

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Prinzipien der Entwicklung und des Wachstums der Skelettmuskulatur

#### 2.1.1 Allgemeine Aspekte des Wachstums

Wachstum ist ein komplexes Wesensmerkmal lebender Organismen. Es handelt sich hierbei um einen anabolen Prozeß, der eine Energie- und Substratbereitstellung für den Aufbau organischer Substanzen zur Voraussetzung hat (WITTMANN, 2000). Die dabei gebildeten Substanzen werden entweder in die Zelle eingebaut oder extrazellulär abgelagert. Eine intrazelluläre Substratanhäufung führt entweder zu einer Zellvermehrung (Hyperplasie) oder zu einer Zellvergrößerung (Hypertrophie). GRANT und HELFERICH (1991) verstehen unter Wachstum die Umfangsvermehrung sowie die Veränderungen in den funktionellen Eigenschaften der verschiedenen Gewebe und Organe, die von der Konzeption bis zur Reife auftreten. Auch für sie beinhaltet der Wachstumsprozeß eine Erhöhung der Zellzahl (Hyperplasie) sowie der Zellgröße (Hypertrophie).

Wachstumsvorgänge lassen sich durch verschiedene Indizes beschreiben.

*Tabelle 1: Indizes zur Beschreibung von Wachstumsvorgängen (nach GRANT und HELFERICH, 1991)*

Parameter	Aussage über	Index für
DNA-Gehalt	Zellkernanzahl	Zellanzahl
Protein/DNA-Quotient	Zytoplasmamenge pro Zellkern	Zellgröße
RNA/Protein-Quotient	Kapazität der Proteinsynthese	
Protein/RNA-Quotient	Effizienz der Proteinsynthese	

Diese Indizes werden benutzt, um die relativen Beiträge von Hypertrophie und Hyperplasie zum Wachstum der verschiedenen Gewebe, Organe und Organismen unter unterschiedlichen physiologischen Bedingungen beschreiben zu können (BURLEIGH, 1980; HARTMANN, 1994).

Aus der Sicht wachstumbedingter Veränderungen auf zellulärer Ebene lassen sich für das Organwachstum drei unterschiedliche Möglichkeiten ableiten (FIEBIG et al., 1984), die wie folgt dargestellt werden können:

Tabelle 2: Möglichkeiten wachstumsbedingter Veränderungen (nach FIEBIG et al., 1984)

Art des Wachstums	Charakteristika
Hyperplasie	Zunahme des DNA-Gehaltes Konstanz des Protein/DNA-Quotienten
Hyperplasie und Hypertrophie	Zunahme des DNA-Gehaltes Zunahme des Proteingehaltes Zunahme des Protein/DNA-Quotienten
Hypertrophie	Konstanz des DNA-Gehaltes Zunahme des Proteingehaltes Zunahme des Protein/DNA-Quotienten

Die Indizes DNA-Gehalt sowie Protein/DNA-Quotient können aufgrund der multinukleären Natur der Skelettmuskulatur nicht ohne Vorbehalt angewendet werden, um Veränderungen in der Skelettmuskelfaseranzahl abzuschätzen (WIDDOWSON, 1980), sind aber dennoch geeignet, Veränderungen in der Zellproliferation im Skelettmuskelgewebe (z. B. Satellitenzellproliferation) anzuzeigen (GRANT und HELFERICH, 1991).

Das Wachstum der verschiedenen Gewebe und Organe läßt sich in eine pränatale und eine postnatale Phase einteilen (WIDDOWSON, 1980; GRANT und HELFERICH, 1991; LAWRENCE und FOWLER, 1997; WITTMANN, 2000).

Das **pränatale** Wachstum der Gewebe und Organe wird vorwiegend durch Hyperplasie bewirkt (WIDDOWSON, 1980; GRANT und HELFERICH, 1991; WITTMANN, 2000) und ist häufig mit Differenzierungsprozessen verbunden (WITTMANN, 2000). Als Faustregel gilt, daß sich die mitogene Aktivität im Verlauf der Differenzierung verlangsamt, ohne jedoch völlig zum Stillstand zu kommen (WITTMANN, 2000). Die Erhöhung der Körpermasse verläuft in der pränatalen Phase bei allen Tierspezies exponentiell, wobei die Wachstumsrate zwischen den Spezies aufgrund von Differenzen in der Skelettgröße, der Geburtsmasse sowie der Länge der Trächtigkeit variieren kann (WIDDOWSON, 1980; GRANT und HELFERICH, 1991).

Das **postnatale** Wachstum des Gesamtkörpers und der einzelnen Gewebe und Organe kann in einer sigmoidalen Kurve (Alter gegen Körpermasse) dargestellt werden (GRANT und HELFERICH, 1991). Das postnatale Wachstum von bestimmten Organen, wie z. B. der Leber, der Niere und auch der Epidermis, erfolgt nach dem Grundprinzip der Hyperplasie, was zur Folge hat, daß bei diesen Geweben eine hohe Regenerationsleistung möglich ist (WITTMANN, 2000).

---

Bei vielen Geweben, wie z. B. bei Skelettmuskel-, Nerven- und Fettgewebe, ist ab einer bestimmten Entwicklungsstufe eine Hyperplasie nicht mehr möglich und das weitere Wachstum erfolgt dann nur noch hypertrophisch (WITTMANN, 2000). GRANT und HELFERICH (1991) betonen, daß der Beitrag von Hyperplasie und Hypertrophie zum postnatalen Skelettmuskelwachstum zwischen den einzelnen Spezies variiert. Darauf wird noch unter dem Punkt 2.1.2.2 (S. 14-18) näher eingegangen.

Es ist allgemein bekannt, daß das Wachstum in den frühen fetalen Stadien genetisch determiniert ist, wogegen das spätere fetale Wachstum durch andere Faktoren, wie z. B. Ernährung, Hormonstatus und andere Umweltfaktoren, stark beeinflusst wird (WIDDOWSON, 1980). WITTMANN (2000) weist darauf hin, daß der Wachstumsverlauf pränatal wie postnatal zwar durch den Genotyp vorgegeben ist, aber von zahlreichen Faktoren mitgeprägt wird. Er hält die Fütterung für den wichtigsten nichtgenetischen Faktor für Wachstum und Leistung.

## **2.1.2 Wachstum und Differenzierung der Skelettmuskulatur**

### **2.1.2.1 Pränatale Wachstumsvorgänge (Skelettmuskelfasergenese)**

Die Entwicklung der Skelettmuskulatur erfolgt im Rahmen eines als **Myogenese** bezeichneten Prozesses. Für einige Autoren beinhalten die damit verbundenen Vorgänge die Bildung sowohl der Primär- als auch der Sekundärfasern (ASHMORE et al., 1972; SWATLAND und CASSENS, 1973), während andere alle prä- und postnatal ablaufenden Reifungsprozesse der Skelettmuskelfasern darunter verstehen (GRANT und GERRARD, 1998).

Die grundlegenden Prozesse der Entwicklung der Skelettmuskulatur bestehen in der myogenen Zellproliferation und der Muskelproteinakkumulation (ALLEN et al., 1979; REHFELDT et al., 2002) und sind aus der Abbildung 1 auf Seite 6 ersichtlich.

Danach läuft die Histogenese der Skelettmuskulatur folgendermaßen ab:

Der Somitogenese und Aufsplitterung der Somiten folgend wird eine Subpopulation von Zellen einer Determinierung unterzogen, deren Ergebnis die Prägung **mesodermaler Stammzellen** zu einer myogenen Zelllinie ist. Aus dieser Zelllinie

---

gehen die **Myoblasten** hervor (GRANT und GERRARD, 1998). Nach STOCKDALE (1992) gibt es von diesen Zellen drei Linien, die in unterschiedliche Prozesse der Myogenese involviert sind.

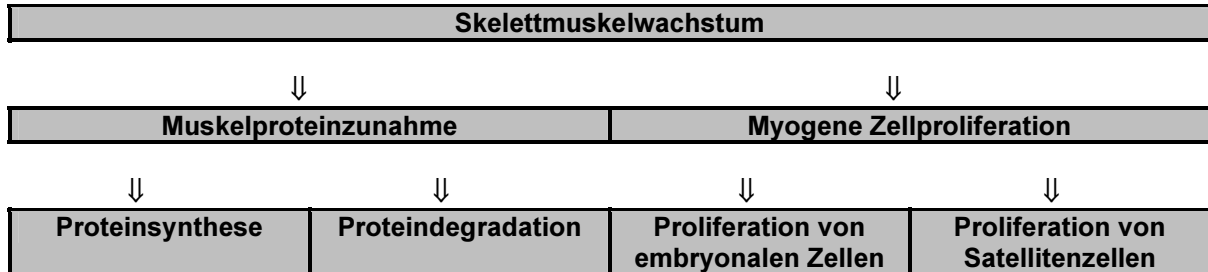


Abb. 1: Grundlegende Prozesse der Entwicklung der Skelettmuskulatur (nach ALLEN et al., 1979)

Die Tabelle 3 gibt über diese drei Zelllinien Auskunft. EVANS et al. (1994) konnten in ihren Untersuchungen zeigen, daß eine einzige Zellpopulation sowohl zur Bildung der Primär- als auch der Sekundärfasern beitragen kann.

Tabelle 3: Myoblastenlinien (nach STOCKDALE, 1992)

Myoblastenlinie	Funktion
<b>embryonale Myoblasten</b>	Beteiligung an der Bildung der Primärfasern
<b>fetale Myoblasten</b>	Beteiligung an der Bildung der Sekundärfasern
<b>adulte Myoblasten (= Satellitenzellen)</b>	postnatale DNA-Zunahme in der Skelettmuskelfaser Reserve für die postnatale Skelettmuskelfaserhypertrophie

Zunächst kommt es durch proliferative Vorgänge zur Erhöhung der Myoblastenanzahl. Bereits in diesem Entwicklungsstadium fällt die Entscheidung über die endgültige Anzahl der von einem Tier später entwickelten Skelettmuskelfasern, denn diese ist abhängig von der Anzahl der während der Proliferationsphase gebildeten Myoblasten (GRANT und GERRARD, 1998), aber nicht mit ihr identisch. Auch REHFELDT et al. (1987, 1993, 1999, 2000) sehen in der Anzahl der Myoblasten den limitierenden Faktor für die Skelettmuskelfaseranzahl, welche bis auf wenige Ausnahmen zum Zeitpunkt der Geburt fixiert ist.

Die sich der Proliferation anschließende Differenzierung der Myoblasten ist durch die Beendigung der Replikation charakterisiert, d. h., sie sind terminal differenziert.

Damit sind auch die Zellkerne der zukünftigen Skelettmuskelfasern, die den Myoblasten entstammen, postmitotisch. Muskelspezifische Proteine werden hochreguliert und die Myoblasten zur Fusion befähigt (GRANT und GERRARD, 1998), entweder mit einem anderen postmitotischen Myoblasten zur Bildung einer neuen Myotube oder mit einer schon existierenden Myotube zu deren Verlängerung und Ergänzung mit Zellkern und Zytoplasma (MASTAGLIA und DETCHANT, 1992). Nach einer Längsausrichtung fusionieren die Myoblasten miteinander und bilden dabei die sogenannten **Myotuben**. Diese sind gekennzeichnet durch eine längliche multinukleäre Struktur, wobei die sich von den Myoblasten herleitenden Zellkerne zunächst eine zentrale Lage einnehmen. Es setzen nun die Synthese kontraktile Proteine, wie Myosin und Aktin, sowie die Myofibrillogenese ein (PROSKE, 1994; LAWRENCE und FOWLER, 1997).

Zur Darstellung der Prozesse der Myogenese wird von verschiedenen Autoren eine unterschiedliche Terminologie verwendet. Myotuben, die durch die genannten strukturellen Merkmale - zentrale Zellkerne und randständige Myofibrillen - gekennzeichnet sind, werden in der Literatur entweder als initiale oder primäre Myotuben (PROSKE, 1994) oder als Primärfasern bezeichnet (SWATLAND und CASSENS, 1973; BERGMANN, 1978; STICKLAND, 1995; STICKLAND und DWYER, 1996). Analog dazu werden die Termini sekundäre Myotuben bzw. Sekundärfasern verwendet.

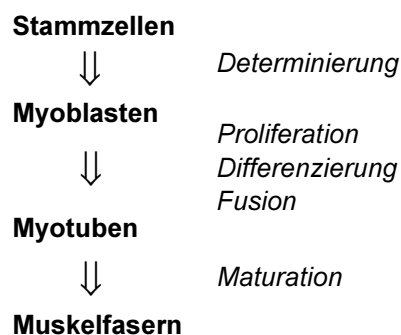


Abb. 2: Darstellung der Schritte der Myogenese (GRANT und GERRARD, 1998)

Die Anzahl der innerhalb einer Myotube zunächst peripher gelegenen Myofibrillen erhöht sich - ausgehend von einer originalen Myofibrille - während der embryonalen Entwicklung durch den Prozeß der longitudinalen Spaltung. Die zuerst gebildeten

Myofibrillen zeigen noch keine Querstreifung (LAWRENCE und FOWLER, 1997).

Folgende strukturelle Veränderungen sind kennzeichnend für die Heranreifung der Myotuben zu Skelettmuskelfasern (MASTAGLIA und DETCHANT, 1992; LAWRENCE und FOWLER, 1997):

- Migration der Zellkerne von ihren zentralen Positionen in eine periphere subsarkolemmale Lage
- Synthese kontraktile Proteine und deren Polymerisation zu großen und zahlreichen Myofibrillen und Entwicklung der für die Skelettmuskulatur typischen Querstreifung, die zuerst bei den subsarkolemmal gelegenen Myofibrillen auftritt
- Ausreifung des sarkotubulären Systems
- Etablierung der motorischen Innervation

Nach der Myoblastenfusion unter Bildung der Myotuben finden keine weiteren Teilungen der involvierten Myoblasten mehr statt (GOLDSPINK, 1991; s. a. S. 6). Allerdings können sich unreife Myotuben noch weiter verlängern, indem sie mit weiteren Myoblasten verschmelzen (RÜSSE und SINOWATZ, 1998).

Die **Primärfasern** werden während der initialen Stadien der Myoblastenfusion gebildet (STICKLAND, 1995; LAWRENCE und FOWLER, 1997; GRANT und GERRARD, 1998). Diese Fasern repräsentieren nur einen kleinen prozentualen Anteil an der Gesamtanzahl der gebildeten Skelettmuskelfasern (STICKLAND, 1995; STICKLAND und DWYER, 1996; GRANT und GERRARD, 1998).

Da die Anzahl der primären Skelettmuskelfasern gegenüber Umwelteinflüssen relativ resistent ist, scheint sie die Hauptursache für Variationen in der Gesamtfaseranzahl zwischen den einzelnen Würfen oder Rassen zu sein (STICKLAND und HANDEL, 1986; DWYER und STICKLAND, 1991; STICKLAND und DWYER, 1996) und im Vergleich zur Sekundärfaseranzahl die in größerem Maße genetisch fixierte Komponente (GOLDSPINK, 1991; STICKLAND, 1995; STICKLAND und DWYER, 1996). HANDEL und STICKLAND (1987) konnten am M. semitendinosus des Schweines feststellen, daß die Anzahl der Primärfasern mit Ausnahme bestimmter extremer individueller Fälle durch die Geburtsmasse unbeeinflusst blieb.

Die Primärfasern haben im Verlauf der Myogenese die Aufgabe, als ein Netzwerk für die Entwicklung der kleineren Sekundärfasern zu agieren (SWATLAND und CASSENS, 1973; BERGMANN, 1978; GOLDSPINK, 1991; STICKLAND, 1995; STICKLAND und DWYER, 1996; LAWRENCE und FOWLER, 1997).

