

# ÜBER AUSDAUER- UND KRAFTTRAINING HINAUSGEHENDE UMWELTFAKTOREN ZUR BEEINFLUSSUNG DER ZELLULÄREN UND SYSTEMISCHEN AMPK- UND mTOR-AKTIVITÄT BEIM MENSCHEN

---

Master-Thesis  
von Erik Pfeiffer

Betreuer: Univ.-Prof. Mag. DDr. Burtscher Martin  
Anmeldetermin: 09.10.2017  
Matrikel-Nr.: 01519621  
Studienkennzahl: C066825  
Semester: 5. Semester  
E-Mail-Adresse: [mail.erikp@gmail.com](mailto:mail.erikp@gmail.com)

# Gliederung

Gliederung .....	1
0. Abstrakt.....	3
1. Einleitung und Ziel der Arbeit: Die Evolution von mTor und AMPK .....	4
2. Methodik.....	7
3. mTOR .....	9
4. AMPK.....	12
5. Interaktion von AMPK und mTOR.....	16
6. Der Einfluss verschiedener Umweltbedingungen auf die Zellschalter AMPK und mTOR.....	18
6.1. Bewegung und mechanische Spannung (Muskelfaser).....	18
6.2. Energieverfügbarkeit.....	19
Hormonelle Veränderungen.....	21
6.3. Stickstoffmonoxid (NO) .....	23
6.4. Oxidativer und Nitrosativer Stress .....	24
6.5. Nahrung und Adaptogene: Die Xenohormesis.....	25
6.6. Wasser und Wassermangel (Durst).....	27
6.7. Licht.....	29
Photophase .....	29
Anteile des Lichtspektrums (IR und UV).....	31
6.8. Hypoxie.....	34
6.9. Kälte.....	36
6.10. Hitze .....	37
6.11. Limitationen beim Versuch einer Einteilung der Umweltfaktoren auf die AMPK- und mTOR-Aktivität.....	39
7. Folgen eines Ungleichgewichtes zwischen AMPK und mTOR und daraus abgeleitete Therapieoptionen für die moderne Medizin .....	42

7.1.	Folgen einer chronischen mTOR-Unteraktivität und AMPK Dominanz .....	42
7.2.	Therapie einer AMPK-Dominanz .....	44
7.3.	Folgen einer chronischen mTOR-Hyperaktivität und assoziierte Krankheiten 45	
7.4.	Therapie einer mTOR-Dominanz.....	47
8.	Fazit, Diskussion: Umweltreize als moderne Medizin und Pharmazie .....	48
9.	Danksagung.....	51
10.	Abbildungen .....	51
11.	Abkürzungen .....	52
12.	Literaturverzeichnis.....	53
13.	Eidesstattliche Erklärung .....	66

## 0. Abstrakt

KONTEXT: Krafttraining in Kombination mit einer ausreichenden Protein- und Energiezufuhr ist ein in der Sportwissenschaft anerkannter Weg, um die zelluläre und systemische mTOR-Aktivität zu steigern und damit die Wachstums- bzw.

Reproduktionsstrategie des menschlichen Organismus' einzuleiten. Chronisches Ausdauertraining bewirkt in der Tendenz das Gegenteil: Eine Aktivierung von AMPK und demzufolge langfristig eine Regenerations-, Rückbau- und Überlebensstrategie.

ZIELSTELLUNG: Sowohl die Bedeutung von AMPK und mTOR, als auch ihre Beeinflussungsmöglichkeiten werden in der sportwissenschaftlichen Therapie nach Meinung des Autors bis dato jedoch erheblich unterschätzt. Deshalb soll die Auswirkung anderer Umweltreize als Bewegung auf die Aktivität von mTOR und AMPK untersucht werden.

METHODIK: Es wurde eine Recherche der wissenschaftlichen Fachliteratur zu diesem Thema durchgeführt. In dieser Arbeit werden die Folgen einer chronischen AMPK- oder mTOR-Aktivierung und die Folgen eines Verlustes ihres Gleichgewichts, im Bezug auf moderne chronische Erkrankungen untersucht. Weiterhin werden verschiedene Umweltreize studiert, die eine Ergänzung der klassischen sportwissenschaftlichen Trainingstherapie darstellen könnten.

ERGEBNISSE und IMPLIKATIONEN: Diese Arbeit bietet dem Sportwissenschaftler die Möglichkeit, sein klassisches Interventionsspektrum in der Trainingstherapie, welches oft auf Bewegungstraining und Ernährung beschränkt ist, auf dem Boden von evidenzbasierten Aussagen zu erweitern, z.B. mithilfe von IR-Licht, intermittierende Hypoxie, Fasten und Hitze- oder Kältekontakt. Diese Arbeit zeigt auf, dass solche Umweltreize einen erheblichen Einfluss auf die Aktivität der Zellschalter AMPK und mTOR haben können und damit auch auf den Verlauf chronisch-degenerativer Erkrankungen. Deshalb stellen sie eine begründete Option in der Trainingstherapie dar.

# 1. Einleitung und Ziel der Arbeit: Die Evolution von mTor und AMPK

Als vor etwa 4 Milliarden Jahren die biologische Evolution in Form von einzelligen Lebewesen ihren Anfang nahm, war der erste Stressor, mit dem dieses Leben konfrontiert war, der Mangel an Energie. Diese Umweltsituation schließt auf Dauer aus, dass ein Lebewesen seinen Stoffwechsel durch die Verrichtung von Arbeit absolvieren kann. Damit schließt Energiemangel auch aus, dass Leben seinen biologischen Lebenssinn erfüllen kann.

Aus biologischer Sicht ist der Sinn des Lebens, eine maximale evolutionäre Fitness in einem bestimmten Kontext zu erreichen.

Evolutionäre Fitness bedeutet wiederum, dass in diesem Kontext die eigenen Gene überleben, mit einem gesunden Partner befruchten oder (bei Einzellern) erfolgreich repliziert werden und der hervorgehende Nachwuchs ebenfalls im Sinne einer hohen evolutionären Fitness großgezogen wird.

Damit die Gene erfolgreich überleben und weitergegeben werden, werden sie in der entsprechenden ökologischen Nische, in welcher sie evolvieren, also dem eben angesprochenen Kontext, auf drei Aspekte hin optimiert<sup>1</sup>:

- *Eigenes Überleben*, mindestens bis der eigene Nachwuchs ausgewachsen ist oder bessere Bedingungen für eine Reproduktion bestehen (*natural selection*)
- *Überleben der Gruppe*: Ein eigener Nachteil wird dann in Kauf genommen, wenn der Vorteil für die Gruppe stärker ist (*kin selection*). Hintergrund dessen ist, dass wohl über die längste Zeit der Evolution Mitglieder der Gruppe immer genetische Verwandte waren, und somit bei der Mitverbreitung der eigenen Gene unterstützend wirken. Konkretes Beispiel hierfür ist das sogenannte Krankheitsverhalten (*sickness behaviour*)<sup>2</sup>. Seine Symptome erhöhen die

---

<sup>1</sup> Grafen 2015 Review.

<sup>2</sup> Shakhar und Shakhar 2015 Review, sickness behaviour ist z.T. genetisch konserviertes altruistisches Verhalten; in Extremform gibt es das bei Bienen, die bei Krankheit ihr Volk für immer verlassen um woanders zu sterben. Bei Menschen äußert sich dieses Verhalten z.B. durch Appetitverlust, sozialen Rückzug durch Depression etc., was die genetisch verwandten Menschen aus dem Umfeld gewissermaßen vor einer Ansteckung und dem Verhungern schützt.

Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppe, auch wenn dies mit einem Nachteil des Individuums verbunden ist. Die evolutionäre Fitness der eigenen Gene erhöht sich *durch die Krankheit*.

- *Reproduktion*: Maximale Anzahl an Nachkommen, die wiederum selbst maximal reproduzieren (*sexual selection*). Die Reproduktionsstrategie beinhaltet auch eine Verkürzung des eigenen Lebens, denn das stellt sicher, dass dem eigenen Nachwuchs (den eigenen Genen) mehr Ressourcen zur Verfügung stehen.

All das kostet Energie, indem ATP abgebaut wird. Wenn in der Umwelt die Energie-Verfügbarkeit jedoch fluktuiert, müssen zelluläre Mechanismen dafür sorgen, dass die Energieverfügbarkeit in der Zelle trotzdem kurz- und langfristig konstant bleiben kann. Es müssen Zeitfenster von Energie-Überfluss in der Umwelt (z.B. Sommer/Herbst) so gut es geht ausgeschöpft werden, und die gespeicherte Energie in Zeiten von weniger Energie (Winter/Frühling) wieder aus den Speichern mobilisiert werden. Eine Zelle, die gut zwischen den Strategien hin- und herwechseln kann, ist metabolisch flexibel - ein zentraler, aber auch trainierbarer Marker für die Gesundheit<sup>3</sup>.

In eine der drei Strategien wird nur Energie investiert, wenn sie dem übergeordneten Ziel der evolutionären Fitness in der aktuellen Umwelt und der von ihr zur Verfügung gestellten Ressourcen dient und gegenüber den beiden anderen Strategien rechtfertigbar ist.

Da sich diese Strategien noch weit vor der Entwicklung von Bewusstsein und Intelligenz herausbildeten, sind biochemische Prozesse notwendig, die eine Art Verschaltung von Umweltsituation und Zell-Stoffwechsel realisieren. So kann sichergestellt werden, dass die Zelle automatisch den Umweltzustand erkennt und die für die aktuelle Umweltsituation beste Strategie auswählt. Auch bei Lebewesen, die zu Bewusstsein fähig sind, nämlich Tieren, laufen diese Prozesse bis heute in der Regel unterbewusst ab.

Die eben angesprochene Verschaltung stellen beim Menschen Zellfaktoren sicher, die in jeder einzelnen Zelle des Gesamtorganismus' vorhanden sind. Diese Zellfaktoren basieren auf Sensoren, an welche ein Signalgeber gekoppelt ist. Diese Sensoren wiederum erhalten ihre Informationen über die Umweltsituation durch Messung der

---

<sup>3</sup> van de Weijer, Tineke et al. 2013 CT.

Gleichgewichtskonzentration antagonistischer Stoffwechselprodukte, d.h. sie reagieren auf ein Kippen des Gleichgewichtes im zellulären Milieu. Jeder Stressor in der Umwelt bedient sich dann in der Zelle eines eigenen Signalweges, welcher bis an ihrer DNA mündet. Dadurch kann der Signalgeber das Sensorsignal in spezifische kurz- aber auch langfristige Anpassungen, die das Ablesen von Genabschnitten beinhalten, übersetzen.

Kurzfristig werden dabei Reaktionen eingeleitet, die die Homöostase wiederherstellen sollen, da ein zu starkes Abweichen vom chemischen Gleichgewicht den Tod der Zelle bedeutet. Langfristig werden Anpassungen angeleitet, die die Zelle instand setzen, in Zukunft ähnlichen oder gleichen Reizen besser standhalten zu können. Beide Reaktionen wurden anhand evolutionärer Erfahrungen in der DNA einprogrammiert und gespeichert.

Diese Arbeit wird zwei der bedeutendsten Zellfaktoren in tierischem Leben anhand ihrer Reaktion auf eine Reihe von Umweltfaktoren untersuchen. Diese Faktoren sind *AMPK*, welches am bekanntesten für seine akute Reaktion auf den eingangs erwähnten ATP-Mangel (zellulären Energiemangel), und *mTOR*, welches auf die Umweltsituationen mechanische Spannung und Energie-, insbesondere Aminosäuren-Überschuss reagiert.

Diese Zellfaktoren dienen dem Lebewesen trotz Fluktuationen in der Energieverfügbarkeit der Umwelt zur Aufrechterhaltung des eigenen inneren Energieniveaus. Sie sorgen für die Stabilisierung des zellulären Levels von ATP und halten die Zelle damit in der Lage, Arbeit zu verrichten.

Wir haben diesen großen Bogen geschlagen, weil Energiemangel und Energieüberschuss nur finale Aktivatoren von *AMPK* bzw. *mTOR* sind. Anhand vieler anderer Umweltfaktoren kann ein Organismus diese beiden Situationen nämlich *antizipieren*.

Diese Antizipation ist möglich, weil sich in der biologischen Evolution über Millionen von Jahren zwar die Lebensumstände unaufhörlich veränderten, nicht jedoch wesentlich die Konstellation von Erde und Sonne und damit des Wechsels von Tag und Nacht und später von Sommer und Winter. Damit sind bestimmte Umweltsituationen seit jeher vorhersagbar. Dieser Aspekt unserer *Chronobiologie*, die Antizipation von Energiemangel und -überschuss soll in dieser Arbeit vertieft untersucht werden. Antizipation ist der

Reaktion zeitlich voraus, weshalb die Fähigkeit zu Ersterem einen Überlebensvorteil darstellt.

In einem Mehrzeller benötigt es weiterhin Instanzen, die die Strategien aller Zellen synchronisieren. Diese Instanzen sind bei den meisten Tieren der Hypothalamus und der dort lokalisierte Suprachiasmatische Nucleus (SCN), auch bekannt als innere Uhr. Der SCN ist der zentrale Taktgeber unserer Chronobiologie und weist eine massive mTOR-Aktivität auf<sup>4</sup>. Doch seine Betrachtung würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen und auf diese Instanzen soll nur dann eingegangen werden, wenn es den Zielen der Studienarbeit dient.

Diese Arbeit untersucht also die Reaktion der beiden Zellschalter AMPK und mTOR im Menschen auf verschiedene Umweltsituationen, anhand derer der menschliche Organismus auf Basis evolutionärer Erfahrung Energiemangel oder -überschuss vorausahnt. Dabei sollen spezifisch die Umweltreize identifiziert werden, die einen starken und messbaren Effekt auf AMPK bzw. mTOR haben.

## 2. Methodik

Es wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken pubmed, google und google scholar von Oktober 2016 bis Februar 2017 durchgeführt.

Zur Untersuchung der Reaktion von AMPK und mTOR auf verschiedene Umweltreize wurden die folgenden Suchbegriffe verwendet:

Pubmed: „[Umweltreiz]+effect+mtor“

bzw. „[Umweltreiz]+effect+ampk“

bzw. „[aktiviertes Protein]+effect+ampk“

bzw. „[aktiviertes Protein]+effect+mtor“

Die Ergebnisse wurden auf pubmed nach Publikationsdatum sortiert, um möglichst aktuelle Erkenntnisse in diese Arbeit einfließen zu lassen. Die beiden letzten Suchbefehle wurden dann verwendet, wenn im Rahmen der vorherigen Analyse ein Protein identifiziert wurde, welches primär auf den untersuchten Umweltreiz reagiert

---

<sup>4</sup> Cao und Obrietan 2010 Tierversuche.

(z.B. „heat shock Proteine“ auf Hitze etc.). Dadurch konnte die Verschaltung zwischen AMPK/mTOR und dem entsprechenden Protein identifiziert werden. Ähnliche Suchstrategien kamen auf den Suchplattformen google und google scholar zur Anwendung. Es wurden in der Regel etwa die 20 ersten Ergebnisse pro Suchbefehl und Plattform durchgesehen.

Wenn möglich wurden die Aussagen dieser Arbeit anhand von Humanexperimenten getroffen. Die meisten Studien wurden jedoch mit genetisch veränderten Mäusen und Säugetier-Zellen durchgeführt. Da mit aktuellem Stand der Forschung angenommen wird, dass alle bislang entdeckten molekularen Signalwege sowohl von AMPK<sup>5</sup> als auch mTOR<sup>6</sup> mindestens über die Klasse der Säugetiere konserviert sind, wurden diese Studien ebenfalls inkludiert und daraus Aussagen für den Menschen abgeleitet.

Trotzdem muss angemerkt werden, dass bereits bei Ratten und Menschen vereinzelt unterschiedliche Anpassungen erfolgen, z.B. auf Krafttraining<sup>7</sup>. Das heißt, dass es eine Spezies-Spezifität bei der phänotypischen Formbarkeit der Organe ausgehend von AMPK- oder mTOR-Signalwegen gibt. Antworten, wie ein Mensch auf an Ratten getesteten Bedingungen reagiert, können also nicht unbedingt immer von diesem Tierversuch abgeleitet werden.

Wenn deshalb Tierversuche referenziert werden, ist dies mindestens aus dem Fußnoten-Text ersichtlich. Bei Vorhandensein von humanexperimentellen Daten wurden diese gegenüber Zell- und Tierversuchen bevorzugt inkludiert.

Weiters wurden die gefundenen Papiere auf die gewünschten Informationen, die vorher mittels der aufgestellten Gliederung definiert wurden, gescannt. Wann immer möglich, wurde der Volltext des Papiers nach dieser Vorgehensweise bearbeitet.

Aufgrund der dünnen Datenlage zu den meisten der untersuchten Umweltfaktoren konnte keine quantitative bzw. standardisierte Effekt Matrix der Ergebnisse erstellt werden, sondern es wurden rein qualitative Aussagen getroffen. Aufgrund der oben

---

<sup>5</sup> Mihaylova und Shaw 2011, Hardie 2014 beide Review.

<sup>6</sup> van Dam, Teunis J. P. et al. 2011 Review.

<sup>7</sup> Masuda et al. 2001 CT, n = 14, normoxisches Ausdauertraining führt bei Menschen nicht zur Erhöhung der Myoglobin-Konzentration im Muskel; bei Ratten schon: Pattengale und Holloszy 1967 Tierversuche; weitere Beispiele in: Hoppeler 2016 auf S. 211 rechts.

detailliert geschilderten Vorgehensweise sind die Ergebnisse der Arbeit jedoch nachvollziehbar und reproduzierbar.

In naturwissenschaftlichen Papieren wird üblicherweise im Fließtext zitiert. Da ich jedoch, wie bereits begründet zur besseren Nachvollziehbarkeit, zu jeder Studie kurze Hinweise zu ihrer Art gebe, referenziere ich per Fußnoten, um mit diesen Hinweisen nicht zu stark den Fließtext zu stören.

Die Abkürzung CT in den Fußnoten steht für „clinical trial“ und kennzeichnet einen Versuch am Menschen, genauso wie RCT („randomised controlled trial“). Letztere Versuchsanordnung ist höher evident als erstere. OS steht für „observational study“ und meint eine reine Beobachtungsstudie, d.h. es wurde keine gemessene Variable manipuliert.

### 3. mTOR

Der erste Zellschalter, dessen Reaktion wir auf unterschiedliche Umweltreize betrachten, ist das *Ziel des Rapamycins im Säugetier* (von englisch *mammalian/mechanistic target of Rapamycin*), oder auch abgekürzt mTOR.

mTOR besitzt zwei Komplexe. Der Komplex 1 (mTOR-C1) wirkt stimulierend auf die Proteinsynthese, der Komplex 2 (mTOR-C2) dagegen hemmend.

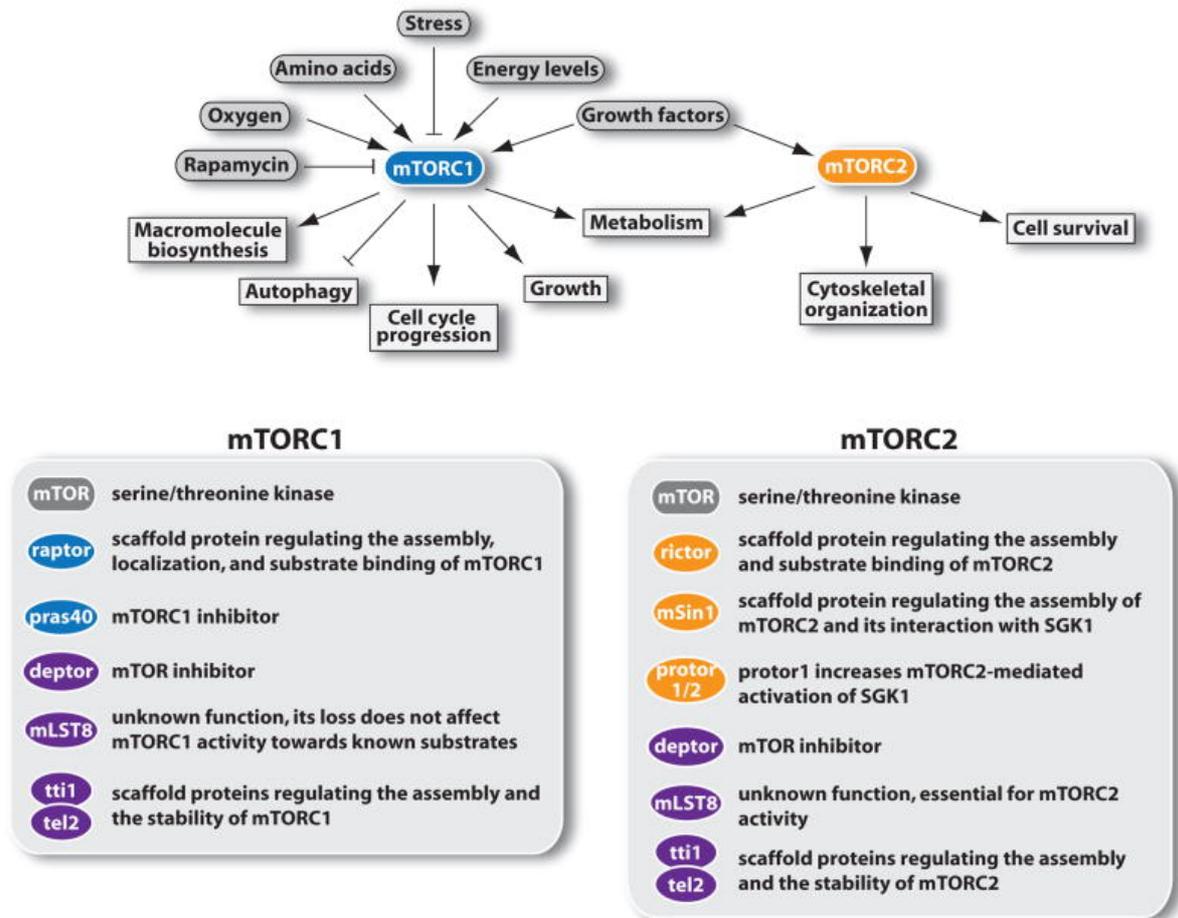


ABBILDUNG 1: Aufbau und Einflussfaktoren auf die beiden mTOR-Komplexe. Im unteren Panel sind die bekannten Funktionen der Proteinkomplexe (Untereinheiten) dargestellt.

Bildquelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3331679/figure/F1/>

MTOR ist ein Master-Regulator für Anpassungen eines Säugetiers an eine Umwelt von Energie- und Ressourcen-Überfluss. MTOR übersetzt eine solche wahrgenommene Situation in eine Erlaubnis für die Zelle, den Energieumsatz und die Leistung erhöhen zu dürfen, indem sie im Zellkern Prozesse zum Wachstum, der Proliferation und der Motilität der Zelle anleitet.

In einer solchen Umwelt mit hoher Energieverfügbarkeit spielt die Langlebigkeit eines Individuums eine eher untergeordnete Rolle, da die Reproduktion keine Limitierungen von Seiten der Umwelt erhält. Mit der erfolgreichen Reproduktion verliert ein langes Leben gewissermaßen an Bedeutung. Dies hat in unserer Evolution dazu geführt, dass

die Funktionen von mTOR kaum darauf hin optimiert wurden<sup>8</sup>. Genauer gesagt, bewirkt mTOR das Gegenteil von Langlebigkeit, und zwar eine beschleunigte Zellalterung.

Möglicher Mechanismus der verfrühten Alterung der Körpersysteme, Organe und Haut, könnte die festgelegte maximale Anzahl an Zellteilungen in einem Organismus sein. Dies wird auch „Hayflick-Limit“ genannt<sup>9</sup>. Eine hohe Zellteilungsrate hat also zur Folge, dass das Lebensende einer Zelle bzw. eines Organs schneller erreicht wird.

mTOR übt sowohl zentral Einfluss auf einen Organismus, beim Menschen primär im Hypothalamus, aber auch peripher in jeder Zelle. Im Hypothalamus führt eine hohe mTOR-C1-Aktivität über S6K1 zur Reduktion der Nahrungsaufnahme<sup>10</sup>. Peripher muss die Wirkung je nach Gewebe unterschieden werden.

Im Fettgewebe stimuliert mTOR-C1 die Adipogenese, d.h. die Heranreifung von Fettzellen, die Lipogenese (Fetteinlagerung)<sup>11</sup> und reduziert die Insulinsensibilität<sup>12</sup>. Knockout-Mäuse, die diesen Zellfaktor im Fettgewebe nicht bilden können, sind konsequenterweise resistent gegenüber einem high-fat-diet induzierten Übergewicht<sup>13</sup>.

Auch im Muskelgewebe zeigt mTOR ähnliche Eigenschaften. Knockout-Mäuse ohne mTOR-C1-Aktivität haben neben einer verringerten Muskelmasse auch eine verringerte oxidative Kapazität und vergrößerte Muskelglykogenspeicher (was ein Anzeichen für eine Zunahme des Anteils von schnellen, glykolytischen IIX-Fasern ist)<sup>14</sup>. Das heißt interessanterweise, dass mTOR-C1 im Muskel, welches klassischerweise für Krafttrainings-induzierte Vorgänge verantwortlich gemacht wird, auch auf eine verbesserte Gesundheit der Mitochondrien (Ausdauertraining) einwirken kann. Allerdings weisen mTOR-C1-knockout-Tiere auch eine erhöhte Insulinsensitivität auf und eine gesteigerte Zahl an entkoppelnden Proteinen in den Mitochondrien (was sie wiederum vor Übergewicht schützt)<sup>15</sup>. Das heißt also, dass sowohl Phasen von hoher als

---

<sup>8</sup> Kapahi et al. 2004 Versuche mit Drosophila.

<sup>9</sup> Mazin 2009 Review.

<sup>10</sup> Blouet et al. 2008, Cota et al. 2008 beide Tierversuche.

<sup>11</sup> Zhang et al. 2009a Zellversuche.

<sup>12</sup> Um et al. 2004 Tierversuche.

<sup>13</sup> Polak et al. 2008 Tierversuche.

<sup>14</sup> Bentzinger et al. 2008 Tierversuche.

<sup>15</sup> Polak et al. 2008 Tierversuche.

auch niedriger mTOR-C1-Aktivität wichtig für eine Gesunderhaltung des menschlichen Metabolismus' entscheidend sein könnten.

Ein mit dem Verlust der mTOR-C2-Funktion assoziierter Gen-Knockout führt ebenfalls zu einer milden Insulinresistenz in der Muskelzelle<sup>16</sup>.

Eine chronisch erhöhte mTOR-Aktivität im Muskel kann generell zu einer systemischen Insulinresistenz und Übergewicht führen<sup>17</sup> und einem Verlust an Muskelmasse<sup>18</sup>. Auch die Bauchspeicheldrüse leidet auf Dauer darunter bis hin zum Verlust ihrer Beta-Zellen<sup>19</sup>.

Phasen von hoher mTOR-Aktivität sind einerseits sehr wichtig für die Gesundheit eines Organismus'. Andererseits wird eine chronische Überaktivität jedoch ebenfalls mit Krankheiten assoziiert, die im 7. Kapitel weiter näher beschrieben werden.

## 4. AMPK

Das AMPK oder auch die *5' Adenosin Monophosphat-aktivierte Protein Kinase* der Säugetiere ist eine Ser/Thr Kinase, dessen Reaktion wir auf unterschiedliche Umweltreize hin untersuchen möchten. Kinasen sind Enzyme, die einen Phosphatrest von einem Nucleosidtriphosphat (z. B. ATP) auf andere Substrate übertragen und umgekehrt.

AMPK ist dadurch ein Sensor, der anhand seiner allosterischen Aktivierung durch Veränderungen in der AMP:ATP-Relation in der Zelle bzw. dem Organismus auf den Gehalt zugänglicher Energie in der Umwelt schließt. Das heißt, es schlägt dann aus, wenn ATP im Rahmen einer Aktivität der Zelle abfällt und zu ADP und später AMP hydrolysiert wird<sup>20</sup>. AMPK besteht aus drei Protein Untereinheiten und wird genauso wie mTOR dann aktiviert, wenn es phosphoryliert wird.

---

<sup>16</sup> Kumar et al. 2008 Tierversuche.

<sup>17</sup> Khamzina et al. 2005 Tierversuche, high-fat-diet, erhöhte mTOR und S6K1-Aktivierung durch Insulin.

