationen entstanden sind. Ich bedanke mich für diese gelungene Kooperation.

Maximilian Piz vom Institut für Medizinische Biometrie gebührt mein Dank für seine fachkundige, geduldige und allzeit verfügbare Beratung bezüglich statistischer Fragestellungen, welche auch für die Fertigstellung des Papers von großem Wert war.

Prof. Dr. med. Johannes Backs danke ich für die Nutzung des IF-Mikroskops im AZIII, welches ich für >1100 Stunden zur Auswertung meiner Proben belegen durfte. Dank dieses modernen Systems sind uns hochwertige Analysen und Aufnahmen gelungen.

Ein weiterer Dank geht an PD Dr. med. Moritz Innmann für seine große Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Probanden für ihre Teilnahme, ihr entgegengebrachtes Vertrauen, ihre Motivation und das Ertragen des Muskelkaters bedanken. Ein weiterer Dank geht an alle Gutachter und Prüfer.

Der vorletzte Dank geht an meine KollegInnen, die mir im letzten Jahr eine große Stütze zur Fertigstellung dieser Arbeit gewesen sind.

Mein abschließender und damit größter Dank geht an meine Familie für ihre bedingungslose Unterstützung, ihre Kraft und den starken Halt. Sie haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ein ganz besonderer Dank geht an Uwe und an meine Schwester Franzi, die mir nicht nur durch ihre großartige fachliche Expertise unermüdlich wertvollen Beitrag geleistet hat. DANKE!!!

## **Eidesstattliche Versicherung**

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema *Effekte intensiver Krafttrainingsbelastungen auf Satellitenzellen: Aktivierung und Ausdifferenzierung zu neuen Muskelfasern nach Krafttraining mit erhöhter exzentrischer Last?* handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift