



universität
wien

MAGISTERARBEIT

Titel der Magisterarbeit

„Myokine – Die Skelettmuskulatur als größtes und wichtigstes Stoffwechselorgan des Menschen“

verfasst von

Christoph Krenn, Bakk.rer.nat.

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Magisterstudium Sportwissenschaft

Betreut von:

o. Univ.-Prof. Dr. Norbert Bachl

Vorwort

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir im Laufe meines Studiums stets Geduld und Vertrauen entgegengebracht haben und mich auf jede erdenkliche Weise unterstützt haben. Vor allem wären mir ohne ihre finanzielle Unterstützung weder dieses Studium noch die anderen absolvierten Ausbildungen möglich gewesen. Danke für Alles!

Ich möchte mich auf diesem Weg auch bei meinem Cousin David für die wertvolle Hilfe bei der Bearbeitung der englischsprachigen Literatur und bei meiner langjährigen Freundin Theresa für die Motivation und Ausdauer während meines Studiums bedanken.

Aber auch bei meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof. Dr. Norbert Bachl möchte ich mich an dieser Stelle für die gute Zusammenarbeit und die Hilfe während der Verfassung meiner Diplomarbeit ganz herzlich bedanken.

Kurzfassung

Während die Muskeln des Menschen früher lediglich als passive Befehlsempfänger galten, weiß man heute, dass der Skelettmuskel weit mehr ist als ein reines Bewegungsorgan. Die Skelettmuskulatur, das größte Organ des menschlichen Körpers, wurde erst kürzlich als sekretorisches Organ identifiziert, das bei körperlicher Aktivität eine Vielzahl von größtenteils noch unerforschten Botenstoffen freisetzt und mit anderen Organen kommuniziert. Experten bezeichnen daher die Muskulatur inzwischen als größtes und wichtigstes Stoffwechselorgan mit einem ungeahnten Einfluss auf die Gesundheit unseres Körpers. Diese Sekretionsprodukte, die als „Myokine“ bezeichnet werden, wurden erst vor etwa zehn Jahren entdeckt und werden heute als Grund dafür angesehen, warum Bewegung so viele unterschiedliche Erkrankungen positiv beeinflusst.

Die Myokine scheinen dabei als Gegenspieler zu den Botenstoffen des Fettgewebes zu fungieren, den sogenannten „Adipokinen“, denn auch das Fettgewebe wurde erst vor wenigen Jahren als ein Organ erkannt, das wie die Muskulatur Botenstoffe produziert und dadurch den gesamten Organismus beeinflusst. Damit scheinen wir heute sowohl die Skelettmuskulatur als auch das Fettgewebe, vor allem das viszerale Fett, als endokrine Organe verstehen zu können.

Durch diese neuen Erkenntnisse ist zunehmend klar geworden, durch welche molekularen Mechanismen körperliche Aktivität bzw. Inaktivität eine ganze Reihe systemischer Erkrankungen beeinflusst, denn in allen diesen „Zivilisationskrankheiten“ spielt eine „low-grade“ chronische Entzündung eine pathogenetische Rolle.

Diese Arbeit basiert auf der Grundlage der aktuellen Literatur mittels einer Literaturrecherche vor allem in den Datenbanken PubMed und MedPilot, wobei alle themenrelevanten Publikationen bis September 2013 einbezogen sind. Sie gibt einen Einblick in die physiologischen und molekularen Grundlagen und die Entdeckung der beiden größten Organe des Menschen als sekretorische Organe. Im weiteren Verlauf werden die einzelnen bereits erforschten Sekretionsprodukte der Skelettmuskulatur und des Fettgewebes beschrieben und der Einfluss dieser Botenstoffe auf die Entzündung, das Immunsystem und ausgewählte Zivilisationserkrankungen. Außerdem wird aufgezeigt, ob die beiden Organe als Gegenspieler angesehen werden können und abschließend noch der Einfluss der Ernährung kurz erörtert.

Schlüsselwörter: Myokine – Adipokine – Skelettmuskulatur – Fettgewebe – Stoffwechselorgan – Botenstoffe – Crosstalk – Chronische Systemische Entzündung – Zivilisationskrankheiten – Ernährung

Abstract

Whilst human muscles used to be considered as passive subordinates we now know that the skeletal muscle is far more than a simple exercise organ. The skeletal muscle is the largest organ in a human's body and was only recently identified as secretory organ which releases numerous of unexplored messengers during exercise and communicates with other organs. Hence, experts refer to musculature as the largest and most important metabolic organ having a yet unforeseen impact on the health of our body. These secretory products are called “myokines” and were discovered only about ten years ago. Nowadays they are given as a reason why exercise assists with many different diseases.

Myokines seem to act as opponent to the messengers of the adipose tissue, the so called “adipokines”, because adipose tissue was also acknowledged as organ only some years ago. Just as the muscle adipose tissue produces messengers and thus influences the entire organism. Therefore, we now may perceive skeletal muscle as well as adipose tissue, mainly visceral fat, as endocrine organs.

By these new findings it has become evident through which molecular mechanisms physical activity, respectively inactivity, influences a great many of systemic diseases because in all of these lifestyle diseases “low-grade” chronic inflammation plays a pathogen role.

This thesis is based on current literature which was mainly researched by using data bases like PubMed and MedPilot and includes all relevant publications until September 2013. It gives an insight into the physiological and molecular basics and the discovery of the two major organs of humans as secretory organs. Later on, the individual secretory products of the skeletal musculature and the adipose tissue will be characterised and the impact of these messengers on inflammation, the immune system and selected lifestyle diseases will be outlined. Moreover, this thesis will highlight whether the two organs can be considered as opponents and finally, the impact of nutrition will be clarified.

Key words: myokines – adipokines – skeletal muscle – adipose tissue – metabolic organ – messengers – cross-talk – chronic systemic inflammation – lifestyle disease – nutrition

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	8
1.1 Aktueller Forschungsstand	9
1.2 Fragestellungen.....	10
1.3 Forschungsmethode	10
1.4 Gliederung der Arbeit.....	11
2 Begriffsbestimmungen	12
2.1 Myokine	12
2.2 Adipokine	13
3 Physiologische Grundlagen.....	14
3.1 Hormone und Zytokine.....	14
3.1.1 Möglichkeiten der Signalübermittlung.....	14
3.1.2 Einteilung der extrazellulären Botenstoffe.....	15
3.1.3 Die Wechselwirkung mit einem Rezeptorprotein	17
3.1.4 Zytokine	18
3.2 Die Muskulatur.....	20
3.2.1 Klassische Funktionen der Muskulatur	20
3.2.2 Die Muskulatur als endokrines Organ	22
3.3 Das Fettgewebe	23
3.3.1 Klassische Funktionen des Fettgewebes.....	24
3.3.2 Das Fettgewebe als endokrines Organ.....	26
3.3.3 Die Fettverteilung.....	27
3.3.4 Die Hypertrophie der Adipozyten - Fettgewebsentzündung	28
3.4 Das Immunsystem.....	33
3.4.1 Das angeborene unspezifische Immunsystem.....	34
3.4.2 Das erworbene spezifische Immunsystem	35
3.4.3 Funktionen und Fehlfunktionen des Immunsystems.....	37
3.5 Die Entzündung	38
3.5.1 Die akute Entzündungsreaktion	38
3.5.2 Die systemische Entzündungsreaktion	39

3.5.3 Pathophysiologie der Entzündung – chronische Entzündung	40
4 Die Entdeckung der Botenstoffe.....	42
4.1 Die Entdeckung der Myokine.....	42
4.2 Die Entdeckung der Adipokine.....	45
5 Myokine	47
5.1 Myostatin	47
5.2 Interleukin-6	48
5.3 Interleukin-7	54
5.4 Interleukin-8	55
5.5 Interleukin-15	57
5.6 BDNF	59
5.7 Irisin	60
5.8 LIF.....	62
5.9 Myonectin	64
5.10 Sonstige Botenstoffe der Muskulatur	65
5.11 Zusammenfassung	67
6 Adipokine	70
6.1 Leptin	70
6.2 Adiponektin.....	72
6.3 TNF α	74
6.4 Interleukin-10	75
6.5 Resistin	76
6.6 Visfatin	78
6.7 Chemerin.....	79
6.8 Apelin	81
6.9 Omentin.....	82
6.10 Vaspin	83
6.11 RBP4.....	84

6.12 Sonstige Botenstoffe des Fettgewebes	85
6.13 Zusammenfassung	87
7 Die Myokine als Gegenspieler der Adipokine – Das Ying-Yang Konzept	91
7.1 Adipo-Myokine.....	92
8 Die Folgen körperlicher Inaktivität	94
8.1 Chronische systemische Entzündung als Folge abdominaler Adipositas	95
8.2 Disease körperlicher Inaktivität	98
9 Die Reaktion auf körperliche Aktivität.....	100
9.1 Die Rolle der Belastungsmerkmale	101
10 Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Entzündung.....	102
11 Der Einfluss körperlicher Aktivität auf das Immunsystem	109
12 Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Zivilisationskrankheiten	111
12.1 Diabetes Mellitus Typ II	111
12.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	112
12.3 Krebserkrankungen.....	114
12.4 Kognitive Erkrankungen	116
12.5 Rheumatoide Arthritis	116
13 Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Muskulatur	118
14 Der Einfluss der Ernährung	120
15 Zusammenfassung und Ausblick	125
16 Literaturverzeichnis.....	128
17 Abbildungsverzeichnis.....	136
18 Tabellenverzeichnis.....	137

1 Einleitung

Der Mangel an ausreichender Bewegung wird immer wieder in Zusammenhang mit der Entwicklung sogenannter Zivilisationskrankheiten erwähnt. Umgekehrt müssten sich also solche Erkrankungen durch eine Erhöhung der körperlichen Aktivität und durch sportliches Training verhindern lassen (vgl. Bruhn, 2013, S. 350).

In den letzten Jahren ist eindrucksvoll aufgezeigt worden, dass körperliche Aktivität eine ganze Reihe von chronischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes-Typ-2, Fettstoffwechselstörungen, Osteoporose, rheumatoide Arthritis und gewisse Krebsarten, positiv beeinflusst. In allen diesen Erkrankungen spielt eine „low-grade“ chronische Entzündung eine pathogenetische Rolle (vgl. Mathur & Pedersen, 2008, S. 1 ff).

Aber auch der Einfluss regelmäßiger körperlicher Aktivität auf kognitive Leistungen gewinnt aufgrund der ansteigenden Häufigkeit an Demenzerkrankungen im Zug der demografischen Entwicklung an Interesse (vgl. Reimers, Knapp & Tettenborn, 2012, S. 276).

Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte haben chronisch-entzündliche Erkrankungen stark zugenommen. Vor allem in den westlichen Industrieländern treten diese Erkrankungen gehäuft auf. Daher werden zurzeit die zugrunde liegenden Pathomechanismen intensiv erforscht. Neue Forschungsergebnisse legen nahe, dass als Auslöser neben den genetischen Faktoren vor allem der Lebensstil und damit insbesondere die körperliche Aktivität und die Ernährung eine bedeutende Rolle spielen (vgl. Grashoff, 2007, S. 332 ff.).

Ein körperlich aktiver Lebensstil zählt zu den einflussreichsten Komponenten einer gesunden Lebensweise. In Bezug auf die kardiovaskuläre, aber auch hinsichtlich der gesamten Morbidität und Mortalität ist die Datenlage aus epidemiologischen und interventionellen Untersuchungen überzeugend. Viele Studien belegen den schützenden Effekt von Bewegung, vor allem bezüglich der inflammatorischen Regulation (vgl. König, 2008, S. 18 ff.).

Warum das so ist, ist in den letzten Jahren zunehmend klar geworden. Dies geschieht zum einen durch die günstige Beeinflussung von systemischen Entzündungsmediatoren und zum anderen durch die Abgabe entzündungshemmender Faktoren aus der Muskulatur (vgl. Petersen & Pedersen, 2005, S. 1154).

Während man früher geglaubt hat, dass die Muskulatur lediglich für die Körperhaltung, Bewegung und Atmung benötigt wird, haben kürzlich erbrachte Beweise den

Skelettmuskel als sekretorisches Organ identifiziert. Pedersen und ihre Kollegen haben diesen Botenstoffen, welche bei körperlicher Aktivität von der Muskulatur produziert und freigesetzt werden und durch autokrine, parakrine oder endokrine Signalübermittlung den gesamten Organismus positiv beeinflussen, den Namen „Myokine“ gegeben. Die Entdeckung der Myokine eröffnet eine völlig neue Sichtweise auf die Muskulatur und bietet ein neues Erklärungsmodell für die gesundheitsfördernden Wirkungen von Bewegung und Sport (vgl. Pedersen, 2013, S. 1337).

Aber auch das Fettgewebe wird heute als endokrines Organ angesehen, das nicht nur intensiv am Energiestoffwechsel teilnimmt, sondern auch eine Reihe von Hormonen und anderen biologisch aktiven Signalmolekülen produziert und ausschüttet. Diese Sekretionsprodukte des Fettgewebes werden auf Grund ihrer Herkunft als „Adipokine“ bezeichnet und dürften wie die Myokine einen intensiven Crosstalk mit anderen Organsystemen ermöglichen. Auch diese Erkenntnis ist von enormer klinischer Bedeutung, da Adipositas bekanntlich mit vielen unterschiedlichen Begleit- und Folgeerkrankungen einhergeht und nun die molekularen Mechanismen besser verstanden werden (vgl. Löffler, 2008, S. 446; Fischer-Posovszky, 2010, S. 239 f.).

1.1 Aktueller Forschungsstand

Noch steht die Forschung an den Myokinen erst am Anfang, denn von den fast 400 verschiedenen Substanzen, die der Muskel bei Kontraktion freisetzt, sind lediglich etwa ein Dutzend davon erforscht. Aber die unterschiedlichen Wirkungsweisen der bereits bekannten Myokine scheinen endlich erklären zu können, warum sich Sport bei so vielen unterschiedlichen Erkrankungen positiv auswirkt. Aus diesem Grund entstand seit der Entdeckung dieser Botenstoffe ein regelrechter Boom in diesem Forschungsgebiet. Aber auch die Botenstoffe des Fettgewebes sind noch nicht restlos erforscht. Bislang wurden etwa 100 Sekretionsprodukte charakterisiert, die sich funktionell in verschiedene Gruppen einordnen lassen. Da auch die Adipositasforschung seit der Entdeckung der Adipokine einen bemerkenswerten Aufschwung erlebt hat, gibt es inzwischen tausende Publikationen, die sich mit der endokrinen Funktion und Entzündung des Fettgewebes beschäftigen. Dabei ist sowohl bei den Myokinen als auch bei den Adipokinen zwischen Faktoren, die in der Zirkulation erscheinen und dort eine systemische Wirkung entfalten, und solchen, die primär auf lokaler Ebene wirksam sind, zu unterscheiden.

1.2 Fragestellungen

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt bei den bisher erforschten Botenstoffen des Muskel- und Fettgewebes bzw. deren Wirkungen und Interaktion. Es soll aufgezeigt werden, auf welche Prozesse und Organe die Botenstoffe einwirken und folglich auf welche chronischen Erkrankungen bisher Effekte nachgewiesen wurden.

Aus diesem Grund wird in der folgenden Arbeit nun konkret darauf eingegangen, ob der Skelettmuskel und das Fettgewebe als sekretorische Organe, deren Botenstoffe den gesamten Organismus beeinflussen und somit Einfluss auf die Gesundheit haben, angesehen werden können. Das Hauptaugenmerk liegt vor allem auf dem Einfluss auf das Immunsystem und die „low-grade“ chronische Entzündung, wobei neben der körperlichen Aktivität auch die Ernährung mit einbezogen wird. Des Weiteren wird versucht zu klären, ob diese beiden Organe als Gegenspieler wirken, indem die Myokine die Effekte der Adipokine ausgleichen und ihnen entgegenwirken.

Aus dieser Problemstellung ergeben sich daher folgende Fragestellungen:

- 1) „Welche Myokine bzw. Adipokine sind bisher erforscht?“
- 2) „Welche Wirkungen haben diese Myokine bzw. Adipokine?“
- 3) „Auf welche Prozesse und Organe haben diese Botenstoffe Effekte?“
- 4) „Wirken die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe als Gegenspieler?“
- 5) „Welche Rolle spielt die Intensität bzw. der Umfang der Belastung?“
- 6) „Welchen Einfluss hat somit körperliche Aktivität auf die Entzündung, das Immunsystem und ausgewählte Zivilisationserkrankungen?“
- 7) „Welchen Einfluss hat die Ernährung auf die Entzündungssituation im Körper?“

1.3 Forschungsmethode

Zur Bearbeitung dieses Themas und als methodischer Ansatz werden hermeneutische Vorgangsweisen verwendet und es wird versucht, die Fragestellungen mittels wissenschaftlicher Literatur zu beantworten. Bei der Literaturrecherche wurde vor allem in den Internetdatenbanken PubMed und MedPilot nach aktuellen Studien und Artikeln gesucht. Die dadurch gesammelten Informationen und Daten wurden miteinander verglichen und zusammengefasst. Die Arbeit schließt alle themenrelevanten Publikationen bis September 2013 ein.

1.4 Gliederung der Arbeit

Im ersten Kapitel dieser Arbeit werden die beiden Begriffe „Myokine“ und „Adipokine“ kurz erörtert und dem Leser ein kurzer Überblick über die Thematik verschafft.

Inhalt des zweiten Hauptkapitels sind die physiologischen Grundlagen. Zuerst werden die extrazellulären Botenstoffe beschrieben, bzw. wie diese eingeteilt werden können und welche Möglichkeiten der Signalübermittlung es gibt. Anschließend werden die Muskulatur und das Fettgewebe dargestellt und darauf eingegangen, welche klassischen Funktionen diesen beiden Organen zugeschrieben werden und welche neuen Erkenntnisse es gibt. Des Weiteren wird auch noch auf die physiologischen Grundlagen des Immunsystems und der Entzündung in diesem Kapitel eingegangen.

Das dritte Kapitel widmet sich der Geschichte, wie es zu der Entdeckung der Myokine und Adipokine kam und wie sich dadurch die Sichtweise auf die beiden Organe veränderte.

Das vierte und fünfte Kapitel stellen das Kernstück der Arbeit dar. Hier werden die einzelnen erforschten Sekretionsprodukte der Muskulatur und des Fettgewebes vorgestellt und versucht folgende Fragestellungen zu beantworten: Wo werden sie gebildet? Über welche Rezeptoren wirken sie? Auf welche Organe haben sie Effekte? Welche Wirkungen haben sie?

Im sechsten Kapitel wird das Konzept der Gegenspieler vorgestellt und versucht zu klären, ob die Muskulatur als Gegenspieler zum Fettgewebe angesehen werden kann.

Welche Folgen körperliche Inaktivität hat, welche Auswirkungen viszerale Fettansammlung hat und was man unter dem Begriff „Diseasome körperlicher Inaktivität“ versteht, ist Inhalt des siebenten Kapitels.

Im darauf folgenden achten Kapitel wird demnach aufgezeigt, wie der Körper auf Bewegung und Sport reagiert und darauf eingegangen, welche Rolle dabei die Belastungsmerkmale spielen.

In den Kapiteln neun bis zwölf wird im Hinblick auf die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Immunsystem, die Entzündung, die Zivilisationskrankheiten und die Muskulatur näher dargestellt.

Im letzten Kapitel wird dann noch abschließend der Einfluss der Ernährung auf die Entzündungssituation im Körper kurz beleuchtet.

2 Begriffsbestimmungen

Die Skelettmuskulatur und das weiße Fettgewebe sind die größten Organe im menschlichen Körper. Sowohl die Myozyten der Skelettmuskulatur als auch die Adipozyten des Fettgewebes sind heute als sekretorische Zellen bekannt, welche eine Vielzahl an bioaktiven Proteinen freisetzen. Diese Botenstoffe werden in der Literatur größtenteils als „Myokine“ bzw. „Adipokine“ bezeichnet. Diese Begriffe umfassen jedoch nicht nur die von Myozyten bzw. Adipozyten stammenden Sekretionsprodukte, sondern auch jene, die von anderen Zellen in diesen Organen produziert werden. Heute ist bekannt, dass sowohl die Myokine als auch die Adipokine nicht nur bei lokalen Interaktionen beteiligt sind, sondern auch mit anderen Geweben und Organen des Körpers kommunizieren (vgl. Trayhurn, Drevon & Eckel, 2011, S. 47).

2.1 Myokine

Die neuen Erkenntnisse, dass die kontrahierende Skelettmuskulatur in der Lage ist, Proteine zu produzieren, auf autokrine bzw. parakrine Weise lokale Zellen innerhalb des Muskels zu beeinflussen oder auf endokrine Weise über die Blutbahn mit anderen Geweben und Organen zu kommunizieren, eröffnen eine völlig neue Sichtweise auf die Muskulatur (vgl. Singler, Gianelli, Lang, Cankurtaran & Sieber, 2010, S. 58; Pedersen, 2013, S. 1340).

Das Wort „Myokine“ setzt sich aus den griechischen Wörtern für „Muskel“ und „Bewegung“ zusammen. 2003 haben Pedersen und ihre Mitarbeiter vorgeschlagen, diesen Begriff als eine Klassifikation für Zytokine und andere Peptide, die von der arbeitenden Skelettmuskulatur produziert, exprimiert und freigegeben werden, zu verwenden (vgl. Pedersen, Steensberg, Fischer, Keller, Keller, Plomgaard, Febbraio & Saltin, 2003, S. 113 f.).

Zu den Myokinen werden etwa 400 verschiedene Produkte gezählt, von denen bisher jedoch erst wenige identifiziert und erforscht wurden. Allerdings scheinen bereits diese die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen erklären zu können, warum körperliche Aktivität gegen ein ganzes Netzwerk von chronischen Erkrankungen mit sehr unterschiedlichen phänotypischen Darstellungen zu schützen vermag (vgl. Pedersen, 2013, S. 1354).

2.2 Adipokine

Während sich das Wort „Myokine“ auf Faktoren des Muskelgewebes bezieht, bezeichnet der Begriff „Adipokine“ jene Botenstoffe, die von Zellen des Fettgewebes sezerniert werden (vgl. Pedersen, 2013, S. 1340).

Auch das Fettgewebe wurde erst vor etwa 20 Jahren als sekretorisches Organ entdeckt, das nicht nur metabolisch relevante Substanzen abgibt, sondern auch eine Vielzahl an Peptidhormonen, Zytokinen und anderen hormonell wirksamen Lipidmolekülen. Die Adipokine werden jedoch nicht nur von den Adipozyten (= Fettzellen) produziert, sondern auch von anderen Zelltypen des Fettgewebes, wie zum Beispiel den Präadipozyten, Fibroblasten, T-Zellen, Endothelzellen und den Makrophagen (vgl. Stulnig, 2012, S. 18).

Bei den etwa 100 verschiedenen Sekretionsprodukten des Fettgewebes, welche sich in unterschiedliche Gruppen einteilen lassen, kann zwischen lokal wirkenden und systemisch wirkenden Faktoren unterschieden werden (vgl. Fischer-Posovszky, 2010, S. 239).

Neben Substanzen, die auf autokrine bzw. parakrine Weise wirken, sind ein Teil der produzierten Faktoren auch als klassische endokrine Botenstoffe, die einen intensiven Crosstalk mit anderen Organsystemen ermöglichen dürften, anzusehen. Diese Erkenntnis ist daher von enormer klinischer Bedeutung, da Fettleibigkeit bekanntlich mit vielen unterschiedlichen Begleit- und Folgeerkrankungen verbunden ist (vgl. Löffler, 2008, S. 446; Fischer-Posovszky, 2010, S. 239 f.).

Bei Fettleibigkeit und der damit verbundenen Fettgewebsentzündung schüttet das Fettgewebe vermehrt entzündungsfördernde Botenstoffe aus. Diese Sekretionsprodukte werden dabei überwiegend von den eingewanderten Entzündungszellen, allen voran den Makrophagen, sezerniert (vgl. Stulnig, 2012, S. 18).

Früher wurde auch der Begriff „Adipozytokine“ verwendet. Da dieser Begriff jedoch darauf schließen lässt, dass es sich bei den Sekretionsproduktion nur um Zytokine handelt, was aber nicht der Fall ist, wird heute hauptsächlich der Terminus „Adipokine“ gebraucht (vgl. Fischer-Posovszky, 2010, S. 239).

3 Physiologische Grundlagen

Jeder vielzellige, arbeitsteilig organisierte Organismus, und daher auch der menschliche Körper, besteht aus unterschiedlichen Geweben und Organen, die jeweils spezifische Funktionen haben. Biochemisch gesehen bedeutet das, dass eine Zelle mit charakteristischen Stoffwechselreaktionen ausgestattet ist, die nicht in anderen Zellen des Körpers vorkommen. Zellen sind die kleinsten Funktionseinheiten von Organen und Geweben und sind in Hinsicht auf ihre jeweilige Funktion im Rahmen eines Gewebes oder Organs stark spezialisiert, was in dem Besitz spezifischer Proteine begründet ist. Das für jeden Zelltyp typische Muster der Genexpression kommt dadurch zustande, dass während der Embryogenese bestimmte Gene an- bzw. abgeschaltet werden (vgl. Löffler, 2008, S. 3 ff.).

3.1 Hormone und Zytokine

Die Koordinierung des Stoffwechsels bzw. Regulation zellulärer Funktionen erfolgt neuronal und hormonell durch extrazelluläre Botenstoffe. Dabei handelt es sich um Neurotransmitter, die an den Nervenenden (Synapsen) durch einen nervalen Impuls freigesetzt werden und Hormone, die von spezifischen Zellen abgesondert und zu anderen Zellen transportiert werden, und durch spezifische Bindung an Rezeptoren in ihren Zielzellen die biologische Aktivität beeinflussen. Dabei weist jeder Zelltyp seine eigene Kombination an Rezeptoren auf (vgl. Priewe & Tümmers, 2007, S. 817).

3.1.1 Möglichkeiten der Signalübermittlung

Mit der Entstehung des vielzelligen Organismus und der Spezialisierung von Zellgruppen zu Organen und Geweben wurde eine Signalübermittlung von Zelle zu Zelle erforderlich. Diese humorale Signalübertragung bedient sich chemischer Verbindungen als Signalüberträger, die generell als Hormone oder extrazelluläre Botenstoffe bezeichnet werden. Extrazelluläre Botenstoffe regulieren im menschlichen Körper Stoffwechselleistungen, Wachstum und Differenzierung. Die in Abbildung 1 dargestellten prinzipiellen Möglichkeiten der Signalübermittlung sind (vgl. Löffler, 2008, 321):

- Die *autokrine* Signalübermittlung: Die von der produzierenden Zelle gebildeten Botenstoffe wirken auf diese Zelle selbst zurück.

- Die *parakrine* Signalübermittlung: Der Botenstoff gelangt durch Diffusion auf die benachbarte Zelle, die über einen spezifischen Rezeptor verfügen muss. Zu solchen Botenstoffen gehören zum Beispiel die Gewebshormone und Zytokine.
- Die *juxtakrine* Signalübermittlung: Um diese Signalübermittlung handelt es sich, wenn der Botenstoff in der Plasmamembran der sezernierenden Zelle verankert ist und für die Wechselwirkung mit dem Rezeptor auf der Zielzelle ein direkter Zell-Zell-Kontakt notwendig ist.
- Die *endokrine* Signalübermittlung: Bei dieser Art von Signalübermittlung wird der Botenstoff in die Blutbahn abgegeben, um seine Funktion an weiter entfernten Zellen auszuüben. In diesem Fall handelt es sich um glanduläre Hormone.

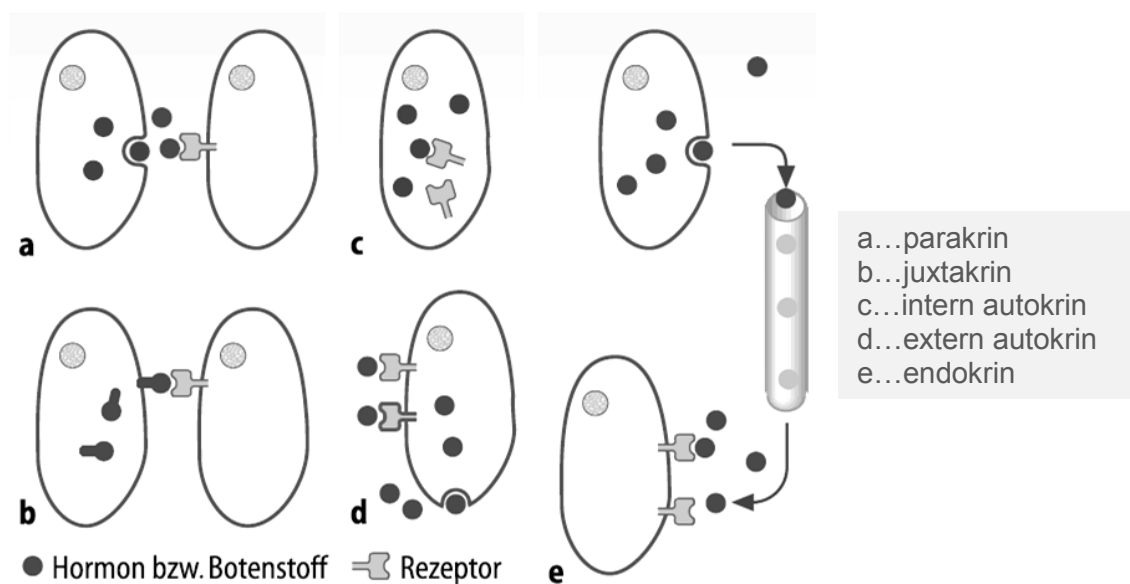


Abb. 1: Möglichkeiten der interzellulären Signalübermittlung (nach Löffler, 2008, S. 321).

3.1.2 Einteilung der extrazellulären Botenstoffe

Nach Löffler (2008, S. 321 f.) können Hormone und extrazelluläre Botenstoffe entweder nach dem Typ der sezernierenden Zelle, nach ihrem chemischen Aufbau oder auch nach funktionellen Aspekten eingeteilt werden.

Nach dem Typ der sezernierenden Zelle unterscheidet man zwischen:

- *Glanduläre Hormone*: Diese wirken im Allgemeinen endokrin und werden von spezifischen, in endokrinen Drüsen lokalisierten sekretorischen Zellen gebildet und abgegeben.
- *Gewebshormone*: Diese wirken prinzipiell parakrin und werden von endokrin aktiven Zellen in den unterschiedlichsten Geweben synthetisiert.

- *Zytokine*: Meist als parakrine Faktoren werden Zytokine von verschiedensten Zellen produziert und regulieren Proliferation, Differenzierung und Funktion ihrer Zielzellen.

Nach ihrem chemischen Aufbau können sich extrazelluläre Botenstoffe in folgende Stoffklassen zuordnen lassen:

- *Steroidhormone*: Da sich diese vom Cholesterin ableiten, sind sie schlecht wasserlöslich und müssen beim Transport im Blut an Plasmaproteine gebunden sein.
- *Peptidhormone*: Diese werden erst nach spezifischen Stimuli freigesetzt und werden meist in Form von Vorläufermolekülen durch Proteinsynthese hergestellt und intrazellulär gespeichert.
- *Aminosäurederivate*: Diese aus Aminosäure-Vorstufen synthetisierten Botenstoffe werden ähnlich wie Peptidhormone in Vesikeln gespeichert und bei Bedarf freigesetzt.

Bei der Einteilung nach den funktionellen Aspekten werden die Hormone bzw. Botenstoffe in folgende sechs Gruppen gegliedert (vgl. Abb. 2):

- Die ersten beiden Gruppen umfassen Botenstoffe, die Wachstum und Differenzierung regulieren. Dazu gehören Zytokine und glanduläre Hormone, wie das Wachstumshormon, Schilddrüsenhormone, Sexualhormone sowie Glucocorticoide der Nebennierenrinde.
- In der dritten Gruppe befinden sich jene Hormone, welche für die schnelle Umstellung des Stoffwechsels zuständig sind, da deren Wirkung sehr rasch erfolgt. Dabei handelt es sich vor allem um das Insulin und seine Gegenspieler Glucagon und die Catecholamine.
- Die vierte Gruppe fasst diejenigen Hormone, welche für die Regulation der Verdauung und die Resorption der Nahrungsstoffe verantwortlich sind, zusammen.
- In der fünften Gruppe finden sich Hormone, die in den Calcium- und Phosphatstoffwechsel eingreifen.
- Und in der sechsten und letzten Gruppe befinden sich Regulatoren des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels.

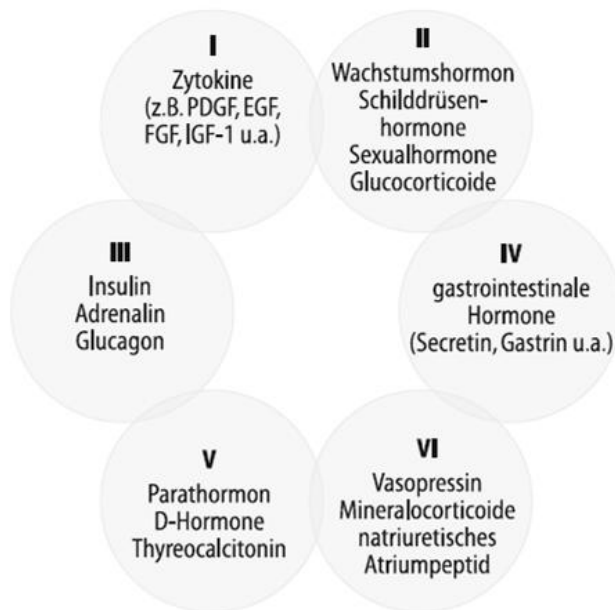


Abb. 2: Einteilung der extrazellulären Botenstoffe nach funktionellen Zusammenhängen (nach Löffler, 2008, S. 322).

Wie in der Abbildung ersichtlich, bestehen zwischen den einzelnen Gruppen enge Beziehungen, so können zum Beispiel einige Stoffe nur dann wirken, wenn andere Stoffe in ausreichender Menge vorhanden sind (vgl. Löffler, 2008, S. 322).

3.1.3 Die Wechselwirkung mit einem Rezeptorprotein

Ein schon lange bestehendes Konzept über den Mechanismus der Hormonwirkung sagt aus, dass Hormone bzw. Zytokine ihre Wirkungen nur in jenen Zellen entfalten können, die über einen entsprechenden Rezeptor verfügen. Diese können sich sowohl auf der produzierenden Zelle als auch auf anderen Zellen befinden. Durch die Andockung des extrazellulären Botenstoffs an das Rezeptorprotein wird dieses aktiviert, so eine Kaskade intrazellulärer Ergebnisse ausgelöst und somit eine zelluläre Antwort bewirkt. Diese Kaskade wird nach Löffler als Signaltransduktion bezeichnet. Prinzipiell unterscheidet man zwischen intrazellulären Rezeptoren und Membranrezeptoren. Während intrazelluläre Rezeptoren nach der Aufnahme des Botenstoffs in die Zielzelle mit diesem reagieren und dann als Transkriptionsfaktoren wirken, beruht der Wirkungsmechanismus von Membranrezeptoren auf der Erzeugung eines intrazellulären Botenstoffs, welcher gelegentlich auch „second messenger“ genannt wird (vgl. Löffler, 2008, S. 322 ff.; Weiland, 2012d).

Nach Priewe und Tümmers (2007, S. 819) binden sich Peptidhormone und Aminosäurederivate infolge ihrer Hydrophilie an Rezeptoren der Zellmembran, Steroidhormone hingegen an intrazelluläre Rezeptoren.

3.1.4 Zytokine

Nach Offermanns (2012, S. 158) werden unter dem Begriff „Zytokine“ meist lösliche Proteine und Glykoproteine verstanden, die an der Regulierung immunologischer Prozesse mitwirken und von Zellen des Immunsystems, aber auch von anderen Zellen produziert werden.

Ahrens, Schlittenwolf und Wang (2012, S. 383) beschreiben die Zytokine als Botenstoffe mit kurzem Wirkungsradius, die autokrin oder parakrin wirken und typischerweise durch Bindung an membrangebundene Rezeptoren eine zelluläre Signalkaskade auslösen. Dadurch wird die Produktion anderer Botenstoffe gefördert oder gehemmt. Wie Hormone regulieren sie so auf systemischer Ebene entzündliche Prozesse, Akute-Phase-Reaktionen und Wundheilung.

Sie sind Teil der angeborenen (= unspezifischen) und der erworbenen (= spezifischen) Immunabwehr und ermöglichen die Kommunikation zwischen den Immunzellen. So können Zytokine Immunantworten anregen oder hemmen und sind demzufolge mitverantwortlich, dass eine Immunantwort erfolgreich abläuft. Aufgrund der großen Bedeutung der Zytokine für die erfolgreiche Immunreaktion können erblich bedingte oder erworbene Defekte in ihrer Funktion schwere Immundefekte oder krankhafte Entzündungszustände verursachen. Während entzündungsfördernde Zytokine (z. B. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 und TNF α) beim Eindringen eines Erregers eine stärkere Durchblutung im betroffenen Gewebe und das Anlocken und die Aktivierung von Immunzellen bewirken, sorgen dagegen entzündungshemmende Zytokine (z. B. IL-4, IL-10, IL-13 und TGF β) dafür, dass nach erfolgreicher Bekämpfung die Entzündung wieder abklingt und sich die aktivierten Zellen abschalten. Durch dieses Wechselspiel dieser zwei antagonistischen Phänotypen wird der gesamte Ablauf der Immunabwehr reguliert (vgl. Feuchtenberger, Kneitz & Tony, 2007, S. 297; Ahrens, Schlittenwolf & Wang, 2012, S. 383 f.; Weiland, 2012d).

Löffler charakterisiert Zytokine als lokal wirksame extrazelluläre Botenstoffe, die Zellwachstum und Zelldifferenzierung regulieren und zu einer Gruppe von etwa 100 verschiedenen Polypeptiden zusammengefasst werden. Neben der Regulation von Wachstum und Differenzierung spielen sie als überwiegend lokal tätige Faktoren bei Entzündungen, immunologischen Prozessen sowie beim Tumorwachstum eine Rolle.

Zytokine binden sich an Tyrosinkinase-Rezeptoren oder Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen. Löffler unterscheidet bei der Einteilung dieser Botenstoffe zwischen Wachstumsfaktoren, Interleukine, Interferone und Chemokine (vgl. Priewe & Tümmers, 2007, S. 835; Löffler, 2008, S. 333 f.):

Wachstumsfaktoren werden von den unterschiedlichsten Zellen freigesetzt, wirken als mitogene Faktoren auf viele Zellen, vor allem aber auf mesenchymale Zellen und sind unter anderem auch für die Wundheilung bedeutsam. Zu dieser Reihe von Botenstoffen gehören zum Beispiel FGF, IGF-1 und TGF β .

Interleukine (IL) haben bedeutungsvolle Funktionen bei der Immunabwehr, der Entzündungsreaktion, der Hämatopoese und der Apoptose. Bei den gegenwärtig beschriebenen 33 Interleukinen wird zwischen entzündungsfördernden (z. B. IL-1, IL-6 und TNF α), entzündungshemmenden (z. B. IL-4, IL-6, IL-10, und IL-13) und immunmodulatorischen Interleukinen (z. B. IL-2, IL-4 und IL-6) unterschieden, wobei einzelne Interleukine nicht nur einen dieser Effekte besitzen können. So hat zum Beispiel das IL-6 sowohl entzündungshemmende wie auch entzündungsfördernde Effekte und Einfluss auf das Immunsystem.

Interferone (IFN) hemmen, von der Virusaufnahme bis hin zur Freisetzung, sämtliche Stadien der Virusreplikation. Zudem hemmen sie aber auch die Proliferation virusbefallener Zellen und lösen in diesen Zellen eine Apoptose aus. Während es sich bei α - und β -Interferone um antivirale Proteine handelt, welche von Monozyten, Makrophagen und Fibroblasten produziert werden, besitzen die von T-Zellen und natürlichen Killerzellen gebildeten γ -Interferone immunmodulatorische Wirkungen.

Chemokine umfassen eine große Zahl an Faktoren, die chemotaktische Funktionen für Leukozyten haben und damit bedeutend an Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Auch wenn es der Name anders vermuten lässt, ist auch das Interleukin-8 (CXCL8) ein Chemokin, das zu den potentesten chemotaktischen Faktoren für Neutrophile zählt und auch bei der Angiogenese und Zellteilung beteiligt ist.

In den letzten Jahren hat die therapeutische Anwendung von Zytokinen eine immer größere Bedeutung. Zum Einsatz kommen Zytokine beispielsweise bei einem bestehenden Ungleichgewicht, das zu einer Erkrankung führt, aber auch um die immunologische Abwehr anzuregen. Beispiele für solche Therapien sind eine IL-2-Therapie bei Tumoren und HIV, eine IL-10-Therapie bei Rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn und eine IL-12-Therapie im Falle von Asthma bronchiale (vgl. Weiland, 2012d).

3.2 Die Muskulatur

3.2.1 Klassische Funktionen der Muskulatur

Die Muskulatur macht bei normalgewichtigen Männern etwa 40 % oder mehr des Gesamtkörpergewichts aus (bei Frauen etwas weniger) und stellt dadurch das größte Organ des Menschen dar, sofern keine Fettleibigkeit besteht. Die mehr als 600 Muskeln des menschlichen Körpers sind primär durch mechanische Arbeit gekennzeichnet, die für die Körperhaltung, Bewegung und Atmung benötigt wird und von den Kontraktionen der Muskelfasern abhängig ist. Das Muskelgewebe besteht hauptsächlich aus multinukleären Myozyten (bzw. Myotuben), welche von einer Plasmamembran umgeben sind. Diese langen Muskelzellen enthalten kontraktile Proteine, durch die mechanische Arbeit verrichtet werden kann. Zusätzlich zu diesen reifen multinukleären Myozyten befinden sich zahlreiche Satellitenzellen unter der Basalmembran der Myozyten. Die Satellitenzellen sind untätig und können aktiviert werden, wodurch das Wachstum, der Erhalt, die Reparatur und die Regeneration der Muskulatur gefördert werden. Somit können die Satellitenzellen nicht nur geschädigte Myotube reparieren, sondern auch zu neuen multinukleären Myotuben fusionieren (vgl. Trayhurn et al., 2011, S. 50).

Die im Menschen vorkommenden Muskeltypen sind die quergestreifte Muskulatur, die glatte Muskulatur sowie die Herzmuskulatur. Während die quergestreifte Muskulatur willkürlich innervierbar ist und sich durch ihre charakteristische Querstreifung auszeichnet, dient die glatte Muskulatur der vegetativ innervierten Bewegung der Organe im Gastrointestinaltrakt, der Organe im Urogenitaltrakt, der Lungen sowie der Blutgefäße. Der ebenfalls quergestreifte Herzmuskel nimmt eine Mittelstellung dieser beiden ein (vgl. Löffler, 2008, S. 449).

Der komplexe menschliche Skelettmuskel besteht aus vielen Muskelfaserbündeln, welche aus vielen Muskelfasern gebildet werden. Diese wiederum bestehen aus den sogenannten Myofibrillen, die vom Sarkoplasma umspült werden. Die Myofibrillen setzen sich schließlich aus den sogenannten Sarkomeren zusammen, den kleinsten Organisationseinheiten des Muskels. Sowohl der gesamte Muskel wie auch die Muskelbündel und die einzelnen Muskelfasern sind dabei von einer elastischen Hülle aus Bindegewebe ummantelt (vgl. Grosser, Starischka & Zimmermann, 2008, S. 45; Trayhurn et al., 2011, S. 50).

Die makromolekularen Einheiten des Sarkomers stellen die dicken und dünnen Myofilamente dar, die im quergestreiften Muskel in einem sich regelmäßig wiederholenden Muster angeordnet sind und so zum Phänomen der Querstreifung führen.

Die wesentlichen Bestandteile der Sarkomere bilden die vier Proteine Myosin, Aktin, Tropomyosin und Troponin, wobei Myosin das dicke Filament bildet und Aktin, Tropomyosin und Troponin das dünne Filament. Die Muskelkontraktion beruht auf einer Brückenbildung zwischen den Eiweißmolekülen Aktin und Myosin aufgrund der Freisetzung von Kalzium-Ionen und der Spaltung des in der Muskelzelle vorhandenen ATP (Adenosintriphosphat). Dabei gleiten die Myosinfibrillen an den Aktinfilamenten vorbei, indem sich die Myosin-ATPase enthaltenden Kopfgruppen der Myosinmoleküle unter Verbrauch von ATP auf den Aktinfilamenten bewegen. Dieser Prozess geht von einer zentralnervösen Erregung im Gehirn aus und führt über die Alpha-Motoneuronen des Rückenmarks zu den motorischen Endplatten der Muskelfaser (vgl. Grosser, Starischka & Zimmermann, 2008, S. 45; Löffler, 2008, S. 449).

ATP ist die unmittelbare Energiequelle der Muskelfaser. ATP ist das einzige Substrat, das die Muskelkontraktion direkt herbeiführen kann und somit das direkte Verbindungsglied zwischen Kraftentwicklung und Stoffwechsel. Ein Muskel kann nur dann über längere Zeit kontrahiert werden, wenn der Gehalt an ATP in den kontraktilelementen aufrechterhalten werden kann. Neben dem ATP besitzt die Muskulatur mit Kreatinphosphat (KP) eine weitere energiereiche Phosphatverbindung. Da das KP einen Abfall der ATP-Konzentration prinzipiell abpuffert, bleibt die ATP-Konzentration im intakten Muskel auch bei relativ hohen Intensitäten ziemlich konstant. Bei der Muskelkontraktion wird das ATP in die energieärmere Phosphatverbindung ADP (Adenosindiphosphat) abgebaut und die dabei frei werdende Energie genutzt. Da der intrazelluläre ATP-Vorrat aber sehr begrenzt ist und nur für wenige Muskelkontraktionen ausreicht, bedient sich die Muskelfaser verschiedener Wege für den Wiederaufbau (Resynthese) des ADP zu ATP (vgl. Smekal, 2004, S. 83 f.; Neumann, 2009, S. 17).

Neben dem Kreatinphosphat, das einen kurzfristig verfügbaren Energiespeicher der Muskelzelle darstellt, verwertet die Muskulatur bei länger dauernder Arbeit zum einen Substrate aus dem Blutplasma (Glukose, nicht veresterte Fettsäuren, Ketonkörper) und zum anderen zelleigene Speicher (v. a. Glykogen und Triglyzeride). Jede Steigerung der Fettsäureoxidation führt zu einer Hemmung der Glykolyse und somit zu einer Glukoseeinsparung (vgl. Löffler, 2008, S. 455 ff.).

Die Skelettmuskulatur besitzt eine bemerkenswerte Anpassungsfähigkeit, welche von der Belastungsart abhängig ist. Während Dauerleistungstraining eine Vermehrung des Mitochondriengehalts und eine Verbesserung der Kapillarisation mit sich bringt, führt Krafttraining zu einer Vergrößerung des Muskelquerschnitts, welcher hauptsächlich durch eine Zunahme der myofibrillären Proteine begründet ist. Seit etwa 15 Jahren erlauben es molekularbiologische Techniken, die Signalkaskaden und Mechanismen dieser

Muskelanpassung zu erforschen und besser zu verstehen. Dadurch konnte beobachtet werden, dass Dauerleistungstraining über verschiedene Signalwege Muskelanpassungen im Wesentlichen über Transkriptionsveränderungen steuert. Für die Anpassungen, die hingegen durch Krafttraining hervorgerufen werden, sind Translationsveränderungen wichtig. Außerdem konnte gezeigt werden, dass es auf molekularer Ebene zu einer Interaktion und einer gegenseitigen Behinderung von Dauerleistungstraining und Krafttraining kommt (vgl. Hoppeler, Baum, Müller & Lurman, 2011, S. 6).

3.2.2 Die Muskulatur als endokrines Organ

Seit langer Zeit konnte beobachtet werden, dass ausreichende Bewegung bzw. Sport positive Auswirkungen auf die Entstehung und den Verlauf einer ganzen Reihe chronischer Erkrankungen hat. Jedoch war lange unbekannt, durch welche Mechanismen diese sogenannten „Zivilisationskrankheiten“ durch körperliche Aktivität günstig beeinflusst werden können. In den vergangenen 10 bis 15 Jahren wurde die Skelettmuskulatur nämlich als wichtiges sekretorisches Organ erkannt, das vor allem durch Muskelkontraktionen Zytokine und andere Peptide produziert und durch autokrine, parakrine oder endokrine Signalübermittlung Effekte auslöst. Diese Botenstoffe wurden von der Kopenhagener Internistin Bente Klarlund Pedersen und ihren Kollegen entdeckt und daraufhin als „Myokine“ bezeichnet. Dabei handelt es sich um etwa 400 Sekretionsprodukte, von denen bis heute jedoch ein Großteil noch unerforscht ist (vgl. Bruhn, 2013, S. 351; Pedersen, 2013, S. 1337).

Zwar wurde schon längst erkannt, dass die aktive Muskulatur eine große Menge Laktat bei anaerober körperlicher Aktivität ausschüttet und dass es bei Nahrungskarenz zu einer Freisetzung von Acetoacetat sowie der Aminosäuren Alanin und Glutamin kommt. Jedoch konnte nun gezeigt werden, dass der aktive Skelettmuskel mehrere bioaktive Proteine aus der Zelle in extrazelluläre Flüssigkeit sezerniert und dadurch die Funktionen mehrerer Organe reguliert und gesundheitsfördernde Effekte vermittelt werden können, wie zum Beispiel durch Verbesserung des Stoffwechsels, günstige Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, Entzündungshemmung, Muskelaufbau und Verwertung des Bauchfettes. Damit können wir auch die Muskulatur als endokrines Organ verstehen (vgl. Trayhurn et al., 2011, S. 50; Aoi, Sakuma, 2013, S. 1; Bruhn, 2013, S. 351).

Nach bisherigen Erkenntnissen kommt es zu einer Kommunikation der Muskeln mit Organen wie dem Fettgewebe, der Leber, der Bauchspeicheldrüse, den Knochen und dem Gehirn. Aber auch auf den Muskel selbst haben einige erforschte Myokine Effekte (vgl. Pedersen, 2013, S. 1337).

Durch die Entdeckung dieser Botenstoffe hat sich die klassische Ansicht auf die Muskulatur natürlich grundlegend geändert und es ist klar geworden, dass die Muskeln des Menschen weit mehr sind als nur ein reines Bewegungsorgan und ein passiver Befehlsempfänger. Heute gibt es genug Beweise, die belegen, dass körperliche Aktivität vor chronischen Erkrankungen mit Entzündungscharakter schützen kann. Dies erfolgt zum einen durch die günstige Beeinflussung von systemischen Entzündungsfaktoren und zum anderen durch die Aussendung entzündungshemmender Faktoren aus der Skelettmuskulatur selbst (vgl. Hoppeler et al., 2011, S. 10).

3.3 Das Fettgewebe

Das Fettgewebe ist der größte Energiespeicher des Organismus und beträgt bei normalgewichtigen Personen etwa 12 % des Gesamtkörpergewichts (vgl. Löffler, 2008, S. 443).

Das Fettgewebe ist ein spezialisiertes Bindegewebe, das beim Menschen als weißes und braunes Fettgewebe vorkommt. Abgesehen von den Fettzellen (Adipozyten), die sich in einem Netzwerk von Kollagenfasern befinden, besteht das Fettgewebe aus deren Vorläuferzellen (Präadipozyten), aus Bindegewebszellen (Fibroblasten, Fibrozyten), Zellen der Blutgefäße (Endothelzellen, glatte Muskelzellen) und Zellen des Immunsystems (Monozyten, Leukozyten, Makrophagen) (vgl. Abb. 3). Während sich im weißen Fettgewebe eine große zentrale Fettvakuole findet, die den Zellkern und die anderen Organellen an den Rand drücken, haben die Adipozyten des braunen Fettes zahlreiche kleinere Fettvakuolen. Dementsprechend sind auch der Zellkern und die Mitochondrien nicht an die Zellmembran gedrückt. Das mengenmäßig überragende *weiße Fettgewebe* dient zum einen als Energielieferant und Baufett, das die inneren Organe fixiert und vor mechanischen Einflüssen schützt. Dieses Baufett, das sich zum Beispiel um die Nieren, um die Herzkranzgefäße, in bestimmten Gelenken, am Kehlkopf, der Wange und an Händen und Füßen befindet, wird auch bei starker Gewichtsabnahme nicht abgebaut. Zum anderen dient es als Depotfett zur Energiespeicherung und Isolierung. Dieses direkt unter der Haut befindliche subkutane Fettgewebe macht etwa 85 % des Gesamtfettes aus. Und zuletzt wird auch noch das viszerale intraabdominale Fett, das die inneren Organe umgibt und etwa 5 bis 8 % des Fettes ausmacht, zum weißen Fettgewebe gezählt. Das braune Fettgewebe, dessen „Bräunung“ auf eine starke Vaskularisierung und eine hohe Anzahl von Mitochondrien zurückzuführen ist und durch die Häm-haltigen Proteine entsteht, dient der Erzeugung von Wärme („zitterfreie Thermogenese“) aus dem gespeicherten Fett. Unter Mitwirkung eines spezifischen

Proteins des braunen Fettgewebes, des Thermogenin (UCP1), wird in den Mitochondrien durch Abbau von Fett die chemische Energie der Substrate direkt in Wärme umgewandelt. Noradrenalin und Adrenalin regen über cAMP und Proteinkinase A akut die Lipolyse und das Thermogenin an. Unter bestimmten Bedingungen können sich weiße Adipozyten in braune Adipozyten, aber auch umgekehrt, umwandeln (vgl. Klötting, Stumvoll & Blüher, 2007, S. 130; Grether-Beck & Krutmann, 2010, S. 848 ff.).

