

Notater IDR3004

Ole

Table of contents

| | |
|--|-----------|
| Forord | 5 |
| 1 Muskelfysiologi I | 6 |
| 1.1 Hva er en muskel? | 6 |
| 1.1.1 Myogenese | 9 |
| 1.1.2 Satelittceller | 9 |
| 1.1.3 Hva er en muskelcelle? | 10 |
| 1.1.4 Hva er utenfor muskelcellen? | 10 |
| 1.1.5 Hva er bestanddelene i en muskel? | 11 |
| 1.1.6 Sirkulasjon i muskel | 11 |
| 1.1.7 “Immunometabolism” i muskel | 12 |
| 1.1.8 Fibertyper | 13 |
| 1.1.9 Extracellulær matrix | 13 |
| 1.1.10 Cytoskjelet | 14 |
| 1.1.11 Sarkomeren | 14 |
| 1.1.12 Eksitasjon - kontraksjon | 15 |
| 1.1.13 Kraftutvikling | 15 |
| 1.2 Form dikterer funksjon | 15 |
| 1.2.1 Lengde/spenning | 15 |
| 1.2.2 Grad av hastighet på aktiviering | 16 |
| 1.2.3 Grad av hastighet på relaksjon | 16 |
| 1.2.4 Kraft - hastighet (konsentrisk og eksentrisk) | 17 |
| 1.2.5 Sammenhengen mellom lengde, kraft og hastighet | 17 |
| 1.2.6 Passiv stivhet | 18 |
| 1.2.7 Muskeltverrsnitt og kraft | 18 |
| 1.2.8 Antall sarkomerer i parallell | 18 |
| 1.2.9 Muskelarkitektur | 18 |
| 1.2.10 Ytre vektarmer og Indre vektarmer | 19 |
| 1.2.11 Fyringsfrekvens og Rekrutteringshierarkiet | 19 |
| 1.3 Artikler | 19 |
| 2 Muskelfysiologi II | 21 |
| 2.1 Muskulære tilpasninger til aktivitetsnivå | 21 |
| 2.2 Eksperimentelle metoder for å studere hypertrofi | 21 |
| 2.3 Eksperimentelle metoder for å studere atrofi | 21 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.4 | Proteinmetabolisme | 22 |
| 2.5 | Hva er protein turnover? | 22 |
| 2.6 | Måling av proteinmetabolisme | 22 |
| 2.7 | Translasjonell effektivitet + kapasitet = hypertrofi? | 23 |
| 2.8 | MPS vs adaptasjon | 23 |
| 2.9 | Hva bestemmer egenskapene til en celle? | 24 |
| 2.10 | Signalveier for muskelvekst | 25 |
| 2.11 | Ribosomer og muskelvekst | 25 |
| 2.12 | Hva aktiverer satellittceller? | 26 |
| 2.13 | Er satellittceller nødvendige for hypertrofi? | 26 |
| 2.14 | Bidrar satellittceller med mer enn hypertrofi? | 26 |
| 2.15 | Genetikk og muskelvekst | 26 |
| 2.16 | Epigenetikk og muskelvekst | 27 |
| 2.17 | Kjønns hormoner | 27 |
| 2.18 | Remodelering av extracellulærmatrix | 27 |
| 2.19 | Inflammasjon | 28 |
| 2.20 | Angiogenese | 28 |
| 2.21 | microRNA | 28 |
| 2.22 | Andre kule greier | 29 |
| 2.23 | Muskelproteolyse | 29 |
| 2.24 | Myostatin (MSTN) | 30 |
| 2.25 | Metodiske betraktninger | 30 |
| 2.26 | Adaptasjoner til styrketrening | 31 |
| 2.27 | Adaptasjon til redusert aktivitet | 31 |
| 2.28 | Artikler | 31 |
| 3 | Det kardiovaskulære systemet | 32 |
| 3.1 | Hjertet | 32 |
| 3.1.1 | Cardiac output | 32 |
| 3.1.2 | Ventrikulære tilpasninger | 33 |
| 3.1.3 | Kontraktilitet | 33 |
| 3.1.4 | Frank Starling loven | 34 |
| 3.2 | Arterier | 34 |
| 3.2.1 | Aorta | 34 |
| 3.2.2 | Arterioler | 35 |
| 3.2.3 | Kapillærer | 35 |
| 3.3 | Vener | 36 |
| 3.3.1 | Vena cava | 37 |
| 3.3.2 | Perifere, overfladiske, dype og pulmonale vener | 37 |
| 3.4 | Oksygentransport i blodet | 38 |
| 3.4.1 | Hemoglobin (Hb) | 38 |
| 3.4.2 | pO ₂ i blodet | 39 |
| 3.4.3 | Anemi | 39 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.4.4 | pO ₂ og Hb-saturasjon (metning) | 40 |
| 3.4.5 | Oksyhemoglobin dissosiasjonsskurven | 41 |
| 3.5 | Artikler | 42 |
| 4 | Tilpasninger til utholdenhetstrening | 43 |
| | Referanser | 44 |

Forord

1 Muskelfysiologi I

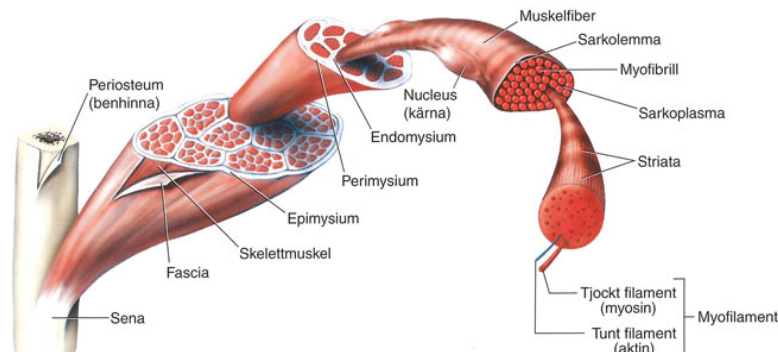


Figure 1.1: Muskelens bestanddeler

1.1 Hva er en muskel?

- Kollagenfibre og bindevev
 - Beskrivelse: Muskelcellen er omringet av bindevev som inneholder kollagenfibre. Dette vevet er viktig for å gi støtte og beskyttelse til muskelcellene. Det danner også de ytre lagene av muskelen (som epimysium, perimysium og endomysium) (Figure 1.2).

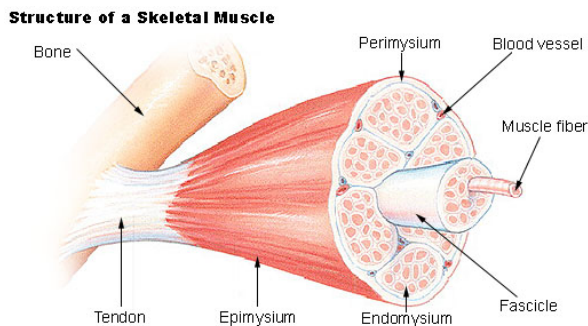


Figure 1.2: Epimysium, perimysium og endomysium

- Basalmembran
 - Beskrivelse: Basalmembranen er et lag av ekstracellulær matriks som omgir muskelfiberen og er viktig for strukturell støtte og kommunikasjon mellom muskelcellen og det omkringliggende bindevevet.
- Sarkolemma/myolemma
 - Beskrivelse: Sarkolemma er cellemembranen til muskelcellen (muskelfiberen). Den omgir hele muskelfiberen og beskytter innholdet, samtidig som den fungerer som en barriere for ioner og andre molekyler. Den er også ansvarlig for å motta nerveimpulser som får muskelen til å trekke seg sammen.

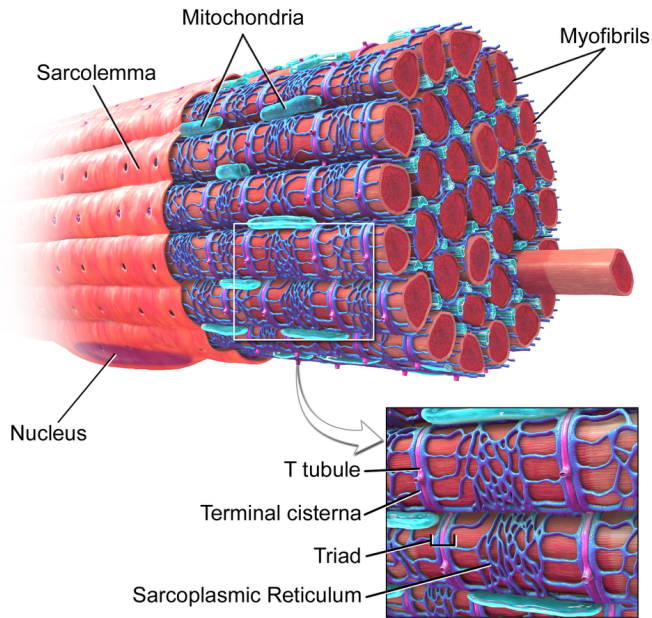


Figure 1.3: Sarkolemma, sarkoplasma, mitokondrier, myofibriller og SR

- Sarkoplasma
 - Beskrivelse: Sarkoplasma er cytoplasmaet i muskelcellen, og det er her flere av cellens viktige prosesser skjer. Det inneholder blant annet myoglobin (som lagrer oksygen) og glykogen (som er en energireserve).
- Myofibriller
 - Beskrivelse: Myofibriller er de lange, trådformede strukturene i muskelcellen som er ansvarlige for muskelens kontraksjon. De består av repeterende enheter kalt sarkomerer, som inneholder de kontraktile proteinene aktin og myosin.

- Sarkomer
 - Beskrivelse: Sarkomeren er den minste funksjonelle enheten i en muskel og er den strukturen som faktisk utfører kontraksjonen. Den består av et arrangert mønster av aktin og myosin.
- Sarkoplasmisk retikulum (SR. Se Figure 1.3)
 - Beskrivelse: Sarkoplasmisk retikulum er et spesialisert nettverk av membranøse kanaler i muskelcellen som lagrer kalsiumioner. Når en nerveimpuls når muskelen, frigjøres kalsiumioner fra det sarkoplasmatiske retikulumet, som trigger kontraksjonen ved å regulere interaksjonen mellom aktin og myosin.
- T-tubuli (transversale tubuli)
 - Beskrivelse: T-tubuli er rørformede utvidelser av sarkolemma som strekker seg dypt inn i muskelcellen. De er viktige for å overføre elektriske impulser fra overflaten av muskelcellen til de indre delene, slik at hele muskelfiberen kan kontrahere samtidig.
- Mitokondrier
 - Beskrivelse: Mitokondriene er cellens “kraftverk”, som produserer energi i form av ATP (adenosintrifosfat) gjennom celleånding. Muskelceller, spesielt i skjelettmuskulaturen, har mange mitokondrier for å imøtekomme det høye energibehovet som kreves under muskelarbeid.
- Myonuklei
 - Beskrivelse: Muskelceller, spesielt skjelettmuskulatur, er multinukleære, noe som betyr at de har flere kjerner. Myonuklei ligger på utsiden av myofibrillene, under sarkolemmaen, og styrer celfunksjoner som proteinsyntese og cellemetabolisme.
- I korte trekk er **myonuklei** essensielle for muskelens vekst, funksjon og reparasjon, og deres tilstedeværelse gjør at muskelcellene kan håndtere de store kravene som kommer med belastning og aktivitet.
 - 1.4 - 1.7 % av myonuklei kommer fra satelittceller
 - Myonuklei er cellekjerner som finnes i muskelfiberne (muskelcellene).
- Kontraktil proteiner
 - Myosin
 - * Tykke filamenter som er ansvarlige for å trekke seg sammen og generere kraft under muskelkontraksjon.
 - Aktin
 - * Tynne filamenter som danner strukturer som interagerer med myosin for å muliggjøre muskelkontraksjon.
 - Tropomyosin

- * Et regulatorisk protein som dekker aktinfilamentene og hindrer myosin fra å binde seg til aktin når muskelen er i hvile.
- Troponin
 - * Et annet regulatorisk protein som er knyttet til tropomyosin og hjelper til med å regulere muskelkontraksjon ved å binde kalsiumioner, som aktiverer samspillet mellom aktin og myosin.

The diagram provided shows how a sarcomere changes when a muscle fiber contracts. Which of the following best describes how the sarcomere changes?

A) The sarcomere shortens as the myosin pulls the actin filaments toward the M line.