Tabelle 4: Strukturelle Merkmale der Primär- und Sekundärfasern (nach SWATLAND und CASSENS, 1973)

Morphologisches Merkmal	Primärfaser	Sekundärfaser
Myofibrillenordnung	subsarkolemmal	axial
Zellkernlokalisierung	axial	subsarkolemmal
Prädominanz	jüngere Feten	ältere Feten
Faserlokalisierung	zentrale Lage innerhalb der sich bildenden Faszikel beim älteren Fetus	periphere Lage innerhalb der sich bildenden Faszikel beim älteren Fetus

Die **Sekundärfasern** werden zeitlich nach den Primärfasern gebildet. Der Mechanismus der Sekundärfasergenese wird von verschiedenen Autoren (SWATLAND und CASSENS, 1973; BERGMANN, 1978; PROSKE, 1994) wie folgt beschrieben:

An die Oberfläche der Primärfaser treten freie Myoblasten heran, die sich unter partieller Einschmelzung der Zellmembran tief in die Faser eingraben und Zellausläufer in Längsachse der Faser bilden. Die proliferierten Myoblasten treten untereinander in Kontakt und fusionieren.

Durch die Anordnung der sich um die Primärfaser bildenden Sekundärfasern wird der Muskelquerschnittsfläche ein rosettenähnliches Aussehen verliehen. Anfänglich sind die Primärfasern und die mit ihnen verbundenen Myoblasten und Sekundärfasern durch gap junctions verbunden und teilen sich eine gemeinsame Basallamina. Die Primärfasern sind die ersten, die innerviert werden.

Die Myoblasten zeigen nach ihrer Fusion strukturelle Veränderungen (Schwund der freien Ribosomen und des granulären endoplasmatischen Retikulums, Zunahme von Myofibrillenkeimen und strukturassoziierten Ribosomen). Myoblastenketten reifen zu Sekundärfasern aus. Die Abtrennung neugebildeter Sekundärfasern von der Primärfaser erfolgt wiederum durch mononukleäre Zellen, die sich zwischen beide Fasern schieben (s. Abb. 3 auf Seite 10).

Eine separate Basallamina legt sich um jede präsumtive Skelettmuskelfaser, wobei die gap junctions verschwinden. Schließlich kommt es zur Ausbildung des Endomysiums.

Mit der Ausbildung des Endomysiums bleibt die Anzahl der Skelettmuskelfasern konstant (PROSKE, 1994), d. h., die Anzahl der Skelettmuskelfasern in einem Skelettmuskel als Folge der Skelettmuskelfaserhyperplasie wird pränatal determiniert (SWATLAND und CASSENS, 1973; REHFELDT et al., 1987, 1999, 2000, 2002;

STICKLAND und DWYER, 1996) und ist abhängig von der Anzahl der vor ihrer Differenzierung gebildeten Myoblasten (REHFELDT et al., 1987, 2002; GRANT und GERRARD, 1998).

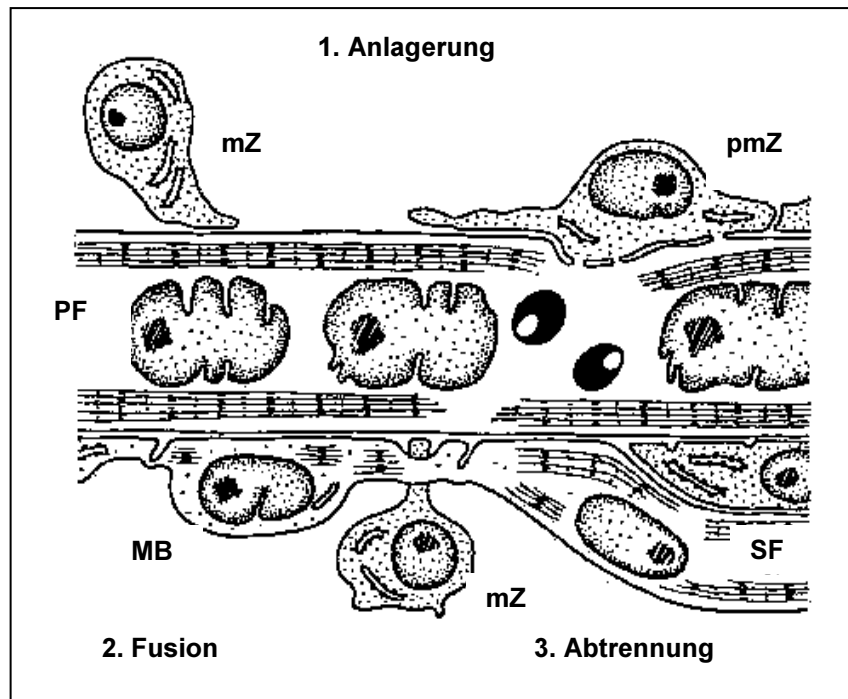


Abb. 3: Schematisierte Darstellung der Bildung von Skelettmuskelfasern (BERGMANN, 1978)

Abk.: mZ mononukleäre Zelle (präsumtiver Myoblast) MB Myoblast  
pmZ proliferierte mononukleäre Zelle SF Sekundärfaser  
PF Primärfaser

Im M. semitendinosus beim Schwein können sich nach dem beschriebenen Mechanismus bis zu 25 Sekundärfasern um eine Primärfaser bilden (WIGMORE und STICKLAND, 1983). Nach MASTAGLIA und DETCHANT (1992) verlaufen die Heranreifung der Primärfasern zu Skelettmuskelfasern und die Bildung der Sekundärfasern als synchrone Prozesse, während nach SWATLAND und CASSENS (1973) die Primärfasern erst unmittelbar vor der Geburt die Struktur der postnatalen Skelettmuskelfasern annehmen.

Die Anzahl der Sekundärfasern unterliegt verschiedenen Umwelteinflüssen, wie z. B. der Ernährung in utero (WIGMORE und STICKLAND, 1983; STICKLAND, 1995; STICKLAND und DWYER, 1996), woraus z. B. Variationen in der Gesamtfaseranzahl innerhalb eines Wurfes resultieren (DWYER und STICKLAND, 1991).



Während sich die Entwicklung der Primärfasern unabhängig von deren Innervation vollzieht, benötigen die Sekundärfasern und die nachfolgenden Fasergenerationen für ihre Reifung sowohl Innervation als auch kontraktile Aktivität (MASTAGLIA und DETCHANT, 1992; PROSKE, 1994).

In die Prozesse der Organisation und Differenzierung der sich entwickelnden Skelettmuskelfasern ist das Fibronectin, ein durch Fibroblasten synthetisiertes Protein, involviert. Das Fibronectin kann neben anderen Proteinen bei der Bindung des zytoplasmatischen Aktins und der Etablierung von transmembranösen Verbindungen eine Rolle spielen. Die Bildung von Myotuben in einem geordneten Arrangement wird durch eine fibronectinhaltige Matrix von Bindegewebszellen kontrolliert. Eine dünne Fibronectinschicht umgibt jede reife Skelettmuskelfaser, wodurch laterale Myotubenfusionen sowie eine Faseraufzweigung verhindert werden (PROSKE, 1994).

Außer den Myoblasten entsteht aus den mesodermalen Stammzellen ein zweiter Zelltyp, der aus morphologischer Sicht primitive Bindegewebszellen darstellt (LAWRENCE und FOWLER, 1997). Die Bildung dieser sog. **Satellitenzellen** erfolgt während der späteren fetalen Entwicklungsstadien (GRANT und GERRARD, 1998). Sie entsprechen der dritten Linie myogener Zellen nach STOCKDALE (1992). Die Satellitenzellen liegen im postnatalen Skelettmuskel zwischen dem Sarkolemm und der Basallamina der Skelettmuskelfasern (MAURO, 1961; GRATZL, 2002). Obwohl sie nur einen sehr kleinen Prozentsatz der gesamten Zellkerndichte des Skelettmuskelgewebes ausmachen - auf 20 Myonuklei kommt ca. 1 Satellitenzellnukleus (PROSKE, 1994) -, sind die Satellitenzellen für mehr als die Hälfte der postnatalen DNA-Akkumulation in der Skelettmuskelfaser verantwortlich (MAURO, 1961; ALLEN et al., 1979).

Die Satellitenzellen können als Reaktion auf externe Stimuli, wie z. B. Verletzung und Regeneration, proliferieren, wobei sich eine aus einer Satellitenzellmitose hervorgehende Tochterzelle zu einem Myoblasten entwickeln kann, der zur Fusion mit anderen Myoblasten oder mit einer existierenden Skelettmuskelfaser befähigt ist. Andere Tochterzellen bleiben mitotisch aktiv und sind Quelle von weiteren Myoblasten (PROSKE, 1994; GRATZL, 2002). Die Satellitenzellen stellen eine Requisite für die postnatale Skelettmuskelfaserhypertrophie dar (BERGEN und MERKEL, 1991), denn dieser Prozeß ist mit einer Proliferation dieser Zellen

verbunden. Sie stellen die Quelle neuer in die Skelettmuskelfasern inkorporierter Zellkerne dar (REHFELDT et al., 2000).

Die proliferativen und metabolischen Eigenschaften der Satellitenzellen können durch Langzeitselektionen in Abhängigkeit vom Selektionsziel verändert werden (BROWN und STICKLAND, 1994; REHFELDT et al., 2002).

Es ist allgemein bekannt, daß es verschiedene **Skelettmuskelfasertypen** gibt, die sich in ihren kontraktilen und metabolischen Eigenschaften voneinander unterscheiden. Hierzu wurde eine Reihe von Übersichten erstellt (WEBER, 1981; SEFFNER, 1994; BERGMANN, 1999).

Die funktionellen Unterschiede zwischen den einzelnen Fasertypen beruhen auf:

- unterschiedlichen Gehalten an myosin heavy chain isoforms (MyHC) (PROSKE 1994; ROSSER et al., 1996; LOUGHNA und BROWNSON, 1996; GOLDSPINK, 1996, 2003) mit sich daraus ergebenden Unterschieden in der Geschwindigkeit der ATP-Hydrolyse durch das Myosin
- unterschiedlichen Typen und Gehalten an metabolischen Enzymen (LOUGHNA und BROWNSON, 1996; BERGMANN, 1999; GOLDSPINK, 1996, 2003)
- der Funktion der elektromechanischen Kopplung (LOUGHNA und BROWNSON, 1996)

Die Adaptationsfähigkeit eines Skelettmuskels an mechanische Signale ist verbunden mit dessen Fähigkeit zur Induktion oder Unterdrückung der Transkription der verschiedenen MyHC-Isoform-Gene und zur Alteration der allgemeinen Expressionslevel der unterschiedlichen Teilmengen der Gene. Die Tatsache, daß es verschiedene MyHC-Isoformen gibt, bedeutet, daß Skelettmuskelfasern ihre kontraktilen Eigenschaften während der Entwicklung oder in Reaktion auf ein Training durch einen entsprechenden Umbau ihrer Myofibrillen hinsichtlich des MyHC-Gehaltes verändern können (GOLDSPINK, 1996, 2003).

Während der Entwicklung des Säugetiermuskels ist jede Generation von Skelettmuskelfasertypen durch ein besonderes MyHC-Profil gekennzeichnet, d. h., daß diese Myosin-Isoformen im Verlauf der Skelettmuskelfaserdifferenzierung durch andere Formen ersetzt werden (PROSKE, 1994; GRANT und GERRARD, 1998). Auch die Innervation ist bei der Herausbildung der verschiedenen Fasertypen beteiligt (GOLDSPINK, 1983; GOLDSPINK, 1991; PROSKE, 1994). Auf die Umwandlung der MyHC-Isoformen in den einzelnen Fasertypen soll nicht weiter eingegangen werden.

In der Tabelle 5 sind die wesentlichsten Merkmale der Skelettmuskelfasertypen aufgeführt (BERGMANN, 1999).

*Tabelle 5: Einige Merkmale von Skelettmuskelfasertypen (BERGMANN, 1999)*  
(Abk.: STO = slow-twitch-oxidative, FTO = fast-twitch-oxidative, FTG = fast-twitch-glycolytic)

Fasertyp	Typ I STO β R rot	Typ IIA FTO α R intermediär	Typ IIB FTG α W weiß
Faserdurchmesser	klein	mittel	groß
Sarkoplasma	viel		wenig
Mitochondrien	zahlreich	weniger zahlreich	wenig
sarkoplasmatisches Retikulum	wenig	wenig	viel
Z-Linie	dick		dünn
Fetteinlagerungen	viel	mittel	wenig
Glykogen	variabel		viel
Zytochrome	viel	mittel oder wenig	wenig
Myoglobin	viel	viel	wenig
Laktat	wenig		viel
oxidative Enzymaktivität	hoch	mäßig	niedrig
glykolytische Enzymaktivität	niedrig	variabel	hoch
Myosin-ATPase-Aktivität (abhängig von der Tierart)	niedrig	variabel	hoch
Esteraseaktivität	hoch	hoch	niedrig
Lipaseaktivität	hoch		niedrig
Glykogensynthetaseaktivität	hoch	mäßig	niedrig
Blutversorgung (Kapillar-Faser-Verhältnis)	hoch	hoch	niedrig
Kontraktionsgeschwindigkeit (abhängig von ATPase-Aktivität)	niedrig	variabel	hoch
Ermüdungsresistenz	hoch	mittel	niedrig

Nach KORNELIUSSEN (1972) können im Querschnitt dargestellte Skelettmuskelfasern anhand einer Färbung mit p-Phenylendiamin den verschiedenen Fasertypen zugeordnet werden. Diese Substanz kann in der Elektronenmikroskopie zur Färbung von Semidünnschnitten verwendet werden, die dabei eine Braunfärbung erhalten, die in Abhängigkeit vom Fasertyp eine unterschiedliche Intensität aufweist. Die von ihm genannten Differenzierungskriterien sind in der Tabelle 6 auf Seite 14 dargestellt.

Die Stimuli für das Skelettmuskelwachstum sind in der pränatalen Phase andere als in der postnatalen Phase. Pränatal sind es möglicherweise die Tensionen, welche von der Skelettverlängerung ausgehen (BERG und BUTTERFIELD, 1976).

*Tabelle 6: Zusammenstellung der Faserdifferenzierungskriterien in mit p-Phenylendiamin gefärbten Semidünnschnitten (nach KORNELIUSSEN, 1972)*

	Typ I	Typ IIA	Typ IIB
Faserdurchmesser	klein	intermediär	groß
Sarkoplasma	dunkel feines retikuläres Erscheinungsbild	intermediär feines retikuläres Erscheinungsbild	hell feines retikuläres Erscheinungsbild
subsarkolemmale Ansammlungen von weniger dunkelbraunem Material	stark ausgeprägt, mit dunkelbraunen Granula und deren „Negativbildern“ versehen	relativ selten	nicht vorhanden
sarkoplasmatische Granula (1 bis 2 µm), dunkelbraun bis fast schwarz	mit unregelmäßiger Verteilung im gesamten Sarkoplasma als auch im subsarkolemmalen braunen Material vorhanden	weniger zahlreich	nicht vorhanden
sarkoplasmatische Granula, klein und braun	in hoher Anzahl vorhanden	vorhanden	vorhanden

### 2.1.2.2 Postnatale Wachstumsvorgänge (Skelettmuskelfaserhypertrophie)

Die Größe eines Skelettmuskels stellt eine Funktion folgender struktureller Komponenten dar (SWATLAND und CASSENS, 1973; REHFELDT et al., 1987, 1999, 2000; STICKLAND und DWYER, 1996):

- Gesamtanzahl der konstituierenden Skelettmuskelfasern
- Länge und Durchmesser dieser Skelettmuskelfasern

Als weiterer Faktor spielt die Menge des Bindegewebes, einschließlich Fettgewebe, eine Rolle (SWATLAND und CASSENS, 1973; STICKLAND, 1995; GRANT und GERRARD, 1998).

