



rijksuniversiteit  
groningen

faculteit wiskunde en  
natuurwetenschappen

levenswetenschappen

# Peesblessures door sport: Pathomechanisme en nieuwe aangrijpingspunten voor therapie



Rompe et al., 2008

**Auteur:**

J.C. van Zijl  
Rijksuniversiteit Groningen  
Bsc Life Science and Technology  
Major Biomedische Wetenschappen

**Begeleider:**

Prof. Dr. R.L. Diercks  
UMCG Sportgeneeskunde

Juli, 2010

## Abstract

Het doel van deze scriptie is het weergeven van nieuwe ontwikkelingen in de literatuur omtrent het pathomechanisme en therapie van tendinopathie. Chronische peesblessures zijn frequent voorkomende aandoeningen die voornamelijk een probleem vormen in de sportende populatie. Aanhoudende pijn, zwelling en verminderde functie zijn karakteristieken van de tendinopathische pees. Histologische analyse laat degeneratie zien van het peesweefsel, waarbij de normaal wit glinsterende kleur is vervangen door een dof bruinige kleur. Het pathomechanisme van tendinopathie wordt traditioneel omschreven als een pathologische onstekingsreactie, echter histologisch onderzoek ondersteund deze theorie niet. Hoewel het exacte pathomechanisme niet bekend is, spelen microtraumata, inflammatoire cytokinen, matrix metalloproteïnases, VEGF, vrije zuurstof radicalen en neurochemische factoren waarschijnlijk een rol. Pijn in tendinopathie kan worden omschreven als het topje van de ijsberg dat het gevolg is van pathologische degeneratie in de pees. Extrinsieke factoren als lichamelijke activiteitspatroon, slechte voeding en roken kunnen deze peesdegeneratie beïnvloeden. Ook intrinsieke factoren als genetica, overgewicht, leeftijd en psychosomatiek worden genoemd betrokken te zijn in het pathomechanisme. De behandeling van tendinopathie bestaat uit een breed scala aan conservatieve en chirurgische methodieken, allen beperkt effectief. Excentrische training, ESWT en chirurgie tonen de beste resultaten en zijn in +/- 60% van de patiënten effectief. Onderzoek naar het exacte pathomechanisme kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe effectieve behandelingsmethoden voor tendinopathie.

# **Inhoudsopgave**

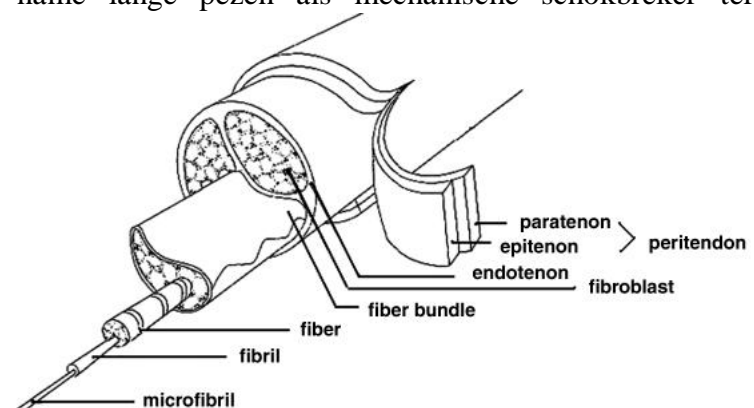
<b>Abstract</b>	2
<b>Inhoudsopgave</b>	3
<b>Hoofdstuk 1 – Inleiding</b>	4
<b>Hoofdstuk 2 – Anatomie en histologie</b>	4
<b>Hoofdstuk 3 – Etiologie</b>	6
<b>Hoofdstuk 4 – Pathomechanisme</b>	7
<b>4.1 – Mechanische belasting</b>	7
<b>4.2 – Neo(neuro)vascularisatie</b>	8
<b>4.3 – Matrix metalloproteïnases</b>	10
<b>4.4 – Inflammatoire cytokinen</b>	12
<b>4.5 – Vrije radicalen</b>	13
<b>4.6 – Neurochemische factoren</b>	15
<b>Hoofdstuk 5 – Therapie</b>	16
<b>Hoofdstuk 6 – Discussie</b>	19
<b>Nawoord</b>	19
<b>Referenties</b>	19

# 1. Inleiding

Peesaandoeningen zijn een frequent probleem in de sportende en oudere populatie. 30 tot 50% van de sport gerelateerde aandoeningen worden veroorzaakt door peesblessures (Alfredson, 2003). Blessures aan de Achillespees, patellapees (“Jumpers knee”), rotator cuff en pols extensoren (tennisarm) komen het vaakste voor (Rees et al., 2009). Zo hebben hardlopers een 11% risico in het ontwikkelen van Achilles tendinopathie (Rees et al., 2009), een percentage dat bij professionele lange afstand renners op kan lopen tot 52% (Kujala et al., 2005). Tendinopathie is de klinische term die wordt gebruikt voor de beschrijving van peesblessures. Deze term omvat de begrippen tendinose (intratendineuze degeneratie zonder inflammatie), tendinitis (symptomatische peesdegeneratie met inflammatoire respons), peritendinitis (inflammatie van het peritendineum) en tendovaginitis (peeschede ontsteking). Hierbij moeten zowel pijn als pathologische veranderingen in de pees aanwezig zijn (Maffulli et al., 2010). Pas na histologische analyse is het mogelijk om de term tendinopathie verder te specificeren in een degeneratief (tendinose) of inflammatoir proces (tendinitis) (Alfredson, 2005). De oorzaak van tendinopathie wordt vaak in verband gebracht met surmenage (overbelasting). Histologische analyses van tendinopathie biopsieën vertonen over het algemeen een afwezigheid van inflammatoire processen, waardoor tendinose een betere omschrijving van het ziektebeeld geeft. De in de volksmond vaak gebruikte term “peesontsteking” of tendinitis is dus feitelijk niet van toepassing (Maffulli et al., 2010). Verder is tendinopathie geassocieerd met hypercellulariteit, verlies van de strak gebundelde collageen vezelstructuur, verhoogde proteoglycaanconcentratie in de extracellulaire matrix (ECM), oedemateuze zwelling en neovascularisatie. Tenocyten, de functionele cellen in de pees, vormen in deze processen een sleutelrol. De degeneratieve veranderingen in de pees worden vaak omschreven als het falen van het genezingsproces (“failed healing response”), echter het exacte pathomechanisme is hiervan nog niet bekend (Rees et al., 2009). Belangrijk is wel dat er onderscheid wordt gemaakt tussen insertionele peesaandoeningen (verbinding pees en bot), de zogeheten ethesopathien, en tendinopathie. Dit vanwege een verschil in pathologie en behandelingsmethode. Het doel van deze scriptie is het weergeven van nieuwe ontwikkelingen in de literatuur omtrent het pathomechanisme en therapie van tendinopathie.

## 2. Anatomie en histologie

Pezen vormen de verbinding tussen spier en bot, waardoor krachtoverdracht plaats kan vinden. Daarnaast fungeren met name lange pezen als mechanische schokbreker ter bescherming van de spier. Pezen zijn mechanisch sterk, flexibel, elastisch en betrokken in de opslag van energie. De treksterkte van een pees wordt bepaald door de diameter, de leeftijd en collageen volume. Een pees met een oppervlakte van 1 cm<sup>2</sup> in doorsnede is in staat om 500-1000 kg te weerstaan (Rompe et al., 2008). Tijdens hardlopen worden er trekkrachten in de Achilles van 12x het eigen lichaamsgewicht



**Figuur 1 – Schematische weergave van de peesopbouw (Fredberg en Stengaard-Pedersen, 2008)**

gemeten (Komi, 1990). Tijdens een verlenging van >2% van zijn totale lengte verliest de pees zijn golfachtige vorm en bij het overschrijden van 8% treden scheuringen op (figuur 3). De normale golfachtige configuratie van de pees blijft behouden bij een verlenging van 4% (Rompe et al., 2008). Pezen in de oudere populatie zijn minder flexibel en scheuren bij significant lagere krachten (Rompe et al., 2008).

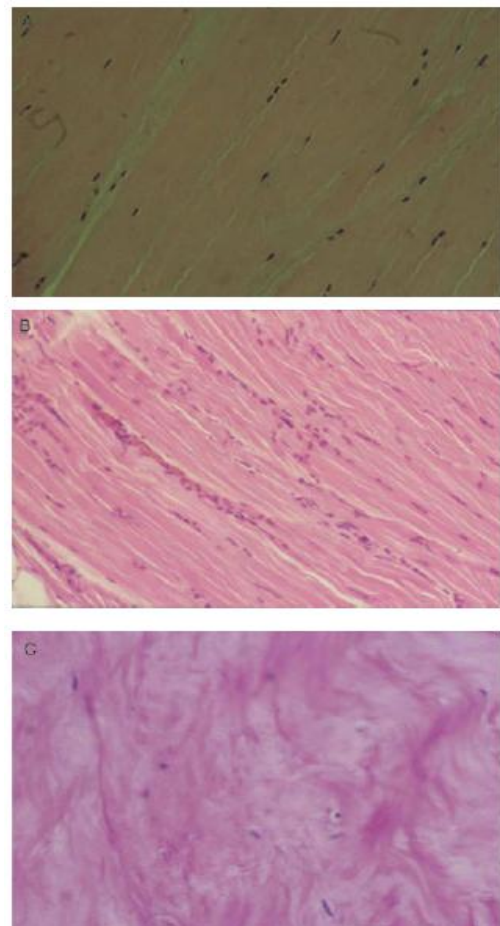
De pees is opgebouwd uit tropocollageen (een triple-helix polypeptideketen), collageen-fibrillen, vezels en vezelbundels (Sharma en Maffulli, 2006). Deze worden omgeven door het epitenon en paratenon dat samen het peritendineum vormt (figuur 1). In het peritendineum bevinden zich bloedvaten, zenuwen en lymfevaten. Op plaatsen van verhoogde mechanische stress (hoeken, afbuigingen) wordt dit geheel ook nog omgeven door een peesschede (Fredberg en Stengaard-Pedersen, 2008).

