

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 rygmarven 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-

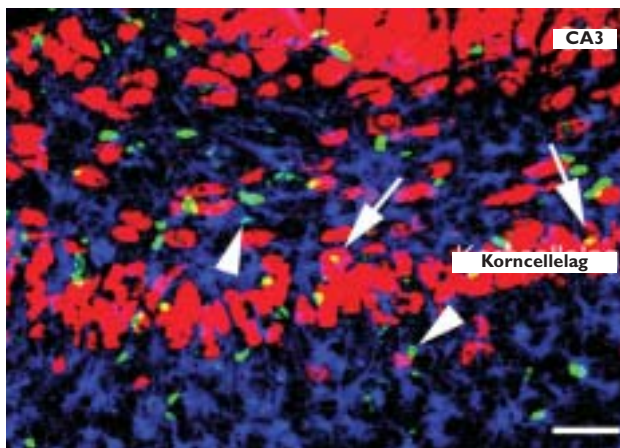


Fig. 1. Thymidin-analogen 5-bromo-2-deoxyuridin (BrdU) inkorporeres på lige fod med andre nukleotider under DNA-syntesen i delende cellers S-fase. Ved tredobbelt immunhistokemisk farvning for BrdU, en markør for modne nerveceller, neuronal nuclei (NeuN), og en markør for astrocytter, glial fibrillary acidic protein (GFAP), kan delende cellers fænotype karakteriseres uger efter BrdU-optagelsen i DNA'et. Figuren viser et konfokalt billede af et 20 µm tyndt, immunhistokemisk farvet frysensnit af en fire uger gammel skivekultur fra en syv dage gammel rotte. Efter to uger blev BrdU tilsat mediet i tre dage. De BrdU-mærkede cellekerner er grønne, astrocytterne er blå, og nervecellerne er røde. Eksempler på nydannede nerveceller (rød med gul kerne) i gyrus dentatus korncellelag er vist med pile. Pilehovederne peger på eksempler på nydannede astrocytter: BrdU-mærket kerne (grøn) omgivet af GFAP-positivt cytoplasma (blå). Målestok 30 µm.

søgte, og det er også her, der især dannes nye nerveceller i den voksne hjerne. Fra den subventrikulære zone vandrer nydannede og delende neuroblaster (og glioblaster) i en kontinuerlig strøm langs et distinkt lag af astroglia frem mod bulbus olfactorius (2). I lugtekolben uddifferentieres cellerne til dopaminerge eller *gamma amino butyric acid* (GABA)'erge nerveceller (og gliaceller). I fascia dentata integreres de nydannede nerveceller i korncellelaget, hvor de som andre kornceller sender deres axoner (mosfibre) til CA3-pyramidecellerne (3). Samtidig med dannelsen af tusinder af nye nerveceller hver dag i det subventrikulære lag, bulbus olfactorius og det hippocampale korncellelag (i fascia dentata hos voksne rotter ca. 9.000) sker der også et kontrolleret henfald af i hvert fald nogle nerveceller i disse regioner gennem noninflammatorisk apoptotisk (programmeret) celledød (4).

Den funktionelle betydning af nye nerveceller, som tilføres livet igennem, kendes ikke, men man ved nu, at den kontinuerlige neurogenese forekommer i alle undersøgte pattedyrhjerner inkl. menneskets, og at processen kan reguleres, idet dannelsen af nerveceller øges eller nedsættes ved forskellige tilstande.