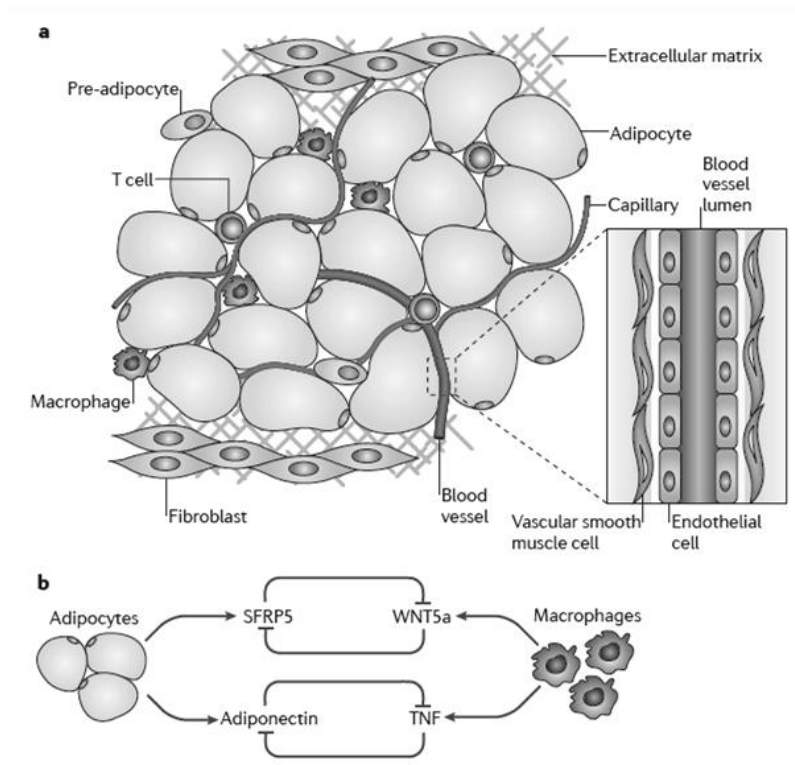


Abb. 3: Komponenten des Fettgewebes (nach Ouchi et al., 2011, S. 90).

Fischer-Posovsky (2010, S. 236) sehen das Fettgewebe als dynamisches Organ, in dem Fettzellen während des gesamten Lebens neu gebildet, aber auch dezimiert werden. Im Jahr 2008 haben Spalding et al. eine Untersuchung durchgeführt, deren Ergebnis aufzeigt, dass bei Erwachsenen unabhängig vom Body-Mass-Index etwa zehn Prozent der Fettzellen jährlich erneuert werden (vgl. Spalding et al., 2008, S. 783 ff.).

3.3.1 Klassische Funktionen des Fettgewebes

Die klassische Ansicht war, dass im Fettgewebe lediglich die überschüssig aufgenommene Energie in Form von Triglyzeriden gespeichert und bei Nahrungsknappheit bzw. erhöhtem Energiebedarf rasch wieder zur Verfügung gestellt wird. Man hat angenommen, dass die Fettzellfunktionen ausnahmslos durch exogene Hormone wie Insulin oder Katecholamine reguliert werden, und daher wurden die

Fettzellen ursprünglich als reine Zielzellen einer komplexen hormonellen Regulation angesehen. Bestärkt wurde diese Vorstellung durch die Tatsache, dass die Adipozyten spezifische Rezeptoren für etliche Hormone exprimieren. Als aktives eigenständiges Stoffwechselorgan wurde das Fettgewebe hingegen lange Zeit nicht angesehen (vgl. Fischer-Posovszky, 2010, S. 237 f.).

Neben den klassischen Aufgaben des Fettgewebes, wie die Wärmeisolierung und Thermogenese, der Schutz vor mechanischen Traumen und die Polsterung wichtiger Organe, sind wesentliche Funktionen des Fettgewebes die Synthese und Speicherung von Lipiden und die Mobilisierung der gespeicherten Energie (vgl. Löffler, 2008, S. 443 f.; Fischer-Posovszky, 2010, S. 237 f.).

Bei einem Nahrungsüberangebot werden überschüssige Nahrungsbestandteile in Triglyceride umgewandelt und im Fettgewebe gespeichert, was als „Lipogenese“ bezeichnet wird. Bei Nahrungskarenz bzw. bei Energiebedarf werden diese gespeicherten Triglyceride zu Fettsäuren und Glycerin gespalten und an das Blut abgegeben. Dieser Vorgang wird „Lipolyse“ genannt. Durch den Wechsel zwischen diesen beiden Vorgängen nimmt das Fettgewebe aktiv am Stoffwechsel teil (vgl. Löffler, 2008, S. 443 ff.).

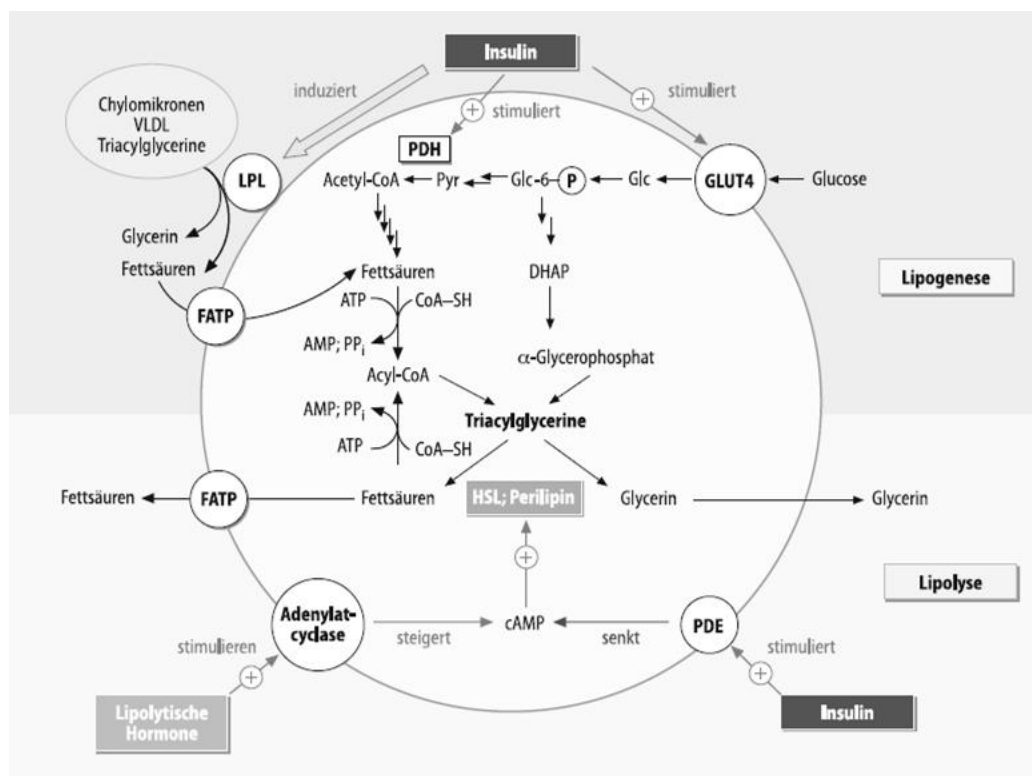


Abb. 4: Metabolische Aktivitäten der Fettzellen (nach Löffler, 2008, S. 444).

Die Abbildung 4 stellt die beiden gegensätzlichen Vorgänge der Lipogenese und Lipolyse dar, welche gleichzeitig ablaufen können und durch zahlreiche Faktoren und Einflüsse reguliert werden. Bei der *Lipogenese* stimuliert Insulin die Glukoseaufnahme, wodurch

Substrat für die Bildung von α -Glycerophosphat und Pyruvat bereitgestellt wird. Das für die Fettsäuresynthese benötigte Acetyl-CoA wird durch die Aktivierung der Pyruvat-Dehydrogenase (PDH) erzeugt. Die Lipoproteinlipase (LPL) wird durch Insulin induziert, was die Freisetzung der für die Triglycerinbiosynthese benötigten Fettsäuren aus Triglycerinen des Plasmas ermöglicht. Bei der *Lipolyse* stimulieren Hormone mit lipolytischer Wirkung, wie zum Beispiel Adrenalin, Noradrenalin und Glukagon, die Adenylatcyclase und aktivieren damit die Proteinkinase A. Diese phosphoryliert Perilipin und die hormonsensitive Lipolyse (HSL), das Schlüsselenzym im Abbau der intrazellulären Triglyzeride, was schließlich zur Stimulation der Lipolyse führt. Insulin ist das wichtigste anabol wirkende Hormon, da es auch die Phosphodiesterase (PDE) stimuliert und dadurch einen zusätzlichen antilipolytischen Effekt hat (vgl. Löffler, 2008, S. 444; Fischer-Posovszky, 2010, S. 237 f.).

3.3.2 Das Fettgewebe als endokrines Organ

Nach neuen Erkenntnissen wird heute auch das Fettgewebe als ein endokrines Organ angesehen, das nicht nur intensiv am Energiestoffwechsel des Organismus teil nimmt, sondern selbst eine Reihe von Hormonen und anderen biologisch aktiven Signalmolekülen produziert und synthetisiert (vgl. Abb. 5). Auch wenn nur ein Teil der produzierten Faktoren als klassische endokrine Botenstoffe anzusehen sind, dürften diese Sekretionsprodukte einen intensiven Crosstalk mit anderen Organsystemen ermöglichen. Diese Erkenntnis ist von enormer klinischer Bedeutung, da Fettleibigkeit bekanntlich mit vielen unterschiedlichen Begleit- und Folgeerkrankungen verbunden ist (vgl. Löffler, 2008, S. 446; Fischer-Posovszky, 2010, S. 239 f.).

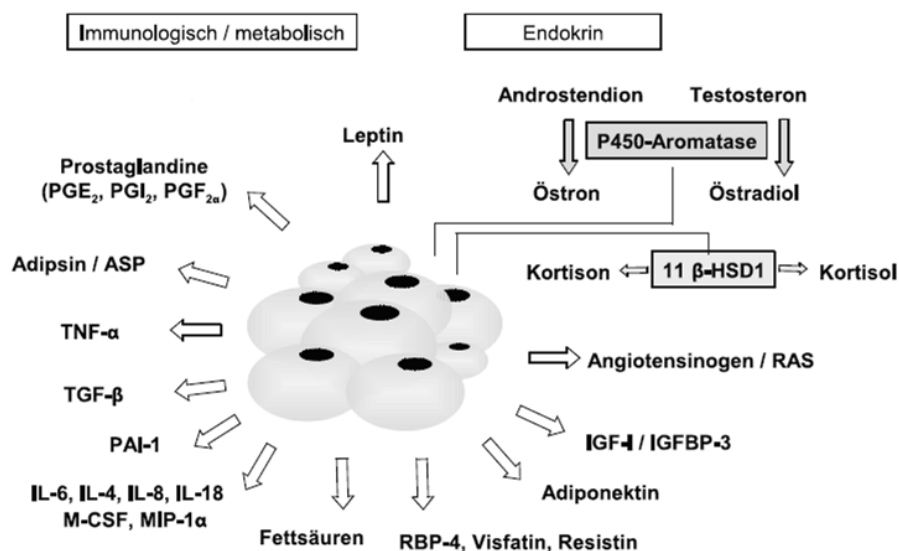


Abb. 5: Die wichtigsten Sekretionsprodukte des Fettgewebes (nach Fischer-Posovszky, 2010, S. 239).

Das Fettgewebe gibt nicht nur metabolisch relevante Substanzen wie die Fettsäuren ab, sondern produziert eine Anzahl von Peptidhormonen, Zytokinen und anderen hormonell wirksamen Lipidmolekülen. Aber nicht nur die Adipozyten, sondern auch die anderen Zelltypen des Fettgewebes, wie zum Beispiel die Präadipozyten, Fibroblasten, Makrophagen, T-Zellen und Endothelzellen, produzieren hormonell aktive Stoffe. Diese Substanzen können dann nicht nur autokrine und parakrine, sondern durch den Transport über die Blutbahn zu weiter entfernten Organen auch endokrine Wirkungen entfalten und so den gesamten Körper beeinflussen. Dadurch nimmt das Fettgewebe als komplexes endokrines Organ eine wichtige Rolle in der Steuerung des gesunden und kranken Organismus ein. Wie die Muskulatur kommuniziert auch das Fettgewebe über die Adipokine mit verschiedensten Zelltypen und hat neben der Regulierung des Stoffwechsels auch Auswirkungen auf zum Beispiel das Hunger- und Sättigungsgefühl und das Entzündungsgeschehen. So kontrolliert das Fettgewebe zum Beispiel Vorgänge in der Leber, im Skelettmuskel und im Zentralnervensystem. Bei der Adipositas wird durch überwiegend entzündungsfördernde Botenstoffe unter anderem eine verstärkte Atherogenese und das Tumorwachstum begünstigt (vgl. Stulnig, 2012, S. 18 ff.).

Bisher wurden etwa 100 verschiedene Sekretionsprodukte identifiziert, welche sich in unterschiedliche Familien einteilen lassen. Unterschieden wird dabei zwischen Botenstoffen, die über die Blutbahn in den gesamten Körper versendet werden und dort eine systemische Wirkung entfalten, und solchen, die hauptsächlich auf lokaler Ebene Effekte haben (vgl. Fischer-Posovszky, 2010, S. 239).

3.3.3 Die Fettverteilung

Aus metabolischer Sicht ist beim Fettgewebe eine Unterscheidung zwischen dem intraabdominalen viszeralen Fett und dem unter der Haut befindlichen subkutanen Fett notwendig. Aber nicht nur das viszerale Fettgewebe, sondern auch perivaskuläres Fett und das Fettgewebe an bestimmten Organen sind für ungünstige Folgen von Adipositas mitverantwortlich (vgl. Stulnig, 2012, S. 18).

Klötting, Stumvoll und Blüher (2007, S. 126) berichten in ihrem Artikel, dass die subkutane Fettmasse sehr variabel ist und stark von externen Faktoren abhängt. Im Gegensatz dazu scheint das viszerale Fett sowohl bei normalgewichtigen als auch bei übergewichtigen Personen kaum Schwankungen zu unterliegen. Während der genetische Einfluss auf die subkutane Fettmasse nur bei etwa 5 % liegt, ist der Einfluss genetischer Faktoren auf die viszerale Fettmasse mit etwa 50 % wesentlich höher (vgl. Klötting, Stumvoll & Blüher, 2007, S. 126).

Grether-Beck und Krutmann (2010, S. 841) erwähnen zusätzlich, dass mit steigendem Alter die Menge an viszeralem Fettgewebe sowohl bei Männern als auch bei Frauen zunimmt.

Viszerales Fett ist im Vergleich zum subkutanen Fett metabolisch aktiver. Dementsprechend ist in den viszeralen Adipozyten die lipolytische Wirkung der Katecholamine stärker und der antilipolytische Effekt von Insulin schwächer. Da über die Pfortader ein direkter Zugang zur Leber besteht, kann von dem viszeralen Fettgewebe mehr Energie für den Stoffwechsel zur Verfügung gestellt werden (vgl. Grether-Beck & Krutmann, 2010, S. 842).

Zahlreiche Studien zeigen auf, dass das gesundheitliche Risiko überwiegend von der Lokalisation der Fettdepots und daher vom Fettverteilungsmuster abhängig ist. Besonders eine vergrößerte viszerale Fettmasse wird für die Entstehung von metabolischen und kardiovaskulären Komplikationen verantwortlich gemacht. Demzufolge haben Personen mit abdominaler, viszeraler Adipositas (= Apfeltyp) ein weitaus höheres Risiko für Krankheiten, wie Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, als Personen mit peripherer, gluteofemuraler Adipositas (= Birnentyp), was die Betrachtung der Fettverteilung besonders bedeutend macht (vgl. Fischer-Posovszky, 2010, S. 239; Grether-Beck & Krutmann, 2010, S. 841).

Auch die sekretorische Funktion von Fettzellen aus verschiedenen Körperregionen unterscheidet sich signifikant in der Expression bestimmter Botenstoffe. Es zeigt sich, dass Faktoren, die für die Komplikationen der Adipositas verantwortlich gemacht werden, im viszeralen Fettgewebe stärker exprimiert werden als im subkutanen Fett. Das gilt zum Beispiel für die Sekretionsprodukte Angiotensinogen, IL-6 und PAI-1. Ein umgekehrtes Bild zeigt sich bei dem Fettzellprodukt Leptin, dessen Expression in subkutanen Fettzellen deutlich höher ist als im viszeralen Fett (vgl. Fischer-Posovszky, 2010, S. 239).

Außerdem unterscheiden sich das subkutane und das viszerale Fettgewebe bezüglich der Regulation der Adipozytenanzahl, da subkutane Präadipozyten im Vergleich zu viszeralen Präadipozyten eine höhere Differenzierungskapazität aufweisen. Zudem zeigt sich bei Adipositaspatienten eine Zunahme der Makrophageninfiltration, vor allem im viszeralen Fett (vgl. Klötting, Stumvoll & Blüher, 2007, S. 130).

3.3.4 Die Hypertrophie der Adipozyten - Fettgewebsentzündung

Adipositas ist mit einer systemischen Entzündungsreaktion, welche in erster Linie vom Fettgewebe ausgeht, assoziiert. Bereits viele epidemiologische Studien haben aufgezeigt,

dass ein erhöhter Spiegel an zirkulierenden Entzündungsmarkern wie zum Beispiel des hsCRP (hochsensitives C-reaktives Protein) wesentlich zur Entwicklung systemischer Erkrankungen wie Diabetes-Typ-2 und kardiovaskulären Erkrankungen beisteuert. Es kommt zur Infiltration mit Entzündungszellen, die durch Botenstoffe des Fettgewebes angelockt werden. Dabei handelt es sich in erster Linie um Makrophagen, aber auch Lymphozyten wandern in das Fettgewebe ein. Als Gründe der Fettgewebsentzündung werden momentan veränderte Nährstoffflüsse, oxidativer Stress und Hypoxie vermutet (vgl. Stulnig, 2009, S. 17).

Hauner (2010, S. 14) betont, dass es mit der Vergrößerung der Fettspeicher und durch die Abgabe verschiedener Botenstoffe zu einer Art chronisch subakuter Entzündung im Fettgewebe kommt, welche der Gefäßentzündung im Rahmen des Arterioskleroseprozesses ähnlich ist. Er erwähnt, dass es sich bei der Einwanderung von Entzündungszellen vor allem um „klassisch aktivierte“ M1 Makrophagen, die vermehrt entzündungsfördernde Proteine produzieren, handelt.

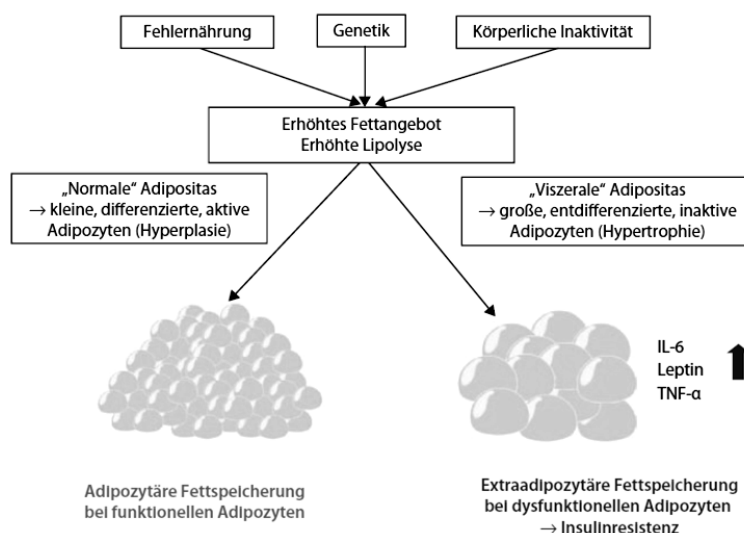


Abb. 6: Metabolische Dysregulation der hypertrophierten abdominalen Adipozyten (nach Ravussin & Smith, 2002, König & Berg, 2012, S. 680).

Damit die physiologische Stoffwechselsituation aufrecht bleibt, ist eine stetige Differenzierung der Fettzellen aus Präadipozyten bzw. mesenchymalen Zellen in neue metabolisch aktive Fettzellen notwendig (vgl. Abb. 6). Ist diese Differenzierung gestört, führt das vor allem zu einer herabgesetzten Fähigkeit der Fettspeicherung im viszeralen Fettgewebe und zu einer pathophysiologisch bedeutsamen Erhöhung der Lipolyserate. Durch eine verstärkte hepatische Lipogenese, VLDL-Synthese und Sekretion steigt die Konzentration an freien Fettsäuren und Triglyceriden im Blut an. Aufgrund der verminderten Fettaufnahme der abdominalen Fettzellen häufen sich nun diese Fettsäuren auch verstärkt in extraadipozytären Organen an. Neben der

pathologisch erhöhten Lipolyserate, die durch eine gesteigerte Aktivierung des β -3 Adrenorezeptors im Bauchfett ausgelöst wird, bewirkt die fehlende Neudifferenzierung der abdominalen hypertrophierten Adipozyten eine erhöhte Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen wie $\text{TNF}\alpha$, IL-6, PAI-1 oder Leptin und eine herabgesetzte Sekretion von Adiponektin (vgl. König & Berg, 2012, S. 680).

Im Vergleich zu gesunden und körperlich aktiven Personen, bei denen die Adipozyten eine hohe Proliferations- und Differenzierungskapazität besitzen, ist diese bei inaktiven und übergewichtigen Patienten gestört. Die Adipozyten verlieren ihre regulatorische und metabolische Kompetenz und dekompensieren (vgl. Abb. 7). Das führt dazu, dass keine weiteren Fettsäuren in den Fettzellen gespeichert werden können und es daher zu einer vermehrten Aufnahme von Fettsäuren in extraadipozytären Organen kommt, wie zum Beispiel in Muskel, Leber und Bauchspeicheldrüse. Diese extraadipozytäre Fetteinlagerung scheint ein wesentlicher Faktor in der Entstehung sogenannter Zivilisationserkrankungen, wie auch des metabolischen Syndroms, zu sein. Durch eine Reduzierung der Fettmasse wird diese „Überladung“ der Fettzellen reduziert, dadurch die metabolische Kapazität des Adipozyten verbessert und die physiologische Stoffwechselfunktion zumindest teilweise wieder hergestellt (vgl. Berg & König, 2010, S. 67 f.).

Hauner (2010, S. 14 f.) erwähnt in diesem Zusammenhang, dass aufgrund der erhöhten Ausschüttung von Lipiden aus dem viszeralem Fettgewebe vor allem in den Hepatozyten vermehrt Fettsäuren eingelagert werden.

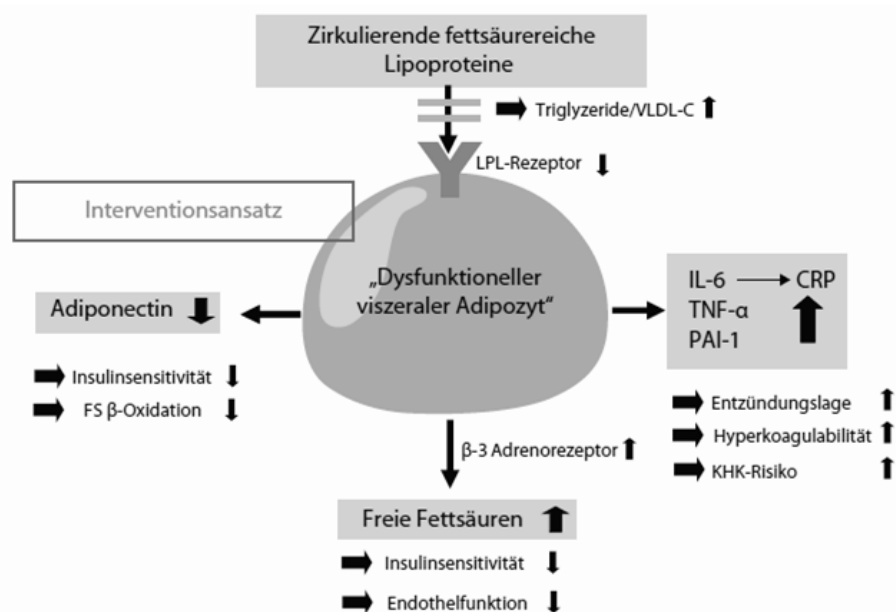


Abb. 7: Stoffwechselstörungen bei entdifferenzierten viszeralen Adipozyten (nach Berg & König, 2010, S. 68).

Stulnig (2009, S. 18) betont, dass bei Adipositas die meisten der entzündungsfördernden Botenstoffe jedoch nicht von den Adipozyten selbst, sondern von eingewanderten Entzündungszellen, wie die vorher beschriebenen Makrophagen, ausgeschüttet werden (vgl. Abb. 8). Dabei handelt es sich zum Beispiel um die Faktoren IL-6, MCP-1, TNF- α und PAI-1. Als wichtigsten Gegenspieler nennt er das aus den Adipozyten selbst stammende Adiponektin, welches die Insulinsensitivität verbessert und entzündungshemmend wirkt. Die Produktion des CRP (C-reaktives Protein), das zwar nicht vom Fettgewebe selbst produziert wird, wird durch das IL-6 reguliert (vgl. Stulnig, 2009, S. 18).

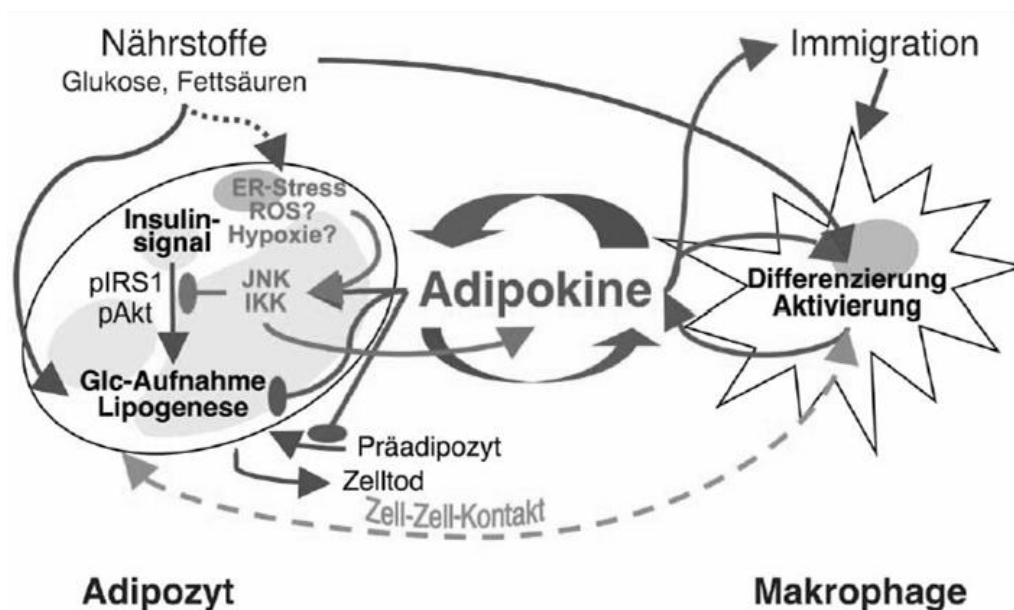


Abb. 8: Hauptspieler und Hauptmechanismen der Fettgewebsentzündung (nach Stulnig, 2009, S. 18).

Der Ursprung der Fettgewebsentzündung bei Adipositas ist gegenwärtig Gegenstand der Forschung. Mittlerweile liegen viele Daten zu den Mechanismen vor, die an der Einwanderung von Makrophagen beteiligt sind. Bekannte Chemokine, die Entzündungszellen ins Fettgewebe locken, sind das MCP-1 und auch Leptin. Interessant ist, dass sich die einwandernden Makrophagen in Form sogenannter „crown-like-structures“ um große nekrotische Adipozyten anhäufen und diese phagozytieren. In diesem Zusammenhang wurde beobachtet, dass Fettsäuren über den TLR-4 (Toll-like Rezeptor 4) Entzündungskaskaden einleiten können. Vor allem die gesättigten Fettsäuren scheinen über den TLR-4 entzündungsfördernd wirken zu können. Eine weitere interessante Theorie ist, dass Stress im endoplasmatischen Retikulum (ER) ein wichtiger Mediator der Fettgewebsentzündung ist und hier besonders die Aktivierung der Stresskinase JNK bedeutend ist. Die Entzündung des Fettgewebes bleibt aber nicht lokal begrenzt, sondern beeinflusst durch die Sekretion systemisch wirkender Boten den gesamten Organismus. Da die entzündungsfördernden Botenstoffe vor allem aus dem

viszeralen Fett stammen, kann besonders die Leber als Zielorgan angesehen werden, welches sich ebenfalls entzündet und insulinresistent wird (vgl. Hauner, 2010, 14 f.).

Auch für Stulnig (2009, S. 18 f.) scheinen die entzündlichen Veränderungen vom Fettgewebe selbst ihren Ausgang zu nehmen. Er nennt ebenfalls die gegenwärtig diskutierten Mechanismen ER-Stress, Überernährung und Adipositas, die zu einer veränderten Gewebearchitektur mit deutlicher Größenzunahme der Adipozyten, einer gesteigerten Protein- und Lipidsynthese und veränderten intrazellulären Nährstoffflüssen führt. Stress im endoplasmatischen Retikulum aktiviert sowohl den JNK- als auch den NF- κ B-Signalweg und könnte der gleichzeitigen Aktivierung dieser beiden Signalwege, die zu einer Insulinresistenz führen, zugrunde liegen. Aber auch oxidativer Stress könnte ein möglicher Mechanismus für die Entstehung der Fettgewebsentzündung sein. Vor allem bei Hyperglykämie wird durch die gesteigerte Glukoseaufnahme ins Endothel die Produktion von „reactive oxidative substances“ (ROS) in den Mitochondrien begünstigt. In letzter Zeit wird auch Hypoxie im Fettgewebe als möglicher Mechanismus in Betracht gezogen. Eine mögliche Ursache für die Fettgewebshypoxie könnte eine reduzierte Kapillardichte und ein verminderter Blutfluss sein. Bei Adipositas ist der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe deutlich vermindert und die Laktatkonzentration dementsprechend erhöht. Hypoxie hat die Erzeugung etlicher entzündungsfördernder Gene zur Folge, wie zum Beispiel TNF α , MCP-1, IL-1, IL-6, iNOS und den MIF (macrophage migration inhibition factor), der von Entzündungszellen und Adipozyten produziert wird und bei der Makrophagenakkumulation eine wichtige Rolle spielen könnte (vgl. Stulnig, 2009, S. 18 f.).

Die wichtigste Rolle der verschiedenen Chemokine wie dem MCP-1 scheint neben der Wirkung auf die Insulinsensitivität die Anlockung von Entzündungszellen, wie den Makrophagen und T-Lymphozyten, in das Fettgewebe zu sein. Vor allem die Makrophagen sind bei der Infiltration des Fettgewebes für die Produktion entzündungsfördernder Zytokine verantwortlich. Einige dieser Zytokine, wie TNF α , sind selbst hoch potente Makrophagenaktivatoren. Aber auch das bei einer Entzündung hoch regulierte Osteopontin löst die Produktion unterschiedlicher Zytokine und Chemokine aus und scheint dadurch die Infiltration mit Makrophagen und deren Aktivierung zu begünstigen. Da die Makrophagen im Fettgewebe aber nicht nur entzündungsfördernde Stoffe produzieren, sondern zugleich auch deren Ziel sind, mündet dies in einen Teufelskreis (vgl. Stulnig, 2009, S. 19).

Bei Adipositas liegen die Fettzellen und die Entzündungszellen dicht nebeneinander und es kommt zu einer gegenseitigen Beeinflussung. Durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (z. B. TNF α und IL-6) durch Makrophagen kommt es zur

Aktivierung entzündungsfördernder Signalwege (JNK und NF- κ B) und dadurch zur Hemmung der Insulinwirkungen (z. B. Nährstoffaufnahme und Förderung der Lipogenese) in Adipozyten über IRS1 und Akt. Aber auch die Proliferation und Differenzierung von Präadipozyten werden behindert. Andererseits werden auch die Morphologie und die Differenzierung der Makrophagen, womöglich durch IL-10, von den Adipozyten beeinflusst (vgl. Stulnig, 2009, S. 19).

Noch vor wenigen Jahren hat man angenommen, dass die Anzahl der Fettzellen von Geburt an vorgegeben ist und nur die Größe dieser Zellen beeinflussbar ist. Jedoch hat sich herausgestellt, dass die Vergrößerung der Fettmasse sowohl durch ein hypertrophes Wachstum, also durch einen Anstieg der Adipozytengröße, wie auch durch ein hyperplastisches Wachstum, also durch einen Anstieg der Adipozytenanzahl, erfolgen kann. Man geht davon aus, dass auch im Erwachsenenalter ein hyperplastisches Wachstum möglich ist. Wenn die Fettzellen eine kritische Größe erreichen, werden Vorläuferzellen zur Differenzierung stimuliert, und es kommt zur Hyperplasie, d. h. zur Zunahme der Adipozytenzahl. Diese neu gebildeten Adipozyten bleiben dann das ganze Leben lang erhalten und können nur betreffend ihres Volumens beeinflusst werden (vgl. Grether-Beck & Krutmann, 2010, S. 841 f.).

3.4 Das Immunsystem

Der menschliche Körper verfügt durch das Immunsystem über ein hochwirksames Abwehrsystem gegen gesundheitliche Bedrohungen. Ohne dieses Abwehrsystem wäre der Organismus schädlichen Einflüssen der Umwelt und gefährdenden Veränderungen im Körperinneren schutzlos ausgeliefert. Die Hauptfunktionen des Immunsystems sind zum einen die Abwehr von eingedrungenen Krankheitserregern und Fremdstoffen, zu denen Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten und Giftstoffe zählen, und zum anderen die Erkennung und Beseitigung von krankhaft veränderten körpereigenen Zellen, wie zum Beispiel Tumorzellen. Voraussetzung für das Funktionieren des Immunsystems ist, dass zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen unterschieden werden kann. Durch Immunreaktionen kommt es zu Entzündungen, die zur Beseitigung der Fremdstoffe oder schädigenden Zellen führen. Dabei verfügt das Immunsystem über zwei verschiedene Abwehrmechanismen, welche sich bei einer Immunantwort gegenseitig ergänzen (vgl. Löffler, 2008, S. 381; Weiland, 2012a).

Zur Bekämpfung körperfremder Moleküle, Molekülverbände und Organismen gibt es zum einen die angeborene unspezifische Immunantwort, die vor allem bei der Bekämpfung von bakteriellen Infektionen von wesentlicher Bedeutung ist, und zum anderen die

erworbene spezifische Immunantwort, die sich gegen ganz bestimmte Krankheitserreger richtet und mit der verkapselte Bakterien und Viren bekämpft werden können. Das angeborene unspezifische Immunsystem besteht aus zellulären phagozytierenden Elementen und dem aktivierten Komplementsystem, und schützt den Organismus in der frühen Phase von Infekten. Das erworbene spezifische Immunsystem hingegen basiert auf der Aktivität von T- und B-Lymphozyten. Während T-Lymphozyten fremde Erreger attackieren und lysieren, sezernieren die B-Lymphozyten Antikörper, die sich spezifisch an die Antigene binden. Diese Antigene werden durch Phagozytose oder durch Lyse infolge der Aktivierung des Komplementsystems beseitigt (vgl. Löffler, 2008, S. 381; Weiland, 2012a).

3.4.1 Das angeborene unspezifische Immunsystem

Die unspezifische Abwehr ist im Stande Fremdkörper und andere allgemein vorkommende Erreger bereits beim ersten Kontakt zu eliminieren und wird aus diesem Grund auch angeborenes Immunsystem bezeichnet. Diese Abwehr ist vor allem für die Abwehr bakterieller Infektionen wesentlich und verfügt über zelluläre und humorale Mechanismen (vgl. Abb. 10). Als zelluläre Faktoren werden bestimmte weiße Blutkörperchen (sog. Phagozyten bzw. Fresszellen) eingesetzt, die die Erreger bzw. Fremdkörper aufnehmen und sie verdauen. Zu den Fresszellen gehören neutrophile und eosinophile Granulozyten, Makrophagen und Monozyten. Teilweise werden auch Lymphozyten, Mastzellen und Fibroblasten dazu gezählt, da diese manchmal Fremdpartikel aufnehmen und in Zellzwischenräume abgeben, wo sie von den eigentlichen Fresszellen vernichtet werden. Zu den humoralen Faktoren gehören in Körperflüssigkeiten gelöste und bakterienabtötende Substanzen (z. B. Lysozym) und das sogenannte Komplementsystem, ein von der Leber gebildetes Enzymsystem aus etwa 20 Bluteiweißkörpern. Außerdem werden auch die Interferone, die sich überwiegend gegen Viren richten, zur humoralen Immunabwehr gezählt (vgl. Löffler, 2008, S. 384; Weiland 2012a).

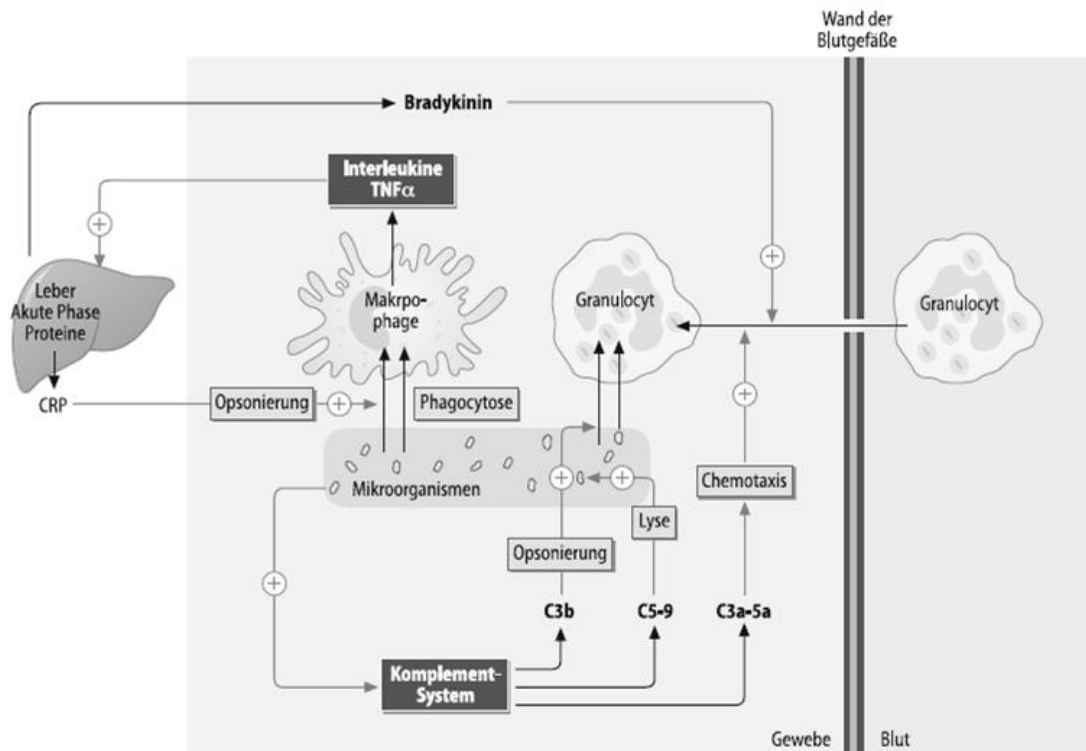


Abb. 9: Überblick über die Reaktion der angeborenen Immunantwort (nach Löffler, 2008, S. 384).

Abbildung 9 zeigt das angeborene unspezifische Immunsystem, das den Organismus in der Frühphase von Infekten schützt. Im Mittelpunkt der angeborenen unspezifischen Immunantwort steht die Phagozytose eingedrungener Mikroorganismen durch Makrophagen, die Freisetzung von Interleukinen durch Makrophagen sowie die Aktivierung des Komplementsystems auf dem alternativen Weg. Mikroorganismen werden, vor allem nach Opsonierung von Granulozyten, phagozytiert und abgetötet (vgl. Löffler, 2008, S. 384).

3.4.2 Das erworbene spezifische Immunsystem

Im Gegensatz zur angeborenen Immunabwehr wird das erworbene spezifische Immunsystem erst im Laufe des Lebens aufgebaut. Erst durch die direkte Konfrontation mit einem bestimmten Krankheitserreger entstehen durch einen Lernprozess besondere Abwehrmechanismen, die sich gezielt gegen den jeweiligen Erreger richten. Durch Anpassung an diese Krankheitserreger entwickelt das Immunsystem eine adaptive Immunantwort. Eine bedeutende Rolle beim Aufbau der spezifischen Immunantwort spielen Immunzellen oder auch Lymphozyten. Durch Bildung von sogenannten Gedächtniszellen wird einem neuerlichen Angriff desselben Krankheitserregers

vorgebeugt. Das spezifische Immunsystem ist aber auch in der Lage, krankhafte körpereigene Zellen zu erkennen und anzugreifen (vgl. Weiland, 2012a).

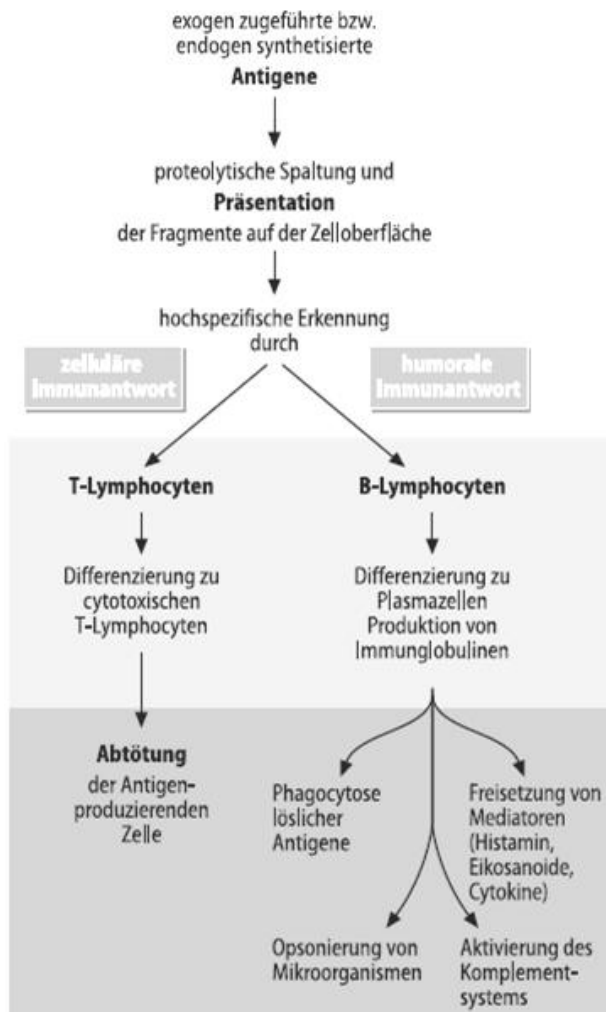


Abb. 10: Überblick über die Reaktionen der erworbenen, spezifischen Immunantwort als Reaktion auf Protein-Antigene (nach Löffler, 2008, S. 384).

Wie in Abbildung 10 dargestellt, werden Antigenen zunächst proteolytisch prozessiert und mit den Proteinen des MHC-Komplexes präsentiert. Bei der zellulären Immunantwort differenzieren sich T-Lymphocyten zu zytotoxischen T-Lymphocyten, welche in der Lage sind antigenproduzierende Zellen abzutöten. Bei der humoralen Immunantwort werden B-Lymphocyten zu Plasmazellen differenziert. Diese Plasmazellen erzeugen Immunglobuline, die die Phagozytose von löslichen Antigenen bewirken, Mikroorganismen opsonieren, das Komplementsystem aktivieren und Mastzellen zur Freisetzung von Mediatoren, wie zum Beispiel Histamin, Eikosanoide und Zytokine, animieren (vgl. Löffler, 2008, S. 384).

Die Lymphocyten, die kleinsten weißen Blutkörperchen, machen etwa ein Viertel der gesamten weißen Blutkörperchen im Blut aus. Die Lymphocyten befinden sich jedoch zu einem Großteil (etwa 98 Prozent) nicht im Blut, sondern in den lymphatischen Organen

(Lymphknoten, Lymphbahnen, Milz) und im Knochenmark und werden von dort immer wieder in kleinen Mengen ins Blut abgegeben. Sie entwickeln sich in den ursprünglichen Organen des Immunsystems, im Knochenmark und im Thymus und haben eine Lebensdauer von zehn Tagen bis mehrere Jahre. Die zum spezifischen Immunsystem gehörenden verschiedenen Lymphozyten sind (vgl. Weiland, 2012a):

- *-T-Lymphozyten* werden im Thymus gebildet, machen etwa 70 bis 80 aller Lymphozyten im Blut aus und können körpereigene und körperfremde Strukturen unterscheiden. Sie entwickeln sich bei Konfrontation mit einem Fremdkörper zu T-Effektorzellen (T-Helferzellen oder T-Killerzellen) oder zu T-Gedächtniszellen. Während die T-Helferzellen B-Lymphozyten und Makrophagen aktivieren, können die T-Killerzellen durch Lyse infizierte Zellen eliminieren. Daneben gibt es auch noch die T-Unterdrückerzellen, die die Funktion haben, die Immunantwort gegen körpereigene Stoffe zu hemmen und damit die Entwicklung von Autoimmunkrankheiten verhindern.
- *-B-Lymphozyten* entwickeln sich im Knochenmark und machen etwa 15 Prozent der Lymphozyten im Blut aus. Sie entwickeln sich bei Kontakt mit Fremdkörpern zu Plasmazellen, die eine Lebensdauer von etwa zwei bis drei Tage haben und Antikörper (= Immunglobuline) bilden, aber auch zu B-Gedächtniszellen, die auch nach Jahren noch die gleichen Antikörper bilden können.

3.4.3 Funktionen und Fehlfunktionen des Immunsystems

Damit das Immunsystem funktioniert, muss das Immunsystem zum einen auf gesundheitsgefährdende körperfremde Stoffe reagieren, zum anderen aber auch die Immunantwort gegen gesunde körpereigene Stoffe hemmen. Normalerweise werden schädigende Reize und ihre Folgen durch die Entzündungsreaktion beseitigt, bei einer Störung dieses Gleichgewichts kann es jedoch zu einer gesteigerten oder einer fehlenden Entzündungsreaktion kommen. So sind zum Beispiel *Allergien* die Folge einer überschießenden Immunreaktion. Der schon immunisierte, sensibilisierte Körper reagiert dabei überempfindlich auf ein Antigen, mit dem er zuvor bereits Kontakt hatte, was zu einer Schädigung von Zellen und Gewebe führt. Eine andere Fehlfunktion des Immunsystems sind auch *Autoimmunerkrankungen*, bei denen sich das Immunsystem gegen körpereigenes Gewebe richtet. Bei Autoimmunerkrankungen ist die Autoimmuntoleranz gestört und es wird körpereigenes Gewebe angegriffen und geschädigt. Auch wenn die Entstehung von Autoimmunerkrankungen noch nicht vollständig erforscht ist, wird vermutet, dass diese Fehlfunktion auf Grundlage von Infektionen mit Viren, Bakterien oder anderen Organismen, deren antigene Strukturen

teilweise mit denen von körpereigenen Zellen identisch sind, basiert. Eine grundlegende Funktion des Immunsystems ist auch, dass körpereigene Zellen, die sich durch Mutationen krankhaft verändert haben, erkannt und eliminiert werden. Gegen die Bildung von bösartig veränderten *Tumorzellen* kann man zwar eine Immunantwort durch Immunzellen des spezifischen Immunsystems beobachten, jedoch ist diese bei Krebs oft unwirksam. Durch eine Reihe von Mechanismen (Escape-Phänomene), die die krankhaft veränderten Zellen vor der Immunantwort schützen, sind die Tumorzellen für das Immunsystem nicht zu erkennen und können sich ausbreiten (vgl. Weiland, 2012a).

3.5 Die Entzündung

Bei einer Entzündung sind sowohl das unspezifische wie auch das spezifische Immunsystem beteiligt. Von besonderer Bedeutung scheinen die T- und B-Lymphozyten der spezifischen Immunantwort bzw. deren Interaktion zu sein. Die B-Lymphozyten, die aus dem Knochenmark als unreife Zellen ins Blut freigesetzt werden, differenzieren sich bei Erkennung eines Antigens zu spezifischen Antikörper produzierenden Zellen. Das Antigen wird internalisiert und auf einem antigenpräsentierenden Molekül den T-Lymphozyten angeboten. Durch eine Rückmeldung der T-Zellen werden die B-Zellen angeregt Antikörper zu produzieren. Andererseits können aber auch die B-Zellen die T-Zellen aktivieren. Damit eine Entzündung zum Stillstand kommt, muss dieser Kreislauf angehalten werden. Aber auch die Makrophagen des unspezifischen Immunsystems, welche wie die Lymphozyten sowohl akut entzündungsfördernde als auch entzündungshemmende Mediatoren absondern, haben eine wesentliche Rolle für das Entzündungsgeschehen. Des Weiteren sind auch Fibroblasten an chronischen Entzündungen beteiligt (vgl. Grashoff, 2007, S. 332).

3.5.1 Die akute Entzündungsreaktion

Märker-Hermann (2013, S. 397) beschreibt eine Entzündung allgemein als eine primär lokale und protektive biologische Antwort, die das Ziel hat, ein schädigendes Agens bzw. ein verletztes Gewebe zu zerstören, zu entfernen oder abzukapseln. Entsprechend den physiologischen Veränderungen zeigen sich die klassischen Symptome einer Entzündung, wie Überwärmung, Rötung, Schwellung, Schmerz und Funktionsstörung. Es kommt zu einer Veränderung des Blutflusses, einer erhöhten Durchlässigkeit der Blutkapillaren, einer Absonderung von Leukozyten und der Produktion von Entzündungsbotenstoffen mit Stimulation sensibler Nervenfasern. Dieser akute Prozess

ist eng mit der Wiederherstellung der Gewebemöostase verbunden (vgl. Märker-Hermann, 2013, S. 397).

3.5.2 Die systemische Entzündungsreaktion

Wenn unter bestimmten Bedingungen der Organismus aber nicht in der Lage ist, die Entzündung lokal zu begrenzen, kommt es zur systemischen Entzündung. Diese Bedingungen können auf das auslösende Agens selbst oder die Abwehrlage zurück gehen. Die systemische Entzündung ist eine Reaktion des Körpers auf nicht nur Mikroorganismen, sondern auch andere Stimuli, wie zum Beispiel Bakterien, Viren, Pilze, massive Gewebetraumatisierungen, Verbrennungen und Vergiftungen (vgl. Märker-Hermann, 2013, S. 397).