<sup>18</sup> Shah et al. 2004, Khamzina et al. 2005, Wang et al. 2006 Zell- und Tierversuche | Tremblay et al. 2005 (n=7), Tremblay et al. 2005, Barbour et al. 2011 (n=19) beide Humane CT.

<sup>19</sup> Shigeyama et al. 2008, Elghazi et al. 2010 beide Tierversuche.

<sup>20</sup> Hardie et al. 2011 Review.

Ebenso ist es wie mTOR ein sehr altes Enzym und von daher noch heute in sehr vielen Lebewesen zu finden. In Pflanzen nimmt das Molekül SnRK1 (*Sucrose non-fermenting related Kinase1*) eine zu AMPK analoge Funktion ein.

Basal, d.h. ohne die Einwirkung bestimmter Umweltreize, finden wir tagsüber, in Gegenüberstellung zur Nacht, einen leicht erhöhten Level von AMPK-Aktivität<sup>21</sup>.

In den Zellen eines Organismus' fungiert AMPK als metabolischer Master Switch, welches akut die zelluläre Aufnahme von Glucose durch den Glucose-Transporter 4 (GLUT-4), die Beta-Oxidation von Fettsäuren<sup>22</sup> und die Gluconeogenese stimuliert. Gleichzeitig hemmt es, ebenfalls akut, energieverbrauchende, anabole Prozesse wie die Synthese von Fettsäuren oder Proteinen.

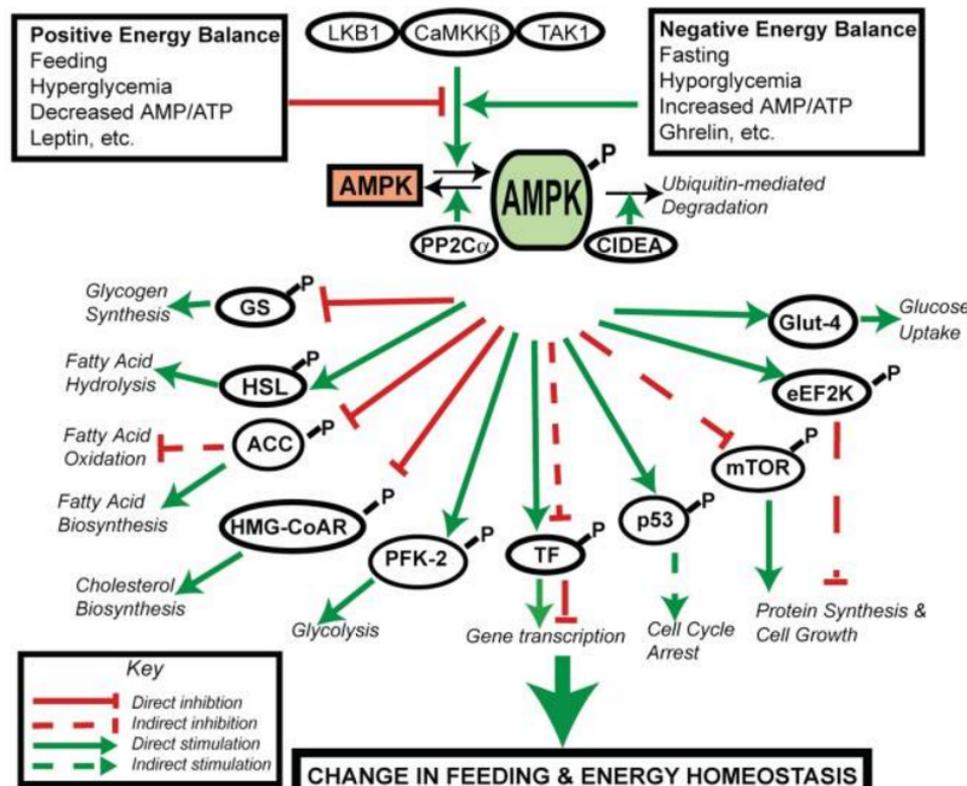


ABBILDUNG 2: Downstream- und Upstream-Wirkwege von AMPK; auch ein erhöhter  $Ca^{2+}$ -Spiegel aktiviert AMPK.

Bildquelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925428/figure/F1/>

All das dient dazu, kurzfristig ATP-verbrauchende Prozesse zu reduzieren und ATP-generierende Prozesse anzukurbeln, um die Homöostase wiederherzustellen. Denn ein zu starkes Abweichen von dieser bedeutet den Tod für die Zelle.

<sup>21</sup> Huang et al. 2015 Zellversuche.

<sup>22</sup> Winder und Hardie 1996

Langfristig leitet der Körper auf wiederholte und regelmäßige AMPK-Aktivierung Vorgänge ein, die dafür sorgen sollen, zukünftig diesen gefährlichen ATP-Abfall bzw. AMP-Anstieg zu vermeiden. Dies wird u.a. über eine vermehrte Biogenese von Mitochondrien realisiert und der vermehrten Expression seiner Arbeits-Enzyme<sup>23</sup>. Dadurch kann in der Zukunft schneller und mehr ATP aus AMP und ADP durch die Beta-Oxidation von Energiesubstraten aus der Nahrung hergestellt werden. Für den Muskel bedeutet das, dass AMPK auf Dauer auf eine Ausbildung eines Typ-I-Faserprofils einwirkt<sup>24</sup>. Es wird jedoch in schnellen Typ-IIx-Fasern in Reaktion auf Ausdauertraining nur vermindert exprimiert<sup>25</sup>.

Diese Reaktionen werden nicht nur in jeder einzelnen Zelle selbst ausgelöst, sondern auch Organismus-weit. Die systemische Reaktion findet sowohl auf Leber-Ebene<sup>26</sup> als auch zentral im Hypothalamus statt. Hier wirkt die Aktivierung von AMPK auf das Verhalten ein, indem das Verlangen, Nahrung aufzunehmen gesteigert wird und Verhaltensweisen und Vorgänge, die Energie kosten, gehemmt werden, wie z.B. Bewegung, die Thermogenese durch braunes Fettgewebe oder die Bräunung von weißen Fettzellen<sup>27</sup>.

Zudem hemmt AMPK zentral mTOR. Letzteres reduziert im Hypothalamus Impulse zur Nahrungsaufnahme. Seine Wirkung entfaltet AMPK im Hypothalamus zusätzlich durch die Stimulation regulierender Hormone wie Glucagon, Epinephrin und Corticosteron<sup>28</sup>.

Diese langfristigen, auf Gen-Ebene stattfindenden Anpassungen an AMPK-aktivierende Umweltstimuli werden auch durch eine Weitergabe der sensorischen Informationen an PGC-1 $\alpha$  (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$* ) erreicht<sup>29</sup>, welches biologische Vorgänge initiiert, die z.T. mit denen von AMPK ähnlich sind.

---

<sup>23</sup> Hardie et al. 2012 Review.

<sup>24</sup> Mounier et al. 2015 Review.

<sup>25</sup> Kristensen et al. 2015 RCT, 30 min. Dauer- vs. 30 min. Intervalltraining, mit anschließenden Muskelbiopsien.

<sup>26</sup> Viollet et al. 2006 Review.

<sup>27</sup> López et al. 2015 Mini-Review | Hurtado-Carneiro et al. 2012 Tierversuche, Gabe von GLP-1-Agonisten Exenatid and Liraglutid.

<sup>28</sup> McCrimmon et al. 2008 Tierversuche.

<sup>29</sup> Hardie et al. 2012

Weiterhin aktiviert ein belastungsbedingter Anstieg an Laktat und NAD<sup>+</sup> in der Zelle die *NAD<sup>+</sup>-abhängige Deacetylase Familie der Sirtuine* (SIRT)<sup>30</sup>. Interessant für uns ist hier der Aspekt, dass Sirtuine auf eine Erhöhung des mitochondrialen Volumens einwirken und Langlebigkeit stimulieren. Weitere, mit AMPK-Aktivität assoziierte Zellschalter sind CREBP (*cyclic AMP response element binding protein*) und aktive Schilddrüsenhormone<sup>31</sup>.

Auch AMPK-Aktivierung selbst ist an einer lebensverlängernden Wirkung beteiligt<sup>32</sup>. Wenn AMPK aktiviert ist, heißt das, dass die Umstände tendenziell „lebensfeindlich“ sind. In der Folge wird in Prozesse investiert, die es erlauben, günstigere Umweltbedingungen für eine Reproduktion abzuwarten. Solche Prozesse laufen alle auf eine Verlängerung der Lebensspanne hinaus.

Extreme Beispiele für diese Strategie sind z.B. 2.000 Jahre alte ausgegrabene Samen<sup>33</sup>, die noch zur Keimung fähig sind, lebensfähige Bakteriensporen, die für über 25 Millionen Jahre in Bernstein konserviert wurden<sup>34</sup> oder gar für über 250 Millionen Jahre in einem Salzkristall<sup>35</sup>.

Auch in Modellorganismen wurden solche Effekte vielfach reproduziert<sup>36</sup>.

In das gleiche Bild spielt, dass Frauen im Durchschnitt länger leben als Männer<sup>37</sup> und gleichzeitig eine geringere mTOR Aktivität aufweisen. Zudem treten bei Frauen, mit Ausnahme von Arthrose, Alters-assoziierte Krankheiten oft erst später im Leben auf.

Wie so oft hat die chronische Aktivierung von AMPK im Gegensatz zu den genannten beobachteten positiven Effekten auch Nachteile, auf die wir im 7. Kapitel noch näher eingehen werden.

---

<sup>30</sup> Philp et al. 2011 Tierversuche.

<sup>31</sup> Thomson et al. 2007 Tierversuche.

<sup>32</sup> Salminen und Kaarniranta 2012 Review | Schulz et al. 2007 Versuche mit Fruchtfliegen.

<sup>33</sup> Sallon et al. 2008 Archäologische Funde und Radiocarbon-Datierung.

<sup>34</sup> Cano und Borucki 1995 „“

<sup>35</sup> Vreeland et al. 2000 „“

<sup>36</sup> Fontana et al. 2010 Review | Huang et al. 2010 Tierversuche, Untersuchungsvariablen waren Kalorienmenge, Fettmenge und Trainingsaktivität; Ausdauertraining wirkt als „calorie restriction mimetic“, mit durch AMPK-Aktivierung.

<sup>37</sup> Austad 2006, Apfeld et al. 2004 Versuche mit *C. Elegans*, hier Messung von *aak-2*, das AMPK-Homolog.

## 5. Interaktion von AMPK und mTOR

Die Hemmung von mTOR durch die Aktivierung von AMPK hat im Sportbereich in den „concurrent training“-Studien Aufmerksamkeit erlangt. Ohne den dahinterliegenden Mechanismus zu kennen, hat man bereits sehr früh festgestellt, dass Ausdauertraining die menschliche Fähigkeit, an Krafttraining anzupassen, reduziert<sup>38</sup>. Die Verschaltung dieser beiden Zellfaktoren gewinnt insbesondere dann an Bedeutung, wenn ein höheres Leistungsniveau in beiden konditionellen Disziplinen angestrebt wird<sup>39</sup>. Nur eine Spezialisierung erlaubt die maximale Annäherung an das, was genetisch möglich wäre. Ab einem bestimmten Niveau bzw. Spezialisierung muss sich der Sportler also für eines von beidem entscheiden, wenn er absolute Spitzenleistung erreichen möchte.

AMPK-Aktivität, oder anders ausgedrückt die Reaktion auf metabolischen Stress, ist in der biologischen Priorität höher als mTOR-Aktivität angesiedelt.

Deshalb wurden die Signalwege beider Moleküle z.T. über die gleichen Knotenpunkte gelegt, denn das akute Überleben ist – auch um langfristig zu reproduzieren – entscheidender als akut zu reproduzieren<sup>40</sup>. Anders ausgedrückt muss ein Energiemangelreiz auch Signalwege von Energieüberschuss-Reizen kontrollieren können, um davon ausgehende Gene zu regulieren. Diese Überlappung ist in der folgenden Grafik dargestellt:

---

<sup>38</sup> Hickson 1980 CT, 3 Gruppen.

<sup>39</sup> Baar 2014 Review.

<sup>40</sup> Williams 2001 Review

## Ausdauertraining

## Krafttraining

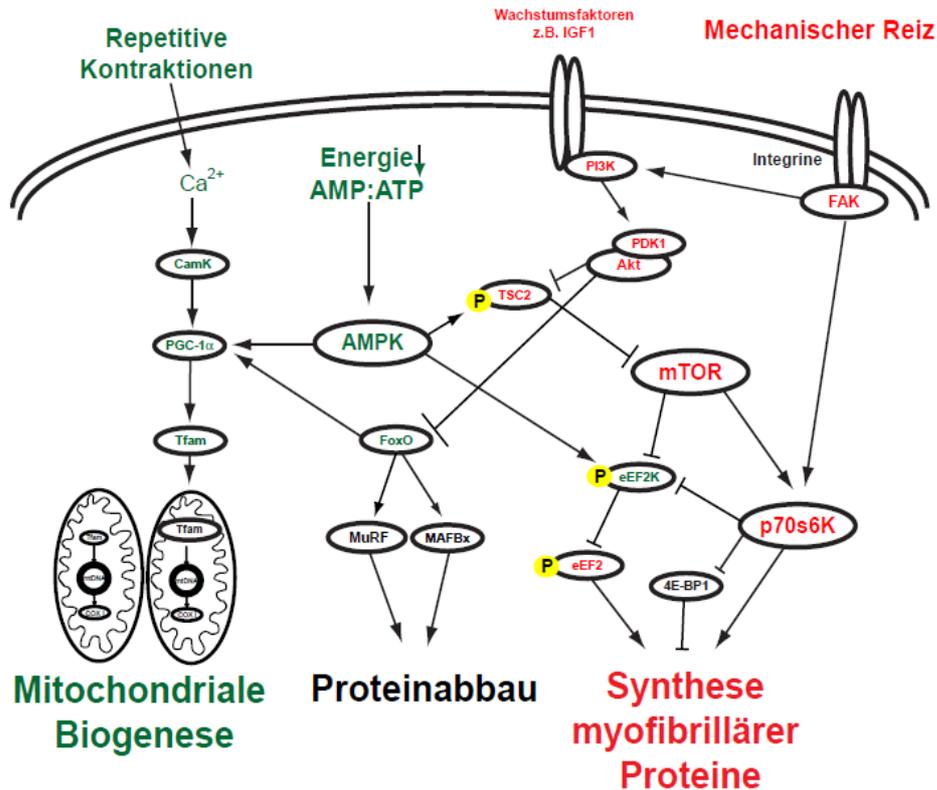


ABBILDUNG 3: Molekulare Interaktion von AMPK und mTOR (adaptiert von Hoppeler et al. 2011, welcher es so ausdrückt: „Ausdauer- und Krafttraining sind molekular inkompatibel“).

Eine durch Ausdauertraining hervorgerufene Aktivierung von AMPK im Muskel hält Experimenten an Menschen zufolge maximal 3 h an<sup>41</sup>. Dies ist bedeutsam für Sportarten, in denen sowohl Kraft- (mTOR) als auch Ausdaueranforderungen bestehen. Werden diese Konditionsformen nicht in der Periodisierung getrennt, ist es aus der biochemischen Sicht sinnvoll, morgens Ausdauer- und abends Kraft-betonte Belastungen anzuwenden. Eine AMPK-Aktivierung ist unter körperlicher Belastung, egal welcher Art, kaum zu vermeiden<sup>42</sup>. Wichtig ist nur, dass die Zeiträume für die Möglichkeit zur Anpassung nicht interferieren.

Diese Hemmung scheint zudem bei Trainingsanfängern ohnehin nicht relevant zu sein. Diese profitieren sowohl hinsichtlich Ausdauer- als auch Kraftparameter von einem parallelen Training beider Konditionsformen<sup>43</sup>.

<sup>41</sup> Wojtaszewski et al. 2000 CT, n = 7, Ausdauerbelastung 60 min. @ ~75% VO2max.

<sup>42</sup> Vissing et al. 2013 RCT, 10 Wochen, 3 Gruppen, mit standardisiertem Abschlusstest.

<sup>43</sup> Kazior et al. 2016 RCT, n = 16.

## 6. Der Einfluss verschiedener Umweltbedingungen auf die Zellschalter AMPK und mTOR

AMPK und mTOR registrieren und integrieren eine Vielzahl von Umweltreizen, um die Homöostase (Überleben) zu gewährleisten und Wachstum und Reproduktion zu regulieren. Diese Zellschalter erlauben durch ihre Reaktion auf Umweltreize, die über reinen Energiemangel oder -überschuss hinausgehen, der Zelle bzw. dem Organismus, zwischen anabolen (aufbauenden) und katabolen (abbauenden) Prozessen zu wechseln, *bevor* tatsächlich ein Energiemangel oder -Überschuss in der Umwelt eingetreten ist.

Die Umweltreize, die wir in der Folge untersuchen, können wir deshalb auch als *Zeitgeber* bezeichnen, weil sie genau diese Antizipation erlauben. Zeitgeber sind Hinweisreize, mit deren Hilfe die innere Uhr (SCN) ihre inneren Rhythmen (die u.a. Befehle zu Wachstum oder Rückbau enthalten) mit denen der Umwelt synchronisiert und im Rahmen der in der Evolution einprogrammierten Chronobiologie ihren Verlauf vorhersieht.

Eine Übersicht der Ergebnisse finden Sie am Ende dieses Kapitel 6.

### **6.1. Bewegung und mechanische Spannung (Muskelfaser)**

Im Muskel wird mTOR zwar nicht durch einen Spannungsreiz direkt aktiviert, jedoch für eine nachfolgende Hyperaminoazidämie „sensibilisiert“.

Mechanosensoren und Integrine detektieren mechanische Spannung und geben, falls auf die Belastung eine ausreichende Zufuhr energiereicher Substanzen stattfindet, Signalwege zum Aufbau von Muskelmasse frei<sup>44</sup>, anstatt die Energie in speichernde Depots des Fettgewebes einzulagern. Krafttraining, d.h. Bewegungen gegen einen Widerstand von etwa 60 % oder mehr der 1RM, potenzieren die Muskelproteinsynthese in Reaktion auf verfügbare Aminosäuren<sup>45</sup>. Besonders stark aktiviert wird mTOR-C1, also der erste Komplex von mTOR.

---

<sup>44</sup> PENNINGGS et al. 2011 CT, n = 2 x 24.

<sup>45</sup> Hoppeler 2016 Review.

Ausdauertraining, d.h. eine Belastung, die pro Zeiteinheit weniger mechanische Spannung ausübt, kann im Vergleich zu Krafttraining auf Dauer keinen stimulierenden Effekt auf mTOR ausüben<sup>46</sup>.

Die Aktivierung von mTOR nach Krafttraining hält laut Studienlage mindestens 18 h an<sup>47</sup>.

Bleibt jedoch dieser Energieüberschuss aus, wird auch die Aktivität des Wachstumsstimulierenden mTOR-Komplex 1 stark gehemmt<sup>48</sup>.

Die mechanische Spannung wird im Kraftsport über die Variable „Time under Tension“ (TUT) angegeben. Je nach TUT-Volumen pro Trainingseinheit, Trainingsintensität und Trainingsfrequenz werden dann anabole Prozesse reguliert.

## **6.2. Energieverfügbarkeit**

Eine hohe Energieverfügbarkeit gibt einem Organismus die Erlaubnis zu wachsen und zu reproduzieren.

Dabei gibt es in der Nahrung vorkommende Schlüsselsubstanzen wie die Aminosäure Leucin, welche direkt von der mTOR-C1-Domäne detektiert wird<sup>49</sup>. Nicht-essentielle Aminosäure sind für eine Aktivierung von mTOR dagegen nicht zwingend notwendig<sup>50</sup>.

Dabei spielen der Anteil essenzieller Aminosäuren und die Verdaubarkeit der Proteinquelle eine Rolle für ihren Einfluss auf die mTOR-Aktivierung. So lassen sich wahrscheinlich Studienergebnisse erklären, die tierischen (hier: Molke-Protein) gegenüber pflanzlichen (hier: Soja-Protein) Quellen eine deutlich stärkeren Muskelaufbau bescheinigen<sup>51</sup>.

Auch für bestimmte Fettsäuren und Kohlenhydrate<sup>52</sup> konnte bei ausreichend hoher Zufuhr ein stimulierender Effekt auf die mTOR-Aktivität gezeigt werden. So konnte für

---

<sup>46</sup> Wilkinson et al. 2008 RCT, n = 10, ein Bein Krafttraining (3-4 x 10-12 Wh. @ 80 % 1RM), das andere Ausdauertraining (30 min., später 45 min. @ 70 % VO<sub>2max lokal</sub>); Messungen untrainiert und nach 10 Wochen Training.

<sup>47</sup> Phillips et al. 1997 CT, n = 8 (Rückkehr auf Baseline nach spätestens 48 h)| MacDougall et al. 1995 CT, n = 6 (Rückkehr auf Baseline nach spätestens 36 h).

<sup>48</sup> Inoki et al. 2003 Zellversuche.

<sup>49</sup> Cota et al. 2006 Tierversuche.

<sup>50</sup> Tipton et al. 1999 CT, n = 4, Muskelbiopsien; hier Messung der Muskelproteinsynthese.

<sup>51</sup> Volek et al. 2013 RCT, n = 22 + 19 + 22, 9-monatige Krafttrainingsstudie, durchschnittlicher Gruppenunterschied zwischen Soja zu Molke war +83 %.

<sup>52</sup> Baena et al. 2016 Tierversuche.

bestimmte langkettige gesättigte Fette (Palmitinsäure), aber nicht einfach ungesättigten Fetten (z.B. Ölsäure) eine Aktivierung von mTOR auf Leberebene gezeigt werden. Das wiederum kann auf Dauer in Fettlebererkrankungen resultieren<sup>53</sup>.

Bei Fischen bewirkt eine fettreiche Ernährung gegenüber der fettarmen, isokalorischen Ernährung eine Verschiebung in ein anaboles, von mTOR-Mehraktivität geprägtes Milieu auf Leber-, aber nicht Hypothalamus-Ebene<sup>54</sup>. Im Versuch mit Mäusen konnte nach Anwendung einer 16-wöchigen Ernährung, die reich an langkettigen gesättigten Fetten war, eine chronische Aktivität von mTOR im Hypothalamus und eine daraus resultierende Unterdrückung der Autophagie festgestellt werden<sup>55</sup>. Ein hoher Körperfettanteil ist ein Zustand, der vom Organismus identisch interpretiert wird und folglich vergleichbare Konsequenzen hat.

Im menschlichen Experiment konnte nur die Gabe von langkettigen Omega-3-Fettsäuren, aber nicht Maisöl die Steigerung der mTOR-Aktivität auf Muskelebene bewirken<sup>56</sup>. Interessanterweise hemmt dieser Fettsäuretyp dagegen in Tumorzellen mTOR und kann somit seinem Wachstum entgegenwirken<sup>57</sup>.

Ebenfalls wirkt reichlich verfügbare Nahrungsenergie hemmend auf AMPK. Mit der Füllung der Fettzellen steigt z.B. der systemische Leptin-Level in einem Organismus an. Die Veränderung des hormonellen Milieus wird im Hypothalamus registriert und hemmt dort ebenfalls AMPK<sup>58</sup>, was z.B. den Drang, Nahrung aufzunehmen, reduziert.

Ein Energiemangel wird dagegen über zwei Wege registriert: Einerseits zellulär, anhand eines Abfalls der ATP-Konzentration der Zelle<sup>59</sup>, oder auch systemisch, meist anhand eines niedrigen Levels an Glykogen in Blutbahn oder Leber<sup>60</sup> oder dem Anstieg bestimmter Hunger-Hormone. Ein zellulärer Hungerzustand ist am besten durch Aktivität von Muskelgewebe zu erreichen; systemisch kann zusätzlich auch das

---

<sup>53</sup> Mei et al. 2011 Tierversuche.

<sup>54</sup> Libran-Perez et al. 2015 Versuche mit Regenbogen-Forellen; die zusätzlichen Fettkalorien wurden durch ein Ölgemisch mit 50 % Fischöl und 50 % Rapsöl erreicht (ungesättigte Fettsäuren).

<sup>55</sup> Portovedo et al. 2015 Tierversuche, männliche Mäuse,

<sup>56</sup> Smith et al. 2011 RCT, n = 16 ältere Versuchspersonen [INTERVENTION: 4 g Lovaza/d containing 1.86 g eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5n-3) and 1.50 g docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3)—both as ethyl esters— KONTROLLEN: equal amount of corn oil].

<sup>57</sup> Chen et al. 2013, Jing et al. 2011 beide Tierversuche.

<sup>58</sup> Andersson et al. 2004 Tierversuche (hier: ad Leptin).

<sup>59</sup> Fujii et al. 2000 CT, n = 7, Biopsien nach Muskelbelastung.

<sup>60</sup> McCrimmon et al. 2004 Tierversuche | McBride et al. 2009 Zellversuche.

intermittierende (<24 h) oder alternierende Fasten (>24 h) die AMPK-Aktivität erhöhen<sup>61</sup>. Je länger und voluminöser die Muskelaktivität ist, desto stärker ist dabei die AMPK-Aktivierung. Zusätzlich zu einem Abfall von ATP werden auch indirekte Messparameter herangezogen, die mTOR ebenfalls hemmen können, wie z.B. der sinkende pH-Wert im zellulären Milieu<sup>62</sup>.

In der zugeführten Nahrung und den eigenen Körperreserven überprüft der menschliche Organismus unter den Aminosäuren primär anhand des L-Methionin-Gehaltes die Energieverfügbarkeit<sup>63</sup>. Bei Ratten konnte durch eine 20-%-ige Reduktion in der Nahrung das Leben um 40 % verlängert werden<sup>64</sup>. Ein chronischer Energiemangel, z.B. durch eine selbst herbeigeführte Kalorienrestriktion, erhöht ebenfalls über mehrere Mechanismen, dauerhaft die AMPK-Aktivität<sup>65</sup>.

Weiterhin können mitochondriale Gifte wie Arsenit, Antimycin A, Azide, Oligomycin oder 2,4-Dinitrophenol AMPK aktivieren<sup>66</sup>.

## Hormonelle Veränderungen

Die Energie-Steuerzentrale in unserem Gehirn ist der Hypothalamus. Da es für diesen unmöglich ist, über Nervenbahnen simultan über den Energiestatus jeder einzelnen der etwa 20 Billionen Zellen unseres Körpers informiert zu werden, geben die peripheren Zelle über das endokrine (=Hormon-) System darüber Auskunft.

Über den Level verschiedener zirkulierender Hormone erhält der menschliche Organismus also wichtige Hinweise zur Energieverfügbarkeit der Umwelt. Diese regulieren dabei auf zentraler Ebene im Hypothalamus Signalwege von AMPK<sup>67</sup>. Hier soll eine kurze Auflistung solcher Hormone gegeben werden:

- AMPK-aktivierend wirken: Hormon, die bei Hunger/Energiemangel ansteigen, wie

---

<sup>61</sup> Canto und Auwerx 2011 Review.

<sup>62</sup> Balgi et al. 2011 Zellversuche, je saurer das Milieu, desto stärker wird mTOR-C1 gehemmt.

<sup>63</sup> Orgeron et al. 2014 Review „The Impact of Dietary Methionine Restriction on Biomarkers of Metabolic Health”,

<sup>64</sup> Methionin ist die „Start“-Aminosäure bei der Proteinsynthese: Orgeron et al. 2014 Review. Hülsenfrüchte sind häufig defizitär an Methionin.

<sup>65</sup> Jeon 2016 Review.

<sup>66</sup> Kahn et al. 2005 Review.

<sup>67</sup> Huynh et al. 2016 Review.