B) The sarcomere extends as the actin filaments pull the myosin away from the M line.

Sarcomere → functional unit of a myofibril, defined as the distance between two Z lines.

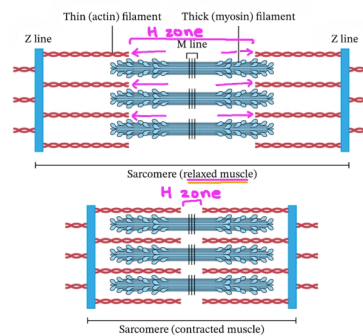


Figure 1.4: Kontraktiler proteiner

1.1.1 Myogenese

- Celler som blir muskelceller stammer fra *mesoderm* i fosterlivet
 - *Mesoderm* = brusk, bein, bindevev, blodårer, muskler, ekskresjonsorganer
 - *Ektoderm* = hud, hår, negler, nervevev
 - *Endoderm* = slimhinner, fordøyelseskana, kjertler, lunger
- Satelittcellene låser seg til en viss type celle (committed cells)
- Modning av muskelcelle: myf5, myod, myog, mrf4

1.1.2 Satelittceller

- **Satelittceller** er stamceller som er viktige for muskelreparasjon og vekst. De bidrar til muskelens evne til å tilpasse seg fysisk belastning ved å legge til myonuklei og dermed støtte reparasjon og økt muskelmasse.
- Satelittceller ligger mellom **sarkolemma** og **basalmembranen**

- Basalmembranen ligger utenfor sarkolemma og er en ekstracellulær matrix. Basalmembranen omgir heler muskelen, mens sarkolemma, som ligger på innsiden, er en membran som omgir muskelfiberen, se Figure 1.1 og Figure 1.3.
- Basalmembranen er viktig for stabiliteten og integriteten til muskelfiberen, og den gir også et sted for satellittceller å være plassert.
- Muskelceller er **postmitotiske**
 - I muskelvev refererer postmitotisk status til muskelens evne til å vokse eller reparere seg selv gjennom mekanismer som ikke involverer celledeling. I stedet for å dele seg, kan muskelceller øke i størrelse (hypertrofi), eller muskelvevet kan bruke satellittceller (som er en type stamcelle) til å hjelpe til med reparasjon og vekst. Kort sagt, postmitotisk betyr at muskelcellene ikke lenger deler seg, men har nådd et modent stadium der deres hovedfunksjon er å utføre arbeid og tilpasse seg belastning (for eksempel ved hypertrofi).

1.1.3 Hva er en muskelcelle?

En muskelcelle, også kjent som en **myocyt**, er en av de største cellene i kroppen og kan være opptil 20 cm lange og 10 000 ganger større enn vanlige celler. Muskelcellen er **multinukleær**, noe som betyr at den har flere cellekjerner. Omtrent 70-85 % av muskelcellens volum består av **myofibriller**, som er de kontraktile enhetene som muliggjør muskelsammentrekning. Muskelcellen inneholder også **mitokondrier** (5-10 %), som er plassert nær myofibrillene for å møte det raske energibehovet under kontraksjon, spesielt i type I muskelfibre som er mer avhengige av aerob metabolisme. **Sarkoplasma** er cellens cytoplasma og inneholder enzymer og molekyler som er essensielle for ATP-produksjon. **Sarkoplasmatisk retikulum (SR)** lagrer og frigjør **kalsiumioner**, som er viktige for muskelsammentrekning. **Sarcolemma**, cellemembranen, har transportproteiner og ligand-reseptorer som mottar stimuli og hjelper til med å ankre myofibrillene for kraftoverføring.

1.1.4 Hva er utenfor muskelcellen?

- 85-90 % av muskelvevet er muskelceller
- Antall celler per 100 muskelceller:
 - 10 satellittceller
 - 2 lymfocytter
 - 20 makrofager
 - 13 fibroblaster
 - 35 pericytter
 - 200 kapillærer (endotelceller)
 - 30 FAP celler

1.1.5 Hva er bestanddelene i en muskel?

En muskel består av flere komponenter som samarbeider for å muliggjøre kontraksjon og bevegelse. **Muskelfibre** (eller myocytter) er de primære kontraktile enhetene og inneholder myofibriller, som er sammensatt av aktin- og myosinfilamenter som medvirker i muskelsammen trekning. **Bindevev** (eller ekstracellulær matriks) gir strukturell støtte og festes muskelfibrene sammen, og omfatter kollagen og elastin. **Nerver** innnerverer musklene og kontrollerer sammentrekningene ved å sende elektriske signaler til muskelfibrene via nevromuskulære synapser. **Blodårer** forsyner muskelen med oksygen og næringsstoffer, samtidig som de fjerner avfallsstoffer som CO₂ og laktat. **Immunceller**, som makrofager, er til stede i muskelvevet for å delta i betennelsesresponser og reparasjon ved skade. Sammen utgjør disse komponentene et funksjonelt og dynamisk system som gjør bevegelse og muskelreparasjon mulig.

1.1.6 Sirkulasjon i muskel

Sirkulasjonen i muskelvev er støttet av et tett nettverk av kapillærer som forsyner muskelfibrene med oksygen og næringsstoffer. Blodstrømmen reguleres gjennom mekanismer som **vasokonstriksjon**, hvor glatte muskelceller i blodkarene trekker seg sammen for å redusere blodtilførselen, samt **vasodilatasjon**, hvor blodkarene utvides for å øke blodstrømmen. **Vasokonstriktorer** og **vasodilatorer** påvirker disse prosessene, som er essensielle for å tilpasse blodstrømmen etter musklens fysiologiske behov. **Angiogenese**, prosessen med dannelse av nye blodårer, reguleres av **VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor), som er avgjørende for å stimulere vekst og forgrening av kapillærer, spesielt i områder med høy metabolsk aktivitet eller oksygenmangel, som ved trening eller etter muskelsskader. VEGF øker permeabiliteten til endotelcellene og fremmer celleproliferasjon, hvilket sikrer tilstrekkelig blodtilførsel til musklene under intens aktivitet.

1.1.7 “Immunometabolism” i muskel

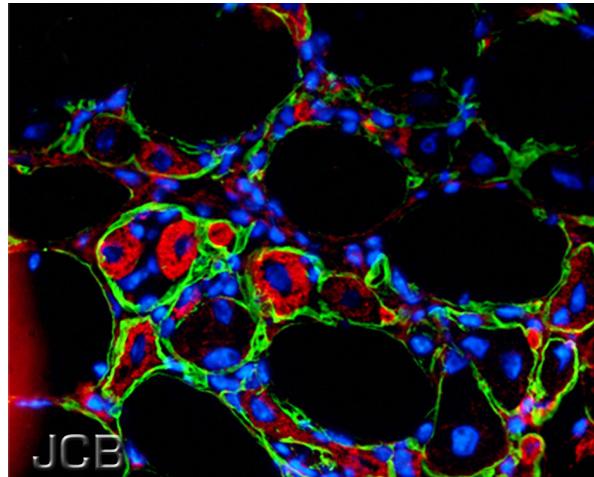


Figure 1.5: Abnormaliteter i muskelcelle

Immunometabolisme i muskelvev omhandler samspillet mellom energibalanse, betennelse og immunrespons, som er avgjørende for muskelhelse, regenerering, tilpasning til trening, samt for forståelsen av sykdommer som muskelatrofi eller betennelse. Dette er et komplekst system hvor cytokiner, som **IL-6 (Interleukin 6)**, spiller en nøkkelrolle. IL-6 er et signalmolekyl som regulerer immunsystemet, betennelse og cellevekst. Under trening øker nivåene av IL-6, noe som fremmer glukoseopptak og har en anti-inflammatorisk effekt, noe som støtter muskeltilpasning og energimetabolisme. På den annen side, ved kronisk økning av IL-6, som ofte sees ved langvarig betennelse, kan glukoseopptaket hemmes og det pro-inflammatoriske miljøet forverres, noe som kan bidra til muskelatrofi og andre sykdomstilstander.

1.1.8 Fibertyper

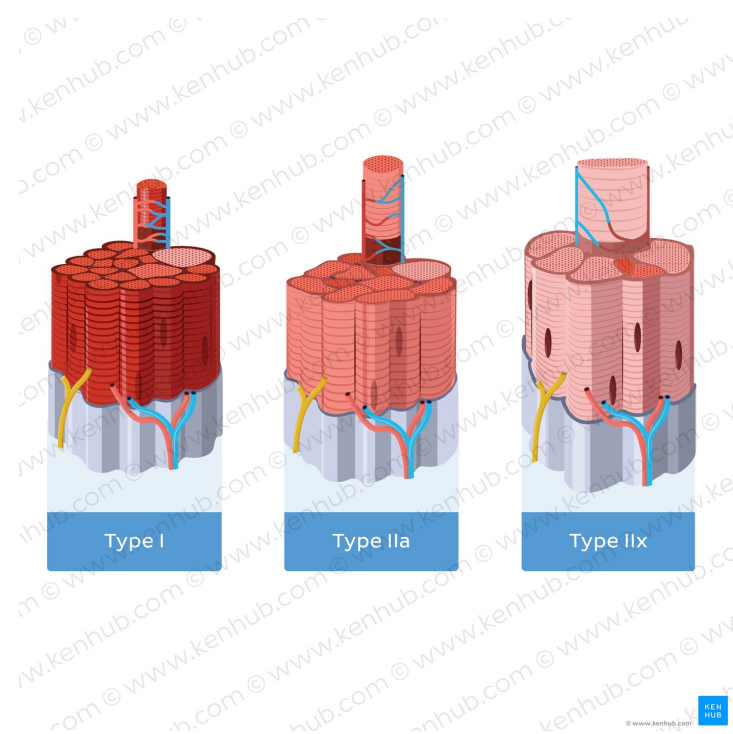


Figure 1.6: Muskelfibertyper

- I, IIa, IIx, IIb
- ca. 50/50 i vastus lateralis

1.1.9 Extracellulær matrix

Den **ekstracellulære matriksen (ECM)** er en dynamisk struktur som gir støtte og integrasjon til muskelcellene, og spiller en viktig rolle i reguleringen av muskelens funksjon, tilpasning til belastning, og reparasjon ved skade. Den bidrar til **strukturell integrasjon** og gir støtte til muskelvevet, samtidig som den muliggjør **signaloverføring** som påvirker celleaktivitet. ECM er også involvert i **helingsprosesser**, som ved muskelskader, og regulerer **inflammatoriske responser**. Viktige komponenter i ECM inkluderer **hyaluronsyre**, som fungerer som et “smøremiddel” og opprettholder fleksibilitet og bevegelse i muskelvevet, samt **fibronectin**, som kalles “master organizer” på grunn av dens rolle i å binde sammen andre ECM-komponenter. **Retikulær lamina**, **fibrillære kollagener** og **basallamina** er andre nøkkelstrukturer som bidrar til styrke, fleksibilitet og stabilitet i vevet, og muliggjør integrasjon med senevev for effektiv kraftoverføring.

1.1.10 Cytoskjelettet

Cytoskjelettet spiller en viktig rolle i samarbeid med **ekstracellulær matriks (ECM)** for å opprettholde cellens form og organisering i vev, spesielt i muskelceller. Cytoskjelettet fungerer som et intern stillas som gir strukturell støtte og stabilitet. I muskelceller er det spesielt viktig for organiseringen og funksjonen av **sarkomerene**, som er de kontraktile enhetene i muskelen.

Costamerer er spesifikke strukturer som kobler **sarkomerene** til **sarkolemma** (cellemembranen) og ECM, og sørger for kraftoverføring mellom muskelfibrene og bindevevet. De spiller en nøkkelrolle i muskelens mekaniske egenskaper og i tilpasningen til belastning.

Intermediære filamenter, som **desmin**, bidrar til stabiliteten til muskelcellene ved å organisere og forsterke cytoskjelettet, samtidig som de kobler sammen de kontraktile elementene i cellen og understøtter cellens integritet under mekanisk stress. Sammen gjør cytoskjelettet og ECM det mulig for muskelcellene å opprettholde struktur, utføre sammentrekning, og tilpasse seg endringer i belastning.

1.1.11 Sarkomeren

The diagram provided shows how a sarcomere changes when a muscle fiber contracts. Which of the following best describes how the sarcomere changes?

A) The sarcomere shortens as the myosin pulls the actin filaments toward the M line.

B) The sarcomere extends as the actin filaments pull the myosin away from the M line.