Das postnatale Skelettmuskelfaserwachstum beruht auf folgenden Grundprinzipien (GRANT und GERRARD, 1998):

- Addition von Sarkomereinheiten zu den Sehnenenden des Skelettmuskels
- Verlängerung der Sarkomere
- Myofibrillenspaltung
- Satellitenzellfusion

Somit vollzieht sich das postnatale Skelettmuskelwachstum vorwiegend auf der Basis der **Hypertrophie**.

Die genannten und für die Skelettmuskelfaserhypertrophie charakteristischen Prozesse resultieren in einer Zunahme von Länge und Querschnittsfläche der existierenden Skelettmuskelfasern (GOLDSPINK, 1983, 1991, 1996; LAWRENCE und FOWLER, 1997; GRANT und GERRARD, 1998; REHFELDT et al., 1999, 2000). Die Akkumulation von Skelettmuskelproteinen ist abhängig von den kontinuierlichen Prozessen der Synthese und Degradation der Skelettmuskelproteine (ALLEN et al., 1979; GRANT und HELFERICH, 1991; GRANT und GERRARD, 1998).

Eine ausführliche Beschreibung der postnatal ablaufenden Prozesse des Wachstums und der Entwicklung der Skelettmuskulatur finden wir bei GOLDSPINK (1983, 1991, 1996). Die Erhöhung der Faserquerschnittsfläche und damit des Faserumfanges wird hauptsächlich durch eine Erhöhung der Anzahl der Myofibrillen in der Skelettmuskelfaser bewirkt, obwohl andere Faserkomponenten, wie z. B. Mitochondrien und Membransysteme, ebenfalls zunehmen. Die Anzahl der Myofibrillen kann während der Wachstumsvorgänge innerhalb der Skelettmuskelfasern beträchtlich ansteigen, wobei eine de novo-Synthese von Myofibrillen in der murenen Skelettmuskelfaser nicht zu beobachten ist (GOLDSPINK, 1991). Für die postnatalen Veränderungen der Skelettmuskelfaser sind also die wachstumsbedingten Veränderungen, die an den Myofibrillen beobachtet werden, von entscheidender Bedeutung. Die ultrastrukturellen Alterationen an den Myofibrillen bedingen letztlich das auch makroskopisch wahrnehmbare Wachstum der Skelettmuskulatur. In der Tabelle 7 auf Seite 16 sind die beschriebenen Prozesse in ihrem wesentlichen Inhalt dargestellt.

Auf die Bedeutung der Satellitenzellen für das postnatale Skelettmuskelfaserwachstum ist bereits eingegangen worden.

Daraus kann abgeleitet werden, daß jüngere Fasern im Vergleich zu älteren Skelettmuskelfasern eine kleinere Querschnittsfläche aufweisen (vgl. auch

REHFELDT et al., 1987) und weniger Zellkerne einer geringeren Größe enthalten. Der Zeitpunkt, an welchem der maximale Faserdurchmesser erreicht wird, ist abhängig von den Faktoren Alter bei Reife des Tieres, Spezies, Rasse, Geschlecht, Ernährung und physische Aktivität.

*Tabelle 7: Veränderungen der Myofibrillen während des Skelettmuskelwachstums (nach GOLDSPINK, 1983, 1991, 1996)*

<b>1. Erhöhung der Myofibrillenlänge</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Erhöhung der Anzahl der Sarkomere</li><li>• geringfügige Erhöhung der Sarkomerlänge beim adulten Tier im Vergleich zum jungen Tier</li><li>• Zonen des longitudinalen Wachstums: Myofibrillenenden (elektronenmikroskopisches Bild: große Anzahl von Polysomenansammlungen und freien Myofilamenten in dieser Region beim wachsenden Tier)</li><li>• die Länge der Myofilamente bleibt konstant</li></ul>
<b>2. Erhöhung der Myofibrillenquerschnittsfläche und Myofibrillenzahl</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Erhöhung des Myofibrillendurchmessers durch Anlagerung von Myofilamenten an die Myofibrillenperipherie</li><li>• longitudinales Splitting der Myofibrillen<ul style="list-style-type: none"><li>• nach Erreichen eines kritischen Umfangs</li><li>• Einleitung durch Einreißen der Z-Scheibe während der Sarkomerkontraktion, welches durch den schrägen Zug der peripheren Aktin-Filamente auf das Zentrum der Z-Scheibe bewirkt wird</li><li>• Unterteilung der Myofibrille und Invasion durch das sich entwickelnde sarkoplasmatische Retikulum und T-System</li></ul></li><li>• Ergebnis: Entstehung zweier Tochtermyofibrillen</li><li>• Bedeutung des longitudinalen Splitting:<ul style="list-style-type: none"><li>• extensive Entwicklung von sarkoplasmatischem Retikulum und T-System</li><li>• Entstehung neuer Polymerisationsstellen für die Aktin- und Myosinmonomere und Polymerisation zu neuen Myofilamenten</li></ul></li></ul>

REHFELDT et al. (1987) konnten anhand ihrer Untersuchungen zum Skelettmuskelwachstum zeigen, daß die Skelettmuskelfasern nach einer intensiven hypertrophischen Wachstumsphase in ein Plateau übergehen, das bei Mäusen etwa im Alter von 60 Tagen, beim Schwein nach etwa 26 Wochen und beim Rind nach ca. 18 Monaten erreicht wird. In diesem Alter scheint die physiologische Grenze des Faserwachstums für die untersuchten Skelettmuskeln erreicht zu sein (Mäuse: M. rectus femoris; Schweine: M. longissimus dorsi; Rinder: M. semitendinosus).

Obwohl die Skelettmuskelfaserhypertrophie das Grundprinzip des postnatalen Skelettmuskelwachstums darstellt, gibt es auch Tierarten, bei denen es noch kurze Zeit nach der Geburt zur Fortsetzung des hyperplastischen Skelettmuskel-

---

faserwachstums kommt. Bei der Ratte zum Beispiel sind postnatal Wachstumsvorgänge festzustellen, die als eine Ausdehnung der hyperplastischen Aktivitäten der embryonalen und fetalen Stadien betrachtet werden können (MASTAGLIA und DETCHANT, 1992; LAWRENCE und FOWLER, 1997).

	präinatale Wachstumsvorgänge	postinatale Wachstumsvorgänge
Grundprinzip	Skelettmuskelfaserhyperplasie (Primär- und Sekundärfasergeneese)	Skelettmuskelfaserhypertrophie
Veränderungen in den Strukturparametern		
1. Skelettmuskelfaseranzahl	↑↑	=
2. Skelettmuskelfasergröße		
• Faserlänge	↑↑	↑↑
• Faserquerschnittsfläche	↑↑	↑↑
Wachstumsstimuli	Skelettwachstum und dadurch bedingte Tensionswirkung auf die Skelettmuskulatur	Skelettwachstum und dadurch bedingte Tensionswirkung auf die Skelettmuskulatur funktionelle Beanspruchung der Skelettmuskulatur

Abb. 4: Zusammenfassung der prä- und postnatalen Wachstumsvorgänge der Skelettmuskelfaser

(Abk.: L, N, A = Länge, Anzahl, Querschnittsfläche der Skelettmuskelfasern)

Hinsichtlich des Auftretens einer postnatalen Skelettmuskelfaserhyperplasie bei der Maus gehen die Ansichten auseinander. Während LAWRENCE und FOWLER (1997) sie verneinen, wird sie von anderen Autoren beschrieben (GOLDSPINK 1983; REHFELDT und FIEDLER, 1984; REHFELDT et al., 1987; MASTAGLIA und DETCHANT, 1992) und ebenfalls als Ausdehnung der fetalen Muskeldifferenzierung angesehen. Eine postnatale Skelettmuskelfaserhyperplasie wird weder beim

Schwein (REHFELDT et al., 1987; LAWRENCE und FOWLER, 1997) noch beim Rind (REHFELDT et al., 1987) beobachtet.

Dagegen weisen GRANT und HELFERICH (1991) darauf hin, daß sich bei Rind, Schwein und Schaf sowohl der DNA-Gehalt als auch der Protein/DNA-Quotient im Skelettmuskelgewebe während der frühen Stadien nach dem Absetzen erhöhen, was darauf hinweist, daß bei diesen Tierarten in dieser Zeit das Skelettmuskelwachstum durch Hyperplasie und Hypertrophie bewirkt wird (s. a. Tabelle 2 auf Seite 4). Allerdings betrachten die Autoren auch die Proliferation von Satellitenzellen als hyperplastisches Ereignis, da hierdurch sowohl eine Zellproliferation als auch eine Erhöhung der Zellkernanzahl stattfinden.

Als bedeutendster Stimulus für das Skelettmuskelwachstum in der unmittelbaren postnatalen, präpuberalen und adoleszenten Phase wird die funktionelle Beanspruchung der Skelettmuskulatur angesehen (BERG und BUTTERFIELD, 1976).

## **2.2 Stimulierung des Skelettmuskelwachstums**

### **2.2.1 Allgemeine Aspekte**

Grundlagenkenntnisse über den normalen Verlauf des Skelettmuskelfaserwachstums bilden eine unabdingbare Voraussetzung für eine aktive Einflußnahme auf das Muskelwachstum im Sinne einer optimalen Fleischproduktion (REHFELDT et al., 1987, 1999). Daß das Skelettmuskelwachstum und damit das Gesamtkörperwachstum beim landwirtschaftlichen Nutztier exogen und endogen beeinflusst werden kann, wird durch nachfolgende Fakten belegt:

Wurde um 1800 beim Schwein eine Körpermasse von 40 kg erst in zwei bis drei Jahren erreicht, so wies um 1850 ein Schwein schon nach zwei Jahren eine Körpermasse von durchschnittlich 70 kg auf (WITTMANN, 2000). Bedingt durch die Umzüchtung auf Fleischleistung erreicht das moderne Fleischschwein in fünf bis sechs Monaten ein Mastendgewicht von 100 kg und ist damit fünfmal so schwer, wie gleichaltrige Wildschweine (BICKHARDT, 2001).



Eine Übersicht über wachstumsbedingte Veränderungen der Skelettmuskulatur finden wir bei SEFFNER (1994). Siehe Tabelle 8.

Die Masse eines Skelettmuskels und damit der Ansatz an magerem Fleisch wird im Wesentlichen durch die Anzahl der Skelettmuskelfasern sowie deren Länge und Querschnittsfläche bestimmt (REHFELDT et al., 1987, 1999, 2000; STICKLAND und DWYER, 1996).

*Tabelle 8: Veränderungen der Skelettmuskelfaserdurchmesser bei verschiedenen Tierarten während des Wachstums (SEFFNER, 1994)*

Tierart	Skelettmuskelfaserdurchmesser (µm)		Vervielfachung des Skelettmuskelfaserdurchmessers	Vervielfachung der Geburtsmasse
	neu-geboren	aus-gewachsen		
Schwein	5	90	18-mal	100- bis 175-mal
Kaninchen	10	77	7-mal	50-mal
Schaf	11	50	5-mal	25-mal
Rind	14	75	5-mal	25-mal

Da das Wachstum der Skelettmuskelfasern und damit ihre erreichbare Größe physiologisch begrenzt ist (FIEDLER, 1983; REHFELDT und FIEDLER, 1984), wird die Muskelfasergesamtanzahl als ein entscheidender Faktor für das Wachstumspotential eines Skelettmuskels, die physische Ausdauerfähigkeit und die Anpassungsfähigkeit an Umweltstreß und bei Großtieren für den Fleischanteil und die Fleischqualität angesehen (REHFELDT et al., 1987, 1999). Diese Tatsache wurde anhand zahlreicher Untersuchungen an unterschiedlichen Tierarten bestätigt.

### 2.2.2 Stimulierung des hypertrophischen Skelettmuskelfaserwachstums

Verschiedene Faktoren einschließlich **Alter**, **Training** und **Ernährung** können sich auf den Skelettmuskelfaserquerschnitt beim Tier auswirken, während die **Skelettmuskelfaseranzahl konstant** bleibt (STICKLAND et al., 1975). Der Einfluß des Genotyps auf den Skelettmuskelfaserquerschnitt ist weniger apparent (STICKLAND, 1995). Diese Aussage wird auch durch eine Untersuchung von

STICKLAND und GOLDSPINK (1978) unterstützt, in der zwar Differenzen in der Faseranzahl im M. flexor digiti V brevis zwischen einer großen und einer kleinen Schweinelinie verifiziert wurden, die Faserdurchmesser sich aber nicht signifikant unterschieden. Überhaupt werden speziesbedingte Unterschiede in der Körpergröße nicht ausreichend durch Differenzen des Skelettmuskelfaserquerschnittes reflektiert (Übersicht bei REHFELDT et al., 1999; s. a. Tabelle 8 auf Seite 19).

Sowohl die Skelettmuskelfaseranzahl als auch die Faserquerschnittsfläche können durch **Züchtung** und **Selektion** beeinflusst werden, wobei eine auf Wachstum oder Körpermasse der Tiere gerichtete Selektion sowohl zur Erhöhung der Anzahl als auch des Querschnittes der Skelettmuskelfasern führt, während eine Selektion auf Proteinansatz und Skelettmuskelmasse hauptsächlich den Muskelfaserquerschnitt beeinflusst (REHFELDT et al., 1999). Die genetische Variabilität und Heritabilität sind ausreichend hoch, um diese beiden Muskelstrukturparameter als Selektionskriterien bei landwirtschaftlichen Nutztieren verwenden zu können. Eine Zusammenstellung der Heritabilitätskoeffizienten für Merkmale der Skelettmuskelstruktur bei den verschiedenen Tierarten findet sich bei REHFELDT et al. (1999).

Als Beispiel für die züchterische Beeinflussbarkeit von Skelettmuskelstrukturparametern kann das Europäische Hausschwein angeführt werden, welches vom Europäischen Wildschwein abstammt. Es besitzt neben einer größeren Skelettmuskelfaseranzahl im M. semitendinosus auch dickere Skelettmuskelfasern im Vergleich zum Europäischen Wildschwein (FIEDLER et al., 1998).

Daß eine Erhöhung der Skelettmuskelmasse eines Tieres nur über eine Selektion auf Muskelfaserquerschnittsfläche erreicht werden kann, konnte FIEDLER (1988) zeigen. So wiesen nach diesem Kriterium selektierte Schweine bereits nach zwei Generationen höhere Skelettmuskelmassen auf.

Die Erhöhung der Skelettmuskelmasse allein auf der Basis der Faserhypertrophie kann allerdings mit Problemen der Adaptationsfähigkeit an Streßeinflüsse und der ultimativen Fleischqualität vergesellschaftet sein, wie sie besonders beim Schwein und Geflügel beobachtet werden konnten (REHFELDT et al., 2000). Ausgehend von genetischen Korrelationen und Resultaten von Selektionsexperimenten kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß sich eine Selektion auf hohe Skelettmuskelfaseranzahlen bei moderatem Faserquerschnitt für das Erzielen sowohl eines hohen Fleischanteils als auch einer guten Fleischqualität am vorteilhaftesten erweist.

Das Ausmaß der hypertrophischen und/oder hyperplastischen Reaktion des Skelettmuskelgewebes auf eine Selektion scheint davon abzuhängen, wie die angewandte Selektion zu Alterationen des hormonalen Systems führt, besonders der Somatotropin-IGF-I-Achse. So waren Plasmalevel von Somatotropin und/oder IGF-I signifikant verändert in Reaktion auf eine Wachstumsselektion bei Mäusen (SCHADEREIT et al., 1998).

Das postnatale Skelettmuskelwachstum im Sinne einer Faserhypertrophie kann durch den **Einsatz von** verschiedenen **anabolen Substanzen** stimuliert werden.