De wateroplosbare tropocollagene moleculen vormen cross-links waardoor onoplosbare collageenmoleculen ontstaan, deze aggregeren tot de bovengenoemde collageenfibrillen die tezamen weer vezels vormen. Collagene vezels zijn in de pees over het algemeen longitudinaal georiënteerd, maar ook transversaal en horizontaal komt voor. De oriëntatie van de collagene vezels hangt af van de anatomische ligging en mechanische eisen die aan de pees worden gesteld (Sharma en Maffulli, 2006).

Een gezonde pees heeft macroscopisch een wit, glanzend en stevig uiterlijk. De dicht op elkaar gepakte collageenvezels zijn hiervoor verantwoordelijk. Lichtmicroscopisch vertonen de collagene vezels van de pees een mooi golvend, evenwijdig lopend patroon. Ook lopen er kleine arteriën parallel aan deze vezels met her en der enkele tenocyten (figuur 2). De grondsubstantie, die uit proteoglycanen, glycosaminoglycanen (GAGs), glycoproteïnen en andere kleine moleculen bestaat, is in de gezonde pees niet aankleurbaar (Sharma en Maffulli, 2006).

De door tendinopathie (tendinose) aangetaste pees is daarentegen macroscopisch dof, zacht en bruinig verkleurd. Onder de lichtmicroscop is een onregelmatig en ongestructureerd vezelverloop zichtbaar. Daarnaast vertonen de tenocyten in plaats van een langgerekte, een rondere celkern. Ook is er een toename in (myo-) fibroblasten, zijn er gebieden van hyper- en hypocellulariteit, is er abnormale neovascularisatie en een toename in grondsubstantie, maar zijn er geen onstekingscellen aanwezig (figuur 2, Sharma en Maffulli, 2006, Parkinson et al., 2010).

Tenocyten en tenoblasten (actieve tenocyten) liggen tussen de collagene vezels in en vormen samen 90-95% van de cellulaire populatie in pezen. Tenocyten zijn gespecialiseerde fibroblasten die verantwoordelijk zijn voor productie van de meeste componenten van de extracellulaire matrix (ECM). De andere 5-10% bestaan uit chondrocyten, synoviale cellen, endotheel cellen en gladde spiercellen (Rompe et al., 2008). De ECM bestaat voor het grootste gedeelte uit collagenen type I (65%-80% van het pees drooggewicht). De elastinen (2% drooggewicht) en de grondsubstantie nemen een kleiner, maar niet onbelangrijk deel van



**Figuur 2 – Histologische weergave van peesweefsel: (A) normaal, (B) tussenfase en (C) tendinopathie (Rees et al., 2009)**

de ECM in beslag. Het dynamisch evenwicht tussen synthese en degradatie van collageen vezels wordt gereguleerd door matrix metalloproteïnases (MMPs) en zijn remmers (Riley et al., 2002). Water en pro-teoglycanen zijn de belangrijkste niet-collagene elementen van de ECM (Sharma en Maffulli, 2006).

Proteoglycanen zijn (kern)eiwitten die glycosaminoglycanen (GAGs) aan elkaar linken tot een grote aaneengeschakelde GAG-keten (Wang, 2006). Proteoglycaan heeft een grote aantrekkingskracht op water. GAGs bevatten namelijk grote hoeveelheden negatief geladen sulfaat-ionen, die door hun lading positief geladen ionen (Na<sup>+</sup>) uit de omgeving aantrekken. Deze grote hoeveelheid ionen heeft een osmotische aantrekkingskracht op water. De aantrekkingskracht van proteoglycaan op water wordt in de gezonde pees gecompenseerd door strak geordende collageen vezels. De strak geordende collageen vezelstructuur wil immers van geen wijken weten en vormt zo een waterinflux balancerende tegendruk waardoor oedeemvorming wordt voorkomen (Wang, 2006).

### 3. Etiologie

Een tendinopathie is in de meeste gevallen een vorm van overbelasting. Sporters die vaak dezelfde beweging herhalen zijn gevoelig voor het krijgen van tendinopathie. Ook mensen met een over het algemeen actieve levensstijl en/of dagelijkse werkzaamheden waar herhaalde bewegingen worden gemaakt, zijn gepredisponeerd voor tendinopathie (Pfefer et al., 2009). Echter, ondanks gelijke niveaus aan fysieke activiteit zijn sommige individuen meer vatbaar voor tendinopathie dan andere. Extrinsicke en intrinsicke factoren spelen hier mogelijk een rol, wat kan worden gezien als evenwicht tussen belasting en belastbaarheid (Magra en Maffulli, 2008).

Genetische factoren lijken een rol te spelen in de ontwikkeling van tendinopathie. Het alpha 1 type V collageen gen (COL5A1) en het guanine-thymine dinucleotide repeat polymorfisme in de tenascin-C gen zijn geassocieerd met chronische Achilles tendinopathie. Type V collageen is een structureel onderdeel van de pees en het eiwit tenascin-C is betrokken bij weefselherstel na mechanische belasting (Mokone et al., 2006, September et al., 2007, Scott en Khan, 2010). Ook zijn genetische verklaringen aannemelijk bij de verhoogde kans op scheuringen in de contralaterale achillespees na achillespeesruptuur (Aroen et al., 2004).

Een andere risicofactor voor tendinopathie lijkt overgewicht/obesitas te zijn. Zo neemt het risico op patellatendinopathie bij een grotere omtrek van de taille significant toe. Ook de toename aan adipeus weefsel correleert met het voorkomen van tendinopathie (Rees et al., 2009, Pfefer et al., 2009). De toename in gewicht kan een verhoogde stress veroorzaken in de pees, edoch systemische effecten van overgewicht hier ook een rol bij kunnen spelen (Lewis en Sandford, 2009).

Leeftijd is een intrinsicke factor die genoemd wordt betrokken te zijn in de ontwikkeling van tendinopathie. De verouderde pees vertoont een afname in proteoglycaan en een toename in cross-links tussen collageen vezels. Hierdoor is de pees stijver en minder in staat grote krachten te tolereren (Rees et al., 2009). Daarnaast wordt veroudering in verband gebracht met een vertraagd herstel van de pees (Pfefer et al., 2009).

Tendinopathie komt vaker bij mannen voor dan vrouwen, echter na de menopauze vertonen juist vrouwen een verhoogde kans op tendinopathie. Dit suggereert dat oestrogenen een herstellende/ beschermende werking heeft op de pees (Maffulli et al., 1999, Rees et al., 2009). Een onderzoek, waarin het effect van hormoonvervangingstherapie op de pees werd gemeten met behulp van echografie, liet zien dat er na behandeling een normale structuur van de Achillespees was in vergelijking met de controle groep. Ultrasound toonde significant kleinere peesdiameters en verminderde abnormaliteiten in de peesstructuur aan (Cook et al.,

2007). Ook wordt testosteron genoemd betrokken te zijn in tendinopathie (Denaro et al., 2009).

Mechanische factoren die genoemd worden en waarvan een mogelijke relatie is aangetoond bij het ontstaan van tendinopathie zijn een verminderde enkel dorsiflexie bij Achilles tendinopathie, verkeerde sporttechniek, sportondergrond, schoeisel en andere biomechanische factoren (Fredberg et al., 2007). Systemisch kan ook het gebruik van quinolone antibiotica, corticosteroiden, het lijden aan hypertensie en verschillende ziekten zoals Diabetis Mellitus worden geassocieerd met tendinopathie (Sendzik et al., 2009, Holmes en Lin, 2006).

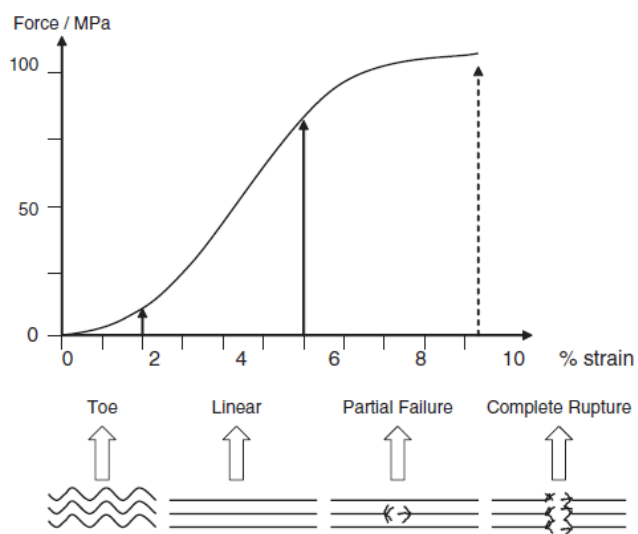
Pijnervaring is een moeilijk te quantificeren begrip en staat onder invloed van onder andere psychosomatische factoren. Ook bij tendinopathie lijkt dit een rol te spelen. Zo laat Leclerc et al (2001) bijvoorbeeld zien dat depressieve symptomen een voorspellende waarde hebben in het vóórkomen van laterale epicondylitis. Therapieën die een reductie in pijnbeleving teweegbrengen zouden met dit element van tendinopathie rekening moeten houden (Pfefer et al., 2009).