Sarcomere → functional unit of a myofibril, defined as the distance between two Z lines.

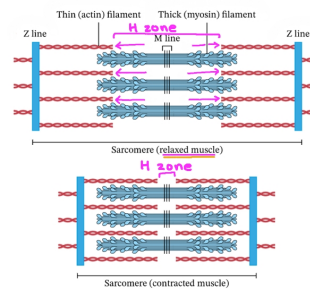


Figure 1.7: Sarkomeren i relaskert og kontrahert tilstand

Muskelcellens struktur er kompleks og består av flere viktige komponenter som samarbeider for å muliggjøre muskelkontraksjon og opprettholde celleintegritet. Muskelcellen er organisert i **sarkomerer**, de kontraktile enhetene, som består av **aktin-** og **myosin-filamenter**. **Myosin**, et motorprotein, danner tverrbroer med aktin og er ansvarlig for kontraksjonen. **Aktin** danner tynne filamenter som interagerer med myosin for å skape muskelens bevegelse. Flere proteiner assosiert med disse filamentene bidrar til funksjon og stabilitet; for eksempel regulerer **myomesin** og **C-protein** myosin, mens **tropomyosin** og **cofilin** stabiliserer aktinfilamentene.

Et annet viktig protein er **titin**, som fungerer som et passivt stivningsprotein og bidrar til å opprettholde struktur og elastisitet i sarkomerene. **Z-skive-assosierte proteiner** som **-actinin** og **desmin** stabiliserer aktinfilamentene og sørger for at sarkomeren er intakt. **Intermediære filamenter**, som **desmin**, gir ytterligere støtte og binder de kontraktile enhetene sammen. Til slutt kobler **costamerproteiner**, som **dystrofin**, **vinculin**, og **talin**, sarkomerene til cellemembranen og ekstracellulær matriks (ECM), og er avgjørende for overføringen av kraft fra muskelfibrene til bindevevet og senevevet. Sammen muliggjør disse komponentene effektiv muskelkontraksjon, strukturell stabilitet og tilpasning til belastning og skade.

1.1.12 Eksitasjon - kontraksjon

Eksitasjon-kontraksjonprosessen i muskelceller starter med at **motoriske nerveceller** sender et **elektrisk signal** til muskelfibrene. Dette signalet overføres via en **synapse** (den neuromuskulære junksjonen) som frigjør et **kjemisk signal** i form av neurotransmitteren **acetylcholin**. Når acetylcholin binder seg til reseptorer på muskelcellens membran (sarcolemma), utløses et **aksjonspotensial**. Dette aksjonspotensialet sprer seg over sarcolemma og ned i **t-tubuli**, hvor det påvirker det **sarkoplasmatiske retikulum** til å frigjøre **kalsiumioner**. Kalsiumet binder seg til **troponin**, som endrer formen på **tropomyosin**, og eksponerer bindingsstedene på **aktin** for **myosin**. Myosinfilamentene danner tverrbroer med aktin, og muskelkontraksjonen skjer ved at aktin og myosin glir forbi hverandre.

1.1.13 Kraftutvikling

Kraftutvikling i muskel skjer gjennom samspill mellom **myosin** og **aktin** i sarkomerene. Når et **aksjonspotensial** ankommer muskelfiberen, frigjøres **kalsiumioner** fra **sarkoplasmatiske retikulum**, som binder seg til **troponin** og endrer konformasjonen til **tropomyosin**. Dette eksponerer bindingsstedene på aktinfilamentene, og **myosin** kan danne **tverrbroer** med aktin. Ved **tverrbro-syklusen** trekker myosinfilamentene aktinfilamentene mot M-linjen, noe som skaper **muskelkontraksjon** og kraftutvikling. **Kraften** som genereres, er avhengig av antall **sarkomere** som er aktive samtidig (rekruttering), samt frekvensen av **aksjonspotensialer** (frekvensmodulasjon). Økt frekvens og rekruttering av motoriske enheter gir høyere muskelkraft. **Isometriske kontraksjoner** skjer uten lengdeendring i muskelen, mens **isotoniske kontraksjoner** gir bevegelse i muskelen med endring i lengde.

1.2 Form dikterer funksjon

1.2.1 Lengde/spenning

Lengde/spenning-relasjonen i muskler refererer til forholdet mellom muskellengde og utviklet kraft. Dette forholdet kan endres på **muskelnivå**, men ikke på **sarkomernivå**,

fordi antall **sarkomerer** i serie bestemmer muskelens totale lengde. Når muskelen strekkes, blir sarkomerene mer eller mindre overlappende, og dette påvirker effektiviteten av tverrbrodannelsen mellom **aktin** og **myosin**, som igjen påvirker kraftutviklingen. Ved lengre muskellengder (f.eks. ved maksimal strekking) reduseres overlappet, og mindre kraft utvikles. Ved kortere lengder kan filamentene komme i konflikt med hverandre, noe som også reduserer kraften. Ved **høyere hastigheter** av muskelsammentrekning blir **lengde/spenning**-relasjonen mindre viktig, da kraften som kan utvikles avtar med økende hastighet på grunn av de fysiologiske egenskapene ved muskelens kontraksjon og bevegelse.

1.2.2 Grad av hastighet på aktivisering

Grad av hastighet på aktivisering i muskler påvirkes sterkt av konsentrasjonen av **Ca²⁺**. Når et aksjonspotensial inntreffer, frigjøres Ca²⁺ fra **sarkoplasmatiske retikulum**, og økningen i Ca²⁺-konsentrasjonen regulerer interaksjonen mellom **aktin** og **myosin**. Ca²⁺ binder seg til **troponin**, et protein som endrer form og frigjør bindingsstedene på aktinfilamentene, slik at myosin kan danne tverrbroer med aktin og starte kontraksjonen. Høyere Ca²⁺-konsentrasjon øker hastigheten på **tverrbro-syklusen**, noe som fører til raskere og kraftigere kontraksjon. Når Ca²⁺-konsentrasjonen synker, for eksempel ved avslutning av aksjonspotensialet, blir interaksjonen mellom aktin og myosin redusert, og muskelen slapper av. Derfor er reguleringen av Ca²⁺-konsentrasjonen avgjørende for både hastigheten og kraften i muskelens respons.

1.2.3 Grad av hastighet på relaksjon

Grad av hastighet på relaksjon i muskler er særlig avgjørende under **syklisk arbeid med høy frekvens**, som for eksempel i aktiviteter som krever raske, repetitivt gjentatte bevegelser. Når aksjonspotensialene er svært hyppige, kan ikke Ca²⁺-konsentrasjonen i muskelen synke raskt nok til at muskelen rekker å slippe helt av mellom sammentrekningene. Dette resulterer i en økt **muskeltonus** og større kraftutvikling ved at muskelfibrene forblir delvis aktivert. Hvis relaksasjonen er langsom, kan muskelen oppleve en kumulativ effekt av kontraksjoner, noe som kan føre til muskelutmattelse. Rask relaksasjon er derfor nødvendig for å opprettholde effektiv og rytmisk muskelaktivitet ved høy frekvens, som er vanlig i aktiviteter som sprint, hopping eller rask utholdenhetstrening.

1.2.4 Kraft - hastighet (konsentrisk og eksentrisk)

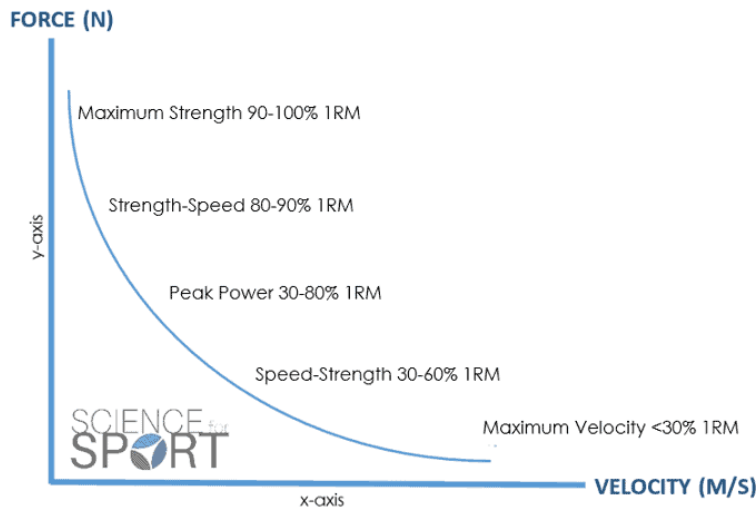


Figure 1. The Force-Velocity Curve

Kraft-hastighet-

relasjonen i konsentrisk kontraksjon beskriver hvordan kraften som genereres av muskelen avtar når kontraksjonshastigheten øker. Under konsentrisk arbeid, hvor muskelen trekker seg sammen (f.eks. ved løfting av en vekt), får ikke **aktin** og **myosin** tid til å danne tverrbroer effektivt ved høy hastighet. Dette resulterer i at kraftutviklingen reduseres når hastigheten øker. Muskelens evne til å utvikle kraft er derfor større ved langsommere bevegelser enn ved raske bevegelser.

I **eksentrisk kontraksjon**, hvor muskelen forlenges under belastning (f.eks. ved senking av en vekt), øker derimot kraften når hastigheten øker. Dette skjer fordi **myosin**-filamentene er mer i stand til å generere større kraft under strekking, spesielt når muskelen motstår ytre belastning. Eksentrisk arbeid er dermed mer effektivt i å utvikle høyere kraft enn konsentrisk arbeid, særlig ved høyere hastigheter. Denne forskjellen i kraftutvikling mellom konsentrisk og eksentrisk arbeid gjør at eksentrisk trening ofte brukes til å øke muskelstyrken.

1.2.5 Sammenhengen mellom lengde, kraft og hastighet

Sammenhengen mellom lengde, kraft og hastighet i muskler beskriver hvordan muskelens evne til å generere kraft påvirkes av muskellengde og kontraksjonshastighet. Når muskelen er i en optimal lengde, der sarkomerene har et ideelt overlapp mellom aktin og myosin, produseres maksimal kraft. Hvis muskelen er for lang eller for kort, reduseres kraften på grunn av mindre effektiv interaksjon mellom aktin og myosin.

1.2.6 Passiv stivhet

Passiv stivhet refererer til motstanden mot deformasjon i muskelen som ikke er relatert til aktiv muskelkontraksjon, men snarere til de strukturelle elementene i muskelen, som **bindevev**, **sarkomere proteiner** og **muskulens ekstracellulære matriks**. Denne stivheten oppstår når muskelen strekker seg uten at muskelfibrene er aktivt involvert i kontraksjon. Strukturer som **kollagenfibriller** i bindevevet og **titins** rolle i sarkomerene gir passiv motstand mot strekk.

Passiv stivhet blir særlig merkbar når muskelen er i en forlengelsesfase, og den motsetter seg ytterligere strekk. Denne motstanden er viktig for å beskytte muskelvevet mot overstrekk og skade. Passiv stivhet øker når muskelen blir mer strukket, og er en viktig faktor i **eksentrisk kontraksjon**, der muskelen forlenger seg aktivt under belastning, og gir ekstra motstand i tillegg til den kraften som genereres av de aktive **myosin**-og **aktin**-filamentene.

1.2.7 Muskeltverrsnitt og kraft

Muskeltverrsnitt og kraft er nært knyttet sammen. Jo større muskeltverrsnittet er, desto større potensial for kraftutvikling har muskelen. Dette skjer fordi flere muskelfibre i et større tverrsnitt betyr flere sarkomerer og dermed flere kryssbroer mellom aktin og myosin. Når disse tverrbroene dannes, utvikles kraft som genereres når myosinfilamentene glir langs aktin-filamentene. Økt antall sarkomerer i serie og parallelt gir muskelen et større potensial for å utvikle kraft, enten ved å trekke seg sammen (konsentrisk) eller motstå strekk (eksentrisk).

1.2.8 Antall sarkomerer i parallell

Antall sarkomerer i parallell påvirker muskulens totale kraftutvikling. Når flere sarkomerer er organisert i parallell, kan muskelen utvikle mer kraft, ettersom flere myosin-og aktin-filamenter er tilgjengelige for tverrbrodannelse samtidig. Hos eldre personer kan det være en stor forskjell i størrelse og funksjon mellom muskelfibrene, med noen fibre som atrofierer (reduseres i størrelse) over tid, noe som kan føre til redusert muskelstyrke. Dette kan også føre til en mer ujevn fordeling av sarkomerer i parallell.