HEITZMANN (1981) verweist auf zwei verschiedene Wirkungsmechanismen anaboler Agenzien:

1. *Direkter Effekt* auf die Synthese und/oder Degradation von Muskelproteinen durch direkte Beeinflussung der Skelettmuskelfasern
2. *Indirekter Effekt* durch Beeinflussung von endokrinen Organen, z. B. Hypothalamus, Gonaden, Pankreas oder Schilddrüse mit dem Resultat einer Alteration von Synthese, Metabolismus oder Sekretion anderer Hormone mit anabolen Effekten auf die Skelettmuskulatur sowie den intermediären Metabolismus in anderen Geweben einschließlich Leber und Fettgewebe

Zu den muskelaufbauenden Substanzen gehören z. B. die anabolen Steroidhormone, Hormone wie das Insulin oder das Somatotropin, die Somatomedine (IGF's) und die  $\beta$ -Agonisten. Die muskelanabolen Effekte dieser Substanzen beruhen auf unterschiedlichen Wirkungsmechanismen und können von Tierart zu Tierart unterschiedlich ausgeprägt sein. Oft kann ein Zusammenwirken zwischen diesen Stimulanzen und körpereigenen Substanzen beobachtet werden.

Die **anabolen Steroidhormone** basieren auf den Geschlechtshormonen und haben eine stimulierende Wirkung auf das Skelettmuskelwachstum besonders bei jungen Rindern und Schafen (LAWRENCE und FOWLER, 1997), während sie nach SHERIDAN et al. (1990) für das Schwein keine geeigneten Agenzien zur Verbesserung von Wachstum und Schlachtkörpercharakteristiken darstellen.

Die wachstumsstimulierenden Effekte dieser Substanzklasse auf die Skelettmuskulatur basieren auf unterschiedlichen Wirkungsmechanismen. So reduziert z. B. Trenbolon sowohl die Proteinsynthese als auch die Proteindegradation, während Nandrolon diese beiden Prozesse stimuliert (BUTTERY und VERNON, 1983).

Anabole Steroidhormone können Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Insulin sowie Somatotropin (BUTTERY und VERNON, 1983), IGF-I sowie einem IGF-

---

bindenden Protein (IGFBP-III) (JOHNSON et al., 1996), IGF-I-mRNA-Gehalten in der Leber (ARNOLD et al., 1996) bzw. in der Skelettmuskulatur (JOHNSON et al., 1998) bewirken.

Anabole Effekte auf den Muskelproteinmetabolismus kann auch das Proteohormon **Insulin** entfalten, das als das wichtigste anabole Hormon überhaupt angesehen wird. BUTTERY und BRYAN (1986) weisen auf den Antagonismus zwischen Insulin und Cortisol in Bezug auf den muskulären Proteinmetabolismus, TIRAPEGUI (1999) auf eine Abhängigkeit der Insulinsekretion vom Proteingehalt in der Nahrung hin. So waren die Insulin- und IGF-I-Level bei proteinrestriktiv ernährten Ratten signifikant reduziert.

Für das **Somatotropin** (GH, STH, Wachstumshormon) existiert kein spezifisches Erfolgsorgan, da die meisten Gewebe Rezeptoren für dieses Hormon aufweisen. Es besitzt eine Schlüsselfunktion bei der Regulation des Stoffwechsels und des somatotropen Wachstums der Tiere im Sinne einer tiefgreifenden, überwiegend anabolen Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels (WICKE et al., 1998).

Seine Wirkung auf das Skelettmuskelwachstum wird vorwiegend über das IGF-I vermittelt, dessen Bildung sowohl in der Leber als auch in den Zielgeweben selbst induziert wird. Durch die Hemmung der Lipogenese entfaltet das Somatotropin eine katabole Wirkung auf das Fettgewebe. Als Resultat dieser Wirkungen stehen mehr Nährstoffe für die Proteinsynthese zur Verfügung (WICKE et al., 1998).

Einigkeit besteht darüber, daß das durch Somatotropin induzierte Skelettmuskelwachstum auf dem Prinzip der Faserhypertrophie basiert (PELL und BATES, 1987; REHFELDT und ENDER, 1993; REHFELDT et al., 1993; SOLOMON et al., 1994), wobei für deren Ausmaß die Versorgung mit Nahrungsprotein eine wichtige Rolle zu spielen scheint (SOLOMON et al., 1994).

Hinsichtlich der Beeinflussung der Fasertypenzusammensetzung durch Somatotropin liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Wahrscheinlich sind die Hormoneffekte von Skelettmuskel zu Skelettmuskel unterschiedlich. So konnten REHFELDT und ENDER (1993) beim Schwein keine Änderung der Fasertypenverteilung im M. longissimus dorsi nach einer Langzeitverabreichung von porcinem Somatotropin feststellen. Von SORENSEN et al. (1996) und SOLOMON et al. (1990; 1994) wurden diesbezüglich ebenfalls keine Alterationen in den untersuchten Skelettmuskeln beobachtet. Nur in der letztgenannten Arbeit wurde in einem der vier untersuchten Skelettmuskeln eine Zunahme des Anteils von Typ-IIA- und eine Abnahme des

Anteils von Typ-IIB-Fasern verzeichnet (M. semitendinosus). Diametral entgegengesetzte Ergebnisse erzielten WHIPPLE et al. (1992) bei der Untersuchung des M. longissimus thoracis beim Schwein.

Bei den **Somatomedinen** handelt es sich um Polypeptide mit einem Molekulargewicht von ca. 7500, die auch als insulinähnliche Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factors = **IGF's**) bezeichnet werden (PSCHYREMBEL, 2002).

Die IGF's kommen in relativ hohen Konzentrationen im Blut und in einer Vielzahl von Geweben vor. IGF-Rezeptoren sind u. a. in der Skelettmuskulatur, der Plazenta, der Leber sowie in vielen anderen Organen vorhanden. Unter den verschiedenen identifizierten IGF's besitzen das IGF-I und -II die größte Bedeutung für Wachstumsvorgänge (LAWRENCE und FOWLER, 1997).

Diese Substanzen kommen als bedeutende Regulatoren der Skelettmuskelfaseranzahl in Frage. So kann das IGF-I z. B. die Proliferation und Differenzierung von Myoblasten stimulieren (BAYOL et al., 2004). Es beeinflusst den Proteinumsatz in primären fetalen Myoblastenkulturen (HARPER et al., 1987). Auch über die stärkere Stimulation der Proliferation von Satellitenzellen in vitro durch Seren mit erhöhten Konzentrationen an IGF-I und IGF-bindendem Protein wird berichtet (JOHNSON et al., 1996).

Über die fetalen IGF-Level wird wahrscheinlich auch der Einfluß der maternalen Ernährung auf die Determination der Skelettmuskelfaseranzahl bei den Nachkommen vermittelt (STICKLAND und DWYER, 1996).

Die IGF-Plasmakonzentrationen können durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, wie z. B. durch die Ernährung (GAUTSCH et al., 1998; TIRAPEGUI, 1999) oder eine exogene Hormonzufuhr (BATES und PELL, 1991; ARNOLD et al., 1996).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die Histogenese sowie das postnatale Wachstum der Skelettmuskulatur weitgehend durch das IGF-I-System reguliert werden (BAYOL et al., 2004). Dieses System kann durch Ernährung, physische Belastung der Skelettmuskulatur und durch die Anwendung anaboler Stimulanzen alteriert werden und im Zusammenwirken mit anderen anabolen Hormonen agieren bzw. ermöglicht überhaupt erst deren Wirkungen auf die Skelettmuskulatur.

In den frühen 80er Jahren wurde die stimulierende Wirkung der  **$\beta$ -Agonisten** auf das Skelettmuskelwachstum fleischliefernder landwirtschaftlicher Nutztiere und deren hemmende Wirkung auf den Fettansatz entdeckt (WICKE et al., 1998). Es handelt

sich bei diesen Substanzen hauptsächlich um substituierte Phenylethanolamine, die in ihrer Struktur den natürlich vorkommenden Catecholaminen Adrenalin und Noradrenalin analog sind (BUTTERY, 1993). Die  $\beta$ -Agonisten wirken am effektivsten, wenn sie bei älteren, schwereren Tieren angewendet werden (MOODY et al., 2000). Ausführliche Darlegungen zu den Wirkungen der  $\beta$ -Agonisten finden sich bei VESTERGAARD et al. (1996) und WICKE et al. (1998).

Danach stimulieren die  $\beta$ -Agonisten die Skelettmuskelfaserhypertrophie durch Anregung der Muskelproteinsynthese über eine Erhöhung der Synthese der RNA oder ihrer Stabilität bei gleichzeitiger Verminderung des Proteinabbaus über eine Veränderung im proteolytischen Calpain/Calpastatin-Enzymsystem (Calpain-I-Aktivität  $\Downarrow$ , Calpain-II- sowie Calpastatin-Aktivität  $\Uparrow$ ). Eine Anregung der DNA-Synthese in der Skelettmuskulatur erfolgt im Allgemeinen nicht. Der Fettgewebsansatz wird über eine Anregung der Lipolyse sowie durch eine Hemmung des anabolen Lipidstoffwechsels reduziert. Die  $\beta$ -Agonisten verbessern die Effizienz der Muskelfleischproduktion bei allen fleischliefernden landwirtschaftlichen Nutztieren, wobei die Stimulation des Skelettmuskelwachstums mit einer Erhöhung des glykolytischen Potentials der Skelettmuskulatur durch Verschiebung der Fasertypenverteilung in die Richtung der Skelettmuskelfasern vom Typ IIB sowie Enzymaktivitätsänderungen (oxidative Enzyme  $\Downarrow$ , glykolytische Enzyme  $\Uparrow$ ) und einer Verringerung des Myoglobingehaltes verbunden ist (WICKE et al., 1998). Die mittleren Plasmakonzentrationen von Somatotropin (DAWSON et al., 1993) und IGF-I (BATES und PELL, 1991; DAWSON et al., 1993) werden dabei nicht beeinflusst. Eine geschlechtsabhängige  $\beta$ -Agonist-Wirkung auf die Skelettmuskulatur konnte u. a. für das Geflügel (REHFELDT et al., 1997) nachgewiesen werden.

Das Skelettmuskelgewebe besitzt eine hohe Anpassungsfähigkeit an erhöhte **funktionelle Beanspruchungen** und kann mit einer Veränderung der Zusammensetzung, der Struktur und der Funktion der Skelettmuskelfasern darauf reagieren (AHTIAINEN et al., 2003; GOLDSPINK, 2003; GREEN et al., 2003). Diese Adaptationsfähigkeit ist im Hinblick auf die wachstumsbedingte Entwicklung von Körpermasse und Aktivität von funktioneller Bedeutung. Das longitudinale Splitting der Myofibrillen als Basis des hypertrophischen Skelettmuskelfaserwachstums kann daher oft beobachtet werden in der Skelettmuskulatur von jungen als auch trainierten Tieren (GOLDSPINK, 1983).

---

Die **trainingsinduzierte Skelettmuskelfaserhypertrophie** kann einen oder mehrere Fasertypen betreffen und ist eher mit einer quantitativen als qualitativen Veränderung des Myofibrillengehaltes der Skelettmuskelfasern verbunden (GOLDSPINK, 1983).

Die in Reaktion auf ein Training an den Myofibrillen zu beobachtenden Veränderungen werden durch eine Steigerung der Muskelproteinsynthese bewirkt. Somit gehört eine eiweißreiche Ernährung zu den Voraussetzungen einer Skelettmuskelfaserhypertrophie. Weiterhin steigen die aerobe Kapazität und der Mitochondriengehalt der Skelettmuskelfasern (SZENTKUTI, 2000).

Die trainingsbedingten biochemischen und strukturellen Alterationen der Skelettmuskulatur sind bei Mensch und Tier gründlich untersucht worden. Entsprechende Studien wurden z. B. am M. soleus der Ratte (KAYAR et al., 1986; MORASKA et al., 2000), an der Hintergliedmaßenmuskulatur der Maus (HOULE-LEROY et al., 2000), der Skelettmuskulatur des Pferdes (HODGSON et al., 1986; FOREMAN et al., 1990) sowie am M. gastrocnemius des Schweines (JØRGENSEN und HYLDGAARD-JENSEN, 1975) durchgeführt. In Abhängigkeit von der Gestaltung des Trainings sind Skelettmuskelfaserhypertrophien (KAYAR et al., 1986; PETERSEN et al., 1998), erhöhte mitochondriale Enzymaktivitäten (JØRGENSEN und HYLDGAARD-JENSEN, 1975; HODGSON et al., 1986; FOREMAN et al., 1990; HOULE-LEROY et al., 2000; MORASKA et al., 2000), erhöhte Mitochondrien- (KAYAR et al., 1986) und Myoglobingehalte (JØRGENSEN und HYLDGAARD-JENSEN, 1975) zu erwarten. Änderungen in der Fasertypenzusammensetzung ließen sich beim Pferd nicht (HODGSON et al., 1986; FOREMAN et al., 1990), wohl aber beim Schwein (PETERSEN et al., 1998) nachweisen.

Die Untersuchungen der trainingsbedingt veränderten Skelettmuskulatur beim Menschen konzentrierten sich u. a. auf deren oxidative Kapazität und die strukturellen Veränderungen (SUTER et al., 1995; TURNER et al., 1997), die Auswirkungen unterschiedlicher Trainingsmuster (FARTHING und CHILIBECK, 2003) sowie die Adaptationen des sarkoplasmatischen Retikulums an ein Training (GREEN et al., 2003). HOPPELER und FLÜCK (2003) weisen auf die ausgeprägte Plastizität der Mitochondrien in der Skelettmuskulatur als Konsequenz einer Skelettmuskelbeanspruchung hin. So bewirkte ein Ausdauertraining Erhöhungen des Mitochondrienvolumens von bis zu 50 % bei vordem untrainierten Menschen.

PETERSEN et al. (1998) untersuchten beim Schwein die durch physische Aktivität induzierten Adaptationen in der Skelettmuskulatur. So führte eine stärkere physische Aktivität im M. longissimus dorsi zur Skelettmuskelfaserhypertrophie, zur Erhöhung des Anteils der Typ-IIA-Fasern und der Anzahl der Kapillaren pro Faser. Im M. biceps femoris von weiblichen Tieren konnte als einzige Adaptation ein hypertrophisches Wachstum der Typ-I-Fasern registriert werden. Eine erhöhte physische Aktivität zog auch eine Änderung der Fasertypenzusammensetzung (Typ-IIA-Fasern : Typ-IIB-Fasern  $\uparrow$ ) im M. semitendinosus und M. biceps femoris bei männlichen Tieren nach sich. Im M. trapezius thoracis dagegen konnte ein erhöhter Anteil von Typ-I-Fasern festgestellt werden.

ADAMS und HADDAD (1996) untersuchten bei weiblichen Ratten die Auswirkungen einer erhöhten physischen Skelettmuskelbelastung auf den IGF-I- und DNA-Gehalt sowie die Proteinakkumulation im M. plantaris nach dessen Überlastung durch chirurgische Entfernung synergistischer Skelettmuskeln. Der Erhöhung der Skelettmuskelmasse ging eine mehr als vierfache Erhöhung des muskulären IGF-I-Gehaltes voraus. Der DNA-Gehalt war im M. plantaris ebenfalls erhöht und es bestand eine strenge Korrelation zwischen IGF-I- und DNA-Gehalt. Die erhöhte Expression von IGF-I als Reaktion auf eine funktionelle Überlastung der Skelettmuskulatur trägt möglicherweise auf dem Weg der Satellitenzellmobilisation zur Hypertrophie und zur Erhöhung des muskulären DNA-Gehaltes bei, da eine postnatale Skelettmuskelfaserhypertrophie mit einer Proliferation von Satellitenzellen verbunden ist (REHFELDT et al., 2000).

Nicht nur aktive, sondern auch passive mechanische Beanspruchungen können ein Skelettmuskelfaserwachstum bewirken.