- Ghrelin<sup>68</sup> (welches vom Magen sezerniert wird), parallel dazu steigt mit dem Ghrelin-Level auch die zentrale mTOR-Aktivität an<sup>69</sup>;
- Adiponectin<sup>70</sup>;
- Glucocorticoide („Stresshormone“)<sup>71</sup>
- AMPK-dämpfend wirken:
  - Östradiol<sup>72</sup>, das wichtigste östrogene/weibliche Hormon;
  - Leptin<sup>73</sup> (steigt nach Nahrungsaufnahme und Füllung der Fettzellen an), worüber der Impuls zur Nahrungsaufnahme gesenkt wird: im Muskel *aktiviert* Leptin jedoch AMPK<sup>74</sup>, was wiederum die Acetyl Coenzym A Carboxylase (ACC) phosphorylliert (inaktiviert), wodurch die Fettoxidation ansteigt; dieser Effekt wird über die zentrale Leptinwirkung zwar verstärkt<sup>75</sup>, ist jedoch nicht von ihr abhängig<sup>76</sup>. Zudem verliert Leptin seinen Effekt wenn Ghrelin ansteigt<sup>77</sup>.
  - Insulin<sup>78</sup> (wird u.a. durch Glucose stimuliert): Energiereiche Nährstoffe wie Kohlenhydrate geben eine Art „Erlaubnis-Signal“ für die energetisch teure Reproduktionsstrategie<sup>79</sup>. Aber auch eine hohe Fructose-Zufuhr führt zu einem ähnlich starken Anstieg von mTOR-Aktivität wie eine hohe Glucose-Zufuhr<sup>80</sup>.
  - Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) wird bei Sättigkeit ausgeschüttet<sup>81</sup> und dämpft ebenfalls AMPK im Hypothalamus<sup>82</sup>.

Wichtige Voraussetzung für diese Effekte ist, dass eine zentrale Sensibilität der hypothalamischen Rezeptoren gegenüber diesen Hormonen herrscht.

---

<sup>68</sup> Andersson et al. 2004 Tierversuche.

<sup>69</sup> Martins et al. 2012 Tierversuche.

<sup>70</sup> Kubota et al. 2002, Quaresma et al. 2015 beide Tierversuche.

<sup>71</sup> Christ-Crain et al. 2008, Scerif et al. 2013 beide Tierversuche.

<sup>72</sup> Martínez de Morentin, Pablo B et al. 2014 Tierversuche, E2 wirkt AMPK-dämpfend im Hypothalamus, schaltet dafür aber die BAT-Aktivität zur zitterfreien Wärmegewinnung frei.

<sup>73</sup> Dagon et al. 2012 Zell- und Tierversuche | Minokoshi et al. 2002 Tierversuche.

<sup>74</sup> Minokoshi et al. 2012 Review.

<sup>75</sup> Roman et al. 2010 Tierversuche.

<sup>76</sup> Minokoshi et al. 2002 Tierversuche | Steinberg et al. 2004 CT, n = 16.

<sup>77</sup> López et al. 2008 Tierversuche.

<sup>78</sup> Obici et al. 2002 Tierversuche.

<sup>79</sup> Baena et al. 2016 Tierversuche.

<sup>80</sup> Baena et al. 2016 Tierversuche, siehe figure 6.

<sup>81</sup> Turton et al. 1996 Tierversuche.

<sup>82</sup> Hurtado-Carneiro et al. 2012 Tier- und Zellversuche.

In der Natur geht eine hohe Kohlenhydrat-Verfügbarkeit meistens mit den anderen Zeitgebern Wärme, einer langen Photophase (Sonnenscheindauer pro Tag) und Lichtintensität einher. Also schließt ein Organismus in der Regel von einem dieser Hinweisreize auf das Vorhandensein der anderen. Das kann dadurch abgeleitet werden, dass „widersprüchliche“ Zeitgeber in der menschlichen Biologie pathologisch beantwortet werden<sup>83</sup>.

### **6.3. Stickstoffmonoxid (NO)**

An dieser Stelle soll kurz auf Stickstoffmonoxid (NO) eingegangen werden, da NO wiederum von einigen Umweltfaktoren aktiviert wird und somit im Verlauf der Arbeit weiter vorkommen wird. NO ist ein farbloses, giftiges Gas, gehört zur Gruppe der Stickoxide und ist ein chemisches Radikal.

NO wird von einer Familie von NO Synthasen, von denen drei Isoformen bekannt sind (nNOS, iNOS und eNOS), produziert<sup>84</sup> und hat eine ganze Reihe von physiologischen Wirkungen im menschlichen Körper<sup>85</sup>: Es erweitert die Blutgefäße und schützt damit vor Bluthochdruck, Arteriosklerose oder Durchblutungsstörungen. Es ist als Radikal bedeutsam bei der Immunabwehr und auch bei der Signaltransduktion im Nervengewebe.

NO hat ebenfalls Effekte auf Vorgänge zellulärer Ebene: NO aktiviert nicht nur PGC1-alpha, sondern ist auch eng verwoben mit AMPK, wodurch es ein enorm potenter Stimulator der mitochondrialen Biogenese und des oxidativen Stoffwechsels ist<sup>86</sup>.

An dieser Stelle soll betont werden, dass das Fehlen wichtiger Komponenten für das eNOS-System, wie z.B. L-Arginin, Folat, Vitamin B12 oder aktive Schilddrüsenhormone, die NO-Produktion herabsetzen können, selbst wenn sonst aktivierende Umweltreize vorhanden ist.

---

<sup>83</sup> Kettner et al. 2015 Tierversuche mit Wildtypen und Mutanten, Clock-Gen-Analysen unter Jet-Lag und normalem Rhythmus. Ersteres führte zur zentralen Leptin-Resistenz | Damiola et al. 2000 Tierversuche, durch Fütterung am Tag koppeln sich bei nachtaktiven Tieren nach spätestens 7 Tagen die peripheren circadianen Oszillatoren von den Signalen des SCN ab (hier Phasenverschiebung um 8-10 h); d.h. innere Uhr, Körperzelle A, Körperzelle B etc. laufen dann asynchron | Wright et al. 2013 CT, 7 Tage „natürliche“ Zeitgeber-Exposition im Sommer in Colorado, USA.

<sup>84</sup> Andrew und Mayer 1999, Luo et al. 2014 beide Review.

<sup>85</sup> Treuer und Gonzalez 2015 Review.

<sup>86</sup> Jobgen et al. 2006 Tierversuche.

NO aktiviert direkt sowohl AMPK als auch mTOR, und das Gewebe-spezifisch: Im Fettgewebe wird durch NO AMPK hochreguliert und im Muskelgewebe mTOR<sup>87</sup>.

Umgekehrt kann mTOR wiederum hemmend auf NO wirken<sup>88</sup>. Dies scheint jedoch ein negativer Rückkopplungsmechanismus zu sein. Denn für die Aktivierung von mTOR über verzweigt-kettige Aminosäuren (BCAA) wird NO benötigt<sup>89</sup>.

Bis hier hin möchten wir NO nicht weiter betrachten, durch seine reichliche Beteiligung bei der spezifischen Verarbeitung verschiedener Umweltreize wird es in der Folge jedoch erneut auftauchen.

#### **6.4. Oxidativer und Nitrosativer Stress**

Freie Radikale sind Moleküle, die sehr reaktionsfreudig sind und dadurch eine Kettenreaktion von Zellschäden hervorrufen können. Lange Zeit glaubte man, dies wäre auch dauerhaft schädlich, was zur weitverbreiteten Anwendung von Antioxidantien in Sportlernahrung und -Getränken führte. Dabei wurde jedoch missachtet, dass oxidative Schäden von der Zelle detektiert werden und ein Signal initiieren, das wiederum jene Gene aktiviert, welche die Zelle so modellieren, dass sie in Zukunft vor solchen Einflüssen besser geschützt ist.

Oxidativer Stress meint das vermehrte Vorhandensein von freien Sauerstoffradikalen (ROS) im zellulären Milieu. ROS werden von AMPK registriert. Das heißt, AMPK ist an der Anpassungsreaktion eines Organismus' an oxidativen Stress beteiligt<sup>90</sup>.

Dies fügt sich ein in den Wissensstand, dass unter Ausdauertraining sowohl ROS vermehrt anfallen, als auch AMPK aktiviert wird<sup>91</sup>. Zudem helfen ROS bei der Stabilisierung von HIF-1, welche nötig sind um eine hypoxische Bedingung, z.B. durch Ausdauertraining und/oder Hypoxie hervorgerufen, zu bewältigen.

---

<sup>87</sup> Tan et al. 2012 Tierversuche, Aktivierung von AMPK im Fettgewebe durch L-Arginin-Gabe (u.a. daraus wird NO produziert) | Kong et al. 2012 Versuche mit Schweine-Zellen, Aktivierung mTOR | Yao et al. 2008 Versuche mit neugeborenen Schweinen, Aktivierung mTOR über Steigerung NO in Muskelzellen.

<sup>88</sup> Padmasekar et al. 2011 Versuche mit Cardiomyocyten.

<sup>89</sup> Valerio et al. 2011 Review.

<sup>90</sup> Grahame Hardie 2016 Review.

<sup>91</sup> Radak et al. 2013, Steinbacher und Eckl 2015 beide Review.

Auch Stickstoffspezies (RNS) wie z.B. NO können als Radikale wirken. Die nächtliche Ausschüttung des starken Antioxidans Melatonin unter Dunkelheit<sup>92</sup> kann diese jedoch neutralisieren.

### **6.5. Nahrung und Adaptogene: Die Xenohormesis**

Intuitiv wird die Nahrungsaufnahme als rein anaboler Signalgeber eingeordnet, der tendenziell die Aktivität von AMPK reduziert und mTOR stimuliert.

Doch Nahrung ist nicht nur Energieträger, sondern immer auch gleichzeitig Information: Eine Information über die Umwelt, in der die soeben verspeiste Nahrung gelebt hat.

Stress-Systeme jeglichen mehrzelligen Lebens geben Moleküle ab, um zentrale Schaltstellen über die Umwelt- und Bedrohungssituation zu informieren, damit akut die Energieverteilung situationsgerecht neu justiert werden kann.

Über diese Signal-Moleküle decodiert der Fressfeind auch die Lebensbedingungen seiner Beute. Die decodierte Information wird über den Darm an die innere Uhr weitergeleitet und initiiert eine Anpassung an die darüber antizipierte Umwelt. Der Vorgang wird Xenohormesis (griech. *xeno* = fremd, *hormesis* = Anstoß) genannt und meint eine Anpassung an etwas, wessen der Fresser *nicht selbst* ausgesetzt war<sup>93</sup>.

Wenn ein Nahrungsmittel bzw. -inhaltsstoff solche xenohormetischen Vorgänge in uns anstößt, nennt man sie auch Adaptogene.

In der Natur gibt es eine ganze Reihe von Pflanzenstoffen, die in der menschlichen Biologie AMPK aktivieren, oft sind sie der Gruppe der Polyphenole zuzuordnen. Die Wirkung besteht, obwohl Pflanzen, wie bereits kurz erwähnt, gar nicht AMPK selbst, sondern lediglich einen AMPK-Ortholog, nämlich SnRK1 (*Sucrose non-fermenting related Kinase1*) ausprägen. AMPK- und SnRK1-Gene haben jedoch den gleichen genetischen

---

<sup>92</sup> Bardak et al. 2000, Tan et al. 1994 beide Tierversuche, Melatonin ist als gleichzeitig gut fett- und wasserlösliches Molekül 5 x stärker antioxidativ wirksam als Glutathion | Brennan et al. 2006 Review | Melatonin wirkt dazu auch auf die Senkung der Körpertemperatur: Cagnacci et al. 1997 Review zu CTs.

<sup>93</sup> Howitz und Sinclair 2008, Hooper et al. 2010 beide Review zur Xenohormesis-Hypothese (griech. *xeno* = fremd und *hormesis* = Anstoß).

Vorfahren, weshalb Tiere auf SnRK1-Aktivatoren aus pflanzlicher Nahrung mit einer entsprechenden Anpassung reagieren<sup>94</sup>.

Ein sehr bekannter Vertreter eines solchen Adaptogens bzw. Polyphenols ist Resveratrol, welches oft in roten/violetten Früchten wie Trauben oder Heidelbeeren zu finden ist und in Säugetieren AMPK aktiviert<sup>95</sup>. Auch Cannabinoide, in der Hanfpflanze zu finden, steigern die AMPK-Aktivität, besonders im Hypothalamus<sup>96</sup>. Kurkumin, Katechine des grünen Tees, Alpha-Liponsäure, Ginseng, und viele weitere Substanzen aus der Natur stimulieren ebenfalls AMPK<sup>97</sup>.

Es gibt auch Medikamente, die AMPK stimulieren. Eines der wenigen zugelassenen Pharmazeutika ist Metformin<sup>98</sup>. Auch Salizylsäure, welches in Aspirin zu finden ist, aber in geringerer Konzentration auch in vielen Lebensmitteln, stimuliert AMPK<sup>99</sup>.

Hier eine Übersicht über AMPK-Aktivatoren:

---

<sup>94</sup> Nukarinen et al. 2016 Zellversuche.

<sup>95</sup> Weitere Beispiele für „Nahrung als Medizin“ finden Sie zudem hier: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3024065/table/Tab1/>.

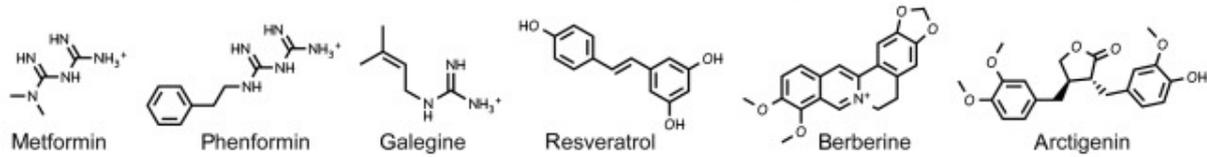
<sup>96</sup> Kola et al. 2005 Tierversuche.

<sup>97</sup> Grahame Hardie 2016 Review.

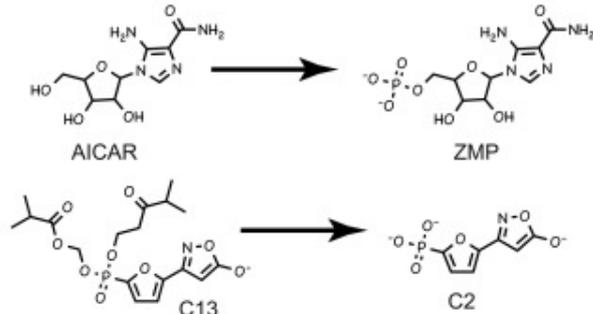
<sup>98</sup> Zhou et al. 2001 Zellversuche.

<sup>99</sup> Hawley et al. 2012 Tierversuche.

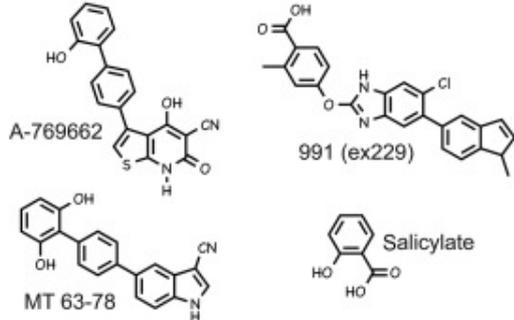
**A** AMPK activators that inhibit mitochondrial ATP synthesis and increase cellular AMP



**B** Pro-drugs converted inside cells into AMP analogs



**C** Compounds that bind between  $\beta$ -CBM and  $\alpha$ -KD



**D** Mechanism by which antifolate drugs (methotrexate and pemetrexed) increase cellular AMP

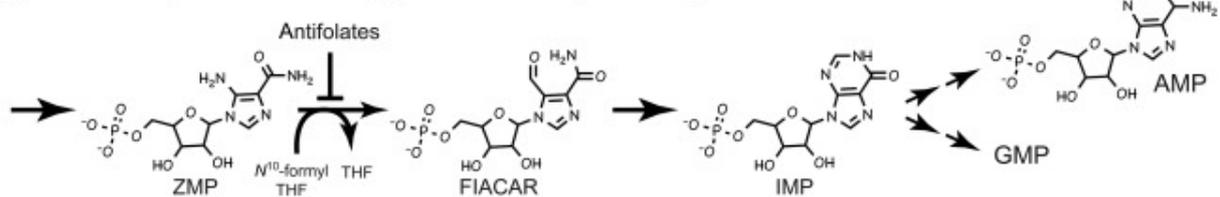


ABBILDUNG 4: AMPK-Aktivatoren, aus Grahame Hardie 2016.

Auch Gerüche, von Pflanzen abgegebene Partikel, können bereits Xenohormesis bewirken<sup>100</sup>.

Ebenfalls für mTOR gibt es eine ganze Reihe anderer Nahrungsbestandteile, die hier direkt oder indirekt aktivierend wirken, wie z.B. die Aminosäuren Leucin, Arginin<sup>101</sup> oder Glycin<sup>102</sup> aktivieren dagegen direkt oder indirekt mTOR-Signalwege. Auch Kreatin<sup>103</sup> oder HMB<sup>104</sup> (Beta-Hydroxy-Methyl-Butyrat) werden als mTOR-Stimulatoren diskutiert.

## 6.6. Wasser und Wassermangel (Durst)

Normalerweise wird unter Stress die HPA-Achse (die Stressachse) aktiviert. Durst ist jedoch der einzige Stressor, der dazu führt, dass Angstgefühle, Aggression und aggressives Verhalten reduziert werden.

<sup>100</sup> Li et al. 2008 Experimente zu 3-tägigen Naturwanderungen, Baden in Waldbadeseen, n = 13, Verbesserung Immunparameter mehr als 7 Tage nach Ende des Trips | Dhabhar 2009 Review.

<sup>101</sup> Yao et al. 2008 Versuche mit neugeborenen Schweinen.

<sup>102</sup> Sun et al. 2016 Versuche in Mauszellen.

<sup>103</sup> Sestili et al. 2016 Review.

<sup>104</sup> Mobley et al. 2014 Zellversuche.

Dehydration wird u.a. über eine erhöhte Salzkonzentration im Blut von supraoptischen Kernen des Hypothalamus festgestellt. Diese Kerne können Oxytocin freisetzen<sup>105</sup>, welches obiges Verhalten begünstigt.

Über die Gründe für diese beobachtbaren Umstände wird spekuliert. Doch hieraus zeigen sich Implikationen für die Aktivität von AMPK und mTOR.

Wasser ist das Lebensmittel, das alle Landtiere, von der Mücke bis zum Menschen gleichermaßen benötigen. In einem Szenario einer Wasserstelle in freier Wildbahn haben alle Tiere ein großes Verlangen nach Wasser, aber eine verringerte kognitive Leistungsfähigkeit<sup>106</sup>, sprich ihre motorischen Vorgänge werden weniger präzise ausgeführt. Zudem haben die Tiere einen verringerten Appetit<sup>107</sup>.

Obwohl Wasserstellen auch bevorzugte Fressplätze von Raubtieren sind, werden diese auch von Herbivoren aller Art und Größe geteilt<sup>108</sup>. Alle zum Trinken kommenden Tiere erfahren dort durch den Durst einen Anstieg von Oxytocin<sup>109</sup>. Der Oxytocin-Level erreicht nach 24 h etwa seinen Höhepunkt und kann durch weiteren Wasserentzug nicht weiter erhöht werden<sup>110</sup>.

Temporäre Dehydration bzw. temporäres Wasserfasten, so kann zumindest gemutmaßt werden, könnte folglich beim Menschen befriedend auf das Verhalten wirken, indem Angst und Aggression reduziert werden.

Daraus können gleichzeitig Thesen für den Einfluss auf AMPK und mTOR erstellt werden. Zumindest die Emotion der Aggression kann einem Drang zur Expansion oder Reproduktion zugeordnet werden, welcher durch Wassermangel wiederum gehemmt wird. Tatsächlich erhöht der Einfluss von Oxytocin die Glucose-Aufnahme von

---

<sup>105</sup> Bora et al. 2008 Peptidom des supraoptischen Nucleus der Ratte | Jezová et al. 1993 Tierversuche, der PVN des Hypothalamus ist jedoch am Oxytocin-Ausstoß beteiligt.

<sup>106</sup> Lindseth et al. 2013 Versuche mit n = 40 Piloten.

<sup>107</sup> Olszewski et al. 2010a Tierversuche | Olszewski et al. 2010b Review, primär wird das Verlangen nach Kohlenhydraten reduziert.

<sup>108</sup> Davidson et al. 2013 OS, im Hwange National Park, Zimbabwe, Afrika.

<sup>109</sup> Krause et al. 2011 Tierversuche.

<sup>110</sup> da Silveira, Lenise Trito Garcia et al. 2007 Tierversuche.

Muskelzellen über einen AMPK-abhängigen Signalweg<sup>111</sup>. Das heißt, Oxytocin (Durst) stimuliert AMPK<sup>112</sup>.

Umgekehrt wirkt Dehydration dämpfend auf die Aktivität von mTOR<sup>113</sup>.

Angemerkt soll zu diesem Unterkapitel, dass zur Wechselwirkung von Dehydration und der Zellschalter AMPK und mTOR nur wenige Literaturstellen gefunden werden konnten; insbesondere für humane Experimente ist die Datenlage noch relativ dünn, weshalb weitere Forschung in diesem Feld notwendig ist.

## **6.7. Licht**

Licht kann auf zwei verschiedene Arten Einfluss auf die Aktivität unserer Zellschalter nehmen:

- a) Mittels der Dauer der *Photophase*, d.h. wie lange es Tag (hell) und Nacht (dunkel) pro Tag ist und
- b) mittels der einzelnen Anteile des *Lichtspektrums* der Sonne. Wir werden hauptsächlich auf die Farben *ultraviolett*, *blau* und *infrarot* eingehen.

Diese möchten wir in der Folge genauer untersuchen:

### Photophase

Im Hinblick auf die Tageszeit kann die Aussage getroffen werden, dass Tageslicht auf mTOR aktivierend wirkt (auf zentraler Ebene), besonders wenn es den inneren Tag verlängert (sprich dann auftritt wenn es eigentlich dunkel sein sollte)<sup>114</sup>, und Dunkelheit einer vermehrten AMPK-Aktivität zuzuordnen ist<sup>115</sup>. Anscheinend sind diese beiden Zellschalter auch zentral an der Einstellung der inneren Uhr mithilfe von Lichtreizen beteiligt<sup>116</sup>.

---

<sup>111</sup> Lee et al. 2008 Zellversuche.

<sup>112</sup> Hurtado de Llera, Ana et al. 2014 Zellversuche.

<sup>113</sup> Schliess et al. 2006 Review.

<sup>114</sup> Cao und Obrietan 2010 Tierversuche und Review.

<sup>115</sup> Towler und Hardie 2007 Review.

<sup>116</sup> Cao et al. 2013 Tierversuche, mTOR reguliert rhythmisch über Lichtimpulse (Tag/Nacht) das 4E binding protein 1(4E-BP1) im SCN. 4E-BP1 hemmt die VIP (vasoactive intestinal peptide)-mRNA-Translation. Knockout des 4E-BP1-codierenden Gens führt dazu, dass VIP hochreguliert wird und die Zeitgeber-Sensibilität gegenüber Licht der Versuchstiere abnimmt.

Über die Dauer des Tages kann ein Organismus auch Rückschlüsse auf die Jahreszeit ziehen und damit frühzeitig Informationen über die mittelfristige Energieverfügbarkeit in der Umwelt gewinnen. Ein kurzer Tag und eine lange Nacht bedeuten in der Regel, dass es kalt ist. Die niedrige Temperatur und die schlechteren Lichtverhältnisse erschweren die Nahrungssuche.

Die Energieverfügbarkeit in der Umwelt, bezogen auf die vorhandene Nahrung, verändert sich jedoch erst mit Verzögerung zur Tagesdauer. So erreicht diese normalerweise im Herbst ihren Höhepunkt, obwohl die Tageslängen bereits wieder abnehmen.

Aufgrund dieser Verzögerung ist es auch für die innere Uhr, den SCN wichtig, die *Jahreszeit* festzustellen. Diese kann sie anhand der *Veränderung* der Tageslängen durch den Vergleich mehrere aufeinanderfolgender Tage erkennen<sup>117</sup>. Dadurch kann sie z.B. Winterkälte antizipieren bevor sie tatsächlich einbricht. Die aktuelle *Tageszeit* erkennt die innere Uhr dann über die Lichtintensität.

Sowohl die wahrgenommene Tages- als auch Jahreszeit haben Konsequenzen auf die biologischen Vorgänge eines Organismus'. So bewirkt eine Verkürzung der Photophase (Herbst) eine massive Steigerung von aktiven Schilddrüsenhormonen (T3)<sup>118</sup>, was wiederum aktivierend auf AMPK wirkt<sup>119</sup>. Dadurch kann die Wärmeproduktion vor dem Einbruch der Winterkälte gesteigert werden.

In den Jahreszeiten Frühling und insbesondere Sommer kommt es dagegen eher zu einer erhöhten mTOR-Aktivität, z.B. über die vermehrte Licht-<sup>120</sup> bzw. UV-B-Einwirkung<sup>121</sup>. mTOR scheint generell an der Licht-induzierten Einstellung der inneren Uhr beteiligt zu sein<sup>122</sup>.

---

<sup>117</sup> Walton et al. 2011 Review, dies wird über den Melatoninspiegel erkannt.

<sup>118</sup> Heldmaier et al. 1981 Tierversuche, eine verlängerte Photophase (16 vs. 8 h) hemmt die Bildung von braunem Fettgewebe; der Effekt ist unabhängig von der Temperatur, besteht allerdings nicht ganzjährig | Tan et al. 2011 Review, in menschlichen braunem Fettgewebe finden sich Melatonin-Rezeptoren (MT2-Mel1b).

<sup>119</sup> Yamauchi et al. 2008 Zellversuche.

<sup>120</sup> Cao et al. 2010; Cao et al. 2008 beide Tierversuche (400 lx, 15 min) | Bermudez et al. 2015 Humanexperiment.

<sup>121</sup> Bowden 2004 Review, mTOR ist auch an der Hautkrebsentstehung beteiligt.

<sup>122</sup> Cao et al. 2010

## Anteile des Lichtspektrums (IR und UV)

Je nach Tageszeit, Höhenlage und Bewölkung gelangen unterschiedliche Wellenlängen des vollen Sonnenlichtspektrums an die Erdoberfläche. Je tiefer die Sonne steht, desto energieärmer ist das Licht, welches auf die Erde trifft. Der Sonnenaufgang beginnt bei etwa 5.000 nm Wellenlänge (Infrarotlicht) bis bei etwa 40° Einstrahlwinkel durch diesen Winkel auch sehr kurzwelliges, energiereiches UV-B-Licht (ca. 300 nm) die atmosphärische Filterung passieren.

Im Gegensatz dazu spart moderne energiesparende Beleuchtungstechnik diesen natürlich vorkommenden IR-Anteil aus, was folgende biologische Konsequenzen haben kann:

### **Infrarot (IR)**

Menschen sind relativ transparent für Infrarot- (IR-)Licht. Das heißt, IR-Strahlung dringt sehr tief in die menschliche Haut ein<sup>123</sup> und kann dabei auch die Schädeldecke passieren<sup>124</sup>. Diese Eigenschaft dieser Gewebe wurde in der menschlichen Evolution wahrscheinlich deshalb hervorselektiert, weil daraus ein energetischer Vorteil gezogen werden kann.

Lichtstrahlung kann von sogenannten Chromophoren absorbiert werden. Im menschlichen Mitochondrium wird eintreffende IR-Strahlung vom vierten Komplex, der Cytochrom Oxidase C (COX) zu etwa 35 % absorbiert<sup>125</sup>. COX kann dabei via Photodissoziation NO entfernen, welches hier als freies Radikal agiert. Die freiwerdenden Bindungsstellen werden in der Folge von Sauerstoff besetzt<sup>126</sup>. Darüber kann das Mitochondrium seine aerobe ATP-Produktion letzten Endes steigern.

Neben NO sind Cyanide (HCN), Kohlenstoffmonooxid (CO) und Wasserstoffsulfid (H<sub>2</sub>S) weitere Moleküle, die den Elektronentransport via COX-Bindung<sup>127</sup> und damit die ATP-Synthese im Mitochondrium behindern und deshalb ab einer gewissen Dosis tödlich sein können.

---

<sup>123</sup> Henderson und Morries 2015 Review.

<sup>124</sup> Tedford et al. 2015 Kadaverexperimente, n = 8.

<sup>125</sup> Karu und Kolyakov 2005 Zellversuche, die Maxima liegen bei den folgenden Wellenlängen [in nm]: 620 (Rot); 675 (FIR); 760; 830 (NIR).

<sup>126</sup> Brown 2001 Review.

<sup>127</sup> Cooper und Brown 2008 Review.

Die massive Freisetzung von NO aus den mit IR-Strahlung penetrierten Mitochondrien und ihr Eintreten in die Blutzirkulation erzeugt als Nebeneffekt alle bereits aufgeführten Wirkungen, die von einem erhöhten NO auf den menschlichen Körper ausgehen.

