

azol anvendes kun i begrænset omfang til dermatofytose på grund af risiko for hepatitis. De resultater fra Cochrane-analysen, der har væsentligst betydning for danske forhold, vedrører således fluconazol, itraconazol og terbinafin. Det havde været ønskeligt, om man i Cochrane-analysen havde skelnet mellem akutte og kroniske infektioner, idet behandlingsprincipperne for disse er forskellige.

Terbinafin virker fungicid via hæmning af enzymet squalen epoxidase, hvilket fører til dels en ophobning af squalener, der er fungicide, og dels en hæmning af ergosterolsyntesen. Itraconazol og fluconazol virker begge fungistatiske via en hæmning af cytokrom P-450-oxydase, hvilket fører til en hæmning af ergosterolsyntesen. Itraconazol anvendes med stigende hyppighed som kortvarig pulsterapi (400 mg dagl. i en uge). I de inkluderede studier anvendes itraconazol hovedsageligt i en lavere dosering (100 mg dagl.), hvilket betyder, at Cochrane-analysens resultater ikke er fuldt sammenlignelige med det i dag hyppigst anvendte behandlingsregimen. Derimod svarer de anvendte doser for fluconazol (50 mg dagl. eller 150 mg ugentlig) og terbinafin (250 mg dagl.) til de i dag rekommanderede doser.

Det konkluderes, at Cochrane-analysen giver evidens for behandling af tinea pedis med antimykotika. Resultaterne kan dog kun delvist overføres til danske forhold, dels grundet de i Danmark tilgængelige præparater, og dels grundet varierende behandlingsregimener. I den kliniske situation må det endelige valg af antimykotisk behandling fortsat afhænge af den kliniske sværhedsgrad, den enkelte patients risiko for potentielle bivirkninger og interaktioner med andre medikamenter.

Reprints not available. Correspondence to: *Merete Hædersdal*, Dermatologisk Afdeling D-92, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: mhaedersdal@dadlnet.dk

Antaget den 7. februar 2003.  
H:S Bispebjerg Hospital, Dermatologisk Afdeling D-92.

## Litteratur

- Brooks KE, Bender JF. Tinea pedis: diagnosis and treatment. *Clin Podiatr Med Surg* 1996;13:31-46.
- Crawford F, Hart R, Bell-Syer EM et al. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
- Savin RC, Zaias N. Treatment of chronic moccasin type tinea pedis with terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:804-7.
- Svejgaard E, Avnstorp C, Wanscher B et al. Efficacy and safety of short-term itraconazole in tinea pedis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Dermatology* 1998;197:368-72.
- Savin RC. Terbinafine (Lamisil) versus griseofulvine in moccasin type tinea pedis. *J Dermatol treatment* 1990;1 (suppl 2):43-6.
- Widyanto, Budimulja U, Kuswadiji et al. A randomised double blind comparative study of terbinafine vs griseofulvin in tinea pedis. I: Shuster S, Jafary MH, eds. *Terbinafine in the treatment of superficial fungal infections*. Asia-Pacific symposium on lamisil. London: Royal Society of Medicine Services, 1993:21-4.
- De Keyser P, de Backer M, Massart DL. Two week oral treatment of tinea pedis, comparing terbinafine (250 mg/day) with itraconazole (100 mg/day): a double blind multicentre study. *Br J Dermatol* 1994; 130(suppl 43):22-5.
- Hay RJ, McGregor JM, Wuite J et al. A comparison of 2 weeks terbinafine 250 mg/day with 4 weeks of itraconazole 100 mg/day in plantar-type tinea pedis. *Br J Dermatol* 1995;132:604-8.
- Kim JH, Yoon KB. Single blind randomised study of terbinafine vs itraconazole in tinea pedis (two weeks vs four weeks). I: Shuster S, Jafary MH, eds. *Terbinafine in the treatment of superficial fungal infections*. Asia-Pacific symposium on lamisil. London: Royal Society of Medicine Services, 1993:17-20.
- Voravutinon V. Double blind comparative study of the efficacy and tolerability of terbinafine with itraconazole in patients with tinea pedis. I: Shuster S, Jafary MH, eds. *Terbinafine in the treatment of superficial fungal infections*. Asia-Pacific symposium on lamisil. London: Royal Society of Medicine Services 1993:11-6.
- Difonzo EM, Papini M, Cilli P et al. A double blind study comparison of itraconazole and fluconazole in tinea pedis and tinea manuum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;4:148-52.
- Fischbein A, Haneke E, Lancner K. Comparative evaluation of oral fluconazole and oral ketoconazole in the treatment of fungal infections of the skin. *Int J Dermatol* 1992;31 (suppl 2):12-6.
- Roberts DT, Cox NH, Gentles JC et al. Comparison of ketoconazole and griseofulvin in the treatment of tinea pedis. *J Med Vet Mycol* 1987;25:347-50.
- Nozickova M, Kondelkova V, Kulikova Z et al. A comparison of the efficacy of oral fluconazole, 150 mg/week versus 50 mg/day, in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis and cutaneous candidosis. *Int J Dermatol* 1998;37:703-5.