So kann das Skelettmuskelwachstum durch Stretching stimuliert werden (GOLDSPINK, 1996, 2003). Die Adaptation eines gestreckten Skelettmuskels an eine erhöhte funktionale Länge ist mit einer erhöhten Muskelproteinsynthese und der Addition von Sarkomeren verbunden (GOLDSPINK und GOLDSPINK, 1986; LOUGHNA et al., 1986). Die zusätzliche elektrische Stimulation eines gestreckten Muskels hat einen additiven Effekt und bewirkt eine sehr starke und extensive Skelettmuskelfaserhypertrophie. Mit der Zunahme der Skelettmuskelmasse war eine Erhöhung des Gesamt-RNA-Gehaltes - hauptsächlich der ribosomalen RNA - von bis zu 250 % verbunden, was darauf hinweist, daß die Skelettmuskelfaserhypertrophie hauptsächlich auf dem Level der Translation kontrolliert wird und daß die rapide



Erhöhung der Ribosomenanzahl bedeutet, daß mehr Informationen in Protein translatiert werden (GOLDSPINK, 1996, 2003).

ASHMORE und SUMMERS (1981) untersuchten das Skelettmuskelwachstum anhand des M. patigialis beim Geflügel nach passivem Strecken und konnten erhöhte DNA-, RNA- und Proteinsyntheseraten feststellen. Die Querschnittsfläche der Skelettmuskelfasern sowie der mittlere Myofibrillendurchmesser waren in diesem Skelettmuskel erhöht. Der Prozentsatz der splittenden Myofibrillen erhöhte sich von 15 % vor dem Stretching auf 45 % nach einer Woche Stretching. Die Autoren weisen darauf hin, daß für ein hypertrophisches Skelettmuskelfaserwachstum weder eine neural vermittelte aktive Tension noch eine muskuläre Kontraktion erforderlich sind.

In den bisherigen Ausführungen wurde bereits mehrfach betont, daß die **Ernährung** eine nicht unwesentliche Rolle beim normalen Wachstum der Skelettmuskulatur spielt. Eine schwerwiegende postnatale Mangelernährung kann einen Skelettmuskelfaserverlust bewirken, während eine moderate Unterernährung ausschließlich das hypertrophische Faserwachstum beeinflusst. Die pränatale Phase der Skelettmuskelentwicklung ist gegenüber einer Mangelernährung sensitiver als die postnatale Phase. Die maternale Ernährung und/oder die Nährstoffverfügbarkeit scheinen die Schlüsselfaktoren bei der Regulation der Myogenese zu sein (REHFELDT et al., 2000).

Die Ernährung gehört außerdem zu den Faktoren, die die Wirksamkeit der verschiedenen anabolen Substanzen sowie die Reaktion der Skelettmuskulatur auf erhöhte funktionelle Beanspruchungen beeinflussen bzw. limitieren können. Eine herausragende Rolle spielt hierbei der Proteingehalt der Nahrung. Er scheint Einfluß nehmen zu können auf die Insulinsekretion, die IGF-I-Level sowie den Gehalt an hepatischer IGF-I-mRNA. Die Ernährung trächtiger Tiere ist für die Determination der Skelettmuskelfaseranzahl bei der Nachkommenschaft von Bedeutung.

SCHADEREIT et al. (1995) untersuchten den Einfluß einer nutritiven Restriktion und Realimentation auf den Protein- und Energiemetabolismus, die Organmassen und die Skelettmuskelstruktur bei wachsenden Ratten und stellten fest, daß eine temporäre und moderate nutritive Restriktion die täglichen Körpermassezunahmen, die Proteinsynthese, die Stickstoffdeposition und Stickstoffutilisation beeinträchtigte. Die Entwicklung der Organe war reduziert und das Skelettmuskelwachstum retardiert (kleinere Muskelfasern). TIRAPEGUI et al. (1996) weisen darauf hin, daß ein

Proteinmangel in der Nahrung zu einer Reduktion der Körpermasse, der Futteraufnahme sowie des Skelettmuskel- und Knochenwachstums führt. Außerdem konnten eine verminderte Protein- als auch Proteoglykansynthese in den Geweben beobachtet werden. Die IGF-I-Plasmalevel korrelierten mit der Erhöhung des Proteingehaltes in der Nahrung.

In der Studie von REHFELDT et al. (1991) führte ein restriktives Nahrungsangebot bei Labormäusen zu einem reduzierten Körper- und Skelettmuskelwachstum. Letzteres basierte auf einer Beeinträchtigung von Zellkernvermehrung und Skelettmuskelfaserhypertrophie (geringere Muskelfaserquerschnittsflächen und Zellkernzahlen je Muskelfaser, eine höhere Zellkern-Plasma-Relation nach dem Absetzen) bei Konstanz der Anzahl der Skelettmuskelfasern. Nach dem Absetzen war die Muskelfasertypisierung leicht in Richtung des oxidativen Stoffwechsels verschoben, was eine Verlangsamung der postnatalen Umwandlung der Skelettmuskelfasern vom Typ I über den Typ IIA zu Fasern vom Typ IIB bedeutet. Normalerweise ist zu diesem Zeitpunkt die Fasertypisierung bei der Maus abgeschlossen und die prozentualen Faseranteile unterliegen nach dem 43. Lebensstag keiner signifikanten Veränderung mehr (REHFELDT und FIEDLER, 1984).

Insgesamt gesehen kann das hypertrophische Skelettmuskelfaserwachstum auf vielfältige Weise stimuliert werden, wobei das Ausmaß der Skelettmuskelfaserhypertrophie von einer Vielzahl sich einander bedingender endogener und exogener Einflußfaktoren, wie Tierart, Geschlecht, Genotyp, eingesetzte Stimulanzien, Ernährung, hormonaler Status u. a., abhängt.

### **2.2.3 Stimulierung des hyperplastischen Skelettmuskelfaserwachstums**

Im Hinblick auf die Zusammenhänge zwischen der Skelettmuskelfaseranzahl und dem Skelettmuskelwachstum können folgende Grundaussagen getroffen werden (STICKLAND und GOLDSPINK, 1973; GOLDSPINK, 1991; STICKLAND und DWYER, 1996; REHFELDT et al., 1993, 1999, 2002):

- Tiere mit einer höheren Anzahl an Skelettmuskelfasern zeigen ein schnelleres und effizienteres Wachstum im Vergleich zu Tieren mit einer geringeren Skelettmuskelfaseranzahl.
- Eine hohe Skelettmuskelfaseranzahl resultiert in einer besseren Schlachtkörperqualität (geringerer Fettansatz und bessere Fleischqualität). Somit stellt die Skelettmuskelfaseranzahl den relevantesten Parameter für eine Verbesserung von Skelettmuskelwachstum und Fleischqualität dar.
- Zwischen der Skelettmuskelfaseranzahl und der Faserquerschnittsfläche besteht eine antagonistische Korrelation. Die postnatale Wachstumsrate der einzelnen Skelettmuskelfaser ist bei einer hohen Skelettmuskelfaseranzahl im Muskel geringer und höher bei einer geringeren Skelettmuskelfaseranzahl.
- Da die Anzahl der Skelettmuskelfasern pränatal determiniert wird, wird demzufolge auch das postnatale Wachstumspotential in utero festgelegt.
- Die Anzahl der Skelettmuskelfasern wird hauptsächlich durch die Anzahl der während der fetalen Myogenese gebildeten Myoblasten determiniert.

Die Stimulation des hyperplastischen Skelettmuskelfaserwachstums beinhaltet Maßnahmen zur Erhöhung der Anzahl der Skelettmuskelfasern, wie z. B. Selektion, Einsatz von anabolen Substanzen und Ernährung.

Tierartspezifische Differenzen in der Skelettmuskelmasse werden vor allem durch Unterschiede in der Skelettmuskelfaseranzahl bestimmt (PENNEY et al., 1983; REHFELDT et al., 1987), wobei die Anzahl der Primärfasern den bedeutendsten Parameter beim Determinieren der ultimativen Skelettmuskelmasse darstellt (GOLDSPINK, 1991).

Aus den bisherigen Darlegungen wird ersichtlich, daß die Erhöhung der Anzahl der Myoblasten und folglich der Anzahl der gebildeten Skelettmuskelfasern eine bedeutende Strategie für die Erhöhung der Skelettmuskelmasse darstellt (PENNEY et al., 1983; GOLDSPINK, 1991).

Auch REHFELDT et al. (2000) weisen darauf hin, daß die Anzahl der Skelettmuskelfasern hauptsächlich durch genetische Faktoren und solche Umweltfaktoren determiniert wird, die die pränatale Myogenese beeinflussen können. PENNEY et al. (1983) machen die Länge der Proliferationsphase der Myoblasten vor deren Fusion für die unterschiedlichen Skelettmuskelfaseranzahlen bei Mäusen nach Selektion auf eine hohe bzw. geringe Körpermasse verantwortlich. Die Länge dieser

Proliferationsphase und folglich die Anzahl der gebildeten Myoblasten kann durch IGF's und/oder einige andere Mitogene beeinflusst werden (GLUCKMAN, 1986).

DWYER und STICKLAND (1991) untersuchten die Skelettmuskelfaseranzahlen bei Schweinen aus mehreren Würfen und stellten fest, daß die Anzahl der Primärfasern im M. semitendinosus für die Variation der Gesamtfaseranzahl zwischen den Würfen verantwortlich ist, während bei den Wurfgeschwistern sowohl die Primärfaseranzahl als auch die Sekundärfaser : Primärfaser-Relation die Differenzen in der Gesamtfaseranzahl bewirkten. Ein Vergleich zwischen den größten und kleinsten Wurfgeschwistern zeigte, daß die Variation in der Faseranzahl nur auf Differenzen der Sekundärfaser : Primärfaser-Relation zurückzuführen war.

WIGMORE und STICKLAND (1983) untersuchten beim Schwein die pränatale Entwicklung der Skelettmuskelfaseranzahlen bei den größten und kleinsten Wurfgeschwistern. Korrespondierend zu der o. a. Studie war die Anzahl der Primärfasern konstant. Bei der Sekundärfaserpopulation hingegen konnten vom 65. Trächtigkeitstag an quantitative Unterschiede beobachtet werden, die letztlich zu einer Differenz von 17 % in der Gesamtfaseranzahl im perinatalen Zeitraum führten. Zum Zeitpunkt der intensiven Sekundärfaserhyperplasie hatten die Primärfasern der kleineren Feten auch die kleineren Durchmesser. Die Autoren schlußfolgerten, daß die geringere Größe bzw. Dicke der Primärfasern die verfügbare Oberfläche für die Sekundärfaserbildung begrenzte.

Die Skelettmuskeln wiesen auch Unterschiede im DNA-Gehalt auf (WIGMORE und STICKLAND, 1984).

Insgesamt gesehen kann davon ausgegangen werden, daß die Primärfaseranzahl im Vergleich zur Sekundärfaseranzahl die stärker genetisch fixierte Komponente ist und in größerem Maße einen Indikator für den Genotyp eines Tieres darstellt (GOLDSPINK 1991; STICKLAND und DWYER, 1996).

Eine Erhöhung der Skelettmuskelfaseranzahl kann durch **Selektion** erzielt werden. Sowohl die Skelettmuskelfaseranzahl als auch die Skelettmuskelfaserquerschnittsfläche korrelieren positiv mit der Skelettmuskelquerschnittsfläche (REHFELDT et al., 2000). Angaben zu den genetischen Beziehungen zwischen den Merkmalen Muskelquerschnittsfläche, Muskelfaserquerschnittsfläche und Muskelfaseranzahl finden sich in den Arbeiten von REHFELDT et al. (1999) und REHFELDT et al. (2000). So sind etwa die Hälfte (Maus) bzw. zwei Drittel (Schwein) der phänotypischen Variation der Skelettmuskelfaseranzahl genetischen Ursprungs

(REHFELDT et al., 1999). Demzufolge ist die Skelettmuskelfasergesamtzahl trotz ihrer relativen Konstanz während des postnatalen Lebens nicht ausschließlich genetisch determiniert. Es spielen neben genetischen Faktoren auch solche Umweltfaktoren eine Rolle, die die pränatale Myogenese beeinflussen können (REHFELDT et al., 2000). Der maternale Einfluß auf die Skelettmuskelfaseranzahl wird in der Literatur mit 17 % der phänotypischen Varianz angegeben (M. extensor digitorum longus der Maus) (REHFELDT et al., 1988).

Eine selektionsbedingte Erhöhung der Skelettmuskelfaseranzahl kann erreicht werden, wenn Tiere einer **Selektion nach Körperwachstum** unterzogen werden. Der Einfluß einer Wachstumsselektion auf die Skelettmuskelfaseranzahl wird apparent durch die Differenzen zwischen Tieren unterschiedlicher genetischer Züchtungen oder zwischen Wildtieren und domestizierten Tieren derselben Spezies (REHFELDT et al., 1999, 2002). Eine Selektion auf erhöhte Wachstumsraten führt zu einer erhöhten Myoblasten- oder Satellitenzellproliferationsrate. Es werden mehr Skelettmuskelfasern gebildet, während Veränderungen des Protein/DNA-Quotienten nicht auftreten (PENNEY et al., 1983; BROWN und STICKLAND, 1993, 1994).

Auch REHFELDT et al. (1999) sehen unterschiedliche Myoblastenproliferationsraten als primäre Ursache auftretender Faserhyperplasiedifferenzen in Reaktion auf eine Wachstumsselektion an, wobei das Ausmaß der hypertrophischen und/oder proliferativen Antwort von selektionsbedingten Veränderungen besonders der Somatotropin-IGF-I-Achse abzuhängen scheint (SCHADEREIT et al., 1998).

Eine Erhöhung der Anzahl der Skelettmuskelfasern kann auch durch den **Einsatz anaboler Substanzen** bewirkt werden. So untersuchten REHFELDT et al. (1993) die Effekte einer 15-tägigen Verabreichung von **porcinem Somatotropin** an pränante Sauen während unterschiedlicher Trächtigkeitsperioden auf die Skelettmuskelfaseranzahl (M. semitendinosus) der Nachkommenschaft zum Geburtszeitpunkt. Bei der Somatotropingabe während der frühen Trächtigkeit (10. bis 24. Trächtigkeitstag) konnten deutliche Einflüsse auf die Skelettmuskulatur festgestellt werden. So zeigten die Nachkommen eine signifikante Erhöhung der Skelettmuskelfaseranzahl um 27 %. Da maternale Hormone, wie z. B. das Insulin oder die Somatomedine (IGF's), nicht in der Lage sind, die Plazentaschranke zu passieren und demzufolge auch keinen direkten wachstumsfördernden Einfluß auf den Fetus ausüben können, kann angenommen werden, daß das fetale Skelettmuskelwachstum durch das exogen zugeführte porcine Somatotropin

---

stimuliert worden ist. Da die Skelettmuskelfaseranzahl hauptsächlich durch die Anzahl der zur Fusion befähigten Myoblasten determiniert wird, ist es vorstellbar, daß das exogen erhöhte maternale porcine Somatotropin eine außerordentliche wachstumsfaktorabhängige Proliferation von präsumtiven Myoblasten im fetalen Skelettmuskel auslöst. Von Interesse ist ebenfalls der Fakt, daß die Ferkel der hormonbehandelten Sauen im perinatalen Zeitraum signifikant erhöhte IGF-I-Serumlevel aufwiesen. Das kann ein Hinweis auf eine permanent höhere proliferative Kapazität bei diesen Tieren (REHFELDT et al., 1993) und damit auf ein schnelleres postnatales Wachstum sein, da BUONOMO et al. (1987) herausfanden, daß schnellwachsende Schweinerassen höhere IGF-I-Serumlevel als langsamwachsende Schweine aufweisen.