Infrarotlicht befreit das Mitochondrium also nicht nur von hemmenden NO, es kann auch über indirekte Mechanismen wie der Verbesserung der Wasser-Viskosität<sup>128</sup> den Energiestatus der Zelle erhöhen. Deshalb ist es denkbar, dass IR-Strahlung die AMPK-Aktivierung eher dämpft.

Zumindest in Zellversuchen wurde jedoch festgestellt, dass IR-Licht die Ansprechbarkeit und Aktivität von AMPK und anderen Langlebigkeits-Zellfaktoren eher stimuliert anstatt sie wie erwartet zu reduzieren<sup>129</sup>. mTOR wird dagegen durch IR-Strahlung gedämpft<sup>130</sup>.

Darüber hinaus könnten über die Einwirkung von IR-Licht die negativen Effekte eines verringerten Sauerstoffpartialdruckes (Hypoxie) gedämpft werden. IR-Licht verringert für O<sub>2</sub>-Moleküle die Konkurrenz um COX-Bindungsstellen im Mitochondrium<sup>131</sup>, indem es NO in den Blutkreislauf entlässt. Dies könnte dann leistungssteigernd wirken, wenn die Menge der angelieferten O<sub>2</sub>-Moleküle für die zelluläre Leistungsfähigkeit im Moment limitierend ist. Nachweise für diese These fehlen im Humanexperiment jedoch bislang.

### **Ultraviolett-A (UV-A) und UV-B-Strahlung**

Sowohl UV-B-, als auch UV-A-Licht scheinen auf der einen Seite eine aktivierende Funktion auf beide mTOR-Komplexe einzunehmen<sup>132</sup>.

Auf der anderen Seite ist UV-Licht, welches auf die menschliche Haut trifft, in der Lage, die NO-Synthese photoelektrisch zu aktivieren<sup>133</sup> und damit wie weiter oben bereits beschrieben, AMPK zu aktivieren. UV-A-Licht dringt zwar tiefer in die Haut als UV-B-Licht, und ist für Schäden durch zu viel bzw. zu starkem Sonnenlicht, wie z.B. Sonnenbrand,

---

<sup>128</sup> Sommer et al. 2015 Laborzellversuche, die Effizienz der ATP-Synthase der Mitochondrien ist von der Wasser-Viskosität abhängig, welche wiederum durch Infrarotlicht (670 nm) stark positiv beeinflusst wird, denn Wassermoleküle sind für diesen Wellenlängenbereich ein effektiver Chromophor; dieser Effekt gilt nicht bei hydrophoben Oberflächen.

<sup>129</sup> Nguyen et al. 2014 Zellversuche, ~800-950nm; 22.8J/cm, Erhöhung von upstream mitochondrial regulatory proteins wie AMPK, p38, PGC-1 $\alpha$ , Sirt1 (26.8%), und Reduktion von RIP140.

<sup>130</sup> Guo et al. 2015 Versuche mit humanen Knochenmarkszellen, aktives mTOR wird via IR-Licht durch Phosphoryllierung (Inaktivierung) der Threonin2446-Domäne, die auch auf Energiezufuhr reagiert, reduziert.

<sup>131</sup> Zhang et al. 2009b Tierversuche, Cardiomyocyten.

<sup>132</sup> Syed et al. 2012 Zellversuche, Bestrahlung mit UV-A- (Erhöhung p38, JNK1/-2) und UV-B-Licht (Erhöhung ERK) | Carr 2012 Zell- und in vivo-Versuche, hier UV-B-Licht wirkt aktivierend.

<sup>133</sup> Liu und Wu 2009 Zellversuche.

verantwortlich. Trotzdem sorgt UV-A-Licht auch dafür, dass rote Blutkörperchen an die Hautoberfläche migrieren<sup>134</sup>. Hämoglobin ist ein Chromophor, d.h. es ist in der Lage Licht bestimmter Wellenlängen zu absorbieren. Damit diese Verschiebung von roten Blutkörperchen zu den bestrahlten Hautflächen stattfinden kann, müssen die Blutgefäße geweitet werden, was über den Transmitter NO vermittelt wird. NO erlaubt dem menschlichen Organismus also, die photoelektrische Nutzung von Sonnenlicht zu steigern<sup>135</sup>.

Im zweiten Schritt lassen sich dadurch auch die vom Vitamin D unabhängigen positiven Effekte auf die Gesundheit der Blutgefäße und die vorbeugende Wirkung gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen erklären<sup>136</sup>.

In mitteleuropäischen Breiten gelangen UV-B-Lichtanteile in signifikanter Menge hauptsächlich im Sommer auf die Erdoberfläche. Bei tiefer stehender Sonne, wie es z.B. im Winter oder abends der Fall ist, werden diese kurzwelligen Lichtanteile durch die Atmosphäre gefiltert.

UV-B-Licht kann das in der menschlichen Haut vorkommende 7-Dehydrocholesterin photoelektrisch aktivieren und dessen B-Ring aufbrechen, wodurch es wiederum zu Vitamin D überführt wird.

Vitamin D verstärkt die Wirkung von mTOR-Stimulatoren, z.B. von Leucin oder Insulin<sup>137</sup>.

Aufgrund dieser scheinbar widersprüchlichen Studienergebnisse kann eine abgesicherte Aussage, ob UV-Licht nun eher AMPK- oder mTOR oder beides stimuliert, anhand der vorliegenden Datenlage noch nicht getroffen werden.

Denkbar ist auch, dass erst die Anwesenheit weiterer Umweltfaktoren genauere Folgerungen zulassen. Fakt ist aber, dass unabhängig davon, die dosierte Anwendung

---

<sup>134</sup> Suchkov und Herrera 2014 Mini-Review | Hamblin 2008 Review.

<sup>135</sup> Hamblin 2008 Review zu „low level light therapy“.

<sup>136</sup> Der Effekt verläuft über NO (Stickstoffmonoxid), welches zur Reaktion von Porphyrinen (bei Menschen: Rote Blutkörperchen) auf UV-Strahlung freigesetzt wird: Liu et al. 2013, Liu et al. 2014 Humanexperiment, n = 24, UVA-Licht mobilisiert NO, verbessert den Blutfluss | Geldenhuys et al. 2014 Tierversuche, Bestrahlung mit UV-Licht, die bestrahlten Tiere (tagsüber) waren metabolisch trotz high-fat-diet deutlich gesünder und die Effekte konnten durch Vitamin-D-Supplementation nicht reproduziert werden.

<sup>137</sup> Salles et al. 2013 Versuche mit Maus-Muskelzellen, 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>, Insulin und Leucin.

von UV-Licht eine weit unterschätzte gesundheitliche Maßnahme sind, solange sie keinen Sonnenbrand hervorruft.

## 6.8. Hypoxie

In der Natur nimmt der Sauerstoff-Partialdruck in der Luft, welcher normalerweise bei etwa 21 kPa liegt, dann ab, das Meeresniveau Richtung Höhe, z.B. auf ein Gebirge, verlassen wird. Dieser Partialdruck halbiert sich etwa alle 5.000 m. Ein gegenüber der Meeresniveau-Referenz verringerter Sauerstoff-Gehalt in der Luft wird auch Hypoxie genannt (griechisch *hypo* für „unter“ und *oxygenium* für „Sauerstoff“)<sup>138</sup>.

Hypoxie unterdrückt im Tiermodell die Umwandlung von Ila- zu langsamen und ausdauernden Typ I-Muskelfasern<sup>139</sup>. Dies deutet auf eine Hemmung von AMPK hin.

Unter verringertem Sauerstoffgehalt in der Luft ist eine vermehrte Glucose-Oxidation vorteilhaft. Weiterhin günstig ist eine verbesserte Glucose-Aufnahme der Zelle, was durch eine Erhöhung der Insulinsensitivität erreicht werden kann. Beides lässt sich bereits nach kurzer, intermittierender Hypoxie-Anwendung beobachten<sup>140</sup>. Hypoxie verschiebt also akut das Muskelfaserprofil weg von lipolytischen zu mehr glykolytischen Fasern. Ebenso wird das mitochondriale Volumen reduziert<sup>141</sup>. Ersteres erlaubt eine höhere Ausbeute ATP pro Liter O<sub>2</sub>. Zweiteres begrenzt den O<sub>2</sub>-Verbrauch durch Mitochondrien-reiche Zellen wie Typ-I-Muskelzellen und das Anfallen von ROS<sup>142</sup>.

Diese Vorgänge werden dadurch unterstrichen, dass sich in Zellversuchen beobachten lässt, dass durch den hypoxischen Abschluss einer Wunde mTOR akut stimuliert wird und ihre Heilung vorantreibt<sup>143</sup>.

Mit zunehmender Dauer von Hypoxie wird jedoch die Insulin-medierte Stimulation von mTOR gehemmt<sup>144</sup>.

---

<sup>138</sup> Yetish et al. 2015 Feldstudie, unter Hadza (Tansania), San (Namibien), Tsimané (Bolivien), n = 94, ~ 12 Tage lang (Sommer und Winter).

<sup>139</sup> Ishihara et al. 1995 Tierversuche, Soleus Muskel; Grund: langsam-zuckende Fasern sind mehr auf die aerobe Energiebereitstellung angewiesen; es gibt jedoch auch Studien, die keinen transformierenden Effekt dokumentierten.

<sup>140</sup> Chiu et al. 2004 Tierversuche | Duennwald et al. 2013 CT, n = 14 mit Typ-II-Diabetes (5 x 6 min. @ 13 % O<sub>2</sub> mit jeweils 6 min. Pause) | Lecoultre et al. 2013 CT, n = 8, 10 Nächte @ 15 % O<sub>2</sub> (~2.400 m Höhe).

<sup>141</sup> Zungu et al. 2008 Tierversuche | zudem Anhäufung von Lipofuscin, welches mitochondriale Schäden anzeigen kann: Martinelli et al. 1990 CT, n = 7.

<sup>142</sup> Guzy und Schumacker 2006 Review.

<sup>143</sup> Yan et al. 2017 Zellversuche | Squarize et al. 2010 Tierversuche.

Gleichzeitig wird durch Hypoxie AMPK aktiviert<sup>145</sup> und auch der NO-Level massiv erhöht<sup>146</sup>.

Die Effekte werden auch mit über den Zellschalter HIF-1a (hypoxia inducible factor) bewirkt, welcher zwar in den Recherchen berücksichtigt wurde und der Vollständigkeit halber genannt wird, aber hier nicht weiter vertieft werden soll.

Hypoxie scheint also je nach Anwendungsform und insbesondere -dauer unterschiedliche Effekte auf das Gleichgewicht zwischen AMPK und mTOR zu nehmen<sup>147</sup>. Kurzfristige, intermittierende Hypoxie kann noch die Effekte von Krafttraining verstärken, sprich mTOR-stimulierend wirken<sup>148</sup>. Chronische Hypoxie, z.B. durch das Leben in der Höhe oder eine Lungenerkrankung, wirkt jedoch hemmend auf mTOR<sup>149</sup>. Diese Hemmung scheint in Tumorgewebe jedoch abgeschwächt zu sein, was ihr weiteres Wachstum begünstigt<sup>150</sup>.

Vigano und Kollegen fanden auch im Humanexperiment eine leichte Reduktion des mTOR-Proteins nach 7-9 Tagen Höhengaufenthalt<sup>151</sup>.

Zusammengenommen haben wir für chronische Hypoxie eine Anpassung, die sowohl Anpassungsvorgänge von Ausdauertraining als auch von Krafttraining blockiert. Es wird gefolgert, dass ein dauerhafter Aufenthalt in Hypoxie in den meisten Fällen keine sinnvolle gesundheitliche Intervention ist, um das Gleichgewicht zwischen AMPK- und mTOR-Aktivität zu beeinflussen.

---

<sup>144</sup> Arsham et al. 2003 Zellversuche.

<sup>145</sup> Liu et al. 2006 Versuche mit Zellkulturen von Menschen und Ratten.

<sup>146</sup> Erzurum et al. 2007 Untersuchung von n = 88 tibetischen Hochlandbewohnern (4.000 m über Meeresebene), n<sub>Kontrollen</sub> = 50 US-Amerikaner (@ 206 m Höhe wohnhaft); Tibeter hatten um 10 x höheres NO-Level.

<sup>147</sup> Scott et al. 2014 Review.

<sup>148</sup> Kurobe et al. 2015 RCT, n = 13 | Kon et al. 2010 CT.

<sup>149</sup> Favier et al. 2010 Tier- und Menschenversuche | Sengupta et al. 2010 Review, Abschnitt „oxygen sensing“ | Favier et al. 2015 Review.

<sup>150</sup> Wouters und Koritzinsky 2008 Review, die „Hypoxie-Toleranz“ einer Zelle steigt, je später das Krebs-Stadium und je niedriger der O<sub>2</sub>-Partialdruck.

<sup>151</sup> Viganò et al. 2008 CT, n = 10; unglücklicherweise maßen sie jedoch nicht den Status der Phosphorylation oder Aktivität von mTOR.

## 6.9. Kälte

Generell könnten durch Kälte beim Menschen simultan welche des Kraft- als auch des Ausdauertrainings ähnliche Effekte auftreten<sup>152</sup>. Diese Ergebnisse werden jedoch hauptsächlich bei Trainingsanfängern beobachtet.

Kälte aktiviert AMPK sowohl im Hypothalamus<sup>153</sup> als auch an den exponierten Körperstellen<sup>154</sup>. Dadurch kann es die Effekte von Ausdauertraining verstärken<sup>155</sup>.

Interessanterweise reduziert es auch den Crosstalk zwischen AMPK und dem PI3-Kinase/Akt-Signalweg<sup>156</sup>. Ob die Anwendung von Kälte deshalb die Hemmung von mTOR durch AMPK im Rahmen eines parallelen Kraft- und Ausdauertrainings reduzieren kann, muss noch weiter erforscht werden.

Zudem steigert Kälte den Level von Adiponectin, besonders wenn sie in einem gefasteten Zustand auftritt<sup>157</sup>. Fasten kann also, bis zu einer Dauer von etwa 48 h<sup>158</sup>, die Effekte von Kältekontakt verstärken.

Langfristig nimmt AMPK unter Kältekontakt einen dominierenden Einfluss<sup>159</sup>, während mTOR gehemmt wird<sup>160</sup>. Außerdem wird durch Kälte PGC-1α, welches Anpassungen des Ausdauertrainings vorantreibt, aktiviert<sup>161</sup>.

Um Wärme zu produzieren, wird in der inneren Mitochondrien-Membran der Elektronenfluss von der ATPase entkoppelt<sup>162</sup>. Als Nebeneffekt dessen wird die Produktion freier Radikale verringert<sup>163</sup>, was ebenfalls die Langlebigkeit erhöht.

---

<sup>152</sup> Huh et al. 2014 Humanzellversuche, verantwortlich hierfür ist das Myokin Irisin. Kälte stimuliert über Irisin mediiert IGF-1, PGC-1α und inhibiert Myostatin, alles muskelaufbauend.

<sup>153</sup> Roman et al. 2005 Tierversuche.

<sup>154</sup> van Dam et al. 2015 Review.

<sup>155</sup> Ihsan et al. 2015 CT, n = 8.

<sup>156</sup> Roman et al. 2005 Tierversuche; PI3K phosphoryliert und aktiviert AKT, was wiederum u.a. mTOR aktiviert: Rafalski und Brunet 2011 Review.

<sup>157</sup> Imbeault et al. 2009 RCT, crossover-Design, n = 6.

<sup>158</sup> Weigle et al. 1998 Tierversuche, Untersuchung von UCP-3.

<sup>159</sup> Mulligan et al. 2007 Tierversuche.

<sup>160</sup> Roberts et al. 2015 RCT, n = 21/9, 12 Wochen Krafttraining, Kälte vs. active recovery post-workout, Typ II-Hypertrophie +17 % AR vs. Kälte | Yamane et al. 2015 ähnliche Studie.

<sup>161</sup> Huh et al. 2014 Humanzellversuche, Stimulation PGC-1α in Muskelzellen, welches wiederum für mitochondriale Biogenese sorgt | Little et al. 2013 Versuche mit Zebrafischen in 18 oder 28 °C für 3 Wochen, weitere Unterteilung in normal thyroid und 3 hypothyroid-manipulierte Gruppen (+ T3-/T2- oder 0-Gabe).

Kälte mobilisiert also katabole Signalwege, um diese Umweltsituation besser zu überleben: Fettzellen werden zum Zelltod angeregt<sup>164</sup> und die freiwerdenden Fettsäuren zur Energiegewinnung genutzt<sup>165</sup>. Auf die Reproduktion ausgerichtete Vorgänge werden tendenziell reduziert<sup>166</sup>.

Allerdings scheinen diese u.a. von AMPK ausgehenden Effekte erst nach einer gewissen Gewöhnungszeit einzutreten<sup>167</sup>. AMPK vermittelt also eher chronische Anpassungen auf Kälte, sprich die Kälteadaptation durch den regelmäßigen bzw. langanhaltenden Kontakt mit Kälte, und weniger akute.

Die regelmäßige kombinierte Anwendung von Ausdauertraining, Hypoxie und Kälte sind experimentellen Daten zufolge ein deutlich stärkerer AMPK-Aktivatoren als die Faktoren jeweils alleine<sup>168</sup>.

## **6.10. Hitze**

Die Anwesenheit von Hitze ist einer der stärksten Stressfaktoren, der auf den menschlichen Organismus wirken kann<sup>169</sup>. Aber auch diese Belastung bedeutet in der Anpassungsreaktion eine positive gesundheitliche Wirkung auf sehr breiter Basis<sup>170</sup>, die

---

<sup>162</sup> Nakamura et al. 2013 Tierversuche, in der inneren Mitochondrienmembran entkoppelt das Protein Thermogenin als Transportkanal die Atmungskette von der ATP-Synthese; die Atmungskette bleibt zwar angeschaltet, die freiwerdende Energie aus der Nahrung verpufft jedoch als Wärme | Kajimura und Saito 2014 Review.

<sup>163</sup> Speakman 2005, Erlanson-Albertsson 2002 beide Review, UCP-2 bis UCP-5 werden als „free-radical scavengers“ bezeichnet; die Energiegewinnung in den Zellen wird effektiver und der oxidative Stress verringert. Die Zellalterung wird gebremst.

<sup>164</sup> Sadick et al. 2014 Review zu non-invasiven Cryolipolyse-Experimente an Tieren und Menschen; Fettzellen reagieren deutlich stärker apoptotisch (mit Zelltod) auf Kältereize als andere Zell-Typen; Reduktion subkutanen Fett um bis zu 25 % nach einer Behandlung bei 86 % der Behandelten.

<sup>165</sup> CTs zu Kälte: Yoneshiro et al. 2013 | Saito et al. 2009 n = 56 | Saito 2013, Saito et al. 2009 Reviews zu Experimenten.

<sup>166</sup> Markey und Markey 2013; Wellings et al. 1999 (Suchmaschinen-Analysen), Wellings et al. 1999 beide observationale Studien.

<sup>167</sup> Mulligan et al. 2007 Tierversuche.

<sup>168</sup> Ihsan et al. 2015 CT, n = 8 (Kombination Bewegung-Kälte) | Kurobe et al. 2015 RCT, n = 13 | Kon et al. 2010 CT (Kombination Kälte-Hypoxie).

<sup>169</sup> Gemessen an der hormonellen Antwort: Djordjević et al. 2003 Tierversuche.

<sup>170</sup> Ausdauerleistungsfähigkeit: Scoon et al. 2007 CT, u.a. Erhöhung Blutvolumen, Blutfluss | Erhöhung Insulinsensitivität: Kokura et al. 2009 Tierversuche. Mechanismus u.a.: Heat-Shock Proteine werden aktiviert | Erhöhung Wachstumshormone (GH) und GhRH: Review, siehe Tabelle auf S. 122 | Erhöhung BDNF: Goekint et al. 2011 CT, n = 8, Hitze in Kombination mit Bewegung steigert BDNF stärker als Bewegung alleine.

zumindest in beobachtenden Studien gezeigt werden konnte<sup>171</sup> und zum Teil von Reaktionen entlang der AMPK- und mTOR-Signalwege bedingt werden.

Hitzestress führt zur Destabilisierung von Zellen in ihrer Protein-Sekundärstruktur. Daraufhin häuft die Zelle sogenannte Heat Shock Proteine (HSP) an, welche sie vor der Denaturierung schützen sollen<sup>172</sup>. Gleichzeitig werden durch HSP nicht mehr voll funktionsfähige Proteine erkannt und u.a. mittels Autophagie und dem Proteasom abgebaut<sup>173</sup>. Das HSP72 wird ebenfalls durch einen niedrigen Glykogengehalt der Zelle erhöht<sup>174</sup>.

Diese Form des Thermostresses hat zwei Wirkwege auf die Zellbiologie: Direkte und indirekte Effekte auf die AMPK-Aktivität.

HSP90 aktiviert eNOS, jedoch hauptsächlich im Fastenzustand<sup>175</sup>. Das heißt, AMPK Aktivität, begünstigt eine Kaskade zur Aktivierung von eNOS. Dieses Molekül ist wiederum an der Freisetzung von NO beteiligt. Gleichzeitig aktiviert Hitzestress AMPK<sup>176</sup>.

Für diese Beobachtungen gibt es aktuell (2017) jedoch noch keine von humanexperimentellen Daten gestützte Basis. Einzig für die Generierung von NO durch die Einwirkung von Hitze gibt es solche Daten<sup>177</sup>. Dies ist ein logischer Vorgang, denn NO ist zentral an der Weitstellung der Gefäße beteiligt und hilft somit einem Organismus, Wärme an die Umwelt abzugeben.

Die Hitze- und Hunger-Stressreaktion und eine erhöhte AMPK-Aktivität scheinen also gekoppelte Prozesse zu sein.

Auch andere belastende Umwelteinflüsse wie Schwermetalle, UV-Strahlung oder Ethanol führen zur vermehrten Bildung von HSP, was wir jedoch hier nicht weiter vertiefen.

---

<sup>171</sup> Laukkanen et al. 2015 OS, n = 2.315 (42-60 Jahre alt), 4-7 Besuche pro Woche und Saunagänge von jeweils > 19 min. sind mit der geringsten all-cause Mortalität assoziiert (Achtung: Störvariable finanzieller Status – wer reicher ist, kann sich auch öfters Sauna/eigene Sauna leisten, jedoch ist der Saunabesuch in Finnland günstig).

<sup>172</sup> Lindquist 1986 Review.

<sup>173</sup> Dokladny et al. 2015 Review.

<sup>174</sup> Febbraio et al. 2002 Humanexperiment, n = 7, entleerte Glykogenspeicher, lokaler Hungerstoffwechsel, daraufhin Trainingsintervention, Muskelbiopsien.

<sup>175</sup> Lin et al. 2004 Zellversuche, diese Reaktion war hauptsächlich unter hohen Adiponectin-Leveln (Hunger) erkennbar.

<sup>176</sup> MIN und ZHENG 2015 Versuche an Kühen | Tsai et al. 2016; Liu et al. 2016b beide Tierversuche (Ratten) | Wang et al. 2010 Versuche mit Humanzellen.

<sup>177</sup> Kellogg et al. 1998, n = 7 | McNamara et al. 2014, n = 8.

## **6.11. Limitationen beim Versuch einer Einteilung der**

### **Umweltfaktoren auf die AMPK- und mTOR-Aktivität**

Wie wir gesehen haben, lassen sich die aufgeführten Umweltfaktoren oder Substanzen nicht immer eindeutig in entweder „AMPK“- oder „mTOR-aktivierend“ einteilen. Dosis, Länge der Exposition und Kombination mit anderen Faktoren spielen immer eine Rolle.

Dadurch lassen sich auch widersprüchliche Forschungsdaten erklären, z.B. zu Leucin, welches auch AMPK aktiviert und die Langlebigkeit verbessern könnte<sup>178</sup>. Solche unerwarteten Signalwege haben wahrscheinlich immer ihre biologische Rechtfertigung, wenn sie genauer beleuchtet werden. In diesem Fall könnte der Grund für diese Verschaltung sein, dass beim Abbau von BCAA durch die Aminotransferase Intermediär-Substanzen des Citrat-Zyklus entstehen. Eine hohe BCAA-Zufuhr kann also Glucosemangel mimen, denn umgekehrt stimuliert diese Situation die energetische Verstoffwechslung von BCAAs<sup>179</sup>.

Aktives Schilddrüsenhormon T3 aktiviert AMPK<sup>180</sup>, was zuerst unerwartet erscheint weil T3 mit einer Sättigung assoziiert ist. T3 wird jedoch nicht nur über Leptin stimuliert, sondern auch wenn ein peripheres Organ via Aktivität zur Stresslösung einen erhöhten Energieverbrauch erzwingt<sup>181</sup>.

In einer Zelle, die die Überlebensstrategie verfolgt (z.B. durch Energiemangel), wird AMPK durch T3 im Hypothalamus jedoch gehemmt<sup>182</sup>. Auch hier ist deshalb der Kontext entscheidend.

Auch für Glycin, welches wie bereits erwähnt ebenfalls in der Lage ist mTOR zu aktivieren, gibt es wissenschaftliche Aussagen zu vermehrter Langlebigkeit durch eine zusätzliche Zufuhr<sup>183</sup>.

---

<sup>178</sup> Liang et al. 2014 Zellversuche mit „C2C12 mouse myoblast cell line“.

<sup>179</sup> Nakagawa et al. 2009 Tierversuche, für den Aminosäureabbau wird das Enzym Sirt 5 aktiviert | Hallows et al. 2011 Tierversuche, ebenfalls Sirt 3 wird aktiviert.

<sup>180</sup> Yamauchi et al. 2008 Zell- und Tierversuche.

<sup>181</sup> Cannon und Nedergaard 2004 Review „Brown adipose tissue: function and physiological significance“ | Leptin erhöht zudem die Insulinsensibilität: Yau et al. 2014 (via IGFBP-2), Zellversuche und in-vivo Versuche mit Schafen.

<sup>182</sup> Boelen et al. 2008 Review, Reaktion der HPT (Schilddrüsen-Achse) auf das Fasten | Lopez et al. 2010 Tierversuche.

<sup>183</sup> Brind, J. et al. 2011 Tierexperiment, Supplementation zur Anhebung des Glycin-Gehaltes auf 8 oder 12 % des Proteins erhöhte die Lebensspanne um durchschnittlich 24 % in Ratten.

Ebenfalls für UV-Licht finden sich Arbeiten, die sowohl kanzerogene (mTOR) als auch anti-kanzerogene (AMPK) Effekte zeigen<sup>184</sup>. Die Kontextabhängigkeit setzt sich auf der Zellebene fort: Sowohl UV-A-, als auch UV-B-Licht können Zellwachstum stimulieren als auch hemmen<sup>185</sup>.

Dies war eine Erkenntnis beim Schreiben dieser Arbeit, dass vieles von so vielen Faktoren abhängt und nicht alles linear, mechanistisch funktioniert. Es scheint, als ob bestimmte Umweltreize nicht per se eine bestimmte Wirkung zeigen, sondern eher regulierend wirken und viele weitere Faktoren und auch die Art des betrachteten Gewebes in die Kalkulation der Wirkung mit einbezogen werden müssen.

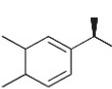
Welcher Signalweg beschritten wird, hängt also auch davon ab, welche Begleitumstände herrschen. Bei gleichen, standardisierten Bedingungen im Studienaufbau dürften Störvariablen zwar ausschließbar sein. Das zu realisieren könnte jedoch erheblich erschwert werden, wenn diese noch nicht bekannt sind (unbekannte Unbekannte). Deshalb müssen weitere Studien durchgeführt werden, um solche einflussnehmende Drittvariablen überhaupt erst zu identifizieren.

Außerdem soll hiermit einer zu vereinfachten und oberflächlichen Betrachtung der eben niedergeschriebenen biologischen Reaktionen auf verschiedene Umweltfaktoren vorgebeugt werden.

---

<sup>184</sup> Xu et al. 2014 Review.

<sup>185</sup> Syed et al. 2012 Zellversuche, Bestrahlung mit UV-A- (Erhöhung p38, JNK1/-2) und UV-B-Licht (Erhöhung ERK).