# Overbelastningsskader i senevæv: indsigt i adaptationsmekanismer

## OVERSIGTSARTIKEL

Michael Kjær, cand.scient. Henning Langberg & fysioterapeut Peter Magnusson



## Resumé

Senevæv spiller en central rolle i kraftoverføring fra muskulatur til knogler og er genstand for et betydeligt antal overbelastningsskader ved såvel hvervsarbejde som fritidsaktivitet. Det er vist, at bindevæv i og omkring sener har en forøget blodgennemstrømning og metabolisk aktivitet un-

der muskelarbejde in vivo, ligesom den ekstracellulære matrix kan stimuleres af fysisk aktivitet, hvorved såvel kollagensyntese som degradation øges i både sener og muskler. Træning medfører en nettosyntese af senevævs kollagen type 1-dannelse, og de omfangsforøgede sener, som veltrænede personer har, bidrager til en mindsket relativ belastning af senerne i træningstilpassede sammenlignet med i utrænede sener. Signaler til initiering af kollagensyntese synes at forløbe parallelt med en mekanisk induceret aktivering af proteaser, som øger degradation af bindevævet i muskler og sener. Hormonelle vækstfaktorer samt inflammatoriske mediatorer spiller en rolle for denne signalering,

men den relative betydning af disse faktorer i relation til udvikling af akutte og kroniske seneskader ved arbejde eller sport er uvis. Nyudviklede in vivo-teknikker åbner mulighed for en forståelse af patogenesen ved seneoverbelastning.

Senevævet som kraftoverfører fra muskel til knogler er velaccepteret (1), mens det er mere uafklaret, hvorvidt senebindevæv kan tilpasse blodgennemstrømning, metabolisk aktivitet og kollagenomsætning på optimal vis til øget belastning, og om dette spiller en rolle ved udvikling af overbelastningsskader, der er opstået enten ved erhvervs-, fritids- eller sportsaktivitet. Kollagen i senevæv domineres af fibrillært type 1-kollagen, mens non-fibrillært type 4-kollagen i basalmembran samt type 1 og 3 i epimysium og perimysium dominerer i skeletmuskulatur (2). Øget belastning vil accelerere såvel dannelse og nedbrydning af bindevæv i både sene- og muskelvæv in vitro (3-5), og kollagensyntese primært fra sene- og muskelrelaterede fibroblaster er karakteriseret ved posttranslationelle modifikationer af polypeptidkæder, som bidrager til kvalitet og stabilitet af kollagenmolekylet (6) (Fig. 1). Kollagensyntese initieres intracellulært med organisering og sekretion af prokollagen efterfulgt af en ekstracellulær modificering af prokollagen til kollagen med en fraspaltning af prokollagentelopeptider (PICP og PINP ved type 1-kollagen) og inkorporering af kollagen i en stabil tværbundet fibrilstruktur. Relationen mellem kollagendannelse/organisering, fibrildiameter/struktur og vævets mekaniske egenskaber i senevæv (og muskler) er ikke helt forstået. Senest er der udviklet menneskemodeller, som tillader en registrering af vævsmetabolisme, blodgennemstrømning, inflammatorisk aktivitet og kollagenomsætningen i relation til senerelaterede vævsregioner ved fysisk aktivitet (7-10), ligesom UL-undersøgelse af de mekaniske egenskaber i en menneskesene under fysisk aktivitet har givet information om kobling mellem vævsomsætning og viskoelasticitet i humant rask senevæv (11).

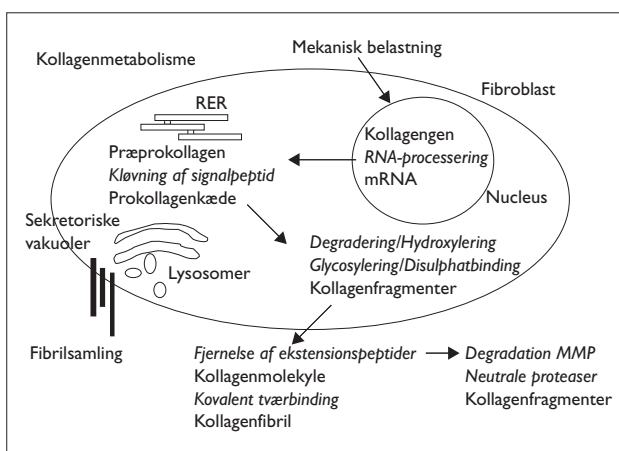


Fig. 1. Transkription, translation og posttranslatoriske modifikationer i cytoplasma og ekstracellulær fase. Prokollagentelopeptider fjernes af specifikke enzymer forud for en stabilisering af kollagen med kovalente tværbindinger til fibriller. Degradation af kollagen initieres ekstracellulært af matrixmetalloproteinase (MMP), hvis effekt inhiberes af vævshæmmere (TIMP).

Fysisk aktivitet medfører en øget omsætning af kollagen i senevæv, som ved længerevarende træning (måneder) resulterer i en forøget nettoformation af kollagen. Dette bidrager til at sænke senens relative belastning hos det trænedede individ og forebygger dermed overbelastning af vævet.