## 4. Pathomechanisme

### 4.1 Mechanische belasting

In de mechanische theorie van peesblessures speelt overbelasting een centrale rol. Overbelasting zorgt mogelijk voor een toenemende verzwakking en uiteindelijk falen van het peesweefsel. De collageene vezels van de pees verliezen bij relatief weinig krachtoefening hun golfachtige patroon, normaal zonder gevolgen. Hoge, herhaalde en langdurige spanning daarentegen, resulteren in microscopische laesies in de peesweefselstructuur (figuur 3). Het herstelmechanisme van de pees kan deze opeenhoping aan microtraumata op een gegeven moment niet meer bijbenen, waardoor weefsel schade ontstaat. Matrix en cel veranderingen, gewijzigde biomechanische eigenschappen en op den duur klinische symptomen zijn hiervan het gevolg. Ook andere vormen van stress zoals compressie van de pees kunnen deze microtraumata veroorzaken (Kjaer et al., 2000, Li et al., 2004, Rees et al., 2009).

De grotere incidentie van tendinopathie met toenemende leeftijd en in de atletisch actieve populatie, is in overeenstemming met deze theorie. Zo zijn (a-symptomatische) pathologische veranderingen in de patella- en de achillespees in professionele sporters een veelvoorkomend verschijnsel. Ook een toename in trainingsuren/ trainingssessies correleert met een hogere prevalentie van patella tendinopathie (Cook et al., 2000, Fredberg et al., 2002). Er blijkt echter geen correlatie te zijn tussen de omvang van histologische veranderingen in Achilles tendinopathie en fysieke activiteit. Dit suggereert dat fysieke activiteit eerder verantwoordelijk is voor het provoceren, dan de primaire oorzaak van tendinopathie (Alfredson, 2005, Rompe et al., 2008).



**Figuur 3 – Rek-spanning verband van collageene vezels (Rees et al., 2009)**

De ontstane microtraumata in de vezelstructuur zorgen voor een afname van de waterinflux balancerende tegendruk, waardoor het water gehalte in de ECM toeneemt (Wang, 2006). Maar de overbelasting heeft naast consequenties voor de ECM, ook effect op de functionele cellen in de pees (tenocyten). Matrix krachten worden overgedragen op tenocyten en die reageren daarop door middel van productie van inflammatoire cytokinen, nucleus deformatie, verhoogde productie van matrix-eiwitten (proteoglycaan, collageen, enzymen bv. MMPs) en apoptose (Pfeifer et al., 2009, Fredberg en Stengaard-Pedersen 2008, Pearce et al., 2009). Zo mat men een verhoogde productie van inflammatoire cytokinen leukotriene B4 en prostaglandine E2 bij een in vitro model, waarin tenocyten mechanisch werden gerekt (>8% verlenging). Interessant is echter, dat bij mechanische rek tot een verlenging van 4% er juist een verlaagde productie van deze cytokinen aanwezig was (Li et al., 2004). Ook tenocyt-stamcellen (TSCs) reageren op mechanische rek: 4% verlenging resulteerde in de ontwikkeling van normale tenocyten, bij >8% verlenging daarentegen ontwikkelde de TSCs zich in adipo-, chondro- en osteoogeen achtig weefsel (Zhang en Wang, 2009). Dit gegeven scheidt de suggestie dat rekken, dus het in beweging blijven binnen de maximaal toelaatbare verlenging, bij tendinopathie positief is voor het herstelproces van de pees. In de conservatieve behandeling van tendinopathie wordt rust of volledige immobilisatie al afgeraden. Dit zou namelijk leiden tot een verdere verzwakking van het spierpeescomplex (Zwerver, 2008).

Apoptose, de geprogrammeerde celdood, lijkt in deze theorie ook een rol te spelen. Zo gaan tenocyten bij mechanische overbelasting, maar ook bij stressonthouding, in apoptose (Pearce et al., 2009, Egerbacher et al., 2008). Bij overbelasting spelen de apoptose initiërende eiwitten “stress-activated protein kinase” (SAPK) en “c-Jun N-terminal kinase” (JNK) een belangrijke rol (Arnoczky et al., 2002). Stikstof (NO) en zijn synthethases (NOS) zijn in de initiatie van dit proces mogelijk ook betrokken (Pearce et al., 2009). MMPs, enzymen die verantwoordelijk zijn in de afbraak van de ECM, vertonen als laatste ook verhoogde activiteit na zowel overbelasting en stressonthouding (Thornton et al., 2010). Degeneratie door stressonthouding treedt op na lange perioden van verminderde fysieke activiteit, maar kan mogelijk ook tijdens overbelasting een rol spelen. De gebroken collageen vezels, die veroorzaakt worden door overbelasting, doen niet meer mee aan de krachtenoverdracht op tenocyten. Een cumulatie aan microtraumata kan volgens dit principe ook leiden tot stressonthouding in de pees (Thornton et al., 2010).

De mechanische belastingstheorie van tendinopathie kan worden bekritiseerd om het feit dat vele soorten weefsels, waaronder spier en botweefsel, onder invloed van fysiologische stressen sterker worden. Ook peesweefsel wordt sterker, maar dit is over het algemeen een langdurig proces. Waarom dit niet lijkt te gebeuren in tendinopathie, blijft onduidelijk (Rees et al., 2009).

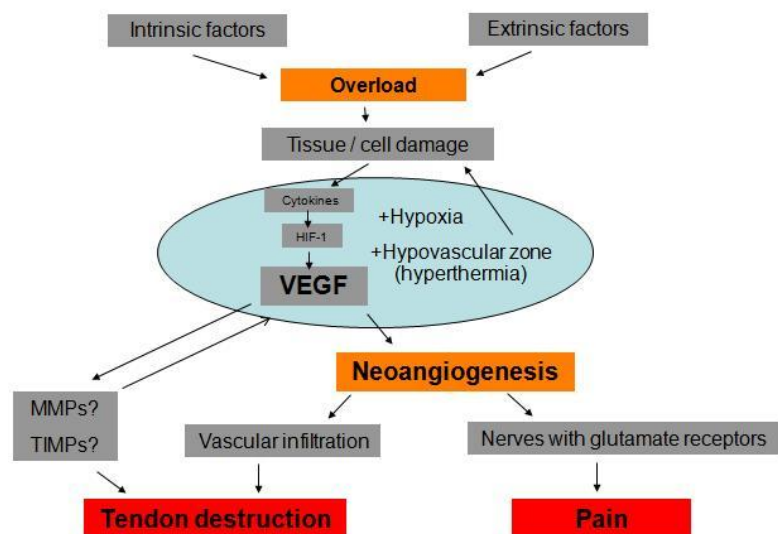
#### **4.2 Neo(neuro)vascularisatie**

De vasculaire theorie van tendinopathie is gebaseerd op de over het algemeen slechte bloedvoorziening van pezen. Vooral het midden van de pees is slecht voorzien van bloedvaten, waardoor hier bij zware inspanning metabole tekorten ontstaan die kunnen zorgen voor schade in de pees. Ook het herstelproces wordt hierdoor mogelijk negatief beïnvloedt. (Rees et al., 2009). Fysiologisch onderzoek laat daarentegen zien dat deze gelimiteerde bloedvoorziening voldoende zou moeten zijn voor de metabole behoeften van de pees (Astrom en Westlin, 1994). Het verbeteren van de bloedvoorziening wordt in de klinische setting gebruikt als methode voor sneller herstel van de pees. Groeifactoren en chirurgische ingrepen zijn hier voorbeelden van (Maffulli et al., 2010).



Anderzijds wordt tendinopathie vaak geassocieerd met een verhoogde vascularisatie. Onderzoeken tonen in symptomatische pezen tussen de 47-100% van de gevallen neovascularisatie aan (Senkerij et al., 2009). Neovascularisatie gaat gepaard met neuronale ingroei en wordt daardoor gezien als mogelijke oorzaak van pijn in tendinopathie (Webborn, 2008). De relatie tussen de ernst van de symptomen en de mate van neovascularisatie is een punt van discussie. Verschillende onderzoeken laten een overeenkomst zien, terwijl anderen het verband niet hebben kunnen vinden (Zeisig et al., 2006, Divani et al., 2010, Senkerij et al., 2009). Een probleem bij het vergelijken van deze onderzoeksresultaten is de afwezigheid van een uniforme manier in quantificatie/ gradiëring van neovascularisatie. Dit kan mogelijk een verklaring zijn voor de verschillen in resultaat. Interessant is wel dat ook a-symptomatische pezen neovascularisatie vertonen (29%) en omgekeerd zijn er symptomatische pezen gevonden zonder, of met geringe neovascularisatie (Senkerij et al., 2009). In de klinische praktijk is het oblitereren van bloedvaten, door middel van scleroserende farmaca of chirurgie, een vaak toegepaste therapie. Deze manier van therapie is vooral gericht op pijnvermindering (Maffulli et al., 2010).

“Vascular endothelial growth factor” (VEGF) wordt gezien als belangrijkste initiator van neovascularisatie in tendinopathie. Daarnaast speelt VEGF een rol in de gelijktijdige ingroei van neuronen. Ook insulin growth factor I (IGF-I), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  en substance P lijken in deze processen betrokken (Webborn, 2008, Lewis en Sandford 2009). Zo toonde Scott et al (2008) significant hogere VEGF gehalten aan in patiënten met patella-tendinopathie. VEGF productie werd voornamelijk bij endotheelcellen, en niet bij fibroblasten, mestcellen, inflammatoire cellen gevonden. Het angiogenetisch peptide VEGF heeft effect op de tyrosine kinase VEGF receptor 2, wat bij endotheelcellen resulteert in celproliferatie, survival, migratie en buis formatie. Verder speelt VEGF een rol bij de toename in permeabiliteit van bloedvaten. Dit komt doordat VEGF cel-cel contacten in de vaatwand negatief beïnvloedt, met als gevolg oedeem in de ECM (Yamazaki en Morita, 2006). VEGF is als een van de vele peptiden betrokken in de proliferatie van tenocyten en lijkt een rol te spelen in het ontstaan van hypercellulariteit, een karakteristieke eigenschap van tendinosis (Scott et al., 2008). De productie van VEGF kan worden geactiveerd door hypoxie, hyperthermie, mechanische stress, cytokinen en groeifactoren (Pufe et al., 2005). Zo toonde Petersen et al (2004) aan dat tenocyten bij cyclische stress VEGF produceerden, echter in het onderzoek van Scott et al (2008) was dit niet zichtbaar. Endotheelcellen vormden bij Scott et al (2008) de basis voor productie van VEGF. Een andere bron van VEGF is mogelijk de ECM gebonden VEGF die door MMPs of door competitieve vervanging vrij kunnen komen (Webborn, 2008).