Jahreszeit	Winter	Sommer
 Signal Licht	schwach und kurz, Blau-/UV-Licht $\downarrow$ (anteilig mehr IR-Licht)	stark und lang Blau-/UV-Licht $\uparrow$
 Signal Fructose / Nahrungsmenge	low carb / high fat Hunger verringerte Verfügbarkeit (Methionin-Mangel)	hohe / ansteigende Verfügbarkeit (Energie, Leucin etc.) Sättigung
 Signal Temperatur	Kälte / Hitze	warm
 Signal Fettsäuren in der Nahrung	Erhöhte DHA (Omega-3-FS)-Konzentration	Erhöhte AA (Omega-6-FS)-Konzentration
 Signal Bewegung	Hoch repetitiv, niedrig-intensiv (ROS / RNS $\uparrow$ )	Niedrig repetitiv, hoch-intensiv
 Signal O <sub>2</sub> -Verfügbarkeit	chronische Hypoxie z.B. 15 kP O <sub>2</sub> -Partialdruck	intermittierende Hypoxie / Normoxie 21 kP O <sub>2</sub> -Partialdruck
 Signal H <sub>2</sub> O-Verfügbarkeit	Dehydration/ Durst	Hydratation
 Hormonelle / neurologische Veränderungen	Ghrelin $\uparrow$ Adiponectin $\downarrow$ Glucocorticoide $\uparrow$ (Stresshormone) Oxytocin $\uparrow$	Östradiol $\downarrow$ Leptin $\downarrow$ GLP-1 $\downarrow$ Insulin $\downarrow$
 NO (Stickstoff-Monoxid)	stimuliert AMPK im Fettgewebe	mTOR im Muskelgewebe
 Xenohormesis	Cannabinoide, Ginseng, Kurkumin u.v.m.	Bertram-Wurzel, Ashwagandha, Leucin u.v.m.
 assoziierte astronomische Tageszeit	morgen/tag (hell)	abend/nacht (dunkel)
Zellschalter	<b>AMPK</b> $\dashv$ <b>mTOR</b> <i>inhibiert</i>	
Lebens-Strategie	VERNACHLÄSSIGUNG, REGENERATION, LANGLEBIGKEIT PGC-1 $\alpha$ Mitochondriale Biogenese Fett-Oxidation Energie-Effizienz	AKTIVITÄT, WACHSTUM, REPRODUKTION Energie-Investition Protein-Synthese Glucose-Utilisation

UMWELTFAKTOR / VERHALTEN

MENSCH

*ABBILDUNG 5: Umwelt-Faktoren zur Beeinflussung der AMPK- und mTOR-Aktivität im Überblick.*

*“Winter-Zeitgeber“ haben einen mächtigeren Einfluss auf die innere Uhr als “Sommer-Zeitgeber“. Für Wachstums- und Reproduktionsprozesse muss Erlaubnis erteilt werden. Überlebens-Signale dagegen können die Aktivierung ihrer Signalwege erzwingen können. Wenn ein Mangel an Energie herrscht, werden periphere Zellen wie Muskelzellen dazu gezwungen, Fett zu verbrennen, damit mehr Glucose für das Gehirn übrig bleibt.*

## 7. Folgen eines Ungleichgewichtes zwischen AMPK und mTOR und daraus abgeleitete Therapieoptionen für die moderne Medizin

Interessanterweise werden in der Literatur Fälle beschrieben, in welchen Krankheiten entweder von einem chronischen Ungleichgewicht der beiden Zellschalter ausgelöst werden oder zumindest begleitet werden.

Während beide Schalter also jeweils kritische Funktionen in der Gesunderhaltung eines Organismus einnehmen, kann es dann zu Problemen kommen, wenn einer über den anderen auf Dauer dominiert.

In der Folge werden wir uns solche, meist chronische Krankheiten näher ansehen, immer in Bezug auf die Aktivität und AMPK und mTOR. Im nächsten Schritt können wir dann Therapiehypthesen anhand vorangegangener Erkenntnisse aufstellen.

### **7.1. Folgen einer chronischen mTOR-Unteraktivität und AMPK Dominanz**

Auf zentraler Ebene stimuliert AMPK die Nahrungsaufnahme<sup>186</sup>. Nach einer energiezehrenden Aktivität sinnvoll, kann dies bei dauerhaft angeschalteter Aktivität zu Übergewicht und damit assoziierten metabolischen Erkrankungen führen<sup>187</sup>.

Auch in der Peripherie des menschlichen Körpers ist eine chronische Hyperaktivität von AMPK möglich. Ein Anstieg von AMPK im Muskel kann durch diesen selbst via Kontraktion herbeigeführt werden. Ab einer kritischen Stufe wird jedoch psychisch

---

<sup>186</sup> Kola 2008 Review.

<sup>187</sup> Yavari et al. 2016 Tierversuche, hier wurde neben Hyperphagie und Übergewicht auch eine verringerte Beta-Zellfunktion im Pankreas (Insulinsekretion) festgestellt.

weitere Kontraktion gehemmt, wodurch der Muskel selbstreguliert den chronischen Einfluss von AMPK verhindern kann. Es sei denn, der Athlet wirkt dem mit enormer Willenskraft oder neurologisch wirksamen Drogen dagegen, was ihm auf Dauer ein Übertrainingssyndrom bescheren könnte<sup>188</sup>.

Anders sieht es bei den peripheren Zellen aus, die zu wenig Energie umsetzen können, um ihren üblichen Stoffwechsel aufrechterhalten zu können. Dies kann unterschiedlichste Ursachen haben, wie Insulinresistenz, Leptinresistenz, ein T3-Mangel (aktive Schilddrüsenhormone) oder eine mitochondriale Dysfunktion, worauf wir hier jedoch nicht weiter eingehen. In allen Fällen bekommen diese Zellen zu wenig Energie und Ressourcen zugeteilt und die Konsequenz ist, dass AMPK aktiviert wird<sup>189</sup>.

Die betroffenen Zellen werden in einen energiesparenden, auf das Überleben fokussierten, vernachlässigten Zustand übertreten<sup>190</sup>.

Wird diese Vernachlässigung dauerhaft nicht richtig durchbrochen, können sich u.a. folgende Symptome zeigen:

- *Neocortex/Großhirnrinde*: Angsterkrankungen, Gedächtnis- und Lernschwierigkeiten (mangelndes Synapsenwachstum), Schizophrenie<sup>191</sup>, Depression<sup>192</sup>, Demenz/Alzheimer<sup>193</sup>.
- *Immunsystem*: Vernachlässigung von Autophagie und Genreparation: z.B. Krebs als Folge; Schwächung der entzündlichen Immunantwort<sup>194</sup>.
- *Herz-Kreislauf-System*: Herzinsuffizienz<sup>195</sup>.

---

<sup>188</sup> Kobilko und van Praag 2012 Mini-Review.

<sup>189</sup> Zhao et al. 2016 Zellversuche, hier zur mitochondrialen Dysfunktion.

<sup>190</sup> Liu et al. 2016a Tierversuche, Gabe von Dexamethasone (~künstliches Cortisol); dieses induziert mitochondriale Dysfunktion nach 3 Tagen der Gabe.

<sup>191</sup> Pritchett et al. 2012 Review, Tierversuche | Foster et al. 2013 Review. Abgeleitet von diesem Tierversuch scheint Schizophrenie eine Vernachlässigungserkrankung zu sein: Sejima et al. 2011 Olanzapine ist ein AMPK-Aktivator auf Hypothalamus-Ebene und wird in der Schizophrenie-Behandlung eingesetzt.

<sup>192</sup> Leonard 2005 Review, chronische Aktivierung der Stressachse (HPA) kann zu Veränderungen im serotonergen System führen; u.a. Erhöhung Prolaktin.

<sup>193</sup> Stieler et al. 2011\* Tierversuche, Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen bei Neuronen (identischer Wirkweg in der Alzheimer-Demenz) in syrischen Goldhamstern vor dem Eintritt in den Winterschlaf als Mechanismus der Energieeinsparung; dabei mTOR-Hyperaktivität der Plaque-bildenden Proteine | Mairet-Coello et al. 2013 Tierversuche; AMPK-Aktivität ist bei Alzheimererkrankung erhöht bzw. lässt Metformin-Gabe diese Erkrankung schneller voranschreiten.

<sup>194</sup> Säemann et al. 2009 Review „The multifunctional role of mTOR in innate immunity...“.

<sup>195</sup> Aubert et al. 2016 „Heart-Failure“-Tiermodelle, Proteomic-Analysen, der Herzmuskel greift auf Ketonkörper zurück, was als Symptom einer Insulinresistenz (Vernachlässigung) gedeutet werden kann.

- *Haarzellen*: Vernachlässigung derselben, lichter werdendes Kopfhaar<sup>196</sup>.
- *Bei Kindern*: eventuell verringertes Körper- und Muskelwachstum (keine eindeutigen Daten auffindbar).
- *Bei erwachsenen Menschen*: Verringerte Muskel- und Knochenmasse, Sarkopenie<sup>197</sup>, Osteoporose<sup>198</sup>.

All diese Symptome können auftreten, wenn AMPK über mTOR chronisch dominiert. In der Regel kommt es dazu, weil die wahrgenommenen Umweltfaktoren dem Hypothalamus diese Strategie dauerhaft nahelegen. Beispielsweise kann die Langzeit-Gabe von Metformin im Rahmen einer Diabetes Typ-II-Behandlung dieses Gleichgewicht so eingreifen, dass sekundäre Erkrankungen wie oben genannte, eintreten<sup>199</sup>. Auch die Gabe von Statinen können AMPK dauerhaft aktivieren.

## **7.2. Therapie einer AMPK-Dominanz**

Die hier vorgeschlagene Therapie könnte nun daraus bestehen, eine gezielte Exposition des Patienten mit Umweltsignalen vorzunehmen, die seine AMPK-Aktivität sowohl zentral (auf Hypothalamus-Ebene) als auch im erkrankten Gewebe zumindest zyklisch reduzieren und mTOR gleichzeitig aktivieren.

Der Sportwissenschaftler könnte konkret auf Basis der im 6. Kapitel vorgenommenen Auswertungen folgende Modifikationen in seiner Therapie vornehmen:

- *Bewegung*: Krafttraining bis zur muskulären Ausbelastung. Von der Ausdauerleistung her nicht an die Grenze gehen – wenn intensiv, dann kurz. Außerdem viel Entspannungstraining, Mobilität, Yoga, Qigong etc. Kein expliziter Kälte- oder Hitzekontakt
- *Temperatur*: Der Patient sollte es im Alltag warm haben
- *Ernährung*: Ausreichende Zufuhr von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren
- Kalorien-Gleichgewicht oder –Überschuss: Ausreichende Zufuhr von Aminosäuren und Energieträgern (Fett und Kohlenhydrate)

---

<sup>196</sup> Huntzicker und Oro 2008 Review „Controlling Hair Follicle Signaling Pathways through Polyubiquitination“.

<sup>197</sup> Gordon et al. 2008 Review.

<sup>198</sup> Jeyabalan et al. 2012 Review.

<sup>199</sup> Stakos 2005 RCT, n = 181, 3 Gruppen; erhöhte „pulse wave velocity“ (Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen) in der Metformin-erhaltenden Gruppe nach 24 Monaten.

- Eventuell xenohormetisch wirksame Nahrungsextrakte nutzen, die mTOR aktivieren wie z.B. Bertram-Wurzel
- Auf *Hydration* achten: Viel trinken
- *Licht*: UV-Licht-Therapie (wenig bekleidet in die Mittagssonne gehen) unter absoluter Vermeidung von Sonnenbrand
- *O<sub>2</sub>-Verfügbarkeit*: Trainieren in intermittierender Hypoxie (z.B. Live Low, Train High)
- *Schlaf*: Schlafen in absoluter Dunkelheit, Block von Blaulicht mindestens 2 h vor dem Schlafengehen, bzw. am besten ab Sonnenuntergang

### **7.3. Folgen einer chronischen mTOR-Hyperaktivität und assoziierte Krankheiten**

Auf der Ebene von Zellen bedeutet die Reproduktions-Strategie Hyperaktivität und Wachstum. Bei der Realisierung dieser Strategie spielt mTOR eine gewichtige Rolle. Dauert diese Strategie ununterbrochen zu lange an, können u.a. folgende Symptome und Krankheiten auftreten:

- *Haut*: Akne<sup>200</sup> und andere entzündliche Hauterkrankungen<sup>201</sup>
- *Immunsystem*: Hochgeregelte Ruheaktivität (niedriggradige Entzündungen), Akne, Asthma, Fieber, bestimmte Auto-Immunreaktionen<sup>202</sup> (Th1-Arm) wie Rheuma<sup>203</sup>, Arteriosklerose<sup>204</sup>, Allergien<sup>205</sup> (Th2-Arm). Chronische Hyperaktivität des IS schwächt seine Effektivität<sup>206</sup>; Unterdrückung kataboler Prozesse wie Autophagie, dadurch wiederum Anfälligkeit für Ansammlung und Vermehrung fehlgebildeter Proteine<sup>207</sup>.

---

<sup>200</sup> Agamia et al. 2016 Fragebogen und Blutuntersuchungen.

<sup>201</sup> Balato et al. 2014 Haut-Biopsien von n = 15 Psoriasis-, und Hautdermatitis-Patienten, + Zellversuche; in allen Fällen erhöhte mTOR-Aktivität.

<sup>202</sup> Fernandez und Perl 2010 Review, hier zu Lupus (Systemic lupus erythematosus).

<sup>203</sup> Perl 2015 Review (hyperaktives mTOR bei Rheuma).

<sup>204</sup> Kuiper et al. 2007 Review.

<sup>205</sup> Baumann et al. 2013 Clock-Gen-Analysen von Mastzellen und Eosinophilen von Mensch und Tier. Deshalb sind Allergieschübe meistens zwischen Mitternacht und frühem Morgen, wenn das Immunsystem rein chronobiologisch bereits in erhöhtem Aktivitätsmodus versetzt ist.

<sup>206</sup> Säemann et al. 2009 Review „The multifunctional role of mTOR in innate immunity...“.

<sup>207</sup> King et al. 2008 Zellversuche mit Rapamycin, einem mTOR-Inhibitor, welcher Aggregation von diesen Proteinen verhindert.

- *Nervensystem*: Chronische Schmerzen/Hypersensitivität gegenüber Schmerz<sup>208</sup>
- Ein Wirkmechanismus von *Krebs* ist das unkontrollierte Wachstum von Zellen, die sich vom zentralen Rhythmus abgekoppelt haben<sup>209</sup>. Zu hohe Insulin- und Cortisolspiegel aufgrund von Hormonresistenzen begünstigen diesen Krankheitsweg<sup>210</sup>.
- *Sexualsystem*: Frühes Einsetzen der Pubertät (Geschlechtsreife) und ebenso verfrühte Menopause<sup>211</sup>, Tumore in *Brust, Eierstöcke, Prostata*<sup>212</sup> (Eierstöcke z.B.: Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS), Vergrößerung des Eierstocks, Zystenbildung)
- *Metabolisches System*: Übermäßiges Anhäufen von Energiereserven<sup>213</sup>, Fettleber (NAFL)<sup>214</sup>, Übergewicht, Bluthochdruck, Arteriosklerose, koronare Herzerkrankungen.
  - *Leber*: Erhöhter Blutzucker durch Hyperaktivität der Gluconeogenese-Funktion (*Wirkmechanismus: Insulinresistenz*), auf Dauer z.B. Diabetes Typ II<sup>215</sup>. Dass auch die nicht-alkoholische Fettleber mit einer mTOR-Überaktivität verknüpft ist, zeigt dieses Experiment an Zebrafischen<sup>216</sup>.
- *Frühzeitige Alterung*<sup>217</sup>, möglicherweise erhöhte Verkürzungsrate der Telomere<sup>218</sup>.

Zudem ist der Tages-Energieumsatz des Menschen nicht dafür ausgelegt, den Stoffwechsel mehrerer Organsysteme gleichzeitig und über einen längeren Zeitraum in

---

<sup>208</sup> Norsted Gregory et al. 2010, Zhang et al. 2013 beide Tierversuche.

<sup>209</sup> Sephton und Spiegel 2003 Review „Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease?“ | Savvidis und Koutsilieris 2012 Review | You et al. 2005 Tumortransplantationsversuche bei Mäusen | Xu et al. 2014 Review.

<sup>210</sup> Kay et al. 2011 Zellversuche mit humanen Lungenkrebszellen. Insulin wirkt wachstumsförderlich und Cortisol unterdrückt das IS, welches im Normalfall entartete Zellen eliminiert.

<sup>211</sup> Wirkmechanismus ist über chronisch erhöhtes Insulin und mTOR: Horiuchi 1997; Shaw et al. 2005 Review, nach der Menopause fallen die vor Alterung schützenden Signalwege bei der Frau z.T. weg | Briaud et al. 2005 Zellversuche, Effekte werden über eine erhöhte mTOR-Aktivität vermittelt.

<sup>212</sup> Peters et al. 2016 OS, Assoziation von (zu viel) UV-Licht und Prostatakrebs-Risiko.

<sup>213</sup> Cota et al. 2008 Tierversuche, dies könnte durch eine zentrale Leptin-Resistenz verursacht werden, welche die appetit-hemmende Wirkung von mTOR im Hypothalamus/ARC blockiert.

<sup>214</sup> Baena et al. 2015 Tierversuche, durch Hemmung der Autophagie auf Leberebene, kann diese verfetten.

<sup>215</sup> Xie und Herbert 2012 Review | Shigeyama et al. 2008 Tierversuche, in der ersten Lebenshälfte verbessert mTOR die pankreatische Funktion, später erschöpft sie verfrüht | Elghazi et al. 2010 Tierversuche.

<sup>216</sup> Sapp et al. 2014 Tierversuche, Fructose-induzierte Fettleber kann durch Rapamycin-induzierte Hemmung von mTOR rückgängig gemacht werden.

<sup>217</sup> Johnson et al. 2013 Review, Effekt via mTOR-C1 | zellverjüngende/-erneuernde Prozesse werden unterdrückt: Chen et al. 2009 Zellversuche (blutbildende Stammzellen).

<sup>218</sup> Blagosklonny 2010 Review.

Volllast anzutreiben<sup>219</sup>. Funktioniert die Verschiebung der Energiezuteilung über die Rhythmen von Tag und Nacht oder Sommer und Winter nicht, werden zwangsläufig Gewebe dauerhaft vernachlässigt. Somit spielen obige Prozesse der Hyperaktivität indirekt auch eine Rolle bei der Vernachlässigung von Geweben<sup>220</sup>.

#### **7.4. Therapie einer mTOR-Dominanz**

Auch hier wird vorgeschlagen, eine gezielte Exposition des betroffenen Patienten mit Umweltsignalen vorzunehmen, die seine mTOR-Aktivität mindestens im erkrankten Gewebe zumindest zyklisch reduzieren und AMPK gleichzeitig aktivieren. In vielen Fällen kann hier ein Zurückdrängen der Symptomatik erreicht werden<sup>221</sup>.

Der Sportwissenschaftler könnte konkret auf Basis der im 6. Kapitel vorgenommenen Auswertungen folgende Modifikationen in seiner Therapie vornehmen:

- *Bewegung*: weniger belastende Bewegungsformen wie Mobilität, Yoga, Qigong oder gar Meditation o.Ä. Eher Ausdauer- als Kraft-orientiertes Training. Training in Hitze (z.B. durch übermäßige Bekleidung)
- *Temperatur*: intermittierender Hitze- und Kältekontakt (z.B. durch Saunagänge, morgens kalte Duschen etc.)
- *Ernährung*: Hohe Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren. Reduktion von Omega-6-Fettsäuren (die in Getreide und Pflanzenölen zu finden sind bzw. in Fleisch von damit gefütterten Tieren/Masttieren)
- Kalorien-Gleichgewicht bis hin zu -Defizit: Ausreichende Zufuhr von Aminosäuren, zyklisches Kaloriendefizit. Eine Verringerung der Kohlenhydrat-Zufuhr, und evtl. der Methionin-Zufuhr. Intermittierendes Fasten
- Eventuell xenohormetisch wirksame Nahrungsextrakte nutzen, die AMPK aktivieren wie z.B. Polyphenole, Ginseng, Cannabinoide
- *Hydration*: Intermittent bulk drinking, d.h. Phasen von mildem Wasserentzug nutzen, aber die Gesamt-Flüssigkeitsmenge über den Tag nicht reduzieren

---

<sup>219</sup> Müller et al. 2013 Review, Durchschnittswert von n = 49 Männern, durchschnittlich 82 kg sind etwa 1.800 kCal ATP/Tag; hier wird angenommen, dass die Stresskapazität über die BMR (basale metabolische Rate) messbar abgebildet wird.

<sup>220</sup> Chrousos 2009 Review „Stress and disorders of the stress system“, wie ein chronisch auch nur leicht aktiviertes Stress-System den gesamten Körper negativ beeinflussen kann (auf psychologischer und körperlicher Ebene).

<sup>221</sup> Kaeberlein 2013 Review „mTOR Inhibition: From Aging to Autism and Beyond“.

- *Licht*: Infrarotlicht-Therapie (wenig bekleidet in die Morgensonne/Abendsonne oder eine IR-Lampe nutzen). Viel Zeit draußen verbringen (je nach Präferenz unter der Sonne/im Schatten)
- *O<sub>2</sub>-Verfügbarkeit*: Aufenthalt in der Höhe (chronische Hypoxie)
- *Sozial*: Viel Haut-zu-Haut-Kontakt (Oxytocin-Ausschüttung)
- *Schlaf*: Schlafen in absoluter Dunkelheit, Block von Blaulicht mindestens 2 h vor dem Schlafengehen, bzw. am besten ab Sonnenuntergang

## 8. Fazit, Diskussion: Umweltreize als moderne Medizin und Pharmazie

Die untersuchten Umweltfaktoren geben über den Hypothalamus und die hormonellen Achsen starke Signale an jede der Zellen eines Menschen. Dadurch bieten sie ein großes Potenzial für moderne Therapien bei chronischen Erkrankungen.

Die meisten Menschen wissen, dass Bewegung gesund ist und auch ihre Abhängigkeit von pharmakologischer Therapie senken kann<sup>222</sup>. Der Sportwissenschaftler sollte jedoch noch einen Schritt weitergehen, als nur diese Therapie nur anzuleiten. Denn wenn er die biologischen Wirkweisen von chronischen Erkrankungen und seiner eigenen Therapieangebote in der Tiefe nachvollziehen kann, wird er in der Folge auf den Patienten und sein Krankheitsbild viel individueller und damit effektiver eingehen können. Natürlich kann er mit einer Bewegungsintervention beginnen. Doch er sollte sich dessen bewusst sein, dass er seine Verschreibung potenzieren kann, wenn er nicht nur Bewegung einsetzt, sondern auch die in der Umgebung herrschende Temperatur, Pflanzenextrakte oder Licht berücksichtigt. Zudem kann er anhand seines Verständnisses für die Kondition des Patienten, seine Therapien viel begründeter, spezifischer und zielgerichteter einsetzen.

Natürlich möchten Patienten zuerst immer eine schnelle Hilfe, bei der sie möglichst wenig in ihrem Leben verändern müssen. Die Bewegungsintervention zu Beginn ausschließlich einzusetzen, ist deshalb ein begründetes Vorgehen. Doch im Verlauf der Therapie kann der Sportwissenschaftler dank seiner profunden Kenntnisse einfach

---

<sup>222</sup> Fiuza-Luces et al. 2013 Review.

verständlich erklären, warum er nun weitere Umweltreize in der Therapie berücksichtigen möchte.

Alle hier aufgeführten Umweltreize sind letzten Endes kostenlose Medikamente, deren Einsatz auch unser Krankenkassensystem erheblich entlasten würde.

Wenn man so will, sind die hier (nicht vollständig) vorgeschlagenen Umweltreize zudem die sicherste und wirksamste Medizin, die wir überhaupt haben. Unsere biologische Reaktion auf sie wurde in bis zu 3,6 Milliarden Jahren Evolution optimiert. Die für die menschliche Gesundheit so wichtigen konzertierten, zwischen den Körpersystemen abgestimmten Anpassungen, können durch isolierte pharmakologische Wirkstoffe in der Regel nicht realisiert werden. Unerwünschte Nebenwirkungen sind deshalb die übliche Konsequenz der Anwendung letzterer.

Den Preis, den der Patient dafür bezahlen muss, ist etwas Bequemlichkeit aufzugeben und zu lernen, mit den Schmerzen der Therapie umzugehen. Schafft er es, sie lediglich als neutrale Information seines Körpers zu betrachten, z.B. dass die Hauttemperatur gerade abgesenkt ist (Kälte), wird er auch die Therapie wirklich annehmen können.

Das Akzeptieren von Schmerz ist vermutlich eine der Herausforderungen, denen der Mensch in der Zivilisation heute gegenübersteht. Bei der Erfindung der Zivilisation hatten wir genau die Elimination dieser Schmerzen des Lebens im Sinn. Das ist verständlich, denn noch heute sind wir biologisch auf die Vermeidung von Schmerzen programmiert. Doch heute sind wir schon weit über das Ziel hinausgeschossen.

Der Mensch ist die einzige Tierart auf diesem Planeten, die nicht nur Instinkt und Trieb ist, sondern auch Vernunft, freier Wille und Verstand. Er ist die einzige Tierart, die sich trotz einer verlockenden Option für die langfristig bessere Variante entscheiden kann. Wer so handelt, handelt weise. In kluger Voraussicht haben wir uns wohl genau diesen Namen selbst gegeben: Homo sapiens (lat. der weise, einsichtige Mensch').

Weise wäre es anzuerkennen, dass wir das Ziel der Schmerzreduktion schon längst erreicht und übertroffen haben. Dass wir keinen weiteren Nutzen mehr haben, diese Strategie weiter zu verfolgen und wir uns damit gar schaden. Wenn wir weiter Symptome mit Schmerzmitteln bekämpfen, weiter nach der Pille suchen, die Bewegung

mimt und ersetzt oder mit Medikamenten isolierte Signalkaskaden versuchen loszutreten, um sonst nichts verändern zu müssen.

Noch heute wählt ein Organismus anhand der Umwelt, die er wahrnimmt, seine Lebensstrategie für seine Zellen. Wenn Tag und Nacht, oder Sommer und Winter in der Wahrnehmung zyklisch wechseln, erhält der Organismus für jede der Strategien ein jeweiliges Zeitfenster, und Wachstum und Rückbau von Zellen halten sich die Waage, was in einem gewissen Maß an Gesundheit mündet.

Was passiert, wenn wir viel sitzen, aber wenig bewegen<sup>223</sup>? Wenn wir künstliche Beleuchtung einsetzen und es nie oder nur kurz wirklich dunkel wird? Wenn wir in Innenräumen Energiesparlampen und Beheizung einsetzen, die kein Infrarot- oder UV-Licht emittieren und kaum noch an das Sonnenlicht kommen<sup>224</sup>? Wie wirkt sich das auf die menschliche Biologie aus, wenn wir ganzjährig und ohne Bewegungs-Investition stark mTOR-stimulierende Nahrung wie Säugetierfleisch oder Milch<sup>225</sup> aufnehmen?

Sicherlich wird der Anstieg chronischer Erkrankungen nicht allein durch den Verlust des Gleichgewichtes von AMPK und mTOR erklärt, doch es kann zumindest gemutmaßt werden, dass die heutige Umweltsituation einen gewichtigen Teil dazu beiträgt.

Diese Arbeit ist keine Aufforderung, wieder authentisch in Höhlen und auf Bäumen zu leben, damit wir wieder einer „natürlichen, gesunderhaltenden Umwelt“ ausgesetzt sind. Sie stellt nur die Frage, was für uns Menschen der nächste Schritt ist. Evolution kann nicht rückgängig gemacht werden, sie verläuft immer vorwärts. Eine sinnvolle Frage wäre, welche Umweltreize in welcher Dosis für einen Menschen jeweils notwendig sind, um die Gesundheit in einem modernen Lebensumfeld zu bewahren. Oder welches Mindestmaß an täglichen Schmerz in Form von evolutionär bekannten Reizen wir annehmen müssen, damit wir nicht nur lange leben, sondern auch gesund alt werden.

Für Sportwissenschaftler und Universitäre soll diese Arbeit einen Impuls geben, ein tieferes Bewusstsein und Verständnis für die Wirkmechanismen der Interventionen, die

---

<sup>223</sup> Stadt Wien 2011 und Statista.de: In Deutschland gab es 2011 fast 4 Millionen sozialversicherungspflichtige Büroangestellte, die Tendenz ist steigend.