Von verschiedenen Forschern wurde der Einfluß der **Ernährung** auf die Skelettmuskelfasergeneese sowie das postnatale Skelettmuskelwachstum untersucht (POWELL und ABERLE, 1980; HANDEL und STICKLAND, 1987; HANDEL und STICKLAND, 1988; REHFELDT et al., 1991; WARD und STICKLAND, 1991; DWYER et al., 1993; DWYER et al., 1994; BAYOL et al., 2004).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der Einfluß einer Futterrestriktion auf die Skelettmuskelfaseranzahl von deren Ausmaß abhängt. So kann eine schwerwiegende postnatale Futterrestriktion im Gegensatz zu einer moderaten Mangelernährung durchaus einen Faserverlust induzieren. Die pränatale Phase der Skelettmuskelentwicklung reagiert jedoch gegenüber einer Mangelernährung empfindlicher hinsichtlich einer Faserreduktion (REHFELDT et al., 1999). So kann eine Unterernährung in utero beim Schwein eine geringere Geburtmasse, eine geringere Skelettmuskelfaseranzahl und eine Reduktion der postnatalen Wachstumsrate bewirken. Der Effekt auf die Skelettmuskelfaseranzahl wird über eine reduzierte Sekundärfaserpopulation vermittelt (DWYER et al., 1994).

Auch die Mechanismen, durch welche eine maternale Unterernährung die Determination der Skelettmuskelfaseranzahl der Nachkommen beeinflusst, sind untersucht worden. Folgende Faktoren spielen eine Rolle:

- Reduktion der Plazentamasse (DWYER et al., 1992)
- Reduktion der maternalen und fetalen Serumlevel an IGF-I und IGF-II sowie inverses Verhalten der Cortisollevel zu den IGF-I-Leveln (DWYER und STICKLAND, 1992)

Es ist demnach wahrscheinlich, daß der Einfluß der maternalen Ernährung auf die Determination der Skelettmuskelfaseranzahl bei den Nachkommen über die fetalen IGF-Level vermittelt wird (STICKLAND und DWYER, 1996).

DWYER et al. (1994) verdoppelten die maternale Futteraufnahme beim Schwein und erreichten eine Erhöhung der Skelettmuskelfaseranzahl und eine dadurch bedingte erhöhte postnatale Wachstumsrate. Im Alter von fünf Wochen zeigte sich beim Nachwuchs aller supplementierten Sauen eine größere mittlere Sekundärfaser : Primärfaser-Relation im M. semitendinosus im Vergleich zu den Kontrolltieren. Tiere, die bis zu einer Körpermasse von 80 kg aufgezogen wurden, zeigten eine höhere Wachstumsrate vom Tag 70 bis zur Schlachtung und eine bessere Relation zwischen Körpermassezunahme und Futterration.

Sowohl die Geburtmasse als auch die postnatale Ernährung sind für das Wachstum von großer Bedeutung. So tendieren die kleineren Ferkel eines Wurfes zu einer geringeren Skelettmuskelfaseranzahl (HANDEL und STICKLAND, 1987) und wachsen unter den Bedingungen einer Unterernährung langsamer und weniger effizient als ihre größeren Wurfgeschwister (POWELL und ABERLE, 1980). Interessanterweise sind Ferkel mit einer geringen Geburtmasse, die aber mit einer hohen Skelettmuskelfaseranzahl ausgestattet sind, zu einem Aufholwachstum fähig (HANDEL und STICKLAND, 1988).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß zur Stimulierung des Skelettmuskelfaserwachstums auf der Basis der Hyperplasie vergleichsweise wenig Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

## **2.3 Wachstum der Skelettmuskulatur bei der Labormaus**

### **2.3.1 Pränatale Wachstumsvorgänge**

Einen großen Teil unseres heutigen Wissens über die Wachstums- und Differenzierungsvorgänge der Skelettmuskulatur verdanken wir den an der Labormaus durchgeführten zahlreichen Untersuchungen (GOLDSPINK, 1970; WILLIAMS und GOLDSPINK, 1971; GRIFFIN und GOLDSPINK, 1973; HOOPER,

1975; PLATZER, 1978; PENNEY et al., 1983; REHFELDT und FIEDLER, 1984; REHFELDT et al., 1987).

PLATZER (1978) untersuchte die Histogenese der Skelettmuskulatur der Hintergliedmaße bei der Maus vom 12. Trächtigkeitstag bis zur Geburt. Am 12. Trächtigkeitstag bilden die Mesenchymzellen den vorherrschenden Zelltyp in der Hintergliedmaßenknospe. Bereits einen Tag später können kleine Inseln von ca. 25 µm langen und spindelförmigen Zellen zwischen diesen Mesenchymzellen in der proximalen Region der Gliedmaßenanlage beobachtet werden. Die Entwicklung der Skelettmuskelfasern wird von der Autorin in vier Stadien eingeteilt:

1. Immature Myotuben (14. bis 15. Trächtigkeitstag)

In den immaturren Myotuben sind kleine Myofibrillen in geringer Anzahl vorhanden. Viele Myofilamente liegen noch nicht in der für sie typischen hexagonalen Ausrichtung vor. Das sarkoplasmatische Retikulum ist einfach strukturiert, Triaden sind noch nicht vorhanden. Zwischen den euchromatinreichen Zellkernen, welche in Ketten formiert sind, treten große Glykogenansammlungen auf. Die in isolierten Regionen vorkommenden Myotuben können anatomisch noch nicht unterschieden werden.

2. Mature Myotuben (16. bis 18. Trächtigkeitstag)

Die Anzahl der Myofibrillen nimmt durch den Prozeß des longitudinalen Myofibrillensplittings stark zu, wobei kleine Gruppen von Myofibrillen sich ausrichten. Zwischen den Myofibrillen befinden sich zahlreiche Glykogengranula als auch sarkoplasmatisches Retikulum, wobei Triaden noch recht spärlich auftreten. In den subsarkolemmalen Regionen und zwischen den Zellkernen sind Mitochondrienhaufen nachweisbar. Der Fetus zeigt Bewegung, seine Skelettmuskeln verlängern sich und werden an die entsprechenden Knochen angeheftet und sind nun anatomisch identifizierbar.

3. Junge Skelettmuskelfasern (ab 19. Trächtigkeitstag)

Die auftretenden Myofibrillen sind kompakt und ausgerichtet. Die Myofilamente liegen in einer festen hexagonalen Anordnung vor, das Glykogen ist dispergiert und die heterochromatinreichen Zellkerne sind peripher lokalisiert. Triaden und Mitochondrien sind zahlreich vertreten.

4. Mature Skelettmuskelfasern (ab dem Alter von 2 Wochen)

Die reifen Skelettmuskelfasern sind gekennzeichnet durch das Vorhandensein großer Gruppen von Myofibrillen, eine geringe Anzahl von Ribosomen sowie



Glykogengranula und Mitochondrien, die im Bereich der I-Bänder auftreten. Das sarkoplasmatische Retikulum ist entfaltet und zeigt terminale Zisternen. Triaden treten an den Verbindungen zwischen A- und I-Bändern auf und sind transversal orientiert. Die peripher lokalisierten Zellkerne sind heterochromatinreich und weniger zahlreich pro Skelettmuskelfaser. Die Maus zeigt eine gute Muskelkoordination.

Während der Histogenese der Skelettmuskulatur nimmt die Anzahl der Myofibrillen durch den Prozeß des longitudinalen Myofibrillensplittings rapide zu. GOLDSPINK (1970) gibt diese Anzahl mit 75 Myofibrillen in der Skelettmuskelfaser der neugeborenen Maus und mit über 1200 Myofibrillen in einigen Skelettmuskelfasern der murenen Maus an, wie er durch Untersuchungen am *M. biceps brachii* nachweisen konnte. Somit können Myofibrillen innerhalb einer Skelettmuskelfaser 10- bis 15-mal während des Lebens einer Maus proliferieren (GOLDSPINK, 1970). Auch die mittleren Myofibrillendurchmesser erhöhen sich mit dem Alter. So wird der maximale Durchmesser der Myofibrillen in den Fasern eines neugeborenen Tieres mit 0,9 µm angegeben, während er 1,0 bis 1,1 µm in den Skelettmuskelfasern der murenen Maus beträgt (GOLDSPINK, 1970).

GÜNEREN et al. (1996) untersuchten das pränatale Wachstum bei selektierten Mäusen und stellten u. a. fest, daß die Feten am Trächtigkeitstag 18,5 mehr als die 300fache Körpermasse hatten als am 10. Trächtigkeitstag.

### **2.3.2 Postnatale Wachstumsvorgänge**

Bei der Labormaus findet das postnatale Wachstum der meisten quergestreiften Skelettmuskelfasern in zwei Phasen statt. Die erste Phase kann als Vervollständigung der Muskelfaserdifferenzierung betrachtet werden, denn diese ist bei Mäusen zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht abgeschlossen, sondern wird noch zwei bis drei Wochen nach der Geburt fortgesetzt (ROWE und GOLDSPINK, 1968). In dieser Zeit wird die Anzahl der Skelettmuskelfasern in den Mäusemuskeln fixiert (ROWE und GOLDSPINK, 1969; GOLDSPINK, 1974).

Die Myotuben, welche perinatal eine Querschnittsfläche von ca.  $100 \mu\text{m}^2$  aufweisen, entwickeln sich in diesem Zeitraum zu kleinen Skelettmuskelfasern mit einer Querschnittsfläche von ca. 325 bis  $500 \mu\text{m}^2$ . Letztere sind deutlich reichhaltiger an Myofibrillen. Nach Erreichen dieser Querschnittsfläche stagniert das weitere Faserwachstum für einige Zeit. Die bis zu diesem Zeitpunkt erreichte Faserquerschnittsfläche kann als Basisniveau für die weitere Skelettmuskelfaserentwicklung betrachtet werden (ROWE und GOLDSPINK, 1968). In einigen Skelettmuskeln der Maus, wie z. B. im M. soleus oder im M. extensor digitorum longus, kommt es zu keiner weiteren Faserquerschnittsvergrößerung, d. h., die Fasern bleiben auf diesem Ausgangsniveau während des gesamten Lebens stehen, während in anderen Skelettmuskeln ein deutliches hypertrophisches Faserwachstum stattfindet und Faserquerschnittsflächen von bis zu  $1250 \mu\text{m}^2$  erreicht werden.

Dieses weitere Wachstum stellt die zweite Phase des postnatalen Skelettmuskelfaserwachstums dar und ist ein besonders interessanter Prozeß, da er einem Skelettmuskel die Möglichkeit zur Anpassung an seine speziellen Aufgaben gibt (GOLDSPINK, 1964; zit. nach GOLDSPINK, 1970). Die Anzahl der Skelettmuskelfasern, die ein nachfolgendes hypertrophisches Wachstum zeigen, ist abhängig von der Skelettmuskelbelastung, dem Alter und dem Ernährungszustand des Tieres (ROWE und GOLDSPINK, 1968). Die Fasern eines Skelettmuskels zeigen kein synchrones Wachstum. Nur ein geringer Prozentsatz (weniger als 10 %) der Fasern zeigt ein zeitgleiches hypertrophisches Wachstum (GOLDSPINK, 1970). Dabei wird die Größenzunahme der individuellen Skelettmuskelfasern hauptsächlich auf eine Erhöhung des Gehaltes an Myofibrillen zurückgeführt, obwohl andere zelluläre Komponenten, wie z. B. Mitochondrien und Membransysteme, ebenfalls zunehmen (GOLDSPINK, 1991). Die Anzahl der Myofibrillen erhöht sich während des Skelettmuskelwachstums und als eine Reaktion auf Trainingsbelastung durch den Prozeß des longitudinalen Splittings der existierenden Myofibrillen. Eine de novo-Synthese von Myofibrillen findet in maturen Fasern nicht statt (GOLDSPINK, 1991). Die splittenden Myofibrillen besitzen etwa die doppelte Querschnittsfläche im Vergleich zu den nichtsplittenden Myofibrillen. Die Myofibrillen junger Skelettmuskelfasern spalten sich bereits, wenn sie einen Durchmesser von ca. 0,8 bis  $0,9 \mu\text{m}$  erreicht haben. In älteren Fasern kommt es zu Spaltungsprozessen bei einem Durchmesser von 1,0 bis  $1,1 \mu\text{m}$  (GOLDSPINK, 1970).

Untersuchungen zur postnatalen Entwicklung des **M. rectus femoris** der Labormaus führten zu dem Ergebnis, daß in den ersten zehn Tagen nach der Geburt bei fast unveränderter Muskelquerschnittsfläche noch eine erhebliche Steigerung der Faseranzahl in diesem Skelettmuskel zu beobachten ist. Die Autoren werten diese Tatsache ebenfalls als Fortsetzung der fetalen Skelettmuskeldifferenzierung (REHFELDT und FIEDLER, 1984). Nicht in jedem Skelettmuskel der Maus kommt es zu einer postnatalen Steigerung der Faseranzahl. So ist z. B. die Skelettmuskelfaserbildung im M. biceps brachii zum Zeitpunkt der Geburt abgeschlossen (BROWN und STICKLAND, 1993).

Die Skelettmuskelfasern des **M. rectus femoris** bestehen im perinatalen Zeitraum aus Bündeln von lockerem Aufbau mit einem durchschnittlichen Faserdurchmesser von ca. 14 µm (REHFELDT et al., 1987). Bis zum 7. Lebenstag sind neben Sekundärfasern sowohl Myoblasten als auch Primärfasern mit zentralen Zellkernen zu beobachten. Alle Skelettmuskelfasern haben bis zu diesem Zeitpunkt etwa das gleiche Enzymaktivitätsniveau und gehören dem Skelettmuskelfasertyp I an. Am 10. Lebenstag zeigen das Fehlen von Myoblasten, die periphere Lage der Zellkerne, die ausgeprägte Bündelstruktur sowie die deutliche Querstreifung der Skelettmuskelfasern das Ende der myogenetischen Faserneubildung an. Es können nun zwei Fasertypen, Typ-I- und Typ-IIA-Fasern, unterschieden werden. Durch den weiteren Verlust an oxidativer Enzymaktivität in einigen Skelettmuskelfasern kommt es zur Herausbildung der Fasern vom Typ IIB, so daß am 16. Lebenstag alle drei Fasertypen vorhanden sind (REHFELDT und FIEDLER, 1984). Somit entspricht das Fasertypenprofil bei den Mäusen erst im Alter von 16 Tagen dem des Rinderskelettmuskels bei der Geburt (REHFELDT et al., 1987). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Fasertypen prägen sich in der Entwicklung bis zum 43. Lebenstag noch deutlicher aus. Danach verändern sich die prozentualen Faseranteile nicht mehr signifikant (REHFELDT und FIEDLER, 1984). Nach einer Phase der intensiven Skelettmuskelfaserhypertrophie erfolgt der Übergang in ein Plateau, der im Alter von ca. 60 Tagen stattfindet. Damit ist offensichtlich die physiologische Grenze des Faserwachstums für den M. rectus femoris erreicht. Die Skelettmuskelfasern vom Typ IIB weisen in jeder Altersstufe die größeren Durchmesser von allen Muskelfasertypen auf und haben gleichzeitig eine höhere Wachstumsgeschwindigkeit. Während des Wachstums kommt es zu einer Umwandlung der Fasertypen vom Typ I über den Typ IIA zum Typ IIB, was eine

---

Verschiebung zum glykolytischen Muskelstoffwechsel bedeutet. Ca. 65 % der Skelettmuskelfasern des M. rectus femoris gehören im Wachstumsplateau dem Fasertyp IIB an (REHFELDT et al., 1987).

Die Gesamtmuskelmasse zeigt bei Mäusen im Alter von unter drei Wochen keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Nach dieser Zeit erhöht sich die Skelettmuskelmasse männlicher Mäuse schneller und erreicht ein Plateau auf höherem Niveau, als es bei weiblichen Mäusen der Fall ist. In Relation zur Körpermasse existieren auch dann keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtskelettmuskelmasse zwischen den Geschlechtern (GRIFFIN und GOLDSPINK, 1973).