**Figuur 4 – Hypothese; VEGF en zijn rol in tendinopathie (Pufe et al., 2005)**

een rol te spelen in het ontstaan van hypercellulariteit, een karakteristieke eigenschap van tendinosis (Scott et al., 2008). De productie van VEGF kan worden geactiveerd door hypoxie, hyperthermie, mechanische stress, cytokinen en groeifactoren (Pufe et al., 2005). Zo toonde Petersen et al (2004) aan dat tenocyten bij cyclische stress VEGF produceerden, echter in het onderzoek van Scott et al (2008) was dit niet zichtbaar. Endotheelcellen vormden bij Scott et al (2008) de basis voor productie van VEGF. Een andere bron van VEGF is mogelijk de ECM gebonden VEGF die door MMPs of door competitieve vervanging vrij kunnen komen (Webborn, 2008).

Een recent geopperde theorie suggereert dat chronische belasting leidt tot microrupturen in de vascularisatie van de pees. Deze vasculaire laesies initiëren een VEGF gemedieerde vaat-

groei, oedeem en hypercellulariteit in de overbelaste pees, de karakteristieke eigenschappen van tendinopathie (Peers et al., 2003, Scott et al., 2008).

Bovengenoemde processen spelen een rol in het pathomechanisme van tendinopathie, echter het blijft de vraag of neo(neuro)vascularisatie het centrum vormt van het pathologische proces. Mogelijk is deze vaatnieuwvorming eerder een gevolg dan de primaire oorzaak. Symptomatische pezen zonder pathologische vascularisatie zijn hierin een bewijs.

### 4.3 Matrix metalloproteïnases

Weefsel afbrekende enzymen van de metalloproteïnase familie zijn geassocieerd met het pathomechanisme van tendinopathie. Deze familie bestaat uit matrix metalloproteïnases (MMPs), “a disintegrin and metalloproteinase” (ADAM) en “a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs” (ADAMTS). De extracellulaire matrix van de pees is in een dynamisch evenwicht tussen synthese en degradatie. Afbraak wordt in grote mate verzorgd door MMP enzymen, welke worden geremd door “tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs). Een onbalans in deze homeostase kan een rol spelen in tendinopathie (Pasternak en Aspenberg, 2009).

**Tabel 1 – De MMP familie. Vet gedrukte substraat eenheden bij collagenases = sterkste enzymatische activiteit (Pasternak en Aspenberg, 2009)**

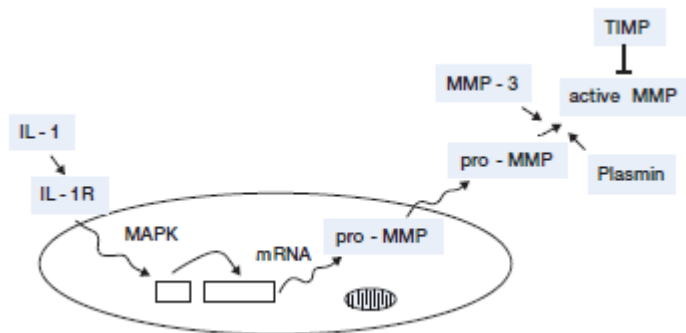
Group	MMP	Collagenous substrates	Noncollagenous ECM substrates	Nonstructural ECM component substrates
<b>Collagenases</b>				
Collagenase 1	MMP-1	collagens I, II, III, VII, VIII, X, XI, gelatins	proteoglycans, fibronectin, entactin, laminin, tenascin, vitronectin	$\alpha$ -1-antiprotease, pro-TNF $\alpha$
Collagenase 2	MMP-8	collagens I, II, III, V, VII, VIII, X	fibronectin, laminin, proteoglycans	ADAMTS-1, pro-MMP-8
Collagenase 3	MMP-13	collagens I, II, III, IV, V, VII, IX, X, gelatins	proteoglycans, fibronectin, laminin, tenascin	fibrinogen, proMMP-9 and -13
<b>Gelatinases</b>				
Gelatinase A	MMP-2	gelatins, collagens I, II, III, IV, VII, X	laminin, elastin, fibronectin, proteoglycans	pro-MMPs -9 and -13, $\alpha$ -1-antiprotease, IGFBPs, IL-1 $\beta$ , TGF $\beta$
Gelatinase B	MMP-9	gelatins, collagens IV, V, VII, X, XI	laminin, elastin, fibronectin, proteoglycans	$\alpha$ -1-antiprotease, CXCL5, IL-1 $\beta$ , TGF $\beta$ , plasminogen
<b>Stromelysins</b>				
Stromelysin 1	MMP-3	collagens III, IV, V, VII, IX, X, XI, gelatins	laminin, fibronectin, elastin, proteoglycans	pro-MMPs, pro-TNF $\alpha$ , E-cadherin, L-selectin, fibrinogen
Stromelysin 2	MMP-10	collagens I, III, IV, V, IX, X, gelatins	laminins, proteoglycans	pro-MMPs
<b>Matrilysins</b>				
Matrilysin 1	MMP-7	gelatins, collagens I and IV	laminin, elastin, fibronectin, proteoglycans, tenascin	pro-MMPs, pro- $\alpha$ -defensin, pro-TNF $\alpha$ , E-cadherin
Matrilysin 2	MMP-26	as above	as above	as above
<b>Membrane-type (MT) MMPs</b>				
MT1-MMP	MMP-14	gelatin, collagens I, II, III	proteoglycans, fibronectin, tenascin, fibrinogen	Pro-MMP-2 and -13
MT2-MMP	MMP-15	gelatins, collagen III		Pro-MMP-2
MT3-MMP	MMP-16		fibronectin	Pro-MMP-2
MT4-MMP	MMP-17			
MT5-MMP	MMP-24	gelatin	fibronectin	Pro-MMP-2
MT6-MMP	MMP-25			
<b>Other MMPs</b>				
Stromelysin 3	MMP-11		fibronectin	$\alpha$ -1-antiprotease, serpins
Metalloelastase	MMP-12	collagens, gelatins	elastin, proteoglycans	plasminogen
RASI	MMP-19		components of basement membranes	
Enamelysin	MMP-20		amelogenin	
-	MMP-21	gelatin		
-	MMP-23			
-	MMP-27			
Epilysin	MMP-28			Pro-TGF $\beta$

ADAMTS: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs; ECM: extracellular matrix; TGF: transforming growth factor; TNF: tumor necrosis factor; RASI: rheumatoid arthritis synovial inflammation; IGFBP: insulin growth factor binding protein; CXCL: CXC chemokine ligand.

MMPs behoren tot een grote familie van 28 zinkafhankelijke endopeptidases en kunnen praktisch alle onderdelen van de ECM afbreken. De collagenases (MMP-1, -8, en -13) zijn verantwoordelijk voor de degradatie van alle subtypen aan collageen, waaronder de fibril vormende collagenen die belangrijk zijn in de mechanische sterkte van het peesweefsel. Gelatinases (MMP-2 en MMP-14) breken kleinere collageen fragmenten af, vrijgekomen tijdens activiteit van de collagenases. Membraantype MMPs (MT-MMPs) zijn membraan gebonden proteases met diverse functies (Pasternak en Aspenberg, 2009). Tabel 1 geeft een overzicht van de tot nu toe bekende MMPs met functie. De grote variëteit aan enzymen en substraten geeft de complexiteit van dit systeem weer.

De meeste MMPs worden, na synthese in de cel, als pro-enzym (pro-MMP) in de extracellulaire ruimte gesecerneerd. Anderen worden opgeslagen in de cel (MMP-9 in neutrofiele granulocyten), of blijven gebonden aan het cel oppervlak (MT-MMPs). De pro-MMPs worden geactiveerd door proteolytische activiteit van enzymen in de extracellulaire ruimte. MMP-3 (en ook het enzym plasmine) lijkt op deze manier een sleutelrol te spelen in de activatie van andere MMPs (Dollery en Libby, 2006). De basis productie van MMPs is laag, maar kan opgeschroefd worden door een breed scala aan stimuli: Cytokinen (interleukine-1, -4, -6, -10, en tumor necrosis factor- $\alpha$ ), groeifactoren, EMMPRIN (extracellular MMP inducer) en cel-cel of cel-matrix interacties. De “mitogen-activated protein kinase pathway” (MAPK) is de voornaamste intracellulaire transductie route die voor MMP productie wordt geactiveerd (Gabison et al., 2005, Tohyama et al., 2007).