<sup>224</sup> Hussain et al. 2014 OS, selbst in Saudi-Arabien lässt sich ein flächendeckender Vitamin-D-Mangel (Mangel an UV-B-Strahlung auf der Haut) beobachten.

<sup>225</sup> Bao et al. 2009 | Holt S.H. 1997 beide CTs - Messung des Insulin Index verschiedener Nahrungsmittel - den höchsten Wert weist Rindfleisch auf (doppelt so hoch wie Molkeprotein).

sie vorschlagen oder anwenden, zu entwickeln und sie in einem größeren Kontext zu sehen. Unsere Gesellschaft wird zwar immer älter, aber auch immer kränker<sup>226</sup>. Die Nutzung pharmakologischer Therapie nimmt dabei in einem großen Ausmaß zu, was aus vielen Gründen problematisch ist. Um darauf Auswege und Lösungen zu finden, reicht es nicht mehr aus, nur starr innerhalb enger Schranken der eigenen Wissenschaftsdisziplin zu denken. Diese Arbeit hat mögliche Wege gezeigt, wie der Sportwissenschaftler interdisziplinär denken und handeln kann und ist genauso ein Appell an ihn, solche Erkenntnisse auch anzuwenden und weiterzuentwickeln.

## 9. Danksagung

Ich danke meinem Betreuer Univ.-Prof. Mag. DDr. Burtscher Martin. Vielen Dank für die Freiheit und das Vertrauen, das Sie mir entgegengebracht haben. So etwas ist heutzutage selten. Danke!

## 10. Abbildungen

*ABBILDUNG 1: Aufbau und Einflussfaktoren auf die beiden mTOR-Komplexe.*

*Bildquelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3331679/figure/F1/>*

*Seite 11*

*ABBILDUNG 2: Downstream- und Upstream-Wirkwege von AMPK.*

*Bildquelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925428/figure/F1/>*

*Seite 14*

*ABBILDUNG 3: Molekulare Interaktion von AMPK und mTOR.*

*Quelle: (Hoppeler et al. 2011) (adaptiert).*

*Seite 17*

*ABBILDUNG 4: AMPK-Aktivatoren.*

*Quelle: Grahame Hardie 2016.*

*Seite 27*

*ABBILDUNG 5: Umwelt-Faktoren zur Beeinflussung der AMPK- und mTOR-Aktivität.*

*Erstellt von Erik Pfeiffer.*

*Seite 42*

---

<sup>226</sup> Bruggink et al. 2009 Report des niederländischen Statistik-Amtes, die Zahl von chronischen Krankheiten freier Jahre ist demnach von ca. 55 (1981) auf 48 (Männer) bzw. 42 Jahre (Frauen) gesunken (Stand: 2006) | es gibt jedoch auch gegensätzliche Angaben: Kroll et al. 2008 Report von Mitarbeitern des Robert-Koch-Institutes | Jäger- und Sammler-Kulturen sind von solchen Krankheiten im Vergleich gleicher Altersstufen weniger betroffen: Howell 1979 Monographie, 2-jährige Feldforschung der !Kung (Naturvolk der San, südliches Afrika) | Gurven und Kaplan 2007 Review, Auswertung verschiedener Quellen wie z.B. Daten zu heute lebenden Jäger-Sammler-Kulturen (degenerative Erkrankungen machen 9 % der Tode aus) | Helmut 1999 Archäologische Analysen fossiler Knochen, als maximale Lebensspanne werden 82-86 Jahre angegeben.

## 11. Abkürzungen

OS = observational study

CT = clinical trial

RCT = randomized controlled trial

AA = Arachidonic acid

ADP = Adenosin-Di-Phosphat

ATP = Adenosin-Tri-Phosphat

AMP = Adenosin-Mono-Phosphat

AMPK = 5' Adenosin-Mono-Phosphat-aktivierte Protein Kinase

ACC: Acetyl Coenzym A Carboxylase - dieses Enzym katalysiert die Reaktion von Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA, welches wiederum zur Biosynthese von Fettsäuren verwendet wird. Malonyl-CoA kann den Transfer der Acylgruppe von Acetyl-CoA zu Carnitin hemmen, was wiederum die Beta-Oxidation von Fettsäuren herunterfährt. Durch Phosphoryllierung kann ACC inaktiviert werden und damit wird der katabole Fettstoffwechsel (Fettsäure-Oxidation) stimuliert.

CaMK: Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-abhängige Protein Kinase

DHA = Docosahexaenoic acid

HIF-1 alpha

HPA-Achse: Eine Achse meint einen hormonellen Regelkreis zwischen Gehirn und peripheren Organen. Die HPA-Achse besteht aus Hypothalamus, Hypophyse (pituitary gland) und Nebennierenrinde (adrenal gland).

IL: Interleukin, Botenstoffe, die zur Kommunikation über das Blut zwischen Organen eingesetzt werden.

MTOR = mammalian target of rapamycin

1RM = one repetition maximum

UCP = uncoupling protein (entkoppelnde Proteine in der inneren Mitochondrien-Membran)

## 12. Literaturverzeichnis

- Agamia, N. F.; Abdallah, D. M.; Sorour, O.; Mourad, B.; Younan, D. N. (2016): Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. In: *The British journal of dermatology* 174 (6), S. 1299–1307. DOI: 10.1111/bjd.14409.
- Andersson, Ulrika; Filipsson, Karin; Abbott, Caroline R.; Woods, Angela; Smith, Kirsty; Bloom, Stephen R. et al. (2004): AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. In: *The Journal of biological chemistry* 279 (13), S. 12005–12008. DOI: 10.1074/jbc.C300557200.
- Andrew, P. J.; Mayer, B. (1999): Enzymatic function of nitric oxide synthases. In: *Cardiovascular Research* 43 (3), S. 521–531.
- Apfeld, Javier; O'Connor, Greg; McDonagh, Tom; DiStefano, Peter S.; Curtis, Rory (2004): The AMP-activated protein kinase AAK-2 links energy levels and insulin-like signals to lifespan in *C. elegans*. In: *Genes & Development* 18 (24), S. 3004–3009. DOI: 10.1101/gad.1255404.
- Arsham, Andrew M.; Howell, Jessica J.; Simon, M. Celeste (2003): A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets. In: *The Journal of biological chemistry* 278 (32), S. 29655–29660. DOI: 10.1074/jbc.M212770200.
- Aubert, Gregory; Martin, Ola J.; Horton, Julie L.; Lai, Ling; Vega, Rick B.; Leone, Teresa C. et al. (2016): The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. In: *Circulation*, CIRCULATIONAHA.115.017355. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017355.
- Austad, Steven N. (2006): Why women live longer than men: sex differences in longevity. In: *Gender medicine* 3 (2), S. 79–92.
- Baar, Keith (2014): Using Molecular Biology to Maximize Concurrent Training. In: *Sports Med* 44 (S2), S. 117–125. DOI: 10.1007/s40279-014-0252-0.
- Baena, Miguel; Sangüesa, Gemma; Dávalos, Alberto; Latasa, María-Jesús; Sala-Vila, Aleix; Sánchez, Rosa María et al. (2016): Fructose, but not glucose, impairs insulin signaling in the three major insulin-sensitive tissues. In: *Sci. Rep.* 6, S. 26149. DOI: 10.1038/srep26149.
- Baena, Miguel; Sangüesa, Gemma; Hutter, Natalia; Sánchez, Rosa M.; Roglans, Núria; Laguna, Juan C.; Alegret, Marta (2015): Fructose supplementation impairs rat liver autophagy through mTORC activation without inducing endoplasmic reticulum stress. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1851 (2), S. 107–116. DOI: 10.1016/j.bbailip.2014.11.003.
- Balato, A.; Di Caprio, R.; Lembo, S.; Mattii, M.; Megna, M.; Schiattarella, M. et al. (2014): Mammalian Target of Rapamycin in Inflammatory Skin Conditions. In: *European Journal of Inflammation* 12 (2), S. 341–350. DOI: 10.1177/1721727X1401200213.
- Balgi, Aruna D.; Diering, Graham H.; Donohue, Elizabeth; Lam, Karen K. Y.; Fonseca, Bruno D.; Zimmerman, Carla et al. (2011): Regulation of mTORC1 Signaling by pH. In: *PLoS ONE* 6 (6), e21549. DOI: 10.1371/journal.pone.0021549.
- Bao, J.; Jong, V. de; Atkinson, F.; Petocz, P.; Brand-Miller, J. C. (2009): Food insulin index: physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 90 (4), S. 986–992. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27720.
- Barbour, Linda A.; McCurdy, Carrie E.; Hernandez, Teri L.; Friedman, Jacob E. (2011): Chronically increased S6K1 is associated with impaired IRS1 signaling in skeletal muscle of GDM women with impaired glucose tolerance postpartum. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (5), S. 1431–1441. DOI: 10.1210/jc.2010-2116.
- Bardak, Y.; Ozertürk, Y.; Ozgüner, F.; Durmuş, M.; Delibaş, N. (2000): Effect of melatonin against oxidative stress in ultraviolet-B exposed rat lens. In: *Current eye research* 20 (3), S. 225–230.
- Baumann, Anja; Gönnerwein, Simone; Bischoff, Stephan C.; Sherman, Hadas; Chapnik, Nava; Froy, Oren; Lorentz, Axel (2013): The circadian clock is functional in eosinophils and mast cells. In: *Immunology* 140 (4), S. 465–474. DOI: 10.1111/imm.12157.
- Bentzinger, C. Florian; Romanino, Klaas; Cloëtta, Dimitri; Lin, Shuo; Mascarenhas, Joseph B.; Oliveri, Filippo et al. (2008): Skeletal muscle-specific ablation of raptor, but not of rictor, causes metabolic changes and results in muscle dystrophy. In: *Cell Metabolism* 8 (5), S. 411–424. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.10.002.
- Bermudez, Yira; Stratton, Steven P.; Curiel-Lewandrowski, Clara; Warneke, James; Hu, Chengcheng; Bowden, George T. et al. (2015): Activation of the PI3K/Akt/mTOR and MAPK Signaling Pathways in Response to Acute Solar-Simulated Light Exposure of Human Skin. In: *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 8 (8), S. 720–728. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0407.
- Blagosklonny, Mikhail V. (2010): Why men age faster but reproduce longer than women: mTOR and evolutionary perspectives. In: *aging* 2 (5), S. 265–273. DOI: 10.18632/aging.100149.
- Blouet, Clémence; Ono, Hiraku; Schwartz, Gary J. (2008): Mediobasal hypothalamic p70 S6 kinase 1 modulates the control of energy homeostasis. In: *Cell Metabolism* 8 (6), S. 459–467. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.10.004.

- Boelen, Anita; Wiersinga, Wilmar Maarten; Fliers, Eric (2008): Fasting-Induced Changes in the Hypothalamus–Pituitary–Thyroid Axis. In: *Thyroid* 18 (2), S. 123–129. DOI: 10.1089/thy.2007.0253.
- Bora, Adriana; Annangudi, Suresh P.; Millet, Larry J.; Rubakhin, Stanislav S.; Forbes, Andrew J.; Kelleher, Neil L. et al. (2008): Neuropeptidomics of the Supraoptic Rat Nucleus. In: *J. Proteome Res.* 7 (11), S. 4992–5003. DOI: 10.1021/pr800394e.
- Bowden, G. Tim (2004): Prevention of non-melanoma skin cancer by targeting ultraviolet-B-light signalling. In: *Nat Rev Cancer* 4 (1), S. 23–35. DOI: 10.1038/nrc1253.
- Brennan, R.; Jan, J. E.; Douthwaite, W. A. (2006): Light, dark, and melatonin: emerging evidence for the importance of melatonin in ocular physiology. In: *Eye* 21 (7), S. 901–908. DOI: 10.1038/sj.eye.6702597.
- Briaud, Isabelle; Dickson, Lorna M.; Lingohr, Melissa K.; McCuaig, Jill F.; Lawrence, John C.; Rhodes, Christopher J. (2005): Insulin receptor substrate-2 proteasomal degradation mediated by a mammalian target of rapamycin (mTOR)-induced negative feedback down-regulates protein kinase B-mediated signaling pathway in beta-cells. In: *The Journal of biological chemistry* 280 (3), S. 2282–2293. DOI: 10.1074/jbc.M412179200.
- Brind, J. et al. (2011): Dietary glycine supplementation mimics lifespan extension by dietary methionine restriction in Fisher 344 rats -- Brind et al. 25 (1): 528.2 -- The FASEB Journal. In: *The FASEB Journal* 25 (528.2). Online verfügbar unter [http://www.fasebj.org/cgi/content/meeting\\_abstract/25/1\\_MeetingAbstracts/528.2](http://www.fasebj.org/cgi/content/meeting_abstract/25/1_MeetingAbstracts/528.2), zuletzt geprüft am 20.07.2014.
- Brown, G. C. (2001): Regulation of mitochondrial respiration by nitric oxide inhibition of cytochrome c oxidase. In: *Biochimica et biophysica acta* 1504 (1), S. 46–57.
- Cagnacci, A.; Kräuchi, K.; Wirz-Justice, A.; Volpe, A. (1997): Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans. In: *Journal of Biological Rhythms* 12 (6), S. 509–517.
- Cannon, Barbara; Nedergaard, Jan (2004): Brown adipose tissue: function and physiological significance. In: *Physiological Reviews* 84 (1), S. 277–359. DOI: 10.1152/physrev.00015.2003.
- Cano, R. J.; Borucki, M. K. (1995): Revival and identification of bacterial spores in 25- to 40-million-year-old Dominican amber. In: *Science (New York, N.Y.)* 268 (5213), S. 1060–1064.
- Canto, C.; Auwerx, J. (2011): Calorie Restriction: Is AMPK a Key Sensor and Effector? In: *Physiology* 26 (4), S. 214–224. DOI: 10.1152/physiol.00010.2011.
- Cao, R.; Li, A.; Cho, H. y.; Lee, B.; Obrietan, K. (2010): Mammalian Target of Rapamycin Signaling Modulates Photic Entrainment of the Suprachiasmatic Circadian Clock. In: *Journal of Neuroscience* 30 (18), S. 6302–6314. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5482-09.2010.
- Cao, Ruifeng; Lee, Boyoung; Cho, Hee-Yeon; Saklayen, Sanjida; Obrietan, Karl (2008): Photic regulation of the mTOR signaling pathway in the suprachiasmatic circadian clock. In: *Molecular and cellular neurosciences* 38 (3), S. 312–324. DOI: 10.1016/j.mcn.2008.03.005.
- Cao, Ruifeng; Obrietan, Karl (2010): mTOR Signaling and Entrainment of the Mammalian Circadian Clock. In: *Molecular and cellular pharmacology* 2 (4), S. 125–130. DOI: 10.4255/mcpharmacol.10.17.
- Cao, Ruifeng; Robinson, Barry; Xu, Haiyan; Gkogkas, Christos; Khoutorsky, Arkady; Alain, Tommy et al. (2013): Translational Control of Entrainment and Synchrony of the Suprachiasmatic Circadian Clock by mTOR/4E-BP1 Signaling. In: *Neuron* 79 (4), S. 712–724. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.06.026.
- Chen, Chong; Liu, Yu; Liu, Yang; Zheng, Pan (2009): mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells. In: *Science Signaling* 2 (98), ra75. DOI: 10.1126/scisignal.2000559.
- Chen, Z.; Zhang, Y.; Jia, C.; Wang, Y.; Lai, P.; Zhou, X. et al. (2013): mTORC1/2 targeted by n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of mammary tumorigenesis and tumor progression. In: *Oncogene* 33 (37), S. 4548–4557. DOI: 10.1038/onc.2013.402.
- Chiu, Li-Ling; Chou, Shih-Wei; Cho, Yu-Min; Ho, Hsin-Yi; Ivy, John L.; Hunt, Desmond et al. (2004): Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. In: *Journal of biomedical science* 11 (6), S. 838–846. DOI: 10.1159/000081831.
- Christ-Crain, Mirjam; Kola, Blerina; Lolli, Francesca; Fekete, Csaba; Seboek, Dalma; Wittmann, Gábor et al. (2008): AMP-activated protein kinase mediates glucocorticoid-induced metabolic changes: a novel mechanism in Cushing's syndrome. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 22 (6), S. 1672–1683. DOI: 10.1096/fj.07-094144.
- Chrousos, George P. (2009): Stress and disorders of the stress system. In: *Nature reviews. Endocrinology* 5 (7), S. 374–381. DOI: 10.1038/nrendo.2009.106.
- Cooper, Chris E.; Brown, Guy C. (2008): The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance. In: *Journal of bioenergetics and biomembranes* 40 (5), S. 533–539. DOI: 10.1007/s10863-008-9166-6.

- Cota, Daniela; Matter, Emily K.; Woods, Stephen C.; Seeley, Randy J. (2008): The role of hypothalamic mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in diet-induced obesity. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28 (28), S. 7202–7208. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1389-08.2008.
- Cota, Daniela; Proulx, Karine; Smith, Kathi A Blake; Kozma, Sara C.; Thomas, George; Woods, Stephen C.; Seeley, Randy J. (2006): Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. In: *Science (New York, N.Y.)* 312 (5775), S. 927–930. DOI: 10.1126/science.1124147.
- da Silveira, Lenise Trito Garcia; Junta, Cristina Moraes; Monesi, Nadia; Oliveira-Pelegrin, Gabriela Ravanelli de; Passos, Geraldo Aleixo; Rocha, Maria José A. (2007): Time Course of c-fos, vasopressin and oxytocin mRNA Expression in the Hypothalamus Following Long-Term Dehydration. In: *Cell Mol Neurobiol* 27 (5), S. 575–584. DOI: 10.1007/s10571-007-9144-2.
- Damiola, F.; Le Minh, N.; Preitner, N.; Kornmann, B.; Fleury-Olela, F.; Schibler, U. (2000): Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. In: *Genes & Development* 14 (23), S. 2950–2961.
- Davidson, Zeke; Valeix, Marion; van Kesteren, Freya; Loveridge, Andrew J.; Hunt, Jane E.; Murindagomo, Felix et al. (2013): Seasonal Diet and Prey Preference of the African Lion in a Waterhole-Driven Semi-Arid Savanna. In: *PLoS ONE* 8 (2), e55182. DOI: 10.1371/journal.pone.0055182.
- Dhabhar, Firdaus S. (2009): Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. In: *Neuroimmunomodulation* 16 (5), S. 300–317. DOI: 10.1159/000216188.
- Djordjević, J.; Cvijić, G.; Davidović, V. (2003): Different activation of ACTH and corticosterone release in response to various stressors in rats. In: *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 52 (1), S. 67–72.
- Dokladny, Karol; Myers, Orrin B.; Moseley, Pope L. (2015): Heat shock response and autophagy--cooperation and control. In: *Autophagy* 11 (2), S. 200–213. DOI: 10.1080/15548627.2015.1009776.
- Duennwald, Tobias; Gatterer, Hannes; Groop, Per-Henrik; Burtscher, Martin; Bernardi, Luciano (2013): Effects of a single bout of interval hypoxia on cardiorespiratory control and blood glucose in patients with type 2 diabetes. In: *Diabetes Care* 36 (8), S. 2183–2189. DOI: 10.2337/dc12-2113.
- Elghazi, Lynda; Balcazar, Norman; Blandino-Rosano, Manuel; Cras-Méneur, Corentin; Fatrai, Szabolcs; Gould, Aaron P. et al. (2010): Decreased IRS signaling impairs beta-cell cycle progression and survival in transgenic mice overexpressing S6K in beta-cells. In: *Diabetes* 59 (10), S. 2390–2399. DOI: 10.2337/db09-0851.
- Erlanson-Albertsson, Charlotte (2002): Uncoupling proteins--a new family of proteins with unknown function. In: *Nutr Neurosci* 5 (1), S. 1–11.
- Erzurum, S. C.; Ghosh, S.; Janocha, A. J.; Xu, W.; Bauer, S.; Bryan, N. S. et al. (2007): Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 (45), S. 17593–17598. DOI: 10.1073/pnas.0707462104.
- Favier, F. B.; Britto, F. A.; Freyssenet, D. G.; Bigard, X. A.; Benoit, H. (2015): HIF-1-driven skeletal muscle adaptations to chronic hypoxia: molecular insights into muscle physiology. In: *Cell. Mol. Life Sci.* 72 (24), S. 4681–4696. DOI: 10.1007/s00018-015-2025-9.
- Favier, François B.; Costes, Frédéric; Defour, Aurélia; Bonnefoy, Régis; Lefai, Etienne; Baugé, Stéphane et al. (2010): Downregulation of Akt/mammalian target of rapamycin pathway in skeletal muscle is associated with increased REDD1 expression in response to chronic hypoxia. In: *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 298 (6), R1659-66. DOI: 10.1152/ajpregu.00550.2009.
- Febbraio, M. A.; Steensberg, A.; Walsh, R.; Koukoulas, I.; van Hall, G.; Saltin, B.; Pedersen, B. K. (2002): Reduced glycogen availability is associated with an elevation in HSP72 in contracting human skeletal muscle. In: *The Journal of Physiology* 538 (3), S. 911–917. DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013145.
- Fernandez, David; Perl, Andras (2010): mTOR signaling: a central pathway to pathogenesis in systemic lupus erythematosus? In: *Discovery medicine* 9 (46), S. 173–178.
- Fiuzza-Luces, C.; Garatachea, N.; Berger, N. A.; Lucia, A. (2013): Exercise is the Real Polypill. In: *Physiology* 28 (5), S. 330–358. DOI: 10.1152/physiol.00019.2013.
- Fontana, L.; Partridge, L.; Longo, V. D. (2010): Extending Healthy Life Span--From Yeast to Humans. In: *Science* 328 (5976), S. 321–326. DOI: 10.1126/science.1172539.
- Foster, Russell G.; Peirson, Stuart N.; Wulff, Katharina; Winnebeck, Eva; Vetter, Céline; Roenneberg, Till (2013): Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. In: *Progress in molecular biology and translational science* 119, S. 325–346. DOI: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00011-7.
- Fujii, N.; Hayashi, T.; Hirshman, M. F.; Smith, J. T.; Habinowski, S. A.; Kaijser, L. et al. (2000): Exercise induces isoform-specific increase in 5'AMP-activated protein kinase activity in human skeletal muscle. In: *Biochemical and biophysical research communications* 273 (3), S. 1150–1155. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3073.

- Geldenhuys, Sian; Hart, Prue H.; Endersby, Raelene; Jacoby, Peter; Feelisch, Martin; Weller, Richard B. et al. (2014): Ultraviolet Radiation Suppresses Obesity and Symptoms of Metabolic Syndrome Independently of Vitamin D in Mice Fed a High-Fat Diet. In: *Diabetes* 63 (11), S. 3759–3769. DOI: 10.2337/db13-1675.
- Goekint, Maaïke; Roelands, Bart; Heyman, Elsa; Njemini, Rose; Meeusen, Romain (2011): Influence of citalopram and environmental temperature on exercise-induced changes in BDNF. In: *Neuroscience Letters* 494 (2), S. 150–154. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.03.001.
- Gordon, Scott E.; Lake, Jordan A.; Westerkamp, Christopher M.; Thomson, David M. (2008): Does AMP-Activated Protein Kinase Negatively Mediate Aged Fast-Twitch Skeletal Muscle Mass? In: *Exercise and Sport Sciences Reviews* 36 (4), S. 179–186. DOI: 10.1097/JES.0b013e3181877e13.
- Grafen, Alan (2015): Biological Fitness and the Fundamental Theorem of Natural Selection. In: *The American Naturalist* 186 (1), S. 1–14. DOI: 10.1086/681585.
- Grahame Hardie, David (2016): Regulation of AMP-activated protein kinase by natural and synthetic activators. In: *Acta Pharmaceutica Sinica B* 6 (1), S. 1–19. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.06.002.
- Guo, J.; Wang, Q.; Wai, D.; Zhang, Q. Z.; Shi, S. H.; Le, A. D. et al. (2015): Visible red and infrared light alters gene expression in human marrow stromal fibroblast cells. In: *Orthod Craniofac Res* 18, S. 50–61. DOI: 10.1111/ocr.12081.
- Guzy, Robert D.; Schumacker, Paul T. (2006): Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. In: *Experimental Physiology* 91 (5), S. 807–819. DOI: 10.1113/expphysiol.2006.033506.
- Hallows, William C.; Yu, Wei; Smith, Brian C.; Devries, Mark K.; Devires, Mark K.; Ellinger, James J. et al. (2011): Sirt3 promotes the urea cycle and fatty acid oxidation during dietary restriction. In: *Molecular Cell* 41 (2), S. 139–149. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.01.002.
- Hamblin, Michael R. (2008): MECHANISMS OF LOW LEVEL LIGHT THERAPY. Online verfügbar unter <http://photobiology.info/Hamblin.html#TOP>, zuletzt geprüft am 26.12.2016.
- Hardie, D. Grahame (2014): AMPK—Sensing Energy while Talking to Other Signaling Pathways. In: *Cell Metabolism* 20 (6), S. 939–952. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.09.013.
- Hardie, D. Grahame; Carling, David; Gamblin, Steven J. (2011): AMP-activated protein kinase: also regulated by ADP? In: *Trends in biochemical sciences* 36 (9), S. 470–477. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.06.004.
- Hardie, D. Grahame; Ross, Fiona A.; Hawley, Simon A. (2012): AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. In: *Nature reviews. Molecular cell biology* 13 (4), S. 251–262. DOI: 10.1038/nrm3311.
- Hawley, Simon A.; Fullerton, Morgan D.; Ross, Fiona A.; Schertzer, Jonathan D.; Chevzoff, Cyrille; Walker, Katherine J. et al. (2012): The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase. In: *Science (New York, N.Y.)* 336 (6083), S. 918–922. DOI: 10.1126/science.1215327.
- Heldmaier, G.; Steinlechner, S.; Rafael, J.; Vsiansky, P. (1981): Photoperiodic control and effects of melatonin on nonshivering thermogenesis and brown adipose tissue. In: *Science (New York, N.Y.)* 212 (4497), S. 917–919.
- Henderson, Theodore A.; Morris, Larry (2015): Near-infrared photonic energy penetration: can infrared phototherapy effectively reach the human brain? In: *NDT*, S. 2191. DOI: 10.2147/NDT.S78182.
- Hickson, R. C. (1980): Interference of strength development by simultaneously training for strength and endurance. In: *European journal of applied physiology and occupational physiology* 45 (2-3), S. 255–263.
- Holt S.H., J. C. Miller P. Petocz (1997): An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. In: *The American journal of clinical nutrition* 66, S. 1264–1276, zuletzt geprüft am 25.01.2013.
- Hooper, Philip L.; Hooper, Paul L.; Tytell, Michael; Vigh, László (2010): Xenohormesis: health benefits from an eon of plant stress response evolution. In: *Cell Stress and Chaperones* 15 (6), S. 761–770. DOI: 10.1007/s12192-010-0206-x.
- Hoppeler, H. (2016): Molecular networks in skeletal muscle plasticity. In: *Journal of Experimental Biology* 219 (2), S. 205–213. DOI: 10.1242/jeb.128207.
- Hoppeler, Hans; Baum, Oliver; Lurman, Glenn; Mueller, Matthias (2011): Molecular Mechanisms of Muscle Plasticity with Exercise. In: *Compr Physiol* (1), S. 1383–1412. DOI: 10.1002/cphy.c100042.
- Horiuchi, S. (1997): Postmenopausal acceleration of age-related mortality increase. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 52 (1), B78–92.
- Howitz, Konrad T.; Sinclair, David A. (2008): Xenohormesis: Sensing the Chemical Cues of Other Species. In: *Cell* 133 (3), S. 387–391. DOI: 10.1016/j.cell.2008.04.019.
- Huang, Cathy C.Y.; Shi, Liheng; Lin, Chia-Hung; Kim, Andy Jeesu; Ko, Michael L.; Ko, Gladys Y.-P. (2015): A new role for AMP-activated protein kinase in the circadian regulation of L-type voltage-gated calcium channels in late-stage embryonic retinal photoreceptors. In: *J. Neurochem.* 135 (4), S. 727–741. DOI: 10.1111/jnc.13349.