Nydannelsen af nerveceller mindskes med alderen og øges med motion

Nye nerveceller dannes også i den aldrende hjerne, men i hippocampus reduceres neurogenesen med alderen. Hippocampus er involveret i indlæring og hukommelse, og det fald i indlæringsevnen, der kan ses ved stigende alder,

kunne være koblet til det aldersafhængige fald i neurogenesen. For voksne rotters hippocampus er det således vist, at de nydannede nerveceller spiller en væsentlig rolle for indlæring. Ophold i et aktivt interagerende miljø, hvor hippocampus aktiveres, øger nydannelsen af kornceller. Også frivillig fysisk aktivitet stimulerer såvel indlæringsevnen som nydannelsen af kornceller (3). Om de nydannede nerveceller spiller en rolle for selve indlæringsprocessen eller indgår i fjernelsen af tidligere hukommelsesspor og dermed muliggør ny indlæring, er dog endnu uklart (5). Årsagen til den aldersbetingede reduktion i neurogenesen er ikke kendt, men ved stigende alder øges mængden af glukokortikoider i blodet, og netop glukokortikoider hæmmer neurogenesen i hippocampus. En sænkning af glukokortikoidniveauet i blodet hos gamle rotter øger da også tilsvarende dannelsen af nye hippocampale kornceller (6). Det er uvist, om glukokortikoiderne indvirker direkte på stamcellerne eller indirekte gennem suppression af vækstfaktorekspression e.l.

Insulin-like growth factor I (IGF-I), der bl.a. dannes og frigives fra leveren ved væksthormonstimulering øger nydannelsen af kornceller (7), både som enkeltfaktor og sammen med faktorer som *epidermal growth factor* (EGF) og *fibroblast growth factor 2* (FGF-2) (8). Øget tilstedeværelse af IGF-I, formodentlig frigivet fra leveren, menes i øvrigt at være årsag til den øgede neurogenese ved ustresset øget motorisk aktivitet (7). Andre faktorer, f.eks. erythropoietin, der også dannes i hjernen, øger også neurogenesen (9).

Epileptisk krampeaktivitet og antidepressionsbehandling øger neurogenesen i hjernen hos voksne

Ved epilepsi med neuronal krampeaktivitet og ved elektrochokbehandling, som gives ved svær depression, induceres en lang række ændringer i hjernens ekspression af nervecellevækstfaktorer, neuropeptider og calciumbindende proteiner, ligesom der kan ske omkobling af intrahippokampale nerveforbindelser. Ved induceret krampeaktivitet og elektrochokstimulation øges neurogenesen i hippocampus og i den subventrikulære zone kraftigt hos voksne rotter (10, 11). De cellulære mekanismer bag dette kendes endnu ikke fuldt ud, men effekten kan være medieret af vækstfaktorer, der er dannet i hjernen selv eller kommende fra blodbanen (f.eks. IGF-I). Derudover synes flere neurotransmittere at være involveret. Eksempelvis øges neurogenesen ved hæmning af glutamatreceptorer af undertypen NMDA (12), hvilket dog umiddelbart virker paradoksalt, fordi NMDA-receptorer netop aktiveres ved epilepsi og elektrochokbehandling. Stimulering af 5HT1A-undertypen af serotoninreceptorer øger også nydannelsen af kornceller (13). Skønt det ikke er endelig klarlagt, er det altså sandsynligt, at det er samspillet mellem neurotransmittere og vækstfaktorer, der er afgørende i reguleringen af den hippocampale neurogenese i den voksne hjerne.

Ved depressive lidelser ses der ofte en øget mængde cirkulerende glukokortikoider i blodet, og dette kan i sig selv (se ovenfor) reducere neurogenesen i hippocampus. Om en mindsket neurogenese kan udløse depressive sygdomsmanifestationer vides ikke, men de eksperimentelle fund af en

øget neurogenese i hippocampus efter elektrochokbehandling (11) og administration af antidepressiva som f.eks. fluoxetin eller lithium har naturligt sat fokus på den hippocampale neurogenese som en mulig medvirkende faktor i depressionens patologi. Det er således interessant, at effekten af antidepressionsbehandling oftest først indtræder efter 14-28 dage, det tidsrum det tager for nydannede nerveceller i hippocampus at modne og etablere synaptiske forbindelser (14). Om den foreslåede funktion af nydannede kornceller som omformere af hukommelsesspor (5) også har betydning i denne sammenhæng, er et åbent spørgsmål.