Strikte regulatie van MMP activiteit is van essentieel belang in het behouden van homeostase en voorkomen van pathologie. Regulatie vindt plaats op gen-niveau, pro-MMP activatie en inhibitie van actieve enzymen (figuur 5). TIMPs vormen de belangrijkste groep remmers van MMPs. Er zijn 4 verschillende TIMPs die allen MMPs 1:1 (reversibel) kunnen inhiberen door te binden aan de zink-bindingsplaats (Hidalgo en Eckhardt, 2001). TIMP-1, -2, en -4 worden zowel in circulatie als weefsels aangetroffen. TIMP-3 bevindt zich daarentegen alleen in de ECM. De specificiteit van deze TIMPs voor MMPs overlapt elkaar vrijwel volledig, echter MT-MMPs lijken resistent voor deze manier van inhibitie (Baker et al., 2002). TIMPs hebben verschillende functies naast MMP inhibitie, zoals de regulatie van angiogenese en cellulaire proliferatie. Andere endogene MMP remmers zijn “soluble  $\alpha$ -1-antitrypsin”, “ $\alpha$ -2-macroglobuline” en “cell membrane-linked MMP inhibitors (Pasternak en Aspenberg, 2009, Lui et al., 2009).



**Figuur 5 – Versimpelde weergave van de MMP regulatie (Pasternak en Aspenberg, 2009)**

ADAMs en ADAMTS zijn twee andere groepen van proteases die behoren tot de metalloproteïnase superfamilie. ADAMs zijn celmembraan gebonden enzymen met proteolytische activiteit. Zo zijn ze betrokken in pericellulaire proteolyse van andere membraan gebonden eiwitten (bijv. Pre-cursor groei factoren), celsignalering en celadhesie (Mochizuki en Okada, 2007). ADAMTS worden gesecreteerd in de circulatie en zijn proteases met anabolische en catabolische functies. Proteoglycaan degradatie, regulatie van angiogenese, eiwit afbraak en collageen (I, II en II) vorming door te fungeren als “procollagen N-propeptidase”, zijn voorbeelden hiervan (Jones en Riley, 2005). TIMP-3 heeft een inhibitor effect op een aantal ADAMs en ADAMTS (Mochizuki en Okada, 2007). De exacte rol die ADAMs en ADAMTS spelen in het pathomechanisme van tendinopathie is nog onduidelijk.

Tendinopathie wordt in verschillende onderzoeken geassocieerd met veranderde ECM remodeling. Hierin staan veranderingen in (pathologische) expressie van metalloproteases centraal (Riley et al., 2002, Thornton et al., 2010, Pasternak et al., 2010, Pasternak en Aspenberg, 2009). Tabel 2 geeft hier een overzicht van weer. MMPs zijn betrokken in veel verschillende fysiologische processen door modificatie van de ECM. Recent onderzoek echter, suggereert dat MMPs betrokken zijn bij een breder spectrum aan functies waaronder regulatie van de inflammatoire respons. Dit door enzymatische effecten op chemokines, cytokines en vrijlating van neo-epitopen uit de ECM (Tabel 1, Pearce en Shively, 2006).

**Tabel 2 – mRNA expressie en enzym activiteit van MMPs, TIMPs, ADAM en ADAMTS in peesblessures (Pasternak en Aspenberg, 2009)**

		Elevated	Decreased
Painful Achilles tendinopathy compared to control	Gene expression	MMP-2, -11, -13, -16, -23 ADAM-12 ADAMTS-2, -3	MMP-3, -10, -12, -27 TIMP-3 ADAMTS-5
	Activity	MMP-3	n.a.
Ruptured Achilles tendon compared to control	Gene expression	MMP-1, -2, -9, -11, -14, -17, -19, -25 TIMP-1 ADAM-8, -12 ADAMTS-4	MMP-3, -7, -24, -28 TIMP-2, -3, -4 ADAMTS-7, -13
	Activity	MMP-2 and 9 ADAMTS-4	n.a.
Ruptured rotator cuff compared to control	Gene expression	MMP-13	MMP-3 TIMP-2, -3, -4
	Activity	MMP-1, -9, -13	MMP-2

n.a.: not applicable.

Het pathomechanisme van tendinopathie kan in het kort worden beschreven in drie verschillende fasen: (1.) inflammatie geïnduceerd door verschillende soorten stress (sport, metabole processen, vrije radicalen, etc.), (2.) remodeling van de pees (activatie MMPs, VEGF productie met vaatgroei, celproliferatie, etc.), wat uiteindelijk kan leiden tot (3.) chronische pijnklachten, verlies van peessterkte en het scheuren van de pees (Fredberg en Stengaard-Pedersen, 2008, Sharma en Maffulli, 2006). Het afwezig zijn van inflammatoire factoren in de chronische (tendinose) fase kan wellicht worden verklaard door de enzymatische activiteit van MMPs. De MMPs vormen een negatieve terugkoppeling op de MMP productie stimulerende inflammatoire cytokinen. Dit mechanisme verklaart mogelijk de afwezigheid van een invasie aan ontstekingscellen in tendinopathie.

#### 4.4 Inflammatoire cytokinen

In het pathomechanisme van tendinopathie werd een ontstekingsreactie verondersteld, echter na histologische analyse is dit principe verworpen. De afwezigheid van hoge aantallen in inflammatoire cellen en hoge concentraties van cytokinen, in combinatie met de wisselende resultaten van de werking van anti-inflammatoire medicijnen (NSAIDs, corticosteroiden) in tendinopathie waren hier redenen voor (Rees et al., 2009). Toch is het waarschijnlijk dat inflammatoire cytokinen een belangrijke rol spelen in het ontstaan en onderhouden van tendinopathie (Fredberg en Stengaard-Pedersen, 2008). Deze rol speelt zich mogelijk af in een voorfase van de peesblessure, waarin nog geen sprake is van klinische symptomen.

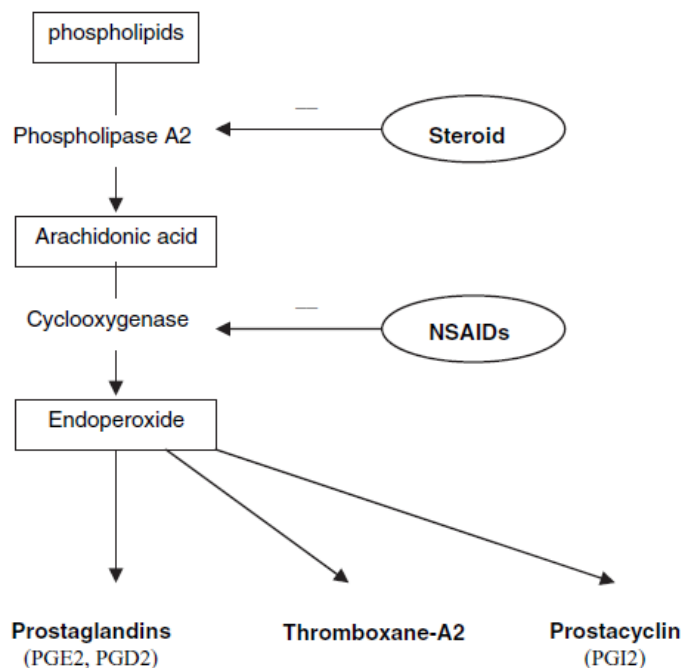
Verschillende celtypen in en rondom de pees reageren op fysieke activiteit met productie van inflammatoire cytokinen. Endotheelcellen zijn gevoelig voor stimulatie van deze cytokinen zoals interleukinen, prostaglandinen (PGE1, PGE2) en stikstof (NO), maar kunnen ze zelf ook produceren (Scott et al., 2004). Tenocyten, onderworpen aan cyclische rek tonen eveneens een (verhoogde) productie van inflammatoire mediators. Zo wordt in de literatuur een toename in COX-2, PGE2, IL-6, IL-1 $\beta$ , VEGF, het expressie/activiteitsniveau van “cytosolic/secretory phospholipase-A2” en de activatie van de “stress-activated protein kinase” (SAPK) genoemd. Bij deze onderzoeken is gebruik gemaakt van niet-fysiologische spanningspatronen en additie van celrespons verhogende factoren, zodat de vraag is of dit een klinische relevantie heeft (Fredberg en Stengaard-Pedersen, 2008). Langberg et al (1999 a/b, 2001, 2002) toonde, met gebruik van microdialyse, aan dat na training verhoogde waarden van cytokinen PGE2, thromboxane B2 en COX-2 werden gevonden. Ook de concentraties van TNF- $\alpha$  en IL-1 $\beta$  zijn verhoogd in tendinopathie (Lewis en Sandford, 2009). Eveneens een versterking van de hypothese dat inflammatoire cytokinen kunnen medieren in het pathomechanisme van tendinopathie.

Cyclooxygenase (COX) is een enzym, aanwezig in perifere weefsels, die arachidonzuur omzet in endoperoxide. Endoperoxide kan worden omgezet in de pro-inflammatoire cytokinen prostaglandine, thromboxane en prostacyline (figuur 6, Kim et al., 2006). Deze cytokinen behoren tot de prostanoïden. COX-2 expressie is normaal gesproken laag, maar kan door verschillende factoren worden verhoogd. Neurotransmitters, groeifactoren, pro-inflammatoire cytokinen, lipopolysaccharides, calcium, “phorbol” esters en kleine peptide hormonen zijn hierbij betrokken (O’Banion, 1999). De werking van NSAIDs en corticosteroiden is op remming van dit systeem gebaseerd (figuur 6).

Weefschade wordt geassocieerd met ontsteking, verhoogde prostanoid synthese en pijn hypersensitiviteit. Prostanoiden stimuleren de ontsteking-/immunprocessen en kunnen worden gezien als acceleratoren van dit proces (Tilley et al., 2001). Echter, in tendinopathie lijkt hiervan geen sprake, de afwezigheid van ontstekingscellen spreken voor zich (Rees et al., 2009). MMPs en zijn eerder genoemde remmende effect op pro-inflammatoire cytokinen spelen hier mogelijk een rol.