Etter trening, spesielt styrketrening, skjer det en tilpasning der muskelfibrene blir mer homogene i størrelse og funksjon. Treningen kan føre til en økning i antall sarkomerer i parallell, noe som bidrar til økt muskelfiberstørrelse og forbedret muskelstyrke.

1.2.9 Muskelarkitektur

Muskelarkitektur refererer til hvordan muskelfibrene er organisert, og dette påvirker både kraftutvikling og bevegelseshastighet. I **fjærformede** muskler (pennat struktur) er fibrene

arrangert i en vinkel til muskelens akse, noe som gir høyere kraft, men lavere hastighet. Eksempler på dette er **quadriceps** (lårmuskel) og **deltoideus** (skuldermuskel). **Seriekoblede muskelfibre**, der fibre er arrangert i serie, gir stor kraftutvikling og brukes i langsommere bevegelser. Et eksempel er **gastrocnemius** (leggmuskel). For vurdering av kraft brukes **fysiologisk tverrsnitt** (fibreens faktiske område), mens **anatomisk tverrsnitt** refererer til hele muskelens område.

1.2.10 Ytre vektarmer og Indre vektarmer

Ytre vektarmer refererer til avstanden fra et omdreiningspunkt (ledd) til den eksterne lasten som muskel må bevege. Denne avstanden påvirker hvor mye kraft som trengs for å flytte en gitt vekt. Jo lengre den ytre vektarmen er, desto mer kraft kreves fra muskel for å løfte belastningen.

Indre vektarmer refererer til avstanden fra omdreiningspunktet (leddet) til muskelens kraftlinje, altså hvor muskel er festet til beinet. Denne avstanden påvirker hvor effektivt muskel kan generere kraft. Jo kortere den indre vektarmen er, desto mindre kraft er nødvendig for å bevege leddet. Generelt gir korte indre vektarmer raskere bevegelser, mens lange ytre vektarmer krever mer muskelkraft for å løfte eller bevege en belastning.

1.2.11 Fyringsfrekvens og Rekrutteringshierarkiet

Fyringsfrekvens refererer til hvor raskt motoriske nevroner sender aksjonspotensialer til muskelfibre de innnerverer. En høy fyringsfrekvens fører til økt muskelaktivitet og større kraftutvikling, da flere aksjonspotensialer resulterer i en økning i kalsiumkonsentrasjon i muskel, som igjen fører til flere tverrbroer mellom aktin og myosin. Dette kan føre til tetanus, en vedvarende muskelkontraksjon ved høy frekvens. Fyringsfrekvensen er en viktig mekanisme for å justere kraftproduksjonen i muskel.

Rekrutteringshierarkiet beskriver rekrutteringen av motoriske enheter i en bestemt rekkefølge basert på behovet for kraft. Først rekrutteres de minste motoriske enhetene, som består av type I (langsomme) muskelfibre. Etter hvert som belastningen øker, rekrutteres større motoriske enheter med type II (raske) muskelfibre for å utvikle mer kraft. Dette hierarkiske systemet sikrer at muskel bruker de mest energigjerrige fibre først og rekrutterer større enheter ved behov for høyere kraft.

1.3 Artikler

- Molecular Responses To Acute Exercise And Their Relevance For Adaptations In Skeletal Muscle To Exercise Training¹

- Mechanisms of mechanical overload-induced skeletal muscle hypertrophy: current understanding and future directions²

2 Muskelfysiologi II

2.1 Muskulære tilpasninger til aktivitetsnivå

- Hypertrofi - økt størrelse
- Hyperplasi?? - økt antall fibre
- Atrofi - reduksjon i volum
- Endring i kvalitet - endring i sammen setning i proteiner eller fibertypeovergang

2.2 Eksperimentelle metoder for å studere hypertrofi

- Cellekultur (ta ut vev og undersøke ved å tilsette ulike stoffer)
- Synergist ablasjon (studier på rotter og mus)
- Knock-out og knock-in (gener)
- Strekk
- Steroider
- Styrketrening
 - Forskjell på human- og dyrestudier
- Ulike metoder gir varierende resultat

2.3 Eksperimentelle metoder for å studere atrofi

- Atrofi studeres med flere modeller
 - Hindlimb suspension
 - Immobilisering (kort lengde)
 - Sengeleie
 - Kutting av ryggmargen
 - Vektløshet
- Modellene induserer i tillegg
 - Type I -> type II
 - Med tilhørende endring i proteinfenotype
 - Type I muskulatur mer utsatt for atrofi ved redusert aktivitet

2.4 Proteinmetabolisme

Proteinmetabolisme i muskel refererer til prosessene som styrer syntese og nedbrytning av proteiner i muskelvev. Muskelproteiner er viktige for kontraksjon, struktur og reparasjon av muskelfibre.

I muskelceller pågår kontinuerlig en balanse mellom proteinsyntese og proteinnedbrytning. Proteinsyntese skjer primært i ribosomene, hvor aminosyrer settes sammen til proteiner, et prosess som stimuleres ved fysisk aktivitet, spesielt ved styrketrening eller eksponering for høy belastning. Hormoner som insulin og veksthormon fremmer proteinsyntese, mens katabolske hormoner som kortisol kan øke nedbrytning av muskelprotein.

Under trening og intens aktivitet kan muskelproteiner brytes ned for å frigjøre aminosyrer som kan brukes til energiproduksjon eller som byggesteiner for ny syntese. Etter trening, spesielt ved høyintensiv trening, er proteinbehovet økt, og kroppen benytter proteiner fra kostholdet for å gjenoppbygge muskelvev.

2.5 Hva er protein turnover?

Protein turnover refererer til den kontinuerlige prosessen der gamle proteiner brytes ned og nye proteiner syntetiseres i kroppen. I muskelvev er denne balansen viktig for å vedlikeholde muskelmasse, tilpasse seg trening og reparere skader. Når proteinnedbrytningen er høyere enn syntesen, kan dette føre til muskeltap, mens økt proteinsyntese kan fremme muskelvekst. Faktorer som kosthold, trening og hormoner påvirker protein turnover, som er avgjørende for muskelens tilpasning til belastning og restitusjon.

2.6 Måling av proteinmetabolisme

Proteinmetabolisme kan måles ved ulike metoder som evaluerer både proteinsyntese og nedbrytning. Vanlige metoder inkluderer:

- Isotopmerking: Aminosyrer merkes med stabile isotoper (som karbon-13 eller nitrogen-15) og spores i kroppen for å vurdere hastigheten på proteinsyntese og nedbrytning.
 - Tracerinkorporering: hører inn under punktet Isotopmerking. Dette er fordi tracerinkorporering innebærer å merke molekyler (som aminosyrer) med isotoper for å spore deres inkorporering i nye proteiner, som gir informasjon om hastigheten på proteinsyntese og nedbrytning.

- * Deuterium er en stabil isotop av hydrogen (ofte skrevet som ^2H) som kan brukes i isotopmerking for å studere proteinmetabolisme, spesielt i forbindelse med tracerinkorporering. Når deuterium merkes på aminosyrer eller andre molekyler i kroppen, kan forskere spore hvordan disse merkede molekylene blir inkorporert i proteiner, og dermed måle hastigheten på proteinsyntese og nedbrytning.
- Nitrogenbalanse: Måler mengden nitrogen som inntas (via kosthold) og utskilles (via urin, svette, etc.) for å vurdere om kroppen er i positiv eller negativ nitrogenbalanse, som reflekterer muskelproteinsyntese.
- Muskelbiopsi: Direkte måling av proteinnivåer i muskelvev for å vurdere proteinsyntese ved hjelp av spesifikke metoder som Western blot eller masspektrometri.

2.7 Translasjonell effektivitet + kapasitet = hypertrofi?

Translasjonell effektivitet og kapasitet spiller begge en rolle i muskelens evne til å bygge seg opp, men det er flere faktorer som påvirker hypertrofi (muskelvekst).

- Translasjonell effektivitet refererer til hvor effektivt ribosomene oversetter mRNA til proteiner. Økt effektivitet kan føre til mer proteindannelse per tidsenhet, noe som er gunstig for muskelvekst.
- Kapasitet refererer til muskelens evne til å produsere proteiner, altså mengden protein som kan syntetiseres. Dette avhenger blant annet av tilgjengelige aminosyrer, hormoner og andre faktorer.

Når translasjonell effektivitet og kapasitet er høy, kan dette bidra til muskelvekst (hypertrofi), spesielt når stimulert av trening, ernæring og hormoner. Men hypertrofi er også avhengig av andre faktorer som belastning, restitusjon og genetikk.

2.8 MPS vs adaptasjon

MPS (Muskelproteinsyntese) refererer til prosessen hvor kroppen bygger nye muskelproteiner fra aminosyrer. Økt MPS er essensielt for muskelvekst, da det er en direkte reaksjon på trening og proteininntak. Når du trener, spesielt med styrketrening, stimuleres MPS, og kroppen begynner å reparere og bygge nytt muskelvev.

Adaptasjon refererer til kroppens tilpasning til trening over tid. Dette inkluderer ikke bare økt MPS, men også endringer i muskelens struktur, funksjon og metabolisme, som skjer som respons på gjentatte treningsstimuli. Adaptasjon kan føre til økt muskelstyrke, utholdenhet, og størrelse (hypertrofi).

Kort sagt, MPS er en del av adaptasjonen, men adaptasjon omfatter flere fysiologiske prosesser, som også inkluderer nevrologiske tilpasninger, endringer i muskelens energimetabolisme og hormonelle responser. MPS er viktig for å bygge nytt muskelvev, men tilpasningen skjer gradvis gjennom kontinuerlig trening og tilstrekkelig restitusjon.

2.9 Hva bestemmer egenskapene til en celle?

Cellens egenskaper bestemmes av et kompleks samspill mellom genetiske, epigenetiske og miljømessige faktorer. Her er de viktigste komponentene som påvirker cellens funksjon:

- Stimuli: Eksterne signaler (som hormoner, næringsstoffer, eller stress) påvirker cellen og kan endre genuttrykk og celledimensjon.
- Transkripsjonsfaktorer: Både generelle og spesifikke transkripsjonsfaktorer regulerer hvilke gener som er aktive i cellen. Dette er avgjørende for hvilke proteiner som produseres.
- Komposisjonell pakking og epigenetikk: DNA-pakking og kjemiske endringer (som metylasjon) kan påvirke genuttrykk uten å endre DNA-sekvensen, og spiller en rolle i celledifferensiering og respons på stimuli.
- Kombinatorisk kontroll: Samspill mellom ulike regulatorer (transkripsjonsfaktorer, signalveier) bestemmer nøyaktig hvilke gener som er uttrykt i en gitt celletype.
- RNA-prosessering: Prosesser som splicing, capping, poly-adenylering og RNA-mRNA transport påvirker stabilitet, oversettelse og lokalisering av mRNA, som direkte påvirker proteinproduksjon.
- Proteinaktivitet og degradering: Kontroll av proteinaktivitet, lokalisering, og degradering (som via proteasomer eller lysosomer) er viktig for cellens evne til å utføre spesifikke funksjoner.
- Post-translasjonelle modifikasjoner: Etter at proteiner er laget, kan modifikasjoner som fosforylering eller glykosylering endre deres aktivitet, stabilitet og interaksjoner.

Samlet sett er cellens egenskaper bestemmes av hvordan gener blir uttrykt (via transkripsjon og RNA-prosessering), hvordan proteiner dannes og reguleres, og hvordan cellen reagerer på eksterne signaler. Dette skaper den unike profilen som bestemmer cellens spesifikke funksjon, enten det er muskelkontraksjon, hormonproduksjon eller nevrotransmisjon.

2.10 Signalveier for muskelvekst

Mekanotransduksjon refererer til prosessen der celler omdanner mekaniske signaler til biokjemiske respons, og involverer flere signalveier. mTORC1 er en viktig vei som regulerer cellevekst og metabolisme, og påvirkes av signaler som IGF-1 og andre vekstfaktorer. FAK og integrinsignaler bidrar til cellens respons på substratadhesjon og mekanisk belastning. Kalsiumioner (Ca^{++}) spiller en rolle i mange celleprosesser, mens diacylglycerol (DAG) og protein kinase C (PKC) aktiverer fosfatidinsyre (PA), som er viktig for membrandynamikk. Utenom mTORC1 er MAPK (mitogen-aktivert protein kinase) en nøkkelvei for stressrespons og celleproliferasjon. YAP/Hippo-reguleringen styrer cellevekst og apoptose, og TRIM28 er involvert i genregulering og kromatinmodifikasjon. UBF (Upstream Binding Factor) og CMYC er viktige transkripsjonsfaktorer som påvirker celledeling og vekst, og regulerer mekanotransduksjon.