### Arbejdsinducerede ændringer i senemetabolisme og blodgennemstrømning

Iskæmilignende tilstande nævnes i talrige lærebøger som værende afgørende ved opståen af såvel akutte som kroniske seneskader. Det er imidlertid in vivo vist, at blodgennemstrømningen stiger mange fold i senevæv under fysisk aktivitet, at der findes en betydelig iltoptagelse, og at vævs-oxygeneringen ikke falder markant i senevæv under intenst muskelarbejde (9, 12). Disse fund indikerer dels en ganske betydelig iltoptagelse i området omkring senevæv, dels at selv små arbejdsbelastninger synes at resultere i iskæmiske forhold i senevæv. En mulig regulator af senevævet blodgennemstrømning er prostanoiderne (prostacyclin og prostaglandin  $E_2$ ), bradykinin og adenosin, som alle er fundet at blive frigjort fra både sene- og muskelvæv under fysisk aktivitet in vivo (13). Såfremt dannelsen af prostaglandin blokeres med indometacin og acetylsalicylsyre eller med cyclooxygenase-2-specifikke blokkere, halveres den arbejdsinducerede stigning i blodgennemstrømning af senevæv. Dette er interessant i relation til behandling af overbelastningsskader af sener, som ofte er forbundet med hyperæmi, og som samtidig ofte behandles med prostanoidsyntesehæmmende droger. Under anvendelse af mikrodialyseteknik, hvorved interstitielle vævskoncentrationer kan bestemmes, og hvorfra vævsfrigørelse eller -optagelse kan estimeres, er der påvist ændringer i kulhydratmetabolitter, som indikerer øget metabolisk flux i peritendinøst væv under fysisk aktivitet (7). Studier på grise har endvidere vist, at disse peritendinøse forandringer under fysisk stress afspejler ændringer i selve senevævet (14). Præliminære data tyder endvidere på, at man under anvendelse af PET kan påvise en betydelig forøget glukoseoptagelse i akillesenerregionen ved cykelarbejde. Samlet udviser senevæv hos mennesker således en betydelig forøgelse i metabolisk aktivitet og blodgennemstrømning under muskelarbejde.

### Kollagenomsætning i senevæv – regulering og adaptation til fysisk belastning

Kollagendannelse i muskelvæv forøges hos dyr i forbindelse med træning, mens immobilisering sænker kollagensyntesen (3). Akut mekanisk belastning medfører en nedsat kollagen type 1-dannelse efterfulgt af en markant stigning i dagene efter fysisk aktivitet (8). Initialt nedsat proteindannelse under mekanisk belastning og en efterfølgende forøgelse i restitutionfasen efter arbejde er analogt med fund inden for muskelproteinsyntese ved fysisk aktivitet (15) (Fig. 2). Endvidere har træningsstudier vist, at kollagen type 1-syntesen i senevæv kronisk eleveres ved ugers fysisk træning,

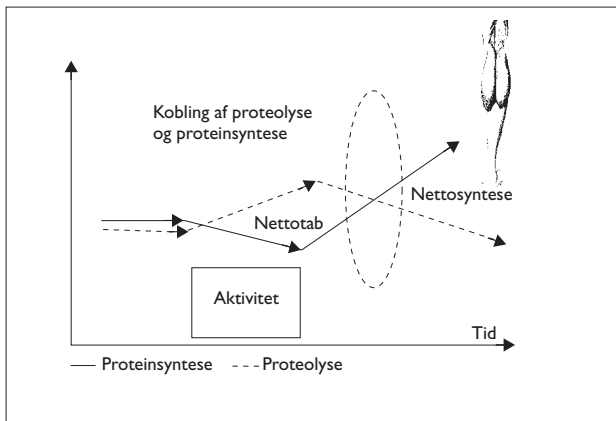


Fig. 2. Skematisk oversigt over forventede ændringer i proteinsyntese og degradering under og efter fysisk aktivitet. Overbelastningsskader kan meget vel fremkomme som et resultat af for hyppig træning, som ikke tillader perioder med en nettosyntese af hverken kollagen- eller andre muskel/seneprøteiner.

hvorimod degradation af kollagen type 1 forøges mest udtalt i de første træningsuger (16). Disse fund indikerer, at træning medfører en forøgelse af kollagenomsætning, mens en markant nettosyntese først fremkommer efter talrige ugers/måneders indsats og kan forklare, hvorfor senevæv kræver betydelig tid for at adaptere optimalt til mekanisk belastning på trods af en ganske høj vævsomsætning af kollagen (17) (**Tabel 1**).