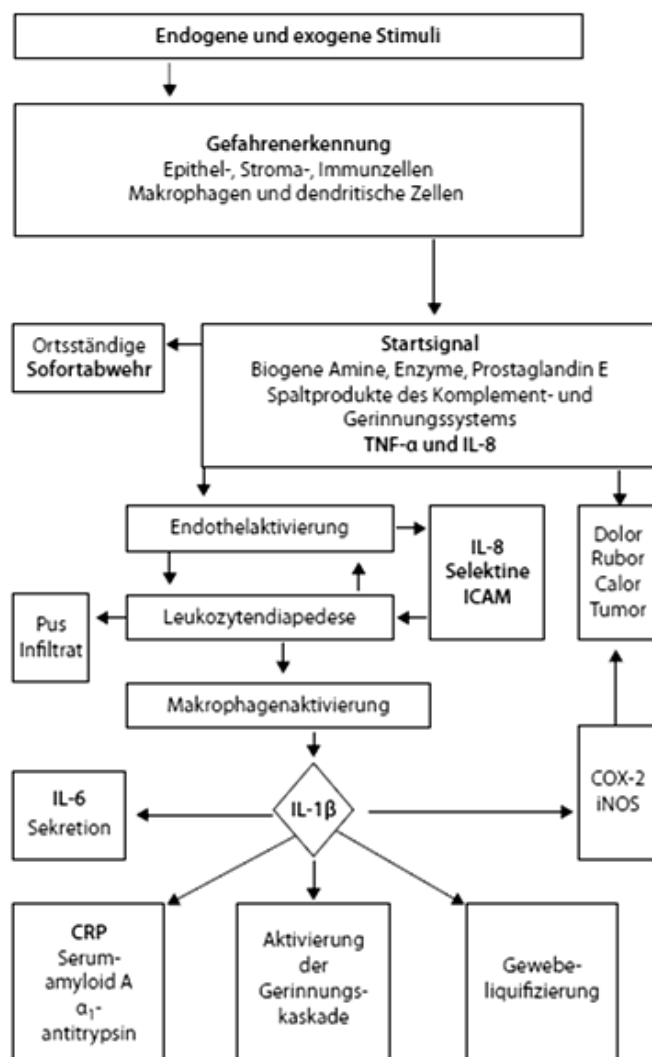


Abb. 11: Vereinfachte Darstellung einer akuten Entzündungsreaktion (nach Peters et al., 2012, Decker & Müller-Ladner, 2013, S. 435).

Nach Decker und Müller-Ladner (2013, S. 434) kann die systemische Entzündungsreaktion als eine entscheidende Fähigkeit unseres Körpers verstanden werden, eine Reaktion gegen exogene oder endogene Noxen zu erzeugen und einen strukturellen Schaden zu begrenzen beziehungsweise zu reparieren (vgl. Abb. 11). Diese Abwehr erfordert eine komplexe zelluläre Interaktion auf Basis der angeborenen und erworbenen Immunabwehr. Eine akute Abwehrreaktion erfolgt durch ortsständige Zellen und wird durch ein (bio-)chemisches Startsignal, bei dem eine Reihe von Enzymen, Zytokinen und Spaltprodukten beteiligt sind, eingeleitet.

3.5.3 Pathophysiologie der Entzündung – chronische Entzündung

Nach Adam (2013, S. 6) ist die Entzündung eine multifaktoriell gesteuerte Abwehrreaktion des Organismus auf schädigende Einwirkungen, mit dem Ziel Noxe zu beseitigen. Während es bei Infektionen zur Beseitigung von Viren, Bakterien, Pilzen oder Parasiten kommt, richtet sich die Entzündung bei Autoimmunerkrankungen und Neoplasien gegen veränderte körpereigene Zellen. Die Entzündung hilft die Homöostase des Gewebes wiederherzustellen und ist normalerweise durch eine fein abgestimmte Regulation der Immunzellaktivität selbstbegrenzend. Bei Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, entfällt jedoch diese Selbstregulation, da die auslösende Ursache nicht beseitigt werden kann. Durch die Persistenz der auslösenden Noxe kommt es folglich zu einer chronischen Entzündung (vgl. Adam, 2013, S. 6).

Nach Ahrens, Schiltenswolf und Wang (2012, S. S. 383) wirken entzündungsfördernde Zytokine durch eine positive Rückkoppelung synergistisch und verstärken so die Entzündung. Wenn dieser Prozess nicht durch entzündungshemmende Zytokine, den Regulatoren der negativen Rückkopplung, gehemmt wird, kann dies in eine Endlosschleife chronischer Entzündung führen. Kennzeichen von chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis, des Morbus Crohn oder der Psoriasis, sind erhöhte Konzentrationen des TNF, des IL-1 und des IL-6 (vgl. Ahrens, Schiltenswolf & Wang, 2012, S. 383).

Weiland (2012d) betont weiter, dass es bei einer Störung der Balance zwischen entzündungshemmenden und entzündungsfördernden Botenstoffen zu gravierenden Erkrankungen kommen kann. Dabei ist das Immunsystem entweder nicht in der Lage den Erreger zu beseitigen oder die Immunreaktion kommt nicht zum Stillstand, obwohl der Krankheitserreger nicht mehr im Körper vorhanden ist. Die chronische Entzündung entsteht demnach durch eine längerfristige Verschiebung dieses Gleichgewichts in

Richtung entzündungsfördernder Zytokine aufgrund zu weniger entzündungshemmender bzw. zu vieler entzündungsfördernder Botenstoffe.

Während akute Entzündungen mit den bekannten wie Zeichen, Rötung, Überwärmung, Schwellung, Schmerz und eingeschränkter Funktion einhergehen, zeigen sich bei chronischen Entzündungen, wie sie für Autoimmunerkrankungen üblich sind, keine messbare Temperatursteigerung und geringere klinische und laborchemische Entzündungszeichen. Eine besondere Art der Entzündung stellt die „low-grade“ Entzündung dar. Diese zeigt sich zum Beispiel bei Adipositas und im Rahmen des metabolischen Syndroms. Adam (2013, S. 7) erwähnt, dass das Ausmaß der Entzündung von der Menge der gebildeten entzündungsfördernden Wirkstoffe und der Verfügbarkeit entzündungshemmender Substanzen abhängig ist. Die Initiatoren der Entzündung sind ROS (reactive oxygen species), welche die Aktivatoren der Arachidonsäurekaskade darstellen. Mehr als 80 entzündungsfördernde Substanzen werden aus der mehrfach ungesättigten Fettsäure Omega-6-Arachidonsäure gebildet. Je mehr Arachidonsäure abgesondert wird, desto mehr Eicosanoide werden erzeugt und desto intensiver ist folglich die Entzündung. Je weniger Arachidonsäure sich in den Phospholipiden der Zellmembran vorfindet, desto geringer ist das Ausmaß der Erzeugung entzündungsfördernder Eicosanoide. Neuere Studien weisen auch auf die Rolle des (geschädigten) Darmepithels bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen hin. Heute gilt das Darmepithel als integraler Bestandteil des Immunsystems (vgl. Adam, 2013, S. 7 f.).

Bei chronischen Schmerzen kommt es durch eine Interaktion zwischen dem Immun- und Nervensystem zu einer peripheren Sensibilisierung durch Entzündungsmediatoren. Trotz der Abwesenheit eines entzündlichen Agens kommt es zu einer der Entzündung ähnlichen Aktivität der Zytokine. Ahrens et al. berichten von einem verringerten IL-10-Spiegel bei chronischen Schmerzzuständen, sowie einer erniedrigten Ausschüttung und einem reduzierten Plasmaspiegel der entzündungshemmenden Zytokine IL-4 und IL-10 bei Patienten mit chronisch weit verbreiteten Schmerzen (vgl. Ahrens, Schiltenswolf & Wang, 2012, S. 384 f.).

Nehls (2008) erwähnt in seinem Artikel, dass psychischer Stress über Adrenalin die Sekretion von IL-6 stimuliert. Er führt weiter aus, dass sensible Nervenfasern durch Interleukin-6 sensitiviert werden und eine Infusion mit Interleukin-6 im Tierversuch zu einer langfristig verstärkten Schmerzempfindlichkeit führt.

4 Die Entdeckung der Botenstoffe

Im folgenden Kapitel wird dargestellt, wie es zu der Entdeckung der Myokine und Adipokine kam, und wie sich dadurch die Sichtweise auf die Muskulatur und das Fettgewebe schlagartig veränderte.

4.1 Die Entdeckung der Myokine

Fast ein halbes Jahrhundert lang hatten Forscher die Hypothese aufgestellt, dass die Skelettmuskelzellen einen „humoralen“ Faktor aufweisen würden, der als Antwort auf einen gesteigerten Glukosebedarf während einer Kontraktion ausgeschüttet würde. Mangels besseren Wissens wurde dieser kontraktionsbedingte Faktor als „the work stimulus“, „the work factor“ oder „exercise factor“ bezeichnet (vgl. Pedersen, Steensberg, Fischer, Keller, Keller, Plomgaard, Febbraio & Saltin, 2003, S. 113).

Das „exercise factor“-Konzept basierte auf der Tatsache, dass die Kontraktion der Skelettmuskeln metabolische und physiologische Reaktionen anderer Organe bewirkt, welche nicht durch das Nervensystem vermittelt werden. Diese Ansicht ist durch die Beobachtung unterstützt worden, dass durch elektrische Stimulation in gelähmten Muskeln bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen viele gleichartige physiologische Veränderungen bewirkt wurden wie in intakten Muskeln. Somit war klar, dass kontrahierende Muskeln durch humorale Faktoren, welche während körperlichen Aktivitäten in den Blutkreislauf abgegeben werden, mit anderen Organen kommunizieren können. Solche Faktoren können direkt oder indirekt die Funktion anderer Organe wie zum Beispiel das Fettgewebe, die Leber, das Herz-Kreislauf-System und das Gehirn beeinflussen. Nach Pedersen wäre die Mehrzahl „exercise factors“ angebrachter gewesen, da mehrere metabolische und physiologische Veränderungen durch die körperliche Aktivität herbeigeführt werden. Diese Ansicht wurde durch die Identifizierung des Skelettmuskels als sekretorisches Organ, welches mehrere Faktoren produziert, bekräftigt. Es wurde offensichtlich, dass die verschiedenen positiven Effekte durch körperliche Betätigung aufgrund der Freisetzung von einem oder mehreren humoralen Faktoren durch den Muskel erklärt werden können. Diese wirken entweder direkt oder indirekt auf den Stoffwechsel und die Funktion anderer Organe (vgl. Pedersen, 2013, S. 1337).

Ein Beispiel dafür ist der Umstand, dass bei körperlichen Belastungen die stark erhöhte Glukoseaufnahme durch Skelettmuskelkontraktionen mit der Glukoseproduktion der Leber übereinstimmt, wodurch die Glukosehomöostase beibehalten wird. Es ist nicht vollständig

klar, wie die Muskeln den Stoffwechsel in der Leber beeinflussen, es ist jedoch offensichtlich, dass ein vom Muskel ausgehender humoraler Faktor involviert sein könnte. Ein anderes Beispiel ist, dass durch körperliche Betätigung das Fettgewebe die Freisetzung von freien Fettsäuren in den Blutkreislauf erhöht. Aber auch hier wird noch nicht vollständig verstanden, wie die kontrahierenden Skelettmuskeln und das Fettgewebe miteinander kommunizieren. Noch ein weiteres Beispiel liegt in der Empfindung, dass viele Personen nach körperlichen Aktivitäten ein stärkeres Glücksgefühl verspüren. Dies könnte auf eine Handvoll neurotroper Faktoren und Hormone zurückzuführen sein, einschließlich BDNF (brain-derived neurotropic factor), Betaendorphin, Serotonin, Dopamin und Noradrenalin (vgl. Ma, 2008, S. 265 ff.; Pedersen, 2013, S. 1338 f.).

Allerdings ist auch hier noch nicht bekannt, wie die Skelettmuskulatur mit dem Gehirn kommuniziert und eine steigende Produktion, Aktivität oder Signalisierung dieser Neurotransmitter unterstützt. Diese Beispiele veranschaulichen alle die Effekte von körperlicher Bewegung, welche möglicherweise durch ein oder mehrere abgesonderte Produkte des Muskels herbeigeführt werden. Früher wurde angenommen, dass der „exercise factor“ ein einfaches Stoffwechselprodukt oder Ion wäre, welches vom aktiven Muskel freigesetzt wird, wie zum Beispiel K^+ Ion, Milchsäure oder Adenosin (vgl. Pedersen, 2013, S. 1339).

Bei der Suche nach „löslichen Faktoren“, welche die Kommunikation zwischen den Muskeln und anderen Organen herbeiführen könnten, fokussierte man sich auf jene, die schon vorab vom Immunsystem bekannt waren. Untersuchungen, die bis zum Jahre 1930 zurückgehen, haben gezeigt, dass bei Ratten die Entfernung der Hypophyse zu einer Atrophie des Thymus führt. 1976 haben Pelletier et al. an Zwergmäusen, deren Hypophysenfunktion abnormal war, gezeigt, dass der zirkulierende Thymus-Peptide-Level einer vorzeitigen Abnahme unterliegt. Diese bahnbrechenden Studien haben zur Hypothese geführt, dass eine normale Entwicklung des Immunsystems von Faktoren abhängig ist, welche von der Hypothalamus-Hypophyse-Achse produziert werden. Wie sich später herausgestellt hat, dienen eine Vielzahl von Hypophyse-Hormonen, wie zum Beispiel Prolactin, Wachstumshormone und Adrenocorticotropin, als immunmodulatorische Faktoren. Ursprünglich waren Zytokine für ihre immunregulierende Rolle bekannt. Allerdings haben andere Studien gezeigt, dass Zytokine in komplexen Kommunikationsnetzwerken zwischen dem neuroendokrinen System und dem Immunsystem involviert sind. Es scheint, als seien Zytokine in der Regulierung der Sekretion der Hypothalamus-Hypophyse-Achse involviert (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1380; Pedersen, 2013, S. 1337 ff.).

In den letzten 20 bis 30 Jahren hat sich gezeigt, dass Bewegung erhebliche Veränderungen im Immunsystem bewirkt, vor allem hinsichtlich des angeborenen, unspezifischen Immunsystems. Studien, welche sich mit den Wechselwirkungen zwischen körperlicher Aktivität und dem Immunsystem beschäftigt haben, haben einzigartige Möglichkeiten aufgezeigt, um die Rolle der Zytokine und der zugrunde liegenden endokrinen Mechanismen zu beurteilen (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1380, Pedersen, 2013, S. 1339).

Wie bei so vielen bahnbrechenden Studien, waren die ersten Befunde, welche zu der Identifizierung von Interleukin-6 als ein Myokin führten, etwas zufällig. 1988 hatten Pedersen et al. begonnen, systematische Studien über die Auswirkung von Bewegung auf das Immunsystem durchzuführen. Diese Untersuchung eröffnete bald ein neues Forschungsfeld namens „exercise immunology“, welches 1993 maßgeblich zur Gründung der „International Society of Exercise and Immunology“ beitrug. Während man auf der Suche nach einer mechanistischen Erklärung war, um die bewegungsbedingten Veränderungen in der Verbreitung und der Konzentration von Lymphozyt-Subpopulationen zu erforschen, hat man sich entschlossen, sich auf die Zytokine und deren mögliche Rolle als Bindeglied zwischen Muskelkontraktionen und zellulären Immunveränderungen zu konzentrieren. Diese Forschung führte bald zur Entdeckung, dass körperliche Aktivität einen Anstieg einer Reihe von Zytokinen bewirkt (vgl. Pedersen, 2013, S. 1340).

Im Jahr 2000 konnte gezeigt werden, dass bei der Kontraktion der menschlichen Skelettmuskulatur während länger andauernder Belastung wesentliche Mengen von IL-6 in den (Blut-)Kreislauf abgegeben werden. Im historischen Kontext wird die Erkennung des Muskels als Zytokin-produzierendes endokrines Organ als Durchbruch angesehen. Die Erkenntnis, dass IL-6 von kontrahierenden Muskeln produziert und in das Blut abgegeben wird, führte schnell zu der Entdeckung, dass muskelbedingte Zytokine sowohl eine Rolle bei der Herbeiführung einiger bewegungsbedingter Stoffwechseländerungen als auch bei Stoffwechseländerungen in Anlehnung an Trainingsanpassungen spielen (vgl. Steensberg, Van Hall, Osada, Sacchetti, Saltin & Pedersen, 2000, S. 237 ff.).

Daraufhin haben Pedersen und ihre Mitarbeiter vorgeschlagen, dass Zytokine oder andere Peptide, die durch Muskelfasern produziert, exprimiert und abgegeben werden und entweder parakrine oder endokrine Effekte haben, als „Myokine“ klassifiziert werden sollten (vgl. Pedersen, Akerström, Nielsen & Fischer, 2007, S. 1094).

Obwohl die Idee eines „exercise factors“ viele Jahre zurückverfolgt werden kann, öffnet die Entdeckung der Myokine ganz neue Forschungsfelder. Während des letzten

Jahrzehnts sind, parallel zum Konzept der Adipozyten als endokrine Zellen, auch Myozyten als Zellen mit einer hohen sekretorischen Kapazität identifiziert worden. Es scheint, als ob die Muskelzellen, als Myoblasten oder Myozyten, zur Produktion von einigen hundert Sekretionsfaktoren fähig sind (vgl. Henningsen, Rigbolt, Blagoev, Pedersen & Kratchmarova, 2010, S. 2482 ff.).

Die Identifizierung der Skelettmuskulatur als Zytokin-produzierendes Organ hat zu Studien geführt, welche zeigen, dass die muskelspezifischen Zytokine nicht nur bei den durch körperliche Aktivität induzierten Änderungen des Immunsystems, sondern auch bei den mit Bewegung verbundenen Stoffwechselveränderungen eine Rolle spielen (vgl. Pedersen & Febbraio, 2012, S. 457 f.).

4.2 Die Entdeckung der Adipokine

Mit der Entdeckung der Adipokine hat sich in den letzten 20 Jahren auch in der Adipositasforschung die Denkweise über das Fettgewebe grundlegend geändert. Man hat jahrzehntelang geglaubt, dass das Fettgewebe lediglich die Aufgabe hat, die überschüssig aufgenommene Energie als Triglyzeride zu speichern und diese Energie bei Bedarf wieder bereitzustellen. Allerdings wurde schon lange Zeit durch epidemiologische Studien aufgezeigt, dass Adipositas mit einem höheren Risiko für bestimmte Krebserkrankungen und mit kardiovaskulären und metabolischen Komplikationen und Erkrankungen assoziiert ist, deren Pathogenese bis dahin noch nicht vollständig verstanden wurde. 1993/1994 hat sich dieser Zustand durch die Beobachtung, dass das Fettgewebe den TNF α und ein bis zu diesem Zeitpunkt noch unbekanntes Hormon produziert, augenblicklich geändert. Dieser neu entdeckte Botenstoff hat den Namen „Leptin“ erhalten, da sich herausstellte, dass dieses fettzellspezifische Protein wie ein klassisches Hormon vom Fettgewebe in die Blutbahn abgegeben wird und nach Passage der Blut-Hirn-Schranke überwiegend als Sättigungsfaktor im Gehirn wirkt. Diese richtungsweisenden Erforschungen eröffneten ein ganz neues Forschungsfeld und waren die Grundlage für ein rasant wachsendes Interesse an den „neuen“ physiologischen Funktionen des Fettgewebes. Heute wird das Fettgewebe als endokrines Organ angesehen, das zahlreiche Faktoren produziert und sezerniert (vgl. Fischer-Posovszky, 2010, S. 239; Hauner, 2010, S. 13 f.).

Klötting, Stumvoll & Blüher (2007, S. 130 f.) berichten, dass bereits in den 80er Jahren die traditionelle Sichtweise widerlegt wurde. Denn bereits 1987 wurde nachgewiesen, dass Adiposin, Östrogen und andere Steroidhormone im Fettgewebe nicht nur metabolisiert, sondern auch produziert und freigesetzt werden. Aber auch sie erwähnen, dass sich das

Fettgewebe erst mit der Identifizierung des Sättigungshormons Leptin als endokrines Organ etabliert hat. Heute ist bekannt, dass das Fettgewebe viele bioaktive Peptide, die aufgrund ihrer Herkunft den Namen „Adipokine“ erhalten haben, ausschüttet. Diese Peptide können sowohl lokal über autokrine oder parakrine Signalübermittlung als auch systemisch über endokrine Signalübermittlung wirken. Zu den bereits erforschten Botenstoffen des Fettgewebes gehören unter anderem Leptin, Adiponektin, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, PAI1, Resistin, RBP4, Visfatin, Vaspin, sowie Angiotensinogen. Für einige dieser Sekretionsprodukte sind fettdepotspezifische Differenzen in der Genexpression, Produktion und Sekretion beobachtet worden. In den vergangenen Jahren hat man sich in der Adipositasforschung vor allem auf Adipokine, die spezifisch im viszeralen Fettgewebe sezerniert werden (z. B. PAI-1 und IL-6), konzentriert (vgl. Klötting, Stumvoll & Blüher, 2007, S. 130 f.).

Stulnig (2012, S. 18) erwähnt, dass die meisten Adipokine nicht nur von den Adipozyten, sondern auch von anderen Zellen des Fettgewebes entstammen. Dazu gehören unter anderem Resistin, Omentin und Visfatin. Nur vereinzelte Botenstoffe werden ausschließlich von den Fettzellen produziert. Zu solchen Botenstoffen kann man vor allem das Adiponektin zählen, das nur bei extremer Fettansammlung in der Leber auch dort exprimiert wird. Bei Fettleibigkeit und der damit verbundenen Fettgewebsentzündung schüttet das Fettgewebe zusätzlich eine Menge von entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen aus, die aber nicht gewebspezifisch sind, sondern hauptsächlich Entzündungsmediatoren darstellen. Diese entzündlichen Sekretionsprodukte werden überwiegend von den eingewanderten Entzündungszellen, allen voran den Makrophagen, sezerniert. Aber nicht nur eingewanderte Makrophagen, sondern auch T-Lymphozyten, Präadipozyten und Endothelzellen sind Quelle von entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen (vgl. Stulnig, 2012, S. 18).

5 Myokine

In diesem Kapitel werden die zurzeit bekannten und erforschten Sekretionsprodukte der Skelettmuskulatur beschrieben. Dabei werden vor allem die produzierenden Zellen, die Rezeptoren, und die physiologischen Wirkungen dieser Sekretionsprodukte vorgestellt, sofern diese erforscht sind.

5.1 Myostatin

Bereits 1997 wurde Myostatin als erster Faktor, der vom Muskel abgesondert wird und die Kriterien für ein Myokin erfüllt, identifiziert. Myostatin ist ein Mitglied der TGF β -Superfamilie, das vom Skelettmuskel produziert und in den Blutkreislauf freigegeben wird. Ein Knockout von Myostatin führt zur exzessiven Hypertrophie des Skelettmuskels (vgl. Rodgers & Garikipati, 2008, 513 ff.).

Auch nach Guo et al. hat Myostatin negativen Einfluss auf das Muskelwachstum und ist des Weiteren auch in die Regulierung der Fettgewebefunktion und -masse eingebunden (vgl. Guo, Jou, Chanturiya, Portas, Gavrilova & McPherron, 2009, S. 1).

Sowohl Ausdauertraining als auch Krafttraining dämpfen die Myostatin-Expression. Außerdem scheint eine Inaktivierung von Myostatin die positiven Effekte von Ausdauertraining auf den Stoffwechsel zu verstärken (vgl. Allen, Hittel & McPherron, 2011, S. 1828).

Bei Adipositas und Patienten mit Diabetes-Typ-2 ist die Sekretion von Myostatin und dadurch auch der Level des zirkulierenden Myostatins erhöht (vgl. Hittel, Berggren, Shearer, Boyle & Houmard, 2009, S. 30).

Des Weiteren korreliert muskuläre Myostatin mRNA mit einem gestörten Stoffwechsel, systemischer Entzündung und einer schlechten Fitness (vgl. Brandt, Nielsen, Fischer, Hansen & Pedersen, 2012a, S. 7).

Follistatin ist ein weiteres Mitglied der TGF β -Superfamilie und ist im Hinblick auf seine regulierende Rolle im Skelettmuskel ein natürlich vorkommender Myostatin-Hemmer. Sein Vorkommen im Blutplasma wird durch körperliche Aktivität gesteigert. Experimentelle Studien zeigen bei körperlicher Aktivität einen markanten Anstieg des Follistatin-Levels in der Leber, was auf einen möglichen Muskel-Leber-Crosstalk während und nach Bewegung schließen lässt (vgl. Hansen, Brandt, Nielsen, Hojman, Whitham, Febbraio, Pedersen & Plomgaard, 2011, S. 43).

Zusammenfassend hat Myostatin also negative Auswirkungen auf das Muskelwachstum und ist in der Modulation der Fettgewebefunktion und –masse involviert. Hohe Konzentrationen von Myostatin hemmen das Muskelwachstum und umgekehrt. Die Expression wird sowohl durch Ausdaueraktivitäten als auch durch Krafttraining gedämpft. Myostatin wird negativ durch Follistatin reguliert, das scheinbar von der Leber ausgeschüttet wird und dessen Level bei körperlicher Aktivität erhöht ist (vgl. Pedersen, 2013, S. 1341).

5.2 Interleukin-6

Während Myostatin als erstes vom Muskel stammendes Peptid identifiziert wurde, war IL-6 das erste Myokin, das als Reaktion auf Muskelkontraktionen im Blutkreislauf gefunden wurde. IL-6 wirkt über den Rezeptor gp130 und ist das am besten erforschte Myokin (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1380 f.).

IL-6 wird von einer Reihe verschiedener Zelltypen sezerniert. Nicht nur die kontrahierenden Muskeln schütten IL-6 in den Kreislauf aus, sondern auch verschiedene Immunzellen, wie zum Beispiel Makrophagen und Monozyten und auch Adipozyten. Die Sekretion wird durch mehrere physiologische oder pathologische Faktoren reguliert, wie Hormone, Zytokine, Ernährung, körperliche Aktivität, Stress und Hypoxie. Das vom Fettgewebe abstammende IL-6, das hauptsächlich von den eingewanderten Makrophagen freigegeben wird, hat wichtige Wirkungen auf den Stoffwechsel, indem es unter anderem die gewebsspezifische Genexpression, die Freisetzung von Triglyzeriden, die Lipoproteinlipase, die Insulinempfindlichkeit und Glukosetoleranz beeinflusst. Im Folgenden wird aber hauptsächlich auf das vom Muskel freigesetzte IL-6 eingegangen (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008; Eder, Baffy, Falus & Fulop, 2009, S. 727).

Nach Decker & Müller-Ladner (2013, S. 435) wird IL-6 zudem auch von Leukozyten, Fibroblasten und Endothelzellen sezerniert und kann als Schlüsselzytokin aller Stadien der Immunabwehr angesehen werden. Sie betonen, dass die Wirkungen dieses Interleukins sehr vielseitig sind und neben der Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, die Induktion der Prostaglandinsynthese, die Förderung der T- und B-Lymphozytenexpansion und die Hemmung der Apoptose umfassen. Klinische und laborchemische Zeichen der IL-6-Wirkung sind die Thrombozytose, der Anstieg der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), die Zunahme des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Ferritins, sowie eine Anämie als Ausdruck einer Eisenverwertungsstörung.

Ausdauerbelastungen lösen eine systemische Zytokin-Reaktion aus, wie zum Beispiel von IL-6, IL-1RA und IL-10. Die Abbildung 12 zeigt die Sepsis-induzierte Zunahme der zirkulierenden Zytokine im Vergleich zur belastungsinduzierten Zunahme. Bei Sepsis gibt es einen deutlichen und schnellen Anstieg des zirkulierenden TNF- α , welcher von einer Erhöhung von IL-6 gefolgt ist. Im Gegensatz dazu geht der deutlichen Zunahme des zirkulierenden IL-6 während eines Trainings keine TNF- α Erhöhung voraus (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1381).

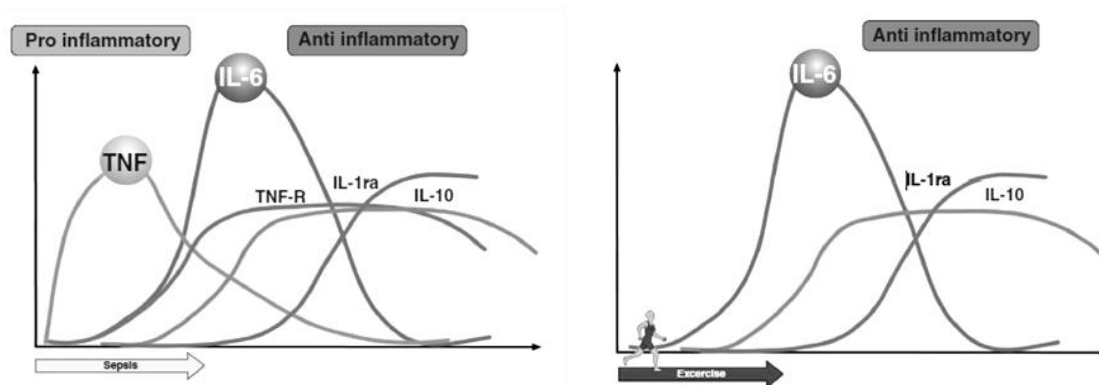


Abb. 12: Vergleich der Sepsis-induzierten und belastungsinduzierten Steigung der zirkulierenden Zytokine (nach Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1381).

IL-6 wurde eigentlich zufällig bei einer Beobachtung als Myokin entdeckt, da es auf exponentielle Weise proportional zu der Belastungsdauer und der Menge an beanspruchter Muskelmasse anstieg. Es wurde einheitlich bewiesen, dass die Plasmakonzentration von IL-6 während Muskelaktivitäten ansteigt. Dieser Anstieg ist gefolgt von einer Ausschüttung von IL-1RA und dem entzündungshemmenden Zytokin IL-10. Demzufolge unterscheidet sich die Reaktion auf Bewegung und Sepsis hinsichtlich des TNF- α . Je nach körperlicher Belastung kann die IL-6 Konzentration auf das 100-fache ansteigen, meistens kommt es jedoch zu weniger hohen Anstiegen (vgl. Fischer, 2006, S. 6 ff.).

Der durch körperliche Aktivität bedingte Anstieg von IL-6 verhält sich exponentiell und der Höhepunkt des IL-6 Levels wird am Ende bzw. kurz nach der Belastung erreicht (vgl. Fischer, Hiscock, Penkowa, Basu, Vessby, Kallner, Sjöberg & Pedersen, 2004, S. 643).

Das Ausmaß des belastungsinduzierten Anstiegs von IL-6 ist durch die Kombination aus Art, Intensität und Dauer der Bewegung bestimmt (vgl. Fischer, 2006, S. 10).

Zu Beginn wurde IL-6 als entzündungsförderndes Zytokin klassifiziert. Daher wurde zuerst angenommen, dass die durch Bewegung hervorgerufene IL-6-Reaktion durch Muskelschäden hervorgerufen wird. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass exzentrische Belastungen zu keinem größeren Anstieg von Plasma-IL-6 führen als konzentrische nicht-

schädigende Belastungen. Diese Feststellung zeigt klar, dass keine Muskelschäden dazu benötigt werden, um einen Anstieg von Plasma IL-6 während Bewegungen herbeizuführen. Daraus ergibt sich, dass exzentrische Bewegungen möglicherweise zu einem verspäteten Höhepunkt und einem viel langsameren Rückgang von Plasma-IL-6 während der Erholung führen (vgl. Pedersen, 2013, S. 1341).

Die Menge des produzierten IL-6 korreliert mit der Menge an Muskelmasse, die bei der körperlichen Aktivität beteiligt ist (vgl. Abb. 14). Die Muskeln der oberen Extremitäten alleine dürften nicht ausreichend sein, um den Plasmaspiegel von IL-6 im Vergleich zu vorher bedeutsam zu erhöhen. Im Gegensatz dazu wurden bei einer Laufbelastung, bei der mehrere große Muskelgruppen beansprucht werden, die größten Konzentrationen von IL-6 im Blut gemessen (vgl. Pedersen & Fischer, 2007, S. 153; Pedersen, 2013, S. 1341).

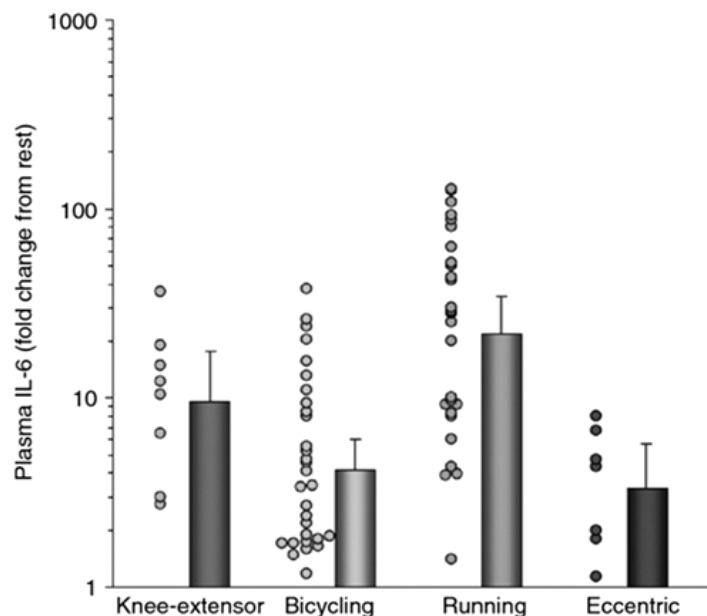


Abb. 13: Die verschiedenen Belastungsarten und der Anstieg des Plasmaspiegels von IL-6 (nach Pedersen & Fischer, 2007, S. 153).

Die Abbildung 13 stellt die verschiedenen Arten der Trainingsbelastung und den dementsprechenden Anstieg des Plasmaspiegels von IL-6 dar und basiert auf 73 Trainingsstudien mit insgesamt etwa 800 Probanden. Jeder Punkt zeigt eine Trainingsstudie, die entsprechenden Balken repräsentieren geometrische Mittel mit 95%-Konfidenzintervall. Obwohl die verschiedenen Trainingsbelastungen mit unterschiedlichen Muskelschädigungen einhergehen, ist der Anstieg des Plasma-IL-6-Spiegels nach dem Training ein einheitliches Ergebnis (vgl. Pedersen & Fischer, 2007, S. 153).

In einem Review von Fischer (2006, S. 6 ff.) wurde gezeigt, dass die Belastungsdauer der wichtigste Faktor ist, der den Umfang des zirkulierenden IL-6 in der Nachtrainingszeit bestimmt.

Früher wurde angenommen, dass die Zunahme des IL-6 im Plasma aufgrund der Schäden in der arbeitenden Muskulatur zustande kommt und dass Makrophagen dafür verantwortlich sind. Doch es hat sich gezeigt, dass sich die IL-6 mRNA in Monozyten nicht durch körperliche Aktivität erhöht, was durch weitere Befunde auf Proteinebene bestätigt wurde. In den letzten Jahren hat eine Reihe von Studien bestätigt, dass IL-6 in der Tat von den kontrahierenden Muskelzellen produziert wird (vgl. Pedersen, 2013, S. 1341 f.).

Die Glukoseverfügbarkeit und die Trainingsanpassung dämpfen den belastungsinduzierten Anstieg des IL-6 Plasmalevels. Es hat sich gezeigt, dass die Skelettmuskulatur in der Lage ist IL-6 zu produzieren, ohne durch TNF α induziert zu werden und in Abwesenheit einer Entzündung. Ein entscheidender Faktor ist der Level an Muskelglykogen, da sowohl die intramuskuläre IL-6 mRNA-Expression als auch die Protein-Freisetzung durch die Abnahme des intramuskulären Glykogens steigt, was darauf hindeutet, dass die IL-6-Expression vom Glykogengehalt abhängt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Glukoseaufnahme während der körperlichen Aktivität den Plasmaanstieg von IL-6 dämpft, jedoch nicht die IL-6 mRNA-Expression innerhalb der kontrahierenden Muskulatur. Das kann dadurch erklärt werden, dass IL-6 mRNA wahrscheinlich aufgrund der Schwankungen der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration hochreguliert wird (vgl. Pedersen, 2013, S. 1342).

Die Höhe der regelmäßigen körperlichen Aktivität korreliert negativ mit dem IL-Plasmaspiegel in Ruhe. Auf der anderen Seite sind hohe Plasmakonzentrationen mit Bewegungsmangel und dem metabolischen Syndrom verbunden (vgl. Fischer, 2006, S. 6).

Scheele et al. (2012, S. 1 ff.) haben vor kurzem berichtet, dass insulinresistente Personen auch eine IL-6-Resistenz gezeigt haben. Daher wird vermutet, dass körperliche Inaktivität zu IL-6 Resistenz führen kann. Der erhöhte IL-6-Blutspiegel, der mit Übergewicht und Bewegungsmangel einhergeht, kann einen Kompensationsmechanismus darstellen, wie dies zum Beispiel bei der Insulin-Resistenz (Hyperinsulinämie) und bei Leptin-Resistenz der Fall ist.

Die Abbildung 14 zeigt ein Modell, wie Interleukin-6 (IL-6) in Abhängigkeit der Trainingsanpassung reguliert wird. Regelmäßige Bewegung führt zu einer Erhöhung der Glykogensynthese und ein trainierter Muskel speichert somit mehr Glykogen. Bei akuter Bewegung ist der untrainierte Muskel stark vom Glykogen als Substrat abhängig, wohingegen Training zu einer Erhöhung von β -oxidativen Enzymen und einer verbesserten Fähigkeit, Fett zu oxidieren, führt und somit vermehrt Fett als Substrat während des Trainings nutzt. Das bedeutet, dass der trainierte Muskel weniger Glykogen

bei Belastung verwendet. Die Aktivierung von Muskel-IL-6 ist von der Konzentration des Glykogens im Muskel abhängig. Bei einem niedrigen Glykogenspeicher ist die Transkriptionsrate von IL-6 schneller und es wird im Vergleich zu einem hohen Glykogenspeicher relativ mehr IL-6 bei der gleichen relativen Arbeit produziert. Somit ist die akute Plasma-IL-6-Reaktion bei einem trainierten Muskel geringer. Die Mechanismen, wodurch das basale Plasma-IL-6 durch Training verringert ist und die muskuläre Expression von IL-6-Rezeptoren (IL-6R) erhöht ist, werden noch nicht vollständig verstanden. Es scheint jedoch, dass ein trainierter Muskel sensibler auf IL-6 ist (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1386).

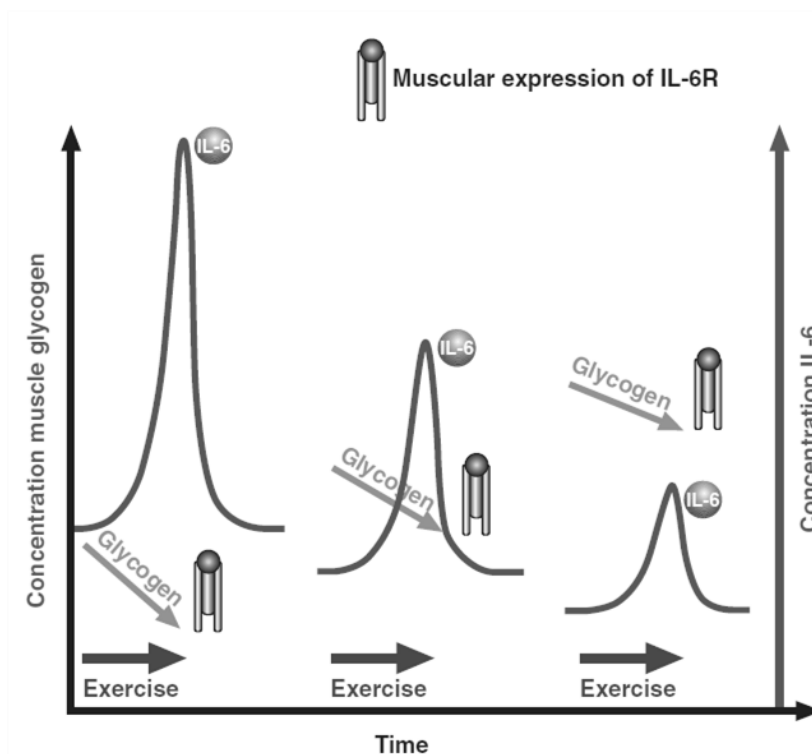


Abb. 14: Regulierung der Interleukin-6 Ausschüttung abhängig von der Trainingsanpassung (nach Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1386).

Es wurde gezeigt, dass durch IL-6 die Glukoseproduktion erhöht wird und dass die Zytokin-Signalisierung durch die AMPK eine Hauptrolle zu spielen scheint. Mehrere Studien haben gezeigt, dass IL-6 die Glukoseaufnahme und die Fettsäuren-Oxidation im Muskel über die Beeinflussung der AMPK erhöht. Es hat den Anschein, dass IL-6 die AMPK im Skelettmuskel durch die Erhöhung der cAMP-Konzentration aktiviert und in zweiter Linie das AMP/ATP-Verhältnis. Ein Knockout von IL-6 entwickelte bei Mäusen Adipositas und Glukoseintoleranz, was die Ansicht unterstützt, dass IL-6 günstige Auswirkungen auf den Stoffwechsel hat. IL-6 kann als Myokin die hepatische Glukoseproduktion während der körperlichen Aktivität erhöhen und zeigt einen direkten Muskel-Leber-Crosstalk. Es ist jedoch noch nicht klar, wie die Produktion und Freigabe

von Glukose während der muskulären Belastung geregelt wird. Es ist möglich, dass ein noch nicht identifizierter Faktor existiert, der die kontraktionsinduzierte Erhöhung der endogenen Glukoseproduktion (EGP) beeinflusst. Die Infusion von rekombinantem IL-6 hat bei gesunden Menschen einen Anstieg der Lipolyse zur Folge, ohne eine Erhöhung der Triglyzeride im Blut oder einer Veränderung der Katecholamin-, Glucagon- und Insulinausschüttung. Diese Ergebnisse und auch andere Zellkulturexperimente zeigen, dass IL-6 einen direkten Einfluss sowohl auf die Lipolyse als auch auf die Fettoxidation hat (vgl. Pedersen & Febbraio, 2012, S. 459 f.; Pedersen, 2013, S. 1343 f.)

IL-6 ist bei Adipositas systemisch erhöht und ist ein prädikativer Faktor, um Diabetes-Mellitus-Typ-2 zu entwickeln. Die Pathologie bei Typ-2-Diabetes ist gekennzeichnet durch eine reduzierte β -Zell-Funktion und -Masse, einen erhöhten Anteil an α -Zellen im Vergleich zu β -Zellen und einer α -Zell-Dysfunktion. Ellingsgaard et al. haben herausgefunden, dass die α -Zellen des Pankreas ein primäres Ziel von IL-6 sind und dass IL-6 die Proliferation der α -Zellen fördert und die Apoptose hemmt. Sie zeigten, dass der durch fettreiche Ernährung induzierte systemisch erhöhte IL-6-Level eine adaptive Reaktion darstellt, die notwendig ist, um eine korrekte Insulinsekretion und Glukosehomöostase aufrecht zu erhalten (vgl. Ellingsgaard, 2008, S. 13163).

In einer anderen Studie beschreiben Ellingsgaard et al. (2011, S. 1481) im Bezug auf den Crosstalk zwischen Insulin-empfindlichen Geweben und Insulin-produzierenden Zellen, dass dieser durch die IL-6-Wirkung auf die L-Zellen des Darms und die α -Zellen des Pankreas zur Förderung der Produktion und Sekretion von GLP-1 vermittelt wird, damit eine Anpassung an den erhöhten Insulinbedarf bei Fettleibigkeit und eine verbesserte β -Zell-Funktion als Reaktion auf körperliches Training gewährleistet wird.

Zusammenfassend wird IL-6 neben der kontrahierenden Muskulatur auch von anderen Zelltypen produziert, wie den Makrophagen, Monozyten, Leukozyten, Fibroblasten, Endothelzellen und Adipozyten des weißen Fettgewebes. Während bei körperlicher Aktivität IL-6 hauptsächlich von den Muskelzellen produziert wird, ist das Fettgewebe (v.a. das viszerale) für einen chronisch erhöhten Plasmaspiegel von IL-6 verantwortlich. Wie Abbildung 15 darstellt, gibt die Skelettmuskulatur IL-6 in den Kreislauf ab. Als Antwort auf Muskelkontraktionen setzen sowohl Typ-I als auch Typ-II Muskelfasern IL-6 frei. IL-6 entfaltet anschließend seine Wirkungen sowohl lokal innerhalb des Muskels (z. B. durch die Aktivierung der AMPK) als auch peripher auf mehrere Organe durch Abgabe in den Blutkreislauf. Im Skelettmuskel wirkt IL-6 auf autokrine oder parakrine Weise, wo durch Aktivierung der AMPK und/oder der PI3-Kinase die Glukoseaufnahme und Fettoxidation erhöht wird. Des Weiteren ist IL-6 dafür bekannt, dass es die hepatische

Glukoseproduktion während des Trainings und die Lipolyse im Fettgewebe steigert (vgl. Pedersen & Fischer, 2007, S. 154).

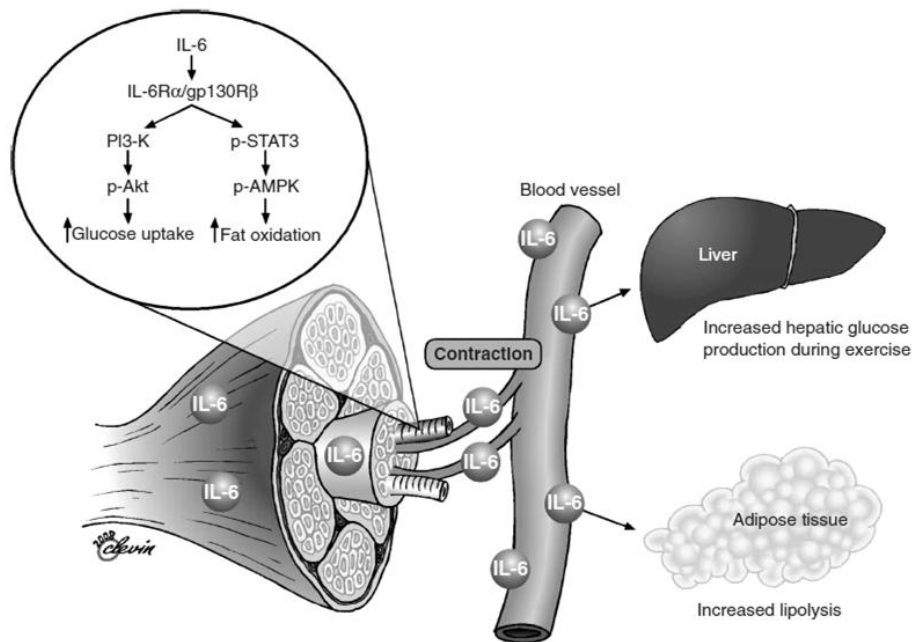


Abb. 15: Biologische Rolle des muskelinduzierten Interleukin-6 (nach Pedersen & Fischer, 2007, S. 154).

Bei körperlicher Aktivität steigt IL-6 auf systemischer Ebene deutlich an und der Skelettmuskel ist dabei die wichtigste Ursprungsquelle. Muskelkontraktionen führen zur Produktion und Freisetzung in den Blutkreislauf, wo IL-6 zahlreiche biologische Effekte hat. Neben den Wirkungen auf den Glukose- und Fettstoffwechsel hat IL-6 eine Rolle in der Myogenese und vermittelt entzündungshemmende Effekte (vgl. Pedersen, 2013, S. 1344).

5.3 Interleukin-7

IL-7 ist ein Zytokin, das für die Entwicklung von T- und B-Lymphozyten erforderlich ist, während die möglichen biologischen Funktionen von IL-7 in nicht immune Zellen noch nicht erforscht wurden. Haugen et al. haben IL-7 kürzlich als Myokin identifiziert. Sie haben bei einer Untersuchung an männlichen Personen gezeigt, dass die muskuläre Expression von IL-7 mRNA in der ruhenden Muskulatur um ein Mehrfaches erhöht war, nachdem diese ein Krafttrainingsprogramm absolviert hatten. Außerdem hat sich gezeigt, dass IL-7 die Differenzierung von Muskelzellkulturen erhöht und die Expression des IL-7 Rezeptors in undifferenzierten Zellen am höchsten ist. Durch eine Zugabe von rekombinantem IL-7 kommt es zu einer Abnahme der mRNA Expression von MYOG

(Myogenin) und MHC-2 (myosin heavy chain-2), einer Hochregulation des Satellitenzellen-Markers Pax7 und eine verstärkte Migration von Satellitenzellen (vgl. Haugen et al., 2010, 807 ff.)

Zusammenfassend zeigt sich IL-7 als neues Myokin, das von differenzierten Muskelzellen produziert und sezerniert wird, auf die Satellitenzellen wirkt und die Myogenese beeinflusst. Die muskuläre Expression von IL-7 erhöht sich mit der Trainingsanpassung. Die Produktion ist sowohl in vitro als auch in vivo reguliert, was darauf hindeutet, dass muskuläres IL-7 von physiologischer Bedeutung ist (vgl. Haugen et al., 2010, 814, Pedersen, 2013, S. 1346).

5.4 Interleukin-8

IL-8 gehört zu der CXC-Familie der Chemokine und wird neben den Muskelzellen hauptsächlich von Makrophagen und Endothelzellen produziert. Die Chemokine werden anhand der Position der ersten beiden Cysteinreste am Amino-Terminus unterteilt. Bei den CXC-Chemokinen sind die ersten beiden Cysteinreste durch eine Aminosäure voneinander getrennt. IL-8 gehört zu einer Unterteilung der CXC-Chemokine (vgl. Baggiolini, 2001, S. 91).

IL-8 ist ein angiogener Faktor und besitzt eine deutliche chemotaktische Aktivität gegenüber Leukozyten. Das murine Chemokin CXCL-1 teilt die höchste Sequenzhomologie mit humanem CXCL-1, wird aber oft als funktionelles Homolog zum menschlichen IL-8 angeführt (vgl. Rubio & Sanz-Rodriguez, 2007, S. 98).

Wie IL-8 weist auch CXCL-1 eine neutrophile-chemotaktische Aktivität auf und beeinflusst den Prozess der Angiogenese. Die Eigenschaft von IL-8, die Angiogenese zu induzieren, unterscheidet sich von der Eigenschaft eine Entzündung auszulösen. IL-8 bindet sich an die Rezeptoren CXCR-1 und CXCR-2. Während CXCR-1 vor allem an der Oberfläche von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen vorkommt und bei der Entstehung entzündlicher Erkrankungen beteiligt sein dürfte, wird CXCR-2 von humanen mikrovaskulären Endothelzellen exprimiert und ist jener Rezeptor, der für die durch IL-8 induzierte Angiogenese zuständig ist (vgl. Addison et al., 2000, S. 5269; Murphy et al. 2000, S. 145 ff.; Pedersen & Febbraio, 2012, S. 460).

Haugen et al. (2010, S. 809) haben kürzlich berichtet, dass IL-8 von humanen Muskelzellkulturen freigegeben wird.

Da die Produktion von verschiedenen CXC Chemokinen durch IL-6 induziert wird, wurde die Rolle von körperlicher Aktivität und IL-6 auf die Regulierung von murinem CXCL-1

untersucht. Nach einer einzelnen Trainingseinheit hat sich die Konzentration von CXCL-1 mRNA im Blut, im Muskel und in der Leber erhöht. Während ein Knockout von IL-6 eine völlige Abstumpfung der Expression von CXCL-1 mRNA in der Leber zeigte, führte eine IL-6 Überexpression in murinen Muskeln zu einem deutlichen Anstieg von CXCL-1 im Blutkreislauf und einer erhöhten Expression von CXCL-1 mRNA in der Leber. Diese Daten machen einen stabilen Muskel-Leber-Crosstalk während körperlicher Belastung sichtbar, bei der die belastungsinduzierte Produktion von IL-6 die Leber anregt CXCL-1 zu produzieren. Die Studie zeigte zudem eine höhere Expression von CXCL-1 in der Leber im Vergleich zum Muskel, jedoch erhöht sich die Konzentration von IL-8 mRNA im Muskel durch Bewegung (vgl. Nieman, 2005, S. 1283 ff.).

Die Plasmakonzentration von IL-8 erhöht sich als Reaktion auf ein erschöpfendes Training, das exzentrische Muskelkontraktionen beinhaltet, wie zum Beispiel Laufen. Des Weiteren wird von einer geringen Zunahme der IL-8-Konzentration im Plasma bei einer intensiven Fahrradergometrie berichtet. Die Möglichkeit der Skelettmuskulatur IL-8 zu exprimieren hat dadurch einige Aufmerksamkeit erhalten (vgl. Pedersen, 2013, S. 1346).

In einer wegweisenden Studie von Nieman et al. wurde nach einer 3-stündigen Belastung am Laufband (70 % der VO₂max) eine mehrfache Erhöhung von IL-8 mRNA in der Skelettmuskulatur festgestellt und auch der Plasmaspiegel von IL-8 ist erheblich angestiegen (vgl. Nieman et al., 2003, 1917 ff.)