Nydannelse af nerveceller og reparation af hjerneskade

Hos normale rhesusaber migrerer umodne celler fra den subventrikulære zone via hvid substans til neokortikale områder, hvor de uddifferentieres til nerveceller. Nogle af de nydannede nerveceller har en kort levetid (15), og eksistensen af en kontinuerlig kortikal neurogenese accepteres ikke af alle (16), idet mærkede og i øvrigt uspecificerede satellitceller beliggende klos op ad nerveceller kan fejltolkes som mærkede og delende neuroner (16). Grundige studier med optiske seriesnit gennem vævet er således nødvendige, for at man kan skelne delende satellitceller fra nydannede nerveceller (17). Også 5-bromo-2-deoxyuridin (BrdU)-inkorporering under DNA-reparation i nerveceller er blevet fremført som mulig fejlkilde (18), men omfanget heraf er fundet at være meget begrænset om overhovedet eksisterende (19). Iskæmiske og traumatiske skader af hjernebarken fremkalder, afhængig af insultets omfang, varierende grad af nervecelledød med ledsagende gliareaktion og *sprouting* af intakte nervefibre. Hos mus, der er påført et meget lokaliseret tab af nerveceller i lag VI af neocortex med projektion til thalamus, sker der i ugerne derefter: 1) en nytilkomst af nerveceller i det beskadigede cellelag, og 2) en reetablering af nerveforbindelser fra de nye celler til thalamus, som den, de oprindelige nerveceller havde (20). Nogle af de nydannede nerveceller kommer fra stamceller i den subventrikulære zone og migrerer til neocortex som respons på skaden (20), andre kommer måske fra mere lokale stamceller eller progenitorceller i neocortex. Også efter eksperimentelt induceret iskæmi stimuleres neurogenesen både i tilslutning til det iskæmiske område (21) og på afstand i de subventrikulære og subgranulære zoner. I hippocampus synes denne nydannelse at være afhængig af endogent produceret FGF-2. Om den øgede neurogenese subventrikulært og subgranulært bidrager til regenerationen ved migration til infarktområdet er dog endnu uklart. Efter eksperimentelle hovedtraumer hos rotter er der dog vist en øget nydannelse af hippocampale kornceller efter tab af disse celler. Hvorvidt tilsvarende læsionsbetinget nydannelse af nerveceller finder sted hos mennesker er ikke kendt.

Stamceller til behandling af neurodegenerative sygdomme – eksemplificeret ved Parkinsons sygdom
Parkinsons sygdom (paralysis agitans) fremkaldes af tab af dopaminerge nerveceller i substantia nigra pars compacta, der er beliggende i mesencephalon øverst i hjernestammen.

Faktorer, der påvirker nydannelsen af nerveceller

Øger

Vækstfaktorer/cytokiner:

- IGF-1
- EGF
- FGF-2
- LIF-1
- Erythropoitin

Neurotransmitterreceptorer:

- Glutamatereceptorantagonister (NMDA-typen)
- Serotoninreceptoragonister (5-HT1a-typen)

Adfærdstimuli:

- Motion (ustresset)
- Indlæring

Neuronal aktivering eller skade:

- Epilepsi
- Elektrochokbehandling
- Cerebral iskæmi

Mindsker

- Stigende alder
- Glukokortikoider
- Stress
- NMDA-receptorstimulering

Manglen på dopamin i basalganglierne, som modtager de dopaminerge, nigrostriale nerveforbindelser, resulterer i tiltagende bevægeforstyrrelser (bradykinesi, rigiditet og tremor), så sygdommen uden behandling leder til svær invaliditet og død. De fleste parkinsonpatienter kan med god effekt symptombehandles med L-dopa, et forstadium til dopamin, men effekten af L-dopa aftager hos de fleste efter nogle år, som sygdomsprocessen med tab af dopaminerge nerveceller og nerveterminaler fortsat skrider frem. Samtidig rammes patienterne af kraftige svingninger i deres funktionstilstand (*end of dose-forværring*, *on-off*fænomener og dyskinesier). De direkte årsager til tabet af de dopaminerge nerveceller er fortsat ukendte.