#### 4.5 Vrije radicalen

In recent onderzoek wordt de rol van oxidatieve stress in het ontstaan van een aantal musculoskeletale aandoeningen zoals reumatoïde artritis, artrose van de knie en tendinopathie genoemd (Lewis en Sandford, 2009). Oxidatieve stress verwijst naar de overmatige productie van reactief zuurstof (ROS) en andere radicalen. ONOO<sup>-</sup> (peroxynitriet), O<sub>2</sub><sup>-</sup> (superoxide),



**Figuur 6 – Werkingsmechanisme van steroiden en NSAIDs (Kim et al., 2006)**



H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (waterstofperoxide) en de extreem reactieve hydroxyl radicaal (OH) behoren tot de ROS. Een ander belangrijk (niet ROS) radicaal is NO (stikstof) (Longo et al., 2008).

Vrije radicalen zijn essentieel voor het normaal functioneren van het lichaam. Zo spelen O<sub>2</sub>- en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> een rol bij de afweer tegen pathogenen door cellen van het immuunsysteem, en is NO als signaalmolecuul betrokken in diverse processen waaronder vasculaire regulatie (NO dilatatie), fractuurheling, sarcomeer aantal, peesherstel en collageen synthese (Lewis en Sandford, 2009). Echter, wanneer de productie van vrije radicalen de wegvangende werking van deze antioxidanten overstijgt, kan er schade ontstaan. ROS kunnen schade veroorzaken door een reactie aan te gaan met onverzadigde vetzuren (peroxidatie van lipiden), DNA en meerdere eiwitten. Zo leidt schade aan het DNA of celmembraan van de cel tot apoptose, en is de radicaal OH betrokken bij de afbraak van hylaronzuur (een proteoglycaan) (Rowley et al., 1984, Longo et al., 2008). Hoewel NO een voordelig effect heeft in verschillende processen van het lichaam, is het een zeer instabiel radicaal. NO kan onder andere een reactie aangaan met O<sub>2</sub>- waardoor de sterke oxidant ONOO<sup>-</sup> ontstaat (Lewis en Sandford, 2009). Dit verklaart mogelijk de weinig effectieve werking van NO-compressen in tendinopathie (Rees et al., 2009).

Voorbeelden van endogene bronnen van ROS zijn: de oxidatieve stofwisseling die plaatsvindt in mitochondriën, fagocytose door immuuncellen, hyperthermie en reperfusie na ischeemie. Al deze ROS producerende processen nemen toe tijdens lichamelijke inspanning. Verhoogde fysieke activiteit betekent een verhoogde stofwisseling en temperatuur. Maximale belasting veroorzaakt ischeemie in de pees en bij afname van de peesbelasting volgt reperfusie en reoxygenatie, wat ROS productie induceert (Longo et al., 2008). Exogene bronnen van ROS zijn roken, bepaalde antibiotica en het dieet (Lewis en Sandford, 2009). Zo toonde Radak et al (2002) in volwassen ratten aan dat een ROS verlagend dieet significant minder peesdegeneratie betekende in vergelijking met normale ratten. Ook de in tendinopathie verhoogd aanwezige cytokinen IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  en substance P zijn betrokken in ROS formatie, wat een rol voor ROS in het pathomechanisme van tendinopathie aannemelijk maakt (Lewis en Sandford, 2009).

Overgewicht is een risicofactor voor tendinopathie (Fredberg en Stengaard-Pedersen, 2008, Rees et al., 2009, Pfefer et al., 2009), echter het exacte mechanisme is onbekend. Vanuit de overbelastingstheorie kan de toename in gewicht de bepalende factor zijn; meer gewicht betekend eerder overbelasting van de pees. Plausibel is dit niet, aangezien het musculoskeletaal complex zich aanpast aan zijn belasting. Ook is er geen correlatie aangetoond tussen gewicht en tendinopathie (Longo et al., 2009). Een andere mogelijke verklaring vormt de rol van ROS bij overgewicht. Overgewicht gaat over het algemeen gepaard met een slecht dieet en hoog metabolisme, met als gevolg een verhoogde ROS productie die betrokken kan zijn in het ontstaan van tendinopathie.

Verschillende percentages aan omegavetzuren in het dieet hebben een duidelijk mediërend effect op ontsteking. Zo lijkt essentieel vetzuur omega-3 een remmende werking te hebben op de pro-inflammatoire cytokinen TNF- $\alpha$  en IL-1 $\beta$  (Lewis en Sandford, 2009). Productie van het aan pijngerelateerde enzym COX-2, wordt beïnvloedt door deze TNF- $\alpha$  en IL-1 $\beta$ . Mavrogenis et al (2004) toonde positieve resultaten met betreft pijn reductie in patiënten met tendinopathie. Het dieet op basis van omega-3, -6 en antioxidanten behaalde een significant resultaat.

Concluderend kunnen we stellen dat de pees continu wordt blootgesteld aan ROS tijdens normale en zware fysieke activiteit. Dit samen met levensstijl en mogelijke erfelijke factoren kunnen de peesintegriteit en peesherstel beïnvloeden (Longo et al., 2008).

## 4.6 Neurochemische factoren

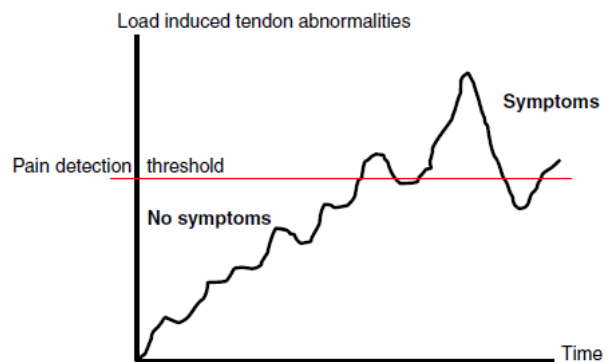
Het pijnmechanisme in tendinopathie is een wetenschappelijk veel besproken onderwerp. Pijn wordt gezien als eindstadium van een falend helingsproces. De cumulatieve peesdegeneratie leidt op een gegeven moment tot overschrijding van een drempelwaarde, waarna pijn detectie mogelijk is. Pijn kan hierin worden gezien als topje van een ijsberg dat boven het zeewater uitstijgt, zoals weergegeven in figuur 7 (Fredberg en Stengaard-Pedersen, 2008). Intensieve belasting van de pees en andere stresserende factoren kunnen aanleiding geven tot snellere beklimming van deze ijsberg.

Neuronen zijn essentieel in het pijnmechanisme van tendinopathie. Peesinnervatie vindt vanuit cutane, musculaire en peritendineuze zenuwtakken plaats. In de myotendineuze junctie passeren en betreden zenuwen de endotenon septa. Deze zenuwvezels vormen in het paratenon een netwerk, waarvan verscheidene zenuwtakken het epitenon binnendringen. De meeste zenuwen betreden de peeskern niet, maar eindigen met zenuwuiteinden op het oppervlak. Gemyeliniseerde zenuwuiteinden zijn vooral betrokken in mechanocceptie, waar het Golgipeeslichaampje een voorbeeld van is. Niet-gemyeliniseerde zenuwuiteinden fungeren als nociceptoren en voelen pijn. Zowel sympathische als parasympathische vezels zijn aanwezig in de pees (Sharma en Maffulli, 2006).

Pijn in tendinopathie wordt traditioneel omschreven als gevolg van een ontstekingsreactie in de pees. Echter, in chronisch pijnlijke pezen is de aanwezigheid van zo'n proces niet aangetoond (Khan et al., 1999, Alfredson, 2005). Tegenwoordig wordt de betrokkenheid van verschillende mechanische, biochemische en neurochemische componenten verondersteld. Zo zijn de neurotransmitters glutamaat, substance P, calcitonin gene-related peptide (CGRP) en acetylcholine (ACh) verhoogd

in pijnlijke tendinopathie (Danielson, 2009, Lui et al., 2010, Rees et al., 2009). Ook de in tendinopathie aanwezige glycosaminoglycanen (vooral chondroïtine sulfaat) worden genoemd als nociceptor stimulerend (Fredberg en Stengaard-Pedersen, 2008). Productie van bovengenoemde neurotransmitters wordt toegeschreven aan de in de pees aanwezige tenocyten. Zo is activiteit van enzymen als tyrosine hydroxylase (catecholamine synthese), choline acetyltransferase (ACh) en transportblaasjes voor ACh, glutamaat (VGlut2) aangetoond. Ook verhoogde substance P mRNA expressie werd waargenomen (Danielson, 2009, Scott et al., 2008).

Pijnbeleving in tendinopathie kan worden veroorzaakt door het hoge gehalte aan neurotransmitter ACh. ACh fungeert als ligand voor de muscariene  $M_2$  receptor, die aanwezig is op de afferente nociceptieve C-vezels (Danielson et al., 2006, Danielson, 2009). Hiertegenover staan resultaten die laten zien dat stimulatie van de  $M_2$  receptor leidt tot inhibitie van de nociceptie (Dussor et al., 2004). Substance P (SP) is een positief geladen neuropeptide dat nociceptoren van sensorische zenuwen activeert. De neurokinine-1 receptor wordt door SP geactiveerd en is aanwezig in de pees (Danielson, 2009, Andersson et al., 2008). SP heeft naast betrokkenheid in pijnbeleving ook andere fysiologische effecten: vasodilatatie, vasculaire permeabiliteittoename, oedeem, celproliferatie, celherstel, arachidonzuur formatie (met daardoor toename in PGE2), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ROS productie en angiogenese worden in de



**Figuur 7 – De ijsberg theorie (Fredberg en Stengaard-Pedersen, 2008)**

literatuur genoemd (Lewis en Sandford, 2009). Een interessant details is de remmende werking van een SP injectie op (pathologische) vaatingroei (Carlsson et al., 2010). SP heeft dus naast een rol in het ontstaan van pijn, mogelijk ook een bredere rol in het pathomechanisme van tendinopathie (Lui et al., 2010). De excitatoire neurotransmitter glutamaat is de ligand van de NMDA receptor 1, aanwezig op nociceptieve zenuwen. Glutamaat is verhoogd aanwezig in de pijnlijke pees, echter glutamaat concentraties correleerde niet significant met verschillende niveaus in pijnbeleving. Recent onderzoek toont daarentegen aan dat co-existentie van glutamaat en NMDA-1 wel significant correleert met pijn in tendinopathie (Alfredson, 2005, Molloy et al., 2006, Schizas et al., 2010). Dit mechanisme speelt mogelijk een vooraanstaande rol in de pijnbeleving van chronische peesblessures. Daarnaast is pijnbeleving een persoonlijke aangelegenheid die wordt beïnvloedt door emotionele/ psychosociale factoren. Mogelijk kunnen deze factoren de drempelwaarde in de hypothetische ijsberg verlagen.