- Huang, Ping; Li, Shoufeng; Shao, Mengle; Qi, Qibin; Zhao, Feng; You, Jia et al. (2010): Calorie restriction and endurance exercise share potent anti-inflammatory function in adipose tissues in ameliorating diet-induced obesity and insulin resistance in mice. In: *Nutr Metab (Lond)* 7, S. 59. DOI: 10.1186/1743-7075-7-59.
- Huh, J. Y.; Dincer, F.; Mesfum, E.; Mantzoros, C. S. (2014): Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. In: *International journal of obesity (2005)* 38 (12), S. 1538–1544. DOI: 10.1038/ijo.2014.42.
- Huntzicker, Erik G.; Oro, Anthony E. (2008): Controlling Hair Follicle Signaling Pathways through Polyubiquitination. In: *Journal of Investigative Dermatology* 128 (5), S. 1081–1087. DOI: 10.1038/sj.jid.5700957.
- Hurtado de Llera, Ana; Martin-Hidalgo, David; Gil, Maria Cruz; Garcia-Marin, Luis J.; Bragado, Maria Julia (2014): The Calcium/CaMKKalpha/beta and the cAMP/PKA Pathways Are Essential Upstream Regulators of AMPK Activity in Boar Spermatozoa. In: *Biology of Reproduction* 90 (2), 29, 1-10. DOI: 10.1095/biolreprod.113.112797.
- Hurtado-Carneiro, Verónica; Sanz, Carmen; Roncero, Isabel; Vazquez, Patricia; Blazquez, Enrique; Alvarez, Elvira (2012): Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) can reverse AMP-activated protein kinase (AMPK) and S6 kinase (P70S6K) activities induced by fluctuations in glucose levels in hypothalamic areas involved in feeding behaviour. In: *Molecular neurobiology* 45 (2), S. 348–361. DOI: 10.1007/s12035-012-8239-z.
- Huynh, My Khanh Q.; Kinyua, Ann W.; Yang, Dong Joo; Kim, Ki Woo (2016): Hypothalamic AMPK as a Regulator of Energy Homeostasis. In: *Neural Plasticity* 2016 (8), S. 1–12. DOI: 10.1155/2016/2754078.
- Ihsan, Mohammed; Markworth, James F.; Watson, Greig; Choo, Hui Cheng; Govus, Andrew; Pham, Toan et al. (2015): Regular postexercise cooling enhances mitochondrial biogenesis through AMPK and p38 MAPK in human skeletal muscle. In: *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 309 (3), R286-94. DOI: 10.1152/ajpregu.00031.2015.
- Imbeault, Pascal; Dépault, Isabelle; Haman, François (2009): Cold exposure increases adiponectin levels in men. In: *Metabolism: clinical and experimental* 58 (4), S. 552–559. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.11.017.
- Inoki, Ken; Zhu, Tianqing; Guan, Kun-Liang (2003): TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. In: *Cell* 115 (5), S. 577–590.
- Ishihara, A.; Itoh, K.; Oishi, Y.; Itoh, M.; Hirofuji, C.; Hayashi, H. (1995): Effects of hypobaric hypoxia on histochemical fibre-type composition and myosin heavy chain isoform component in the rat soleus muscle. In: *Pflügers Archiv : European journal of physiology* 429 (5), S. 601–606.
- Jeon, Sang-Min (2016): Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. In: *Exp Mol Med* 48 (7), e245. DOI: 10.1038/emm.2016.81.
- Jeyabalan, J.; Shah, M.; Viollet, B.; Chenu, C. (2012): AMP-activated protein kinase pathway and bone metabolism. In: *The Journal of endocrinology* 212 (3), S. 277–290. DOI: 10.1530/JOE-11-0306.
- Jezová, D.; Michajlovskij, N.; Kvetnanský, R.; Makara, G. B. (1993): Paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus are not equally important for oxytocin release during stress. In: *Neuroendocrinology* 57 (5), S. 776–781.
- Jing, Kaipeng; Song, Kyoung-Sub; Shin, Soyeon; Kim, Nayeong; Jeong, Soyeon; Oh, Hye-Rim et al. (2011): Docosahexaenoic acid induces autophagy through p53/AMPK/mTOR signaling and promotes apoptosis in human cancer cells harboring wild-type p53. In: *Autophagy* 7 (11), S. 1348–1358. DOI: 10.4161/auto.7.11.16658.
- Jobgen, Wenjuan Shi; Fried, Susan K.; Fu, Wenjiang J.; Meininger, Cynthia J.; Wu, Guoyao (2006): Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. In: *The Journal of Nutritional Biochemistry* 17 (9), S. 571–588. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2005.12.001.
- Johnson, Simon C.; Rabinovitch, Peter S.; Kaeberlein, Matt (2013): mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. In: *Nature* 493 (7432), S. 338–345. DOI: 10.1038/nature11861.
- Kaeberlein, Matt (2013): mTOR Inhibition: From Aging to Autism and Beyond. In: *Scientifica* 2013 (1), S. 1–17. DOI: 10.1155/2013/849186.
- Kahn, Barbara B.; Alquier, Thierry; Carling, David; Hardie, D. Grahame (2005): AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. In: *Cell Metabolism* 1 (1), S. 15–25. DOI: 10.1016/j.cmet.2004.12.003.
- Kajimura, Shingo; Saito, Masayuki (2014): A New Era in Brown Adipose Tissue Biology: Molecular Control of Brown Fat Development and Energy Homeostasis. In: *Annu. Rev. Physiol.* 76 (1), S. 225–249. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113-170252.
- Kapahi, Pankaj; Zid, Brian M.; Harper, Tony; Koslover, Daniel; Sapin, Viveca; Benzer, Seymour (2004): Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway. In: *Current biology : CB* 14 (10), S. 885–890. DOI: 10.1016/j.cub.2004.03.059.
- Karu, T. I.; Kolyakov, S. F. (2005): Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. In: *Photomedicine and laser surgery* 23 (4), S. 355–361. DOI: 10.1089/pho.2005.23.355.

Kay, Paul; Schlossmacher, George; Matthews, Laura; Sommer, Paula; Singh, Dave; White, Anne; Ray, David (2011): Loss of glucocorticoid receptor expression by DNA methylation prevents glucocorticoid induced apoptosis in human small cell lung cancer cells. In: *PLoS ONE* 6 (10), e24839. DOI: 10.1371/journal.pone.0024839.

Kazior, Zuzanna; Willis, Sarah J.; Moberg, Marcus; Apró, William; Calbet, José A. L.; Holmberg, Hans-Christer et al. (2016): Endurance Exercise Enhances the Effect of Strength Training on Muscle Fiber Size and Protein Expression of Akt and mTOR. In: *PLoS ONE* 11 (2), e0149082. DOI: 10.1371/journal.pone.0149082.

Kellogg, D. L.; Crandall, C. G.; Liu, Y.; Charkoudian, N.; Johnson, J. M. (1998): Nitric oxide and cutaneous active vasodilation during heat stress in humans. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 85 (3), S. 824–829.

Kettner, Nicole M.; Mayo, Sara A.; Hua, Jack; Lee, Choogon; Moore, David D.; Fu, Loning (2015): Circadian Dysfunction Induces Leptin Resistance in Mice. In: *Cell Metabolism* 22 (3), S. 448–459. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.06.005.

Khamzina, Leila; Veilleux, Alain; Bergeron, Sébastien; Marette, André (2005): Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance. In: *Endocrinology* 146 (3), S. 1473–1481. DOI: 10.1210/en.2004-0921.

King, Matthew A.; Hands, Sarah; Hafiz, Farida; Mizushima, Noboru; Tolkovsky, Aviva M.; Wyttenbach, Andreas (2008): Rapamycin inhibits polyglutamine aggregation independently of autophagy by reducing protein synthesis. In: *Molecular pharmacology* 73 (4), S. 1052–1063. DOI: 10.1124/mol.107.043398.

Kobilo, Tali; van Praag, Henriette (2012): Muscle Fatigue and Cognition: What is the Link? In: *Front. Physio.* 3. DOI: 10.3389/fphys.2012.00014.

Kokura, Satoshi; Adachi, Satoko; Manabe, Emiko; Mizushima, Katsura; Hattori, Takeshi; Okuda, Toshimitsu et al. (2009): Whole body hyperthermia improves obesity-induced insulin resistance in diabetic mice. In: *International Journal of Hyperthermia* 23 (3), S. 259–265. DOI: 10.1080/02656730601176824.

Kola, B. (2008): Role of AMP-Activated Protein Kinase in the Control of Appetite. In: *Journal of Neuroendocrinology* 20 (7), S. 942–951. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01745.x.

Kola, Blerina; Hubina, Erika; Tucci, Sonia A.; Kirkham, Tim C.; Garcia, Edwin A.; Mitchell, Sharon E. et al. (2005): Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. In: *The Journal of biological chemistry* 280 (26), S. 25196–25201. DOI: 10.1074/jbc.C500175200.

Kon, Michihiro; Ikeda, Tatsuaki; Homma, Toshiyuki; Akimoto, Takayuki; Suzuki, Yasuhiro; Kawahara, Takashi (2010): Effects of acute hypoxia on metabolic and hormonal responses to resistance exercise. In: *Medicine and science in sports and exercise* 42 (7), S. 1279–1285. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181ce61a5.

Kong, Xiangfeng; Tan, Bie; Yin, Yulong; Gao, Haijun; Li, Xilong; Jaeger, Laurie A. et al. (2012): L-Arginine stimulates the mTOR signaling pathway and protein synthesis in porcine trophectoderm cells. In: *The Journal of Nutritional Biochemistry* 23 (9), S. 1178–1183. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.06.012.

Krause, E. G.; Kloet, A. D. de; Flak, J. N.; Smeltzer, M. D.; Solomon, M. B.; Evanson, N. K. et al. (2011): Hydration State Controls Stress Responsiveness and Social Behavior. In: *Journal of Neuroscience* 31 (14), S. 5470–5476. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6078-10.2011.

Kristensen, Dorte E.; Albers, Peter H.; Prats, Clara; Baba, Otto; Birk, Jesper B.; Wojtaszewski, Jørgen F. P. (2015): Human muscle fibre type-specific regulation of AMPK and downstream targets by exercise. In: *The Journal of Physiology* 593 (8), S. 2053–2069. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.283267.

Kubota, Naoto; Terauchi, Yasuo; Yamauchi, Toshimasa; Kubota, Tetsuya; Moroi, Masao; Matsui, Junji et al. (2002): Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. In: *The Journal of biological chemistry* 277 (29), S. 25863–25866. DOI: 10.1074/jbc.C200251200.

Kuiper, Johan; van Puijvelde, Gijs H M; van Wanrooij, Eva J A; van Es, Thomas; Habets, Kim; Hauer, Arnaud D.; van den Berkel, Theo J C (2007): Immunomodulation of the inflammatory response in atherosclerosis. In: *Current Opinion in Lipidology* 18 (5), S. 521–526. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282efd0d4.

Kumar, Anil; Harris, Thurl E.; Keller, Susanna R.; Choi, Kin M.; Magnuson, Mark A.; Lawrence, John C. (2008): Muscle-specific deletion of rictor impairs insulin-stimulated glucose transport and enhances Basal glycogen synthase activity. In: *Molecular and cellular biology* 28 (1), S. 61–70. DOI: 10.1128/MCB.01405-07.

Kurobe, Kazumichi; Huang, Zhong; Nishiwaki, Masato; Yamamoto, Masayoshi; Kanehisa, Hiroaki; Ogita, Futoshi (2015): Effects of resistance training under hypoxic conditions on muscle hypertrophy and strength. In: *Clinical physiology and functional imaging* 35 (3), S. 197–202. DOI: 10.1111/cpf.12147.

Laukkanen, Tanjaniina; Khan, Hassan; Zaccardi, Francesco; Laukkanen, Jari A. (2015): Association between sauna bathing and fatal cardiovascular and all-cause mortality events. In: *JAMA internal medicine* 175 (4), S. 542–548. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8187.

Lecoultre, V.; Peterson, C. M.; Covington, J. D.; Ebenezer, P. J.; Frost, E. A.; Schwarz, J.-M.; Ravussin, E. (2013): Ten Nights of Moderate Hypoxia Improves Insulin Sensitivity in Obese Humans. In: *Diabetes Care* 36 (12), e197–e198. DOI: 10.2337/dc13-1350.

Lee, Eun Soo; Uhm, Kyung-Ok; Lee, Yun Mi; Kwon, Joseph; Park, Sun-Hwa; Soo, Kim Hyeon (2008): Oxytocin stimulates glucose uptake in skeletal muscle cells through the calcium-CaMKK-AMPK pathway. In: *Regulatory peptides* 151 (1-3), S. 71–74. DOI: 10.1016/j.regpep.2008.05.001.

Leonard, B. E. (2005): The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. In: *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 20 Suppl 3, S302-6.

Li, Q.; Morimoto, K.; Kobayashi, M.; Inagaki, H.; Katsumata, M.; Hirata, Y. et al. (2008): A forest bathing trip increases human natural killer activity and expression of anti-cancer proteins in female subjects. In: *J Biol Regul Homeost Agents* 22 (1), S. 45–55.

Liang, Chunzi; Curry, Benjamin J.; Brown, Patricia L.; Zemel, Michael B. (2014): Leucine Modulates Mitochondrial Biogenesis and SIRT1-AMPK Signaling in C2C12 Myotubes. In: *Journal of Nutrition and Metabolism* 2014 (3, part 1), S. 1–11. DOI: 10.1155/2014/239750.

Libran-Perez, M.; Geurden, I.; Dias, K.; Corraze, G.; Panserat, S.; Soengas, J. L. (2015): Feeding rainbow trout with a lipid-enriched diet: effects on fatty acid sensing, regulation of food intake and cellular signaling pathways. In: *Journal of Experimental Biology* 218 (16), S. 2610–2619. DOI: 10.1242/jeb.123802.

Lin, Lian-Yu; Lin, Chien-Yu; Su, Ta-Chen; Liau, Chiau-Suong (2004): Angiotensin II-induced apoptosis in human endothelial cells is inhibited by adiponectin through restoration of the association between endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 90. In: *FEBS Letters* 574 (1-3), S. 106–110. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.08.012.

Lindquist, S. (1986): The Heat-Shock Response. In: *Annu. Rev. Biochem.* 55 (1), S. 1151–1191. DOI: 10.1146/annurev.bi.55.070186.005443.

Lindseth, Paul D.; Lindseth, Glenda N.; Petros, Thomas V.; Jensen, Warren C.; Caspers, Julie (2013): Effects of Hydration on Cognitive Function of Pilots. In: *Military Medicine* 178 (7), S. 792–798. DOI: 10.7205/MILMED-D-13-00013.

Little, Alexander G.; Kunisue, Tatsuya; Kannan, Kurunthachalam; Seebacher, Frank (2013): Thyroid hormone actions are temperature-specific and regulate thermal acclimation in zebrafish (*Danio rerio*). In: *BMC biology* 11, S. 26. DOI: 10.1186/1741-7007-11-26.

Liu, D.; Fernandez, B. O.; Lang, N. N.; Gallagher, J. M.; Newby, D. E.; M. Feelisch; Weller, R. B. (2013): UVA lowers blood pressure and vasodilates the systemic arterial vasculature by mobilisation of cutaneous nitric oxide stores. In: *Journal of Investigative Dermatology* 133, S212-S212.

Liu, Donald; Fernandez, Bernadette O.; Hamilton, Alistair; Lang, Ninian N.; Gallagher, Julie M C; Newby, David E. et al. (2014): UVA irradiation of human skin vasodilates arterial vasculature and lowers blood pressure independently of nitric oxide synthase. In: *The Journal of investigative dermatology* 134 (7), S. 1839–1846. DOI: 10.1038/jid.2014.27.

Liu, Jing; Peng, Yunhua; Wang, Xun; Fan, Yingying; Qin, Chuan; Le Shi et al. (2016a): Mitochondrial Dysfunction Launches Dexamethasone-Induced Skeletal Muscle Atrophy via AMPK/FOXO3 Signaling. In: *Molecular pharmaceuticals* 13 (1), S. 73–84. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00516.

Liu, Liping; Cash, Timothy P.; Jones, Russell G.; Keith, Brian; Thompson, Craig B.; Simon, M. Celeste (2006): Hypoxia-induced energy stress regulates mRNA translation and cell growth. In: *Molecular Cell* 21 (4), S. 521–531. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.01.010.

Liu, Shumei; Xu, Junping; Fang, Chunfang; Shi, Chunjing; Zhang, Xin; Yu, Bo; Yin, Yantong (2016b): Over-expression of heat shock protein 70 protects mice against lung ischemia/reperfusion injury through SIRT1/AMPK/eNOS pathway. In: *American journal of translational research* 8 (10), S. 4394–4404.

Liu, Wei; Wu, Shiyong (2009): The Differential Role of Nitric Oxide Synthases in Ultraviolet Light B-induced Apoptosis. In: *The FASEB Journal* 23 (1 Supplement), 890.5.

Lopez, Miguel; Varela, Luis; Vazquez, Maria J.; Rodriguez-Cuenca, Sergio; Gonzalez, Carmen R.; Velagapudi, Vidya R. et al. (2010): Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. In: *Nat Med* 16 (9), S. 1001–1008. DOI: 10.1038/nm.2207.

López, Miguel; Diéguez, Carlos; Nogueiras, Rubén (2015): Hypothalamic GLP-1: the control of BAT thermogenesis and browning of white fat. In: *Adipocyte* 4 (2), S. 141–145. DOI: 10.4161/21623945.2014.983752.

López, Miguel; Lage, Ricardo; Saha, Asish K.; Pérez-Tilve, Diego; Vázquez, María J.; Varela, Luis et al. (2008): Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. In: *Cell Metabolism* 7 (5), S. 389–399. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.03.006.

Luo, Suxin; Lei, Han; Qin, Honghua; Xia, Yong (2014): Molecular mechanisms of endothelial NO synthase uncoupling. In: *Current pharmaceutical design* 20 (22), S. 3548–3553.

MacDougall, J. D.; Gibala, M. J.; Tarnopolsky, M. A.; MacDonald, J. R.; Interisano, S. A.; Yarasheski, K. E. (1995): The time course for elevated muscle protein synthesis following heavy resistance exercise. In: *Can J Appl Physiol* 20 (4), S. 480–486.

Mairet-Coello, Georges; Courchet, Julien; Pieraut, Simon; Courchet, Virginie; Maximov, Anton; Polleux, Franck (2013): The CAMKK2-AMPK Kinase Pathway Mediates the Synaptotoxic Effects of Aβ Oligomers through Tau Phosphorylation. In: *Neuron* 78 (1), S. 94–108. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.02.003.

- Markey, Patrick M.; Markey, Charlotte N. (2013): Seasonal variation in internet keyword searches: a proxy assessment of sex mating behaviors. In: *Archives of sexual behavior* 42 (4), S. 515–521. DOI: 10.1007/s10508-012-9996-5.
- Martinelli, M.; Winterhalder, R.; CERRETELLI, P.; Howald, H.; Hoppeler, H. (1990): Muscle lipofuscin content and satellite cell volume is increased after high altitude exposure in humans. In: *Experientia* 46 (7), S. 672–676.
- Martínez de Morentin, Pablo B; González-García, Ismael; Martins, Luís; Lage, Ricardo; Fernández-Mallo, Diana; Martínez-Sánchez, Noelia et al. (2014): Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK. In: *Cell Metabolism* 20 (1), S. 41–53. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.031.
- Martins, Luís; Fernández-Mallo, Diana; Novelle, Marta G.; Vázquez, María J.; Tena-Sempere, Manuel; Nogueiras, Rubén et al. (2012): Hypothalamic mTOR Signaling Mediates the Orexigenic Action of Ghrelin. In: *PLoS ONE* 7 (10), e46923. DOI: 10.1371/journal.pone.0046923.
- Masuda, K.; Okazaki, K.; Kuno, S.; Asano, K.; Shimojo, H.; Katsuta, S. (2001): Endurance training under 2500-m hypoxia does not increase myoglobin content in human skeletal muscle. In: *European Journal of Applied Physiology* 85 (5), S. 486–490. DOI: 10.1007/s004210100471.
- Mazin, Alexander L. (2009): Suicidal function of DNA methylation in age-related genome disintegration. In: *Ageing research reviews* 8 (4), S. 314–327. DOI: 10.1016/j.arr.2009.04.005.
- McBride, Andrew; Ghilagaber, Stephanos; Nikolaev, Andrei; Hardie, D. Grahame (2009): The Glycogen-Binding Domain on the AMPK  $\beta$  Subunit Allows the Kinase to Act as a Glycogen Sensor. In: *Cell Metabolism* 9 (1), S. 23–34. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.11.008.
- McCrimmon, Rory J.; Fan, Xiaoning; Ding, Yuyan; Zhu, Wanling; Jacob, Ralph J.; Sherwin, Robert S. (2004): Potential role for AMP-activated protein kinase in hypoglycemia sensing in the ventromedial hypothalamus. In: *Diabetes* 53 (8), S. 1953–1958.
- McCrimmon, Rory J.; Shaw, Margaret; Fan, Xiaoning; Cheng, Haiying; Ding, Yuyan; Vella, Monica C. et al. (2008): Key role for AMP-activated protein kinase in the ventromedial hypothalamus in regulating counterregulatory hormone responses to acute hypoglycemia. In: *Diabetes* 57 (2), S. 444–450. DOI: 10.2337/db07-0837.
- McNamara, Tanner C.; Keen, Jeremy T.; Simmons, Grant H.; Alexander, Lacy M.; Wong, Brett J. (2014): Endothelial nitric oxide synthase mediates the nitric oxide component of reflex cutaneous vasodilatation during dynamic exercise in humans. In: *J Physiol* 592 (23), S. 5317–5326. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.272898.
- Mei, S.; Ni, H.-M.; Manley, S.; Bockus, A.; Kassel, K. M.; Luyendyk, J. P. et al. (2011): Differential Roles of Unsaturated and Saturated Fatty Acids on Autophagy and Apoptosis in Hepatocytes. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 339 (2), S. 487–498. DOI: 10.1124/jpet.111.184341.
- Mihaylova, Maria M.; Shaw, Reuben J. (2011): The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. In: *Nat Cell Biol* 13 (9), S. 1016–1023. DOI: 10.1038/ncb2329.
- MIN, Li; ZHENG, Nan (2015): Effects of heat stress on serum insulin, adipokines, AMP-activated protein kinase, and heat shock signal molecules in dairy cows. In: *JZUS-B* 16, S. 541–548. DOI: 10.1631/jzus.B1400341.
- Minokoshi, Yasuhiko; Kim, Young-Bum; Peroni, Odile D.; Fryer, Lee G D; Müller, Corinna; Carling, David; Kahn, Barbara B. (2002): Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. In: *Nature* 415 (6869), S. 339–343. DOI: 10.1038/415339a.
- Minokoshi, Yasuhiko; Okamoto, Shiki; Toda, Chitoku (2012): Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. In: *Indian J Endocr Metab* 16 (9), S. 562. DOI: 10.4103/2230-8210.105573.
- Mobley, Christopher; Fox, Carlton D.; Ferguson, Brian S.; Amin, Rajesh H.; Dalbo, Vincent J.; Baier, Shawn et al. (2014): L-leucine, beta-hydroxy-beta-methylbutyric acid (HMB) and creatine monohydrate prevent myostatin-induced Akt1/Mighty mRNA down-regulation and myotube atrophy. In: *J Int Soc Sports Nutr* 11 (1), S. 38. DOI: 10.1186/1550-2783-11-38.
- Mounier, Rémi; Théret, Marine; Lantier, Louise; Foretz, Marc; Viollet, Benoit (2015): Expanding roles for AMPK in skeletal muscle plasticity. In: *Trends in Endocrinology & Metabolism* 26 (6), S. 275–286. DOI: 10.1016/j.tem.2015.02.009.
- Müller, Manfred J.; Wang, ZiMian; Heymsfield, Steven B.; Schautz, Britta; Bosy-Westphal, Anja (2013): Advances in the understanding of specific metabolic rates of major organs and tissues in humans. In: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16 (5), S. 501–508. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328363bdf9.
- Mulligan, Jacob D.; Gonzalez, Asensio A.; Stewart, Annette M.; Carey, Hannah V.; Saupe, Kurt W. (2007): Upregulation of AMPK during cold exposure occurs via distinct mechanisms in brown and white adipose tissue of the mouse. In: *The Journal of Physiology* 580 (2), S. 677–684. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.128652.
- Nakagawa, Takashi; Lomb, David J.; Haigis, Marcia C.; Guarente, Leonard (2009): SIRT5 Deacetylates carbamoyl phosphate synthetase 1 and regulates the urea cycle. In: *Cell* 137 (3), S. 560–570. DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.026.
- Nakamura, Yuki; Sato, Takahiro; Shiimura, Yuki; Miura, Yoshiki; Kojima, Masayasu (2013): FABP3 and brown adipocyte-characteristic mitochondrial fatty acid oxidation enzymes are induced in beige cells in a different pathway from UCP1. In: *Biochem Biophys Res Commun*. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.014.

Nguyen, Linda M.-D.; Malamo, Angelina G.; Larkin-Kaiser, Kelly A.; Borsa, Paul A.; Adhietty, Peter J. (2014): Effect of near-infrared light exposure on mitochondrial signaling in C2C12 muscle cells. In: *Mitochondrion* 14, S. 42–48. DOI: 10.1016/j.mito.2013.11.001.

Norsted Gregory, E.; Codeluppi, S.; Gregory, J.A.; Steinauer, J.; Svensson, C.I. (2010): Mammalian target of rapamycin in spinal cord neurons mediates hypersensitivity induced by peripheral inflammation. In: *Neuroscience* 169 (3), S. 1392–1402. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.067.

Nukarinen, Ella; Nägele, Thomas; Pedrotti, Lorenzo; Wurzinger, Bernhard; Mair, Andrea; Landgraf, Ramona et al. (2016): Quantitative phosphoproteomics reveals the role of the AMPK plant ortholog SnRK1 as a metabolic master regulator under energy deprivation. In: *Sci. Rep.* 6, S. 31697. DOI: 10.1038/srep31697.

Obici, Silvana; Zhang, Bei B.; Karkanas, George; Rossetti, Luciano (2002): Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. In: *Nature medicine* 8 (12), S. 1376–1382. DOI: 10.1038/nm798.

Olszewski, Pawel K.; Klockars, Anica; Olszewska, Agnieszka M.; Fredriksson, Robert; Schiöth, Helgi B.; Levine, Allen S. (2010a): Molecular, immunohistochemical, and pharmacological evidence of oxytocin's role as inhibitor of carbohydrate but not fat intake. In: *Endocrinology* 151 (10), S. 4736–4744. DOI: 10.1210/en.2010-0151.

Olszewski, Pawel K.; Klockars, Anica; Schiöth, Helgi B.; Levine, Allen S. (2010b): Oxytocin as feeding inhibitor: Maintaining homeostasis in consummatory behavior. In: *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 97 (1), S. 47–54. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.05.026.

Orgeron, Manda L.; Stone, Kirsten P.; Wanders, Desiree; Cortez, Cory C.; Van, Nancy T.; Gettys, Thomas W. (2014): The impact of dietary methionine restriction on biomarkers of metabolic health. In: *Prog Mol Biol Transl Sci* 121, S. 351–376. DOI: 10.1016/B978-0-12-800101-1.00011-9.

Padmasekar, Manju; Sharifpanah, Fatemeh; Finkensieper, Andreas; Wartenberg, Maria; Sauer, Heinrich (2011): Stimulation of cardiomyogenesis of embryonic stem cells by nitric oxide downstream of AMP-activated protein kinase and mTOR signaling pathways. In: *Stem cells and development* 20 (12), S. 2163–2175. DOI: 10.1089/scd.2010.0581.

Pattengale, P. K.; Holloszy, J. O. (1967): Augmentation of skeletal muscle myoglobin by a program of treadmill running. In: *American Journal of Physiology -- Legacy Content* 213 (3), S. 783–785. Online verfügbar unter <http://ajplegacy.physiology.org/content/ajplegacy/213/3/783.full.pdf>.

PENNINGS, BART; Koopman, René; BEELEN, MILOU; Senden, Joan M G; Saris, Wim H M; van Loon, Luc J C (2011): Exercising before protein intake allows for greater use of dietary protein-derived amino acids for de novo muscle protein synthesis in both young and elderly men. In: *The American journal of clinical nutrition* 93 (2), S. 322–331. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29649.

Perl, Andras (2015): Activation of mTOR (mechanistic target of rapamycin) in rheumatic diseases. In: *Nat Rev Rheumatol* 12 (3), S. 169–182. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.172.

Peters, Cheryl E.; Demers, Paul A.; Kalia, Sunil; Hystad, Perry; Villeneuve, Paul J.; Nicol, Anne-Marie et al. (2016): Occupational exposure to solar ultraviolet radiation and the risk of prostate cancer. In: *Occupational and environmental medicine* 73 (11), S. 742–748. DOI: 10.1136/oemed-2016-103567.