Vækstfaktorer, cytokiner og prostaglandiner vides at stimulere kollagensyntesen, når dette er studeret i cellekulturer med fibroblaster (18) (**Tabel 2**). Potentielle stimulatorer af kollagensyntese som IGF-1, TGF- $\beta$  og bFGF er fundet at forøge kollagendannelsen i kardielle fibroblaster hos rotter, ligesom PDGF er fundet at stimulere sekretion af basal-membran, herunder type 4-kollagen. Det er uafklaret, hvorvidt mekanisk belastning under en tilstedeværelse af vækstfaktorer primært øger antallet af kollagenproducerende celler, eller snarere har en direkte effekt på transkriptionen af kollagen gener in vivo. Enkelte forsøg har vist, at tilførsel af vækstfaktorer i farmakologiske doser resulterer i en forøgelse af fibroblasters kollagensyntese ved mekanisk belastning, men der er ikke gjort forsøg på at belyse dette in vivo. Signalerne af mekanotransduktion i bindevæv er central for en forståelse af interaktionen mellem belastning og biokemiske reaktioner (19, 20). Den integrinmedierede kobling af celler til kollagenmatricen, som forbinder den ekstracellulære matrix til cytoskelettet, anses for at være en vigtig overfører af mekaniske kræfter over cellemembranen (19, 21, 22), og ved muskel-sene-overgangen er mangel på integrin vist at være forbundet med strukturel skade under muskelkontraktioner.

Kollagendegradation initieres af matrixmetalloproteaser (MMP), og aktivering af MMP i muskeltvæv er fundet at forløbe parallelt med en aktivering af vævsinhibitorer af MMP (TIMPs) (23), og specifikke integriner er fundet at regulere metalloproteaseekspression i fibroblastkulturer, som udsættes for mekanisk belastning (22). MMP-1 har under farmakologisk stimulering været påvist at kunne produceres lokalt i senevæv hos mennesker, men en eventuel interaktion

Tabel 1. Indhold af kollagen i væv hos mennesker.

Væv	Kollagen (nmol/g vådvægt)
Sene	677 $\pm$ 57
Ligament	510 $\pm$ 84
Knogle	307 $\pm$ 71
Skeletmuskulatur	59 $\pm$ 17
Hud	335 $\pm$ 64
Lever	39 $\pm$ 18
Lunge	108 $\pm$ 25
Hjerte	25 $\pm$ 5
Tarm	161 $\pm$ 27
Nyre	87 $\pm$ 30
Arterie (aorta)	295 $\pm$ 92

Totalkollagen er bestemt ud fra hydroxyprolinkoncentrationen ([kollagen (mol) = hydroxyproline (g)  $\times$  7,5] / 300.000) bestemt ved ekstraktion fra kollagenhydrolysat af homogeniserede prøver fra menneskevæv udtrykt i nmol per gram vådvægt. Det er evident, at pga. den store kropssandel, som hud og knogler udgør, vil disse samlet indeholde en stor samlet kollagenmængde. Det skal bemærkes, at de målte koncentrationer er udtrykt per gram vådvægt og derfor ikke inkluderer angivelse af variationer i vand- og fedtindhold mellem de forskellige regioner.

Tabel 2. Eksempler på vækstfaktorens effekt på kollagensyntese in vitro.

Substans	Effekt på kollagen syntese	Cellekultur
<b>Vækstfaktorer</b>		
IGF-1	+	kardielle fibroblaster + senefibroblaster
TGF- $\beta$	+	kardielle fibroblaster + senefibroblaster
PDGF	+	myoblaster
bFGF	+	kardielle fibroblaster
<b>Prostaglandiner</b>		
PGE <sub>2</sub>	$\pm$	kardielle fibroblaster
<b>Cytokiner</b>		
IL-6	$\pm$ ?	dermale fibroblaster
TNF- $\alpha$	-	kardielle fibroblaster
IL-1a	$\pm$ ?	kardielle og dermatologiske fibroblaster

Vækstfaktorer, prostaglandin og cytokiner med relevans for fysisk aktivitet og deres stimulerende (+) eller hæmmende (-) indflydelse på kollagensyntese.

IGF-1: *Insulin like growth factor*

TGF- $\beta$ : *Transforming growth factor beta*

PDGF: *Plasma derived growth factor*

bFGF: *Basic fibroblast growth factor*

PGE<sub>2</sub>: Prostaglandin E2

IL-6: Interleukin-6

TNF- $\alpha$ : *Tumour necrosis factor alpha*

med fysisk aktivitet er ukendt. Ekspressionen af MMP-3 i vævsprøver fra senevæv fra mennesker synes at være nedreguleret i degenereret væv, samtidig med at mRNA-niveauet for kollagen type 1 og 3 er forøget. Dette indikerer en central rolle for MMP-omsætning af kollagen i den raske sene, og at overbelastning medfører en ændret bindevævshomøostase. Det er vist at MMP 1-ekspressionen kan moduleres af vækstfaktorer, inflammatoriske cytokiner og cytoskeletdelgørende droger som cytochalasin-D, men interaktionen mellem disse faktorer og mekanisk belastning er ukendt. Det synes herudover perspektivrigt at muskelkontraktions-

Ved akillesseneruptur hos mennesker ses lokaliserede morfologiske forandringer med reduceret diameter af kollagenfibrilstørrelse forud for en skades opståen.

induceret MMP-proteolyse af kapillærmembran har en central betydning for fysiologisk angiogenese ved fysisk belastning (24). Der er derved skabt mulighed for, at MMP regulerer såvel bindevævstilpasning som vaskulariseringen af sene og muskel ved mekanisk belastning.