Muskelvekst reguleres gjennom flere viktige signalveier. mTOR (mechanistic target of rapamycin) er en sentral regulator som aktiveres av trening og næringsstoffer, spesielt aminosyrer som leucin, for å fremme proteinsyntese og hemme nedbrytning. IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) produseres som respons på trening og aktiverer mTOR, som ytterligere stimulerer muskelvekst. Mekanisk belastning under trening aktiverer signaler som fremmer hypertrofi via mekanotransduksjon. AMPK fungerer som en energisensor og kan hemme mTOR midlertidig ved lavt energinivå, men er viktig for tilpasning til utholdenhetstrening. Myostatin, et negativt regulatorisk protein, hemmer muskelvekst, men trening kan bidra til å redusere myostatin-nivåene og dermed fremme hypertrofi.

- AMPK (AMP-activated protein kinase) er et enzymesystem som fungerer som kroppens energisensor. Det aktiveres når energinivåene i cellene er lave, for eksempel ved intens fysisk aktivitet eller sult, når forholdet mellom AMP (adenosinmonofosfat) og ATP (adenosintrifosfat) øker. Når AMPK aktiveres, hjelper det til å gjenopprette energibalansen ved å fremme prosesser som øker energiproduksjonen (som fettsyreoksidasjon og glukoseopptak) og hemme energikrevende prosesser, som proteinsyntese og lipidsyntese. I forhold til muskelvekst kan AMPK midlertidig hemme mTOR (en viktig regulator for proteinsyntese) under lav energitilstand, men det spiller også en rolle i kroppens tilpasning til utholdenhetstrening.

2.11 Ribosomer og muskelvekst

Ribosomer er ansvarlige for translasjon, prosessen hvor mRNA oversettes til proteiner. Under muskelvekst aktiveres signalveien via mTOR, som stimulerer ribosomale aktivitet for økt proteinsyntese i muskelceller. Økt ribosomaktivitet fører til syntese av kontraktile proteiner (som aktin og myosin), som er nødvendige for hypertrofi. Trening initierer mekanotransduksjon, som via flere signalmolekyler (som IGF-1 og AMPK) øker mTOR-aktiviteten, og dermed styrker ribosomenes kapasitet til å produsere proteiner.

2.12 Hva aktiverer satellittceller?

Satellittceller aktiveres hovedsakelig ved mekanisk belastning, som ved styrketrening, som skaper mikroskader i muskelfibrene. I respons på disse skadene, frigjøres signalmolekyler som IGF-1 og HGF, som aktiverer satellittcellene. De begynner å proliferere og differensiere for å reparere og forsterke muskelfibrene, noe som fører til muskelvekst og hypertrofi.

2.13 Er satellittceller nødvendige for hypertrofi?

Ja, satellittceller er nødvendige for hypertrofi. De spiller en kritisk rolle i muskelreparasjon ved å fjerne skadet vev og bidra med nye kjerner til muskelfibrene, som gjør at de kan vokse. Uten tilstrekkelig satellittcelleaktivitet vil musklene ikke kunne tilpasse seg belastning og øke i størrelse på samme måte.

2.14 Bidrar satellittceller med mer enn hypertrofi?

Ja, satellittceller bidrar også til muskelreparasjon og regenerering. Etter skade, hjelper de med å fylle på muskelvev og opprettholde muskelens funksjon. Satellittceller kan også spille en rolle i vevshomeostase ved å vedlikeholde muskelfibrenes helse over tid, samt i tilpasning til forskjellige treningsbelastninger.

2.15 Genetikk og muskelvekst

Genetikk spiller en viktig rolle i muskelvekst ved å påvirke flere faktorer. Først og fremst bestemmer genetiske variasjoner muskelfibertypefordelingen, hvor type II-fibre (raske fibre) har større potensial for hypertrofi enn type I-fibre (langsomme fibre). Genet som regulerer **myostatin**, et protein som hemmer muskelvekst, kan også ha stor betydning; mutasjoner som reduserer myostatin-nivåene kan føre til økt muskelmasse. Videre påvirker genetikk nivåene av veksthormoner som **testosteron*** og **IGF-1**, som er essensielle for muskelvekst. I tillegg kan genetiske forskjeller i proteinsyntese og reparasjonsprosesser gjøre noen individer mer responsive på trening. Samlet sett er genetikk en viktig faktor som bestemmer hvordan kroppen reagerer på treningsstimuli, og den setter naturlige begrensninger for hvor mye muskelmasse en person kan oppnå.

2.16 Epigenetikk og muskelvekst

Epigenetikk spiller en viktig rolle i muskelvekst ved å regulere genuttrykket uten å endre DNA-sekvensen. Dette skjer gjennom mekanismer som **DNA-metylering**, **histonmodifikasjoner** og **mikroRNA**. Disse epigenetiske endringene kan påvirke hvordan muskelceller reagerer på trening og ernæring.

Trening kan for eksempel føre til epigenetiske endringer som fremmer proteinsyntese og muskelreparasjon ved å aktivere gener knyttet til muskelvekst, som **IGF-1** og **mTOR**. Epigenetiske mekanismer kan også påvirke **satellittcellenes** aktivitet, som er nødvendige for hypertrofi ved å bidra til muskelreparasjon og -fornyelse.

I tillegg kan epigenetiske endringer være langvarige og påvirke hvordan muskler tilpasser seg trening over tid, noe som kan føre til økt kapasitet for vekst. Epigenetikk gir dermed en mekanisme for tilpasning og kan ha betydning for individuelle forskjeller i responsen på trening.

2.17 Kjønnshormoner

Kjønnshormoner har en betydelig innvirkning på muskelvekst, spesielt testosteron og østrogen. Testosteron, det primære mannlige kjønnshormonet, fremmer muskelvekst ved å stimulere proteinsyntese, øke muskelfiberstørrelse og aktivere satellittceller, som er viktige for muskelreparasjon og -fornyelse. Det øker også nivåene av IGF-1, et vekstfaktorprotein som ytterligere stimulerer muskelvekst.

Østrogen, det primære kvinnelige kjønnshormonet, har en mer kompleks rolle. Det beskytter mot muskelproteinbrytning ved å redusere katabolske prosesser og kan også bidra til muskelreparasjon etter trening. Imidlertid har kvinner generelt lavere testosteronnivåer, noe som kan føre til en mindre uttalt hypertrofisk respons sammenlignet med menn.

2.18 Remodelering av extracellulærmatrix

Remodellering av ekstracellulær matriks (ECM) skjer som en respons på styrketrening og er viktig for muskelvekst. Styrketrening øker syntesen av kollagen og ekspresjonen av ECM-gener, noe som fører til økt kollagenbrytning og høyere ECM-turnover. Denne økte turnover gir mer plastisitet i vevet, som er nødvendig for muskeltilpasning. Satellittceller spiller en rolle i prosessen, da de kan bidra til ECM-remodellering. Imidlertid kan overflødig fibrotisk vev og disorganisert kollagen hemme hypertrofi av muskelfibrene. Økningen i bindevev ser ut til å følge muskelveksten, og det er funnet at kroppsbyggere og utrente har omtrent samme andel bindevev (ca. 13%). Dette viser at både trening og genetiske faktorer påvirker balansen

mellom muskelmasse og ECM. Optimal ECM-remodellering er viktig for effektiv muskelvekst og forhindrer stivhet og tap av plastisitet i vevet.

2.19 Inflammasjon

Inflammasjon spiller en rolle i muskelvekst ved at prostaglandiner, lipidmediatorer laget av enzymene cyclooxygenase 1 og 2 (COX1/2) og prostaglandinsyntaser, kan stimulere proteinsyntese. Dette skjer gjennom aktivisering av G-protein koblede prostanoide FP-reseptorer som aktiverer mTORC1-signaler. COX1/2 kan hemmes av ibuprofen, og selv om dette kan redusere smerte og inflammasjon, viser flere studier at store doser COX-hemmer kan hemme muskelvekst, spesielt hos eldre individer. Videre har cold water immersion (CWI) vist seg å redusere prostaglandinsyntesen, noe som kan forklare hvorfor CWI ser ut til å hemme muskelvekst. Denne effekten kan være spesielt relevant for restitusjon etter trening, hvor inflammasjon er en del av muskelreparasjonsprosessen.

2.20 Angiogenese

Angiogenese refererer til dannelsen av nye blodkar, og styrketrening kan føre til økt kapillarisering i musklene. Økt kapillarisering forbedrer oksygentilførsel og næringsstoffer til muskelfibre, noe som støtter muskelvekst og restitusjon. En lavere baselinekapillarisering er assosiert med mindre hypertrofi, da musklene ikke får tilstrekkelig blodforsyning for effektiv vekst. I tillegg viser studier at kapillarisering ofte følger atrofi ved aldring, da eldre mennesker har lavere nivåer av kapillærer i musklene, noe som kan bidra til redusert muskelmasse og funksjon. Denne prosessen kan delvis motvirkes ved regelmessig fysisk aktivitet som stimulerer angiogenese og opprettholder muskelhelsen.

2.21 microRNA

microRNA (miRNA) er små RNA-molekyler på omtrent 20 nukleotider som spesifikt kan hemme translasjon av mRNA via miRISC-komplekset. MiRNA påvirkes både akutt og kronisk av trening, og har potensial til å regulere genuttrykk i muskelceller. Imidlertid er det usikkert hvor stor betydning miRNA har for muskelvekst og tilpasning. Studier har vist at 80% reduksjon i Dicer, et enzym som lager modent miRNA, og 50% reduksjon i miRNA-nivåer, ikke fører til merkbare endringer i hypertrofi eller atrofi ved aldring. Dette tyder på at selv om miRNA kan spille en rolle i muskelregulering, er det andre faktorer som er mer avgjørende for muskelvekst og -tilpasning.

2.22 Andre kule greier

-adrenerg signalering spiller en rolle i muskelvekst ved at agonister for α -adrenerge reseptorer, som clenbuterol og salbutamol, kan øke hypertrofi. Denne prosessen kan være både mTORC-1 avhengig og uavhengig, som viser at flere signalveier er involvert i muskeltilpasning. Når det gjelder angiotensin II signalering, kan hemming redusere hypertrofi og satellittcelleprolifisering, men studier viser at AT-1 receptor knockout (KO) ikke påvirker muskelvekst, noe som tyder på at andre faktorer er mer avgjørende. Økte nivåer av angiotensin i blodet kan hemme muskelvekst. Videre er mitokondriell biogenese relatert til muskelvekst, ettersom økt protein turnover krever energi. Flere mitokondrier i musklene kan støtte økt energiproduksjon, Ca^{++} buffring og redox-signalering, som er viktige for muskelens funksjon og tilpasning til trening.

Metabolsk reprogrammering refererer til endringer i cellens metabolisme som kan påvirke muskelvekst. Flere studier viser oppregulering av glykolytiske enzymer og aktivitet under muskeltilpasning. Mutasjon eller knockout (KO) av enkelte glykolytiske proteiner kan hemme muskelvekst i modeller som rotter og fisk, noe som tyder på at glukosemetabolitter spiller en rolle i hypertrofi. Molekylære klokke, som regulerer døgnvariasjoner i genuttrykk, kan også påvirke prestasjon, sensitivitet for stimuli og adaptasjon til trening, ettersom flere hundre gener har slike variasjoner i ekspresjon.

Videre er microtubuli viktige for myonukleær RNA transport, hvor mRNA fraktes langs microtubuli for å støtte proteinsyntese i musklene. Inhibering av microtubulitransport kan hemme muskelproteinsyntesen, og myonukleiene kan også flyttes til områder med skade for å støtte reparasjon. Denne prosessen er essensiell for effektiv muskeltilpasning og vekst.

Mikrobiom-muskel aksen refererer til samspillet mellom tarmens mikrobiom og muskelvev. Selv om styrketrening ser ut til å ha liten direkte påvirkning på mikrobiomet, antyder forskning at et fungerende mikrobiom kan være nødvendig for optimale adaptasjoner til styrketrening. Mikrobiomet kan påvirke muskelvekst og reparasjon ved å regulere betennelse, energiomsetning og metabolisme. For eksempel kan visse tarmbakterier produsere kortkjedede fettsyrer som støtter muskelproteinsyntese og reduserer inflammasjon, hvilket kan fremme muskeltilpasning. Et balansert mikrobiom kan derfor spille en viktig rolle i hvordan kroppen responderer på styrketrening, selv om den direkte effekten fortsatt er et aktivt forskningsområde.