Zusammenfassend wird IL-8 in vitro von humanen Muskelzellen freigesetzt und steigt im kontrahierenden Skelettmuskel an. Die physiologische Funktion von IL-8 ist jedoch noch weitgehend unbekannt. Der Großteil einer systemischen Erhöhung von IL-8 ist höchstwahrscheinlich die Folge einer Entzündungsreaktion, wie es zum Beispiel bei Trainingsbelastungen mit exzentrischen Komponenten zu beobachten ist. Allerdings scheint IL-8 aus dem Muskelgewebe lokal vorzukommen und auf eine autokrine oder parakrine Weise zu wirken. Eine wahrscheinliche Funktion von muskelspezifischem IL-8 ist die Stimulation der Angiogenese in der Skelettmuskulatur. Die Wirkungen von IL-8 werden über die Rezeptoren CXCR-1 und CXCR-2 vermittelt und es wurde nachgewiesen, dass IL-8 eine direkte Rolle für das Überleben und die Proliferation von Endothelzellen spielt (vgl. Pedersen, 2013, S. 1346).

5.5 Interleukin-15

Das 14 kDa große Zytokin IL-15 gehört zur IL-2 Superfamilie und wird vor allem im menschlichen Skelettmuskel exprimiert, aber auch in anderen Geweben, wie Herzmuskel, Lunge, Leber, Niere, Gehirn und Bauchspeicheldrüse. Die regulatorische Rolle der Muskelkontraktion im Hinblick auf IL-15 ist aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse bisher jedoch noch unklar. Zusätzlich zu seiner anabolen Wirkung auf den Muskel scheint IL-15 eine Rolle im Fettstoffwechsel zu spielen und könnte Einfluss auf die Insulinsensitivität haben. IL-15 verringert die Lipidablagerung in Präadipozyten und verringert die Masse des weißen Fettgewebes (vgl. Pedersen & Febbraio, 2012, S. 461; Pedersen, 2013, S. 1346).

IL-15 scheint als antiadipogenes Zytokin zu wirken, da Zellstudien gezeigt haben, dass IL-15 die Differenzierung von Präadipozyten hemmt und beobachtet wurde, dass ein erhöhter IL-15-Spiegel mit der Verringerung der Fettmasse assoziiert ist. IL-15 wird neben anderen Zellen in Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten und Muskelzellen exprimiert (vgl. Christiansen, Paulsen, Brunn, Pedersen & Richelsen, 2010, S. 824).

In humanen Muskelzellkulturen induziert IL-15 einen Anstieg der Akkumulation des MHC-Proteins in differenzierten Muskelzellen. Darüber hinaus stimuliert IL-15 unabhängig von den IGFs die Muskeldifferenzierung, und im Gegensatz zu IGF-1 hat IL-15 Auswirkungen auf ausdifferenzierte Myoblasten. Die Fähigkeit von IL-15, dem Muskelproteinabbau entgegenzuwirken, weist auf einen möglichen therapeutischen Effekt von IL-15 hin (vgl. Pedersen, 2013, S. 1346).

Die Daten von Fuster et al. (2011, S. 1033 ff.) zeigen, dass IL-15 dazu neigt, die Fettzellenproliferation zu reduzieren (über p22/p44 MAPK), Apoptose zu induzieren (über SAPK/c-JNK) und die Differenzierung teilweise zu stoppen (über STAT5).

Übergewichtige Personen weisen im Vergleich zu schlanken Personen niedrigere IL-15 Plasmakonzentrationen auf. Bei Mäusen führte ein IL-15-Knockout zu einer höheren Fettmasse, während bei transgenen Mäusen mit einem erhöhten zirkulierenden IL-15-Level eine geringere Fettmasse und eine Resistenz gegen Fettleibigkeit beobachtet wurde (vgl. Barra et al., 2010, S. 1601).

Christiansen et al. (2010, S. 824) hingegen haben berichtet, dass es bei übergewichtigen Probanden nach einem Diät-induzierten Gewichtsverlust zu einer verringerten zirkulierenden IL-15-Konzentration kommt.

Quinn, Anderson, Strait-Bodey, Stroud und Argiles (2009, S. 191) fanden heraus, dass erhöhte zirkulierende Konzentrationen von IL-15 zu einer signifikanten Verringerung des

Körperfetts und einer Erhöhung des Knochenmineralgehalts führt. Keine nennenswerten Auswirkungen hatte ein erhöhter Plasmaspiegel hingegen auf die magere Körpermasse und die Konzentration anderer Zytokine.

Bei Untersuchungen an Nagern hatte eine Injektion von rekombinantem IL-15-Protein und ein DNA-Elektrotransfer in den Skelettmuskel eine Reduktion der Fettmasse um mehr als 30 % bei normalgewichtigen Nagern und um etwa 10 % bei übergewichtigen Nagern zur Folge, ohne dass sich dabei die Nahrungsaufnahme geändert hat (vgl. Nielsen et al., 2008, S. 4486; Barra et al., 2010, S. 1601).

Folglich wurde eine negative Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von IL-15 und der Gesamtfettmasse, der Rumpf-Fettmasse und dem Körperfettanteil beobachtet. Körperliche Inaktivität führt zum Verlust von Muskelmasse und zur Ansammlung von viszeralem Fett und einige Hinweise deuten darauf hin, dass IL-15 bei der Regulation der abdominalen Adipositas beteiligt ist. Um diese Beobachtung zu unterstützen, haben Nielsen et al. demonstriert, dass es durch eine Überexpression im murinen Muskel zu einer Abnahme der viszeralen Fettmasse kommt ohne einen Einfluss auf die subkutane Fettmasse (vgl. Nielsen et al., 2008, S. 449; Olsen, Krogh-Madsen, Thomsen, Booth & Pedersen, 2008, S. 1261).

Sowohl Menschen als auch Labormäuse weisen nachweisbare Mengen von IL-15 im Blutkreislauf auf. Demzufolge besteht die Möglichkeit, dass IL-15 neben parakrine auch endokrine Wirkungen auf Zelltypen, die selbst kein IL-15 exprimieren, hat. Dennoch ist derzeit noch unbekannt, aus welchem Gewebe das zirkulierende IL-15 stammt. Der Skelettmuskel exprimiert große Mengen an IL-15 und es wird darauf hingedeutet, dass IL-15 als ein Myokin fungiert, das über endokrine Mechanismen positive Effekte auf die Körperzusammensetzung und die Insulinsensitivität hat. Obwohl IL-15 eine Rolle im Muskel-Fett-Crosstalk zu spielen scheint, bestehen noch Meinungsverschiedenheiten darüber, ob IL-15 als ein „echtes“ Myokin klassifiziert werden sollte (vgl. Pedersen, 2009, S. 5563; Quinn & Anderson, 2011, S. 6).

Zusammenfassend wurde IL-15 als anaboler Faktor identifiziert, der hauptsächlich von der Skelettmuskulatur exprimiert und durch Krafttraining reguliert wird. Neben der anabolen Wirkung scheint IL-15 auch bei der Reduzierung der Fettmasse eine Bedeutung zu haben, was darauf hinweist, dass IL-15 eine Rolle im Muskel-Fett-Crosstalk spielen könnte (vgl. Pedersen, 2013, S. 1347).

5.6 BDNF

Neurotrophine, zu denen auch der Signalstoff BDNF (brain-derived neurotrophic factor) gehört, sind eine Familie von strukturell verwandten Wachstumsfaktoren, welche ihre Wirkungen auf Nervenzellen in erster Linie durch die Trk-Rezeptor-Tyrosinkinasen ausüben. BDNF und dessen Rezeptor TrkB werden hauptsächlich im Gehirn exprimiert und sind dort auch reichlich vorhanden. Jedoch haben mehrere Studien bestätigt, dass auch der Skelettmuskel fähig ist BDNF zu exprimieren (vgl. Pedersen, 2009, S. 5564 f.; Pedersen et al., 2009, S. 1153; Pedersen, 2011a, S. 814).

Studien an Nagern haben gezeigt, dass sowohl körperliche Aktivität als auch elektrische Stimulation des Skelettmuskels zu einer Induktion der Expression von BDNF im Muskel führt. Auch bei einer anderen Studie an Ratten wurde beobachtet, dass durch Muskelkontraktionen sowohl bei gesunden Ratten als auch bei Ratten mit Diabetes vermehrt BDNF exprimiert wird. Dabei fand man zusätzlich heraus, dass die BDNF-Expression in der Muskelfaser lokalisiert ist und die Satellitenzellen aktivierte. Zudem war in Schwann-Zellen oder Fibroblasten keine BDNF-Expression erkennbar. Bei einer weiteren Studie an Nagern reduzierte sich die Ausschüttung von BDNF in Folge einer Muskellähmung, was die Wichtigkeit einer aktiven Muskelkontraktion für die Expression von BDNF im Muskel aufgezeigt hat (vgl. Pedersen, 2013, S. 1344).

Zusätzlich scheint BDNF eine Rolle bei der Entwicklung und Differenzierung von Myoblasten und Muskelfasern zu spielen (vgl. Miura, Amirouche, Clow, Belanger & Jasmin, 2012, S. 230).

Es ist bekannt, dass BDNF im Gehirn bei körperlicher Aktivität und sportlichem Training steigt und dadurch gegen neurodegenerative Erkrankungen, wie Demenz und Alzheimer, zu schützen vermag. Matthews et al. haben untersucht, ob der menschliche Skelettmuskel als Reaktion auf körperliche Aktivität BDNF produziert, und haben beobachtet, dass die Expression von BDNF-mRNA und -Protein nach dem Training mäßig erhöht war. Allerdings scheint dieses vom Muskel abstammende BDNF nicht in den Blutkreislauf freigegeben zu werden. Die Expression von BDNF-mRNA und -Protein war in den Muskelzellen, welche elektrisch stimuliert wurden, deutlich erhöht. Interessanterweise erhöhte BDNF die Phosphorylierung der AMPK und ACC (acetyl-CoA carboxylase) und verbesserte die Fettoxidation, sowohl in vitro als auch in vivo. Folglich wurde BDNF als neues Myokin identifiziert, das durch Muskelkontraktionen von der Muskelzelle produziert wird und die AMPK-vermittelte Fettoxidation in der Skelettmuskulatur erhöhen kann (vgl. Matthews et al., 2009, S. 1409).

Andere Studien zeigen durchwegs, dass BDNF aus dem Muskelgewebe und andere Neurotrophine als wichtiger Regulator der Aufrechterhaltung, Funktion und Regeneration der Skelettmuskulatur dient. Somit ist BDNF ein verletzungsbedingter Faktor, der das Überleben und die Funktion der innervierenden Motoneuronen fördert (vgl. Sakuma & Yamaguchi, 2011).

Zusammenfassend wird das Protein BDNF in Skelettmuskelzellen produziert und ist bei Kontraktionen erhöht. BDNF verbessert auf autokrine und/oder parakrine Weise die AMPK-vermittelte Fettoxidation innerhalb der Skelettmuskulatur. Darüber hinaus spielt BDNF aus Muskelzellen eine Rolle in der Muskelreparatur, -regeneration und -differenzierung. Abgesehen von seiner bekannten Rolle in der Neurobiologie, kann BDNF somit als ein Myokin identifiziert werden, das für den peripheren Stoffwechsel bei der Myogenese und bei der Muskelregeneration von Bedeutung ist.

5.7 Irisin

Irisin wurde kürzlich als Myokin identifiziert, das durch körperliche Aktivität von der Muskulatur in den Kreislauf freigesetzt wird und die Umwandlung von weißen Fettzellen in „gebräunte“ Zellen, mit einem ähnlichen Phänotyp wie braune Fettzellen, vorantreibt. Körperliche Aktivität erhöht die intramuskuläre Expression von PGC-1 α . Boström et al. haben vor kurzem berichtet, dass der Transkriptions-Coaktivator PGC-1 α die Expression des Membranproteins FNDC5 stimuliert, welches proteolytisch gespalten wird, um Irisin zu bilden. Irisin kurbelt die Transformation von weißen Fettzellen in sogenannte „brite“ Fettzellen an. Diese „gebräunten“ weißen Fettzellen haben einen Phänotyp, der braunen Fettzellen ähnlich ist, was am deutlichen Anstieg der Expression von Thermogenin (UCP1) im weißen Fettgewebe zu erkennen ist. Eine vermehrte Expression dieses Proteins führt zu einer vermehrten Energiefreisetzung und Wärmeerzeugung, einem gesteigerten Gesamtenergieverbrauch und einer Verbesserung der Glukosetoleranz (vgl. Boström et al., 2012, S. 463 ff.).

Die „brite“ Fettzellen sind aufgrund einer extrem niedrigen basalen Expression von UCP1 den weißen Fettzellen ähnlich, aber wie die klassischen braunen Fettzellen reagieren sie auf eine cAMP-Stimulation mit einer hohen UCP1-Expression (vgl. Pedersen, 2013, S. 1349).

PGC-1 α spielt eine kritische Rolle in der Aufrechterhaltung der Glukose-, Lipid- und Energie-Homöostase und ist in den pathogenen Vorgängen der Adipositas-assoziierten

Erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes, kardiovasuläre Erkrankungen und Neurodegeneration, involviert (vgl. Lin, Handschin & Spiegelman, 2005, S. 361).

Darüber hinaus konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass eine muskelspezifische PGC-1 α -Überexpression Mäuse gegen altersbedingte Fettleibigkeit und Diabetes resistent macht und die Lebensdauer erhöht. Das deutet darauf hin, dass PGC-1 α beitragen kann, den Stoffwechsel von anderen Geweben, insbesondere des weißen Fettgewebes, zu regeln (vgl. Wenz, Rossi, Rotundo, Spiegelman & Moraes, 2009, S. 20405 ff.).

Es wurde beobachtet, dass das Irisin des Menschen und der Maus identisch ist, und dass sowohl beim Menschen als auch im Mausmodell die Expression im Muskel durch körperliche Aktivität erhöht ist. Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass der Irisin-Spiegel nach zehnwöchiger regelmäßiger körperlicher Aktivität auf das Doppelte ansteigt (vgl. Pedersen, 2012a, S. 1544 f.).

In Bezug auf Irisin bzw. auf den Umbau der Fettzellen erwähnt auch Reisdorf (2013) in ihrem Artikel, dass durch Bewegung nicht nur Muskulatur aufgebaut und Körperfett abgebaut wird, sondern dass sich auch das verbliebene Fett durch körperliche Aktivität verändert. Sie hat diesbezüglich in ihrem Artikel die Ergebnisse von Studien, die auf der Jahrestagung der American Diabetes Association (ADA) in Chicago (Juni, 2013) erstmals vorgestellt wurden, zusammengefasst:

In der ersten Studie von Prof. Dr. Laurie Goodyear hielt man Mäuse elf Tage lang entweder in kleinen Einzelkäfigen oder in Käfigen mit einem Laufrad, auf dem die Mäuse etwa acht Kilometer am Tag zurücklegten. Bei der anschließenden Untersuchung zeigte sich, dass das subkutane Fettgewebe der „aktiven“ Mäuse kleinere, weniger fetthaltige Adipozyten und mehr Mitochondrien enthielt, zudem metabolisch aktiv war und sich nun wie braunes Fettgewebe verhielt. Außerdem wurde eine veränderte Expression von mehr als 1.800 Genen entdeckt und viele molekulare Signalwege haben sich verändert, wie zum Beispiel für metabolische Prozesse und für oxidativen Stress. Um diese bei Mäusen beobachteten Effekte auch beim Menschen zu untersuchen, machte man daraufhin eine Studie mit 10 gesunden Männern, welche 12 Wochen lang (5 mal pro Woche) sehr intensiv trainierten. Bei der nachfolgenden Untersuchung konnte man auch hier eine signifikant veränderte Genexpression feststellen, wobei die beobachteten Effekte gleich wie bei den Mäusen waren. Um die positiven Effekte des veränderten subkutanen Fetts einschätzen zu können und um sonstige positive Trainingseffekte ausschließen zu können, wurde eine weitere Studie gemacht, bei der Fett von den „aktiven“ Mäusen in die inaktiven Mäuse transplantiert wurde. Dr. Kristin Stanford berichtete, dass bei dieser

Untersuchung die Transplantation eine deutliche Verbesserung der Glukosetoleranz mit sich brachte, obwohl das Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme bei den Tieren gleich blieben.

Zusammenfassend induziert Irisin die Umwandlung von weißen Fettzellen in braun-ähnliche Fettzellen und ein erhöhter Irisin-Spiegel im Blut führt begleitend zu einem Anstieg des Gesamtenergieverbrauchs, gefolgt von positiven Auswirkungen auf Adipositas und Glukosehomöostase. Irisin könnte somit für Stoffwechselerkrankungen und Erkrankungen, die sich durch körperliche Bewegung verbessern, therapeutisch wirksam sein (vgl. Boström et al., 2012, S. 463).

5.8 LIF

Das neu entdeckte Myokin LIF (leukaemia inhibitory factor) ist etwa 20 kDa groß und gehört zur IL-6-Superfamilie, die aus strukturell und funktionell verwandten Proteinen (Neuropoietine bzw. gp130 Zytokine) besteht. Die Effekte von LIF werden eingeleitet, wenn sich LIF an den spezifischen LIF-Rezeptor, der primär von Satellitenzellen exprimiert wird, und an gp130 bindet, was zur Phosphorylierung und damit zur Aktivierung der JAK/STAT-Signalkaskade führt. Den Namen hat LIF durch seine anfänglich bekannte Fähigkeit zur terminalen Differenzierung von myeloischen Leukämiezellen erhalten. Heute ist bekannt, dass LIF mehrere biologische Funktionen hat: Zum Beispiel regt LIF die Proliferation hämatopoetischer Zellen, die Thrombozytenbildung, die Knochenbildung, das Überleben und die Bildung von Nervenzellen, sowie die Produktion der Akut-Phase-Proteine in den Hepatozyten an (vgl. Metcalf, 2003, S. 5; Pedersen & Febbraio, 2012, S. 461; Pedersen, 2013, S. 1347 f.).

Außerdem induziert LIF die Myoblasten- und Satellitenzellenproliferation und hemmt die Differenzierung von Myoblasten zu multinukleären Myotuben durch Aktivierung einer Signalkaskade (JAK1, STAT1, STAT3). Es hat sich gezeigt, dass LIF in vitro von Zellkulturen und in vivo von intakten Mausmuskeln freigegeben wird (vgl. Broholm & Pedersen, 2010, S. 77; Pedersen, 2013, S. 1348).

In einer Studie von Broholm et al. wurde herausgefunden, dass durch Ausdauertraining und konzentrische Muskelkontraktionen die Expression von LIF mRNA in der humanen Skelettmuskulatur induziert wird. Im Hinblick auf den molekularen Mechanismus, der für diesen Anstieg verantwortlich sein könnte, wurde beobachtet, dass humane Muskelzellen, die mit Ca^{2+} -ionophore ionomycin stimuliert werden, die Expression sowohl von LIF

mRNA als auch LIF-Protein erhöhen (vgl. Broholm, Mortensen, Nielsen, Akerstrom, Zankari, Dahl & Pedersen, 2008, S. 2195).

Obwohl der muskuläre LIF mRNA-Level auf die verschiedenen Belastungsarten mit einem Anstieg reagiert, bleibt der LIF-Protein-Spiegel unverändert. Diese Feststellung deutet darauf hin, dass eine regelmäßige körperliche Aktivität notwendig ist, um eine Akkumulation von LIF-Protein in der Skelettmuskulatur zu induzieren, jedoch muss diese Hypothese erst mit Langzeitstudien untersucht werden (vgl. Broholm et al., 2008, S. 2199).

Es hat sich gezeigt, dass auch Krafttraining die Expression von LIF mRNA im menschlichen Skelettmuskel induziert und LIF-Protein von elektrisch stimulierten humanen Myotubenkulturen sezerniert wird. LIF stimuliert die Proliferation von humanen Myoblasten und Satellitenzellen und induziert die Expression von jun-B und c-Myc in humanen Myotuben. Dagegen resultiert ein siRNA-Knockout des LIF-Rezeptors in einer Reduktion der Proliferation. Diese Ergebnisse legen nahe, dass LIF ein kontraktions-induziertes Myokin ist, das auf autokrine und/oder parakrine Weise die Proliferation von Satellitenzellen fördert (vgl. Pedersen & Febbraio, 2012, S. 461).

Somit besteht die Möglichkeit, dass die proliferative Wirkung auf die Satellitenzellen eng mit der Rolle von LIF bei der Muskelhypertrophie verbunden ist. Je nach Art und Dauer der Bewegung kann die Muskelanpassung Prozesse wie Muskelwachstum und Muskelregeneration beinhalten. LIF wird während körperlicher Aktivität produziert und könnte bei der Muskeladaptation in Folge eines Trainings durch die Stimulierung der Satellitenzellenproliferation eine wichtige Stellung einnehmen. Wie auch bei IL-6 erfolgt die Hochregulierung sowohl von LIF mRNA als auch LIF-Protein wahrscheinlich aufgrund der Schwankungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Allerdings steigt der Blutspiegel von LIF durch körperliche Aktivität nicht an, was darauf hindeutet, dass LIF seine Wirkung lokal entfaltet. Folglich dürfte die primäre Aufgabe des kontraktions-induzierten LIF sein, als mitogener Wachstumsfaktor die naheliegenden Satellitenzellen zu beeinflussen (vgl. Broholm et al., 2008, S. 1295; Broholm & Pedersen, 2010, S. 77 ff.).

Zusammenfassend ist LIF ein neu entdecktes Myokin, das in der Skelettmuskulatur bei körperlicher Aktivität produziert wird, durch autokrine und/oder parakrine Signalübermittlung auf Satellitenzellen und Myoblasten wirkt, und dadurch einen Einfluss auf das Wachstum und die Regeneration des Muskels hat (vgl. Pedersen, 2013, S. 1349).

5.9 Myonectin

Das neu entdeckte Myokin Myonectin wird von der Skelettmuskulatur synthetisiert und sezerniert, gehört zur C1q/TNF Proteinfamilie und weist eine Sequenzhomologie mit Adiponektin auf. Zirkulierendes Myonectin scheint systemisch auf den Fettstoffwechsel in der Leber und dem Fettgewebe zu wirken (vgl. Seldin, Peterson, Byverly, Wei & Wong, 2012, S. 11968 ff.; Raschke & Eckel, 2013, S. 6).

Myonectin mRNA wird in hohem Maße in differenzierten Myotuben induziert und überwiegend von der Skelettmuskulatur exprimiert. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass rekombinantes Myonectin den zirkulierenden Level von freien Fettsäuren reduziert, ohne Auswirkungen auf die Lipolyse zu haben. In Übereinstimmung damit fördert Myonectin die Fettsäureaufnahme in kultivierten Adipozyten und Hepatozyten, teilweise durch Hochregulierung der Expression von Genen (CD36, FATP1, Fabp1 und Fabp4), die für die Förderung der Lipidaufnahme bekannt sind (vgl. Seldin, Peterson, Byverly, Wei & Wong, 2012, S. 11968).

Gegenwärtig zeigen Trainingsstudien bei Menschen im Vergleich zu Mäusestudien divergierende Ergebnisse hinsichtlich der Myonectin-Regulierung durch Kontraktionen. Lim et al. berichten, dass ein 10-wöchiges Trainingsprogramm bei jüngeren und älteren gesunden Frauen zu einem deutlichen Rückgang des Myonectin-Blutspiegels führte, bei gleichzeitiger Erhöhung der VO₂max, der Mitochondriendichte und des Adiponektin-Plasmalevels. Auf der anderen Seite zeigte sich bei Mäusen in einer Untersuchung von Seldin et al. eine erhöhte zirkulierende Myonectin-Konzentration nach einem zweiwöchigen Training im Laufrad. Nach Park et al. induziert rekombinantes Myonectin die Phosphorylierung von AMPK und eine verbesserte Glukoseaufnahme und Fettsäureoxidation (vgl. Park et al., 2009; Lim et al., 2012; Seldin et al., 2012).

Eine Fragestellung, die von zukünftigen Studien untersucht werden sollte, ist, warum körperliche Aktivität die Sekretion eines Myokines aktiviert, das die Fettsäureaufnahme des Fettgewebes induziert. Erhöhte Myonectin-Serumspiegel nach dem Training würden demzufolge zu einem endokrinen Signal führen, das Energiequellen im Blut, welche von der beanspruchten Muskulatur benötigt werden, vermindern würde. Auf der anderen Seite könnte ein lang anhaltender Anstieg des Myonectin-Plasmalevels mit dem Effekt der erhöhten Fettsäureaufnahme den Fettstoffwechsel und den Lipidtransport verbessern (vgl. Raschke & Eckel, 2013, S. 6).

Zusammenfassend scheint Myonectin systemisch auf den Fettstoffwechsel des Fettgewebes und der Leber zu wirken und könnte die Fettsäureoxidation und Glukoseaufnahme der Skelettmuskulatur verbessern.

5.10 Sonstige Botenstoffe der Muskulatur

FGF21:

FGF21 (fibroblast growth factor 21) könnte ein Insulin-reguliertes Myokin sein, dessen Expression und Sekretion durch Insulin hochreguliert wird (vgl. Hojman et al., 2009, S. 2797). Der Serumspiegel von FGF21 ist bei einer gestörten Glukosetoleranz und bei Diabetes-Typ-2-Patienten erhöht und korreliert mit einer muskulären und hepatischen Insulinresistenz (vgl. Raschke & Eckel, 2013, S. 5).

FGF21 induziert die hepatische Expression von PGC-1 α , einem wichtigen Transkriptionsregulator der Energiehomöostase. Außerdem bewirkt FGF21 eine entsprechende Erhöhung der Fettsäureoxidation und der Glukoneogenese ohne eine Erhöhung der Glykogenese (vgl. Domouzoglou & Maratos-Flier, 2011, S. 901).

FSTL-1:

FSTL-1 (follistatin-like-1) ist ein Myokin, das die Akt-eNOS Signalwirkung in Endothelzellen aktiviert und kardioprotektive Effekte zu haben scheint. Die übermäßige Expression von FSTL-1 stimuliert bei Mäusen eine ischämiebedingte Revaskularisation durch Aktivierung der eNOS (endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase) (vgl. Shimano et al., 2011, S. 899; Pedersen, 2013, S. 1349)

FSTL-1 ist mit einer Größe von 45-55 kDa das kleinste Mitglied der SPARC-Familie. Eine Behandlung von Ratten mit rekombinantem FSTL-1 induzierte eine Zunahme der Phosphorylierung von AMPK und ACC. Die FSTL-1 mRNA-Expression erhöhte sich durch Krafttraining und auch durch eine Ausdauerbelastung am Rad mit 70 % VO₂max (vgl. Raschke & Eckel, 2013, S. 8).

Nach Ouchi et al. (2008, S. 32802) kann FSTL-1 direkt auf Signalwege wirken, welche die Funktion und das Überleben von Endothelzellen fördert. Eine Überexpression von FSTL-1 in Endothelzellen bewirkte eine Erhöhung der endothelialen Differenzierung und Migration und eine Verringerung der endothelialen Apoptose. Somit könnte FSTL1 ein Myokin sein, das den gefäßschädigenden Auswirkungen der entzündungsfördernden Adipokine entgegenwirken könnte.

InsI6:

InsI6 (insulin-like 6) wurde als Myokin identifiziert, das im Skelettmuskel nach Akt-Signalisierung und im regenerierenden Muskel in Reaktion auf eine Verletzung

hochreguliert ist. Dadurch wird die Aktivierung von Satellitenzellen erhöht und die Muskelregeneration nach Verletzungen verbessert. Während ein Knockout die Proliferation reduziert und Apoptose erhöht, regt eine übermäßige Expression die Proliferation an und reduziert die Apoptose in Muskelzellkulturen. Es zeigt sich also, dass *Insl6* ein verletzungsbedingtes Myokin ist, das als ein myogener regenerierender Faktor wirkt (vgl. Pedersen, 2013, S. 1350).

IL-4:

IL-4 ist ein komplexes Glykoprotein, das hauptsächlich von Mastzellen, Basophilen, aktivierten T-Zellen, Eosinophilen und Neutrophilen produziert wird (vgl. Pedersen, 2013, S. 1350). Horsley et al. (2003, S. 483 ff.) haben in einem Mausmodell gezeigt, dass myogene Zellen ein Ziel von IL-4 sein könnten und IL-4 ein entscheidender Faktor beim Muskelwachstum ist. Lafreniere et al. (2006, S. 1127) haben herausgefunden, dass IL-4 beim Menschen während der Differenzierung von Myoblasten sezerniert wird und für die Reifung der Myotuben benötigt wird.

IGF-1, FGF2:

Zwei Faktoren, die beim Muskel-Knochen-Crosstalk beteiligt sein dürften, sind die bekannten osteogenen Faktoren IGF-1 und FGF-2, die reichlich im homogenisiertem Muskelgewebe vorhanden sind und die in vitro von kultivierten Myotuben sezerniert werden. Die Rezeptoren dieser Wachstumsfaktoren sind im Periost am Muskel-Sehnen-Übergang lokalisiert (vgl. Pedersen & Febbraio, 2012, S. 461).

Erythropoietin:

Erythropoietin (EPO) ist als ein von der Niere produziertes Hormon bekannt, mit deutlichen Effekten auf die Erythropoese. Jedoch kann EPO auch als ein nichtimmunologisches Zytokin klassifiziert werden, das zu der IL-2-Unterfamilie gehört. Neuere Studien schlagen vor, dass EPO auch als ein Myokin klassifiziert werden sollte. Im Mausmodell führte eine Überexpression von EPO (durch Gen-Elektrotransfer) nach 12 Wochen zu einer Gewichtreduktion um 23 %, einer Verringerung der Fettgewebssmasse, einer Steigerung der Muskelmasse um 14 % und einem Anstieg der Vaskularisierung um 25 %. Des Weiteren konnte eine Erhöhung der muskulären Fettoxidation und eine Verbesserung des Nüchternblutzuckerspiegels und der Glukosetoleranz beobachtet werden. So scheint es, dass ein supraphysiologischer Level von EPO erhebliche Effekte

auf den Stoffwechsel hat (vgl. Hojman, Brolin, Gissel, Brandt, Zerahn, Pedersen & Gehl, 2009, S. 2797 ff.).

Rundqvist et al. (2009, S. 427) konnten in ihrer Modellstudie ebenfalls feststellen, dass EPO von der Skelettmuskulatur produziert und sezerniert wird und parakrine und endokrine Wirkungen auf die anderen Muskeln hat. Auch sie suggerieren, dass EPO ein „echtes“ Myokin darstellt. Damit kann auch Erythropoietin (EPO) als ein Myokin mit verschiedenen metabolischen Auswirkungen auf die Muskulatur und das Fettgewebe angesehen werden.

Neben den in dieser Arbeit beschriebenen Myokinen deuten eine Reihe von neueren Studien darauf hin, dass weitere sezernierte Faktoren der Muskelzellen Einfluss auf das Wachstum von Krebszellen und auf andere Organe, wie zum Beispiel die Bauchspeicheldrüse, haben (vgl. Pedersen, 2013, S. 1350).

5.11 Zusammenfassung

Schon lange hat man die Vorteile von körperlicher Aktivität erkannt, jedoch hat man erst in den letzten Jahren einen Teil der zugrundeliegenden Mechanismen entschlüsselt. Die Identifizierung der Skelettmuskulatur als sekretorisches Organ liefert endlich ein Erklärungsmodell für die positiven Auswirkungen der körperlichen Aktivität auf eine Reihe unterschiedlicher Erkrankungen. Wissenschaftler haben entdeckt, dass die Skelettmuskulatur bei körperlicher Aktivität eine Vielzahl von gesundheitsfördernden Botenstoffen produziert und freisetzt, und dadurch nicht nur auf die Muskulatur selbst, sondern auch auf andere Organe des Körpers Einfluss nimmt. Auch wenn nur ein Bruchteil dieser Sekretionsprodukte bisher erforscht ist, sind Wirkungen auf die Funktionen des Fettgewebes, der Leber, der Bauchspeicheldrüse, den Knochen und dem Gehirn bekannt (vgl. Pedersen, 2013, S. 1337).

Die sogenannten Myokine haben neben dem Einfluss auf Muskelwachstum und –regeneration, unter anderem Wirkungen auf die Lipolyse, Fettoxidation, Insulinsensitivität, Glukoseaufnahme, Knochenbildung, Angiogenese und Endothelfunktion.

Die folgende Tabelle fasst die in dieser Arbeit behandelten Myokine noch einmal zusammen und soll einen kurzen Überblick über deren Auswirkungen im Organismus geben.

Tab. 1: Zusammenfassende Auflistung der Myokine

MYOKIN	Bildungsort/ Sekretorische Zellen	Wirkungsort/ Rezeptor	Wirkungen	Molekulare Mechanismen/ Sonstiges	Quellenangabe
Myostatin	-Skelettmuskulatur [1]	-Skelettmuskulatur, Fettgewebe [2]	-wirkt systemisch [1] -wirkt katabol [7]	-Mitglied der TGF β -Superfamilie [1] -beeinflusst das Muskelwachstum negativ [2] -reguliert die Fettgewebssmasse und -funktion [2] -einKnockout führt zu exzessiver Hypertrophie des Skelettmuskels [1] -körperliche Aktivität dämpft die Expression [3] -Expression und Plasmalevel $\uparrow$ bei Adipositas, DMT2, systemischer Entzündung, schlechter Fitness [4] [5] <i>Follistatin:</i> -auch ein Mitglied der TGF β -Superfamilie [6] -ist ein natürlicher Hemmer von Myostatin [6] -wird von der Leber exprimiert [6] -Expression und Level $\uparrow$ durch körperliche Aktivität [6]	[1] Rodgers & Garikipati, 2008 [2] Guo et al., 2009 [3] Allen et al., 2011 [4] Hittel et al., 2009 [5] Brandt et al., 2012 [6] Hansen et al., 2011 [7] Aoi & Sakuma, 2013
Interleukin-6	-Skelettmuskulatur [5] -Makrophagen, Monozyten, Adipozyten [5] -auch Leukozyten, Fibroblasten, Endothelzellen [3]	-Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Bauchspeicheldrüse, Leber [6] -Darm, Neutrophile [8] <i>Rezeptor:</i> - gp130 [2] [6]	-wirkt entzündungshemmend [1] [6] -wirkt immunmodulatorisch [1] -wirkt sowohl lokal als auch systemisch [6]	-Mitglied der IL-2-Familie [2] -ist ein Schlüsselenzym in allen Stadien der Immunabwehr [3] -stimuliert die Hypothalamus-Hypophyse-Achse, induziert die Prostaglandinsynthese und hemmt die Apoptose [3] -reguliert die CRP-Produktion in der Leber [4] -verbessert die Insulinsekretion [8] -erhöht die Glukoseaufnahme und die Fettoxidation im Muskel [7] -erhöht die hepatische Glukoseproduktion [7] -steigert die Lipolyse im Fettgewebe [7] -hat eine Rolle in der Myogenese und vermittelt entzündungshemmende Effekte [6] -während körperlicher Aktivität wird IL-6 hauptsächlich von der Muskulatur produziert; der Plasmalevel steigt dabei auf das bis zu 100-fache [6] -für einen chronisch erhöhten Spiegel ist das Fettgewebe verantwortlich [6]	[1] Löffler, 2008 [2] Offermanns, 2012 [3] Decker & Müller-Ladner, 2013 [4] Stulnig, 2009 [5] Pedersen & Febbraio, 2008 [6] Pedersen, 2013 [7] Pedersen & Fischer, 2007 [8] Aoi & Sakuma, 2013
Interleukin-7	-Skelettmuskulatur [3] [4] -KM-Zellen, Thymus-Stromazellen, Milzzellen [2]	-Skelettmuskulatur [3] [4] <i>Rezeptor:</i> -Rezeptor mit assoziierten Tyrosinkinasen [1]	-wirkt immunmodulatorisch [1] -wirkt anabol [5]	-Mitglied der IL-2-Familie [2] -ist für die Entwicklung von T- und B-Lymphozyten erforderlich [3] -wirkt auf die Satellitenzellen und beeinflusst die Myogenese [3] -erhöht die Differenzierung von Muskelzellkulturen [3] -die Expression von mRNA ist nach Krafttraining um ein Mehrfaches erhöht [3]	[1] Löffler, 2008 [2] Offermanns, 2012 [3] Haugen et al., 2010 [4] Pedersen, 2013 [5] Aoi & Sakuma, 2013
Interleukin-8	-hauptsächlich Skelettmuskulatur [4] -Makrophagen und Endothelzellen [4] -Monozyten, Fibroblasten, Keratinozyten [3]	- <i>Rezeptoren:</i> -CXCR1, CXCR2 [5]	-wirkt chemotaktisch [1] [3] -wirkt entzündungsfördernd [3]	-Mitglied der CXC-Familie der Chemokine [4] -ist ein angiogener Faktor [2] [5] -besitzt deutliche chemotaktische Aktivität gegenüber Leukozyten [2] -ist einer der potentesten Faktoren für neutrophile Granulozyten [3] -spielt auch bei der Angiogenese und Zellteilung eine Rolle [1] -Plasmaspiegel $\uparrow$ nach erschöpfendem Training mit exzentrischen Belastungen [6] -systemisch Erhöhung wahrscheinlich die Folge einer Entzündungsreaktion [6]	[1] Löffler, 2008 [2] Rubio & Sanz-Rodriguez, 2007 [3] Offermanns, 2012 [4] Baggiolini, 2001 [5] Pedersen & Febbraio, 2012 [6] Pedersen, 2013

MYOKIN/Forts.	Bildungsort/ Sekretorische Zellen	Wirkungsort/ Rezeptor	Wirkungen	Molekulare Mechanismen/ Sonstiges	Quellenangabe
Interleukin-15	-hauptsächlich Skelettmuskulatur [1] -auch Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten [3]	-Skelettmuskulatur, Fettgewebe [1] [2]	-wirkt anabol [1] -wirkt ev. antidiabetisch [3]	-Mitglied der IL-2 Superfamilie [1] -spielt eine Rolle im Glukosestoffwechsel [5] -spielt eine Rolle im Fettstoffwechsel [1] [2] -beeinflusst wahrscheinlich die Insulinsensitivität [1] [2] -verringert die Lipidablagerung in Präadipozyten und verringert die Masse des weißen Fettgewebes [1] [2] -stimuliert die Muskeldifferenzierung [2] -Plasmakonzentration ↓ bei Adipositas [4]	[1] Pedersen & Febbraio, 2012 [2] Pedersen, 2013 [3] Christiansen et al., 2010 [4] Barra et al., 2010 [5] Aoi & Sakuma, 2013
BDNF	-hauptsächlich Gehirn [1] -auch Skelettmuskulatur [1]	-Skelettmuskulatur [3]		-spielt eine Rolle bei der Entwicklung und Differenzierung von Myoblasten und Muskelfasern [2] -verbessert die Fettoxidation in der Skelettmuskulatur [3] -dient als wichtiger Regulator der Aufrechterhaltung, Funktion und Regeneration der Skelettmuskulatur [4] -der BDNF-Spiegel im Gehirn steigt bei körperlicher Aktivität [3] -das vom Muskel abstammende BDNF scheint nicht in den Blutkreislauf abgegeben zu werden [3]	[1] Pedersen, 2009 [2] Miura et al., 2012 [3] Matthews et al., 2009 [4] Sakuma & Yamaguchi, 2011
Irisin	-Skelettmuskulatur [1] [3]	-Fettgewebe [1] [3]	-wirkt systemisch [1] [3]	-treibt die Umwandlung von weißen Fettzellen in „brite“ Fettzellen voran [1] [3] -ein erhöhter Irisin-Spiegel führt begleitend zu einem Anstieg des Gesamtenergieverbrauchs [1] [3] -positive Auswirkungen auf Adipositas und Glukosestoffwechsel [1] [3] -Expression ↑ durch körperliche Aktivität [2]	[1] Boström et al., 2012 [2] Pedersen, 2012 [3] Pedersen, 2013
LIF	-Skelettmuskulatur [1]	-Skelettmuskulatur [1] [2] [3] <i>Rezeptoren:</i> -spezifischer LIF-Rezeptor [1] [2] -gp130 [1] [2]	-wirkt anabol [4] -wirkt autokrin und/oder parakrin [2]	-Mitglied der IL-6-Superfamilie [1] -ist ein mitogener Faktor [1] [3] -spielt eine Rolle bei Muskelwachstum und -regeneration [1] [3] -wirkt auf die Phosphorylierung und damit auf die Aktivierung der JAK/STAT-Signalkaskade [1] [2] -induziert die Myoblasten- und Satellitenzellenproliferation [3] -hemmt die Differenzierung von Myoblasten zu multinukleären Myotuben [3]	[1] Pedersen, 2013 [2] Pedersen & Febbraio, 2012 [3] Broholm & Pedersen, 2010 [4] Aoi & Sakuma, 2013
Myonectin	-Skelettmuskulatur [1] [2]	-Fettgewebe, Leber [1] [2]	-wirkt systemisch [1] [2]	-Mitglied der C1q/TNF Proteinfamilie [1] [2] -wirkt auf den Fettstoffwechsel der Leber und des Fettgewebes -könnte die Fettsäureoxidation und Glukoseaufnahme der Skelettmuskulatur verbessern [1] [3] [4]	[1] Saldin et al, 2012 [2] Raschke & Eckel, 2013 [3] Park et al., 2009 [4] Lim et al., 2012

6 Adipokine

Im folgenden Kapitel werden die erforschten Sekretionsprodukte des Fettgewebes vorgestellt und näher beleuchtet. Dabei wird vor allem auf die produzierenden Zellen, die Rezeptoren, und die physiologischen und pathologischen Wirkungen dieser Sekretionsprodukte eingegangen, sofern diese bekannt sind.

6.1 Leptin

Das bereits 1994 entdeckte Peptidhormon Leptin ist wohl das bekannteste Adipokin und gehört zu der IL-2-Familie der Zytokine. Es wird hauptsächlich von Adipozyten des weißen Fettgewebes produziert und in den Blutkreislauf abgegeben. Reguliert wird die Produktion durch die Nahrungsaufnahme, mehrere Hormone und verschiedene Entzündungsmediatoren. Systemisch entfaltet Leptin seine Wirkung in den hypothalamischen Appetit- und Sättigungszentren. Die Sekretion korreliert positiv mit der Fettgewebmasse, und wenn es zu einer Abnahme der Fettmasse kommt, sinkt die Leptinausschüttung dementsprechend (vgl. Abb. 16). Durch diesen Regelkreis wird normalerweise der prozentuale Anteil der Fettmasse am Gesamtgewicht konstant gehalten. Bei Adipositas scheint dieser Regelkreis, wahrscheinlich aufgrund einer Leptinresistenz jedoch gestört zu sein (vgl. Löffler, 2008, S. 446 f.; Fischer-Posovszky, 2010, S. 240; Offermanns, 2012, S. 158; Mattu & Randeva, 2013, S. 21).

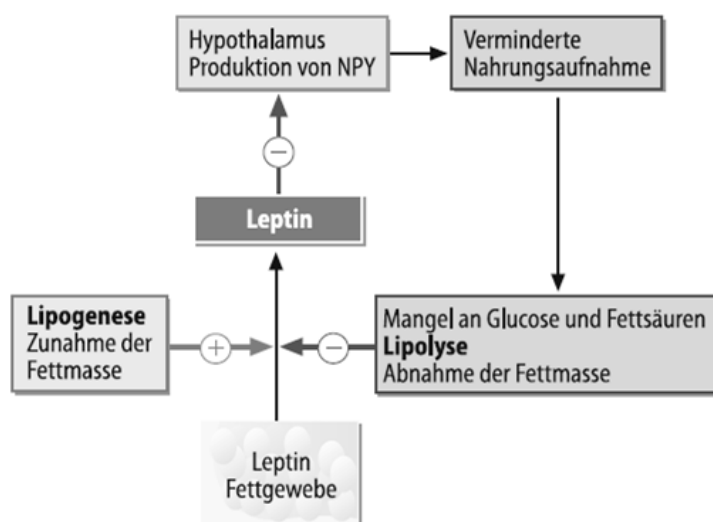


Abb. 16: Regulation der Fettmasse durch Leptin (nach Löffler, 2008, S. 446).

Leptin ist 16 kDa groß und im menschlichen Genom am Chromosom 7 lokalisiert. Die Leptinrezeptoren (OB-R, LRB) zählen zur Klasse 1 der Zytokinrezeptorfamilie und sind

hauptsächlich im ZNS, aber auch in Adipozyten und in Endothelzellen lokalisiert. Leptinrezeptoren wurden aber auch in Krebszellen unterschiedlichster Gewebe gefunden. Über die Blutbahn gelangt Leptin ins Appetitregulationszentrum des Gehirns, wo die Reduktion der Nahrungsaufnahme über spezifische Neurone, wie NPY und POMC, induziert wird. Leptin wirkt aber auch auf andere Neuronen im Hypothalamus, die direkt oder indirekt zirkulierende Hormone (z. B. Schilddrüsenhormone, Sexualhormone und Wachstumsfaktoren) regulieren und die Aktivität des autonomen Nervensystems beeinflussen. Des Weiteren zeigt sich ein breites Wirkspektrum von Leptin im Fettgewebsumbau während eines Gewichtsverlustes, aber auch in der Regulation entzündlicher und immunologischer Reaktionen hat Leptin eine gewichtige Rolle. Darüber hinaus scheint Leptin Effekte auf den Knochenstoffwechsel zu haben, zum einen durch Stimulation der Osteoblastendifferenzierung, Knochenmineralisierung und des Wachstums, und zum anderen über einen suppressiven Effekt auf die Knochenentwicklung mittels Hypothalamus. In vitro hat Leptin einen direkten modulierenden Einfluss auf die Aktivierung, Proliferation, Reifung und Produktion entzündungsfördernder Mediatoren und verschiedener immunologischer Zellen (vgl. Gelsinger, Tschoner, Kaser & Ebenbichler, 2010, S. 381 f.).

Nach Stulnig (2012, S. 19) produzieren besonders hypertrophierte Adipozyten vermehrt Leptin, sodass die Expression bei Adipositas überproportional groß ist. Die Produktion von Leptin wird zudem auch von entzündungsfördernden Zytokinen stimuliert. Leptin hat neben den Effekten auf das ZNS auch stimulierende Wirkung auf die AMPK im Skelettmuskel. Bei Adipositas besteht bei erhöhten Plasmakonzentrationen eine Leptin-Resistenz, die eine Gewichtsabnahme verhindert.

Lang & Ratke (2009, S. 1 ff.) berichten in einem aktuellen Review über Effekte und Interaktionen von Leptin und Adiponektin auf Tumorzellen und die Leukozytenmigration. Wie zuvor schon kurz erwähnt, wurden Leptinrezeptoren auch in Krebszellen in verschiedenen Geweben entdeckt, wobei Leptin vermutlich das Wachstum dieser Zellen induziert und Adiponektin entgegenwirken könnte. Die beiden Autoren betonen, dass sowohl Leptin als auch Adiponektin in der Krebsentstehung, einschließlich der Migration von Tumorzellen und der Immunantwort, beteiligt sind. Sie weisen aber gleichzeitig darauf hin, dass die genaueren pathophysiologischen und molekularen Mechanismen noch nicht verstanden werden und es weiterer Studien diesbezüglich bedarf.

Zusammenfassend wirkt Leptin vor allem über Rezeptoren im Hypothalamus und unterdrückt dadurch die Nahrungsaufnahme durch Appetithemmung und Begünstigung der Energieverwertung. Außerdem beeinflusst Leptin die Insulinsensitivität positiv und moduliert die β -Zellfunktion in der Bauchspeicheldrüse. Ein Funktionsverlust dieses

Peptidhormons oder seiner Rezeptoren (z. B. bei Leptinresistenz = hoher Leptinspiegel, verminderte Leptinwirkung) führt zu einer unkontrollierten Nahrungsaufnahme und folgend zu Adipositas. Des Weiteren ist Leptin aber auch für die angeborene und erworbene Immunität wichtig, spielt eine Rolle bei Entzündungsprozessen und scheint Effekte auf den Knochenstoffwechsel zu haben. In Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen wirkt Adiponektin ungünstig auf Blutdruck, Atherosklerose, Herzinfarktrisiko, Gefäßentzündung, VSMC-Hypertrophie und Proliferation, oxidativen Stress und endotheliale Dysfunktion (vgl. Fischer-Posovszky, 2010, S. 240; Gelsinger et. al., 2010, S. 382; Mattu & Randeve, 2013, S. 23).

6.2 Adiponektin

Auch Adiponektin wurde bereits in den 90er Jahren entdeckt und gilt als das am besten untersuchte Adipokin. Das für Adiponektin kodierende Gen ist beim Menschen am Chromosom 3q27 lokalisiert. Das Protein ist 30 kDa groß und wird hauptsächlich von Adipozyten, ein kleinerer Prozentsatz aber auch von Kardiomyozyten, Muskelzellen, Osteoblasten und Endothelzellen produziert und sezerniert. Prinzipiell kommt Adiponektin im Blutplasma als vollständiges Protein (247 Aminosäuren) und als proteolytisches Spaltproduktfragment vor. Adiponektin wirkt über die Rezeptoren T-Cadherin, AdipoR1 und AdipoR2, wobei der Rezeptor AdipoR1 hauptsächlich im Skelettmuskel und der Rezeptor AdipoR2 in Leberzellen zu finden ist. Die Expression dieser beiden Rezeptoren ist bei Hyperglykämie und Hyperinsulinämie sowohl im Muskel als auch im Fett signifikant vermindert. Bei adipösen Personen konnte eine herabgesetzte Expression von AdipoR1 beobachtet werden, die sich nach Gewichtsabnahme wieder normalisiert. Adiponektin induziert die Synthese verschiedener Zytokine, wie zum Beispiel IL-10 und IL-1RA, um auf den Stoffwechsel zu wirken. Adiponektin hat zentrale Effekte auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel. Über eine Aktivierung der AMPK wird eine Verbesserung der Insulinsensitivität bewirkt und durch Förderung der Fettsäureoxidation und Unterdrückung der Glukoneogenese in der Leber die Insulinresistenz verbessert. Des Weiteren werden auch protektive Wirkungen im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben (vgl. Gelsinger et al., 2010, S. 378 ff.; Mattu & Randeve, 2013, S. 18).

Der Plasmalevel von Adiponektin steigt bei Gewichtsverlust und der Einnahme von Insulin-sensibilisierenden Medikamenten und sinkt demnach bei Insulinresistenz und Adipositas. Eine Dysregulation der Adiponektin-Produktion kann ein wichtiger Faktor für eine Dysfunktion der Endothelzellen, NO-Abnahme und kardiovaskuläre Erkrankung sein. Es wurde beobachtet, dass ein geringeres Adiponektin-Niveau mit Bluthochdruck

verbunden ist durch Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems, Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems, endotheliale Dysfunktion und Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Druck-Natriurese). Ein erhöhter Adiponektin-Blutspiegel korreliert mit einem reduzierten Herzinfarktrisiko und einem geringeren Risiko für eine koronare Herzkrankheit bei Diabetes. Es hat sich gezeigt, dass eine Reihe von entzündungsfördernden Zytokinen die Ausschüttung von Adiponektin von kultivierten Adipozyten hemmt, was die Verknüpfung von entzündungsbedingter Insulinresistenz und Adipositas aufzeigt (vgl. Mattu & Randeva, 2013, S. 18 ff.).

Auch Stulnig (2012, S. 18 f.) beschreibt, dass Adiponektin die Insulinsensitivität verbessert und zudem entzündungshemmend wirkt, indem es mit der Aktivierung des zentralen entzündungsfördernden Transkriptionsfaktors NF- κ B und der Wirkung des TNF α interferiert. Zudem wird erwähnt, dass die insulinsensitivierende Wirkung auf einer erhöhten Aktivität der AMPK beruht, welche vor allem durch den Rezeptor AdipoR1 vermittelt wird. Außerdem reduziert Adiponektin durch zentralnervöse Wirkungen das Körpergewicht aufgrund eines erhöhten Energieverbrauchs.

Die Adiponektin-Produktion von Adipozyten wird durch Hypoxie, oxidativen Stress und entzündungsfördernde Faktoren (z. B. TNF α) gehemmt. Im Gegensatz dazu wird die Sekretion durch die Aktivierung von PPAR γ stimuliert. Während die Adiponektin-Expression von funktionellen Adipozyten schlanker Personen hoch ist, wird diese bei dysfunktionellen Adipozyten bei übergewichtigen Personen herunter reguliert. Zudem korreliert der Adiponektin-Plasmalevel negativ mit der Ansammlung von viszeralem Fettgewebe (vgl. Ouchi et al., 2011, S. 92).