Regulering af kollagenomsætning i senevæv er kun sparsomt forstået, men det er foreslået, at den er intimt koblet til degradationsprocesser, understøttet af fund på type 4-kollagenomsætning i muskulatur (23). I dyremuskulatur er det vist, at hårdt excentrisk arbejde (»bremsearbejde«) forøger både transkription og proteindannelse af metalloproteaser, og at dette er ledsaget af en forøgelse i transkription af type IV kollagen (25). Endvidere har man fundet, at totalmængden af kollagen var uforandret, ligesom processen var ledsaget af en aktivering af inhiberende faktorer for metalloproteaser (TIMP). Metalloproteaser kunne således via aktivering af kollagendegradering stimulere til øget kollagendannelse, og denne effekt kunne delvist reguleres og limiteres af TIMP (Fig. 3).

Senevævskollagenekspression (type 1) kan ændres afhængigt af den ydre påvirkning, således at kompression af sene kan forøge ekspressionen af type 2-kollagen (brusk) (26). Dette påkalder sig speciel opmærksomhed, idet sene-strukturer, som udsættes for kronisk kompression (fx fra en skos hælkappe), kan resultere i dannelse af kartilaginøst væv og klinisk tilstedeværelse af varig smerte. En sådan differentiering af kollagenekspressionen afhængigt af den type af mekanisk stimulus kan også ses i dermale fibroblaster, som kan differentiere til myofibroblaster, der udtrykker alphaglat muskelcelleaktin, når cellerne udsættes for mekanisk stress. Visse komponenter i den ekstracellulære matrix, såsom kollagen type 12 og tenascin-C, er endvidere fundet at blive opreguleret ved mekanisk belastning (27), og netop disse to substanser er associeret med fibrillært kolla-

gen i sene og ligamenter og har betydning for den mekaniske modstandskraft i den myotendinøse overgang.

### Kobling mellem vævsmorfologi/egenskaber og skadesudvikling

Bindevævsnetværket spiller en central mekanisk understøttende og kraftoverførende rolle i skeletmuskulatur (28), og det har været foreslået, at kollagen i perimysium forebygger overstrækning af muskelfiberbundter (29), og det er derfor muligt, at strukturelle modifikationer af bindevævet f.eks. ved træning spiller en vigtig rolle ikke kun for senens, men også for musklens modstandsdygtighed over for store belastninger (30, 31). Tilstedeværelse af tværbindinger i senevæv vides at have betydning for senens mekaniske egenskaber (32). Det er med kvantitativ transmissionelektronmikroskopiscanning vist, at kollagen type 1-molekyler primært er orienteret bipolar (C- respektive N-terminal), før dannelse af fibriller foregår, og at fibre som indeholder unipolære fibriller bliver kortere end ellers (33). Interessant er det, at små leukinrige proteoglykaner fungerer som isolatorer omkring kollagenfibriller og sikrer mod skift til skift-binding, hvorved de sikrer en optimal spids til spids-interaktion mellem senefibriller. Det er derfor interessant, at aldrende rotte-myocardium har et forøget antal af tværbindinger per vægt-enhed kollagen, og at dette kan reverteres med fysisk træning (34). Tværslitsstudier viser, at tværslitsarealet af en trænet human akillessene er markant større end hos en utrænede person (35), hvilket er foreneligt med en trænings-induceret forøgelse i kollagen type 1-syntese. Det kan vises, at selv om den trænedes sene under maksimal muskelbelastning samlet udsættes for et større træk end den utrænede sene, modvirkes dette af det større tværslitsareal, således at belastningen af senen pr. tværslitsareal er betydelig mindre hos den trænedes person (11, 35). Idet det antages, at belastninger under træning (og arbejde) afpasses i forhold til personens maksimale formåen, er der grund til at tro, at utrænede personer, som påbegynder træning eller belaster sener hårdt ved arbejde, vil være udsat for en større belastning af vævet end den trænedes, og de kan derfor overbelaste senerne.

Hos personer med bindevævsdefekt (Ehlers Danlos), som udviser hypermobilitet, kunne en øget eftergivlighed i sene-muskel-kompleksens bindevæv forklare den øgede bevægelighed. Imidlertid viser studier af denne patientgruppe, at de mekaniske egenskaber (stivhed, stressrelaxering) af haseregionens muskel-sene-kompleks er identisk med dem hos raske kontrolpersoner (36). Da patientgruppen er mere smidig i leddene end kontrolpersonerne, er der derfor grund til at tro, at det øgede bevægeudslag hos denne patientgruppe enten skyldes en øget eftergivlighed i ledkapsler, eller at tolerancen over for stræk er forøget i forhold til hos raske. Det sidste passer med fund hos raske personer som udfører smidighedstræning (37), og idet styrketræning hos raske vides at kunne øge stivheden af bindevævet i sener og muskler, kan det ikke udelukkes, at styrketræning derfor kunne modvirke hypermobilitet og u hensigtsmæssig ledpåvirkning hos denne patientgruppe.