WILLIAMS und GOLDSPINK (1971) führten Untersuchungen zum Längenwachstum von Skelettmuskelfasern am Beispiel des M. biceps brachii und des M. soleus durch. Sie konnten feststellen, daß das Längenwachstum unter normalen Bedingungen von einer Erhöhung der Anzahl der Sarkomere in der Skelettmuskelfaser begleitet ist, wobei die neuen Sarkomere der Reihe nach den Muskelfaserenden hinzugefügt werden. Diese stellen also die Regionen aktiver Entwicklung dar und sind durch zahlreiche Ribosomenformationen und Myofilamente, die nicht in Myofibrillen organisiert sind, charakterisiert. Veränderungen der Sarkomerlänge wurden in dieser Studie nicht registriert.

Das größte Ausmaß der Erhöhung der Sarkomeranzahl tritt in den ersten drei Wochen nach der Geburt auf. Im M. soleus wurden mehr Sarkomere in die Skelettmuskelfasern inkorporiert als im M. biceps brachii. Nach dem Erreichen einer Körpermasse von 22 g im Alter von sechs Wochen blieb die Anzahl der Sarkomere pro Skelettmuskelfaser in diesen beiden Skelettmuskeln konstant (WILLIAMS und GOLDSPINK, 1971).

Die Anzahl der Zellkerne pro Skelettmuskelfaser erhöht sich mit dem Alter der Tiere. Die Erhöhung der Zellkernanzahl ist sowohl mit dem Längen- als auch Dickenwachstum der Skelettmuskelfasern assoziiert und findet auch nach dem Abschluß des Längenwachstums der Faser noch statt.

### **2.3.3 Beeinflussung des Skelettmuskelwachstums durch Selektion und Auswirkungen auf die Mikrostruktur bei der Labormaus**

#### **2.3.3.1 Effekte einer Selektion auf Körpermasse auf die Skelettmuskulatur**

Auf die endogene und exogene Beeinflussbarkeit des Skelettmuskelwachstums und die damit im Zusammenhang stehenden Veränderungen der Skelettmuskelstruktur und physischen Belastbarkeit wurde bereits unter dem Punkt 2.2 (S. 18-33) ausführlich eingegangen. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Selektion auf verschiedene Wachstumsparameter, wie z. B. auf Körpermasse. Eine Vielzahl von Selektionsexperimenten wurde am Beispiel der Labormaus durchgeführt.

So wurde u. a. der Einfluß einer Selektion auf Körpermasse auf die Körperzusammensetzung (BÜNGER et al., 1998; SCHADEREIT et al., 1998), den Proteinumsatz und den Hormonhaushalt (SCHADEREIT et al., 1998), die Anzahl und Größe von Zellen in auserwählten Organen (FALCONER et al., 1978), das pränatale Wachstum (GÜNEREN et al., 1996), die Differenzierung der Skelettmuskulatur und die Determinierung ihrer ultimativen Größe (PENNEY et al., 1983) untersucht.

Die Studien zur selektionsbedingten Reaktion der Skelettmuskulatur reichen von Untersuchungen im perinatalen Zeitraum (BROWN und STICKLAND, 1994) über deren Satellitenzellgehalt (BROWN und STICKLAND, 1993), Veränderungen der Struktur der Skelettmuskulatur (LUFF und GOLDSPINK, 1967; BYRNE et al., 1973; HANRAHAN et al., 1973; REHFELDT und BÜNGER, 1990) und deren longitudinales Wachstum (HOOPER, 1976) bis hin zu Untersuchungen der ultrastrukturellen Komponenten der Skelettmuskelfasern (HOOPER und HURLEY, 1983).

Eine selektionsbedingte Veränderung der Körpermasse kann erreicht werden durch Veränderungen der Zellanzahl sowie der Zellgröße, wobei der relative Beitrag dieser beiden Kriterien von Gewebe zu Gewebe variiert (FALCONER et al., 1978). Die Autoren untersuchten die Anzahl und Größe von Zellen in vier Organen (Lunge, Leber, Milz, Niere) von divergent auf Körpermasse selektierten Mäusen. Bei der schweren Mauslinie war im Vergleich zur Kontrolle eine höhere Anzahl von größeren Zellen in allen Organen zu verzeichnen. Die leichte Mauslinie besaß weniger Zellen einer geringeren Größe im Vergleich zu den Kontrolltieren. Bei den selektierten und nichtselektierten Mäusen erhöhte sich die Zellanzahl von der dritten bis zur sechsten bzw. siebenten Lebenswoche und blieb danach konstant oder fiel ab. Die Autoren

wiesen nach, daß eine Selektion auf Körpermasse zu einer Veränderung der Wachstumsrate führt. GÜNEREN et al. (1996) untersuchten den Einfluß einer Körpermasseselektion auf die pränatale Entwicklung von Körpermasse und Körperlänge bei Mäusen vom Trächtigkeitstag 10 bis zum Trächtigkeitstag 18,5. Die Feten der schweren Selektionslinie waren zu jedem Untersuchungszeitpunkt schwerer und länger als die Feten der leichten Selektionslinie. Am 70. Lebenstag differierten die Tiere dieser beiden Linien um das Dreifache in der Körpermasse als Resultat einer Langzeitselektion über 47 Generationen. Die Untersucher machten den fetalen Genotyp hauptverantwortlich für die korrelierte Selektionsantwort bezüglich der fetalen und damit perinatalen Größe der Mäuse.

BÜNGER et al. (1998) sowie SCHADEREIT et al. (1998) weisen auf die Veränderung der Körperzusammensetzung nach einer Selektion auf Körpermasse hin. So führt eine Züchtung auf eine hohe Körpermasse zu einer Erhöhung des Fettanteils bei den Mäusen. Während die Fettaggregation bei den Kontrollmäusen ein Plateau von 4 g Fett/Tier erreichte, betrug der Körperfettgehalt bei den Mäusen der schweren Selektionslinie am 120. Lebenstag 14 g Fett/Tier (BÜNGER et al., 1998).

Bei auf hohe Körpermasse selektierten Labormäusen (**Selektionslinie DU-6**) erhöhte sich der Selektionseffekt mit dem Alter. So lagen die Mäuse nach 70 Generationen zum Zeitpunkt der Geburt mit ihrer Körpermasse 33 % über dem Kontrollniveau, am 42. Lebenstag waren es bereits 85 % (BÜNGER et al., 1998).

BROWN und STICKLAND (1994) berichten von körpermasseselektierten Mäusen, die zum Zeitpunkt der Geburt 28 % schwerer und 6 % länger waren als die auf geringe Körpermasse selektierten Mäuse.

In dem schon erwähnten Selektionsexperiment (Selektionslinie DU-6) wurde nach 7 Generationen eine Erhöhung der Körpermasse um ca. 22 % (REHFELDT und OTTO, 1985), nach 9 Generationen um 28 % (BÜNGER et al., 1983) und nach 43 Generationen um 83 % (REHFELDT und BÜNGER, 1990) erzielt.

Neben den Auswirkungen einer Selektion auf Körpermasse bzw. Wachstum auf die Masse des Körpers, seine Länge und Zusammensetzung sowie die Organmassen treten auch vielfältige Veränderungen der Skelettmuskulatur auf (REHFELDT et al., 2002).

Schon HOOPER et al. (1973) weisen auf korrespondierende Veränderungen der Skelettmuskulatur nach einer Selektion auf hohe Körpermasse hin.

In den Studien zu den Auswirkungen einer Körpermasseselektion auf die Skelettmuskulatur wird von einer Erhöhung der Skelettmuskelmasse ausgegangen (LUFF und GOLDSPINK, 1967; BYRNE et al., 1973; HANRAHAN et al., 1973; HOOPER, 1976; PENNEY et al., 1983; REHFELDT und BÜNGER, 1990).

Die Basis dieser züchtungs- und selektionsbedingten Prozesse stellen Veränderungen sowohl der Skelettmuskelfaseranzahl als auch der Skelettmuskelfasergröße dar (HOOPER, 1976; REHFELDT et al., 1999, 2000). Somit wird die erhöhte Skelettmuskelmasse bei einer Selektion auf hohe Wachstumsleistung oder Körpermasse über eine Erhöhung sowohl der Anzahl als auch der Größe der konstituierenden Skelettmuskelfasern erreicht (REHFELDT und OTTO, 1985; REHFELDT und BÜNGER, 1990).

Eine Selektion auf hohe Körpermasse führt zu erhöhten Proliferationsraten der Myoblasten und/oder Satellitenzellen, was durch eine erhöhte Anzahl an Myonuklei gezeigt werden konnte (PENNEY et al., 1983; BROWN und STICKLAND, 1994). Auch PENNEY et al. (1983) führen Differenzen in der Skelettmuskelfaseranzahl und in der Skelettmuskelgröße in Reaktion auf eine Wachstumsselektion auf initiale Differenzen in der Proliferationsrate der Myoblasten vor der Fusion zurück.

LUFF und GOLDSPINK (1967) halten die Skelettmuskelfaseranzahl für die entscheidende Komponente bei der Reaktion der Skelettmuskulatur auf eine Selektion nach Körpermasse, obwohl in ihrer Studie auch Erhöhungen der mittleren Faserdurchmesser zu verzeichnen waren. Sie gehen davon aus, daß die Faseranzahl, nicht aber der Faserdurchmesser, genetisch determiniert ist, während andere Autoren sowohl die Faseranzahl, deren mittleren Durchmesser (BYRNE et al., 1973) als auch die Länge der konstituierenden Fasern (HOOPER, 1976) als genetisch bedingt ansehen. DIETL et al. (1993) sowie REHFELDT et al. (2000) weisen unter Bezugnahme auf genetische Parameter darauf hin, daß die Skelettmuskelfaseranzahl nicht ausschließlich genetisch determiniert ist und betonen die Bedeutung solcher Umweltfaktoren, die Einfluß auf die pränatal stattfindende Myogenese nehmen können.

BYRNE et al. (1973) untersuchten die Effekte einer Langzeitselektion über 14 bzw. 15 Generationen und konnten korrespondierend zur Körpermasse erhöhte bzw. verminderte Massen, Faseranzahlen und Faserdurchmesser bei den untersuchten Skelettmuskeln feststellen (Mm. biceps brachii, tibialis anterior, pectoralis major, brachioradialis, soleus, rectus femoris und psoas major).

Analog zu den Untersuchungen von BYRNE et al. (1973) studierten HANRAHAN et al. (1973) die Effekte auf die Faseranzahlen, die Faserdurchmesser und die Masse der Mm. sternomastoideus und tibialis anterior und konstatierten, daß die Veränderungen in der Skelettmuskelmasse, die aus der Selektion resultierten, hauptsächlich den positiv korrelierten Veränderungen in der Skelettmuskelfaseranzahl zuzuschreiben waren, die z. T. begleitet waren von Veränderungen der Faserdurchmesser.

Nach HOOPER (1975) bewirkt die Skelettmuskelfaseranzahl bei einer selektionsbedingten Veränderung der Skelettmuskelmasse zwei Drittel der Differenzen in der Muskelmasse, während der Faserdurchmesser verantwortlich ist für etwas mehr und die Faserlänge für geringfügig weniger als ein Sechstel.

Der gleiche Autor stellte in einer anderen Untersuchung fest, daß die mittlere Länge der Sarkomere durch eine Selektion nicht beeinflußt wird und somit die zur Körpermasse korrespondierenden Veränderungen der Skelettmuskelfaserlänge auf eine Veränderung der Anzahl der konstituierenden Sarkomere zurückzuführen sind, somit also eine zusätzliche Bildung von Sarkomeren erfolgt (HOOPER, 1976).

HOOPER und HURLEY (1983) untersuchten die Auswirkungen einer über 15 Generationen laufenden Selektion auf die ultrastrukturellen Skelettmuskelfaserkomponenten der Mm. sternomastoideus, biceps brachii und tibialis anterior bei ausgewachsenen männlichen Mäusen in den Altersgruppen 5 sowie 10 Wochen und wiesen nach, daß die Längen der Myosin- sowie der Aktinfilamente (einschließlich der Z-Scheibe) sich nicht signifikant von der Kontrolllinie unterschieden. Die mittleren Querschnittsflächen der Myofibrillen der Mm. sternomastoideus und biceps brachii blieben ebenfalls unverändert. Die genetisch determinierten Veränderungen der Länge und Querschnittsfläche der Skelettmuskelfasern waren auf korrespondierende Veränderungen der Anzahl ihrer konstituierenden Sarkomere und Myofibrillen sowie der nichtkontraktile Elemente zurückzuführen. Ähnliche Veränderungen treten während des Wachstums der Skelettmuskulatur auf (HOOPER und HURLEY, 1983).

REHFELDT und BÜNGER (1990) untersuchten die Auswirkungen einer langzeitlichen Körpermasseselektion von Labormäusen (**Selektionslinie DU-6**) auf Merkmale des Skelettmuskelwachstums und der Muskelstruktur nach 40 Generationen bei 42 Tage alten Tieren anhand des M. extensor digitorum longus und des **M. rectus femoris**. Sie fanden, daß eine Selektion nach Körpermasse zu einer Verminderung der physischen Belastbarkeit der Mäuse führt. Die Steigerung der



Masse der untersuchten Skelettmuskeln betrug 76 %, deren Querschnittsflächen vergrößerten sich um 49 % (M. rectus femoris) bzw. 51 % (M. extensor digitorum longus). Die Querschnittsvergrößerung des M. rectus femoris realisierte sich über eine Zunahme der Faserquerschnittsflächen bei konstant bleibender Faseranzahl. Die durch die Selektion bewirkten Veränderungen des M. rectus femoris werden in der Tabelle 9 wiedergegeben.

*Tabelle 9: Veränderungen der Struktur des M. rectus femoris nach einer Selektion auf Wachstum/Körpermasse über 40 Generationen bei der Labormaus (REHFELDT und BÜNGER, 1990)*

<b>Merkmal</b>	<b>Kontrolllinie DU-Ks n = 18 - 20</b>	<b>Wachstumslinie DU-6 n = 18 - 20</b>
Körpermasse (g)	25,44 ± 2,21	46,56 ± 4,34
Muskelmasse (g)	0,160 ± 0,020	0,294 ± 0,045
Muskelquerschnittsfläche (mm <sup>2</sup> )	6,61 ± 1,03	10,16 ± 1,67
Muskelfasergesamtzahl	3875 ± 571*	3884 ± 466 *
Muskelfaserquerschnittsfläche (µm <sup>2</sup> )	1718 ± 227	2443 ± 243

\* Mittelwerte mit diesem Zeichen unterschieden sich nicht signifikant ( $\alpha = 0,05$ )  
n = Anzahl der untersuchten Mäuse

Die Selektion erhöhte neben der Körper- und Skelettmuskelmasse auch die Zellkernanzahl. So wies die Wachstumslinie DU-6 im Querschnitt des M. rectus femoris  $6837 \pm 1298$  Zellkerne auf (Kontrolllinie DU-Ks:  $4911 \pm 878$ ). In Bezug auf die Fasertypenverteilung nach oxidativem Enzymnachweis ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zur zeitgleich mitgeführten Kontrollgruppe (REHFELDT und BÜNGER, 1990). Diese Aussage stimmt mit den Ergebnissen einer früheren Untersuchung zu den Veränderungen der Skelettmuskelstruktur nach 7 Generationen überein (REHFELDT und OTTO, 1985). Die Autoren weisen darauf hin, daß die wachstumsbedingte Fasertypenumwandlung bei den selektierten Tieren einen anderen zeitlichen Verlauf nahm. Die selektierten Mäuse zeigten nach der Differenzierung der Fasertypen am 16. Lebenstag 8 % mehr Skelettmuskelfasern vom Typ IIB als die Kontrolltiere. Die weitere Typenumwandlung vollzog sich dann jedoch langsamer und dehnte sich bis zum 60. Lebenstag aus (Kontrolltiere: bis 43.