2.23 Muskelproteolyse

Muskelproteolyse er en kompleks prosess som har blitt mindre undersøkt enn muskelproteinsyntese, og den er også vanskeligere å måle. Det er flere systemer som er involvert i nedbrytningen av muskelproteiner, blant annet ubiquitinsystemet, calpain-systemet, og lysosommediert autofagi. Muskelproteolyse er i stor grad regulert gjennom mengden tilgjengelig protein i kroppen, snarere enn regulering av aktivitet i de enkelte systemene.

Styrketrening kan både akutt og kronisk oppregulere muskelproteolyse, men resultatene kan variere avhengig av hvilke systemer som undersøkes. Noen studier viser en økning i muskelproteolyse etter trening, mens andre ikke finner samme effekt. Dysregulering av muskelproteolyse kan imidlertid hemme muskelvekst (hypertrofi), ettersom ubalanse mellom nedbrytning og oppbygging av muskelproteiner kan redusere effektiviteten av muskelreparasjon og vekst.

2.24 Myostatin (MSTN)

Myostatin (MSTN) er et protein som hemmer muskelvekst ved å regulere flere prosesser i muskelcellene. Det fungerer blant annet ved å hemme Akt/mTORC1, et signaleringssystem som er viktig for muskelvekst og proteinsyntese. Myostatin bidrar også til oppregulering av proteolytisk mRNA, som fremmer nedbrytningen av muskelproteiner, og hemmer gener som er ansvarlige for produksjon av strukturelle proteiner og de som er relatert til hypertrofi (muskelvekst).

Studier viser at MSTN mRNA kan endres som respons på styrketrening, noe som kan indikere at muskelvekst påvirkes av nivåene av myostatin. En nedregulering av myostatin kan potensielt fremme muskelvekst, mens oppregulering kan hindre hypertrofi, noe som gjør myostatin til et viktig mål for forskning på muskelvekst og muskelreparasjon.

2.25 Metodiske betraktninger

Innsamling av vev for å studere muskelvekst og hypertrofi innebærer flere tekniske utfordringer. Først må fett- og bindevev fjernes for å isolere muskelvevet, og dette må fryses raskt etter uttak, gjerne innen 10 sekunder for å hindre nedbrytning. Vevet fryses vanligvis i flytende nitrogen eller en frysebuffer som beskytter cellene. Deretter kan vevet behandles som et homogenat for å analysere totalt proteininnhold, eller det kan fraksjoneres for å isolere spesifikke cellekomponenter, som mitokondrier eller muskelprotein. Bruken av riktige buffere og kontroll for rekrutterte vs. ikke-rekrutterte fibre er viktig for nøyaktige målinger, da styrketrening primært påvirker type II fibre.

Når man studerer hypertrofi, er det viktig å vurdere både reparasjon og muskelvekst. Hypertrofi kan måles på ulike nivåer, fra helkropp til enkeltmuskelfibre, og den må normaliseres for å unngå feilaktige konklusjoner. Dyrestudier, spesielt på mus og rotter, gir ofte mer kontroll og metodiske muligheter, men det er viktig å merke seg at menneskelige muskler har en blanding av type I og II fibre, og det er større variasjon i responsen på hypertrofi hos mennesker. Myostatin og signalveiene som regulerer muskelproteolyse, spiller også en viktig rolle i hvordan muskler responderer på trening.

2.26 Adaptasjoner til styrketrening

Styrketrening gir flere helsefordeler som strekker seg utover muskelvekst. Det øker **muskelmasse** og **styrke** ved å fremme hypertrofi og bedre muskelfunksjon. Treningen forbedrer også **muskelaktivering**, noe som gir bedre koordinasjon og kraftproduksjon. I tillegg styrkes **sener og bindevev** ved økt kollagenproduksjon, som reduserer skaderisiko. Styrketrening påvirker også **knokler** ved å øke beinmineraltettheten, noe som kan forebygge osteoporose. Videre har det en positiv effekt på **metabolske systemer**, som forbedrer fettforbrenning og insulinresistens, og dermed styrker **helse** generelt. I tillegg stimulerer det produksjonen av **myokiner**, som er proteiner utskilt fra musklene som påvirker kroppens immunsystem og stoffskifte.

2.27 Adaptasjon til redusert aktivitet

Styrketrening fører til betydelige fysiske tilpasninger, spesielt når man er utrent. Utrente personer kan oppnå omtrent 1% økning i styrke per økt med 2-3 treningsøkter per uke over 12 uker, og 0,1-0,5% økning i muskelmasse per økt. Muskelveksten er generelt større i overkroppen enn i beina. Bedre trente individer opplever imidlertid mindre fremgang, ettersom det er vanskeligere å øke styrke og muskelmasse etter hvert som treningsnivået øker. Muskelvekst varierer også med målemetode og målepunkt, med typisk økning på 3-5% i LBM og 5-15% i muskeltverrsnitt. Type II muskelfibre har ofte større vekst enn type I.

Styrketrening kan også endre **muskelfiberlengde**, inkludert endringer i fasikkelvinkel, som indikerer tilpasning i muskelfunksjon. **Nevral drive** forbedres ved at EMG-signalet øker, flere motoriske enheter aktiveres, og fyringsfrekvensen økes, noe som fører til bedre muskelaktivering, spesielt i eksplosive bevegelser. I tillegg skjer det endringer i kontraktile proteiner, cellekjerner, og organeller som sarcoplasmatiske retikulum (SR), som forbedrer muskelens evne til å håndtere kalsium og utføre kraftige sammentrekninger. Det kan også forekomme **fiber-typeoverganger** og endringer i bindevev og cytoskjelettet.

2.28 Artikler

- Molecular Responses To Acute Exercise And Their Relevance For Adaptations In Skeletal Muscle To Exercise Training¹
- Mechanisms of mechanical overload-induced skeletal muscle hypertrophy: current understanding and future directions²

3 Det kardiovaskulære systemet

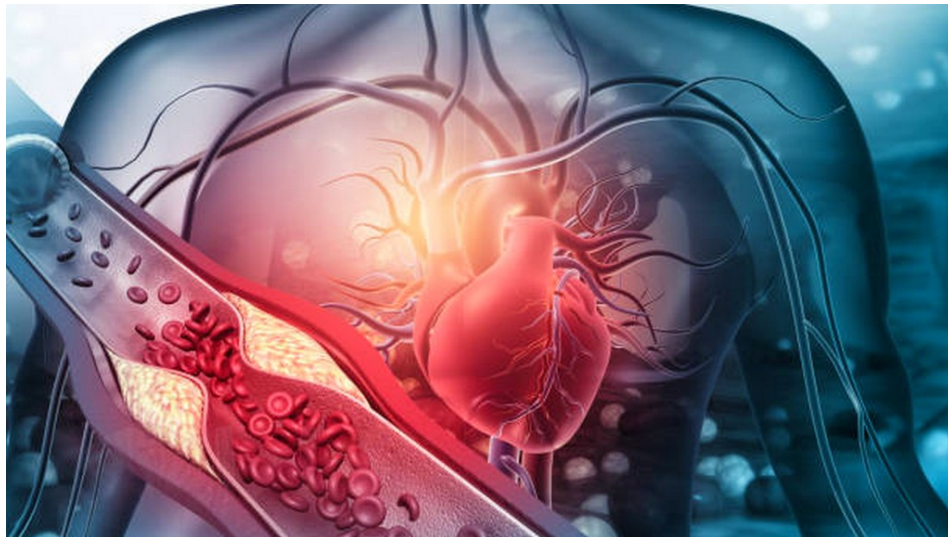


Figure 3.1: Det kardiovaskulære systemet

3.1 Hjertet

3.1.1 Cardiac output

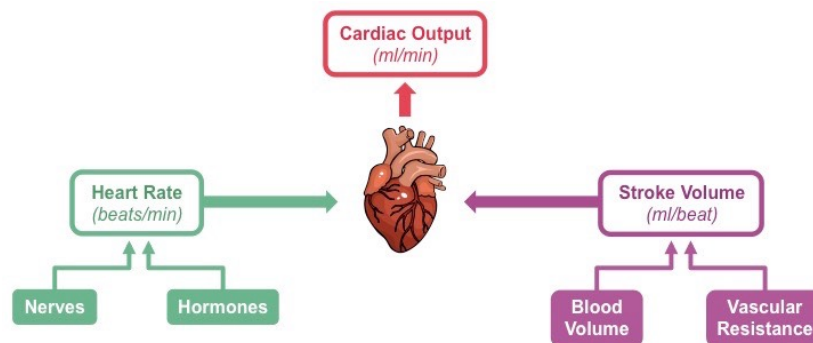


Figure 3.2: Cardiac output

3.1.2 Ventrikulære tilpasninger

Ventriklene ses å bli større (romme mer volum) som en tilpasning til utholdenhetstrening. Det blir også mer elastisk. Dette resulterer i økt slagvolum. Ved ulike sykdommer kan det så hende at en får en ugunstig hypertrofi av hjertemuskulatur, slik at ventrikkelen minker i volum (muskulatur tar opp plass i ventrikkelen/muskelen vokser innover). Dette kalles gjerne konsentrisk hypertrofi. Ved et slikt tilfelle reduseres slagvolumet. Man har også det en kaller for eksentrisk hypertrofi, der ventrikkelen utvides uten at kontraktiliteten øker.

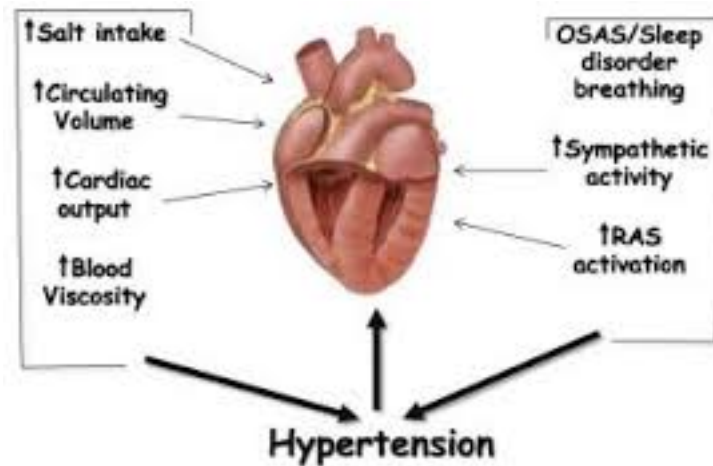


Figure 3.3: Hjertets ventrikler ved hypertensjon og hvilke systemer som påvirker

3.1.3 Kontraktilitet

Hjertets kontraktilitet refererer til evnen hjertemuskulaturen har til å trekke seg sammen og pumpe blod effektivt. Flere mekanismer kan øke kontraktiliteten, som er avgjørende for at hjertet skal kunne tilpasse seg kroppens behov under ulike forhold. En viktig mekanisme for å øke kontraktiliteten er **sympatisk nervestimulering**, som skjer ved fysisk aktivitet eller stress. Når det sympatiske nervesystemet aktiveres, frigjøres **noradrenalin**, som binder seg til **beta-1 adrenerge reseptorer** på hjertemuskelcellene. Dette fører til en økning i nivåene av **cAMP** (cyklisk AMP) i cellen. Økt cAMP aktiverer en kaskade av biokjemiske reaksjoner som resulterer i økt frigjøring av **kalsiumioner (Ca^{2+})** fra sarkoplasmatiske retikulum. Kalsium er essensielt for hjertemuskulens kontraksjon, ettersom det binder seg til **tropinin**, som gjør at **aktin** og **myosin** kan danne kryssbroer og generere kraft. Som et resultat får hjertet sterkere sammentrekninger og dermed økt blodpumping, noe som er viktig under stress eller fysisk aktivitet. Denne mekanismen gjør at hjertet kan levere mer blod til organene når behovet for oksygen og næringsstoffer øker.

3.1.4 Frank Starling loven

Økt fyllingsgrad av hjertet (økt venøs tilbakestrømning) gir økt strekk på hjertemuskulatur. Dette fører til kraftigere kontraksjon av hjertemuskelen og større slagvolum. Teorien bak er at overlappen mellom aktin- og myosinfilamentene blir mer optimal ved den økte strekken av muskelfibrene, ergo genereres større kraft. Økt blodvolum, som er en tilpasning ved utholdenhetstrening, gir altså økt slagvolum.