Et klassisk spørgsmål i relation til seneskader er, hvorfor

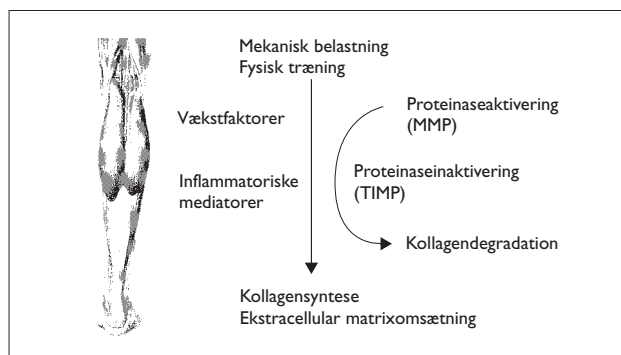


Fig 3. Hypotetisk skema over interaktionen mellem mekanisk vævsbelastning af sener og kollagenomsætning. Vækstfaktorer og inflammatorisk/vasoaktive substanser stimulerer/hæmmer såvel enzymatisk aktivering af degradering som af kollagensyntesen.

sener rumperer? Ud over at afspejle et misforhold mellem brudstyrke og belastning, er det uafklaret, hvorvidt der er tale om, at en rumperet sene har været beskadiget eller haft vævsforandringer forud for rupturen. Degenerative forandringer har været fundet i biopsier, der er udtaget dage efter ruptur, og disse fund passer med nogle af de forandringer, som er blevet påvist ved kronisk akillesenebevær (38). Endvidere har det været fremført, at medikamina som eksempel fluoquinoloner kan være disponerende for senerupturudvikling. I et studie, der er publiceret for nylig, er det fundet at fibrildiameteren i akillesenevæv fra akut rumperede sener var mindre end i sener fra raske individer (39). Da diameteren i biopsier fra rumperede og intakte sener taget 3-4 cm proksimalt for rupturstedet ikke var forskellig, tyder fundene således på en lokalt ændret senemorfologi på rupturstedet. Det er påfaldende, at der til trods for disse morfologiske fund ikke fandtes klinisk smerte forud ruptur, men at der i alle tilfælde var tale om individer, som i løbet af få måneder havde øget deres idrætsaktivitet markant.

### Konklusion

Udforskning af bindevæv og ekstracellulære matrixkomponenter i relation til fysisk aktivitet er i sin initiale fase, men der er tegn på, at humant senevæv reagerer dynamisk på belastning. Eksistensen af flere signalveje, som konverterer mekanisk påvirkning til genekspression og proteindannelse i sener, er påvist, og overbelastning synes at involvere et misforhold mellem kollagenedbrydning og den restitutionsassocierede kollagensyntese. Senevævs adaptation til belastning involverer et samspil mellem aktivering af proteaser og vækstfaktorer samt inflammatoriske/vasoaktive substanser, som for fleres vedkommende frisættes lokalt i vævet omkring senen. Med de tilgængelige in vivo udviklede teknikker er der skabt mulighed for fremtidige studier af patogenesen bag seneskader hos mennesker i forbindelse med aktivitet.

### Summary

#### Michael Kjær, Henning Langberg & Peter Magnusson: Overuse injuries in tendon tissue: insight into adaptation mechanisms.

Ugeskr Læger 2003;165:1438-43.

Tendon tissue plays a central role in force transmission from skeletal muscles to bones and is subject to a considerable amount of overuse injuries associated with occupation and leisure exercise. It has been shown that connective tissue within and around tendon displays increased blood flow and metabolic activity during exercise in vivo and that the extracellular matrix is stimulated by physical activity whereby both collagen synthesis and degradation are enhanced in both tendon and muscle. Training leads to a net synthesis of collagen type I in tendon, and the thicker tendons that well-trained individuals possess contribute to a lower relative loading of the tendons during exercise. Signals for increased collagen synthesis seem to run in parallel with mechanically induced activation of protease driven degradation of connective tissue in tendon and muscle. Hormonal growth factors as well as inflammatory mediators play a role for this effect, but

the relative importance of individual factors in the development of acute or chronic tendon injuries in relation to sports remains uncertain. Newly developed in-vivo techniques open new possibilities for a deeper understanding of the pathogenesis behind tendon overuse injuries.

Reprints: Michael Kjær, Idrætsmedicinsk Forskningsenhed, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: bk01@bbh.hosp.dk

Antaget den 6. november 2002.

H:S Bispebjerg Hospital, Medicinsk Center, Reumatologisk Klinik H, Idrætsmedicinsk Forskningsenhed, København.

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang ned litteraturlistens 39 numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås ved henvendelse til forfatterne.