Nach Fischer-Posovszky (2010, S. 240 f.) findet man bei Adiponektin einen Geschlechtsdimorphismus mit deutlich höheren Werten bei Frauen. Der reduzierte Adiponektinspiegel, der auch stark mit Risikofaktoren und Komponenten des metabolischen Syndroms korreliert, scheint dem Auftreten der Erkrankungen vorauszugehen. Die Bindung von Adiponektin verursacht intrazellulär die Aktivierung spezifischer Signalwege, wie zum Beispiel PPAR α , AMPK und p38 MAPK. Dies führt zu einer Abnahme des Blutglukosespiegels aufgrund einer vermehrten Glukoseaufnahme und einer gesteigerten Fettsäureoxidation im Muskel. Auch in der Leber sind eine verstärkte Fettsäureoxidation und gleichzeitig eine Hemmung der Glukoneogenese zu beobachten. Außerdem greift Adiponektin protektiv in wichtige Pathomechanismen der Atherosklerose ein. Adiponektin hemmt die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen und unterdrückt die endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen und hemmt im Endothelium den NF κ B-Signalweg, einer der wichtigsten Mechanismen bei der Adhäsion von Monozyten an die Gefäßwand. Eine weitere bedeutende Rolle spielt

Adiponektin bei der angeborenen und erworbenen Immunität. Adiponektin induziert in Makrophagen, Monozyten und dendritischen Zellen die Produktion von wichtigen Zytokinen. Zusätzlich kann Adiponektin die phagozytotische Kapazität von Makrophagen reduzieren, die T-Zell-Antwort vermindern und die B-Zell-Lymphopoese beeinflussen. Somit ist Adiponektin ein bedeutsamer Unterdrücker von entzündlichen Prozessen und scheint das Bindeglied zur Pathogenese adipositasassoziiierter Begleiterkrankungen zu sein (vgl. Fischer-Posovszky, 2010, S. 240 f.).

Zusammenfassend ist Adiponektin ein „gutes“ Adipokin, das entzündungshemmende, antiatherogene, antidiabetische und kardioprotektive Eigenschaften hat und die Funktion der Endothelzellen fördert. Zudem fördert Adiponektin die Angiogenese und verringert die Insulinresistenz. Der Plasmalevel korreliert negativ mit Adipositas, Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom und steigt bei Gewichtsabnahme und der Einnahme von Insulin-sensibilisierenden Medikamenten (vgl. Gelsinger et al., 2010, S. 381; Mattu & Randeva, 2013, S. 21).

6.3 TNF α

Der „tumor necrosis factor- α “ (TNF α) ist der Hauptvertreter der TNF-Familie und neben dem IL-1 und dem IL-6 ein wichtiger Vermittler lokaler und systemischer Entzündungsreaktionen. TNF α ist in einer membrangebundenen und in einer löslichen Form im Körper vorhanden. Es gibt zwei TNF-Rezeptoren, TNF-R1 und TNF-R2, und während membrangebundener TNF über beide Rezeptoren wirkt, aktiviert löslicher TNF nur den TNF-R1. In physiologischen Mengen hat TNF α durch Fibroblastenstimulation Einfluss auf Reparaturprozesse. Als Pyrogen löst er Fieber aus, in der Leber stimuliert er die Synthese von Akute-Phase-Proteinen und erhöht die Endotheldurchlässigkeit. Den Namen hat der „tumor necrosis factor“ aufgrund der Beobachtung erhalten, dass er unter gewissen Bedingungen transformierte Zellen durch Auslösung von Apoptose zum Absterben bringen kann (vgl. Offermann, 2012, S. 159 f.; Decker & Müller-Ladner, 2013, S. 434 f.).

Während nach Decker & Müller-Ladner (2013, S. 434 f.) TNF α in physiologischen Mengen die Reparaturprozesse steuert, kann eine Überproduktion dieses Faktors unter anderem eine Kachexie, Fieber oder Schock auslösen. Die entzündungsfördernde Wirkung wird durch die Interaktion mit den TNF- α -Rezeptoren ausgelöst. Zu den Effekten gehören vor allem die Förderung der Zytokinsynthese und der T-Zelldifferenzierung, die Makrophagenaktivierung und ihre Umwandlung zu Riesenzellen und die Nekrose von Tumorzellen.

Nach Piya et al. (2013, S. 8) war TNF α der erste entzündungsfördernde Faktor des Fettgewebes, der für die Verbindung zwischen Adipositas, Entzündungen und Diabetes-Typ-2 verantwortlich gemacht wurde. Während man ursprünglich gedacht hatte, dass TNF α vor allem von Adipozyten sezerniert wird, ist man heute der Ansicht, dass TNF α überwiegend von Makrophagen produziert wird. TNF α wird eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Insulinresistenz zugeschrieben aufgrund der Verringerung der Insulin-induzierten Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptors und des IRS1 in der Muskulatur und im Fettgewebe, jedoch nicht in der Leber. Bei übergewichtigen Personen ist der TNF α -Spiegel im Blut und Fettgewebe erhöht, welcher sich bei einer Gewichtsabnahme aber wieder senkt. Zudem korreliert der TNF α -Spiegel mit anderen Markern für Insulinresistenz.

Auch Ouchi et al. (2011, S. 91) betonen, dass TNF α eine zentrale Rolle bei Autoimmunerkrankungen und Erkrankungen mit entzündlichem Charakter spielt und entscheidend bei der Entwicklung von Adipositas-bedingter Insulinresistenz beteiligt ist. Eine TNF α -Hemmung kann unter bestimmten Bedingungen wirksam zur Verbesserung der Insulinresistenz eingesetzt werden. Erst vor kurzem hat sich gezeigt, dass eine längerfristige TNF-Neutralisation bei Patienten mit dem metabolischen Syndrom den Nüchtern-Glukose-Spiegel verbessert.

Zusammenfassend ist TNF α ein entzündungsförderndes Adipokin, das hauptsächlich von Makrophagen produziert wird. Während TNF α in physiologischen Mengen Reparaturprozesse steuert, kann eine andauernde Überproduktion zu Insulinresistenz, Autoimmunerkrankungen und entzündungsbedingten Erkrankungen führen.

6.4 Interleukin-10

IL-10 wurde bereits in den 1980er Jahren entdeckt und ist ein immunmodulatorisches Zytokin mit stark entzündungshemmenden Eigenschaften. IL-10 spielt eine zentrale Rolle sowohl beim angeborenen als auch beim adaptiven Immunsystem, verhindert entzündungsbedingte Schäden und hält die normale Gewebe-Homöostase aufrecht. Eine Dysregulation von IL-10 ist mit einer verstärkten Immunpathologie als Antwort einer Infektion und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung vieler Autoimmunerkrankungen assoziiert (vgl. Iyer & Cheng, 2012, S. 23).

IL-10 blockiert die entzündungsfördernden Effekte vieler Zelltypen. Als Th2-Zytokin hemmt IL-10 die Bildung von IFN- γ und somit die Th1-Reaktion, die zum Beispiel bei der

Polymyalgia rheumatica vorherrscht. IL-10 wird durch körperliche Aktivität verstärkt sezerniert (vgl. Kadoglou et al., 2007, S. 837 ff.).

In erster Linie wird IL-10 von regulatorischen T-Lymphozyten produziert, aber auch von T-Helferzellen, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, B-Lymphozyten und CD8+-T-Lymphozyten (vgl. Maynard & Weaver, 2008, S. 219 ff.).

IL-10 ist ein multifunktionales Zytokin mit vielfältigen Wirkungen auf die meisten blutbildenden Zelltypen. Unabhängig von der zellulären Quelle scheint die Hauptfunktion von IL-10 zu sein, die Entzündungsreaktion zu begrenzen und schließlich zu beenden und dadurch die entzündungsbedingten Gewebeschädigungen zu minimieren. Zusätzlich zu diesen Aktivitäten reguliert IL-10 das Wachstum und/oder die Differenzierung von B-Lymphozyten, NK-Zellen, zytotoxischen T-Zellen, T-Helferzellen, Mastzellen, Granulozyten, dendritischen Zellen, Keratinozyten und Endothelzellen. Aber auch bei der Differenzierung und Funktion der regulatorischen T-Lymphozyten, die für die Kontrolle der Immunantwort und –toleranz hauptverantwortlich gemacht werden, nimmt IL-10 eine zentrale Rolle ein. Zusätzlich hemmt bzw. reguliert IL-10 die Expression von mehreren entzündungsfördernden Zytokinen und anderen löslichen Mediatoren herunter (vgl. Moore et al., 2001, S. 683).

Der Blutspiegel von IL-10 ist bei übergewichtigen Personen niedriger und eine Behandlung mit IL-10 verhindert eine Lipid-induzierte Insulinresistenz. IL-10 erhöht die Insulinsensitivität und schützt den Skelettmuskel vor Adipositas –assoziierter Makrophageninfiltration und vor schädigenden Auswirkungen entzündungsfördernder Zytokine auf das Insulin-Signal und den Glukosestoffwechsel (vgl. Hong et al., 2009, S. 2525).

Zusammenfassend ist IL-10 ein stark entzündungshemmendes und immunmodulatorisches Zytokin, das vor allem von regulatorischen T-Lymphozyten, aber auch von einer Reihe anderer Zelltypen produziert wird. Die Hauptfunktion von IL-10 scheint die Begrenzung und Beendigung einer Entzündungsreaktion zu sein und dadurch Gewebeschädigungen zu minimieren.

6.5 Resistin

Das hauptsächlich von Adipozyten, Makrophagen und Monozyten des weißen Fettgewebes sezernierte Resistin ist ein cysteinreiches und 12,5 kDa großes Peptidhormon. Während der niedermolekulare Komplex von Resistin die aktivere Form darstellt, zirkuliert es vorwiegend als hochmolekulares Hexamer im Blutkreislauf. Es

konnte gezeigt werden, dass Resistin die Adipogenese modulieren kann und in der Entwicklung einer Insulinresistenz beteiligt sein dürfte. Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen Resistin und Insulinresistenz gezeigt werden und bei Diabetes-Patienten wurde beobachtet, dass die Resistinkonzentration zusammen mit der CRP-Konzentration steigt. Des Weiteren steigern entzündungsfördernde Zytokine, wie IL-1, IL-6 und TNF α , die Expression von menschlichem Resistin in peripheren mononukleären Blutzellen. Welche Bedeutung Resistin in der Pathophysiologie von Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes-Typ-2 spielt, wird in verschiedenen Studien jedoch widersprüchlich diskutiert. Die momentanen Erkenntnisse über dieses Protein deuten jedoch darauf hin, dass Resistin gegenüber anderen Adipokinen vermutlich eine untergeordnete Rolle im menschlichen Stoffwechsel spielt (vgl. Gelsinger et al., 2010, S. 384 f.; Ouchi et al., 2011, S. 89).

Die Fähigkeit von Resistin, den Glukosestoffwechsel zu modulieren, ist mit der Aktivierung von SOCS3 (suppressor of cytokine signalling 3) assoziiert, einem Hemmer des Insulinsignals in Adipozyten. Resistin hat eine ähnliche molekulare Struktur wie Adiponektin. Darüber hinaus wirkt Resistin der entzündungshemmenden Wirkung von Adiponektin auf die vaskulären Endothelzellen entgegen. Resistin fördert die Expression der entzündungsfördernden Adhäsionsmoleküle VCAM1, ICAM-1 und Petraxin 3, und dadurch die Leukozytenadhäsion (vgl. Ouchi et al., 2011, S. 89; Piya et al., 2013, S. 8).

In einem Artikel von Kiefer und Stulnig (2010, S. 2) wird beschrieben, dass Resistin die Expression von IL-6 und TNF α im Fettgewebe erhöht und bei Mäusen Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur und der Leber induziert.

Aufgrund widersprüchlicher Daten ist die Wirkung auf den Glukosestoffwechsel beim Menschen jedoch noch nicht restlos geklärt. Außerdem fördert Resistin die Ausschüttung des stärksten endogenen Vasokonstriktors Endothelin in Endothelzellen und induziert die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. Folgedessen scheint Resistin jedenfalls an Pathomechanismen, die zur Entwicklung von endothelialer Dysfunktion führen, beteiligt zu sein (vgl. Lau, Dhillon, Yan, Szmitko & Verma, 2005, S. 2031 ff.; Rabe, 2008, S. 741 ff.).

Resistin scheint beim Menschen mehr eine entzündungsfördernde Rolle zu spielen als ein wichtiger Faktor beim Glukostoffwechsel zu sein. Es hat sich gezeigt, dass die Behandlung von Adipozyten mit rekombinantem Resistin eine erhöhte Freisetzung von IL-6 und TNF α sowie die Expression von TLR2, IKK β und JNK, zur Folge hat, was auf die mögliche Rolle von Resistin bei entzündungsfördernden Mechanismen in Adipozyten (über NF-kB und JNK) hindeutet (vgl. Piya et al., 2013, S. 8).

Eine Überexpression von Resistin ist mit Insulinresistenz und Dyslipidämie assoziiert. Zudem ist der Resistin-Level bei Adipositas erhöht, und ein hoher Resistin-Spiegel steht mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, instabiler Angina pectoris, endothelialer Dysfunktion, erhöhten atherogenen Entzündungsmarkern, VSMC-Proliferation und einer schlechten Prognose bei koronarer Herzkrankheit in Zusammenhang. Zudem wird eine funktionelle Verbindung zwischen Leptin und Resistin beschrieben (vgl. Mattu & Randeva, 2013, S. 24).

Zusammenfassend wird Resistin vor allem in Adipozyten, Makrophagen und Monozyten des weißen Fettgewebes produziert. Neben der entzündungsfördernden Wirkung und der Beeinflussung der Adipogenese könnte Resistin eine Rolle beim Glukosestoffwechsel spielen. Jedenfalls scheint Resistin an Pathomechanismen, die zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen führen, beteiligt zu sein.

6.6 Visfatin

Visfatin, das in der Literatur auch als PBEF oder Nampt bezeichnet wird, wird vor allem im viszeralen Fettgewebe exprimiert, aber auch in anderen Geweben und Organen wie Gehirn, Nieren, Lungen, Milz und Hoden. Dieses Protein ist 52 kDa groß und findet sich überwiegend im Zytoplasma und Zellkern. Visfatin wirkt auf die Glukoseaufnahme in kultivierten Adipozyten und Muskelzellen und hat unterdrückende Effekte auf die Glukoseabgabe in primären Leberzellkulturen. Visfatin regt die Ansammlung von Triglyzeriden in Präadipozyten an und induziert eine Phosphorylierung von Signaltransduktionsproteinen am Insulinrezeptor. Zudem konnte durch rekombinantes Visfatin die Funktion als Regulator entzündungsfördernder und immunmodulatorischer Prozesse, wie zum Beispiel der Aktivierung von Leukozyten und die Auslösung der Produktion von TNF α und IL-6, festgestellt werden. In einem Mausmodell wurde eine signifikante Korrelation der Visfatinkonzentration mit dem viszeralen Fettgewebe beobachtet, während sich zum subkutanen Fettgewebe keine Beziehung zeigte. Beim Menschen korreliert der Visfatin-Plasmaspiegel mit dem BMI, dem Körperfettanteil, einer KHK und der Visfatin mRNA Expression im viszeralen Fett, während mit der Visfatin mRNA Expression im subkutanen Fett eine negative Korrelation zu erkennen ist (vgl. Gelsinger et al., 2010, S. 383 f.).

Nach Rabe et al. (2008, S. 741 ff.) ist die Expression von Visfatin im viszeralen Fettgewebe bei Adipositas, Diabetes-Typ-2 und dem metabolischen Syndrom erhöht, wobei der Plasmaspiegel mit der viszeralen Fettmasse korreliert. Außerdem wurden Genvarianten von Visfatin gefunden, die mit einem vermehrten Auftreten von Typ-2-

Diabetes assoziiert sind. Eine Hemmung von Visfatin hat sowohl in vitro als auch in vivo eine herabgesetzte Insulinsekretion in den pankreatischen β -Zellen zur Folge.

Des Weiteren wurde berichtet, dass Visfatin unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren mit einer chronischen koronaren Herzkrankheit und dem akuten Koronarsyndrom assoziiert ist (vgl. Liu et al., 2009, S. 202 ff.). Darüber hinaus haben sich bei Patienten mit Karotissklerose erhöhte Visfatin-Serumspiegel gezeigt (vgl. Zhong et al., 2008, S. 878 ff.).

Visfatin stimuliert die Signalwege p38 MAPK und ERK, was zur Produktion von IL-1 β , TNF α und IL-6 führt. Diese Faktoren erhöhen die chemotaktische Aktivität von Monozyten. Insgesamt scheint Visfatin bei Entzündungen und der Funktion der Bauchspeicheldrüse beteiligt zu sein. Allerdings sind für die genauen physiologischen Funktionen von Visfatin noch weitere Untersuchungen notwendig (vgl. Ouchi et al., 2011, S. 92).

Es hat sich gezeigt, dass Visfatin die Insulinsekretion erhöht und eine deutliche Phosphorylierung des Insulinrezeptors und intrazelluläre Signalwirkung in der Bauchspeicheldrüse bewirkt, was darauf schließen lässt, dass die Aktivitäten von Visfatin möglicherweise Insulinrezeptor-vermittelt sind. Im Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen weist Visfatin gegensätzliche Wirkungen auf. Zu den günstigen Effekten gehören eine Reduzierung der VSMC-Apoptose, der kardialen Kontraktilität, der Infarktgröße und der Hypoxie-induzierten Schäden. Im Gegensatz dazu ist ein hoher Visfatin-Level mit endothelialer Entzündung, Plaquestabilisierung, erhöhtem oxidativen Stress und einem gesteigerten Niveau an entzündungsfördernden Zytokinen verbunden. Zudem korreliert der Plasmalevel von Visfatin negativ mit dem VSMC-Wachstum und der Funktion und Proliferation der Endothelzellen (vgl. Mattu & Randeve, 2013, S. 25).

Zusammenfassend wird Visfatin hauptsächlich im viszeralen Fettgewebe exprimiert, was sich auch in der positiven Korrelation mit der viszeralen Fettmasse zeigt. Visfatin wirkt entzündungsfördernd und scheint auf die Funktion der Bauchspeicheldrüse Einfluss zu haben. Auch im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen scheint Visfatin, obwohl auch positive Effekte beschrieben sind, ein ungünstiger Faktor zu sein.

6.7 Chemerin

Das erst kürzlich entdeckte Chemerin ist ein chemotaktisch wirksames und 18 kDa großes Protein. Chemerin wird vor allem im weißem Fettgewebe und der Leber exprimiert. Das in der Blutbahn zirkulierende aktivierte Chemerin bindet an den G-Protein-

vermittelten Rezeptor ChemR23 (CMKLR1), der von Adipozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen präsentiert wird. Über diesen Rezeptor hat Chemerin Effekte auf das Immunsystem und wirkt auf die Adipogenese und die Adipozytendifferenzierung, wobei die molekularen Mechanismen und Signalwege noch relativ unbekannt sind. Eine Regulation passiert über autokrine und parakrine Mechanismen. Die Aktivierung des Chemerin-Rezeptors hat eine intrazelluläre Kalziumfreisetzung, eine Hemmung der Ansammlung von c-AMP und eine Phosphorylierung von p42/p44 MAP-Kinase zur Folge. Darüber hinaus induziert rekombinantes Chemerin eine Lipolyse in differenzierten Adipozyten. Die Expression von Chemerin und ChemR23 ist im Fettgewebe bei Adipositas und Diabetes-Typ-2 signifikant höher und es hat sich zudem gezeigt, dass der Chemerinspiegel positiv mit dem BMI, dem Blutdruck und den zirkulierenden Triglyzeriden korreliert (vgl. Gelsinger et al., 2010, S. 382 f; Kiefer & Stulnig, 2010, S. 2.).

Chemerin fördert die Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme in die Fettzelle und könnte folglich die Insulinsensitivität verbessern. Demgegenüber ist der Chemerin-Plasmaspiegel mit Markern des metabolischen Syndroms assoziiert und die Expression in epikardialen Fettgewebe korreliert mit koronarer Atherosklerose (vgl. Lehrke et al., 2009, S. 339). Die physiologische Bedeutung bei Adipositas und deren Komplikationen kann jedoch noch nicht beurteilt werden (vgl. Kiefer & Stulnig, 2010, S. 2.).

Nach Piya et al. spielt Chemerin eine Rolle in der Regulation der Adipogenese und des Fettstoffwechsels und könnte für die Glukose-Homöostase von Bedeutung sein. Beim Menschen scheint Chemerin eine direkte Wirkung auf die Entzündung des Fettgewebes zu haben. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, wo die Entzündung fortgeschritten war, korrelierte der Chemerin-Level positiv mit mehreren Entzündungsmarkern, wie TNF α , Interleukin-6, CRP, Leptin und Resistin. Auch in Studien mit Diabetes-Typ-2-Patienten zeigte sich eine Beziehung mit den Entzündungsparametern TNF α , CRP, Leptin und Resistin. (vgl. Piya et al., 2013, S. 9).

In vitro zeigt Chemerin allerdings entzündungshemmende Wirkung, indem es die Expression entzündlicher Zytokine in Makrophagen hemmt (vgl. Cash et al., 2008, S. 767).

Nach Mattu und Randewa (2013, S. 28) wird die Expression von Chemerin durch entzündungsfördernde Zytokine, wie IL-6, IL-1 β und TNF α , hochreguliert. Außerdem erwähnen sie, dass Chemerin die Signalwege PI3K/Akt und MAPK aktiviert. Zudem scheint Chemerin die Gefäßentzündung zu verringern und die Adhäsion an die Gefäßwände zu reduzieren.

Zusammenfassend scheint Chemerin, obwohl es mit den bekannten Entzündungsmarkern korreliert, ein „protektives“ Adipokin zu sein, das entzündungshemmend wirkt und Einfluss auf die Adipogenese, den Fettstoffwechsel und die Glukose-Aufnahme in die Fettzellen haben dürfte. Für eine exakte Darstellung der Funktionen von Chemerin und ChemR23 werden jedoch noch weitere Untersuchungen gebraucht.

6.8 Apelin

Apelin wird von Adipozyten, vaskulären Stromazellen und Kardiomyozyten exprimiert. Anscheinend hat Apelin hämodynamische Effekte und wirkt regulierend in Mechanismen der Entwicklung von Insulinresistenz ein. Am Rattenmodell konnte zudem eine protektive Rolle in der Entstehung ischämischer Herzerkrankungen beobachtet werden. Die Apelinkonzentration ist bei Adipositas erhöht und nimmt mit steigender Insulinkonzentration zu (vgl. Gelsinger et al., 2010, S. 385).

Nach Piya et al. (2013, S. 8 f.) hat Apelin positive Auswirkungen auf die Insulinempfindlichkeit, Glukoseaufnahme und Lipolyse sowohl im Skelettmuskel als auch im Fettgewebe. Dennoch haben Studien beim Menschen gezeigt, dass der Plasmalevel von Apelin bei Adipositas, gestörter Glukosetoleranz und Diabetes-Typ-2 erhöht ist und dass dieser bei Gewichtsabnahme wieder sinkt. Diese Ergebnisse deuten auf eine Apelinresistenz hin, ähnlich wie es bei Insulin und Leptin der Fall ist. Apelin scheint außerdem zu den entzündungsfördernden Faktoren zu zählen, da der Plasmaspiegel positiv mit dem von $\text{TNF}\alpha$ korreliert wie auch mit anderen entzündungsfördernden Zytokinen. Diese Korrelation ist auch bei der Expression von Apelin und $\text{TNF}\alpha$ im Fettgewebe erkennbar. Weiters wurde in vitro im kultivierten humanen Fettgewebe eine Hochregulierung von Apelin in Antwort auf $\text{TNF}\alpha$ beobachtet.

Der Apelin-Rezeptor, der auch APJ-Rezeptor bezeichnet wird, ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor. Beim Menschen dürfte Apelin als parakrines Hormon fungieren. Apelin erhöht die Plasmakonzentration von Adiponektin und verringert die von Leptin. Bei Mäusen wirkt Apelin auf die Regulierung der Insulinresistenz durch Einfluss auf das Adiponektin-Plasmaniveau, den Energieverbrauch und die Expression von Entkopplungsproteinen im braunen Fettgewebe. Darüber hinaus wurde angedeutet, dass Apelin ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung des Herzens und der Spezifikation der Kardiomyozyten ist (vgl. Mattu & Randeva, 2013, S. 25 f.).

Zusammenfassend wird Apelin von Adipozyten, vaskulären Stromazellen und Kardiomyozyten produziert und wirkt über den Apelin-Rezeptor (APJ). Apelin hat günstige

Wirkungen auf die Insulinsensitivität, Glukoseaufnahme und Lipolyse im Muskel- und Fettgewebe, dürfte aber ein entzündungsfördernder Faktor sein. Auch in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen wird Apelin als ein „gutes“ Adipokin angesehen. Apelin reduziert die Atherogenese, Makrophagenentzündung, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. Knockout-Studien haben gezeigt, dass das Fehlen von Apelin die kardiale Dysfunktion erhöht. Die genaue Rolle von Apelin im Herzmuskel bzw. in verschiedenen Pathologien wird jedoch noch nicht vollständig verstanden (vgl. Mattu & Randeva, 2013, S. 26 f.).

6.9 Omentin

Wie der Name bereits andeutet, wird Omentin ausschließlich im viszeralen (omentalen) Fettgewebe produziert. Omentin wird jedoch nicht von Adipozyten, sondern von vaskulären Stromazellen produziert. Die Expression von Omentin ist bei Adipositas und Insulinresistenz herabgesetzt. Durch Förderung des Insulin-stimulierten Glukosetransports und die Erhöhung der Phosphorylierung der Proteinkinase B/Akt in menschlichen Adipozyten erhöht Omentin die Insulinempfindlichkeit und dadurch die Glukoseaufnahme in humanen Adipozyten. Omentin ist in zwei Isoformen im Körper vorhanden, Omentin 1 und Omentin 2. Dabei repräsentiert Omentin 1 die überwiegend zirkulierende Form, die sich positiv auf die Insulinsensitivität auswirkt (vgl. De Souza Batista et al., 2007, S. 1655 ff.; Gelsinger et al., 2010, S. 385).

Es hat sich gezeigt, dass eine 12-wöchige aerobe Aktivität das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reduziert und sich der Plasmaspiegel von Omentin dementsprechend erhöht. Omentin scheint die endotheliale Dysfunktion, durch Aktivierung des Akt-Signalweges und Beeinflussung der eNOS, zu reduzieren. Außerdem wird die Vasodilatation, die Migration der Endothelzellen und die Angiogenese beeinflusst (vgl. Mattu & Randeva, 2013, S. 27).

Omentin scheint außerdem ein entzündungshemmendes Adipokin zu sein, da Omentin die TNF α -induzierte Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen unterdrückt durch Hemmung des ERK/NF-kB Signalwegs. In den glatten Gefäßmuskelzellen blockiert Omentin die Wirkungen von TNF α über die Hemmung des p38- und JNK-Signalweges (vgl. Piya et al., 2013, S. 9).

Der systemische Level von Omentin korreliert negativ mit Markern des metabolischen Syndroms, wie zum Beispiel mit dem BMI und Insulinresistenz, und positiv mit der Adiponektin-Konzentration und dem HDL-Cholesterin. Erst vor kurzem wurde die Wirkung

von Omentin auf das Gefäßsystem nachgewiesen. Im Tiermodell zeigte sich eine NO-vermittelte Vasodilatation an isolierten Blutgefäßen (vgl. De Souza Batista et al., 2007, S. 1655; Yamawaki et al., 2010, S. 668).

Zusammenfassend wird Omentin, das ausschließlich im viszeralen Fettgewebe produziert wird, als ein „schützendes“ Adipokin bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen angesehen, da Omentin eine Vasodilatation induziert und eine Migration der Endothelzellen, eine Gefäßentzündung und die Angiogenese hemmt. Neben der Reduzierung der endothelialen Dysfunktion wirkt Omentin auch entzündungshemmend und erhöht die Insulinempfindlichkeit in humanen Adipozyten (vgl. Mattu & Randeve, 2013, S. 27).

6.10 Vaspin

Vaspin (visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor) gehört zur Gruppe der Serpine. Im Tierversuch konnte eine insulinsensibilisierende Wirkung von Vaspin festgestellt werden. Bisher konnte eine Beziehung zwischen Vaspin und dem BMI, eine positive Korrelation zwischen der Vaspin- und Leptinplasmakonzentration und eine negative Korrelation zwischen Vaspin und CRP beobachtet werden. Es wurde gezeigt, dass bei normalgewichtigen Personen mit einer normalen Glukosetoleranz gar keine Vaspin mRNA im Fettgewebe exprimiert wird. Erst bei einem Anstieg der Fettmasse, einer Abnahme der Insulinsensitivität und einer Verschlechterung der Glukosetoleranz kann es zu einer Expression von Vaspin mRNA kommen, was einen möglichen Kompensationsmechanismus im Hinblick auf Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes-Typ-2 darstellen könnte (vgl. Gelsinger et al., 2010, S. 384; Krysiak, Handzik-Orlik & Okopien, 2012, S. 513).

Nach Blüher (2012, S. 321 f.) wird Vaspin neben dem Fettgewebe (viszeral > subkutan) auch im Magen und in den Lagerhans-Inseln von Nagern produziert. Bei unterschiedlichen Mausmodellen konnte durch eine Behandlung mit rekombinantem Vaspin eine nachhaltige Blutzuckersenkung und Reduktion der Nahrungsaufnahme herbeigeführt werden, was darauf hindeutet, dass Vaspin in Zukunft eventuell als pharmakologische Therapie bei Übergewicht und den damit verbundenen Stoffwechselerkrankungen eingesetzt werden könnte.

Zusammenfassend dürfte Vaspin eine insulinsensibilisierende Wirkung haben. Die erhöhte Expression bei Adipositas und einer eingeschränkten Glukosetoleranz und Insulinsensitivität dürfte als Kompensationsmechanismus zu verstehen sein.

6.11 RBP4

Neuere Studien haben auch RBP-4 (retinol binding protein-4) als Adipokin identifiziert, nachdem es zuvor nur als Transportmolekül für Retinol (Vitamin A) zu peripheren Geweben angesehen wurde. RBP-4 wird von Adipozyten, Makrophagen und Hepatozyten sezerniert. RBP-4 wird bei Adipositas und Insulinresistenz vorrangig im viszeralen Fettgewebe produziert und gilt als Marker der viszeralen Fettmasse und einer subklinischen Entzündung. Die Expression von RBP-4 ist umgekehrt proportional zu der von GLUT4. Die Verabreichung von rekombinantem RBP-4 hat bei normalen Mäusen zu einer verringerten Insulinsensitivität geführt. Es hat sich gezeigt, dass RBP4 die Insulin-induzierte Phosphorylierung von IRS1 (insulin receptor substrate 1) auf eine autokrine oder parakrine Weise hemmt. Damit scheint das vom Fettgewebe sezernierte RBP-4 ein wichtiger Faktor bei der Regulierung der Glukose-Homöostase zu sein. Ein erhöhter RBP-4-Serumlevel steht in Zusammenhang mit den Merkmalen des metabolischen Syndroms, wie Bluthochdruck, niedriges HDL-Cholesterin, hohe LDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte und erhöhtem BMI. Neuere Studien legen nahe, dass hohe RBP-4-Spiegel zudem mit Nierenerkrankungen assoziiert sind (vgl. Ouchi et al., 2011, S. 89; Piya et al., 2013, S. 4).

Auch Gelsinger et al. (2010, S. 386) erwähnen, dass RBP-4 eine Rolle in der Glukosehomöostase und bei der Entwicklung von Insulinresistenz spielen dürfte, jedoch weisen sie darauf hin, dass die gegenwärtige Datenlage nicht einheitlich ist und es weiterer Untersuchungen bedarf, um die Funktion von RBP-4 im metabolischen Geschehen und seine Eigenschaften als Adipokin vollständig zu verstehen. Eine Reduktion der RBP-4-Konzentration wurde nach einer Umstellung der Lebensgewohnheiten, nach sportlichen Aktivitäten und nach bariatrischen Interventionen festgestellt. Hingegen konnte man eine Erhöhung beim metabolischen Syndrom, bei Diabetes, Adipositas und Insulinresistenz beobachten und eventuell kann RBP-4 sogar als Prädiktor für Atherosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen werden.

Zusammenfassend scheint RBP-4, das von Adipozyten, Makrophagen und Hepatozyten sezerniert wird, eine Rolle in der Glukosehomöostase zu haben und bei der Entwicklung von Insulinresistenz beteiligt zu sein.

6.12 Sonstige Botenstoffe des Fettgewebes

MCP-1:

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) ist ein entzündungsförderndes Chemokin, das eine Rolle bei der Rekrutierung von Monozyten und T-Lymphozyten spielt. MCP-1 wird, abgesehen von den Adipozyten, von einer Reihe weiterer Zellen exprimiert, wie den Skelettmuskeln, glatten Muskelzellen und Endothelzellen. MCP-1 hat als klassisches Chemokin eine wichtige Funktion bei entzündlichen Prozessen und als Adipokin ist es fähig Insulinresistenz zu entwickeln. MCP-1 scheint eine zentrale Rolle bei der Rekrutierung von Makrophagen in das Fettgewebe zu spielen, was ein entscheidender Schritt bei der Entwicklung der Fettgewebsentzündung ist. Dadurch könnte MCP-1 eine der wichtigsten Verbindungen zwischen einem vergrößerten entzündeten Fettgewebe und der Entwicklung von Insulinresistenz darstellen. Neuere Daten zeigen, dass MCP-1 auch bei anderen Adipositas-assoziierten Komplikationen, wie der Atherosklerose, beteiligt sein dürfte (vgl. Ouchi et al., 2011, S. 91; Trayhurn et al., 2011, S. 53; Piya et al., 2013, S. 4).

PAI-1:

Neuere Studien ergaben, dass Fettzellen ein wichtiger Produktionsort von PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) ist, und sowohl im subkutanen als auch im viszeralen Fettgewebe PAI-1 produziert wird. PAI-1 erwies sich in einer prospektiven klinischen Studie als eigenständiger Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen (vgl. Hauner & Wabitsch, 2005, S. 147 ff.; Piya et al., 2013, S. 4).

PAI-1 hemmt die Fibrinolyse, blockiert die Aktivierung von Plasminogen und stört damit das Gleichgewicht zwischen Koagulation und Fibrinolyse. Es hat sich gezeigt, dass viszerale Fettzellen eine deutlich höhere Synthese und Sekretion aufweisen als subkutane Fettzellen. Die Synthese im Fettgewebe wird neben anderen Zytokinen hauptsächlich durch TGF β und durch Angiotensin II hochreguliert. Die erhöhte PAI-1-Produktion im viszeralen Fettgewebe könnte durch die höhere Zytokinexpression und das vermehrte Vorhandensein von Monozyten bzw. Makrophagen erklärt werden. Die zirkulierende Konzentration von PAI-1-Antigen erhöht sich mit zunehmender Fettgewebsmasse. Eine Gewichtsabnahme durch diätetische Maßnahmen reduziert hingegen die PAI-1-Konzentration im Blut (vgl. Fischer-Posovszky, 2010, S. 241).

FABP-4:

Das kleine zytoplasmatische Protein FABP-4 (fatty acid binding protein-4), oder auch aP2 oder A-FABP genannt, wird ebenfalls in Adipozyten produziert und ist 14-15 kDa groß. Dieses Protein hat Auswirkungen auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und in einigen Studien wird FABP-4 auch mit Atherosklerose in Verbindung gebracht. Ein übermäßig hoher Serumspiegel wird bei Adipositas beobachtet. Eine erhöhte Konzentration wird aber auch mit der Entwicklung des metabolischen Syndroms und von Diabetes-Typ-2 assoziiert und wurde als neuer Risikofaktor für Brustkrebs identifiziert (vgl. Gelsinger, 2010, S. 386).

Osteopontin:

Erst 2008 wurde Osteopontin als Adipokin entdeckt, wobei es überwiegend von den entzündlichen Makrophagen des Fettgewebes produziert wird. Ursprünglich wurde Osteopontin im Knochen gefunden, wo es als Matrixprotein in die Knochenmineralisation und die Resorption involviert ist. Das Knockout von Osteopontin hat bei Mäusen die Insulinsensitivität bei Adipositas verbessert. Bei adipösen Mäusen hat die Neutralisation von Osteopontin durch einen spezifischen Antikörper sowohl die Fettgewebsentzündung als auch die Insulinresistenz deutlich verbessert. Eine erhöhte Expression findet sich in atherosklerotischen Plaques, während ein niedriger Osteopontin-Level Mäuse vor Atherosklerosebildung schützt. Somit könnte Osteopontin bei der Entstehung von Diabetes-Typ-2 und kardiovaskulären Erkrankungen mitverantwortlich sein (vgl. Kiefer & Stulnig, 2010, S. 2).

Interleukin-18:

IL-18 ist ein entzündungsförderndes Zytokin, das vor kurzem als Sekretionsprodukt des Fettgewebes identifiziert wurde. Die Serumkonzentration von IL-18 ist bei übergewichtigen Personen erhöht. Außerdem wurde IL-15 als neuer, potentieller Mediator der Atherosklerose erkannt, der auf Plaqueinstabilität hinweisen kann. Im Tiermodell führte eine Überexpression von IL-18 zu einer erhöhten Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen und einer Makrophageninfiltration der Blutgefäßwand. Trotz der entzündungsfördernden Eigenschaften von IL-18 haben Mäuse mit einem Mangel an IL-18 bzw. seines Rezeptors eine Hyperphagie und Merkmale des metabolischen Syndroms gezeigt. IL-18 scheint somit eine komplexe Rolle bei der Koordination von Entzündung und Stoffwechsel zu haben (vgl. Ouchi et al., 2011, S. 91).

Lipide:

Aber auch die aus dem Fettgewebe entsandten Lipidmoleküle haben endokrine Wirkungen. Zum Beispiel stimuliert Palmitoleinsäure die Insulinwirkung in der Muskulatur und hemmt die Fettansammlung in der Leber. Das zu den Eicosanoiden zählende Prostaglandin, das sich von mehrfach ungesättigten Fettsäuren ableitet, wird bei Fettleibigkeit überwiegend vom Fettgewebe produziert. Aber auch entzündungshemmende Eicosanoide, die sich von langkettigen Omega-3-Fettsäuren ableiten, werden nach Supplementierung zunehmend im Fettgewebe produziert und verringern somit eine Fettgewebsentzündung (vgl. Stulnig, 2012, S. 19).

6.13 Zusammenfassung

Durch die Ergebnisse der intensiven Forschung der letzten Jahrzehnte wurden große Fortschritte für das Verständnis der Adipositas und ihrer metabolischen Auswirkung gemacht. Heute weiß man, dass die Adipozyten nicht nur an der Regulation des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels beteiligt sind, sondern auch in immunologische und inflammatorische Prozesse eingreifen. Die neu entdeckten Hormone, Zytokine und Metaboliten des Fettgewebes, die nicht nur von den Adipozyten, sondern auch von anderen Zellen im Fett produziert werden, geben Aufschluss über die pathophysiologischen Verknüpfungen zwischen Adipositas, Diabetes, Dyslipidämien und Atherosklerose (vgl. Gelsinger et al., 2010, S. 386 f.).

Adipokine haben auf systemische Prozesse Einfluss und wirken somit auf die Nahrungsaufnahme und –verwertung, die Insulinsensitivität, die Fortpflanzung, das Knochenwachstum, die Entzündung, sowie auf immunologische Prozesse und den Metabolismus. Eine übermäßige Ansammlung von viszeralem Fettgewebe verursacht eine gestörte Adipozytenfunktion und infolgedessen kommt es zu einer erhöhten Sekretion der meisten Adipokine beziehungsweise im Fall von Adiponektin, IL-10 und Omentin zu einer verminderten Sekretion (vgl. Gelsinger, Tschoner, Kaser & Ebenbichler, 2010, S. 378; Lee, Lee & Choue, 2013, S. 144).

Trotzdem bleiben noch genügend Zusammenhänge zwischen Adipositas, metabolischen Veränderungen und Entzündungsvorgängen bislang ungeklärt und die Funktion von vielen Faktoren des Fettgewebes ist noch unbekannt (vgl. Kiefer & Stulnig, 2010, S. 3).

Die folgende Tabelle fasst die in dieser Arbeit behandelten Adipokine noch einmal zusammen und soll einen kurzen Überblick über deren Auswirkungen im Organismus geben.

Tab. 2: Zusammenfassende Auflistung der Adipokine

ADIPOKIN	Bildungsort/ Sekretorische Zellen	Wirkungsort/ Rezeptor	Wirkungen	Molekulare Mechanismen/ Sonstiges	Quellenangabe
Leptin	-hauptsächlich Adipozyten [2] (subk. > visz.) [3]	-hauptsächlich Hypothalamus [1] [2] [5] -auch Adipozyten, Endothelzellen [5] <i>Rezeptoren:</i> -OB-R, LRb [5]	-wirkt systemisch [2]	-Mitglied der IL-2-Familie [1] -die Sekretion ist im subkutanen Fettgewebe deutlich höher als im viszeralen Fettgewebe [3] -lockt Entzündungszellen (Monozyten/Makrophagen) in das Fettgewebe [4] -regelt im Hypothalamus das Hunger- und Sättigungsgefühl [1] [2] -löst eine Verringerung der Nahrungsaufnahme aus, vor allem durch die Hemmung des appetitfördernden Hormons Neuropeptid Y [2] -bei Adipositas scheint dieser Regelkreis durch eine Leptinresistenz gestört zu sein [2] -die Produktion wird durch die Nahrungsaufnahme, mehrere Hormone und verschiedene Entzündungsmediatoren reguliert [6] -wirkt auf den Fettgewebsumbau und die Regulation entzündlicher und immunologischer Reaktionen und scheint Effekte auf den Knochenstoffwechsel zu haben [5] -übt in vitro einen direkten modulierenden Effekt auf die Aktivierung, Proliferation, Reifung und Produktion entzündungsfördernder Mediatoren und immunologischer Zellen, wie Lymphozyten, NK-Zellen, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, Granulozyten aus [5] -induziert vermutlich das Wachstum von Krebszellen [7] -Expression ↑ bei Übergewicht bzw. Adipositas; bei Gewichtsabnahme sinkt die Leptinsekretion wieder [2]	[1] Offermanns, 2012 [2] Löffler, 2008 [3] Fischer-Posovszky, 2010 [4] Hauner, 2010 [5] Gelsinger et al., 2010 [6] Mattu & Randeve, 2013 [7] Lang & Ratke, 2009
Adiponektin	-hauptsächlich Adipozyten [1] [2] -auch Kardiomyozyten, Muskelzellen, Osteoblasten und Endothelzellen [6] -bei massiver Fettakkumulation auch die Leber [4]	-Skelettmuskulatur, Leber [6] <i>Rezeptoren:</i> -T-Cadherin, AdipoR1, AdipoR2 [6]	-wirkt entzündungshemmend [2] -wirkt antiatherogen [6] -wirkt antidiabetisch [6] -wirkt systemisch [1]	-hat zentrale Effekte auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel [6] -verbessert über eine Aktivierung der AMPK die Insulinsensitivität [1] [2] [6] -verbessert die Insulinresistenz [6] -hat möglicherweise vasoprotektive Wirkung [3] -induziert die Synthese von IL-10 und IL-1RA [6] -fördert die Funktion der Endothelzellen [8] -hemmt vermutlich das Wachstum von Krebszellen [5] -die Produktion wird durch Hypoxie, oxidativen Stress und entzündungsfördernde Faktoren (TNFα) gehemmt -der Plasmaspiegel korreliert negativ mit der viszeralen Fettmasse, Adipositas, Insulinresistenz und dem Metabolischen Syndrom [3] [6] [7]	[1] Löffler, 2008 [2] Stulnig, 2009 [3] Klötting et al., 2007 [4] Stulnig, 2012 [5] Lang & Ratke, 2009 [6] Gelsinger et al., 2010 [7] Ouchi et al., 2011 [8] Mattu & Randeve, 2013
Interleukin-10	-hauptsächlich regulatorische T-Lymphozyten [5] -auch Monozyten, Makrophagen, B-Lymphozyten, T-Helferzellen, dendritischen Zellen [2] [5]	-Rezeptor mit assoziierten Tyrosinkinasen [1]	-wirkt stark entzündungshemmend [3] -wirkt immunmodulatorisch [3]	-hat eine zentrale Rolle bei der angeborenen und erworbenen Immunantwort [3] -begrenzt und beendet die Entzündungsreaktion [6] -verhindert entzündungsbedingte Schäden [3] -erhöht die Insulinsensitivität [7] -regt die B-Lymphozyten an [2] -hemmt die Expression von mehreren entzündungsfördernden Zytokinen [6] -Expression ↑ durch körperliche Aktivität [4] -Expression ↓ bei Übergewicht [7]	[1] Löffler, 2008 [2] Weiland, 2012 [3] Iyer & Cheng, 2012 [4] Kadoglou et al., 2007 [5] Maynard & Weaver, 2008 [6] Moore et al., 2001 [7] Hong et al., 2009

ADIPOKIN/Forts.	Bildungsort/ Sekretorische Zellen	Wirkungsort/ Rezeptor	Wirkungen	Molekulare Mechanismen/ Sonstiges	Quellenangabe
TNFα	-hauptsächlich Makrophagen [6] -Adipozyten [5] [6] -aktivierte Monozyten, dendritische Zellen, B-Lymphozyten, T-Zellen, Fibroblasten [3]	-Fettgewebe, Leber [3] [5] <i>Rezeptoren:</i> -TNF-R1, TNF-R2 [3]	-wirkt entzündungsfördernd [1] [3] -wirkt parakrin [5]	-Hauptvertreter der TNF-Familie[3] -wichtiger Vermittler lokaler und systemischer Entzündungsreaktionen [3] -hat eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Insulinresistenz, Autoimmunerkrankungen und entzündungsbedingten Erkrankungen [6] [7] -stimuliert die Synthese von Akute-Phase-Proteinen und erhöht die Endotheldurchlässigkeit [3] -ist für viele Zellen ein Wachstums- und Differenzierungsfaktor [3] -steuert in physiologischen Mengen die Reparaturprozesse [4] -fördert die Zytokinsynthese und die T-Zelldifferenzierung [4] -wirkt auf die Makrophagenaktivierung und ihre Transformation zu Riesenzellen [4] -hat Effekte auf die Nekrose von Tumorzellen [4] -stimuliert die Lipolyse [5] -hemmt die Neubildung von Fettzellen [5] -wirkt auf viele transformierte Zellen zytotoxisch [3] -Expression $\uparrow$ bei Übergewicht und Insulinresistenz [6]	[1] Priewe & Trümmers, 2007 [2] Löffler, 2008 [3] Offermanns, 2012 [4] Decker & Müller-Ladner, 2013 [5] Löffler, 2008 [6] Piya et al., 2013 [7] Ouchi et al., 2011
Resistin	-hauptsächlich Adipozyten, Makrophagen und Monozyten [1] [2]	-Fettgewebe [1] [2]	-wirkt entzündungsfördernd [3]	-wichtiger Faktor beim Glukosestoffwechsel [3] -beeinflusst die Adipogenese und könnte in der Entwicklung von Insulinresistenz beteiligt sein [1] [2] -fördert die Expression von entzündungsfördernden Adhäsionsmolekülen und dadurch die Leukozytenadhäsion [3] -erhöht die Expression von IL-6 und TNFα im Fettgewebe [4] -Expression $\uparrow$ bei Übergewicht, Metabolischem Syndrom, T2DM, kardiovaskulären Erkrankungen, Dyslipidämie [3] [5]	[1] Gelsinger et al., 2010 [2] Ouchi et al., 2011 [3] Piya et al., 2013 [4] Kiefer & Stulnig, 2010 [5] Mattu & Randeve, 2013
Visfatin	-hauptsächlich viszerale Fettgewebe [2]	-Bauchspeicheldrüse [4] -Fettgewebe, Skelettmuskulatur [2]	-wirkt entzündungsfördernd [2] -wirkt immunmodulatorisch [2]	-wirkt auf die Glukoseaufnahme in kultivierten Adipozyten und Muskelzellen [2] -unterdrückt die Glukoseabgabe in Leberzellkulturen [2] -regt die Ansammlung von Triglyzeriden in Präadipozyten an [2] -bewirkt eine Phosphorylierung des Insulinrezeptors [2] [4] -rekombinantes Visfatin bewirkt eine Aktivierung von Leukozyten und die Produktion von TNFα und IL-6 [2] -scheint die Entzündungssituation und die Funktion der Bauchspeicheldrüse zu beeinflussen [3] -erhöht die Insulinsekretion [4] -hat im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen gegensätzliche Wirkungen, scheint aber ein ungünstiger Faktor zu sein [4] -Expression $\uparrow$ bei Adipositas, Diabetes-Typ-2 und erhöhter viszeraler Fettmasse [1] [2]	[1] Rabe et al., 2008 [2] Gelsinger et al., 2010 [3] Ouchi et al., 2011 [4] Mattu & Randeve, 2013
Vaspin	-weißes Fettgewebe (visz. > subk.) [2] -auch Haut, Hypothalamus, Langerhans-Inseln, Magen [2] [3]			-verbessert die Insulinsensitivität [1] [2] [3] -bei normalgewichtigen Personen mit normaler Glukosetoleranz keine Expression von Vaspin mRNA nachweisbar [1] -daher möglicher Kompensationsmechanismus in Bezug auf Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes-Typ-2 [1] -Expression $\uparrow$ bei Übergewicht, Insulinresistenz und Diabetes-Typ-2 [1] [2]	[1] Gelsinger et al, 2010 [2] Blüher, 2012 [3] Piya et al., 2013

ADIPOKIN/Forts.	Bildungsort/ Sekretorische Zellen	Wirkungsort/ Rezeptor	Wirkungen	Molekulare Mechanismen/ Sonstiges	Quellenangabe
Chemerin	-hauptsächlich Adipozyten des weißen Fettgewebes [1] -auch Leber [1]	-Fettgewebe [1] <i>Rezeptor:</i> -ChemR23 (CMKLR1) [1]	-wirkt chemotaktisch [1] [4] -wirkt entzündungshemmend [5] [6]	-wirkt auf das Immunsystem [1] -beeinflusst die Adipogenese und die Adipozytendifferenzierung [1] -unterstützt die Kalziummobilisierung und Chemotaxis von unreifen dendritischen Zellen und Makrophagen [1] -beeinflusst den Fettstoffwechsel und die Glukoseaufnahme in die Fettzellen [1] [2] -scheint eine direkte Wirkung auf die Entzündung des Fettgewebes zu haben [4] -die Expression wird durch die entzündungsfördernden Zytokine IL-6, IL-1 β und TNF α hochreguliert [6] -scheint die Gefäßentzündung zu verringern und die Adhäsion an die Gefäßwände zu reduzieren [6] -Expression $\uparrow$ bei Adipositas, Diabetes-Typ-2 und erhöhtem Blutdruck [1]	[1] Gelsinger et al., 2010 [2] Kiefer & Stulnig, 2010 [3] Mattu & Randeve, 2013 [4] Piya et al., 2013 [5] Cash et al., 2008 [6] Mattu & Randeve, 2013
Apelin	-Adipozyten, vaskuläre Stromazellen, Kardiomyozyten [2]	-Skelettmuskulatur, Fettgewebe [1] <i>Rezeptor:</i> -AJP-Rezeptor [3]	-wirkt antiatherogen [3] -wirkt parakrin [3]	-scheint ein „günstiges“ Adipokine zu sein [1] [2] -verbessert die Insulinsensitivität [1] [2] [3] -hämodynamische Effekte [2] -verbessert die Glukoseaufnahme und Lipolyse im Muskel- und Fettgewebe [1] [3] -erhöht die Expression von Adiponektin und verringert die von Leptin [3] -scheint ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung des Herzens und der Spezifikation der Kardiomyozyten zu sein [3] -reduziert die Atherogenese, Makrophagenentzündung, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz [3] -Expression $\uparrow$ bei Adipositas, gestörter Glukosetoleranz, T2DM (wahrscheinlich aufgrund einer Apelinresistenz) [1]	[1] Piya et al., 2013 [2] Gelsinger et al., 2010 [3] Mattu & Randeve, 2013
Omentin	-viszerales Fettgewebe, vaskuläre Stromazellen (ausschließlich im viszeralen Fettgewebe) [2] [4]	-Fettgewebe [2] [4]	-wirkt entzündungshemmend [1] -wirkt kardioprotektiv [3] -wirkt systemisch [3]	-erhöht die Insulinempfindlichkeit und dadurch die Glukoseaufnahme in die Adipozyten [2] [4] -scheint die endotheliale Dysfunktion zu reduzieren [3] -beeinflusst die Vasodilatation, die Migration der Endothelzellen und die Angiogenese [3] -unterdrückt die TNF α -induzierte Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen [1] -Expression $\downarrow$ bei Übergewicht, Insulinresistenz und Diabetes-Typ-2 [5]	[1] Piya et al., 2013 [2] Gelsinger et al., 2010 [3] Mattu & Randeve, 2013 [4] De Souza Batista et al., 2007 [5] Blüher, 2012
RBP4	-Adipozyten, Makrophagen, Hepatozyten [1] [3]	-Retinol, Transthyretin [3]		-gilt als Marker der viszeralen Fettmasse und einer subklinischen Entzündung [1] [3] -spielt eine Rolle in der Glukosehomöostase und bei der Entwicklung von Insulinresistenz [2] -kann eventuell als Prädiktor für Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen angesehen werden [2] -wird bei Adipositas und Insulinresistenz hauptsächlich im viszeralen Fettgewebe produziert [1] [3] -erhöht die hepatische Glukoseproduktion [1] -Abnahme der RBP4-Konzentration nach Umstellung der Lebensgewohnheiten, sportlichen Aktivitäten und nach bariatrischen Interventionen [2] -Expression $\uparrow$ bei Übergewicht, Diabetes-Typ-2 und Insulinresistenz [2]	[1] Piya et al., 2013 [2] Gelsinger et al., 2010 [3] Ouchi et al., 2011

7 Die Myokine als Gegenspieler der Adipokine – Das Ying-Yang Konzept

Das Fettgewebe wurde ursprünglich als inaktives Depot für Triglyceride angesehen, und erst seit der Entdeckung von Leptin als fettzellspezifischer Faktor wurde das Fettgewebe als endokrines Organ identifiziert. Seit diesem Zeitpunkt wurde die Liste der Adipokine immer länger. Aber auch seit der Entdeckung der Skelettmuskulatur als endokrines Organ steigt die Anzahl der erforschten Sekretionsprodukte der Muskelzellen stetig.