Som eksperimentel restorativ behandling af Parkinsons sygdom har man transplanteret umodne dopaminerge nerveceller fra aborterede fostre til basalganglierne på svært syge patienter med det formål at reetablere et dopaminergt input til de striale neuroner og nervekredsløb. Med et tilstrækkeligt antal dopaminerge nerveceller i transplantaterne giver behandlingen en klart forbedret funktionstilstand, som dokumenteret i europæiske undersøgelser, men transplantationerne er forbundet med både etiske og praktiske problemer. De etiske problemer er knyttet til brug af væv fra aborterede fostre, mens de praktiske problemer skyldes, at der ofte ses et meget ringe indhold (5-20%) af dopaminerge nerveceller i transplantaterne, hvorfor der skal anvendes væv fra 6-8 fostre til hver patient. Det lave antal do-

paminerge nerveceller per transplantat skyldes ikke immunologisk afstødning, men en kombination af nervecelledød og en tilsyneladende manglende fuldførelse af den udvikling af dopaminerge nerveceller, der ellers ville have fundet sted i det transplanterede væv, hvis det var forblevet *in situ*. Mange steder i verden (herhjemme i regi af Dansk Center for Stamcelleforskning med deltagelse af bl.a. Syddansk Universitet, Odense og NS Gene A/S, Ballerup) forskes der derfor i muligheden for at anvende prædifferentierede neurale stamceller som alternativt donormateriale til transplantationerne. Isolering og opformering af naturligt forekommende neurale stamceller fra føtale hjerner fra aborterede fostre kan foretages fra en række områder og i voksne hjerner fra de subventrikulære cellelag samt fascia dentata-delen af hippocampus. Kan der etableres effektive metoder til at styre cellernes uddifferentiering, her i dopaminerg retning, vil der kunne etableres cellebanker til brug ved transplantationsbehandling.

Perspektiver

De ovennævnte internationale forskningresultater har rykket kraftigt ved den gængse opfattelse af hjernens plasticitet og potentielle evne til reparation. Selv om mange af resultaterne er opnået på gnavere, viser undersøgelser, der er udført på aber og menneskehjerner, at nydannelse af nerveceller er et generelt neurobiologisk fænomen, som nok kan variere mellem dyrearter, men også gælder for den voksne menneskehjerne. Interessen for resultaterne har naturligt fokuseret på mulighederne for at stimulere eller transplantere neurale stamceller til erstatning for tabte celler ved neurodegenerative sygdomme som cerebralt infarkt, rygmarvsskader og Huntingtons, Alzheimers og Parkinsons sygdom. Dertil kommer betydningen af den kontinuerlige, om end begrænsede og regionalt forekommende neurogenese for hjernens normalfunktion og relationerne til psykiatrisk sygdom, som f.eks. depression. Der mangler dog stadig væsentlig viden om cellernes migration, uddifferentiering og indbyrdes interaktion. Det er således endnu uvist, hvad der normalt styrer de uddifferentierede eller delvist differentierede cellers migration i den normale hjerne og mod beskadigede områder (*homing*), samt de neurale stamcellers differentiering i neuronal retning. Kendskab til disse forhold er helt afgørende for, om det i fremtiden vil være muligt at: 1) frembringe rene populationer af nerveceller til transplantation (f.eks. dopaminerge og GABA'erge nerveceller til mulig transplantation til henholdsvis Parkinson- og Huntington-patienter) og 2) stimulere hjernens egne eller udefra tilførte stamceller til at søge ind i læsionsområder og der uddifferentieres til de ønskede celletyper. Den basale og anvendelsesorienterede forskning på området er i øjeblikket intens og kan meget vel tænkes i løbet af få år at bidrage til bedre og mere målrettede *cell replacement therapies*.

Summary

Frantz Rom Poulsen, Morten Meyer & Jens Zimmer Rasmussen: Generation of new nerve cells in the adult human brain.

Ugeskr Læger 2003;165:1443-7.