### Litteratur

- Alexander RM. Energy-saving mechanisms in walking and running. *J Exp Biol* 1991;160:55-69.
- Listrat A, Lethias C, Hocquette JF et al. Age-related changes and location of types I, III, XII and XIV collagen during development of skeletal muscles from genetically different animals. *Histochem J* 2000;6:349-56.
- Savolainen J, Myllylä V, Myllylä R et al. Effects of denervation and immobilization on collagen synthesis in rat skeletal muscle and tendon. *Am J Physiol* 1988b;254:R897-902.
- Kovanen V. Effects of ageing and physical training on rat skeletal muscle [disp]. *Acta Physiol Scand* 1989;577(suppl 135):1-56.
- Han X-Y, Wang W, Komulainen J et al. Increased mRNAs for procollagens and key regulating enzymes in rat skeletal muscle following downhill running. *Pflügers Arch* 1999;437:857-64.
- Parsons M, Kessler E, Laurent GJ et al. Mechanical load enhances procollagen processing and dermal fibroblasts by regulating levels of procollagen C-proteinase. *Exp Cell Res* 1999;252:319-31.
- Langberg H, Skovgaard D, Karamouzis M et al. Metabolism and inflammatory mediators in the peritendinous space measured by microdialysis during intermittent isometric exercise in humans. *J Physiol* 1999;515:919-27.
- Langberg H, Skovgaard D, Petersen LJ et al. Type-I collagen turnover in peritendinous connective tissue after exercise determined by microdialysis. *J Physiol* 1999;521:299-306.
- Boushel R, Langberg H, Green S et al. Blood flow and oxygenation in peritendinous tissue and calf muscle during dynamic exercise. *J Physiol* 1999;524:305-13.
- Boushel R, Langberg H, Olesen J et al. Regional blood flow during exercise in humans measured by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Appl Physiol* 2000; 89:1868-78.
- Magnusson SP, Aagaard P, Rosager S et al. Load-displacement properties of the human triceps surae aponeurosis in vivo. *J Physiol* 2001;531:277-88.
- Langberg H, Bulow J, Kjær M. Blood flow in the peritendinous space of the human Achilles tendon during exercise. *Acta Physiol Scand* 1998;163:149-53.
- Langberg H, Bjørn C, Boushel R et al. Exercise induced increase in interstitial bradykinin concentration of skeletal muscle and peritendinous tissue in humans. *J Physiol* 2002;542:977-83.
- Langberg H, Olesen JL, Bulow J et al. Metabolism in the Achilles tendon and in the peritendinous space measured by microdialysis. *Acta Physiol Scand* 2002;174:377-80.
- Rennie MJ, Tipton KD. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effect of nutrition. *Annu Rev Nutr* 2000;20:457-83.
- Langberg H, Rosendal L, Kjær M. Training-induced changes in peritendinous type I collagen turnover determined by microdialysis in humans. *J Physiol* 2001;534:297-302.
- Gineyts E, Cloos PAC, Borel O et al. Racemization and isomerization of type I collagen C-telopeptides in human bone and soft tissues: assessment of tissue turnover. *Biochem J* 2000;345:481-5.
- Banes AJ, Tsuzaki M, Hu P et al. PDGF-BB, IGF-1, and mechanical load stimulate DNA synthesis in avian tendon fibroblast in vitro. *J Biomechanics* 1995; 28:1505-13.
- Choquet D, Felsenfeld DP, Sheetz MP. Extracellular matrix rigidity causes strengthening of integrin-cytoskeleton linkages. *Cell* 1997;88:39-48.
- Ingber D. Cellular tensigrity: exploring how mechanical changes in the cytoskeleton regulate growth migration and tissue pattern during morphogenesis. *Int Rev Cytol* 1994;150:173-224.