Denne mekanismen kan også settes i sving ved sykdom. Ventriklene blir fylt med mer blod, men evner dog ikke svare på den økte fyllingen og strekken av muskulaturen. Dette ender som regel med “kø” i blodårenettverket (eks pulmonal hypertensjon) som igjen resulterer i væskeansamling (ødem/lungeødem) og redusert organfunksjon.

3.2 Arterier

Arterier er blodårer som transporterer oksygenrikt blod fra hjertet til kroppen, unntatt lungearterien. De har tre hovedlag: Tunica intima, som gir en glatt overflate, tunica media, som regulerer blodtrykket gjennom glatt muskulatur og elastiske fibre, og tunica externa, som gir støtte og fleksibilitet. Arteriene er elastiske og tåler høyt trykk, og deres struktur sikrer en jevn blodstrøm til hele kroppen.

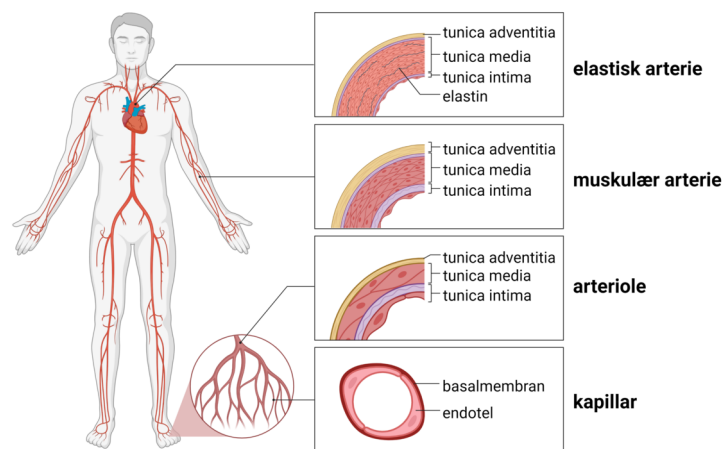


Figure 3.4: Arterier

3.2.1 Aorta

Aorta er kroppens største arterie og frakter oksygenrikt blod fra venstre hjertekammer til resten av kroppen. Den består av tre hovedsegmenter: **aortabuen**, **aorta descendens** og

abdominalaorta. Aorta har en tykk og elastisk vegg, spesielt i **tunica media**, som er rikelig med **elastiske fibre**. Dette gir aorta evnen til å strekke seg og trekke seg sammen med hjerteslagene, noe som hjelper til med å opprettholde et jevnt blodtrykk. **Tunica intima** er dekket av et lag **endotelceller** som sikrer en glatt blodstrøm, mens **tunica externa** inneholder bindevev og **vasa vasorum** for å forsyne de ytre lagene med næring. Aorta er utsatt for høyt trykk, spesielt ved hvert hjerteslag, og dens elastisitet spiller en avgjørende rolle i å dempe de trykkbølgene som genereres av hjertets pumpeaktivitet.

3.2.2 Arterioler

Arterioler er de minste greinene av arteriene og har en viktig rolle i å regulere blodstrømmen til kapillærene. De består av tre lag, men er mye tynnere enn større arterier. **Tunica intima** er kledd med et lag **endotelceller** som gir en glatt overflate for blodstrømmen. **Tunica media**, som er den mest utviklede delen i arteriolene, inneholder en høy andel **glatt muskulatur**, som gjør at de kan regulere sin diameter gjennom **vasokonstriksjon** (sammentrekning) og **vasodilatasjon** (utvidelse). Dette gjør arteriolene til viktige regulatorer av blodtrykket og blodstrømmen til spesifikke vev og organer. **Tunica externa**, det ytre laget, er tynt og består hovedsakelig av bindevev. Arteriolene skiller seg fra større arterier ved at de har mindre lumen og en mer muskuløs vegg som kan regulere blodstrømmen mer presist. I motsetning til **kapillærene**, som er de minste blodårene og har veldig tynne vegger for effektiv gass- og næringsutveksling, er arteriolene primært ansvarlige for å regulere trykk og strømning inn i kapillærene.

3.2.3 Kapillærer

Kapillærer er de minste og tynneste blodårene i kroppen, og de fungerer som utvekslingssteder for næringsstoffer, gasser og avfallsstoffer mellom blodet og vevet. Kapillærene består kun av ett lag **endotelceller**, som gir en svært tynn og permeabel vegg for at stoffene skal kunne diffundere effektivt. Denne enkle strukturen tillater at oksygen, karbondioksid, næringsstoffer og avfall kan passere fritt mellom blodet og de omkringliggende cellene. I motsetning til **arterier**, som har tykkere vegger for å tåle høyt trykk og transportere blod, har kapillærene svært tynne vegger for å fremme gassutveksling og metabolisme. Kapillærer skiller seg også fra **arterioler**, som har en mer muskuløs vegg og regulerer blodstrømmen til kapillærene ved å endre diameter. Kapillærene, derimot, er primært involvert i utvekslingen av stoffer snarere enn i blodstrømsreguleringen.

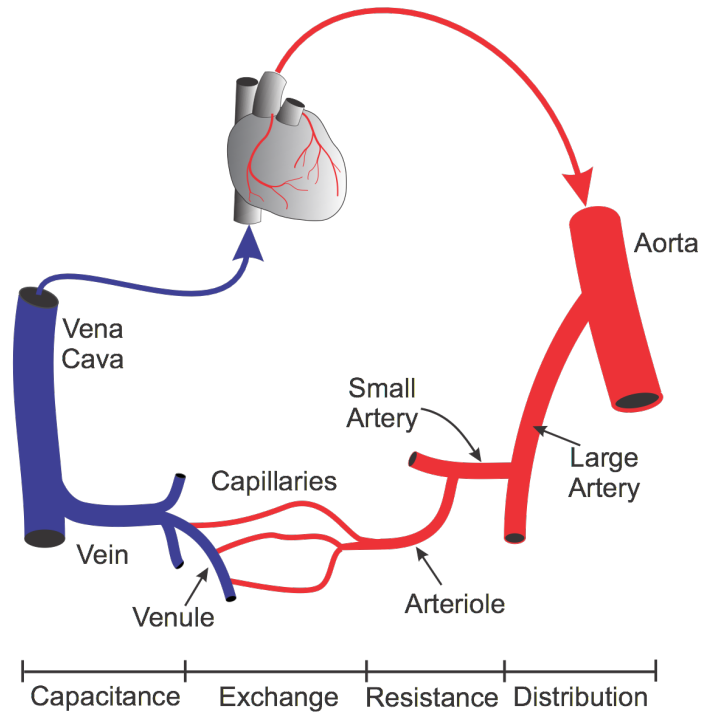


Figure 3.5: Arterier og vener

3.3 Vener

Vener er blodårer som frakter deoksygenert blod tilbake til hjertet, unntatt lungevenene. De har også tre hovedlag, men veggene er tynnere enn i arteriene, med mindre glatt muskulatur og færre elastiske fibre. **Tunica intima** består av endotelceller som gir en glatt overflate, og her finnes også klaffer som hindrer blodet i å renne bakover, spesielt i de nedre ekstremitetene. **Tunica media** er tynnere enn i arteriene og inneholder mindre glatt muskulatur, mens **tunica externa** består av bindevev som gir strukturell støtte. Vener har større lumen enn arterier, og deres tynnere vegger gjør dem mer utsatt for kollaps under lavt trykk. De fungerer som blodreservoarer og spiller en viktig rolle i å returnere blodet til hjertet for videre sirkulasjon.

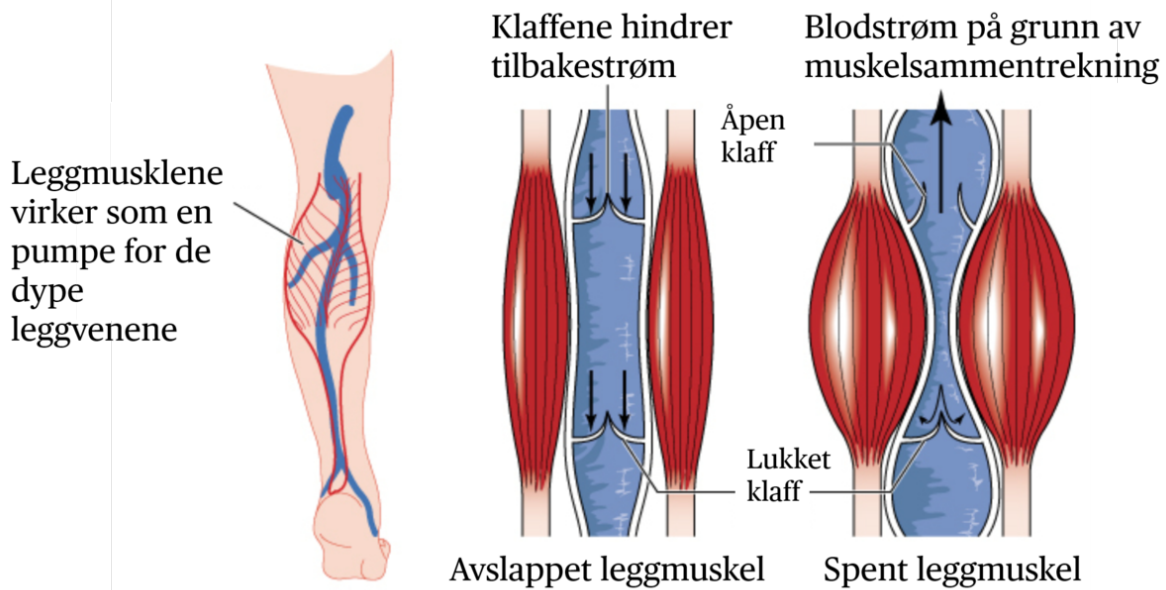


Figure 3.6: Veneklaffsystemet

3.3.1 Vena cava

Vena cava består av to hovedårer: vena cava superior og vena cava inferior, som er de største venene i kroppen. Vena cava superior samler deoksygenert blod fra den øvre delen av kroppen, inkludert hodet, halsen, armene og øvre thorax, og leder det til høyre atrium i hjertet. Vena cava inferior, derimot, transporterer blod fra den nedre delen av kroppen, inkludert beina, bekkenet og abdomen, til høyre atrium. Begge venene er avgjørende for returen av blod til hjertet, hvor det deretter pumpes til lungene for oksygenering. Vena cava har store lumen og tynnere vegger enn arteriene, og fungerer som blodreservoarer med lavt trykk. Begge venene er også forbundet med vasa vasorum, små blodårer som gir næring til de ytre lagene i venens vegg.

3.3.2 Perifere, overfladiske, dype og pulmonale vener

Perifere, overfladiske, dype og pulmonale vener har spesifikke roller i sirkulasjonssystemet. Perifere vener finnes i armer og ben og fungerer som kanaler for returblodet til hjertet. Overfladiske vener ligger nær hudens overflate og er synlige, og de leder blod fra huden og subkutant vev til dypere vener. Dype vener, som ligger dypere i musklene og omkringliggende vev, transporterer blod fra de større muskelgruppene tilbake til hjertet og har et mer uttalt klaffesystem for å hindre tilbakestrømning av blod. De største dype venene finnes i beina, som vena femoralis

og vena poplitea. Pulmonale vener er de spesifikke venene som frakter oksygenrikt blod fra lungene til venstre atrium i hjertet, en viktig funksjon i blodets oksygeneringssyklus. Pulmonale vener skiller seg fra andre vener ved at de transporterer oksygenert blod i stedet for deoksygenert blod.

3.4 Oksygentransport i blodet

3.4.1 Hemoglobin (Hb)

Hos menn inneholder hver dl blod $\sim 15 \text{ g Hb}^3$. Kvinner har ca. 5-10 % mindre enn menn, altså $\sim 14 \text{ g}$. Testosteron er årsak til at menn har mer enn kvinner. Hvert gram Hb binder $\sim 1.34 \text{ ml O}_2^3$. Hemoglobinmolekylet består av fire *globin*-underenheter, hver med en polypeptidkjede. Hver globin-enhet har en *heme*-gruppe som inneholder ett *jernatom*, som binder oksygen (O).