Generation of new nerve cells (neurogenesis) is normally considered to be limited to the fetal and early postnatal period. Thus, damaged nerve cells are not expected to be replaced by generation of new cells. The brain is, however, more plastic than previously assumed. This also includes neurogenesis in the adult human brain. In particular two brain regions show continuous division of neural stem and progenitor cells generating neurons and glial cells, namely the subgranular zone of the dentate gyrus and the subventricular zones of the lateral ventricles. From the latter region newly generated neuroblasts (immature nerve cells) migrate toward the olfactory bulb where they differentiate into neurons. In the dentate gyrus the newly generated neurons become functionally integrated in the granule cell layer, where they are believed to be of importance to learning and memory. It is at present not known whether neurogenesis in the adult human brain can be manipulated for specific repair after brain damage.

Reprints: Frantz Rom Poulsen, Anatomi og Neurobiologi, Institut for Medicinsk Biologi, Syddansk Universitet, Winsløwparken 21, DK-5000 Odense C. E-mail: fpoulsen@health.sdu.dk

Antaget den 3. december 2002.

Syddansk Universitet, Institut for Medicinsk Biologi, Anatomi og Neurobiologi.

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 21 numre. Oplysning om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

1. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-7.
2. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci* 2002;22:629-34.
3. Van Praag H, Schinder AF, Christie BR et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002;415:1030-4.
4. Biebl M, Cooper CM, Winkler J et al. Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain. *Neurosci Lett* 2000;291:17-20.
5. Feng R, Rampon C, Tang YP et al. Deficient neurogenesis in forebrain-specific presenilin-1 knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces. *Neuron* 2001;32:911-26.
6. Cameron HA, McKay RD. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat Neurosci* 1999;2:894-7.
7. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001;21:1628-34.
8. Gage FH, Kempermann G, Palmer TD et al. Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J Neurobiol* 1998;36:249-66.
9. Shingo T, Sorokan ST, Shimazaki T et al. Erythropoietin regulates the *in vitro* and *in vivo* production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J Neurosci* 2001;21:9733-43.
10. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997;17:3727-38.
11. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J et al. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47:1043-9.
12. Cameron HA, Hazel TG, McKay RD. Regulation of neurogenesis by growth factors and neurotransmitters. *J Neurobiol* 1998;36:287-306.

13. Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:46S-51S.
14. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20: 9104-10.
15. Gould E, Vail N, Wagers M et al. Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10910-7.
16. Rakic P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:65-71.
17. Kuhn HG, Winkler J, Kempermann G et al. Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain. *J Neurosci* 1997;17:5820-9.
18. Rakic P. Adult neurogenesis in mammals: an identity crisis. *J Neurosci* 2002;22:614-8.
19. Cooper-Kuhn CM, Kuhn HG. Is it all DNA repair? Methodological consideration for detecting neurogenesis in the adult brain. *Dev Brain Res* 2002;134:13-21.
20. Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 2000;405:951-5.
21. Gu W, Brannstrom T, Wester P. Cortical neurogenesis in adult rats after reversible photothrombotic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20: 1166-73.

Lægemiddelinducerede kramper

OVERSIGTSARTIKEL

Lene Ørskov Reuther, Steffen Thirstrup Pedersen & Anita Mandrup Rønn

Resumé

Adskillige lægemidler er mistænkt for at kunne udløse kramper, men litteraturgennemgangen her viser, at lægemiddelinducerede kramper kun sjældent forekommer. Kramperisikoen synes at være øget, også hos ikkekrampeprædisponerede, ved anvendelse af clozapin, enfluran, theophyllin, foscarnet, ganciclovir og ritonavir, og disse lægemidler bør gives i mindste effektive vedligeholdelsesdosis for at nedsætte kramperisikoen. Risikoen for kramper er størst hos krampeprædisponerede ved anvendelse af konventionelle antipsykotika, olanzapin, risperidon, bupropion, tricykliske antidepressiva/SSRI-præparater, ciklosporin, interferon, systemiske glukokortikoider, propofol, imipenem, klorokin og meflokin, mens ikkekrampeprædisponerede synes at kunne anvende disse lægemidler uden risiko. Mistanke om, at et lægemiddel har givet anledning til kramper bør anmeldes til Lægemiddelstyrelsen. Hvis lægemidlet har en markedsføringsalder på mindre end to år, er anmeldelsen lovpligtig.