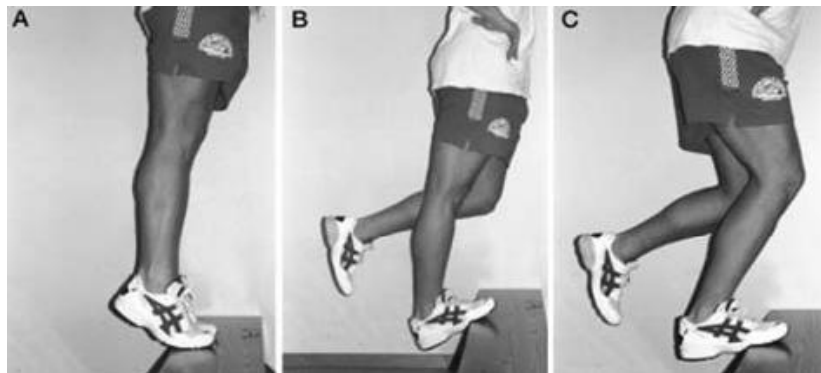
## 5. Therapie

Tendinopathie begint in de meeste gevallen met subtiele pijnsymptomen die tijdens lichamelijke activiteit worden beschreven als scherp of kloppend. Veranderingen in het activiteitspatroon vallen vaak samen met deze eerste symptomen. Na verdere ontwikkeling in tendinopathie wordt er ook tijdens rust doffe pijn gevoeld. Palpatie en peesbelastende oefeningen kunnen de pijn opwekken. Bij twijfel aan de diagnose kunnen verschillende beeldvormende technieken zoals ultrasound en MRI uitkomst bieden (Pfefer et al., 2009, de Vos et al., 2007).

In de behandeling van tendinopathie kan onderscheidt worden gemaakt tussen twee routes; conservatief of chirurgisch. Conservatieve behandeling is over het algemeen gebaseerd op rust en pijnverlichting, maar verschillende soorten injecties, fysieke training en fysiotherapie behoren hier ook toe. Peesherstel is een traag proces en conservatieve behandeling kunnen hierdoor een lange tijd in beslag nemen. Chirurgie komt bij het niet werken van conservatieve behandelingsmethoden ter sprake (figuur 9).

Excentrische training is een veel gebruikte therapie die effectief pijnsymptomen kan verminderen (de Vos et al., 2007, Rees et al., 2009, Knobloch et al., 2009). Excentrische training houdt actief verlengen van het spierpeescomplex in, wat in het begin pijnlijk behoort te zijn (figuur 8). Hoog gemotiveerde patiënten bereiken een beter resultaat, maar over het algemeen worden in 60% van de patiënten goede resultaten bereikt (Maffulli et al., 2010). De manier waarop excentrische training de pijn verminderd is onbekend. Toename in crosslink formatie tussen collageen vezels en verminderde expressie van NMDA-1 receptoren zouden mogelijkheden kunnen zijn (Maffulli en Longo, 2008). Daarnaast wordt in de literatuur een afname in neovascularisatie genoemd (Ohberg et al., 2004, Knobloch, 2009, Knobloch et al., 2010).

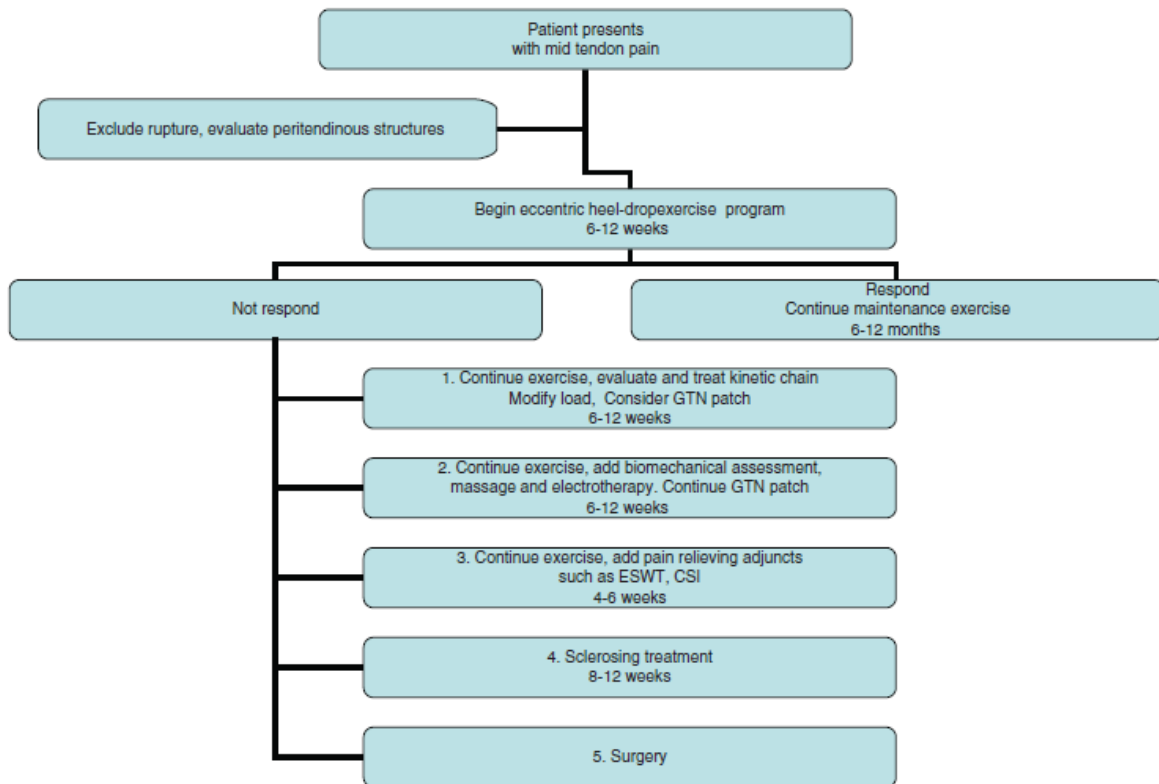
Extracorporale shock-wave therapie (ESWT) werd oorspronkelijk alleen gebruikt in de behandeling van nierstenen. Tegenwoordig is ESWT een populaire therapie in verschillende



**Figuur 8 – Excentrische training van de rechter gastronecnemiuspier en Achillespees (Rees et al., 2009)**



(sport gerelateerde) aandoeningen (Maffulli et al., 2010). Shockwaves zijn geluidsgolven die een abrupte stijging in druk veroorzaken en kunnen worden geproduceerd door elektrohydraulische, piëzoelektrische en elektromagnetische apparatuur (Rompe et al., 2007). ESWT toont een vergelijkbaar percentage in pijnverlichting als excentrische training, ook combinatietherapie lijkt voordelig (Rompe et al., 2009). Deze pijnverlichting kan het gevolg zijn van een door shockwave gestimuleerd herstel en inhibitie van nociceptoren (Maffulli et al., 2010).



**Figuur 9 – Een stappenplan in de behandeling van tendinopathie (Rees et al., 2009)**

Therapeutische ultrasound en “low-intensity laser” worden ook gebruikt in de behandeling van tendinopathie. Beide therapieën worden verondersteld locale verwarming te veroorzaken en zo het herstelproces te versnellen. In gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden geen positieve resultaten behaald (Rees et al., 2009).

Andere bekende conservatieve behandelingsmethoden zijn cryotherapie (koelen) en DTFM (“deep-tissue friction massage”), maar significante verbeteringen werden hiermee niet aangetoond. Toch is cryotherapie populair onder atleten. Dit komt mogelijk door een koeling geïnduceerd analgetisch effect of vanwege de remmende werking op zwelling (Rees et al., 2009).

Injecties met verschillende pijn en pathomechanisme modulerende substanties zijn een bekend fenomeen in de behandeling van peesklachten. NSAIDs en corticosteroid injecties (CSI) zijn anti-inflammatoire therapieën die veel worden gebruikt bij deze sportgerelateerde aandoeningen. Een ontstekingsreactie daarentegen is niet aanwezig in tendinopathie, wat de beperkte effectiviteit kan verklaren. Toch blijven NSAIDs en CSI om hun analgetische werking populair als therapie (Virchenko et al., 2004, Rees et al., 2009, Maffulli et al., 2010, Zafar et al., 2009). Ook worden er negatieve effecten vermeld over het gebruik van NSAIDs en CSI. Zo is peesruptuur incidentie verhoogd na CSI (Maffulli et al., 2010) en toonde Tsai et al (2010) na ibuprofen medicatie verhoogde expressie van MMPs (-1, -8, -9 en -13).