21. Yano Y, Geibel J, Sumpio B. Cyclic strain induces reorganisation of integrin alpha 5 beta 1 in human umbilical vein endothelial cells. *J Cell Biochem* 1997;64:505-12.
22. Stricker TP, Dumin JA, Dickeson K et al. Structural analysis of the alpha 2 integrin domain/procollagenase-1 (MMP-1) interaction. *J Biol Chem* 2001;276:29375-81.
23. Koskinen SOA, Kjær M, Mohr T et al. Type IV collagen and its degradation in paralyzed human muscle: effect of functional electrical stimulation. *Muscle Nerve* 2000;23:580-9.
24. Haas TL, Milkiewicz M, Davis SJ et al. Matrix metalloprotease activity is required for activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 2000;279:H1540-7.
25. Koskinen SOA, Wang W, Ahtikoski AM et al. Acute exercise induced changes in rat skeletal muscle mRNAs and proteins regulating type IV collagen content. *Am J Physiol* 2001;280:R1292-300.
26. Benjamin M, Ralphs JR. Fibrocartilage in tendons and ligaments – an adaptation to compressive load. *J Anat* 1998;193:481-94.
27. Chiquet M. Regulation of extracellular matrix gene expression by mechanical stress. *Matrix Biol* 1999;18:417-26.
28. Gosselin LE, Adams C, Cotter TA et al. Effect of exercise training on passive stiffness in locomotor skeletal muscle: role of extracellular matrix. *J Appl Physiol* 1998;85:1011-6.
29. Purslow PP. Strain induced reorientation of an intracellular connective tissue network: implications for passive muscle elasticity. *J Biomech* 1989;22:21-31.
30. Buchanan C, Marsh R. Effects of long-term exercise on the biomechanical properties of the achilles tendon of guinea fowl. *J Appl Physiol* 2001;90:164-71.
31. Fratzl P, Misof K, Zizak I et al. Fibrillar structure and mechanical properties of collagen. *J Struct Biol* 1997;122:119-22.
32. Misof K, Landis WJ, Klaushofer K et al. Collagen from osteogenesis imperfecta mouse model (oim) shows reduced resistance against tensile stress. *J Clin Invest* 1997;199:40-5.
33. Kadler KE, Holmes DF, Graham HI et al. Tip-mediated fusion involving unipolar collagen fibrils account for rapid fibril elongation, the occurrence of fibrillar branched networks in skin and the paucity of collagen fibril ends in vertebrae. *Matrix Biol* 2000;19:359-65.
34. Thomas DP, Zimmerman SD, Hansen TR et al. Collagen gene expression in rat left ventricle: interactive effect of age and exercise training. *J Appl Physiol* 2000; 89:1462-8.
35. Rosager S, Aagaard P, Dyhre-Poulsen P et al. Load-displacement properties of the human triceps surae aponeurosis and tendon in runners and non-runners. *Scand J Med Sci Sports* 2003;12:90-8.
36. Magnusson SP, Julsgaard C, Aagaard P et al. Viscoelastic properties and flexibility of the human muscle tendon unit in Ehlers-Danlos syndrome. *J Rheumatol* 2001;12:2720-5.
37. Magnusson SP, Simonsen EB, Aagaard P et al. A mechanism for altered flexibility in human skeletal muscle. *J Physiol* 1996;497:291-8.
38. Astrom M. Partial rupture in chronic Achilles tendinopathy. A retrospective analysis of 342 cases. *Acta Orthop Scand* 1998;69:404-7.
39. Magnusson SP, Qvortrup K, Overgaard J et al. Collagen fibril size and crimp morphology in ruptured and intact human Achilles tendons. *Matrix Biol* 2002;21:369-77.

Denne artikel bringes som led i Ugeskrift for Lægers serie i anledning af Bevægeapparatets Årti.

## Dannelse af nye nerveceller i den voksne hjerne

### OVERSIGTSARTIKEL

Frantz Rom Poulsen, cand.scient. Morten Meyer & Jens Zimmer Rasmussen

### Resumé

Dannelsen af nye nerveceller i centralnervesystemet betragtes normalt som afsluttet ved fødslen eller kort tid derefter. Tabte nerveceller forventes således ikke at kunne erstattes med nye. Hjernen er imidlertid mere plastisk end tidligere antaget, og det omfatter også nydannelsen af nerveceller. Man ved nu, at der også i den voksne menneskehjerne i mindst to områder findes neurale stamceller, der kontinuerligt danner nye nerve- og gliaceller. Det drejer sig om cellelaget under korncellerne i hippocampus gyrus dentatus og cellelaget under de laterale ventriklers ependym. Fra det sidste område vandrer nydannede forstadier af nerveceller frem mod bulbus olfactorius, hvor de uddifferentieres til nerveceller. I gyrus dentatus integreres de nydannede nerveceller i korncellelaget, hvor de synes at være af betydning for indlæring og hukommelse. Det vides endnu ikke, om dannelsen af nye nerveceller i den voksne menneskehjerne kan reguleres i retning af reparation og erstatning af nerveceller, der er tabt ved hjerneskode.

Siden *J. Altman* i 1960'erne med indgift af thymidin- $H^3$  og efterfølgende autoradiografi påviste, at der dannes nye nerveceller i bestemte områder af den voksne rottehjerne, er grænserne for vores opfattelse af hjernen og dens plasticitet konstant blevet udvidet. Ud fra den eksisterende viden om nervebanernes komplicerede netværk og den generelle eksperimentelle og kliniske erfaring, at nervebaner i hjernen og rygmærven normalt har ringe (eller ingen) evne til regeneration, har det været svært at forestille sig, at nye nerveceller kunne dannes i større omfang og funktionelt integreres i den voksne hjerne. Med den hastige udvikling i cellebiologiske og billeddannende teknikker, har man med de seneste års forskning imidlertid dokumenteret, at der i særdeleshed i to hjerneområder, også i den voksne menneskehjerne (1), konstant dannes nye nerveceller ud fra umodne forstadier, dvs. neurale stamceller og neuronale progenitorceller. Stamceller har pr. definition evnen til ved deling at danne nye stamceller og tidlige forstadier til gliaceller (glioblaste) og nerveceller (neuroblaste), som så efterfølgende uddifferentieres i glial eller neuronal retning. Af de områder i hjernen, hvor der konstant dannes nye nerveceller, er cellelaget under de laterale ventriklers ependym (den subventrikulære zone fortil i lateralventriklerne) og cellelaget under korncellelaget i gyrus dentatus (den subgranulære zone) i fascia dentata-delen af hippocampus (**Fig. 1**) (1) de mest under-