Lebenstag). Zwischen dem 30. und 43. Lebenstag bestanden bezüglich der Fasertypenverteilung kaum noch Unterschiede zur Kontrolllinie.

Nach 40 Generationen betrug der prozentuale Anteil der Skelettmuskelfasern vom Typ IIB im M. rectus femoris der Wachstumslinie DU-6  $65,4 \pm 3,5$  % (Kontrolllinie DU-Ks:  $64,1 \pm 3,2$  %). Die Hypothese, daß die langjährige Züchtung von Schweinen auf hohen Fleischansatz zu einer Erhöhung des Anteils der Typ-IIB-Fasern geführt hat, läßt sich anhand dieser Ergebnisse nicht unterstützen. Die Erhöhung der Zellkernanzahl in den beiden untersuchten Skelettmuskeln könnte durch eine Anregung sowohl der embryonalen Myoblastenproliferation als auch der postnatalen Satellitenzellproliferation zustande gekommen sein (REHFELDT und BÜNGER, 1990).

### 2.3.3.2 Effekte einer Selektion auf Körpermasse und physische Belastbarkeit auf die Skelettmuskulatur

Eine Selektion auf einen Index aus hoher Körpermasse und hoher physischer Belastbarkeit (Laufbandleistung bis zur Erschöpfung) führt zu einer Erhöhung der Lebendmasse der Tiere (BÜNGER et al., 1983). So zeigten die selektierten Mäuse (**Selektionslinie DU-6+LB**) nach 9 Generationen eine Erhöhung der Körpermasse um 23 % und eine Verbesserung der Laufbandleistung um über 18 % im Vergleich zu den Kontrolltieren. Obwohl zwischen der Körpermasse und der Laufbandleistung in den einzelnen Generationen überwiegend negative z. T. signifikante Korrelationen ermittelt wurden, führte die Selektion zu einer durchschnittlichen Erhöhung des Index von 230 Einheiten je Generation. In dieser Untersuchung konnte erstmalig mit Labormäusen gezeigt werden, daß hohes Wachstum und hohe physische Belastbarkeit züchterisch gleichzeitig verbessert werden können. Eine Selektion auf Wachstum muß daher nicht von einer verminderten Belastbarkeit begleitet sein.

REHFELDT und OTTO (1985) untersuchten die Selektionseffekte der oben beschriebenen Mauslinie auf die Struktur des **M. rectus femoris**. Im Ergebnis der Selektion über 7 Generationen erhöhte sich die Körpermasse um etwa 22 % gegenüber den Kontrolltieren der Linie DU-Ks. Die um 19 % vergrößerte

Skelettmuskelquerschnittsfläche wurde über eine Erhöhung der Skelettmuskelfaseranzahl bewirkt. Die Faserquerschnittsflächen unterschieden sich nicht signifikant vom Kontrollniveau. Daraus ergibt sich, daß eine gute Ausdauerbelastbarkeit sich nicht mit einem rapiden hypertrophischen Skelettmuskelfaserwachstum vereinbart. Die Selektion hatte nach 7 Generationen nicht den Effekt einer Erhöhung des Anteils der Typ-I-Fasern, während nach 16 Generationen erhöhte prozentuale Anteile der Typ-I- sowie Typ-IIB-Fasern auf Kosten des Typ-IIA-Faseranteils festgestellt werden konnten (REHFELDT und BÜNGER, 1983). Für die Zunahme des Anteils der Typ-I-Fasern könnte das Kriterium Belastbarkeit, für die des Typ-IIB-Faseranteils das Selektionskriterium Körpermasse verantwortlich sein.

Nach 40 Generationen (REHFELDT und BÜNGER, 1990) waren keine Unterschiede in der Verteilung der Skelettmuskelfasertypen im Vergleich zur Kontrolllinie zu verzeichnen. Der Anteil der Typ-IIB-Fasern im M. rectus femoris betrug in der Selektionslinie DU-6+LB  $65,2 \pm 3,8$  % (Kontrolllinie DU-Ks:  $64,1 \pm 3,2$  %). Die Körpermasse war um 54 %, die Querschnittsflächen der untersuchten Skelettmuskeln waren um 49 % (M. rectus femoris) bzw. 51 % (M. extensor digitorum longus) erhöht. Die selektionsbedingten Vergrößerungen der Skelettmuskelquerschnittsflächen wurden über eine Erhöhung der Skelettmuskelfaseranzahl sowie der Faserquerschnittsfläche (M. extensor digitorum longus) bzw. nur über eine Zunahme der Faserquerschnittsfläche (M. rectus femoris) erreicht. Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei den selektierten Mäusen die Körpermasse von der 7. über die 16. bis zur 40. Generation ständig zunahm, während nach der 16. Generation keine weiteren signifikanten Veränderungen in der Skelettmuskelquerschnittsfläche zu beobachten waren. Die Faseranzahl stieg nach der 7. Generation nicht mehr signifikant, nach der 16. Generation war eine Zunahme der Faserquerschnittsfläche festzustellen.

Wie bei einer Körpermasseselektion wird bei der genannten Indexselektion mehr Skelettmuskulatur angesetzt, allerdings ist eine alleinige Selektion auf Körpermasse für die Erhöhung der Körpermasse und des Skelettmuskelwachstums effektiver. Die erzielten Selektionsergebnisse aus der 40. Generation sind der Tabelle 10 auf Seite 46 zu entnehmen (Angaben aus: REHFELDT und BÜNGER, 1990).

Tabelle 10: Veränderungen der Struktur des *M. rectus femoris* nach einer Selektion auf Wachstum und physische Belastbarkeit über 40 Generationen bei der Labormaus (REHFELDT und BÜNGER, 1990)

Merkmal	Kontrolllinie DU-Ks n = 18 - 20	Indexlinie DU-6+LB n = 18 - 20
Körpermasse (g)	25,44 ± 2,21	39,07 ± 5,12
Muskelmasse (g)	0,160 ± 0,020	0,311 ± 0,041
Muskelquerschnittsfläche (mm <sup>2</sup> )	6,61 ± 1,03	9,22 ± 1,22
Muskelfasergesamtzahl	3875 ± 571*	4082 ± 431 *
Muskelfaserquerschnittsfläche (µm <sup>2</sup> )	1718 ± 227	2266 ± 253

\* Mittelwerte mit diesem Zeichen unterschieden sich nicht signifikant ( $\alpha = 0,05$ )  
n = Anzahl der untersuchten Mäuse

SCHADEREIT et al. (1998) untersuchten die Körperzusammensetzung von nach verschiedenen Kriterien selektierten Labormäusen nach 78 Generationen und konnten im Alter von 33 Lebenstagen bei den auf Körpermasse und physische Belastbarkeit selektierten Tieren keine Veränderungen im Vergleich zu den Kontrolltieren feststellen.

### 2.3.3.3 Effekte einer Selektion auf Proteinansatz auf die Skelettmuskulatur

Die Selektion von Labormäusen auf Proteinansatz (**Selektionslinie DU-6P**) führte zu einer deutlichen Zunahme der Lebendmasse und zu Veränderungen der Skelettmuskelstruktur. Im Ergebnis dieser Selektion erhöhte sich die Körpermasse nach 7 Generationen um etwa 22 % (REHFELDT und OTTO, 1985) und nach 40 Generationen um 76 % (REHFELDT und BÜNGER, 1990). In beiden Studien unterschied sich die Körpermasse in der Linie DU-6P nicht signifikant von einer nach Körpermasse/Wachstum selektierten Linie (DU-6).

Der Proteinansatz im Schlachtkörper der DU-6P-Mäuse differierte nach 9 Generationen um 1,72 g bzw. 29 % gegenüber dem Kontrollniveau DU-Ks (BÜNGER et al., 1983) und nach 70 Generationen um 2,30 g bzw. 78 % (BÜNGER et al., 1998).

Die Selektionsantwort in der Proteinzunahme führten BÜNGER et al. (1998) auf die Erhöhung des generellen Wachstums zurück. Im Alter von 42 Lebenstagen (= Selektionsalter) unterschieden sich die Mäuse der Proteinlinie DU-6P im Hinblick auf die Körperzusammensetzung nicht signifikant von den Kontrollmäusen der Linie DU-Ks.

Der Körperfettanteil der Mäuse veränderte sich mit dem Lebensalter. So kam es sowohl in der Protein- als auch der Kontrolllinie zu dessen Erhöhung bis zum Alter von 15 Lebenstagen - bei signifikant höherem Anteil bei den Proteinmäusen - und einem starken Abfall in der unmittelbaren Folgezeit. Vom 15. bis zum 42. Lebensstag traten mit einer Ausnahme am 30. Lebensstag keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Linien auf, so daß eine Selektion auf Proteinansatz im Gegensatz zu einer Körpermasseselektion einem erhöhten Fettanteil entgegensteht (mindestens bis zum Selektionsalter). Jenseits des Selektionsalters bildete sich eine Divergenz zwischen der Protein- und der Kontrolllinie heraus. Während die Fettaggregation bei den Kontrolltieren ein Plateau von 4 g Fett/Tier erreichte, produzierten die Selektionsmäuse weiterhin beträchtliche Mengen an Fett. Am 120. Lebensstag wiesen die Proteinmäuse 10,8 g Fett/Tier auf – eine 2,5fache Differenz im Vergleich zu den Kontrolltieren (BÜNGER et al., 1998).

Die selektionsbedingten Veränderungen der Skelettmuskelstruktur wurden nach 7 Generationen anhand des **M. rectus femoris** (REHFELDT und OTTO, 1985) sowie nach 40 Generationen am M. rectus femoris und M. extensor digitorum longus (REHFELDT und BÜNGER, 1990) näher untersucht.

Nach 7 Generationen betrug die Querschnittsfläche des M. rectus femoris in der Proteinlinie DU-6P  $11,56 \pm 1,36 \text{ mm}^2$  und war gegenüber der Kontrolllinie DU-Ks mit  $9,58 \pm 1,13 \text{ mm}^2$  signifikant erhöht. Bezüglich der Skelettmuskelfasergesamtzahl bestand keine signifikante Differenz zu den Kontrolltieren (DU-6P:  $3908 \pm 455$  Fasern; DU-Ks:  $3789 \pm 418$  Fasern). Die Skelettmuskelfaserquerschnittsfläche war bei den Proteinmäusen zwar mit  $2956,3 \pm 365,9 \text{ }\mu\text{m}^2$  signifikant erhöht gegenüber dem Kontrollniveau ( $2516,2 \pm 307,1 \text{ }\mu\text{m}^2$ ), aber nicht gegenüber körpermasseselektierten Mäusen (Selektionslinie DU-6:  $2900,3 \pm 353,2 \text{ }\mu\text{m}^2$ ). Die Zunahme der mittleren Faserquerschnittsfläche wurde vor allem durch die Dickenzunahme bei den Typ-II-B-Fasern bewirkt, deren Anteil sich auf  $64,0 \pm 4,1 \%$  signifikant erhöhte (Kontrolllinie DU-Ks:  $62,4 \pm 4,0 \%$ ). Eine Selektion auf Proteinansatz (DU-6P) verursachte nach dieser Studie eine Verschiebung des Fasertypenprofils im

---

M. rectus femoris in Richtung der glykolytisch Energie gewinnenden Typ-IIB-Fasern (REHFELDT und OTTO, 1985). BÜNGER (1979) wies daraufhin, daß die selektionsbedingten Veränderungen in der Linie DU-6P mit einer Verschlechterung der physischen Belastbarkeit von 23 % in der 8. Generation verbunden waren. In der 43. Generation war die physische Ausdauerbelastbarkeit bei den Mäusen der Proteinlinie bereits um 53 % vermindert (REHFELDT und BÜNGER, 1990).

Die Tabelle 11 gibt die ermittelten Muskelstrukturparameter von den auf Proteinansatz selektierten Labormäusen wieder (Angaben aus: REHFELDT und BÜNGER, 1990).

*Tabelle 11: Veränderungen der Struktur des M. rectus femoris nach einer Selektion auf Proteinansatz über 40 Generationen bei der Labormaus (REHFELDT und BÜNGER, 1990)*

<b>Merkmal</b>	<b>Kontrolllinie DU-Ks n = 18 - 20</b>	<b>Proteinlinie DU-6P n = 19 -21</b>
Körpermasse (g)	25,44 ± 2,21	44,76 ± 3,24
Muskelmasse (g)	0,160 ± 0,020	0,306 ± 0,027
Muskelquerschnittsfläche (mm <sup>2</sup> )	6,61 ± 1,03	9,47 ± 1,47
Muskelfasergesamtzahl	3875 ± 571*	3774 ± 450*
Muskelfaserquerschnittsfläche (µm <sup>2</sup> )	1718 ± 227	2668 ± 268

\* Mittelwerte mit diesem Zeichen unterschieden sich nicht signifikant ( $\alpha = 0,05$ )  
n = Anzahl der untersuchten Mäuse

Die Körpermasse der untersuchten Mäuse der Linie DU-6P war nach 40 Generationen um 76 % erhöht. Gemessen als Unterschenkelmasse, als Masse des M. rectus femoris sowie als äußere Fläche des M. tibialis anterior betrug die Steigerung hinsichtlich des Ansatzes der Skelettmuskulatur in dieser Linie 88 %. Die Querschnittsflächen der untersuchten Skelettmuskeln vergrößerten sich im Falle des M. rectus femoris um 49 % und beim M. extensor digitorum longus um 51 %.

Die selektionsbedingte Vergrößerung der Querschnittsflächen des M. rectus femoris sowie des M. extensor digitorum longus realisierte sich in der Proteinlinie vorrangig über eine Zunahme der Skelettmuskelfaserquerschnittsflächen. Die Faseranzahlen in diesen beiden Skelettmuskeln unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrolllinie DU-Ks (REHFELDT und BÜNGER, 1990).

Bei Betrachtung der Differenzen zur Kontrolllinie zwischen der 7. und 40. Generation fällt auf, daß in der Selektionslinie DU-6P sowohl die Körpermasse als auch die Skelettmuskelquerschnittsfläche stark zunahm. Letzteres beruht auf einer weiteren Intensivierung der Faserhypertrophie bei konstant gebliebener Skelettmuskelfasergesamtanzahl (REHFELDT und BÜNGER, 1990). Die Dominanz der Faserquerschnittsfläche nach Selektion auf Proteinansatz beruht offensichtlich auf dem verstärkten Ansatz von myofibrillärem Protein (HOOPER und HURLEY, 1983).

Die Selektionsergebnisse bei den drei beschriebenen Mauslinien DU-6, DU-6+LB sowie DU-6P können wie folgt zusammengefaßt werden: Die Skelettmuskeln der Mäuse der Proteinlinie DU-6P sind charakterisiert durch die größten Faserquerschnittsflächen aller drei Selektionslinien und eine geringere Anzahl an Skelettmuskelfaserkernen im Vergleich zu den Skelettmuskeln der Mäuse der Wachstumslinie DU-6 und denen der Indexlinie DU-6+LB. Im Gegensatz dazu reagieren die Tiere der Linie DU-6+LB mit einer Erhöhung der Skelettmuskelfaseranzahl und von allen drei Mauslinien am wenigsten mit einer Skelettmuskelfaserquerschnittsvergrößerung, was darauf hinweist, daß eine hohe physische Ausdauerbelastbarkeit besser erreicht werden kann, wenn die Skelettmuskeln eine hohe Anzahl an kleineren Fasern besitzen als weniger Fasern einer extremen Querschnittsfläche (REHFELDT et al., 2002). Myogene Zellen, die von Mäusen der Indexlinie DU-6+LB oder der Proteinlinie DU-6P stammen, proliferieren effizienter als Zellen der Wachstumslinie DU-6 (REHFELDT et al., 2002).