Ungeachtet der Rolle weniger Ausnahmen (z. B. Adiponektin), sind die meisten fettgewebsspezifischen Faktoren, wie zum Beispiel Leptin, TNF α , MCP-1 und PAI-1, jedoch als entzündungsfördernd und potentiell schädlich hinsichtlich der Entwicklung metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen zu betrachten. Diese ungünstigen Adipokine werden vor allem bei Ansammlung von viszeralem Fettgewebe vermehrt ausgeschüttet (vgl. Pedersen & Febbraio, 2012, S. 457 ff.).

Um die Effekte dieser entzündungsfördernden Adipokine aufzuheben, war es offensichtlich, dass es ein anderes schützendes Organ bzw. Gewebe geben muss, das durch die Produktion entzündungshemmender Komponenten als Gegenspieler der Adipokine fungiert. Da körperliche Aktivität mehrere gesundheitliche Vorteile mit sich bringt, war es berechtigt anzunehmen, dass die Skelettmuskulatur solche Proteine sezernieren könnte, um dadurch den schädlichen Auswirkungen bzw. den entzündungsfördernden Botenstoffen des Fettgewebes bei Übergewichtigen entgegen zu wirken (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1379 ff.; Pedersen, 2013, S. 1340).

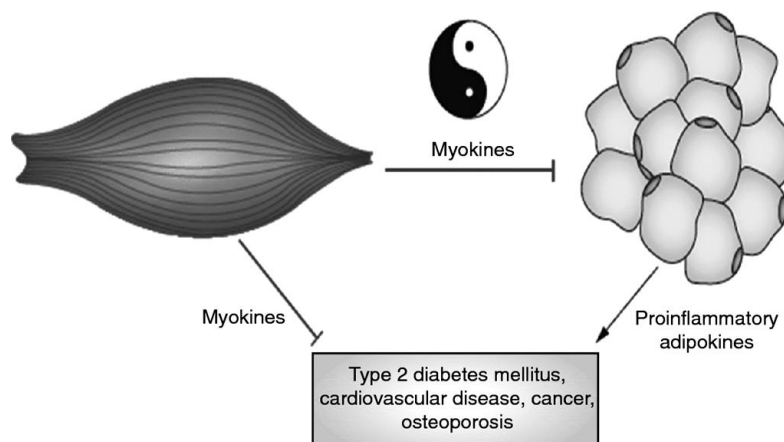


Abb. 17: Das Zusammenspiel zwischen den Myokinen und Adipokinen (nach Pedersen & Febbraio, 2012, S. 458).

Das Zusammenspiel zwischen den Adipokinen des Fettgewebes und den Myokinen der Skelettmuskulatur stellen im gesunden Organismus ein „Yin-Yang“ Gleichgewicht dar (vgl. Abb. 17). Insbesondere unter den Bedingungen der Fettleibigkeit bzw. einer vergrößerten viszeralen Fettmasse sondert das Fettgewebe jedoch vermehrt entzündungsfördernde Adipokine ab, die dazu beitragen, eine chronisch entzündliche Umgebung zu schaffen, die wiederum pathologische Prozesse wie zum Beispiel Atherosklerose, Insulinresistenz und Tumorwachstum fördert. Auch die Skelettmuskulatur ist in der Lage Botenstoffe zu produzieren, welche die gesundheitlichen Vorteile von Bewegung gewährleisten. Diese Myokine scheinen den schädlichen Auswirkungen der entzündungsfördernden Adipokine entgegen wirken zu können. Bei körperlicher Inaktivität verschiebt sich dieses Gleichgewicht in Richtung der Adipokine, was sich negativ auf die Gesundheit auswirkt (vgl. Pedersen & Febbraio, 2012, S. 458).

7.1 Adipo-Myokine

Raschke und Eckel haben in einem aktuellen Review die meist diskutierten Myokine zusammengefasst und vorgeschlagen, den Begriff „Myokine“ nur für jene Sekretionsprodukte zu verwenden, die lediglich von den Skelettmuskelzellen sezerniert werden, da viele der bisher beschriebenen Myokine auch von anderen Zellen des Muskelgewebes, interessanterweise aber auch von Adipozyten, freigegeben werden. Es wurde eine Literaturrecherche in PubMed durchgeführt, um jene Myokine, die gleichzeitig auch von Adipozyten sezerniert werden, zu identifizieren (vgl. Abb. 18). Von den im Artikel beschriebenen Myokinen werden mehr als die Hälfte auch von Adipozyten freigesetzt. Daher haben die beiden Autoren die Proteine, welche sowohl von den Muskelzellen als auch von den Adipozyten exprimiert werden, als „Adipo-Myokine“ bezeichnet. Darüber hinaus haben sie versucht herauszuarbeiten, warum entzündungsfördernde Adipokine auf der einen Seite bei Übergewicht hochreguliert werden, aber auf der anderen Seite in Folge körperlicher Aktivität positive Auswirkungen haben. Neben ihren endokrinen Wirkungen auf andere Organe haben sowohl die Adipokine als auch die Myokine autokrine Effekte in ihren entsprechenden Geweben. Je nach Ausmaß und Kinetik der Adipo-Myokine scheinen diese Moleküle entweder eine positive oder eine negative Wirkung auf die Zielgewebe zu haben (vgl. Raschke & Eckel, 2013, S. 1).

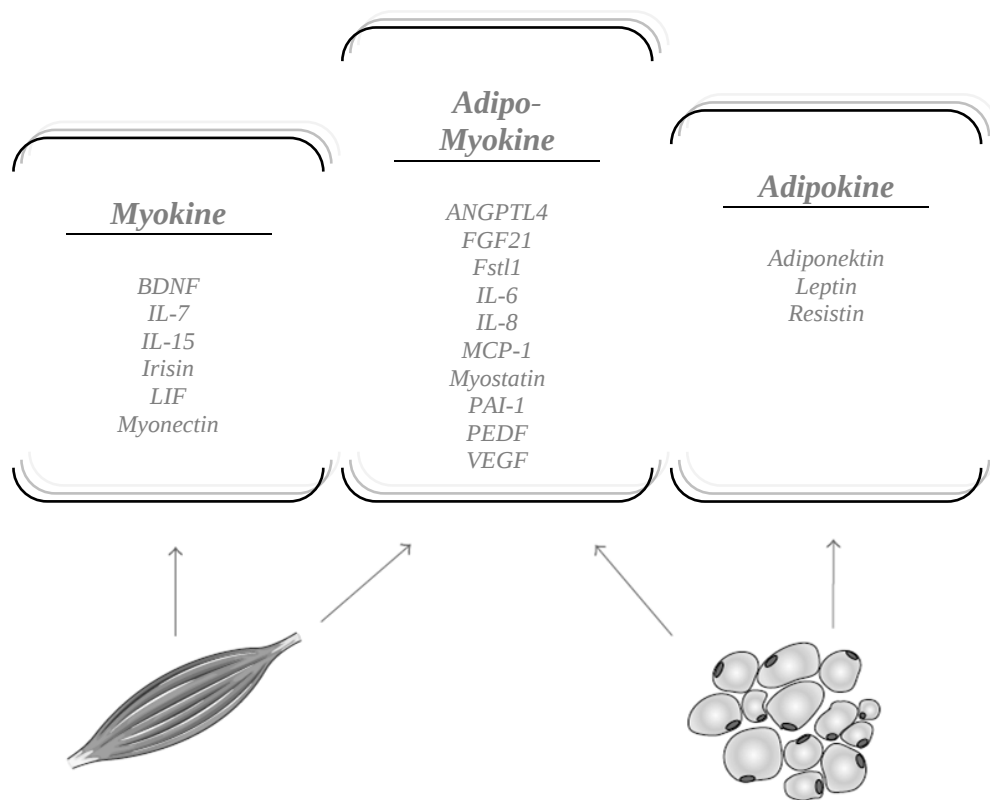


Abb. 18: Myokine, Adipokine und „Adipo-Myokine“ (modifiziert nach Raschke & Eckel, 2013, S. 7).

Das Konzept von Pedersen und Febbraio, wonach die durch körperliche Aktivität freigegebenen Myokine schützend gegen die ungünstigen Effekte der entzündungsfördernden Adipokine wirken, wirft dadurch vor allem jene Frage auf: Wie kann ein Zytokin auf der einen Seite bei Adipositas entzündungsfördernd wirken und auf der anderen Seite positive Auswirkungen nach dem Training haben?

IL-6 scheint ein gutes Beispiel für so ein Adipo-Myokin zu sein, da es durch beide Gewebe freigesetzt wird und auf beide Organe wirkt. Zum einen scheint IL-6 günstige Auswirkungen auf die Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme und die Fettsäureoxidation zu haben, was auch die Hypothese unterstützt, dass das Myokin IL-6 wichtig für den Muskelstoffwechsel während der Belastung ist. Zum anderen kann aber eine chronische Erhöhung von IL-6 durch die permanente Freisetzung aus den Fettzellen eine Insulinresistenz induzieren (vgl. Raschke & Eckel, 2013, S. 6 f.).

Weigert, Hennige, Brodbeck, Häring und Schleicher (2005, S. 251) erwähnen in diesem Zusammenhang, dass die unterschiedliche Beeinflussung von IL-6 vom Zielgewebe abhängt. In den energieliefernden Geweben, wie der Leber und dem Fettgewebe, wird das Insulin-Signal gedämpft, während in energieverwertenden Geweben, wie dem Muskelgewebe, die Insulinwirkung verbessert wird.

Nach der momentanen Klassifizierung kann ein sezerniertes Protein sowohl ein Myokin als auch ein Adipokin darstellen. Bei gesunden normalgewichtigen Personen ist die Skelettmuskulatur das größte Gewebe im menschlichen Körper und macht mehr als 40 % der gesamten Körpermasse aus, während der Anteil des Körperfetts weit weniger beträgt. Bei übergewichtigen Personen kann sich der Fettanteil jedoch auf 40 bis 60 % erhöhen, was zu einer gesteigerten Ausschüttung von entzündungsfördernden Adipokinen führt, während sich der Prozentsatz der Proteine aus der Skelettmuskulatur aufgrund der sesshaften Lebensweise verringert. Allerdings kann bei vielen Adipo-Myokinen die lokale Gewebskonzentration vom Plasmaspiegel abweichen, und es müssen die wesentlichen Unterschiede zwischen den autokrinen und endokrinen Wirkungen dieser Moleküle berücksichtigt werden. Die berühmte Phrase von Paracelsus „Nur die Dosis macht das Gift“ könnte demnach auch für die Adipo-Myokine gelten (vgl. Raschke & Eckel, 2013, S. 10).

8 Die Folgen körperlicher Inaktivität

Die Identifizierung der Myokine bietet ein Konzept für das Verständnis, wie die Skelettmuskeln mit anderen Organen kommunizieren und warum verschiedene Krankheiten in Netzwerken auftreten. Nach der Theorie von Pedersen führt eine Nichtnutzung der Muskulatur zu einer beeinträchtigten Produktion von Myokinen, die gleichzeitig zu einer Fehlfunktion von mehreren Organen und somit zum Auftreten von verschiedenen Krankheiten führen kann (vgl. Pedersen, 2013, S. 1351).

Es ist gut belegt, dass körperliche Inaktivität ein eigenständiger und starker Risikofaktor für die Ansammlung von viszeralem Fett und somit für die Aktivierung von einem Netzwerk entzündlicher Vorgänge ist. Dies fördert die Entwicklung von Insulinresistenz, Atherosklerose, Neurodegeneration und Tumorwachstum und damit die Entstehung der Krankheiten des „Diseasome körperlicher Inaktivität“ (vgl. Kap. 8.2) (vgl. Pedersen, 2009, S. 5560 f.; Pedersen, 2011, S. 337 f.).

Die Abbildung 19 zeigt diese Hypothese von Pedersen, wonach Bewegungsmangel zu einer Akkumulation von viszeralem Fett und folglich zur Aktivierung eines Netzwerkes von Entzündungswegen führt und die Entstehung chronischer Erkrankungen fördert. Während es starke Beweise für die schädlichen Auswirkungen von viszeralem Fett und von Fett in der Leber und im Muskel gibt, hat eine große Menge von subkutanem Fettgewebe nur eine geringe oder gar keine schädigende Wirkung und kann sogar vor chronischen Erkrankungen schützen (vgl. Pedersen, 2009, S. 5560).

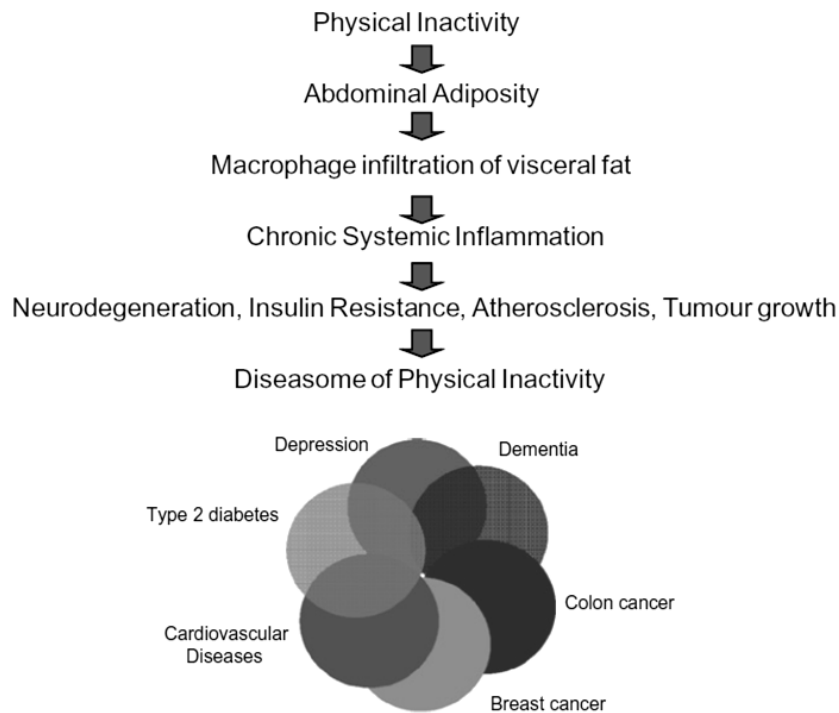


Abb. 19: Die Folgen körperlicher Inaktivität (nach Pedersen, 2009, S. 5560).

8.1 Chronische systemische Entzündung als Folge abdominaler Adipositas

Abdominale Adipositas ist assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen, Typ-2-Diabetes, Demenz, Darmkrebs und Brustkrebs, genauso wie mit der Gesamtmortalität, unabhängig vom Body-Maß-Index, das heißt auch bei Personen mit einem normalen Körpergewicht. Somit scheinen die gesundheitlichen Folgen der abdominalen Adipositas und der körperlichen Inaktivität sehr ähnlich zu sein. Es ist bekannt, dass sowohl Bewegungsmangel als auch abdominale Adipositas mit einer anhaltenden systemischen „low-grade“ Entzündung verbunden sind. Modelle von Lipodystrophie deuten darauf hin, dass bei einer Entzündung des subkutanen Fetts, und wenn Adipozyten eine Apoptose bzw. Nekrose erleiden, die Speicherkapazität beeinträchtigt und das Fett folglich als ektopisches Fett abgelagert wird. Eine offensichtliche Erklärung für die unterschiedliche Wirkung von angesammeltem subkutanem oder ektopischem Fett könnte die Fettspeicherung an den „falschen Stellen“ sein, durch die eine entzündliche Reaktion angekurbelt wird. Belege zeigen, dass viszerales Fett mehr entzündet ist als subkutanen Fett und damit eine wichtige Quelle für systemische Entzündung darstellt (vgl. Yudkin, 2007, S. 707 ff.; Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1379 ff.; Pedersen, 2013, S. 1352).

Olsen et al. haben in einer Untersuchung die direkte Verbindung zwischen körperlicher Inaktivität und der Akkumulation von viszeralem Fett deutlich aufgezeigt. Sie haben eine Gruppe junger gesunder Männer, welche nicht regelmäßig trainiert haben, gebeten die täglichen Schritte für 2 Wochen um etwa 1500 Schritte zu reduzieren. Im Verlauf dieser 14 Tage entwickelten sich bei den Männern eine deutlich gestörte Glukosetoleranz sowie eine Abschwächung des postprandialen Fettstoffwechsels. Während die fettfreie Masse und der Body-Maß-Index gesunken sind, ist die intra-abdominale Fettmasse um 7 % gestiegen, jedoch ohne eine Veränderung der Gesamtfettmasse (vgl. Abb. 20). Dies wurde von einem deutlichen Rückgang der peripheren Insulinsensitivität begleitet, ohne einen Effekt auf die hepatische Glukoseproduktion. Des Weiteren wurde durch diese 2-wöchige Aktivitätsreduzierung auch ein Rückgang der VO₂max um 7 % beobachtet (vgl. Olsen, Krogh-Madsen, Thomsen, Booth & Pedersen, 2008, S. 1261 ff.).

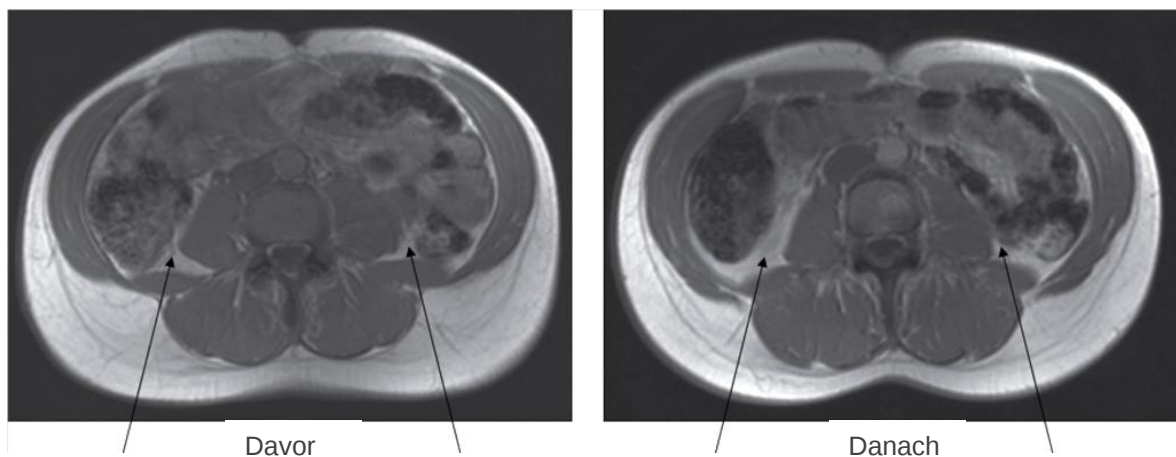


Abb. 20: MR-Scan der viszeralen Fettmasse vor und nach einer 14-tägigen Reduzierung der täglichen Schritte (nach Olsen et al., 2008, Pedersen, 2012a, S. 1353).

Eine 2-wöchige Inaktivität führt zwar nicht zu einer Steigerung des zirkulierenden TNF, dennoch gibt es Beweise für einen Zusammenhang zwischen Bewegungsmangel und einer „low-grade“ systemischen Entzündung bei gesunden jungen Personen. Diese Ergebnisse passen mit der Vorstellung, dass eine Ansammlung von viszeralem Fett tatsächlich einer chronischen systemischen Entzündung vorangeht und diese Kummulation die Ursprungsquelle im Hinblick auf eine systemische Entzündung darstellt, zusammen (vgl. Petersen & Pedersen, 2005; Pedersen, 2013, S. 1353).

Obwohl eine Insulinresistenz auch ohne eine Entzündung auftreten kann, zeigt sich ständig, dass eine chronische „low-grade“ Entzündung die Entwicklung von Insulinresistenz, Atherosklerose, Neurodegeneration und Tumorwachstum begünstigt und damit die Entstehung der Krankheiten des „Diseasome körperlicher Inaktivität“ negativ beeinflusst (vgl. Handschin & Spiegelman, 2008; Pedersen, 2013, S. 1353).

Obwohl TNF α nicht der pathogenetische Faktor ist, spielt er eine direkte Rolle im metabolischen Syndrom (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1392; Pedersen, 2009, S. 5561).

Diabetes-Patienten haben eine hohe Expression von TNF α im Skelettmuskel und einen erhöhten TNF α -Plasmaspiegel, und höchstwahrscheinlich ist das Fettgewebe die Hauptquelle des zirkulierenden TNF α . In-vitro-Studien zeigen, dass TNF α eine direkte hemmende Wirkung auf die Insulinsignalisierung hat. Darüber hinaus induziert eine TNF α -Infusion bei gesunden Menschen eine Insulinresistenz im Skelettmuskel, ohne Auswirkung auf die endogene Glukoseproduktion zu haben. Außerdem hat sich gezeigt, dass TNF α in vivo indirekt durch eine erhöhte Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe Insulinresistenz verursacht. TNF α erhöht die Lipolyse in menschlichen und 3T3-L1 Adipozyten. Allerdings hat TNF α keine Wirkung auf die Fettoxidation im Muskel, erhöht aber den Fettsäuren-Einbau in Diacylglycerol, welcher in der Entwicklung der TNF α -induzierten Insulinresistenz beteiligt sein könnte. Zudem deutet einiges darauf hin, dass TNF α eine direkte Rolle bei der Verbindung zwischen Insulinresistenz und Gefäßerkrankungen spielt (vgl. Plomgaard, Keller, Keller & Pedersen, 2005, S. 2019 ff.).

Außerdem spielen aktivierte Immunzellen bei kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere in der Ätiologie der Atherosklerose, eine wichtige Rolle (vgl. Matter & Handschin, 2007, S. 946 ff.). Auch die Initiierung, Förderung und Entwicklung von Tumoren wird durch eine systemische Erhöhung von entzündungsfördernden Zytokinen stimuliert (vgl. Handschin & Spiegelman, 2008, S. 463 ff.).

Mehrere nachgeschaltete Mediatoren und Signalwege scheinen die Interaktion zwischen Entzündungs- und Stoffwechselsignalen zu ermöglichen. Dazu gehören die Entdeckung der durch TNF α aktivierten JNK (c-Jun N-terminal kinase) und I κ BK (I κ B kinase) als entscheidende Regulatoren der Insulinwirkung (vgl. Pedersen, 2009, S. 5561).

Die Rolle von IL-6 in der Insulinresistenz ist höchst umstritten. Die Infusion von rekombinantem humanem (rh) IL-6 bei inaktiven gesunden Menschen hat keinen Einfluss auf die Glukosehomöostase, obwohl IL-6 zur kontraktions-induzierten Erhöhung der endogenen Glukoseproduktion (EGP) beiträgt. Eine Reihe von Studien zeigen auf, dass IL-6 die Lipolyse sowie die Fettoxidation über eine Aktivierung der AMPK (AMP-activated protein kinase) verbessert (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1390 f.; Pedersen, 2009, S. 5561).

Es ist zu beachten, dass sowohl TNF α als auch IL-6 die Lipolyse induziert, während nur IL-6 auch die Fettoxidation zu induzieren scheint. Angesichts der unterschiedlichen biologischen Profile von TNF α und IL-6 und in Anbetracht, dass TNF α eine Freisetzung

von IL-6 auslösen kann, besagt eine Theorie, dass TNF α aus dem Fettgewebe der Haupteinflussfaktor für entzündungsinduzierte Insulinresistenz und Atherosklerose ist (vgl. Pedersen, 2013, S. 1353).

Die günstigen Auswirkungen von körperlicher Aktivität zum Schutz gegen Erkrankungen, die mit einer chronischen Entzündung einhergehen, können zu einem gewissen Grad dem entzündungshemmenden Effekt von regelmäßiger Bewegung zugeschrieben werden. Pedersen (2009, S. 5562) weist darauf hin, dass diese langfristigen entzündungshemmenden Effekte körperlicher Belastung über die induzierte Verringerung der viszeralen Fettmasse erklärt werden können.

IL-6 kann auch auf endokrine Art und Weise die hepatische Glukoseproduktion während körperlicher Aktivität oder die Lipolyse im Fettgewebe erhöhen (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1384).

Obwohl keine spezifische Auswirkung von IL-6 auf die viszerale Fettmasse nachgewiesen wurde, scheint IL-6 eine wichtige Rolle in der AMPK-induzierten Fettoxidation in der Skelettmuskulatur zu haben. IL-15 ist möglicherweise ein Myokin, das bei der Regulation des viszeralen Fetts beteiligt ist und eine Rolle bei der Reduzierung der Fettmasse, insbesondere im Hinblick auf die Anreicherung von viszeralem Fett, spielt (vgl. Nielsen & Pedersen, 2007, S. 833 ff.).

Darüber hinaus scheint BDNF auf autokrine und/oder parakrine Weise starke Wirkungen auf den peripheren Stoffwechsel zu haben, einschließlich der Fettoxidation und der darauffolgenden Auswirkung auf die Größe des Fettgewebes (vgl. Pedersen, Pedersen, Krabbe, Bruunsgaard, Matthews & Febbraio, 2009, S. 1153).

Schließlich kann auch das Erythropoietin (EPO), das erst kürzlich als Myokin klassifiziert wurde, eine Rolle im Muskel-Fett-Crosstalk spielen und bei der Verringerung der abdominalen Adipositas mitwirken (vgl. Pedersen, 2013, S. 1349).

8.2 Diseasome körperlicher Inaktivität

Das sogenannte „Diseasome körperlicher Inaktivität“ umfasst die Erkrankungen Typ-2-Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Brustkrebs, Darmkrebs, Depressionen und Demenz (vgl. Abb.21).

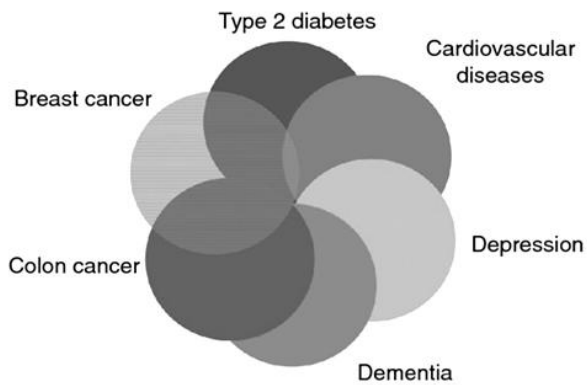


Abb. 21: Diseasome körperlicher Inaktivität (nach Pedersen, 2009b, S. 5560).

Aber nicht nur diese aufgelisteten Krankheiten sind als Erkrankungen und Störungen in Folge von Inaktivität zu verstehen. Booth et al. zum Beispiel haben 35 chronische Erkrankungen genannt, bei denen Bewegungsmangel als primäre Ursache angesehen wird (vgl. Booth, Roberts & Laye, 2012, S. 1143 ff.).

Allerdings sind alle Krankheiten, die zum „Diseasome körperlicher Inaktivität“ zählen, chronische Krankheiten, die mit einem erhöhten Risiko für eine frühzeitige Erkrankung verbunden sind. Körperliche Inaktivität erhöht das Risiko für Typ-2-Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Darmkrebs, postmenopausalen Brustkrebs, Demenz und Depressionen. Es ist belegt, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Darüber hinaus ist Typ-2-Diabetes sowohl mit Alzheimer und vaskulärer Demenz assoziiert und Patienten mit Typ-2-Diabetes haben außerdem eine hohe Prävalenz von Depression. Des Weiteren hat sich auch gezeigt, dass Typ-2-Diabetes Patienten ein erhöhtes Krebsrisiko, wie zum Beispiel für Brust- oder Darmkrebs, haben. Somit ist ohne Zweifel eine große Überschneidung zwischen den verschiedenen Diagnosen im „Diseasome körperlicher Inaktivität“ zu erkennen, die darauf hinweist, dass, obwohl diese Erkrankungen sehr verschiedene phänotypische Darstellungen haben, sie sich einige zugrunde liegende pathogenetische Mechanismen teilen. Die Identifizierung des Muskels als ein sekretorisches Organ bietet eine neue Sichtweise für das Verständnis, wie die Muskulatur mit anderen Organen, wie zum Beispiel dem Fettgewebe, der Leber, der Bauchspeicheldrüse, den Knochen und dem Gehirn, kommuniziert und diese beeinflusst. Nach diesem neuen Modell führt körperliche Aktivität zur Produktion und Freisetzung von einer Vielzahl von Myokinen, die dazu beitragen, gegen ein ganzes Netzwerk von Krankheiten zu schützen (vgl. Pedersen, 2009b, S. 5560; Pedersen, 2013, S. 1351 f.).

9 Die Reaktion auf körperliche Aktivität

Nach Northoff, Löffler und Abbasi (2010, S. 44) sind Zytokine Mediatoren, die eine Immunantwort entscheidend steuern und in vielen Fällen auch metabolische Funktionen ausüben. Bei Verletzungen und Infektionen tauchen sie in der Reihenfolge TNF α , IL-1 β und IL-6, gefolgt von den hemmenden regulativen Mediatoren IL-1RA, sTNFR und IL-10 im Plasma auf. TNF α , IL-1 β und auch IFN γ , welches normalerweise nicht in der Peripherie zu finden ist, sind Zytokine der Typ1-T-Helferzellen und fördern die aggressive zellulär betonte Immunantwort, während die anderen Zytokine immunmodulatorisch wirken und die humorale Immunreaktion anregen.

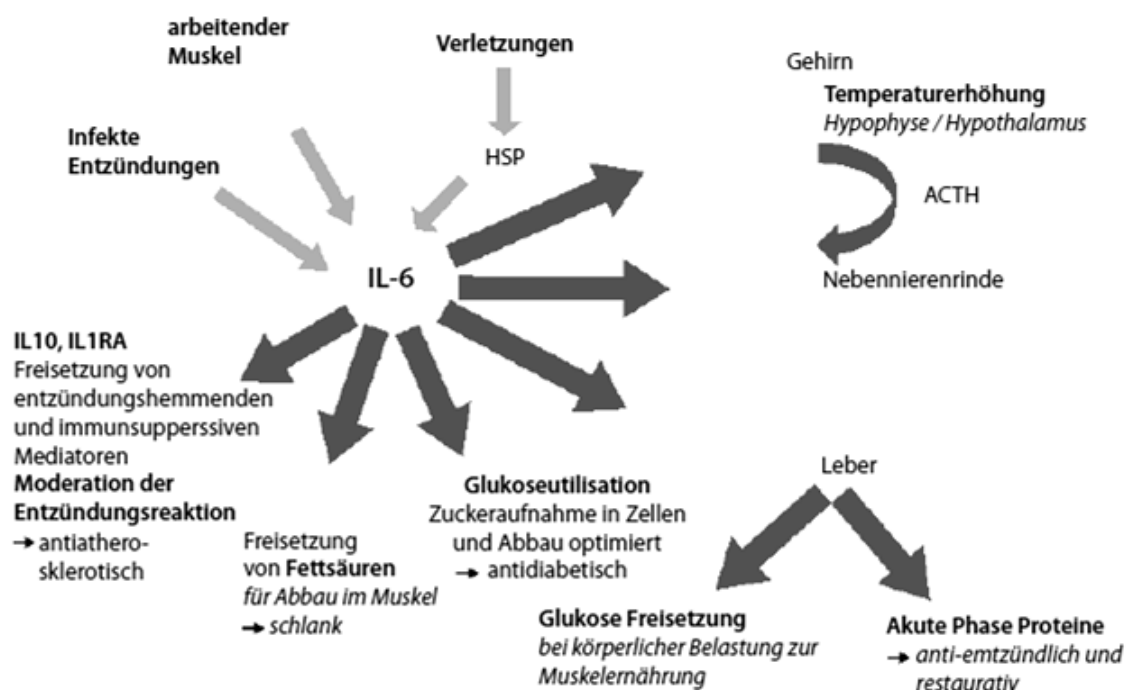


Abb. 22: Übersicht über die vielfältigen Quellen und Wirkungen von IL-6 (nach Northoff, Löffler & Abbasi, 2010, S. 45).

Die Zytokinreaktion nach körperlicher Belastung hat zwar Ähnlichkeiten mit jener auf Infektionen, verläuft aber in wesentlichen Punkten anders. Dabei ist IL-6 der zentrale und prominenteste Mediator, der nach körperlichen Aktivitäten bis zu 100-fach erhöht sein kann (vgl. Abb. 22). Die entzündungsfördernden Faktoren IL-1 und TNF α sind hingegen nur in Spuren aufzufinden. Zudem induziert IL-6 eine Reihe von entzündungshemmenden Mediatoren, wie IL-1RA und IL-10, während IL-1 und TNF α gehemmt werden. Aber auch die anderen bekannten Wirkungen von IL-6 sind eindeutig als günstig anzusehen. IL-6 löst die Akute-Phase-Reaktion der Leber aus und erzeugt gleichzeitig das entzündungshemmende und immunsuppressive Kortison. Außerdem hat IL-6 eine Insulin-

sensibilisierende Wirkung im Muskel, regt die Glukoseproduktion bei körperlicher Aktivität an und stimuliert die Lipolyse und Lipidoxidation.

Nach Grashoff (2007, S. 334) sorgt IL-6 zudem über die Aktivierung der Cortisolproduktion auch dafür, dass Energie bereit gestellt wird. IL-6 induziert aber auch die Freisetzung des unspezifischen Entzündungsparameters CRP, dessen Werte, abhängig von der Belastung, vor allem nach Extrembelastungen ebenfalls stark erhöht sein können. Dr. König von der Universität Freiburg erwähnte diesbezüglich, dass einige Sportler nach einem Ironman-Triathlon Werte aufwiesen, die mit denen von Pneumoniepatienten auf der Intensivstation vergleichbar sind. Er bemerkt aber weiter, dass es durch eine regelmäßige körperliche Aktivität zu einer Downregulierung des Entzündungsparameters CRP kommt. So führte zum Beispiel ein 3-monatiges Trainingsprogramm bei KHK-Patienten zu einer 42%-igen Reduktion dieses Parameters.

Zusammenfassend ist die Zytokinreaktion nach körperlicher Aktivität als eindrucksvolle entzündungshemmende restaurative Schutzreaktion mit IL-6 als Schlüsselfaktor und Bindeglied zum Glukose- und Fettstoffwechsel zu sehen(vgl. Northoff, Löffler & Abbasi, 2010, S. 44 ff.).

9.1 Die Rolle der Belastungsmerkmale

Es hat sich gezeigt, dass die unterschiedlichen entzündungsfördernden Mechanismen und der Einfluss auf das Immunsystem von der Art, Häufigkeit, Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität abhängen. Das zeigen zum Beispiel die unterschiedlichen Effekte auf die Infektanfälligkeit, wenn man moderate sportliche Betätigungen mit intensiven und umfangreichen Belastungen vergleicht. Jedoch gibt es diesbezüglich noch sehr wenige Untersuchungen, welche die verschiedenen körperlichen Belastungen vergleichen.

Intuitiv könnte man erwarten, dass der Faktor IL-6 eine relativ größere Bedeutung bekommt, wenn die Aktivität länger dauert und Glykogenspeicher-entleerend ist, während die Katecholamin-vermittelten Effekte wahrscheinlich größere Wichtigkeit bei kürzeren, hochintensiven Belastungen erhalten. Um die zirkulierende Anzahl von T_{Reg}-Zellen zu erhöhen und die entzündungshemmenden Effekte zu maximieren, scheinen hohe Trainingsbelastungen erforderlich zu sein, was aber möglicherweise auf Kosten einer geringen Zunahme des Infektionsrisikos einhergeht (vgl. Gleeson et al., 2011, S. 613).

Yeo, Woo, Shin, Park und Kang (2012, S. 448 ff.) haben vor kurzem die Effekte von unterschiedlichen Krafttrainingsintensitäten auf die Expression von Myokinen und Angiogenesefaktoren untersucht. Dabei wurden gesunde männliche Studenten (n=30)

randomisiert in drei Gruppen eingeteilt: Eine Trainingsgruppe mit hoher Intensität (n=10), eine Trainingsgruppe mit moderater Intensität (n=10) und eine Kontrollgruppe (n=10). Bei der Blutanalyse wurden die Myokine IL-6, IL-8 und IL-15 und die Angiogenesefaktoren VEGF, Angiopoietin1 und Follistatin durch ELISA-Verfahren analysiert. Das 8-wöchige Training hat sich sowohl auf die Freisetzung der Myokine als auch der Angiogenesefaktoren günstig ausgewirkt. Im Hinblick auf den Blutspiegel der Myokine zeigte sich das moderate Krafttraining effektiver als das Training mit hoher Intensität. Daraus lässt sich schließen, dass die kontinuierlichen Muskelkontraktionen bei moderater Intensität positivere Auswirkungen auf die Myokin-Expression haben als weniger Kontraktionen mit hoher Intensität.

10 Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Entzündung

Eine gesunde Ernährung und körperliche Aktivität hält den entzündungshemmenden Phänotyp des Fettgewebes aufrecht, welcher durch kleine Adipozyten und die Anwesenheit von entzündungshemmenden Immunzellen (M2-Makrophagen und CD4⁺ regulatorischen T-Zellen) gekennzeichnet ist (vgl. Abb. 23). Körperliche Inaktivität und zu energiereiche Ernährung hingegen führt zur Ansammlung von viszeralem Fett und begleitend zu einer Infiltration des Fettgewebes mit entzündungsfördernden Immunzellen (M1 Makrophagen und aktivierte T-Zellen), welche das Fettgewebe entzünden und vermehrt ungünstige Adipokine freisetzen. Die dadurch entstehende chronische Entzündung wird wiederum mit der Entwicklung von Insulinresistenz, Atherosklerose, Neurodegeneration und Tumorwachstum in Zusammenhang gebracht (vgl. Gleeson et al., 2011, S. 607 f.).

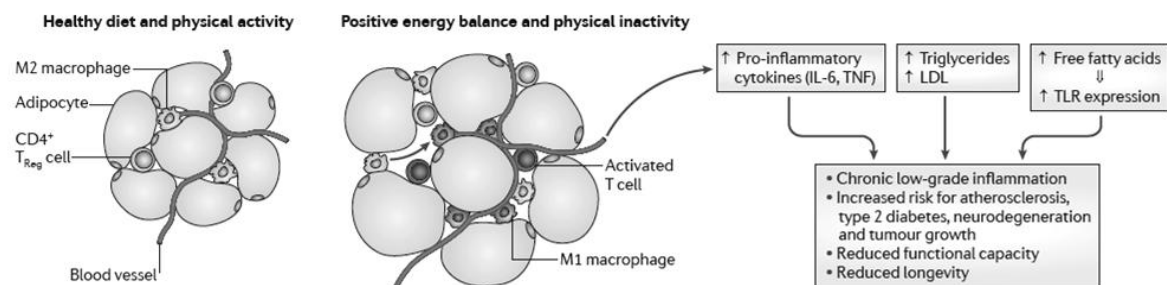


Abb. 23: Die Auswirkung der Ernährung und der körperlichen Inaktivität auf die Entzündung und Krankheit (nach Gleeson et al., 2011, S. 608).

Die chronisch niedriggradige systemische Entzündung (LGSi = low grade systemic inflammation) beschreibt einen Zustand, der durch eine 2- bis 3-fache Erhöhung der

Plasmaspiegel von TNF α , IL-1 β , IL-6 und CRP gekennzeichnet ist und oft mit Adipositas und dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht wird. TNF α steht als entzündlicher Mediator am Anfang der Entzündungsvorgänge und gegenwärtig wird das Fettgewebe, vor allem bei inaktiver Lebensweise, als hauptsächliche Quelle von TNF α betrachtet. Das durch TNF α induzierte IL-6 hemmt als klassischer Gegenspieler unter anderem dessen Expression (vgl. Petersen & Pedersen, 2005, S. 1154 ff.).

Das Akute-Phase-Protein der Leber CRP ist wie auch IL-6 als Folgeprodukt der TNF α -Produktion zu sehen. Folglich sind CRP und IL-6 zwar als Indikatoren für eine LGSI geeignet, stellen aber wahrscheinlich einen Versuch des Organismus dar, sich gegen einen zu hohen TNF α -Level zu wehren. TNF α hemmt die Schlüsselstellen des Insulinsignalweges und macht dadurch die Verknüpfung von Fettleibigkeit und Diabetes-Typ-2 erklärbar. Die Verbindung von Adipositas und der erhöhten Expression entzündungsfördernder Faktoren wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen. Die LGSI wird zwar auch mit dem Alterungsprozess assoziiert, die wichtigste Rolle spielt jedoch die körperliche Inaktivität. Heute wird sie für die Allgemeinsterblichkeit höher als Adipositas, Bluthochdruck, Hyperlipidämie oder Diabetes eingestuft. Selbst bei Jugendlichen hat sich gezeigt, dass eine fehlende Fitness mit signifikant erhöhten Entzündungsmarkern korreliert (vgl. Northoff, Löffler & Abbasi, 2010, S. 46).

Ulrich, Wiskemann und Steindorf (2012, S. 5) erwähnen, dass IL-6 die Produktion von CRP induziert und es dadurch auch nicht verwunderlich ist, dass eine enge Beziehung zwischen dem BMI und dem CRP-Spiegel berichtet wird. Außerdem sind erhöhte Werte der Entzündungsmarker mehrfach mit einem gesteigerten Risiko für Tumorerkrankungen in Verbindung gebracht worden. Gleichzeitig können CRP-Spiegel aber auch eine bedeutende Rolle in der Prognose von Krebs spielen.

Die schützende Wirkung von regelmäßiger Aktivität gegen eine frühzeitige Sterblichkeit ist heute unbestritten und scheint auch unabhängig vom Faktor Übergewicht weiter zu bestehen. Erklärt werden kann dies unter anderem durch die belastungsinduzierte Freisetzung von IL-6, das die Produktion und Wirkung von TNF α dämpft und damit die primäre Ursache hemmt (vgl. Petersen & Pedersen, 2005, S. 1154 ff; Flynn, Farlin & Markofski, 2007, S. 220 ff.).

Zahlreiche Studien konnten aufzeigen, dass eine regelmäßige körperliche Aktivität vor Atherosklerose und Insulinresistenz schützt, eine effektive Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit chronischen Herzerkrankungen und Typ-2-Diabetes bietet und mit einer höheren Lebenserwartung einhergeht. Aus diesen Beobachtungen ergab sich eine

entzündungshemmende Hypothese (vgl. Singler, Gianelli, Lang, Cankurtaran & Sieber, 2010, S. 58).

Regelmäßige Bewegung scheint dabei direkte entzündungshemmende Auswirkungen zu haben, was darauf hindeutet, dass alleine durch körperliche Aktivität eine LGSi unterdrückt werden kann (vgl. Petersen & Pedersen, 2005; Mathur & Pedersen, 2008; Scheele, Nielsen & Pedersen, 2009; Brandt & Pedersen, 2010; Gleeson et al., 2011).

Viele Studien konnten bereits belegen, dass Entzündungsmarker in Folge einer langfristigen Verhaltensänderung, durch eine verringerte Energieaufnahme und eine erhöhte körperliche Aktivität, reduziert sind (vgl. Pedersen, 2005, S. 1154; Pedersen, 2009, S. 5566).

Für diese Wirkungen kann eine Reihe von Mechanismen verantwortlich sein. Bewegung erhöht die Freisetzung von Adrenalin, Cortisol, Wachstumshormonen, Prolaktin und anderen Faktoren, die immunmodulatorische Effekte haben (vgl. Handschin & Spiegelman, 2008, S. 464; Pedersen, 2009, S. 5566).

Nach Nehls (2008) exprimieren die Skelettmuskelzellen Mustererkennungsrezeptoren vom Typ der TLRs und antworten auf bakterielle Lipopolysaccharide und andere PAMPs (pathogen associated molecular patterns) mit einer erhöhten Synthese und Freisetzung von Interleukin-6. Er berichtet, dass eine Gewichtsabnahme durch Sport bei älteren Patienten die Expression von TLR4 um 37 % und die Sekretion von TNF α um 50 % senken konnte, während der gleiche Gewichtsverlust durch Kalorienrestriktion und ohne erhöhte körperliche Aktivität zu keiner Senkung der entzündungsfördernden Parametern führte (Lambert et al., 2008).

Bereits vor zehn Jahren haben Starkie, Ostrowski, Jauffred, Febbraio & Pedersen (2003, S. 884 ff.) erste Beweise dafür geliefert, dass physische Aktivität eine akute entzündungshemmende Reaktion induziert und somit gegen eine „low-grade“ Entzündung wirkt. Bei dieser Studie wurde gesunden Probanden eine sehr niedrige Dosis von Escherichia. Coli-Endotoxin verabreicht, um so eine niedriggradige Entzündung auszulösen. Die Probanden wurden in drei Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe ruhte, die zweite Gruppe fuhr drei Stunden lang auf einem Ergometer, und die dritte Gruppe bekam drei Stunden lang eine Infusion mit rekombinantem humanem (rh) IL-6. Nach 2,5 Stunden wurde den Probanden das Endotoxin verabreicht. In der ruhenden Gruppe bewirkte das Endotoxin eine 2- bis 3-fache Erhöhung des zirkulierenden TNF α . In den beiden anderen Gruppen hingegen wurde die TNF α -Antwort völlig gedämpft, was darauf hindeutet, dass körperliche Aktivität die TNF α -Produktion hemmen kann.

Die Zytokin-Reaktion bei körperlicher Belastung unterscheidet sich deutlich von der durch schwere Infektionen ausgelösten Reaktion, da sich die klassischen entzündungsfördernden Zytokine $\text{TNF}\alpha$ und $\text{IL-1}\beta$ bei körperlicher Aktivität nicht erhöhen (vgl. Abb. 12). Bei Bewegung ist IL-6 das erste Zytokin, das ins Blut abgegeben wird. Dabei steigt der Spiegel von zirkulierendem IL-6 während der Belastung exponentiell auf das bis zu 100-fache an, und fällt danach wieder ab. Aber auch die Blutspiegel der bekannten entzündungshemmenden Zytokine, IL-1RA und IL-10 , sind nach der Belastung erhöht. Dementsprechend bewirkt körperliche Aktivität in erster Linie eine Erhöhung von IL-6 , gefolgt von einem Anstieg von IL-1RA und IL-10 (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1381).

Es zeigt sich eindeutig, dass sich sowohl die vorgeschalteten als auch die nachgeschalteten Signalwege für IL-6 deutlich zwischen Makrophagen und Myozyten unterscheiden (vgl. Abb. 21).

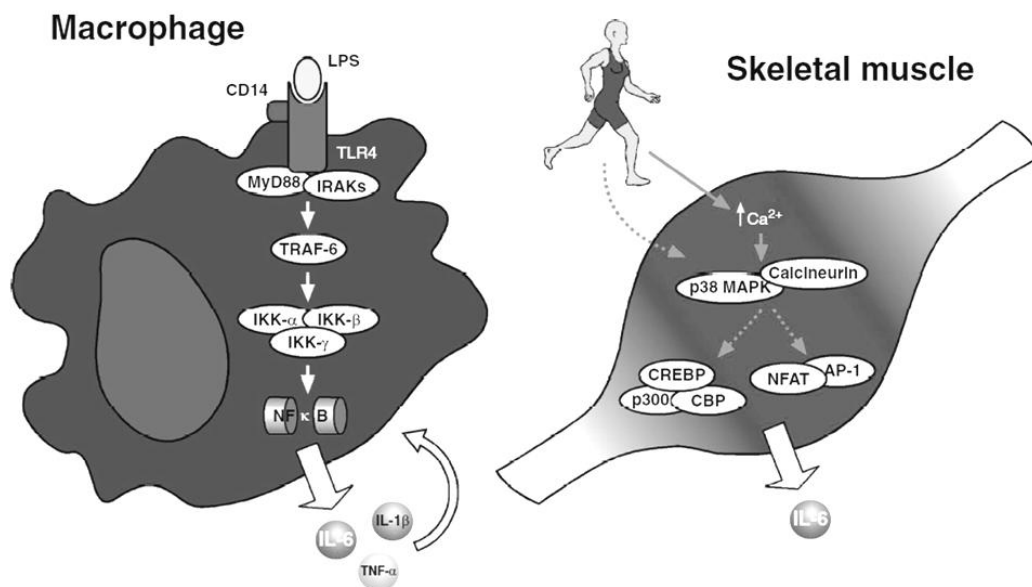


Abb. 24: Die Zytokin-Signalwege für Makrophagen und Skelettmuskulatur (nach Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1389).

Wie in Abbildung 24 dargestellt, wird in Makrophagen die Transkription von IL-6 und anderen proinflammatorischen Zytokinen, wie $\text{TNF}\alpha$ und $\text{IL-1}\beta$, hauptsächlich durch die Toll-like-Rezeptor (TLR) Signalkaskade reguliert, was zur nuklearen Translokation und Aktivierung von $\text{NF-}\kappa\text{B}$ führt. Im Skelettmuskel hingegen führen Kontraktionen zu einer erhöhten zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration und der Aktivierung von p38 MAPK und/oder Calcineurin, was zu der von diesen vorgelagerten Ereignissen abhängigen Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führt. Daher erzeugt IL-6 , wenn es in Monozyten oder Makrophagen signalisiert wird, eine entzündungsfördernde Reaktion, während eine Aktivierung und Signalisierung von IL-6 im Muskel völlig unabhängig von einer

vorhergehenden $\text{TNF}\alpha$ -Antwort oder $\text{NF}\kappa\text{B}$ -Aktivierung ist (vgl. Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1389; Pedersen, 2009, S. 5565 f.).

Ohne Zweifel wird durch körperliche Aktivität eine entzündungshemmende Antwort hervorgerufen und IL-6 dürfte einige der entzündungshemmenden Effekte herbeiführen. Daten legen nahe, dass IL-6 eine hemmende Wirkung auf die $\text{TNF}\alpha$ - und IL-1-Produktion hat, zum Beispiel hemmt IL-6 die LPS-induzierte $\text{TNF}\alpha$ -Produktion in kultivierten menschlichen Monozyten. Die entzündungshemmende Wirkung von IL-6 wird auch dadurch erklärt, dass IL-6 die Produktion von IL-1RA und IL-10 anregt. Darüber hinaus stimuliert IL-6 die Freisetzung von löslichen $\text{TNF}\alpha$ -Rezeptoren, aber nicht von $\text{TNF}\alpha$ und IL-1 β , und scheint der primäre Auslöser der hepatischen Akute-Phase-Proteine, von denen viele entzündungshemmende Eigenschaften haben, zu sein (vgl. Petersen & Pedersen, 2005, S. 1157).