Phillips, S. M.; Tipton, K. D.; Aarsland, A.; Wolf, S. E.; Wolfe, R. R. (1997): Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. In: *The American journal of physiology* 273 (1 Pt 1), E99–107.

Philp, Andrew; Chen, Ai; Lan, Debin; Meyer, Gretchen A.; Murphy, Anne N.; Knapp, Amy E. et al. (2011): Sirtuin 1 (SIRT1) deacetylase activity is not required for mitochondrial biogenesis or peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha (PGC-1alpha) deacetylation following endurance exercise. In: *The Journal of biological chemistry* 286 (35), S. 30561–30570. DOI: 10.1074/jbc.M111.261685.

Polak, Pazit; Cybulski, Nadine; Feige, Jerome N.; Auwerx, Johan; Rüegg, Markus A.; Hall, Michael N. (2008): Adipose-specific knockout of raptor results in lean mice with enhanced mitochondrial respiration. In: *Cell Metabolism* 8 (5), S. 399–410. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.09.003.

Portovedo, Mariana; Ignacio-Souza, Letícia M.; Bombassaro, Bruna; Coope, Addressa; Reginato, Addressa; Razolli, Daniela S. et al. (2015): Saturated Fatty Acids Modulate Autophagy's Proteins in the Hypothalamus. In: *PLoS ONE* 10 (3), e0119850. DOI: 10.1371/journal.pone.0119850.

Pritchett, David; Wulff, Katharina; Oliver, Peter L.; Bannerman, David M.; Davies, Kay E.; Harrison, Paul J. et al. (2012): Evaluating the links between schizophrenia and sleep and circadian rhythm disruption. In: *J Neural Transm* 119 (10), S. 1061–1075. DOI: 10.1007/s00702-012-0817-8.

Quaresma, P. G. F.; Reencober, N.; Zanutto, T. M.; Santos, A. C.; Weissmann, L.; de Matos, A H B et al. (2015): Pioglitazone treatment increases food intake and decreases energy expenditure partially via hypothalamic adiponectin/adipoR1/AMPK pathway. In: *Int J Obes Relat Metab Disord* 40 (1), S. 138–146. DOI: 10.1038/ijo.2015.134.

Radak, Zsolt; Zhao, Zhongfu; Koltai, Erika; Ohno, Hideki; Atalay, Mustafa (2013): Oxygen Consumption and Usage During Physical Exercise: The Balance Between Oxidative Stress and ROS-Dependent Adaptive Signaling. In: *Antioxidants & Redox Signaling* 18 (10), S. 1208–1246. DOI: 10.1089/ars.2011.4498.

- Rafalski, Victoria A.; Brunet, Anne (2011): Energy metabolism in adult neural stem cell fate. In: *Progress in neurobiology* 93 (2), S. 182–203. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.007.
- Roberts, Llion A.; Raastad, Truls; Markworth, James F.; Figueiredo, Vandre C.; Egner, Ingrid M.; Shield, Anthony et al. (2015): Post-exercise cold water immersion attenuates acute anabolic signalling and long-term adaptations in muscle to strength training. In: *The Journal of Physiology* 593 (18), S. 4285–4301. DOI: 10.1113/jp270570.
- Roman, Erika A.; Cesquini, Maristela; Stoppa, Graziela R.; Carvalheira, José B.; Torsoni, Márcio A.; Velloso, Lício A. (2005): Activation of AMPK in rat hypothalamus participates in cold-induced resistance to nutrient-dependent anorexigenic signals. In: *The Journal of Physiology* 568 (3), S. 993–1001. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.095687.
- Roman, Erika A.F.R.; Reis, Daniel; Romanatto, Talita; Maimoni, Denis; Ferreira, Eduardo A.; Santos, Gustavo A. et al. (2010): Central leptin action improves skeletal muscle AKT, AMPK, and PGC1 $\alpha$  activation by hypothalamic PI3K-dependent mechanism. In: *Molecular and Cellular Endocrinology* 314 (1), S. 62–69. DOI: 10.1016/j.mce.2009.08.007.
- Sadick, Neil; Lueberding, Stefanie; Mai, Sophia V.; Krueger, Nils (2014): Cryolipolysis for noninvasive body contouring: clinical efficacy and patient satisfaction. In: *CCID*, S. 201. DOI: 10.2147/CCID.S44371.
- Säemann, M. D.; Haidinger, M.; Hecking, M.; Hörl, W. H.; Weichhart, T. (2009): The multifunctional role of mTOR in innate immunity: implications for transplant immunity. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9 (12), S. 2655–2661. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02832.x.
- Saito, M.; Okamatsu-Ogura, Y.; Matsushita, M.; Watanabe, K.; Yoneshiro, T.; Nio-Kobayashi, J. et al. (2009): High Incidence of Metabolically Active Brown Adipose Tissue in Healthy Adult Humans: Effects of Cold Exposure and Adiposity. In: *Diabetes* 58 (7), S. 1526–1531. DOI: 10.2337/db09-0530.
- Saito, Masayuki (2013): Brown Adipose Tissue as a Regulator of Energy Expenditure and Body Fat in Humans. In: *Diabetes Metab J* 37 (1), S. 22. DOI: 10.4093/dmj.2013.37.1.22.
- Salles, Jérôme; Chanet, Audrey; Giraudet, Christophe; Patrac, Véronique; Pierre, Philippe; Jourdan, Marion et al. (2013): 1,25(OH) $_2$ -vitamin D3 enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. In: *Molecular nutrition & food research* 57 (12), S. 2137–2146. DOI: 10.1002/mnfr.201300074.
- Sallon, Sarah; Solowey, Elaine; Cohen, Yuval; Korchinsky, Raia; Egli, Markus; Woodhatch, Ivan et al. (2008): Germination, genetics, and growth of an ancient date seed. In: *Science (New York, N.Y.)* 320 (5882), S. 1464. DOI: 10.1126/science.1153600.
- Salminen, Antero; Kaarniranta, Kai (2012): AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. In: *Ageing research reviews* 11 (2), S. 230–241. DOI: 10.1016/j.arr.2011.12.005.
- Sapp, Valerie; Gaffney, Leah; EauClaire, Steven F.; Matthews, Randolph P. (2014): Fructose leads to hepatic steatosis in zebrafish that is reversed by mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibition. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 60 (5), S. 1581–1592. DOI: 10.1002/hep.27284.
- Savidis, Christos; Koutsilieris, Michael (2012): Circadian Rhythm Disruption in Cancer Biology. In: *Mol. Med.* 18 (9), S. 1. DOI: 10.2119/molmed.2012.00077.
- Scerif, Miski; Füzesi, Tamás; Thomas, Julia D.; Kola, Blerina; Grossman, Ashley B.; Fekete, Csaba; Korbonits, Márta (2013): CB1 receptor mediates the effects of glucocorticoids on AMPK activity in the hypothalamus. In: *The Journal of endocrinology* 219 (1), S. 79–88. DOI: 10.1530/JOE-13-0192.
- Schliess, F.; Richter, L.; Vom Dahl, S.; Häussinger, D. (2006): Cell hydration and mTOR-dependent signalling. In: *Acta physiologica (Oxford, England)* 187 (1-2), S. 223–229. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2006.01547.x.
- Schulz, Tim J.; Zarse, Kim; Voigt, Anja; Urban, Nadine; Birringer, Marc; Ristow, Michael (2007): Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. In: *Cell Metabolism* 6 (4), S. 280–293. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.08.011.
- Scoon, Guy S.M.; Hopkins, William G.; Mayhew, Simon; Cotter, James D. (2007): Effect of post-exercise sauna bathing on the endurance performance of competitive male runners. In: *Journal of Science and Medicine in Sport* 10 (4), S. 259–262. DOI: 10.1016/j.jsams.2006.06.009.
- Scott, Brendan R.; Slattery, Katie M.; Sculley, Dean V.; Dascombe, Ben J. (2014): Hypoxia and resistance exercise: a comparison of localized and systemic methods. In: *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 44 (8), S. 1037–1054. DOI: 10.1007/s40279-014-0177-7.
- Sejima, Ei; Yamauchi, Atsushi; Nishioku, Tsuyoshi; Koga, Mitsuhsa; Nakagama, Kengo; Dohgu, Shinya et al. (2011): A Role for Hypothalamic AMP-Activated Protein Kinase in the Mediation of Hyperphagia and Weight Gain Induced by Chronic Treatment with Olanzapine in Female Rats. In: *Cell Mol Neurobiol* 31 (7), S. 985–989. DOI: 10.1007/s10571-011-9663-8.
- Sengupta, Shomit; Peterson, Timothy R.; Sabatini, David M. (2010): Regulation of the mTOR Complex 1 Pathway by Nutrients, Growth Factors, and Stress. In: *Molecular Cell* 40 (2), S. 310–322. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.026.

- Sephton, Sandra; Spiegel, David (2003): Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? In: *Brain, Behavior, and Immunity* 17 (5), S. 321–328.
- Sestili, Piero; Barbieri, Elena; Stocchi, Vilberto (2016): Effects of Creatine in Skeletal Muscle Cells and in Myoblasts Differentiating Under Normal or Oxidatively Stressing Conditions. In: *Mini reviews in medicinal chemistry* 16 (1), S. 4–11.
- Shah, O. Jameel; Wang, Zhiyong; Hunter, Tony (2004): Inappropriate activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies. In: *Current biology : CB* 14 (18), S. 1650–1656. DOI: 10.1016/j.cub.2004.08.026.
- Shakhar, Keren; Shakhar, Guy (2015): Why Do We Feel Sick When Infected--Can Altruism Play a Role? In: *PLoS biology* 13 (10), e1002276. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002276.
- Shaw, Reuben J.; Lamia, Katja A.; Vasquez, Debbie; Koo, Seung-Hoi; Bardeesy, Nabeel; Depinho, Ronald A. et al. (2005): The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. In: *Science (New York, N.Y.)* 310 (5754), S. 1642–1646. DOI: 10.1126/science.1120781.
- Shigeyama, Yutaka; Kobayashi, Toshiyuki; Kido, Yoshiaki; Hashimoto, Naoko; Asahara, Shun-Ichiro; Matsuda, Tomokazu et al. (2008): Biphasic response of pancreatic beta-cell mass to ablation of tuberous sclerosis complex 2 in mice. In: *Molecular and cellular biology* 28 (9), S. 2971–2979. DOI: 10.1128/MCB.01695-07.
- Smith, G. I.; Atherton, P.; Reeds, D. N.; Mohammed, B. S.; Rankin, D.; Rennie, M. J.; Mittendorfer, B. (2011): Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 93 (2), S. 402–412. DOI: 10.3945/ajcn.110.005611.
- Sommer, Andrei P.; Haddad, Mike Kh.; Fecht, Hans-Jörg (2015): Light Effect on Water Viscosity: Implication for ATP Biosynthesis. In: *Sci. Rep.* 5, S. 12029. DOI: 10.1038/srep12029.
- Speakman, John R. (2005): Body size, energy metabolism and lifespan. In: *J Exp Biol* 208 (Pt 9), S. 1717–1730. DOI: 10.1242/jeb.01556.
- Squarize, Cristiane H.; Castilho, Rogerio M.; Bugge, Thomas H.; Gutkind, J. Silvio; Castro, Maria G. (2010): Accelerated Wound Healing by mTOR Activation in Genetically Defined Mouse Models. In: *PLoS ONE* 5 (5), e10643. DOI: 10.1371/journal.pone.0010643.
- Stakos, D. A. (2005): Long term cardiovascular effects of oral antidiabetic agents in non-diabetic patients with insulin resistance: double blind, prospective, randomised study. In: *Heart* 91 (5), S. 589–594. DOI: 10.1136/hrt.2003.027722.
- Steinbacher, Peter; Eckl, Peter (2015): Impact of Oxidative Stress on Exercising Skeletal Muscle. In: *Biomolecules* 5 (2), S. 356–377. DOI: 10.3390/biom5020356.
- Steinberg, Gregory R.; Smith, Angela C.; van Denderen, Bryce J. W.; Chen, Zhiping; Murthy, Sid; Campbell, Duncan J. et al. (2004): AMP-activated protein kinase is not down-regulated in human skeletal muscle of obese females. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (9), S. 4575–4580. DOI: 10.1210/jc.2004-0308.
- Stieler, Jens T.; Bullmann, Torsten; Kohl, Franziska; Tøien, Øivind; Brückner, Martina K.; Härtig, Wolfgang et al. (2011): The Physiological Link between Metabolic Rate Depression and Tau Phosphorylation in Mammalian Hibernation. In: *PLoS ONE* 6 (1), e14530. DOI: 10.1371/journal.pone.0014530.
- Suchkov, Sergey; Herrera, Arturo (2014): The role of human photosynthesis in predictive, preventive and personalized medicine. In: *EPMA J* 5 (Suppl 1), A146. DOI: 10.1186/1878-5085-5-S1-A146.
- Sun, Kaiji; Wu, Zhenlong; Ji, Yun; Wu, Guoyao (2016): Glycine Regulates Protein Turnover by Activating Protein Kinase B/Mammalian Target of Rapamycin and by Inhibiting MuRF1 and Atrogin-1 Gene Expression in C2C12 Myoblasts. In: *The Journal of Nutrition* 146 (12), S. 2461–2467. DOI: 10.3945/jn.116.231266.
- Syed, Deeba N.; Afaq, Farrukh; Mukhtar, Hasan (2012): Differential Activation of Signaling Pathways by UVA and UVB Radiation in Normal Human Epidermal Keratinocytes. In: *Photochemistry and photobiology* 88 (5), S. 1184–1190. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2012.01115.x.
- Tan, Bi'e; Li, Xinguo; Yin, Yulong; Wu, Zhenlong; Liu, Chuang; Tekwe, Carmen D.; Wu, Guoyao (2012): Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue. In: *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 17, S. 2237–2246.
- Tan, D.; Reiter, R. J.; Chen, L. D.; Poeggeler, B.; Manchester, L. C.; Barlow-Walden, L. R. (1994): Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole. In: *Carcinogenesis* 15 (2), S. 215–218.
- Tan, D.-X.; Manchester, L. C.; Fuentes-Broto, L.; Paredes, S. D.; Reiter, R. J. (2011): Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. In: *Obesity Reviews* 12 (3), S. 167–188. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x.
- Tedford, Clark E.; DeLapp, Scott; Jacques, Steven; Anders, Juanita (2015): Quantitative analysis of transcranial and intraparenchymal light penetration in human cadaver brain tissue. In: *Lasers in surgery and medicine* 47 (4), S. 312–322. DOI: 10.1002/lsm.22343.

- Thomson, D. M.; Porter, B. B.; Tall, J. H.; Kim, H-J; Barrow, J. R.; Winder, W. W. (2007): Skeletal muscle and heart LKB1 deficiency causes decreased voluntary running and reduced muscle mitochondrial marker enzyme expression in mice. In: *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 292 (1), E196-202. DOI: 10.1152/ajpendo.00366.2006.
- Tipton, K. D.; Gurkin, B. E.; Matin, S.; Wolfe, R. R. (1999): Nonessential amino acids are not necessary to stimulate net muscle protein synthesis in healthy volunteers. In: *The Journal of Nutritional Biochemistry* 10 (2), S. 89-95.
- Towler, M. C.; Hardie, D. G. (2007): AMP-Activated Protein Kinase in Metabolic Control and Insulin Signaling. In: *Circulation research* 100 (3), S. 328-341. DOI: 10.1161/01.RES.0000256090.42690.05.
- Tremblay, Frédéric; Krebs, Michael; Dombrowski, Luce; Brehm, Attila; Bernroider, Elisabeth; Roth, Erich et al. (2005): Overactivation of S6 kinase 1 as a cause of human insulin resistance during increased amino acid availability. In: *Diabetes* 54 (9), S. 2674-2684.
- Treuer, Adriana V.; Gonzalez, Daniel R. (2015): Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review). In: *Molecular medicine reports* 11 (3), S. 1555-1565. DOI: 10.3892/mmr.2014.2968.
- Tsai, Yung-Chieh; Lam, Kwok-Keung; Peng, Yi-Jen; Lee, Yen-Mei; Yang, Chung-Yu; Tsai, Yi-Ju et al. (2016): Heat shock protein 70 and AMP-activated protein kinase contribute to 17-DMAG-dependent protection against heat stroke. In: *J. Cell. Mol. Med.* 20 (10), S. 1889-1897. DOI: 10.1111/jcmm.12881.
- Turton, M. D.; O'Shea, D.; Gunn, I.; Beak, S. A.; Edwards, C. M.; Meeran, K. et al. (1996): A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. In: *Nature* 379 (6560), S. 69-72. DOI: 10.1038/379069a0.
- Um, Sung Hee; Frigerio, Francesca; Watanabe, Mitsuhiro; Picard, Frédéric; Joaquin, Manel; Sticker, Melanie et al. (2004): Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. In: *Nature* 431 (7005), S. 200-205. DOI: 10.1038/nature02866.
- Valerio, Alessandra; D'Antona, Giuseppe; Nisoli, Enzo (2011): Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and healthspan: an evolutionary perspective. In: *aging* 3 (5), S. 464-478. DOI: 10.18632/aging.100322.
- van Dam, Andrea D.; Kooijman, Sander; Schilperoort, Maaïke; Rensen, Patrick C.N.; Boon, Mariëtte R. (2015): Regulation of brown fat by AMP-activated protein kinase. In: *Trends in Molecular Medicine* 21 (9), S. 571-579. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.07.003.
- van Dam, Teunis J. P.; Zwartkruis, Fried J. T.; Bos, Johannes L.; Snel, Berend (2011): Evolution of the TOR Pathway. In: *J Mol Evol* 73 (3-4), S. 209-220. DOI: 10.1007/s00239-011-9469-9.
- van de Weijer, Tineke; Sparks, Lauren Marie; Phielix, Esther; Meex, Ruth Carla; van Herpen, Noud Antonius; Hesselink, Matthijs Karel C et al. (2013): Relationships between mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes mellitus. In: *PLoS ONE* 8 (2), e51648. DOI: 10.1371/journal.pone.0051648.
- Viganò, Agnese; Ripamonti, Marilena; Palma, Sara de; Capitanio, Daniele; Vasso, Michele; Wait, Robin et al. (2008): Proteins modulation in human skeletal muscle in the early phase of adaptation to hypobaric hypoxia. In: *Proteomics* 8 (22), S. 4668-4679. DOI: 10.1002/pmic.200800232.
- Viollet, Benoit; Foretz, Marc; Guigas, Bruno; Horman, Sandrine; Dentin, Renaud; Bertrand, Luc et al. (2006): Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. In: *The Journal of Physiology* 574 (1), S. 41-53. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.108506.
- Vissing, K.; McGee, S. L.; Farup, J.; Kjølhed, T.; Vendelbo, M. H.; Jessen, N. (2013): Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. In: *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 23 (3), S. 355-366. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2011.01395.x.
- Volek, Jeff S.; Volk, Brittanie M.; Gómez, Ana L.; Kunces, Laura J.; Kupchak, Brian R.; Freidenreich, Daniel J. et al. (2013): Whey protein supplementation during resistance training augments lean body mass. In: *Journal of the American College of Nutrition* 32 (2), S. 122-135. DOI: 10.1080/07315724.2013.793580.
- Vreeland, R. H.; Rosenzweig, W. D.; Powers, D. W. (2000): Isolation of a 250 million-year-old halotolerant bacterium from a primary salt crystal. In: *Nature* 407 (6806), S. 897-900. DOI: 10.1038/35038060.
- Walton, James C.; Weil, Zachary M.; Nelson, Randy J. (2011): Influence of photoperiod on hormones, behavior, and immune function. In: *Frontiers in Neuroendocrinology* 32 (3), S. 303-319. DOI: 10.1016/j.yfrne.2010.12.003.
- Wang, Ting; Yu, Qiuqing; Chen, Juan; Deng, Bo; Qian, Lihua; Le, Yingying (2010): PP2A mediated AMPK inhibition promotes HSP70 expression in heat shock response. In: *PLoS ONE* 5 (10). DOI: 10.1371/journal.pone.0013096.
- Wang, Xiaonan; Hu, Zhaoyong; Hu, Junping; Du, Jie; Mitch, William E. (2006): Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. In: *Endocrinology* 147 (9), S. 4160-4168. DOI: 10.1210/en.2006-0251.
- Weigle, D. S.; Selfridge, L. E.; Schwartz, M. W.; Seeley, R. J.; Cummings, D. E.; Havel, P. J. et al. (1998): Elevated Free Fatty Acids Induce Uncoupling Protein 3 Expression in Muscle: A Potential Explanation for the Effect of Fasting. In: *Diabetes* 47 (2), S. 298-302. DOI: 10.2337/diab.47.2.298.

- Wellings, K.; Macdowall, W.; Catchpole, M.; Goodrich, J. (1999): Seasonal variations in sexual activity and their implications for sexual health promotion. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 92 (2), S. 60–64.
- Wilkinson, Sarah B.; Phillips, Stuart M.; Atherton, Philip J.; Patel, Rekha; Yarasheski, Kevin E.; Tarnopolsky, Mark A.; Rennie, Michael J. (2008): Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle. In: *J Physiol* 586 (Pt 15), S. 3701–3717. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.153916.
- Williams, G. C. (2001): Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence. In: *Sci. Aging Knowl. Environ.* 2001 (1), cp13-.
- Winder, W. W.; Hardie, D. G. (1996): Inactivation of acetyl-CoA carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. In: *The American journal of physiology* 270 (2 Pt 1), E299-304.
- Wojtaszewski, Jørgen F. P.; Nielsen, Pernille; Hansen, Bo F.; Richter, Erik A.; Kiens, Bente (2000): Isoform-specific and exercise intensity-dependent activation of 5'-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. In: *The Journal of Physiology* 528 (1), S. 221–226. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00221.x.
- Wouters, Bradley G.; Koritzinsky, Marianne (2008): Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer. In: *Nat Rev Cancer* 8 (11), S. 851–864. DOI: 10.1038/nrc2501.
- Wright, Kenneth P.; McHill, Andrew W.; Birks, Brian R.; Griffin, Brandon R.; Rusterholz, Thomas; Chinoy, Evan D. (2013): Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark Cycle. In: *Current Biology* 23 (16), S. 1554–1558. DOI: 10.1016/j.cub.2013.06.039.
- Xie, Jianling; Herbert, Terence P. (2012): The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the regulation of pancreatic  $\beta$ -cell mass: implications in the development of type-2 diabetes. In: *Cell. Mol. Life Sci.* 69 (8), S. 1289–1304. DOI: 10.1007/s00018-011-0874-4.
- Xu, Yingxi; Li, Na; Xiang, Rong; Sun, Peiqing (2014): Emerging roles of the p38 MAPK and PI3K/AKT/mTOR pathways in oncogene-induced senescence. In: *Trends in biochemical sciences* 39 (6), S. 268–276. DOI: 10.1016/j.tibs.2014.04.004.
- Yamane, M.; Ohnishi, N.; Matsumoto, T. (2015): Does Regular Post-exercise Cold Application Attenuate Trained Muscle Adaptation? In: *International journal of sports medicine* 36 (8), S. 647–653. DOI: 10.1055/s-0034-1398652.
- Yamauchi, Masako; Kambe, Fukushi; Cao, Xia; Lu, Xiuli; Kozaki, Yasuko; Oiso, Yutaka; Seo, Hisao (2008): Thyroid hormone activates adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase via intracellular calcium mobilization and activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta. In: *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 22 (4), S. 893–903. DOI: 10.1210/me.2007-0249.
- Yan, Tiantian; Zhang, Junhui; Tang, Di; Zhang, Xingyue; Jiang, Xupin; Zhao, Liping et al. (2017): Hypoxia Regulates mTORC1-Mediated Keratinocyte Motility and Migration via the AMPK Pathway. In: *PLoS ONE* 12 (1), e0169155. DOI: 10.1371/journal.pone.0169155.
- Yao, Kang; Yin, Yu-Long; Chu, Wuyin; Liu, Zhiqiang; Deng, Dun; Li, Tiejun et al. (2008): Dietary arginine supplementation increases mTOR signaling activity in skeletal muscle of neonatal pigs. In: *The Journal of Nutrition* 138 (5), S. 867–872.
- Yau, Steven W.; Henry, Belinda A.; Russo, Vincenzo C.; McConell, Glenn K.; Clarke, Iain J.; Werther, George A.; Sabin, Matthew A. (2014): Leptin enhances insulin sensitivity by direct and sympathetic nervous system regulation of muscle IGF1R expression: evidence from nonrodent models. In: *Endocrinology* 155 (6), S. 2133–2143. DOI: 10.1210/en.2013-2099.
- Yavari, Arash; Stocker, Claire J.; Ghaffari, Sahar; Wargent, Edward T.; Steeples, Violetta; Czibik, Gabor et al. (2016): Chronic Activation of  $\gamma$ 2 AMPK Induces Obesity and Reduces  $\beta$  Cell Function. In: *Cell Metabolism* 23 (5), S. 821–836. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.04.003.
- Yetish, Gandhi; Kaplan, Hillard; Gurven, Michael; Wood, Brian; Pontzer, Herman; Manger, Paul R. et al. (2015): Natural Sleep and Its Seasonal Variations in Three Pre-industrial Societies. In: *Current biology : CB* 25 (21), S. 2862–2868. DOI: 10.1016/j.cub.2015.09.046.
- Yoneshiro, Takeshi; Aita, Sayuri; Matsushita, Mami; Kayahara, Takashi; Kameya, Toshimitsu; Kawai, Yuko et al. (2013): Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. In: *J. Clin. Invest.* 123 (8), S. 3404–3408. DOI: 10.1172/JCI67803.
- You, Shaojin; Wood, Patricia A.; Xiong, Yin; Kobayashi, Minoru; Du-Quiton, Jovelyn; Hrushesky, William J M (2005): Daily coordination of cancer growth and circadian clock gene expression. In: *Breast cancer research and treatment* 91 (1), S. 47–60. DOI: 10.1007/s10549-004-6603-z.
- Zhang, Hui H.; Huang, Jingxiang; Düvel, Katrin; Boback, Bernard; Wu, Shulin; Squillace, Rachel M. et al. (2009a): Insulin stimulates adipogenesis through the Akt-TSC2-mTORC1 pathway. In: *PLoS ONE* 4 (7), e6189. DOI: 10.1371/journal.pone.0006189.
- Zhang, Rong; Mio, Yasushi; Pratt, Philip F.; Lohr, Nicole; Warltier, David C.; Whelan, Harry T. et al. (2009b): Near infrared light protects cardiomyocytes from hypoxia and reoxygenation injury by a nitric oxide dependent mechanism. In: *Journal of molecular and cellular cardiology* 46 (1), S. 4–14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.09.707.

Zhang, Wei; Sun, Xiao-Feng; Bo, Jin-Hua; Zhang, Juan; Liu, Xiao-Jie; Wu, Liu-Ping et al. (2013): Activation of mTOR in the spinal cord is required for pain hypersensitivity induced by chronic constriction injury in mice. In: *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 111, S. 64–70. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.07.017.

Zhao, Baozhong; Qiang, Lei; Joseph, Joy; Kalyanaraman, Balaraman; Viollet, Benoit; He, Yu-Ying (2016): Mitochondrial dysfunction activates the AMPK signaling and autophagy to promote cell survival. In: *Genes & Diseases* 3 (1), S. 82–87. DOI: 10.1016/j.gendis.2015.12.002.

Zhou, G.; Myers, R.; Li, Y.; Chen, Y.; Shen, X.; Fenyk-Melody, J. et al. (2001): Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. In: *The Journal of Clinical Investigation* 108 (8), S. 1167–1174. DOI: 10.1172/JCI13505.

Zungu, Makhosazane; Young, Martin E.; Stanley, William C.; Essop, M. Faadiel (2008): Expression of mitochondrial regulatory genes parallels respiratory capacity and contractile function in a rat model of hypoxia-induced right ventricular hypertrophy. In: *Molecular and cellular biochemistry* 318 (1-2), S. 175–181. DOI: 10.1007/s11010-008-9867-5.

## 13. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich diese wissenschaftliche Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Alle wörtlich und sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften sind als solche kenntlich gemacht. Ich erkläre weiterhin, dass die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde und noch nicht veröffentlicht worden ist.

Innsbruck, 10.10.2018

\_\_\_\_\_  
(Erik Pfeiffer)