Adskillige lægemidler er mistænkt for at kunne udløse kramper (1). Disse erfaringer stammer overvejende fra præmarketingstudier eller ekstrapolationer fra dyreforsøg eller in vitro-forsøg. Oplysninger om lægemiddelinducerede kramper, der er baseret på indrapporterede sygdomstilfælde efter markedsføringen af præparatet, afspejler i teorien bedre den kliniske virkelighed, men er ofte tal fra overdoseringssituationer. I de allerfleste opgørelser er anfaldstypen og anfaldssværhedsgraden ikke beskrevet. En nærmere beskrivelse af, hvilke anfaldsfænomener det drejer sig om i relation til det enkelte lægemiddel og sammenligning af kramper, der er udløst af forskellige lægemidler, er derfor i de fleste tilfælde ikke mulig.

I flere arbejder har man forsøgt at sætte tal på hyppigheden af lægemiddelinducerede kramper. Der angives tal fra 0,08% til 1,68%. I nogle af disse studier er kramper dog kun

beskrevet i forbindelse med overdosering af stofferne (1). Til sammenligning angives i flere artikler incidensen af spontane kramper til at være 30-100 per 100.000 personår (1, 2), svarende til 0,03-0,1%. Retrospektivt har man i ovennævnte artikler undersøgt for nogle af de i litteraturen angivne krampeprædisponerende tilstande, der kunne påvises hos i alt 33-85%. De hyppigst prædisponerende tilstande var epilepsi, tidligere uforklarede kramper, tidligere apopleksi, hjernetumor, Alzheimer eller anden demens. Andre krampeprædisponerende tilstande angives i litteraturen at være alkoholmisbrug, depression, skizofreni, migræne, tidligere meningitis, familiær disponering til epilepsi og hovedtraumer (2-5). Stress, søvnmangel, dehydrering, hypoglykæmi og menstruation er også faktorer, der er beskrevet at være associeret med kramper (1). Altså tilstande, der også kan forekomme hos i øvrigt raske personer. Om den enkelte patient, der oplever kramper, er prædisponeret hertil i den aktuelle situation, kan således være svært at afgøre.

Mistanke om, at kramper kan være forårsaget af et lægemiddel kan i nogle tilfælde understøttes af en direkte forklarlig mekanisme. Penicillin besidder fx en GABA-antagonistisk virkning (1). I de fleste tilfælde er mekanismerne bag lægemiddelinducerede kramper ukendte, men ofte drejer det sig om CNS-aktive lægemidler eller lægemidler med god penetration ind i CNS.

Det er vores erfaring, at oplysninger om lægemidlet fra fx Lægeforeningens Medicinfortegnelse, som »... risiko for kramper hos prædisponerede. Særlig forsigtighed ved samtidig behandling med lægemidler, der nedsætter krampetærsklen og kliniske tilstande med øget risiko for kramper...« ofte giver anledning til stor frustration for den enkelte læge, da listen over lægemidler, der er beskrevet at besidde et krampetærsklensænkende potentiale er lang.

Vi vil derfor med denne artikel forsøge at anskueliggøre, hvilken klinisk dokumentation, der danner baggrund for lægemidlers påståede evne til at nedsætte krampetærsklen.

I **Tabel 1** gives der en oversigt over lægemidler, hvor det med forskellig grad af evidens er dokumenteret, at medikamentene i terapeutiske doser kan give kramper. Da de sædvanlige inddelinger af graden af evidens (fx fra randomiserede kliniske forsøg eller *Cochrane-review*) ikke kan bruges her, fordi disse undersøgelser ikke er lavet, har vi i tabellen