Es besteht die Möglichkeit, dass bei regelmäßiger körperlicher Aktivität, die akuten entzündungshemmenden Effekte von Bewegung vor einer chronischen systemischen Entzündung schützen können. Jedoch muss noch die direkte Verbindung zwischen den akuten Wirkungen von körperlicher Belastung und dem langfristigen Nutzen geklärt werden. Eine andere Möglichkeit ist, dass regelmäßige Bewegung eine Ansammlung von viszeralem und ektopischem Fett als solches verhindern kann und auch dadurch gegen eine LGSi schützt. Das Myokin-Konzept bietet eine neue Sichtweise, die zum Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen beiträgt. Durch dieses Konzept kann erklärt werden, wie der Muskel mit dem Fettgewebe und mit anderen Organen bzw. Geweben kommuniziert, warum körperliche Aktivität entzündungshemmend wirkt und wie Bewegung dadurch beitragen kann, gegen ein ganzes Netzwerk von chronischen Erkrankungen mit sehr unterschiedlichen phänotypischen Darstellungen zu schützen (vgl. Pedersen, 2013, S. 1354).

In diesem Zusammenhang beschreibt König (2008, S. 18), dass je nach Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität direkt nach der Belastung lokal im Muskel und systemisch eine Entzündungsreaktion beobachtbar ist. Pathophysiologisch kommt es zu einer zellulären Aktivierung von Lymphozyten und Makrophagen, einer verstärkten Freisetzung von Zytokinen sowie einer hepatischen Akute-Phase-Reaktion. Andererseits wird durch regelmäßige Aktivität eine überschießende Akutreaktion herabgesetzt und der Spiegel entzündungsfördernder Marker reduziert, was sich positiv auf die Morbidität und Mortalität insbesondere bei chronisch-degenerativen Krankheiten auswirken kann.

König (2008, S. 19 ff.) führt weiter aus, dass es vor allem nach hochintensiven und langen Belastungen akut zu einer Entzündungsreaktion kommt. Die individuelle Ausprägung

differenziert dabei aber stark und scheint von Faktoren, wie dem Trainings- und Ernährungszustand und auch von der genetischen Präposition (z. B. Muskelfasertyp und Immunoreaktivität), abhängig zu sein. Aber auch wenn der Körper akut auf ein intensives Training mit einem Anstieg von CRP oder IL-6 antwortet, so zeigt sich langfristig ein ganz anderes Bild. Je öfters man nämlich körperlich aktiv ist, desto geringer sind die Spiegel an entzündungsfördernden Stoffen im Blut. König berichtet von einer Untersuchung, bei der nur 7 % der Probanden, welche 3-mal wöchentlich mit hoher Intensität trainierten, chronisch erhöhte CRP-Werte aufwiesen. Im Vergleich dazu hatten 20 % der Personen, welche keinen Sport betrieben, erhöhte CRP-Werte. Es hat sich außerdem gezeigt, dass die CRP-Werte bei hoher Intensität insgesamt niedriger waren als bei geringerer Intensität. Aus dieser Untersuchung lässt sich schließen, dass sich vor allem häufiges und intensives Training positiv auf die Entzündungskonstellation im Körper auswirkt. Für diese Wirkung ist aber aktuelles Training erforderlich, da es keinen Erhaltungseffekt gibt, was es umso wichtiger macht, dass man bis ins hohe Alter aktiv bleibt. Bei einer Reduzierung der Fettmasse infolge körperlicher Aktivitäten kommt es besonders im abdominalen Bereich zu einer Verbesserung der metabolischen Adipozytenkompetenz, wodurch sich die Entzündungslage im Körper durch die geringere Freisetzung entzündungshemmender Zytokine aus den Adipozyten zum Positiven verändert (vgl. König, 2008, S. 21).

Auch Krüger und Mooren (2012, S. 193 f.) erwähnen, dass die entzündungshemmende Wirkung körperlicher Aktivität zum einen durch die Reduktion des viszeralen Fettes und zum anderen durch das entzündungshemmende Milieu begründet ist. Der Ansammlung des viszeralen Fettgewebes wird eine direkte Auswirkung auf das systemische Entzündungsniveau angelastet, was sich in einer subklinischen Erhöhung von CRP, TNF α , Leptin, IL-6, IL-18 und unterschiedlichen Chemokinen zeigt. Den Ursprung scheinen dabei die entzündungsfördernden Zytokine vorwiegend in den Makrophagen und T-Lymphozyten, die das Fettgewebe infiltrieren, zu haben. Demnach dürfte der protektive Effekt körperlicher Aktivität zunächst auf den erhöhten Energieumsatz und der damit verbundenen reduzierten Gefahr einer abdominalen Adipositas zurückzuführen sein. Die Reduzierung der zirkulierenden entzündungsfördernden Adipokine durch Bewegung und Sport kann auch ohne eine Abnahme der Körpermasse passieren, da sich dadurch das Verhältnis von Körperfett und Muskelmasse ändert. Längsschnittstudien, die sich mit der Beziehung zwischen Entzündung und körperlicher Aktivität beschäftigen haben, zeigen auf, dass sich das systemische CRP nach Trainingsinterventionen signifikant reduziert. Neuere Studien konnten darlegen, dass nicht nur Ausdauertraining, sondern auch Krafttraining entzündungshemmende Effekte hat und zu einer Reduktion des hsCRP führen kann.

In einem aktuellen Review von Gleeson et al. (2011, S. 608) werden die möglichen Mechanismen, die für die entzündungshemmende Wirkung von körperlicher Aktivität verantwortlich sein können, zusammengefasst (vgl. Abb. 25). Neben der erwähnten Reduzierung der viszeralen Fettmasse und der erhöhten Ausschüttung von entzündungshemmenden Myokinen kann auch die verminderte TLR-Freisetzung von Monozyten und Makrophagen für den entzündungshemmenden Effekt verantwortlich sein. Dadurch werden nämlich anschließend die nachgeschalteten Reaktionen gedämpft, wie die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen und die Expression von MHC und kostimulatorischen Molekülen. Außerdem wurden bei der Analyse von peripherem Blut nach körperlicher Aktivität eine Verringerung der zirkulierenden entzündungsfördernden Monozyten und eine Erhöhung der zirkulierenden regulatorischen T-Zellen beobachtet. Zusätzlich haben Mausstudien auch noch andere Mechanismen aufgezeigt, die bei der entzündungshemmenden Wirkung von Bewegung mitwirken könnten. Dabei handelt es sich um die Hemmung der Monozyten- und Makrophageninfiltration und den Phänotypwechsel der Makrophagen im Fettgewebe (vgl. Abb 26).

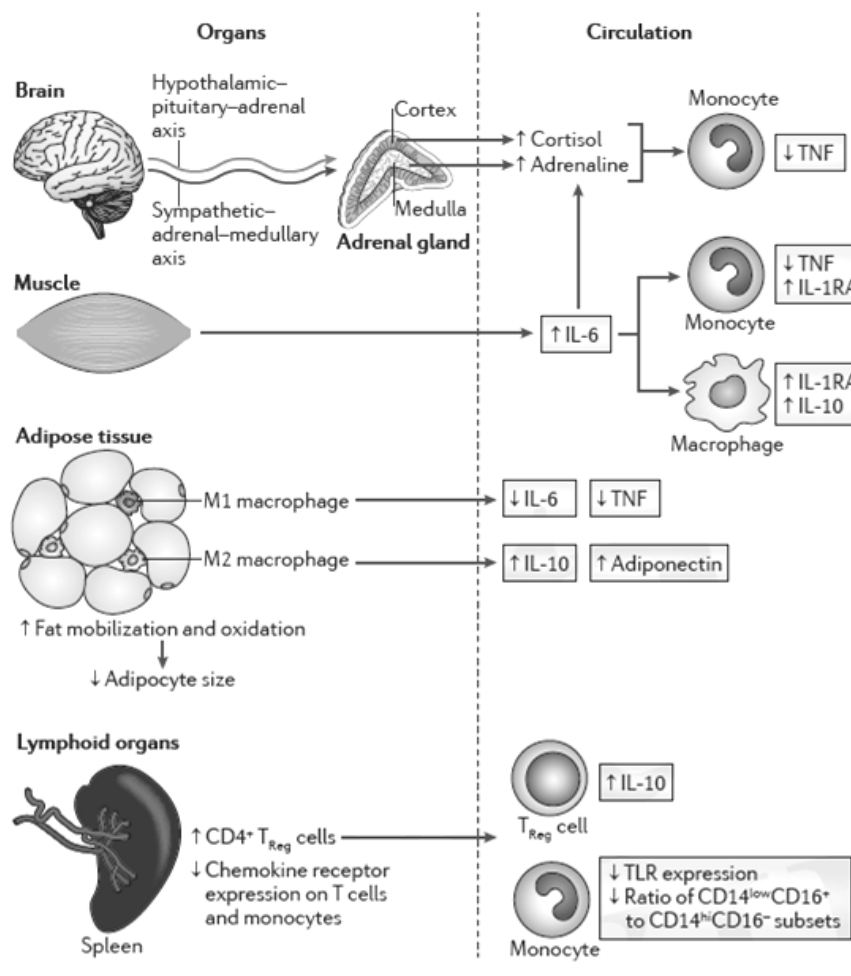


Abb. 25: Mögliche Mechanismen der entzündungshemmenden Wirkung von körperlicher Aktivität (nach Gleeson et al., 2011, S. 612).

Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und des Sympathikus führt zur Freisetzung von Cortisol und Adrenalin aus der Nebenniere. Diese Hormone hemmen die Freisetzung von TNF α in Monozyten. Das durch Kontraktion der Skelettmuskulatur produzierte IL-6 regelt ebenfalls die Produktion von TNF α in Monozyten herunter und kann zudem die Ausschüttung von Cortisol stimulieren. Außerdem regt IL-6 die Freisetzung des entzündungshemmenden Zytokins IL-1RA in Monozyten und Makrophagen an. Körperliches Training mobilisiert die regulatorischen T-Zellen, welche die Hauptquelle des entzündungshemmenden IL-10 sind, und vermindert das Verhältnis von entzündungshemmenden Monozyten (CD14^{low}CD16⁺) zu klassischen Monozyten (CD14^{hi}CD16⁻). Nach körperlicher Aktivität exprimieren CD14^{low}CD16⁺ Monozyten weniger TLR4 und dadurch wird die Entzündungsreaktion, aufgrund eines niedrigeren Niveaus an entzündungsfördernden Zytokinen und einer reduzierten Infiltration des Fettgewebes gedämpft. Regelmäßige Bewegung kann außerdem zu einer verminderten Expression von zellulären Chemokinrezeptoren führen, was eine verminderte Gewebeinfiltrierung zur Folge hat. Zudem kann eine Reduktion der Fettgewebssmasse bzw. Fettzellengröße, eine reduzierte Makrophageninfiltration und ein Wandel von M1 zu M2 Makrophagen zu einer herabgesetzten Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen (z. B. IL-6 und TNF α) und einer vermehrten Produktion von entzündungshemmenden Zytokinen (z. B. Adiponektin und IL-10) im Fettgewebe führen (vgl. Gleeson et al., 2011, S. 612).

11 Der Einfluss körperlicher Aktivität auf das Immunsystem

Die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf Marker und Funktionalität des Immunsystems sind von Art, Dauer und Intensität abhängig. Dabei sind die Einflussfaktoren und -mechanismen vielfältig. Während intensive Ausdauerbelastungen eine transiente Immundefizienz und erhöhte Infektanfälligkeit mit sich bringt, hat regelmäßige moderate körperliche Aktivität positive Effekte auf das Immunsystem. Als Ursache wird heute hauptsächlich die Ausschüttung von IL-6 gesehen, dessen entzündungsförderndes Wirkungsspektrum auf unterschiedliche Arten die LGSI (low grade systemic inflammation) abschwächt. Zudem kann sich regelmäßige moderate Aktivität auch günstig auf die Entstehung von Tumoren auswirken oder aber Rezidive verhindern bzw. verzögern, vor allem von hormonsensitiven Tumoren (vgl. Northoff, Löffler & Abbasi, 2010, S. 48).

Die Veränderungen einer Reihe von immunologischen Parametern nach erschöpfenden Ausdauerbelastungen sind zum Teil dramatisch und lassen sich gewiss mit der

Hypothese einer belastungsinduzierten Immunsuppression vereinbaren. Im Mittelpunkt dürfte dabei vor allem die verstärkte Produktion von IL-6, eine herabgesetzte Expression von TLR-Rezeptoren und eine verminderte Produktion von IFN- γ , TNF α und IL-1 stehen. IL-6 zeigt die größte Reaktion auf körperliche Belastung und hat neben seiner immunologischen Bedeutung eine Vielzahl von metabolischen Wirkungen. Durch körperliche Aktivität wird eine ähnliche hormonelle und immunologische Reaktion erzeugt wie durch Infektion, Trauma oder chirurgische Stressoren, jedoch mit besonderer Betonung der entzündungshemmenden Komponente, was sich schließlich auch in einer antiatherosklerotischen und antidiabetogenen Wirkung zeigt (vgl. Northoff, Löffler & Abbasi, 2010, S. 40 f.).

Aber auch andere Moleküle können immunmodulatorische Effekte durch Beeinflussung der Leukozyten haben. Während körperlicher Belastung gibt es einen deutlichen Anstieg der Blutspiegel von Prolaktin, Hitzeschock-Proteinen und anderen Faktoren, welche somit auch eine Rolle bei der Vermittlung der entzündungshemmenden Wirkung von Bewegung spielen (vgl. Gleeson et al., 2011, S. 612).

Obwohl regelmäßiges moderates Training im Vergleich zu einer inaktiven Lebensweise mit einer verringerten Inzidenz von Infektionen der oberen Atemwege einhergeht, scheinen Spitzensportler durch die vielen harten Trainingsstunden anfälliger für solche zu sein (vgl. Walsh et al., 2011; Gleeson, 2007).

Dies ist wahrscheinlich auf die entzündungshemmende Wirkung von körperlicher Aktivität zurückzuführen, da dadurch eine gewisse Immunsuppression induziert wird, obwohl auch andere Faktoren, wie psychischer Stress, gestörter Schlaf und negative Energiebilanz, zu dieser Immunsuppression bei Spitzensportlern beitragen kann. Das erhöhte Risiko von kleinen Infektionen kann ein kleiner zu zahlender Preis für die langfristigen gesundheitlichen Vorteile von regelmäßiger hochdosierter Aktivität sein (vgl. Gleeson, 2007).

Eine Studie mit Ausdauersportlern hat gezeigt, dass Vollblutkulturen von Athleten, die während der Wintermonate anfällig für Krankheiten waren, viermal mehr IL-10 infolge einer Antigen-Stimulation produzierten als die Blutkulturen von Athleten, die in der gleichen Periode krankheitsfrei blieben. Es gibt umfangreiche Beweise, dass die IL-10-Produktion für gewöhnlich die Effektivität der pathogen-spezifischen Immunantwort einschränkt, insbesondere der angeborenen Immunität und adaptiven T_H1-Zell-Antwort. Die aktuelle Datenlage legt nahe, dass sehr hohe Trainingsbelastungen einen entzündungshemmenden Zustand induzieren, welcher ausreichend ist, um die Gefahr von kleineren Infektionen zu erhöhen (vgl. Gleeson et al., 2011).

12 Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Zivilisationskrankheiten

12.1 Diabetes Mellitus Typ II

Heute leiden bereits etwa 300 Millionen Menschen weltweit an der Stoffwechselkrankheit Diabetes Mellitus Typ II (DMT2) und für die kommenden Jahrzehnte wird ein weiterer deutlicher Anstieg vorausgesagt. DMT2 ist mit Atherosklerose assoziiert und geht mit einem 2-5-fach erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher (vgl. Tripolt & Sourij, 2010, S. 20).

In den vergangenen Jahren sind die positiven Effekte der Intervention über Ernährung und körperlicher Aktivität in der Prävention von DMT2 eindrucksvoll aufgezeigt worden. Eine Reihe von Metaanalysen belegt auch die Bedeutung der körperlichen Aktivität als alleinige Interventionsgröße in der Therapie von DMT2. DMT2 führt zu einer Abschwächung der insulinvermittelten Signalübertragung und zu einer verminderten GLUT4-Translokation in das Sarkolemm. Dadurch ist die muskuläre Glukoseaufnahme herabgesetzt, und da die Skelettmuskulatur etwa 80 % der Glukose vom Skelettmuskel aufnimmt, wirkt sich eine Störung in besonderem Maße auf die Insulinresistenz aus. Dabei spielen neben der extraadipozytären Fettakkumulation auch zirkulierende Adipokine, wie TNF α , eine einflussreiche Rolle in der Pathogenese der Insulinresistenz (vgl. König & Berg, 2012, S. 678 ff.).

TNF α aus dem Fettgewebe wird als Hauptursache für die LGSI und die Entstehung von Arteriosklerose verantwortlich gemacht. TNF α wirkt aber auch bei der Entstehung der Insulinresistenz mit, indem die Signalwege des Insulins gehemmt und somit die Glukoseaufnahme und –verwertung beeinträchtigt wird. IL-6 aus der Muskulatur hemmt die Freisetzung von TNF α und wirkt praktisch auf allen Ebenen TNF α entgegen. IL-6 induziert zudem die Expression von IL-1RA und IL-10, regt die Lipolyse und Fettoxidation an und verbessert die Insulinresistenz, indem die Glukoseaufnahme und Oxidation im Muskel gefördert wird (vgl. Northoff, Löffler & Abbasi, 2010, S. 46 f.).

Im Hinblick auf DMT2 konnte eindeutig ein Zusammenhang zwischen einer hohen körperlichen Aktivität und/oder Fitness und einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Diabetes-Typ-2 belegt werden. Randomisiert kontrollierte Studien zeigen, dass durch Lifestyle-Interventionen (Ernährung und Bewegung) die Körpermasse gesenkt, die Glukosetoleranz verbessert und das Risiko für Diabetes-Typ-2 bei Hochrisiko-Patienten gesenkt wird. Außerdem ist ein hohes Maß an körperlicher Aktivität und Fitness bei

Diabetes-Typ-2-Patienten mit einem reduzierten Risiko für KHK und Gesamtmortalität verbunden (vgl. Pedersen & Saltin, 2006, S. 5 ff.; Hardman & Stensel, 2009, S. 120 f.).

12.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich der Bewegungsmangel als einer der bedeutsamsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen erwiesen. Die zahlreichen Untersuchungen der körperlichen Aktivität zur Senkung des kardiovaskulären Risikos lassen heute eindeutige Aussagen zu. Das Risiko der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität lässt sich durch körperliche Aktivität signifikant vermindern (vgl. Löllgen & Löllgen, 2012, S. 20).

Ursprünglich wurde das Endothel als eine funktionslose Zellreihe angesehen, welche nur die Grenze zwischen dem Gefäßlumen und der vaskulären Media darstellt. Seither hat man allerdings gemerkt, dass das Endothel nicht nur als semipermeable Barriere funktioniert, sondern auch als Signalgeber, Sensor und Integrator aktiv auf die Aufrechterhaltung des Blutflusses, die Regulierung der Fibrinolyse, die koagulativen und adhäsiven Eigenschaften der Gefäßwand und den Gefäßtonus einen Einfluss hat. Folglich ist die endotheliale Dysfunktion ein teilweiser oder kompletter Verlust einer oder mehrerer dieser Funktionen. 1980 wurde auch erstmals erwähnt, dass das Endothel durch eine sekretorische Funktion aktiv am Erhalt der funktionellen und strukturellen Integrität der Arterienwand mitwirkt. Das Stickstoffmonoxid (NO), das aus der Vorstufe L-Arginin durch NO-Synthase gebildet wird, ist der wichtigste endotheliale Faktor (vgl. Tripolt & Souij, 2010, S. 20).

Atherosklerose ist ein entzündlicher Vorgang, der durch endotheliale Dysfunktion entsteht. Charakterisiert ist endotheliale Dysfunktion durch eine Dysbalance zwischen endothelabhängiger Vasokonstriktion und Vasodilatation, sowie zwischen atherogenen und antiatherogenen Faktoren. Das Adipokin MCP-1 ist ein entzündungsförderndes Adipokin, das die Migration von Leukozyten in das Endothel fördert und dessen Level im Blut und im Fettgewebe bei Adipositas erhöht ist (vgl. Libby, Ridker & Maseri, 2002, S. 1135 ff.).

Das Protein PAI-1, das sowohl von Thrombozyten als auch vom Fettgewebe produziert wird, ist bei Adipositas im Blut erhöht und korreliert positiv mit kardiovaskulärem Risiko und der Entstehung von Diabetes-Typ-2. Durch Unterdrückung der Aktivierung von Plasminogen hemmt PAI-1 die Fibrinolyse (vgl. Kohler & Grant, 2000, S. 1792 ff.).

Andere Adipokine, die schon länger für die Beteiligung an der endothelialen Dysfunktion und Atherogenese bekannt sind, sind TNF α , IL-6, Leptin und auch CRP. CRP dient nicht nur als Marker für kardiovaskuläres Ereignis, sondern hat direkten Einfluss auf die Funktion der Endothelzellen, indem es die Expression der Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und ICAM-1 fördert, die Aktivität anderer entzündungsfördernder Adipokine verstärkt und die Produktion von Stickstoffmonoxid hemmt (vgl. Lau, Dhillon, Yan, Szmitko & Verma, 2005, S. 2031).

Dagegen scheint das entzündungshemmende Adiponektin antiatherogen zu wirken und ein niedriger Adiponektinspiegel ist ein unabhängiger Prädiktor für eine Dysfunktion der Endothelzellen (vgl. Okui et al., 2008, S. 53).

Auch Stulnig (2012, S. 19 f.) betont die Bedeutung chronischer Entzündungsprozesse für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Alleine die Entzündungsvorgänge im viszeralen Fettgewebe können unabhängig von anderen Faktoren die Atherosklerose fördern. Darüber hinaus wird durch aktuelle Studien auch die Wichtigkeit des perivaskulären Fettgewebes für die Atherogenese aufgezeigt. Ein erhöhtes Volumen des perivaskulären Fettgewebes ist mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden, und auch wenn die genauen pathophysiologischen Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind, so sind doch von einigen Adipokinen bereits die atherogenen bzw. antiatherogenen Wirkungen bekannt. Während der entzündungshemmende Faktor Adiponektin die Progression der Atherosklerose hemmen kann und ein Adiponektin-Mangel die Thrombusformation und Intimahyperplasie erhöht, bewirkt Leptin eine Intimaproliferation und fördert die Entstehung atherosklerotischer Läsionen und die Thrombozytenaggregation. Leptin-Rezeptoren sind an den Endothelzellen und glatten Muskelzellen der Gefäßwand lokalisiert, aber auch an Monozyten und T-Lymphozyten, die nicht nur zur Fettgewebsentzündung, sondern auch zur Atherogenese beitragen.

Eine große Anzahl von epidemiologischen Studien zeigen, dass ein hohes Maß an körperlicher Aktivität und Fitness mit einem geringeren Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) assoziiert ist. Randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) zeigen, dass sich regelmäßige Aktivität sowohl auf die Risikofaktoren für eine KHK, wie Dyslipidämie, Bluthochdruck und Adipositas, als auch auf die Sterblichkeit bei KHK-Patienten positiv auswirkt. Es gibt auch Hinweise, dass körperliche Aktivität und Fitness auch das Risiko für einen Schlaganfall reduzieren können, jedoch sind die Daten nicht so überzeugend wie für die KHK. RCTs zeigen, dass körperliche Aktivität den Blutdruck bei Hypertonie-Patienten senken kann (vgl. Pedersen & Saltin, 2006, S. 5 ff.; Hardman & Stensel, 2009, S. 120 f.).

12.3 Krebserkrankungen

Hohe körperliche Aktivität ist mit einem verminderten Risiko für Dickdarm- und Brustkrebs verbunden. Das reduzierte Krebsrisiko durch Bewegung könnte durch systemische Mechanismen, wie der Reduzierung des Körperfetts und Insulinspiegels und der Erhöhung der Immunfunktion, und durch ortsbezogene Mechanismen, wie der Reduzierung von Sexualsteroidhormonen bei Brustkrebs und der verminderten Darmpassage bei Darmkrebs, vermittelt werden (vgl. Pedersen & Saltin, 2006, S. 5 ff.; Hardman & Stensel, 2009, S. 120 f.).

Zuletzt wurden Adipokine zunehmend für das erhöhte Risiko für Krebserkrankungen bei Adipositas verantwortlich gemacht. Adipozyten im Tumorstroma wirken auf die Tumorprogression, indem die Wachstums- und Überlebensrate und das metastatische Potential der Tumorzellen erhöht werden. Aber nicht nur diese parakrinen Signale sind bedeutend, sondern auch die endokrinen Signale aus dem Fettgewebe, die entzündungsfördernde und metabolisch ungünstige Effekte auf den Tumor ausüben. Während Leptin, IL-6 und TNF α die Entwicklung vieler Krebserkrankungen fördert, wirkt Adiponektin hemmend dagegen. Das Tumorstromawachstum wird dabei durch eine Dysfunktionalität aufgrund hypoxischer Veränderungen der Adipozyten im Tumorstroma begünstigt. Eine veränderte extrazelluläre Matrix und eine verstärkte Fibrose führen zu einer Transition von epithelialen und mesenchymalen Eigenschaften und dadurch zu einem erhöhten Überleben und einer gesteigerten Migration der Tumorzellen. Zudem locken nekrotisch Adipozyten mittels Chemokine Makrophagen und andere Immunzellen an und verändern so das Gewebe nachteilig. Darüber hinaus kommt es auch zu einer hormonellen Veränderung der Insulin-IGF-1-Achse und der Sexualhormone (vgl. Stulnig, 2012, S. 20).

Bei Adipositas werden vermehrt freie Fettsäuren (FFA), TNF α und Resistin freigesetzt, während die Expression von Adiponektin vermindert ist (vgl. Abb. 26). Durch die daraus entstehende Insulinresistenz kommt es zu einer kompensatorischen (chronischen) Hyperinsulinämie, die durch Downregulierung der hepatischen Synthese von IGF-1-BP (insulin like growth factor-1 binding protein) zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von ungebundenem IGF-1 führt. Zahlreiche in vivo und in vitro Studien belegen, dass sowohl Insulin als auch IGF-1 die Proliferation von Tumorzellen fördern und die Apoptose hemmen kann, und infolgedessen zu einer vermehrten Tumorgenese beisteuern (vgl. Pleyer, Kappacher, Rosenlechner & Greil, 2010, S. 233 f.).

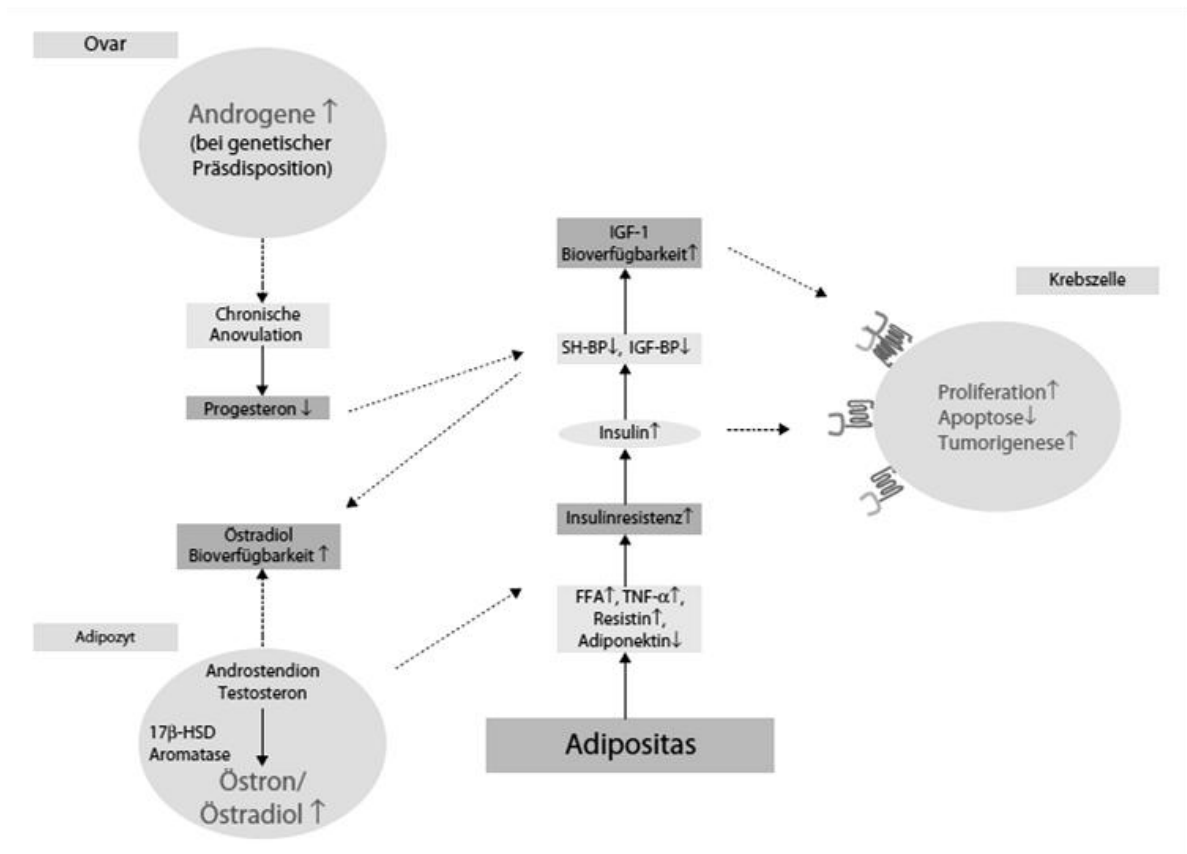


Abb. 26: Metabolische und endokrinologische Folgen der Adipositas und deren Auswirkungen auf Krebsentstehung bzw. -förderung (nach Pleyer, Kappacher, Rosenlechner & Greil, 2010, S. 234).

Nach Ulrich, Wiskemann und Steindorf (2012, S. 5) verringert körperliche Aktivität das Risiko für Kolon-, Brust-, Endometrium-, Lungen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Der Nachweis der zugrunde liegenden Mechanismen durch experimentelle Studien stärkt die Evidenz für den Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Krebserkrankungen beträchtlich. Inzwischen sind die Effekte auf Hormone (z. B. Östrogene und Insulin), entzündliche Marker (z. B. CRP), und Adipokine (z. B. Leptin) belegt. Körperliche Aktivität kann sich außerdem über die Wirkung auf Immunsystem, oxidativen Stress, DNA-Reparaturmechanismen und vermutlich auch über den Vitamin-D-Stoffwechsel (bei Aktivität im Freien) positiv auswirken.

Nach Northoff, Löffler und Abbasi (2010, S. 47) werden vor allem hormonsensitive Krebserkrankungen, wie zum Beispiel Brust-, Dickdarm-, Prostata- und Endometriumkrebs, durch körperliche Aktivität positiv beeinflusst. Bei Brustkrebspatienten konnte eine signifikant verringerte Rezidivrate und eine geringere Sterblichkeitsrate bereits durch körperliche Aktivität von wenigen Stunden pro Woche beobachtet werden. Eine Erklärungsmöglichkeit für die protektive Wirkung von Bewegung könnte die Verminderung der LGSi sein, denn die Verknüpfung von LGSi und der Entstehung von Krebserkrankungen wird von vielen Studien belegt. Ein anderer Mechanismus könnte die

NK-Zellen betreffen, denn die Aktivität der NK-Zellen ist für die Krebsabwehr wesentlich und diese wird durch moderate Aktivitäten möglicherweise verbessert (vgl. Northoff, Löffler & Abbasi, 2010, S. 47).

12.4 Kognitive Erkrankungen

Epidemiologische Beobachtungsstudien zeigen, dass eine höhere körperliche Aktivität mit einem geringeren Risiko für kognitive Beeinträchtigung und Demenz bei älteren Erwachsenen assoziiert ist. Randomisiert kontrollierte Studien deuten darauf hin, dass körperliche Aktivität die kognitiven Fähigkeiten bei Personen, die ein erhöhtes Risiko für Alzheimer oder andere Demenzformen aufweisen, verbessern kann (vgl. Pedersen & Saltin, 2006, S. 5 ff.; Hardman & Stensel, 2009, S. 120 f.).

Auch aufgrund der zunehmenden Häufigkeit an Demenzerkrankungen gewinnt der Einfluss von körperlicher Aktivität immer mehr an Interesse. In einer Literaturübersicht wurde untersucht, ob und welchen Einfluss Bewegung und Sport kurz- und langfristig auf kognitive Fähigkeiten hat. Außerdem wurde eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien zur Entwicklung kognitiver Defizite mit und ohne regelmäßiger körperliche Aktivität bei älteren Personen gemacht. Es hat sich gezeigt, dass sich körperliche Aktivität sowohl kurz- als auch langfristig positiv auf kognitive Funktionen auswirkt. Jedoch ist der Einfluss bei bereits bestehenden Einschränkungen eher gering bis sogar fraglich. Die Metaanalyse zeigt hingegen, dass regelmäßige (v. a. aerobe) Aktivität das Risiko für kognitive Defizite bei älteren Personen herabsetzen kann: um etwa 25 % für undifferenzierte Demenz, 37 % für Demenz und Alzheimer und 46 % für ein leichtes kognitives Defizit. Lediglich das Risiko für vaskuläre Demenzen konnte nicht signifikant reduziert werden (vgl. Reimers, Knapp & Tettenborn, 2012, S. 276).

12.5 Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemisch entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer fortschreitenden Gelenkszerstörung kommt. Im Rahmen einer Überaktivierung des Immunsystems werden eine Reihe immunologischer Reaktionen ins Rollen gebracht, wobei auch hier die hochaktiven Entzündungsfaktoren des Fettgewebes, die in alle Immunprozesse einwirken, von besonderer Bedeutung sind (vgl. Abb. 27). So kann ein Anstieg von Leptin über eine Aktivierung der T-Zellen und vermehrte Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen eine entzündliche Aktivität begünstigen. Visfatin induziert die Expression von TNF α , IL-1b und IL-6, fördert das Wachstum der B-

Vorläuferzellen und weist gerade bei der RA mit einer Überaktivierung der B-Zellen ein großes entzündungsförderndes Potential auf. Adiponektin hingegen wirkt als antiatherogener, entzündungshemmender und immunmodulatorischer Faktor. Adiponektin reduziert die endotheliale Entzündung und die Expression von Adhäsionsmolekülen, und hemmt das Wachstum von monozytären Precursorzellen und die Makrophagenfunktion (vgl. Fagerer & Kullich, 2010, S. 391 f.).

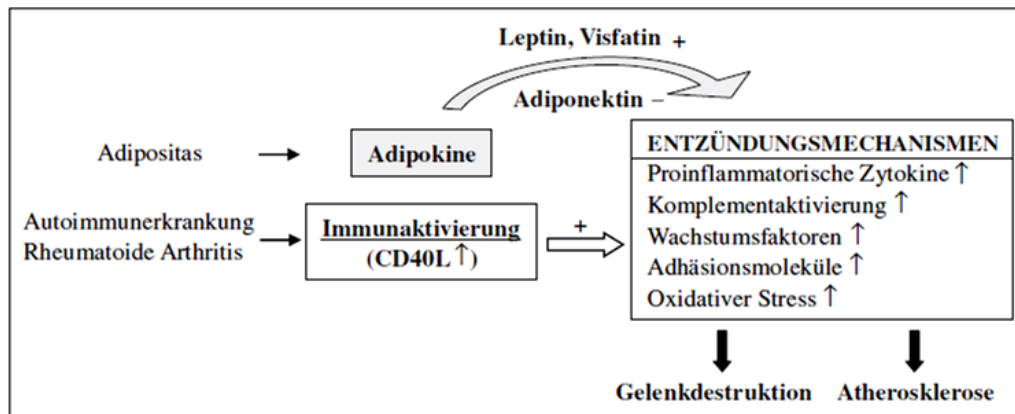


Abb. 27: Beeinflussung der Adipokine bei der immunologisch gesteuerten Gelenkszerstörung der RA und der Atheroskleroseentstehung (nach Fagerer & Kullich, 2010, S. 392).

Zu den bekannten Faktoren in der Pathophysiologie der RA gehören die immunologisch aktiven Zellen (z. B. Lymphozyten und Makrophagen), ortsständige Zellen (z. B. synoviale Fibroblasten) und deren Signalmoleküle. Bei RA-Patienten sind vermehrt Adipokine, die auch von ortsständigen Zellen des arthritischen Gelenks und des periartikulären Fettgewebes gebildet werden, in der Synovialflüssigkeit zu finden. Daher gehört die Wirkung der Adipokine auf diese chronisch entzündliche Erkrankung zurzeit zu den spannendsten Themen in der Rheumatologie und ist von vielen Forschergruppen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt (vgl. Neumann, Knedla, Meier, Tarner, Büchler, Schäffler & Müller-Ladner, 2007, S. 139).

Nach Feuchtenberger, Kneitz und Tony (2007, S. 300) kommt es nach der Initialisierung der Entzündungsreaktion durch Aktivierung spezifischer CD4⁺ T-Zellen zur Expression verschiedener Zytokine (z. B. TNFα und IL-1) aus T-Lymphozyten, rekrutierten Monozyten, Makrophagen und Fibroblasten in die Gelenkshöhle. Die beiden Schlüsselfaktoren TNFα und IL-1 sind dabei maßgeblich an der Gelenkszerstörung beteiligt, darum ist die Hemmung dieser beiden Zytokine ein primäres Ziel in der Behandlung der RA. Während TNFα unter anderem die Apoptose induziert und Makrophagen und neutrophile Granulozyten aktiviert, wirken IL-10, IL-13 und TGFβ im Gegensatz dazu entzündungshemmend (vgl. Feuchtenberger, Kneitz & Tony, 2007, S. 297 f.).

Nach Graf und Schumm-Draeger (2011, S. 747 f.) haben Patienten mit RA auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Der Grund für die enge Beziehung zwischen dem metabolischen Syndrom und der RA wird zwar noch nicht vollständig verstanden, man vermutet aber einen Zusammenhang mit den entzündungsfördernden Adipokinen. Der erhöhte Level entzündungsfördernder Faktoren, wie TNF α , IL-6 und IL-1, die im Fettgewebe von Makrophagen und Adipozyten freigegeben werden, begünstigen zudem durch eine vaskuläre Entzündungsreaktion auch atherogene Prozesse in den Blutgefäßen. Auch sie erwähnen, dass bei der RA dieselben entzündungsfördernden Faktoren freigegeben werden wie bei Adipositas im Fettgewebe. Dabei werden im Synovialgewebe diese Entzündungsmediatoren vor allem von eingewanderten Makrophagen produziert.

Aufgrund dieser molekularen Mechanismen, ist es auch nicht verwunderlich, dass es heute starke Hinweise darauf gibt, dass körperliche Aktivität sowohl mit niedriger als auch mit hoher Intensität effektiv zu einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Merkmale und der Funktionsfähigkeit bei RA-Patienten führt. Diesbezüglich wird neben der multidisziplinären Behandlung eine Kombination aus Beweglichkeits-, Kraft- und Ausdauertraining für RA-Patienten empfohlen (vgl. Metsios et al., 2008, S. 239).

13 Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Muskulatur

Obwohl einige hormonähnliche Botenstoffe der Muskulatur auf andere Organe bzw. Gewebe wirken, haben viele Myokine lokale Effekte auf die Skelettmuskulatur selbst. Skelettmuskeln können sich auf steigende Anforderungen mit einer Vergrößerung der Muskelfasern anpassen. Es ist daher auch nicht verwunderlich, dass viele dieser sekretorischen Faktoren die Muskelhypertrophie und die Muskelregeneration regulieren. Die Myokine liefern in diesem Sinne Feedback-Mechanismen, die dem Muskel ermöglichen das eigene Wachstum und die Regeneration zu regeln, wie zum Beispiel bei der Trainingsanpassung. Die Myokine können auf zahlreiche Arten die Myogenese regulieren, einschließlich eines Prozesses, der die sequentielle Aktivierung und Migration von Satellitenzellen mit anschließender Proliferation und Differenzierung von Myoblasten zu reifen Myotuben beinhaltet. Es hat sich gezeigt, dass sämtliche Schritte durch ein oder mehrere Myokine beeinflusst werden (vgl. Pedersen, 2013, S. 1353 f.).

LIF erhöht die Proliferation von Myoblasten und regelt die Expression von c-Myc und Jun-b hoch. Ein Knockout des LIF-Rezeptors führt zu einer verminderten Myoblasten-

Proliferation, was darauf hindeutet, dass LIF eine Rolle als positiver Regulator in der Satellitenzell-Proliferation spielt (vgl. Broholm, Laye, Brandt, Vadalasetty, Pilegaard, Pedersen & Scheele, 2011, S. 257).

Auch IL-6 hat eine Rolle in der Myogenese und wird beim Menschen von Myoblasten und kultivierten Myotuben exprimiert. Darüber hinaus wird IL-6 lokal und vorübergehend von wachsenden murinen Myofibrillen und damit assoziierten Satellitenzellen produziert. Außerdem wird IL-6 von primären Muskelzellkulturen sowohl von gesunden Personen wie auch von Diabetes-Typ-2-Patienten freigesetzt (vgl. Pedersen, 2013, S. 1355).

IL-7 wurde als Myokin identifiziert, das beim Menschen von differenzierenden Myotuben abgesondert wird. Obwohl die Expression von IL-7 die Differenzierung von kultivierten Muskelzellen erhöht, hat sich gezeigt, dass die Expression des IL-7 Rezeptors am höchsten in undifferenzierten Zellen ist. Die Zugabe von rekombinantem IL-7 bewirkt eine Abnahme in der mRNA Expression von MYOG (Myogenin) und MHC-2 (myosin heavy chain-2), eine Hochregulation des Satellitenzellen-Markers Pax7 und darüber hinaus eine verstärkte Migration von Satellitenzellen (vgl. Haugen, Norheim, Lian, Wensaas, Dueland, Berg, Funderud, Skallehegg, Raastad & Drevon, 2010, S. 807 ff.).

IL-4 wird von differenzierenden menschlichen Muskelzellkulturen sezerniert und bewirkt eine verstärkte Migration, aber keine verstärkte Proliferation von Myoblasten (vgl. Lafreniere, Mills, Bouchentouf & Tremblay, 2006, S. 1127).

Hosley & Pavlath (2004, S. 67) haben in einem Mausmodell demonstriert, dass auch IL-4 ein entscheidender Faktor im Muskelwachstum sein könnte. Ein zentraler Schritt der Myozyten-Differenzierung ist die Fusion von Myoblasten mit bestehenden Muskelfasern, um reife mehrkernige Myozyten zu bilden. Sie haben gezeigt, dass dieser Prozess bei Mäusen vom IL-4 reguliert wird und dass die Muskelzellen beim Fehlen von IL-4 kleiner sind und weniger Zellkerne haben.

Auch Myostatin, ein Mitglied der TGF β -Superfamilie, hat Auswirkungen auf das Muskelwachstum. Jedoch reguliert Myostatin die Proliferation negativ, durch eine Hochregulation des CDK (cyclin-dependent kinase) Inhibitor p21. Follistatin, das scheinbar von der Leber freigegeben wird und als Reaktion auf körperliche Belastung deutlich erhöht ist, kann als ein natürlich vorkommender Hemmer von Myostatin angesehen werden (vgl. McFarlane, Hui, Amanda, Lau, Lokireddy, Xiaojia, Mouly, Butler-Browne, Gluckman, Sharma & Kambadur, 2011, S. 195 ff.; Pedersen, 2013, S. 1341).

Wenn wir die zahlreichen Funktionen der Myokine bei der Regulation von Muskelwachstum und Muskelerhalt betrachten, ist es augenscheinlich, dass die Myokine eine mögliche therapeutische Zielsetzung für die Behandlung von Störungen des

Muskelwachstums und der Muskelregeneration bieten. Dadurch kann auch erklärt werden, warum regelmäßige körperliche Aktivität den Alterungsprozess verlangsamt. Zielgerichtet könnte es durch diese myogenen Myokine möglich sein, die Symptome von Muskelschwund-Erkrankungen und altersbedingter Sarkopenie zu bessern (vgl. Pedersen, 2013, S. 1355).

14 Der Einfluss der Ernährung

Grashoff (2007, S. 334) bestätigt, dass es viele Elemente in der Ernährung gibt, die Einfluss auf das Immunsystem bzw. das Entzündungsgeschehen im Körper haben. So weisen die Ergebnisse mehrerer epidemiologischer Studien darauf hin, dass bestimmte Nahrungsbestandteile die Entzündungsvorgänge im Körper beeinflussen.

In den letzten Jahren wurde zunehmend erkannt, dass die Entzündungssituation bei einer LGSi zwar von geringer Intensität ist und ohne klassische Entzündungszeichen abläuft, aber ausgeprägt genug ist, um chronische Erkrankungen, wie Insulinresistenz und Atherosklerose, hervorzurufen (vgl. Stulnig, 2011, S. 18).

Hauner (2010, S. 16) erwähnt, dass die Datenlage in Bezug auf die Auswirkungen der Ernährung auf Entzündungsprozesse im Körper noch etwas dünn ist. Es scheint sich aber vor allem eine Kost mit einem geringeren Anteil von Trans- und gesättigten Fettsäuren, einem niedrigen glykämischen Index, einem hohen Anteil pflanzlicher Produkte und einer hohen Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren günstig auf die Entzündungssituation im Körper auszuwirken.

Nach Adam, Fasse und Ditrich (2009, S. 551) gehört zum Prinzip einer ernährungsmedizinischen Intervention bei entzündlichen Erkrankungen die Vermeidung von krankheitsverstärkenden Nährstoffen, die Verminderung von entzündungsfördernden Nährstoffen (Reduzierung von tierischen Lebensmitteln) und die vermehrte Zufuhr von entzündungshemmenden Nährstoffen (Antioxidantien und Omega-3-Fettsäuren)

Adam, Fasse und Ditrich (2009, S. 549) bemerken weiter, dass eine ernährungsbedingte Entzündungshemmung hauptsächlich durch die Beeinflussung des Omega-6- und Omega-3-Fettsäurespektrums in der Nahrung erfolgt. Angestrebt wird dabei eine vermehrte Zufuhr der entzündungsfördernd wirkenden Omega-3-Fettsäuren und gleichzeitig eine Reduktion der Arachidonsäure, die eine zentrale Stellung im Entzündungsgeschehen einnimmt und Ausgangssubstanz für viele entzündungsfördernde Mediatoren ist.

Auch Stulnig (2011, S. 18 f.) betont, dass die Ernährung ganz wesentlich das Verhältnis zwischen entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Botenstoffen bestimmt. Daher wurde der Quotient aus Arachidonsäure und EPA im Plasma als Maß für den entzündlichen Status vorgeschlagen.

Die Arachidonsäure, die wichtigste mehrfach ungesättigte Fettsäure, dient als Ausgangssubstanz für die Bildung entzündungsfördernder Eicosanoide, welche auch Vasokonstriktion und Plättchenaggregation bewirken können und so zur Atherogenese beitragen (vgl. Abb. 28). Im menschlichen Organismus entsteht diese Omega-6-Fettsäure aus Linolsäure durch Einfügen von zwei Doppelbindungen und durch Kettenverlängerungen, wobei die erste Doppelbindung durch das Enzym δ -6-Desaturase eingeführt wird. Während die Aktivität dieses Enzym von allen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (auch Linolsäure) unterdrückt wird, führt auch eine geringe Zufuhr der Arachidonsäure zu einem Stillstand diese Enzymaktivität, sodass keine Arachidonsäure mehr aus Linolsäure erzeugt wird. Die Biosynthese der Arachidonsäure erfolgt durch dasselbe Enzymsystem, das auch α -Linolensäure in Eicosapentaensäure (EPA) umwandelt, wobei die δ -6-Desaturase das geschwindigkeitsbestimmende Enzym auf diesem Stoffwechselweg ist. Das bedeutet, dass durch eine sehr hohe Zufuhr der Linolsäure im Körper weniger EPA aus α -Linolensäure gebildet wird (vgl. Adam, Fasse & Ditrich, 2009, S. 553 ff., vgl. Stulnig, 2011, S. 18).

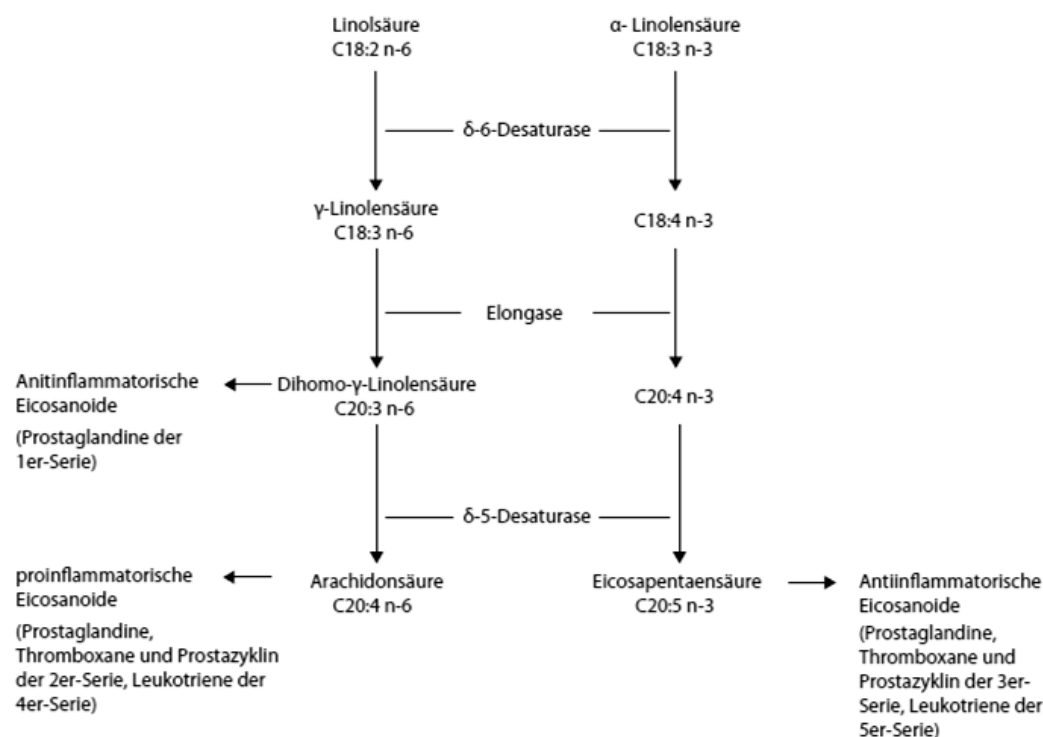


Abb. 28: Biosynthese der Arachidonsäure (nach Adam, Fasse & Ditrich, 2009, S. 554).

Arachidonsäure kann aber auch mit der Nahrung aufgenommen werden, kommt aber nur in tierischen Lebensmitteln vor. Von der aufgenommenen Arachidonsäure werden etwa 90 % in die Zellen transportiert und stehen für die Bildung entzündungsfördernder Eicosanoiden zur Verfügung. Die Menge der gespeicherten Arachidonsäure im Körper hängt von der Ernährungsweise ab und schwankt zwischen 30 g (Industrienationen mit hohem Konsum an tierischen Lebensmitteln) und 3 g (Volkgruppen mit fischreicher Ernährung). Interessanterweise sind in Volkgruppen mit einer fleischarmen und fischreichen Ernährung Autoimmunerkrankungen, Allergien, Arteriosklerose und bestimmte Neoplasien seltener (vgl. Adam, Fasse & Ditrich, 2009, S. 553).

Insulin scheint die Produktion von entzündungsfördernden Lipidmediatoren zu begünstigen, indem es die δ -4- und δ -6-Desaturase induziert, was auf die Bedeutung von komplexen Kohlenhydraten für eine gesunde Ernährung hinweist (vgl. Stulnig, 2011, S. 19).

Nach Adam (2013, S. 8 f.) wirken nur die aus Arachidonsäure gebildeten Eicosanoide entzündungsfördernd, während aus den beiden anderen Eicosa-Fettsäuren entzündungshemmende Eicosanoide entstehen. Besonders für die Dihomo- γ -Linolensäure ist dies erstaunlich, da sie die direkte Vorstufe der Arachidonsäure ist. Durch eine Supplementierung dieser Omega-6-Fettsäure in einer klinischen Studie ist es zwar zu einem Anstieg im Plasma gekommen, jedoch ohne Zunahme der Arachidonsäure. Auch eine Zufuhr der Linolsäure führte zu keinem Anstieg der Arachidonsäure, was auf die sehr geringe Aktivität der Desaturasen, unter den Bedingungen unserer Ernährung, hinweist. Folglich haben die pflanzlichen Vertreter der Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren, dessen Quotient oft zitiert wird, keine oder nur eine geringe Wirkung auf das Entzündungsgeschehen (vgl. Adam, 2013, S. 8 f.).