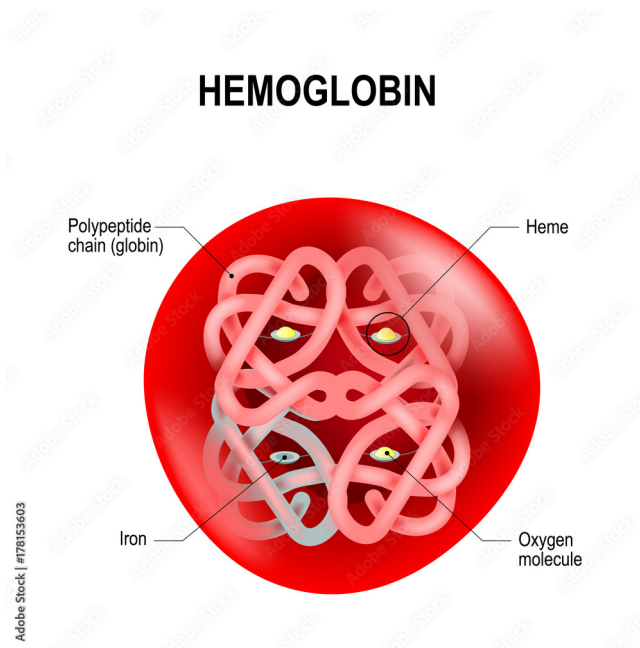


Figure 3.7: Hemoglobinmolekylet

Med likningen under kan man beregne O_2 kapasiteten til blodet ($\text{O}_{2(\text{cap})}$):

$$\text{O}_{2(\text{cap})} = \text{Hb} \times \text{O}_{2(\text{Hb-cap})}$$

$$20 \frac{\text{ml}}{\text{dl}} = 15 \frac{\text{g}}{\text{dl}} \times 1.34 \frac{\text{ml}}{\text{g}}$$

3.4.2 pO_2 i blodet

Ved havnivå er det arterielle oksygentrykket (pO) omkring 75-100 mmHg for en frisk person. Dette refererer til partialtrykket av oksygen i blodet. Det sier også noe om effektiviteten av oksygendiffusjon fra alveolene (lungenes små luftblærer) til blodet.

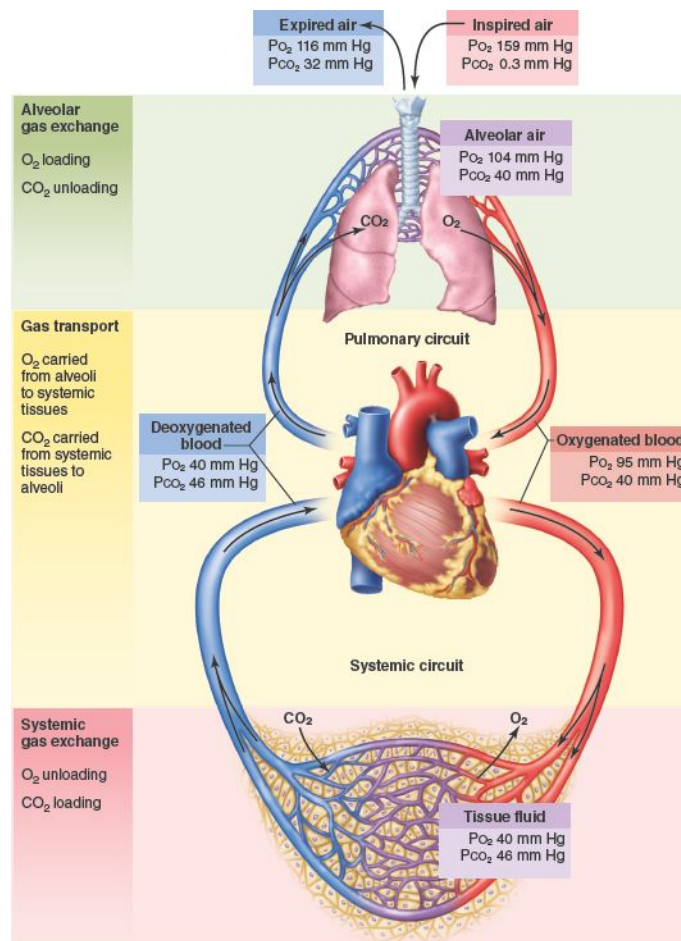


Figure 3.8: pO_2 gjennom sirkulasjonssystemet

3.4.3 Anemi

Ved betydelig reduksjon av jern i de røde blodcellene observeres tydelig reduksjon i prestasjonssparametre og selv lett aktivitet kan føles krevende.

3.4.4 pO_2 og Hb-saturasjon (metning)

Hb-molekylet har relativt lav affinitet for oksygen når jernatomene står uten oksygenmolekyler. Men når ett oksygen binder seg til én av de fire mulige plassene økes affiniteten til Hb-molekylet og gjør at de resterende plassene fylles opp lettere. Dette fenomenet er kjent som *cooperative binding* (kooperativ binding). Dette forklarer kurven vi nå skal se på, *oksyhemoglobin dissosiasjonsskurven* og hvorfor den har den formen den har.

3.4.5 Oksyhemoglobin dissosiasjonsskurven

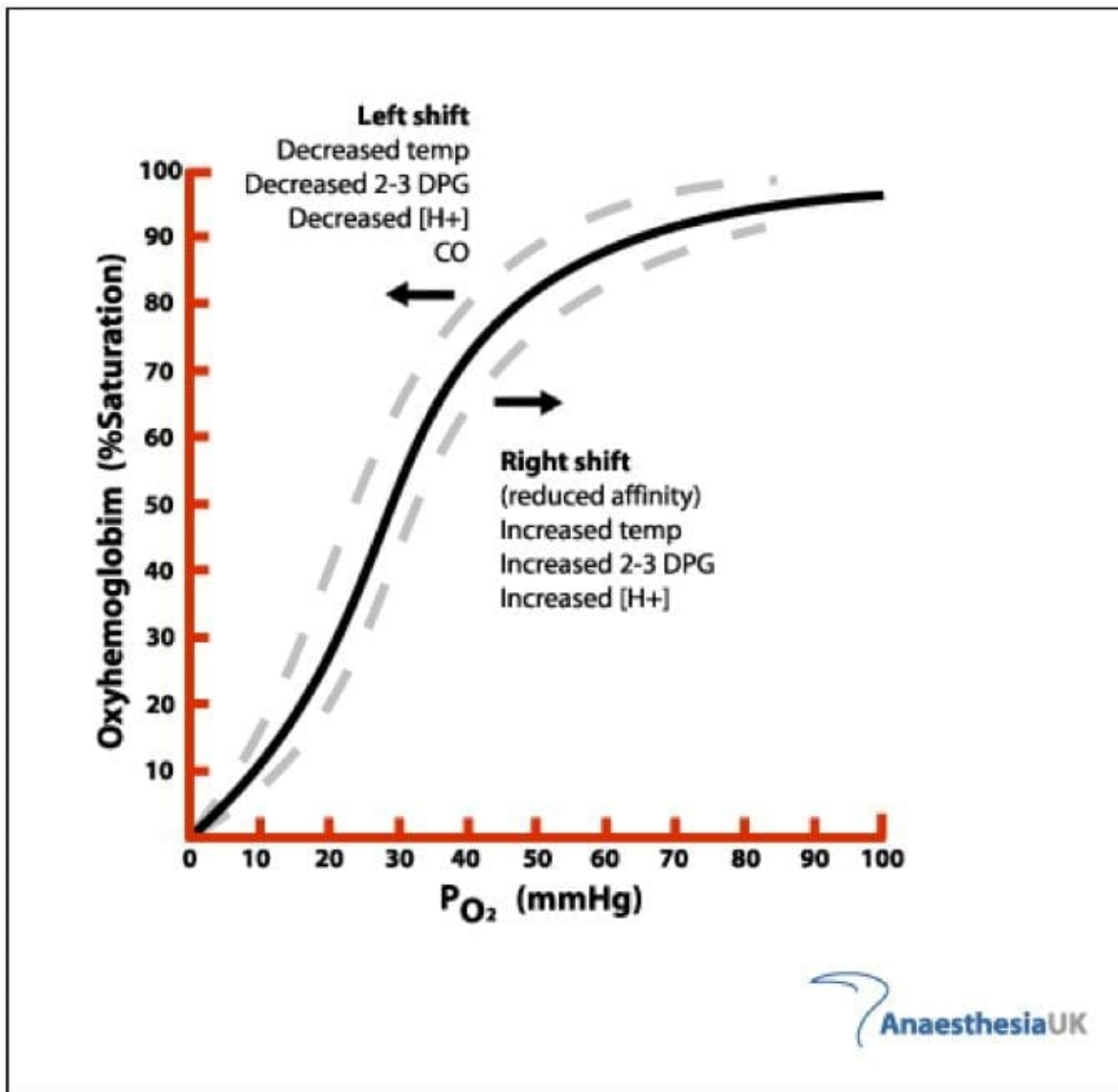


Figure 3.9: Oksyhemoglobin dissosiasjonskurven

Den S-formede strukturen (sigmoidale formen) på O_2 -Hb diss-kurven er typisk. Dette fordi, som nevnt i forrige avsnitt, Hb lettere binder O_2 når det er mer tilgjengelig. Ved høyere temperaturer, økt konsentrasjon av H^+ -ioner og 2-3 DPG, ser man en høyreforskyvning av kurven (%saturasjon er lavere enn ved normalt trykk). Og motsatt ser en høyere %saturasjon ved normalt trykk når temperaturen synker, lave nivåer av H^+ og 2-3 DPG.

3.5 Artikler

- Haematological rather than skeletal muscle adaptations contribute to the increase in peak oxygen uptake induced by moderate endurance training⁴.
- Phlebotomy eliminates the maximal cardiac output response to six weeks of exercise training⁵.
- The Oxygen Cascade During Exercise in Health and Disease⁶.
- Increased maximal oxygen uptake after sprint-interval training is mediated by central haemodynamic factors as determined by right heart catheterization⁷.
- Blood volume expansion does not explain the increase in peak oxygen uptake induced by 10 weeks of endurance training⁸.

4 Tilpasninger til utholdenhetsrening

Referanser

1. Egan, B., & Sharples, A. P. (2023). Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiological Reviews*, 103(3), 2057–2170. <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2021>
2. Roberts, M. D., McCarthy, J. J., Hornberger, T. A., Phillips, S. M., Mackey, A. L., Nader, G. A., Boppart, M. D., Kavazis, A. N., Reidy, P. T., Ogasawara, R., Libardi, C. A., Ugrinowitsch, C., Booth, F. W., & Esser, K. A. (2023). Mechanisms of mechanical overload-induced skeletal muscle hypertrophy: Current understanding and future directions. *Physiological Reviews*, 103(4), 2679–2757. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2022>
3. McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2015). *Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
4. Montero, D., Cathomen, A., Jacobs, R. A., Flück, D., Leur, J. de, Keiser, S., Bonne, T., Kirk, N., Lundby, A.-K., & Lundby, C. (2015). Haematological rather than skeletal muscle adaptations contribute to the increase in peak oxygen uptake induced by moderate endurance training. *The Journal of Physiology*, 593(20), 4677–4688. <https://doi.org/10.1113/JP270250>
5. Bonne, T. C., Doucende, G., Flück, D., Jacobs, R. A., Nordsborg, N. B., Robach, P., Walther, G., & Lundby, C. (2014). Phlebotomy eliminates the maximal cardiac output response to six weeks of exercise training. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 306(10), R752–760. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00028.2014>
6. Dominelli, P. B., Wiggins, C. C., Roy, T. K., Secomb, T. W., Curry, T. B., & Joyner, M. J. (2021). The Oxygen Cascade During Exercise in Health and Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(4), 1017–1032. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.063>
7. Mandić, M., Eriksson, L. M. J., Melin, M., Skott, V., Sundblad, P., Gustafsson, T., & Rullman, E. (2023). Increased maximal oxygen uptake after sprint-interval training is mediated by central haemodynamic factors as determined by right heart catheterization. *The Journal of Physiology*, 601(12), 2359–2370. <https://doi.org/10.1113/JP283807>
8. Skattebo, Ø., Bjerring, A. W., Auensen, M., Sarvari, S. I., Cumming, K. T., Capelli, C., & Hallén, J. (2020). Blood volume expansion does not explain the increase in peak oxygen uptake induced by 10 weeks of endurance training. *European Journal of Applied Physiology*, 120(5), 985–999. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04336-2>