Die sehr langkettigen Omega-3-Fettsäuren aus Fischölen, deren entzündungshemmende Wirkung biochemisch und klinisch bewiesen werden konnte, erlangen in der neueren Literatur besonderes Interesse. Dabei kommt es zu einer Verdrängung der Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Zellmembran durch die EPA, die zu den Fischölfettsäuren gehört. Die EPA ist ein wirksamer Hemmer der Cyclo- und Lipoxigenase, über die aus Arachidonsäure entzündungsfördernde Eicosanoide hergestellt werden. Zugleich ist sie aber auch Ausgangssubstanz für entzündungshemmende Eicosanoide und Resolveine. Für diese Hemmung ist das Verhältnis von EPA und Arachidonsäure entscheidend. Untersuchungen haben gezeigt, dass eine nutritive Entzündungshemmung dann eintritt, wenn das Verhältnis zwischen der Arachidonsäure und der EPA in den Phospholipiden des Plasmas oder den

Erythrozytenlipiden kleiner als 5 geworden ist (vgl. Stulnig, 2011, S. 18 f.; Adam, Fasse & Ditrich, 2009, S. 554 f.; Adam, 2013, S. 10).

Eine weitere entzündungsfördernde mehrfach ungesättigte Fettsäure ist die Dihomo- γ -Linolensäure (DHGL), welche durch Kettenverlängerung aus γ -Linolensäure gebildet wird. Die γ -Linolensäure findet sich in größeren Mengen im Borretschöl, im Kernöl der schwarzen Johannisbeere und im Nachtkerzenöl. Die entzündungshemmende Wirkung von DHGL ist mit der von EPA vergleichbar (vgl. Adam, Fasse & Ditrich, 2009, S. 555).

Die Bildung der Eicosanoide benötigt die Aktivierung der in der Arachidonsäurekaskade aktiven Enzyme. Durch Sauerstoffradikale wird Arachidonsäure aus der Zellmembran freigesetzt, welche sofort zu Eicosanoiden oxidiert wird, sofern die Sauerstoffradikale nicht abgefangen werden (vgl. Abb. 29). Damit kommt vor allem dem Vitamin E, dem einzigen lipidlöslichen Antioxidans, das als Radikalfänger die Zellmembran schützt, besondere Bedeutung zu. Darüber hinaus haben epidemiologische Untersuchungen gezeigt, dass ein schlechter Antioxidantienstatus (v. a. Selen, Vitamin C, Vitamin E und Vitamin D) die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen erhöht (vgl. Adam, Fasse & Ditrich, 2009, S. 555; Adam, 2013, S. 10).

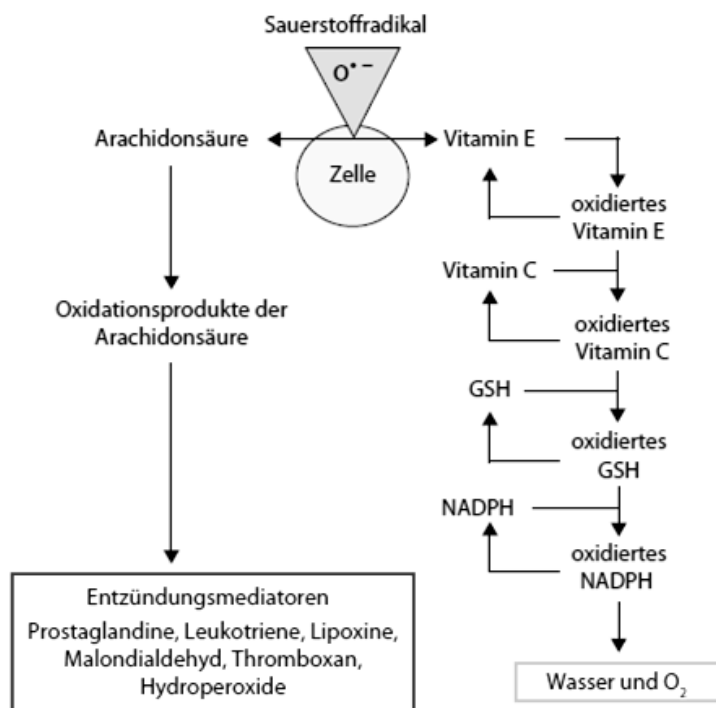


Abb. 29: Arachidonsäurefreisetzung durch Sauerstoffradikale (nach Adam, Fasse & Ditrich, 2009, S. 554).

Inwieweit sekundäre Pflanzenstoffe, wie etwa Quercetin oder Resveratrol, nützlich sind ist trotz interessanter Tierversuche noch offen und bedarf weiterer Forschung (vgl. Hauner, 2010, S. 16).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass sich vor allem folgende Ernährungsmodifikationen entzündungshemmend auswirken können: Eine verminderte Zufuhr der Arachidonsäure (Reduzierung der tierischen Produkte), eine erhöhte Zufuhr von langkettigen Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl (fischreiche Ernährung), eine Bevorzugung von Nahrungsmitteln mit einem niedrigen glykämischen Index (Reduzierung von Zucker und Weißmehl) und eine antioxidantienreiche Ernährung (durch Obst und Gemüse).

15 Zusammenfassung und Ausblick

Schon vor vielen Jahren hat man die Vorteile von körperlicher Aktivität erkannt. In den letzten Jahren hat die Forschung aber enorm zum Verständnis des gesundheitlichen Nutzens körperlicher Aktivität auf molekularer Ebene beigetragen. Früher galten die Muskeln im menschlichen Körper lediglich als passive Befehlsempfänger, doch seit kurzer Zeit beginnt man zu verstehen, dass der Muskel weit mehr ist als ein reines Bewegungsorgan. Wissenschaftler haben entdeckt, dass die Skelettmuskulatur bei körperlicher Aktivität eine Vielzahl von Botenstoffe produziert, exprimiert und ausschüttet, und dadurch einen ungeahnten Einfluss auf unsere Gesundheit hat. Aus diesem Grund bezeichnen Experten die Muskulatur inzwischen als größtes und wichtigstes Stoffwechselorgan unseres Körpers.

Erst vor etwa zehn Jahren hat die Internistin Bente Klarlund Pedersen mit ihren Kollegen an der Universität Kopenhagen diese Botenstoffe, die sie „Myokine“ bezeichnet haben, entdeckt. Die ehemalige Notfallmedizinerin, die heute das größte Zentrum Dänemarks für Entzündungs- und Stoffwechselkrankheiten leitet, hat seither einen Teil der Mechanismen dieser Myokine entschlüsselt. Neben Pedersen und ihren Kollegen machen heute viele Experten diese Botenstoffe dafür verantwortlich, dass Bewegung so viele unterschiedliche Erkrankungen positiv beeinflussen kann. Dieses Konzept bietet einen neuen Ansatz für das Verständnis, wie die Muskulatur mit anderen Organen im Körper kommuniziert und wie ein gesundes Muskelgewebe entwickelt und aufrechterhalten wird. Eine Reihe von Myokinen ist bei der Kommunikation mit anderen Organen, wie zum Beispiel dem Fettgewebe, der Leber, der Bauchspeicheldrüse, den Knochen und dem Gehirn, beteiligt. Allerdings entfalten manche Myokine ihre Wirkungen auch innerhalb der Muskulatur selbst.

Demnach sind Myostatin, LIF, IL-4, IL-6, IL-7 und IL-15 bei der Muskelhypertrophie und Myogenese beteiligt, während BDNF und IL-6 in die AMPK-vermittelte Fettoxidation involviert sind. IL-6 scheint zudem systemische Effekte auf die Leber, das Fettgewebe und das Immunsystem zu haben und den Crosstalk zwischen dem Darm und den Inseln der Bauchspeicheldrüse zu vermitteln. BDNF und InsI6 spielen bei der Regeneration nach Verletzungen eine Rolle. Des Weiteren wurden IGF-1 und FGF-2 als osteogene Faktoren identifiziert, FSTL-1 verbessert die Endothelfunktion des Gefäßsystems und das PGC-1 α -abhängige Myokin Irisin treibt die „Bräunung“ von weißem Fettgewebe voran (vgl. Abb. 30). Darüber hinaus zeigen Untersuchungen der letzten Jahre die Existenz von noch nicht identifizierten Faktoren, welche von der Muskulatur sezerniert werden und das Zellwachstum und die Funktion der Bauchspeicheldrüse beeinflussen können.

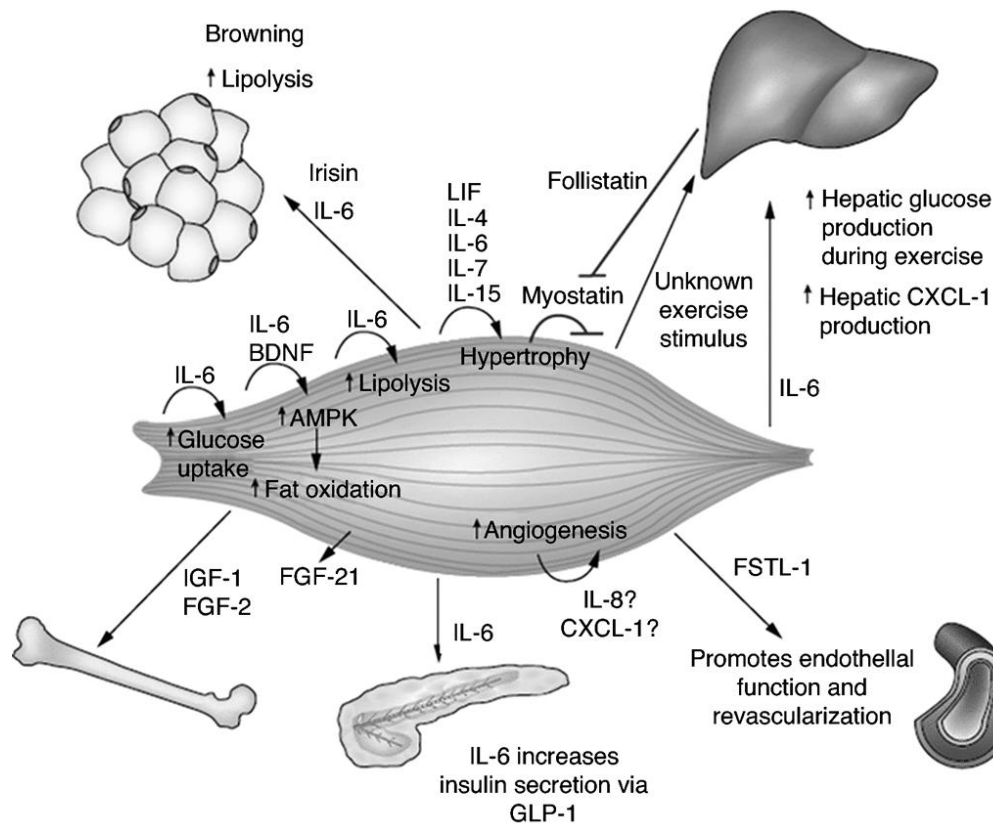


Abb. 30: Der Skelettmuskel als sekretorisches Organ (nach Pedersen & Febbraio, 2012, S. 459).

Angesichts der zahlreichen Funktionen der Myokine innerhalb der Muskulatur, bieten diese Faktoren eine mögliche therapeutische Zielsetzung für die Behandlung von Störungen des Muskelwachstums und der Muskelregeneration. Zielgerichtet könnten diese myogenen Botenstoffe somit ein Mittel zur Bekämpfung von Muskelschwund, Muskeldystrophie und altersbedingter Sarkopenie bieten. Es ist denkbar, dass körperliche Inaktivität bzw. Nichtgebrauch der Muskulatur zu einer veränderten oder beeinträchtigten Myokin-Antwort bzw. einer Myokin-Resistenz führen kann.

Dabei scheinen die Myokine als Gegenspieler zu den „Adipokinen“, den Botenstoffen des Fettgewebes, zu fungieren, denn auch das Fettgewebe wurde als ein Organ identifiziert, welches wie die Muskulatur Botenstoffe produziert und durch autokrine, parakrine oder endokrine Signalübermittlung den gesamten Organismus beeinflusst. Somit können wir heute sowohl die Skelettmuskulatur als auch das Fettgewebe als endokrine Organe verstehen.

Adipositas geht mit einer chronischen systemischen Entzündungsreaktion einher, welche ihren Ursprung in erster Linie im Fettgewebe, vor allem im viszeralen Fett, hat. Das Fettgewebe wird dabei von Entzündungszellen (v. a. Makrophagen) infiltriert und setzt dadurch vermehrt entzündungsfördernde Adipokine frei. So werden bei Adipositas

beispielsweise erhöhte systemische Konzentrationen von hsCRP, IL-6 und TNF α gemessen.

In den sogenannten Zivilisationskrankheiten spielt eine „low-grade“ chronische Entzündung (LGS) eine pathogenetische Rolle. Neben kardiovaskulären Erkrankungen gehören auch eine ganze Reihe anderer systemischer Erkrankungen, wie zum Beispiel Adipositas, Diabetes-Mellitus-Typ2, Fettstoffwechselstörungen, Krebserkrankungen, Osteoporose, rheumatoide Arthritis und kognitive Erkrankungen, in diese Kategorie. Aktuelle Studien belegen, dass körperliche Aktivität vor solchen chronischen entzündlichen Erkrankungen schützen kann, was durch die günstige Beeinflussung von systemischen Entzündungsfaktoren aufgrund der Reduzierung der viszeralen Fettmasse und durch die Abgabe entzündungshemmender Botenstoffe aus der Muskulatur erklärt werden kann. Aber auch eine verminderte TLR-Freisetzung, eine Verringerung der zirkulierenden entzündungsfördernden Monozyten, eine Erhöhung der zirkulierenden regulatorischen T-Zellen und eine Hemmung der Monozyten- und Makrophageninfiltration könnten für den entzündungshemmenden Effekt durch körperliche Aktivität verantwortlich sein. Aufgrund dieser Erkenntnisse werden heute Trainingsinterventionen für Erkrankungen empfohlen, für die früher körperliche Aktivität kontraindiziert war.

IL-6 scheint bei den entzündungshemmenden Mechanismen der körperlichen Aktivität eine Hauptrolle zu spielen, da viele günstige Effekte durch IL-6 induziert werden. Das zirkulierende IL-6 steigt während der Belastung auf das bis zu 100-fache an, und dadurch wird unter anderem die Produktion von TNF α und IL-1 gehemmt und gleichzeitig die Produktion der entzündungshemmenden Faktoren IL-1RA und IL-10 angeregt.

Zukünftige Studien sollten zeigen, wie die Produktion der Myokine grundlegend reguliert wird, und ob eine Resistenz oder abnorme Signalwirkung der Myokine in der Pathophysiologie vorhanden ist. Außerdem könnten Myokine in Zukunft eine zuverlässige Rolle als Biomarker körperlicher Aktivität bzw. Inaktivität haben und bei der Kontrolle der Trainingseffekte in Bezug auf unterschiedliche Erkrankungen und die Leistungsfähigkeit nützlich sein. Eine weitere Fragestellung, die es in der Zukunft weiter zu erforschen gibt, ist auch: Wie kann ein Zytokin auf der einen Seite als Adipokin entzündungsfördernd und ungünstig wirken, und auf der anderen Seite durch Produktion der kontrahierenden Muskulatur positive Auswirkungen haben?

16 Literaturverzeichnis

- Adam, O. (2013). Pathophysiologie der Entzündung. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*, 11 (1), 6-10.
- Adam, O., Fasse, S. & Ditrich, O. (2009). Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 68 (7), 549-559.
- Addison, C. L., Daniel, T. Q., Burdick, M. D., Liu, H., Ehlert, J. E., Xue, Y. Y., Buechi, L., Walz, A., Richmond, A. & Strieter, R. M. (2000). The CXC chemokine receptor 2, CXCR2, is the putative receptor for ELR+CXC chemokine-induced angiogenic activity. *The Journal of Immunology*, 165 (9), 5269-5277.
- Ahrens, C., Schiltenswolf, M. & Wang, H. (2012). Zytokine im psychoneuroendokrin-immunologischen Kontext unspezifischer muskuloskeletaler Schmerzen. *Der Schmerz*, 26 (4), 383-388.
- Allen, D. L., Hittel, D. S. & McPherron, A. C. (2011). Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43 (10), 1828-1835.
- Aoi, W. & Sakuma, K. (2013). Skeletal muscle: novel and intriguing characteristics as a secretory organ. *BioDiscovery*, 2 (7), 1-9.
- Baggiolini, M. (2001). Chemokines in pathology and medicine. *Journal of Internal Medicine*, 250 (2), 91-104.
- Balisteri, C. R., Caruso, C. & Candore, G. (2010). The Role of Adipose Tissue and Adipokines in Obesity-Related Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*, Volume 2010, Article ID 802078. doi:10.1155/2010/802078
- Barabasi, A. L. (2007). Network medicine-from obesity to the „diseasome“. *New England Journal of Medicine*, 357 (4), 404-407.
- Barra, N. G., Reid, S., MacKenzie, R., Werstuck, G., Trigatti, B. L., Richards, C., Holloway, A. C. & Ashkar, A. (2010). Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes. *Obesity*, 18 (8), 1601-1607.
- Berg, A. & König, D. (2010). *Körperliche Aktivität als Therapiebestandteil bei Fettstoffwechselstörungen*. In K. M. Braumann & N. Stiller (Hrsg.), *Bewegungstherapie bei internistischen Erkrankungen*. (S. 63-76). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Blüher, M. (2012). Clinical Relevance of Adipokines. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36 (5), 317-327.
- Booth, F. W., Roberts, C. K. & Laye, M. J. (2012). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*, 2 (2), 1143-1211.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z., Kajimura, S., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., Cintis, S., Højlund, K., Gygi, S. P. & Spiegelman, B. M. (2012). PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481 (7382), 463-468.
- Brandt, C., Nielsen, A. R., Fischer, C. P., Hansen, J., Pedersen, B. K. & Plomgaard, P. (2012). Plasma and muscle myostatin in relation to type 2 diabetes. *PLoS One*, 7 (5), 1-7.
- Brandt, C. & Pedersen, B. K. (2010). The Role of Exercise-Induced Myokines in Muscle Homeostasis and the Defense against Chronic Diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Volume 2010, Article ID 520258, doi:10.1155/2010/520258
- Broholm, C., Laye, M. J., Brandt, C., Vadalasetty, R., Pilegaard, H., Pedersen, B. K. & Scheele, C. (2011). LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. *Journal of Applied Physiology*, 111 (1), 251-259.
- Broholm, C., Mortensen, O. H., Nielsen, S., Akerstrom, T., Zankari, A., Dahl, B., & Pedersen, B. K. (2008). Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 586 (8), 2195-2201.
- Broholm, C. & Pedersen, B. K. (2010). Leukaemia inhibitory factor – an exercise-induced myokine. *Exercise Immunology Review*, 16, 77-85.

- Bruhn, C. (2013). Ist Sport wirklich gesund? – Neue Studien zu Bewegung und Sport. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 138 (8), 350-351.
- Cash, J. L., Hart, R., Russ, A., Dixon, J. P., Colledge, W. H., Doran, J., Hendrick, A. G., Carlton, M. B. & Greaves, D. R. (2008). Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *Journal of Experimental Medicine*, 205 (4), 767–775.
- Christakis, N. A. & Fowler, J. H. (2007). The spread of obesity in a large social network over 32 years. *New England Journal of Medicine*, 357 (4), 370-379.
- Christiansen, T., Paulsen, S. K., Bruun, J. M., Pedersen, S. B. & Richelsen, B. (2010). Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: A 12-week randomized intervention study. *The American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, 298 (4), 824-831.
- De Souza Batista, C. M., Yang, R. Z., Lee, M. J., Lee, M. J., Glynn, N. M., Yu, D. Z., Pray, J., Ndubuizu, K., Patil, S., Schwartz, A., Kligman, M., Fried, S. K., Gong, D. W., Shuldiner, A. R., Pollin, T. I. & McLenithan, J. C. (2007). Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*, 56 (6), 1655-1661.
- Decker, E. & Müller-Ladner, U. (2013). Rheumatoide Arthritis – Systemische Entzündung und kardiovaskuläre Morbidität. *Der Internist*, 54 (4), 434-440.
- Domouzoglou, E. M. & Maratos-Flier, E. (2011). Fibroblast growth factor 21 is a metabolic regulator that plays a role in the adaptation to ketosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93 (4), 901-905.
- Eder, K., Baffy, N., Falus, A. & Fulop, A. (2009). The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research*, 58 (11), 727-236.
- Ellingsgaard, H., Ehses, J. A., Hammer, E. B., Van, L. L., Quintens, R., Martens, G., Kerr-Conte, J., Pattou, F., Berney, T., Pipeleers, D., Halban, P. A., Schuit, F. C. & Donath, M. Y. (2008). Interleukin-6 regulates pancreatic alpha-cell mass expansion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105 (35), 13163-13168.
- Ellingsgaard, H., Hauselmann, I., Schuler, B., Eppler, E., Meier, D., Bouzakri, K., Wueest, S., Muller, Y., Reinecke, M., Konrad, D., Gassmann, M., Halban, P., Gromada, J., Ehses, J. & Donath, M. (2011). Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature Medicine*, 17 (11), 1481-1489.
- Fagerer, N. & Kullich, W. (2010). Adipozytokine bei Rheumatoider Arthritis und Adipositas. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 160 (15-16), 391-398.
- Feuchtenberger, M., Kneitz, C. & Tony, H. P. (2007). Zytokine. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 66 (4), 297-303.
- Fischer, C. P. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? *Exercise Immunology Review*, 12, 6-33.
- Fischer, C. P., Hiscock, N. J., Penkowa, M., Basu, S., Vessby, B., Knaller, A., Sjöberg, L. B. & Pedersen, B. K. (2004). Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 558 (2), 633-645.
- Fischer-Posovsky, P. (2010). *Das Fettgewebe als endokrines Organ*. In O. Hiort, T. Danne & M. Wabitsch (Hrsg.), *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. (S. 235-243). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Flynn, M., McFarlin, B. & Markofski, M. M. (2007). The Anti-Inflammatory Actions of Exercise Training. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 1 (3), 220-235.
- Fuster, G., Almendro, V., Fontes-Oliviera, C. C., Toledo, M., Costelli, P., Busquets, S., Lopez-Soriano, F. J. & Argiles, J. M. (2011). Interleukin-15 affects differentiation and apoptosis in adipocytes: Implications in obesity. *Lipids*, 46 (11), 1033-1042.
- Gelsinger, C., Tschoner, A., Kaser, S. & Ebenbichler, C. F. (2010). Adipokine update – neue Moleküle, neue Funktionen. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 160 (15-16), 377-390.
- Gleeson, M. (2007). Exercise and immune function. *Journal of Applied Physiology*, 103 (2), 693-699.
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S. & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, 11 (9), 607-615.

- Graf, S. & Schumm-Draeger, P. M. (2011). Diabetes und Rheuma – Ist Diabetes mellitus auch eine inflammatorische Erkrankung? *Zeitschrift für Rheumatologie*, 70 (9), 747-751.
- Grashoff, K. (2007). Chronisch-entzündliche Erkrankungen – Einfluss von Ernährung und Lebensstil. *Ernährung*, 1 (7), 332-338.
- Grether-Beck, S. & Krutmann, J. (2010). Fettgewebe – Zelluläre und molekulare Grundlagen. *Der Hautarzt*, 61 (10), 838-846.
- Grosser, M., Starischka, S. & Zimmermann, E. (2008). *Das neue Konditionstraining*. München: BLV.
- Guo, T., Jou, W., Chanturiya, T., Portas, J., Gavrilova, O. & McPherron, A. C. (2009). Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity, *PLoS One*, 4 (3), 1-11.
- Handschin, C. & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and PGC1[alpha] in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454 (7203), 463-469.
- Hansen, J., Brandt, C., Nielsen, A. R., Hojman, P., Whitham, M., Febbraio, M. A., Pedersen, B. K. & Plomgaard, P. (2011). Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: Evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. *Endocrinology*, 152 (1), 164-171.
- Hardman, A. E. & Stensel, D. J. (2009). *Physical Activity and Health. The Evidence Explained*. London: Routledge.
- Haugen, F., Norheim, F., Lian, H., Wensaas, A. J., Dueland, S., Berg, O., Funderud, A., Skalleberg, B. S., Raastad, T. & Drevon, C. A. (2010). IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 298 (4), 807-816.
- Hauner, H. (2010). Gibt es eine antiinflammatorische Therapie der Adipositas? *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 35 (1), 13-17.
- Hauner, H. & Wabitsch, M. (2005). *Die endokrine Funktion von Fettzellen*. In M. Wabitsch, W. Kiess, J. Hebebrand & K. Zwiebauer (Hrsg.), *Adipositas im Kindes- und Jugendalter – Grundlagen und Klinik*. (S. 147-156). Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer.
- Henningsen, J., Rigbolt, K. T., Blagoev, B., Pedersen, B. K. & Kratchmarova, I. (2010). Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Molecular & Cellular Proteomics*, 9 (11), 2482-2496.
- Hittel, D. S., Berggren, J. R., Shearer, J., Boyle, K. & Houmard, J. A. (2009). Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women. *Diabetes*, 58 (1), 30-38.
- Hojman, P., Brolin, C., Gissel, H., Brandt, C., Zerahn, B., Pedersen, B. K. & Gehl, J. (2009). Erythropoietin over-expression protects against diet-induced obesity in mice through increased fat oxidation in muscles. *PLoS One*, 4 (6), 1-11.
- Hojman, P., Pedersen, M., Nielsen, A. R., Krogh-Madsen, R., Yfanti, C., Akerstrom, T., Nielsen, S. & Pedersen, B. K. (2009). Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes*, 58 (12), 2797-2801.
- Hong, E. G. et al. (2009). Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. *Diabetes*, 58 (11), 2525–2535.
- Hoppeler, H., Baum, O., Müller, M. & Lurman, G. (2011). Molekulare Mechanismen der Anpassungsfähigkeit der Skelettmuskulatur. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie*, 59 (1), 6-13.
- Horsley, V., Jansen, K. M., Mills, S. T. & Pavlath, G. K. (2003). IL-4 acts as a myoblast recruitment factor during mammalian muscle growth. *Cell*, 113 (4), 483-494.
- Horsley, V. & Pavlath, G. K. (2004). Forming a multinucleated cell: Molecules that regulate myoblast fusion. *Cells Tissues Organs*, 167 (1-3), 67-78.
- Iyer, S. S. & Cheng, G. (2012). Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. *Critical Reviews in Immunology*, 32 (1), 23-63.
- Kadoglou, N. P., Iliadis, F., Angelopoulou, N., Perrea, D., Ampatzidis, G., Liapis, C. D. & Alevizos, M. (2007). The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 14 (6), 837-843.

- Kiefer, F. W. & Stulnig, T. M. (2010). *Neue Adipokine*. Zugriff am 19. September 2013 unter <http://endokrinologie.universimed.com/artikel/neue-adipokine>
- Klötting, N., Stumvoll, M. & Blüher, M. (2007). Biologie des viszeralen Fetts. *Der Internist*, 48 (2), 126-133.
- Kohler, H. P. & Grant, P. J. (2000). Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, 342 (24), 1792-1801.
- König, D. (2008). Fitness ist Trumpf! Zusammenhänge zwischen körperlicher Bewegung und dem Risiko für das Entstehen sowie den Verlauf chronischer Erkrankungen. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 33 (1), 18-22.
- König, D. & Berg, A. (2012). Bewegung als Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. *Der Internist*, 53 (6), 678-687.
- Krüger, K. & Mooren, F. C. (2012). Sport, Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen. *Aktuelle Rheumatologie*, 37 (3), 189-195.
- Krysiak, R., Handzlik-Orlik, G. & Okopien, B. (2012). The role of adipokines in connective tissue diseases. *European Journal of Nutrition*, 51 (5), 513-528.
- Lafreniere, J. F., Mills, P., Bouchentouf, M. & Tremblay, J. P. (2006). Interleukin-4 improves the migration of human myogenic precursor cells in vitro and in vivo. *Experimental Cell Research*, 312 (7), 1127-1141.
- Lang, K. & Ratke, J. (2009). Leptin and adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration. *Cell Communication and Signaling*, 7 (27), 1-10.
- Lau, D. C., Dhillon, B., Yan, H., Szmitko, P. E. & Verma, S. (2005). Adipokines, molecular links between obesity and atherosclerosis. *American Journal of Physiological - Heart and Circulatory Physiology*, 288 (5), 2031-2041.
- Lee, H., Lee, I. S. & Choue, R. (2013). Obesity, Inflammation and Diet. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 16 (3), 143-152.
- Lehrke, M., Becker, A., Greif, M., Stark, R., Laubender, R. P., Von Ziegler, F., Lebherz, C., Tittus, J., Reiser, M. & Becker, C. (2009). Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *European Journal of Endocrinology*, 161, 339-344.
- Libby, P., Ridker, P. M. & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105 (9), 1135-1143.
- Lim, S., Choi, S. H., Koo, B. K., Kang, S. M., Yoon, J. W., Jang, H. C., Choi, S. M., Lee, M. G., Lee, W., Shin, H., Kim, Y. B., Lee, H. K. & Park, K. S. (2012). Effects of aerobic exercise training on C1q tumor necrosis factor α -related protein isoform 5 (myonectin): association with insulin resistance and mitochondrial DNA density in women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97 (1), 88-93.
- Lin, J., Handschin, C. & Spiegelman, B. M. (2005). Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metabolism*, 1 (6), 361-370.
- Liu, S. W., Qiao, S. B., Yuan, J. S. & Liu, D. Q. (2009). Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 71 (2), 202-207.
- Löffler, G. (2008). *Basiswissen Biochemie – mit Pathobiochemie* (7., überarb. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Löllgen, H. & Löllgen, D. (2012). Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen durch körperliche Aktivität. *Der Internist*, 53 (1), 20-29.
- Ma, Q. (2008). Beneficial effects of moderate voluntary physical exercise and its biological mechanisms on brain health. *Neuroscience Bulletin*, 24 (4), 265-270.
- Märker-Hermann, E. (2013). Systemische Inflammation. *Der Internist*, 54 (4), 397-398.
- Mathur, N. & Pedersen, K. P. (2008). Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators of Inflammation*, Volume 2008, Article ID 109502. doi:10.1155/2008/109502
- Matter, C. M. & Handschin, C. (2007). RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Circulation*, 115 (8), 946-948.

- Matthews, V. B., Astrom, M. B., Chan, M. H., Bruce, C. R., Krabbe, K. S., Prelovsek, O., Akerstrom, T., Yfanti, C., Broholm, C., Mortensen, O. H., Penkowa, M., Hojman, P., Zankari, A., Watt, M. J., Bruunsgaard, H., Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52 (7), 1409-1418.
- Mattu, H. S. & Randeva, H. S. (2013). Role of adipokines in cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology*, 216 (1), 17-36.
- McFarlane, C., Hui, G. Z., Amanda, W. Z., Lau, H. Y., Lokireddy, S., Xiaojia, G., Mouly, V., Butler-Browne, G., Gluckman, P. D., Sharma, M. & Kambadur, R. (2011). Human myostatin negatively regulates human myoblast growth and differentiation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 301 (1), 195-203.
- Metcalf, D. (2003). The unsolved enigmas of leukemia inhibitory factor. *Stem Cells*, 21 (1), 5-14.
- Metsios, G. S., Stavropoulos-Kalinoglou, A., Veldhuijzen van Zanten, J. J. C. S., Treharne, G. J., Panoulas, V. F., Douglas, K. M. J., Koutedakis, Y. & Kitas, G. D. (2008). Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. *Rheumatology*, 47 (3), 239-248.
- Miura, P., Amirouche, A., Clow, C., Belanger, G. & Jasmin, B. J. (2012). Brain-derived neurotrophic factor expression is repressed during myogenic differentiation by miR-206. *Journal of Neurochemistry*, 120 (2), 230-238.
- Miyashita, M., Burns, S. F. & Stensel, D. J. (2008). Accumulating short bouts of brisk walking reduces postprandial plasma triacylglycerol concentrations and resting blood pressure in healthy young men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88 (5), 1225-1231.
- Moore, K. W., De Waal Malefyt, R., Coffman, R. L. & O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual Review of Immunology*, 19, 683-765.
- Murphy, P. M., Baggiolini, M., Charo, I. F., Hébert, C. A., Horuk, R., Matsushima, K., Miller, L. H., Oppenheim, J. J. & Power, C. A. (2000). International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacological Reviews*, 52 (1), 145-176.
- Nehls, V. (2008). *Polymyalgia rheumatica versus Riesenzellarteriitis – Hemmung der Gefäßentzündung durch Myokine und Adenosin*. Zugriff am 18. November 2013 unter <http://immunendokrinologie.de/html/pathogenese.html>
- Neumann, E., Knedla, A., Meier, F., Tarner, I. H., Büchler, C., Schäffler, A. & Müller-Ladner, U. (2007). Adipozytokine als treibende Faktoren bei rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 66 (2), 139-141.
- Neumann, G. (2009). *Ernährung im Sport* (6., überarb. Aufl.). Aachen: Meyer & Meyer.
- Nielsen, A. R., Hojman, P., Erikstrup, C., Fischer, C. P., Plomgaard, P., Mounier, R., Mortensen, O. H., Broholm, C., Taudorf, S., Krogh-Madsen, R., Lindegaard, B., Petersen, A. M., Gehl, J. & Pedersen, B. K. (2008). Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93 (11), 4486-93.
- Nielsen, A. R. & Pedersen, B. K. (2007). The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 32 (5), 833-839.
- Nieman, D. C., Davis, J. M., Henson, D. A., Walberg-Rankin, J., Shute, M., Dumke, C. L., Utter, A. C., Vinci, D. M., Carson, J. A., Brown, A., Lee, W. J., McAnulty, S. R. & McAnulty, L. S. (2003). Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *Journal of Applied Physiology*, 94 (5), 1917-1925.
- Northoff, H., Löffler, M. & Abbasi, A. (2010). *Die Wirkung körperlicher Aktivität auf das Immunsystem*. In K. M. Braumann & N. Stiller (Hrsg.), *Bewegungstherapie bei internistischen Erkrankungen*. (S. 39-50). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Offermanns, S. (2012). *Zytokine*. In M. Freissmuth, S. Offermanns & S. Böhm (Hrsg.), *Pharmakologie & Toxikologie*. (S. 157-163). Heidelberg: Springer.
- Okui, H., Hamasaki, S., Ishida, S., et al. (2008). Adiponectin is a better predictor of endothelial function of the coronary artery than HOMA-R, body mass index, immunoreactive insulin, or triglycerides. *International Journal of Cardiology*, 126 (1), 53-61.

- Olsen, R. H., Krogh-Madsen, R., Thomsen, C., Booth, F. W. & Pedersen, B. K. (2008). Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *The Journal of the American Medical Association*, 299 (11), 1261-1263.
- Onmeda (2012). *Funktionen und Fehlfunktionen des Immunsystems*. Zugriff am 19. September 2013 unter http://www.onmeda.de/anatomie/funktionen_fehlfunktionen_immunsystem.htm
- Ouchi, N., Ohashi, K., Shibata, R. & Murohara, T. (2012). Adipocytokines and obesity-linked disorders. *Nagoya Journal of Medical Science*, 74 (1-2), 19-30.
- Ouchi, N., Oshima, Y., Ohashi, K., Higuchi, A., Ikegami, C., Izumiya, Y. & Walsh, K. (2008). Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, 283 (47), 32802-32811.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11 (2), 85-97.
- Park, S. Y., Choi, J. H., Ryu, H. S., Pak, Y. K., Park, K. S., Lee, H. K. & Lee, W. (2009). C1q Tumor Necrosis Factor α -related Protein Isoform 5 Is Increased in Mitochondrial DNA-depleted Myocytes and Activates AMP-activated Protein Kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 284 (41), 27780-27789.
- Pedersen, B. K. (2009a). Edward F. Adolph Distinguished Lecture: Muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *Journal of Applied Physiology*, 107 (4), 1006-1014.
- Pedersen, B. K. (2009b). The diseasesome of physical inactivity – and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *The Journal of Physiology*, 587 (23), 5559-5568.
- Pedersen, B. K. (2011a). Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain, Behavior and Immunity*, 25 (5), 811-816.
- Pedersen, B. K. (2011b). Muscles and their myokines. *The Journal of Experimental Biology*, 214 (2), 337-346.
- Pedersen, B. K. (2012a). Muscular twist on the fate of fat. *The New England Journal of Medicine*, 366 (16), 1544-1545.
- Pedersen, B. K. (2012b). Muscular IL-6 and Its Role as an Energy Sensor. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44 (3), 392-396.
- Pedersen, B. K. (2013). Muscle as a Secretory Organ. *Comprehensive Physiology*, 3 (3), 1337-1362.
- Pedersen, B. K., Akerström, T. C. A., Nielsen, A. R. & Fischer, C. P. (2007). Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology*, 103 (3), 1093-1098.
- Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*, 88 (4), 1379-1406.
- Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8 (8), 457-465.
- Pedersen, B. K., Pedersen, M., Krabbe, K. S., Bruunsgaard, H., Matthews, V. B. & Febbraio, M. A. (2009). Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Experimental Physiology*, 94 (12), 1153-1160.
- Pedersen, B. K. & Saltin, B. (2006). Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scandinavian Journal of Medicine in Science and Sports*, 16 (1), 5–65.
- Pedersen, B. K.; Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Keller, P., Plomgaard, P., Febbraio, M. & Saltin, B. (2003). Searching for the exercise factor: Is IL-6 a candidate? *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 24 (2-3), 113-119.
- Petersen, A. M. W. & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98 (4), 1154-1162.
- Piya, M. K., McTernan, P. G. & Kumar, S. (2013). Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *Journal of Endocrinology*, 216 (1), 1-15.
- Pleyer, L., Kappacher, A., Rosenlechner, S. & Greil, R. (2010). *Bewegung und Krebs*. In K. M. Braumann & N. Stiller (Hrsg.), *Bewegungstherapie bei internistischen Erkrankungen*. (S. 223-240). Berlin, Heidelberg: Springer.

- Plomgaard, P., Keller, P., Keller, C. & Pedersen, B. K. (2005). TNF-alpha, but not IL-6, stimulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in human subcutaneous adipose tissue. *Journal of Applied Physiology*, 98 (6), 2019-2023.
- Priewe, J. & Tümmers, D. (2007). *Das Erste – Kompendium Vorklinik Gk1*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Quinn, L. S. & Anderson, B. G. (2011). Interleukin-15, IL-15 receptor alpha, and obesity: Concordance of laboratory animal and human genetic studies. *Journal of Obesity*, Volume 2011, Article ID 456347. doi: 10.1155/2011/456347
- Quinn, L. S., Anderson, B. G., Strait-Bodey, L., Stroud, A. M. & Argiles, J. M. (2009). Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *The American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 296 (1) 191-202.
- Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G. & Broedl, U. C. (2008). Adipokines and insuline resistance. *Molecular Medicine*, 14 (11), 741-751.
- Raschke, S. & Eckel, J. (2013). Adipo-Myokines: Two Sides oft he Same Coin – Mediators of Inflammation and Mediators of Exercise. *Mediators of Inflammation*, Volume 2013, Article ID 320724. doi:10.1155/2013/320724
- Reimers, C. D., Knapp, G. & Tettenborn, B. (2012). Einfluss körperlicher Aktivität auf die Kognition. Ist körperliche Aktivität Demenz-präventiv? *Aktuelle Neurologie*, 39 (6), 276-291.
- Reisdorf, S. (2013). *Sport „bräunt“ das weiße Subkutanfett – es wird metabolisch aktiv*. Zugriff am 18. November 2013 unter <http://www.medscapemedizin.de/artikel/4901212>
- Rodgers, B. D., Garikipati, D. K. (2008). Clinical, agricultural, and evolutionary biology of myostatin: A comparative review. *Endocrinology Review*, 29 (5), 513-534.
- Rubio, N. & Sanz-Rodriguez, F. (2007). Induction oft he CXCL1 (KC) chemokine in mouse astrocytes by infections with the murine encephalomyelitis virus of Theiler. *Virology*, 358 (1), 98-108.
- Rundqvist, H., Rullman, E., Sundberg, C. J., Fischer, H., Eisleitner, K., Stahlberg, M., Sundblad, P., Jansson, E. & Gustafsson, T. (2009). Activation oft he erythropoietin receptor in human skeletal muscle. *European Journal of Endocrinology*, 161 (3), 427-434.
- Sakuma, K. & Yamaguchi, A. (2013). Sarcopenic Obesity and Endocrinal Adaptation with Age. *International Journal of Endocrinology*, Volume 2013, Article ID 204164, doi:10.1155/2013/204164
- Sakuma, K. & Yamaguchi, A. (2012). Recent research developments in regeneration of skeletal muscle. *J Phys Fitness Sports Med*, 1 (3), 401-411.
- Sakuma, K. & Yamaguchi, A. (2011). The Recent Understanding of the Neurotrophin's Role in Skeletal Muscle Adaptation. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Volume 2011, Article ID 201696, doi:10.1155/2011/201696
- Scheele, C., Nielsen, S., Kelly, M., Broholm, C., Nielsen, A. R., Taudorf, S., Pedersen, M., Fischer, C. P. & Pedersen, B. K. (2012). Satellite cells driven from obese human with type 2 diabetes and differentiated into myocytes in vitro exhibit abnormal response to IL-6. *PLoS One*, 7 (6), 1-11.
- Scheele, C., Nielsen, S. & Pedersen, B. K. (2009). ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 20 (3), 95-99.
- Seldin, M. M., Peterson, J. M., Byerly, M. S., Wei, Z., & Wong, G. W. (2012). Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *The Journal of Biological Chemistry*, 287 (15), 11968-11980.
- Shimano, M., Ouchi, N., Nakamura, K., Van Wijk, B., Ohashi, K., Asaumi, Y., Higuchi, A., Pimentel, D. R., Sam, F., Murohara, T., Van den Hoff, M. J. B. & Walsh, K. (2011). Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload. *PNAS*, 108 (43), 899-906.
- Singler, K., Gianelli, S., Lang, P. O., Cankurtaran, M. & Sieber, C. (2010). Highlights des 5. Kongresses der EUGMS, Kopenhagen 2008. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 43 (1), 58-62.
- Smekal, G. (2004). *Substratilisation. Muskulärer Energiestoffwechsel*. In R. Pokan, H. Förster, P. Hofmann, H. Hörtnagel, E. Ledl-Kurkowski & M. Wonisch (Hrsg.), *Kompendium der Sportmedizin. Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie*. (S. 83-101). Wien: Springer-Verlag.

- Spalding, K. L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernhard, S., Bucholz, B. A., Bergmann, O., Blomqvist, L., Hoffstedt, J., Näslund, E., Britton, T., Concha, H., Hassan, M., Rydén, M., Frisen, J. & Arner, P. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, 453 (7196), 783-787.
- Starkie, R., Ostrowski, S. R., Jauffred, S., Febbraio, M. & Pedersen, B. K. (2003). Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *The FASEB Journal*, 17 (8), 884-886.
- Steensberg, A., Van Hall, G., Osada, T., Sacchetti, M., Saltin, B. & Pedersen, B. K. (2000). Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *The Journal of Physiology*, 529 (1), 237-242.
- Stulnig, T. (2009). Adipositas und die Entzündung des Fettgewebes. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, 2 (3), 17-21.
- Stulnig, T. (2011). Anti-Inflammatorische Ernährung – Zur wissenschaftlichen Basis der Zone-Diät. *Journal für Ernährungsmedizin*, 13 (2), 18-21.
- Stulnig, T. (2012). Endokrines Organ Fettgewebe. *Journal für Ernährungsmedizin*, 14 (4), 18-20.
- Trayhurn, P., Drevon, C. A. & Eckel, J. (2011). Secreted proteins from adipose tissue and skeletal muscle – adipokines, myokines and adipose/muscle cross-talk. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 117 (2), 47-56.
- Trippolt, N. & Sourij, H. (2010). Diabetes mellitus und endotheliale Dysfunktion. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, 3 (2), 20-24.
- Ulrich, C. M., Wiskemann, J. & Steindorf, K. (2012). Physiologische und molekulare Mechanismen der Wirkung von körperlicher Aktivität auf das Krebsrisiko und den Verlauf einer Krebserkrankung. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 55 (1), 3-9.
- Walsh, K. (2009). Adipokines, Myokines and Cardiovascular Disease. *Circulation Journal*, 73 (1), 13-18.
- Walsh, N. P., Gleeson, M., Shephard, R. J., Gleeson, M., Woods, J. A., Bishop, N. C., Fleshner, M., Green, C., Pedersen, B. K., Hoffman-Goetz, L., Rogers, C. J., Northhoff, H., Abbasi, A. & Simon, P. (2011). Position statement. Part one: immune function and exercise. *Exercise Immunology Review*, 17, 1–65.
- Weigert, C., Hennige, A. M., Brodbeck, K., Häring, H. U. & Schleicher, E. D. (2005). Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. *American Journal of Physiology*, 289 (2), 251-257.
- Weiland, F. (2012a). *Das Immunsystem*. Zugriff am 19. September 2013 unter <http://www.onmeda.de/anatomie/immunsystem.htm>
- Weiland, F. (2012d). *Zytokine*. Zugriff am 19. September 2013 unter <http://www.onmeda.de/anatomie/zytokine.htm>
- Wenz, T., Rossi, S. G., Rotundo, R. L., Spiegelman, B. M. & Moraes, C. T. (2009). Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106 (48), 20405-20410.
- Yamawaki, H., Tsubaki, N., Mukohda, M., Okada, M. & Hara, Y. (2010). Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393 (4), 668-672.
- Yeo, N. H., Woo, J., Shin, K. O., Park, J. Y. & Kang, S. (2012). The effects of different exercise intensity on myokine and angiogenesis factors. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 52 (4), 448-454.
- Yudkin, J. S. (2007). Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, 39 (10), 707-709.
- Zhong, M., Tan, H. W., Gong, H. P., Wang, S. F., Zhang, Y. & Zhang, W. (2008). Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 69 (6), 878-884.

17 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Möglichkeiten der interzellulären Signalübermittlung (nach Löffler, 2008, S. 321).	15
Abb. 2: Einteilung der extrazellulären Botenstoffe nach funktionellen Zusammenhängen (nach Löffler, 2008, S. 322).	17
Abb. 3: Komponenten des Fettgewebes (nach Ouchi et al., 2011, S. 90).	24
Abb. 4: Metabolische Aktivitäten der Fettzellen (nach Löffler, 2008, S. 444).	25
Abb. 5: Die wichtigsten Sekretionsprodukte des Fettgewebes (nach Fischer-Posovszky, 2010, S. 239).	26
Abb. 6: Metabolische Dysregulation der hypertrophierten abdominalen Adipozyten (nach Ravussin & Smith, 2002, König & Berg, 2012, S. 680).	29
Abb. 7: Stoffwechselstörungen bei entdifferenzierten viszeralen Adipozyten (nach Berg & König, 2010, S. 68).	30
Abb. 8: Hauptspieler und Hauptmechanismen der Fettgewebsentzündung (nach Stulnig, 2009, S. 18).	31
Abb. 9: Überblick über die Reaktion der angeborenen Immunantwort (nach Löffler, 2008, S. 384).	35
Abb. 10: Überblick über die Reaktionen der erworbenen, spezifischen Immunantwort als Reaktion auf Protein-Antigene (nach Löffler, 2008, S. 384).	36
Abb. 11: Vereinfachte Darstellung einer akuten Entzündungsreaktion (nach Peters et al., 2012, Decker & Müller-Ladner, 2013, S. 435).	39
Abb. 12: Vergleich der Sepsis-induzierten und belastungsinduzierten Steigung der zirkulierenden Zytokine (nach Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1381).	49
Abb. 13: Die verschiedenen Belastungsarten und der Anstieg des Plasmaspiegels von IL-6 (nach Pedersen & Fischer, 2007, S. 153).	50
Abb. 14: Regulierung der Interleukin-6 Ausschüttung abhängig von der Trainingsanpassung (nach Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1386).	52
Abb. 15: Biologische Rolle des muskelinduzierten Interleukin-6 (nach Pedersen & Fischer, 2007, S. 154).	54
Abb. 16: Regulation der Fettmasse durch Leptin (nach Löffler, 2008, S. 446).	70
Abb. 17: Das Zusammenspiel zwischen den Myokinen und Adipokinen (nach Pedersen & Febbraio, 2012, S. 458).	91
Abb. 18: Myokine, Adipokine und „Adipo-Myokine“ (modifiziert nach Raschke & Eckel, 2013, S. 7).	93
Abb. 19: Die Folgen körperlicher Inaktivität (nach Pedersen, 2009, S. 5560).	95
Abb. 20: MR-Scan der viszeralen Fettmasse vor und nach einer 14-tägigen Reduzierung der täglichen Schritte (nach Olsen et al., 2008, Pedersen, 2012a, S. 1353).	96
Abb. 21: Diseasome körperlicher Inaktivität (nach Pedersen, 2009b, S. 5560).	99
Abb. 22: Übersicht über die vielfältigen Quellen und Wirkungen von IL-6 (nach Northhoff, Löffler & Abbasi, 2010, S. 45).	100
Abb. 23: Die Auswirkung der Ernährung und der körperlichen Inaktivität auf die Entzündung und Krankheit (nach Gleeson et al., 2011, S. 608).	102

Abb. 24: Die Zytokin-Signalwege für Makrophagen und Skelettmuskulatur (nach Pedersen & Febbraio, 2008, S. 1389).	105
Abb. 25: Mögliche Mechanismen der entzündungshemmenden Wirkung von körperlicher Aktivität (nach Gleeson et al., 2011, S. 612).	108
Abb. 26: Metabolische und endokrinologische Folgen der Adipositas und deren Auswirkungen auf Krebsentstehung bzw. -förderung (nach Pleyer, Kappacher, Rosenlechner & Greil, 2010, S. 234).....	115
Abb. 27: Beeinflussung der Adipokine bei der immunologisch gesteuerten Gelenkszerstörung der RA und der Atheroskleroseentstehung (nach Fagerer & Kullich, 2010, S. 392).	117
Abb. 28: Biosynthese der Arachidonsäure (nach Adam, Fasse & Ditrich, 2009, S. 554).	121
Abb. 29: Arachidonsäurefreisetzung durch Sauerstoffradikale (nach Adam, Fasse & Ditrich, 2009, S. 554).	123
Abb. 30: Der Skelettmuskel als sekretorisches Organ (nach Pedersen & Febbraio, 2012, S. 459).....	126

18 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Zusammenfassende Auflistung der Myokine	68
Tab. 2: Zusammenfassende Auflistung der Adipokine	88

Eidesstaatliche Erklärung

Die vorliegende Arbeit wurde vom Verfasser selbstständig und nur mit den ausgewiesenen Hilfsmitteln erstellt. Sie wurde daher weder an einer anderen Stelle eingereicht noch von einer anderen Person vorgelegt.

LEBENS LAUF

Christoph Krenn

Angaben zur Person:

Geburtsdatum: 14.08.1985
Geburtsort: Eisenstadt
Nationalität: Österreich

Studium:

ab 2011: Magisterstudium an der Universität Wien
Studiengang: Sportwissenschaft

2007-2011: Bachelorstudium an der Universität Wien
Studiengang: Sportwissenschaft, Spezialisierung: Gesundheitssport
Bachelorarbeit zum Thema: „Ernährung im Fußballsport“

Schul Ausbildung:

2000-2006: Handelsakademie Mattersburg
1995-2000: Bundesgymnasium Mattersburg

Praktika & Berufserfahrung:

02/2013 bis 06/2013: Berufspraktikum in der Fußballakademie Burgenland
05/2007 bis 08/2007, 07/2008 bis 08/2008, 07/2009 bis 08/2009, 07/2010 bis 08/2010 und
07/2011 bis 08/2011: bei der Österreichischen Post AG beschäftigt

Sonstige berufliche Erfahrungen: Organisationstätigkeiten und Betreuung bei
diversen Fußball- und Sportcamps, Skilehrer bei
diversen Skikursen, Nachwuchsfußballtrainer,
Tätigkeiten als Sportmasseur

Persönliche Fähigkeiten und Kompetenzen:

Sprachen: Deutsch (Muttersprache)
Englisch (Maturaniveau)

Qualifikationen am PC: Umfassende Kenntnisse im Umgang mit Microsoft
Office (Word, Excel, Power Point, Access),
Kenntnisse im Statistikprogramm SPSS

Sonstige Ausbildungen: Klassische Massage (VÖSM)
Dipl. Sportmasseur (VÖSM)
Sportphysiotherapie (spt-education)