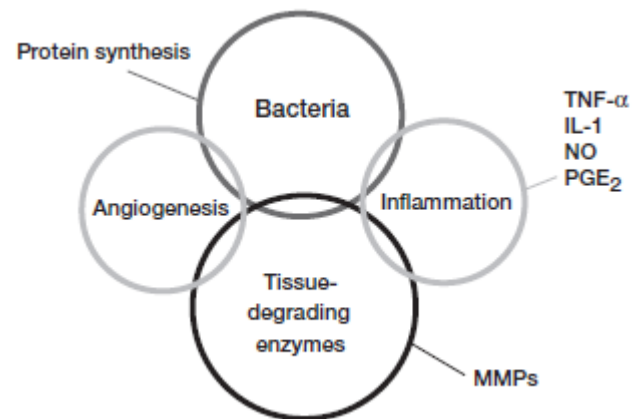
De regulatie van matrix afbrekende enzymen (MMPs) kan worden beïnvloedt door Aprotinin. Aprotinin is een (uit runderlongen verkregen) breed-spectrum serine protease remmer, die onder andere plasmine en MMPs functie kan inhiberen (figuur 5). Aangezien verhoogde MMP activiteit betrokken is bij de pathologie van tendinopathie, lijkt remming door Aprotinin een goede zaak. Hoewel +/- 3% last krijgt van allergische reacties, zijn vrij goede resultaten gemeld (Maffulli et al., 2010). Andere MMP modulerende medicijnen zijn tetracyclines, die bovendien een remmende werking hebben op angiogenese en inflammatie. Tetracyclines kunnen zo het pathomechanisme in bredere zin beïnvloeden en vormen een potentiële nieuwe therapie (figuur 10, Pasternak en Aspenberg, 2009).

Neovascularisatie met eventuele pijnveroorzakende zenuwingroei wordt als aangrijpingspunt gebruikt in de behandeling van tendinopathie. Scleroserende injecties als polidocanol en “high-volume” hydrocortison acetaat proberen deze pathologische vaatnieuwvorming te vernietigen, waarmee pijnverlichting en eerdere participatie in sport wordt bereikt (Knobloch, 2008, Humphrey et al., 2010). Topisch glyceryl trinitraat (GTN), dat in de vorm van kompressen op de pijnlijke pees worden aangebracht, zijn er daarentegen juist op gericht de doorbloeding te verbeteren. De theorie hierachter is dat een betere doorbloeding verbeterde aanvoer betekent van bouw- en voedingsstoffen, waardoor peesherstel kan worden versneld. Glyceryl trinitraat veroorzaakt verhoogde NO spiegels in de pees. NO geeft vasodilatatie en mogelijk een verbetering in peessterkte. Onderzoeksresultaten zijn twijfelachtig van GTN en meer onderzoek is een vereiste (Osadnik et al., 2009, Rees et al., 2009, Zafar et al., 2009).

“Platelet rich plasma” (PRP) is een laatste, recent in populariteit toenemende, therapievorm. De toename in groeifactoren wordt gezien als voordelig voor het peesherstel (Lyras et al., 2009, de Vos et al., 2010, Maffulli et al., 2010). Echter, de Vos et al (2010) toonde in een placebo gerandomiseerde studie geen beter effect van PRP op pijn en activiteit dan excentrische training. PRP werd in een andere gerandomiseerde studie wel effectiever bevonden dan CSI (Peerbooms et al., 2010).

Gentherapie en stamcellen vormen nieuwe therapieën die de belofte van peesregeneratie inhouden. Een interessante ontwikkeling aangezien compleet herstel zeldzaam is en pathologische verandering over het algemeen in de pees aanwezig blijven (Maffulli., 2010, Rees et al., 2009).

Chirurgie is een andere vorm van therapie en vormt de laatste stap in het behandelalgoritme zoals beschreven door Maffulli. De pathologische pees kan via open, percutane en endoscopische routes chirurgisch worden benaderd. Het doel van chirurgie is het verwijderen van fibrotische adhesies, excisie van gebieden met falende helingrespons, het door longitudinale incisies detecteren van intratendineuze laesies en het stimuleren van neoangiogenese. Een verbeterde doorbloeding en activatie van tenocyten in matrixproductie wordt verondersteld voordelig te zijn in het herstelproces. Ook het verwijderen van pathologische vaatnieuwvorming wordt gebruikt om pijn te verminderen. Placebo gerandomiseerd onderzoek voor chirurgische behandeling is afwezig. Lager niveau studies laten zien dat soms 85% van de patiënten zouden verbeteren na chirurgie (Zafar et al., 2009, Rees et al., 2009, Maffulli et al., 2009).



**Figuur 10 – De remmende werking van tetracyclines (Pasternak en Aspenberg, 2009)**

## 6. Discussie

Chronische peesblessures zijn frequent voorkomende aandoeningen die voornamelijk een probleem vormen in de sportende populatie. Aanhoudende pijn, zwelling en verminderde functie zijn karakteristiek van de tendinopathische pees. Histologische analyse laat degeneratie zien van het peesweefsel, waarbij de normaal wit glinsterende kleur is vervangen door een dof bruinige kleur.

Het pathomechanisme van tendinopathie werd omschreven als een pathologische ontstekingsreactie, echter histologisch onderzoek ondersteunt deze theorie niet. Hoewel het exacte pathomechanisme niet bekend is, spelen microtraumata, inflammatoire cytokinen, matrix metalloproteïnases, VEGF, vrije zuurstof radicalen en neurochemische factoren waarschijnlijk een rol. Het pathomechanisme van tendinopathie kan hypothetisch in drie verschillende fasen worden beschreven: (1.) inflammatie geïnduceerd door verschillende soorten stress (sport, metabole processen, vrije radicalen, etc.), (2.) remodeling van de pees (activatie MMPs, VEGF productie met vaatgroei, celproliferatie, apoptose, etc.), wat uiteindelijk kan leiden tot (3.) chronische pijnklachten, verlies van peessterkte en het scheuren van de pees. Het afwezig zijn van ontstekingsfactoren in de chronische (tendinose) fasen (2 en 3) kan wellicht worden verklaard door de enzymatische activiteit van MMPs op inflammatoire cytokinen. Extrinsieke factoren als lichamelijke activiteitspatroon, slechte voeding en roken kunnen daarnaast de peesdegeneratie beïnvloeden. Ook intrinsieke factoren als genetica, overgewicht, leeftijd en psychosomatische factoren worden genoemd betrokken te zijn in het pathomechanisme.

Pijn in tendinopathie kan worden omschreven als het topje van de ijsberg dat het gevolg is van pathologische degeneratie in de pees. De neurotransmitters glutamaat, substance P, calcitonin gene-related peptide (CGRP) en acetylcholine (ACh) zijn verhoogd aanwezig in tendinopathie. Interessant is hier de neurotransmitter-receptor verhouding die bij glutamaat correleerde met pijn.

De behandeling van tendinopathie bestaat uit een breed scala aan conservatieve en chirurgische methodieken, allen beperkt effectief. Excentrische training, ESWT en chirurgie tonen de beste resultaten en zijn in +/- 60% van de patiënten effectief. Immobilisatie lijkt daarentegen niet effectief en bevordert mogelijk de ontwikkeling van tendinopathie. Opmerkelijk is de rol van vascularisatie in therapie; bij de één wordt het voordelige effect toegeschreven aan een verbeterde doorbloeding van het peesweefsel, de ander verwijderd vaatnieuwvorming ter bestrijding van pijn.

Onderzoek naar het exacte pathomechanisme kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe effectieve behandelingsmethoden voor tendinopathie. De enzymatische werking van MMPs op inflammatoire cytokinen en de neurotransmitter-receptor verhouding in tendinopathie vormen veelbelovende nieuwe richtingen van onderzoek.

## Nawoord

Bij deze wil ik Prof. Dr. Ron Diercks, werkzaam als orthopedisch chirurg in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), bedanken voor de enthousiaste begeleiding van mijn scriptie.

## Referenties

1. ALFREDSON, H., 2005. The chronic painful Achilles and patellar tendon: research on basic biology and treatment. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 15(4), 252-259.
2. ALFREDSON, H., 2003. Chronic midportion Achilles tendinopathy: an update on research and treatment. *Clinics in sports medicine*, 22(4), 727-741.
3. ANDERSSON, G., DANIELSON, P., ALFREDSON, H. and FORSGREN, S., 2008. Presence of substance P and the neurokinin-1 receptor in tenocytes of the human Achilles tendon. *Regulatory peptides*, 150(1-3), 81-87.
4. ARNOCKY, S.P., TIAN, T., LAVAGNINO, M., GARDNER, K., SCHULER, P. and MORSE, P., 2002. Activation of stress-activated protein kinases (SAPK) in tendon cells following cyclic strain: the effects of strain frequency, strain magnitude, and cytosolic calcium. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 20(5), 947-952.
5. AROEN, A., HELGO, D., GRANLUND, O.G. and BAHR, R., 2004. Contralateral tendon rupture risk is increased in individuals with a previous Achilles tendon rupture. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 14(1), 30-33.
6. ASTROM, M. and WESTLIN, N., 1994. Blood flow in chronic Achilles tendinopathy. *Clinical orthopaedics and related research*, (308)(308), 166-172.
7. BAKER, A.H., EDWARDS, D.R. and MURPHY, G., 2002. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *Journal of cell science*, 115(Pt 19), 3719-3727.
8. CARLSSON, O., SCHIZAS, N., LI, J. and ACKERMANN, P.W., 2010. Substance P injections enhance tissue proliferation and regulate sensory nerve ingrowth in rat tendon repair. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, .
9. COOK, J.L., BASS, S.L. and BLACK, J.E., 2007. Hormone therapy is associated with smaller Achilles tendon diameter in active post-menopausal women. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 17(2), 128-132.
10. COOK, J.L., KHAN, K.M., KISS, Z.S. and GRIFFITHS, L., 2000. Patellar tendinopathy in junior basketball players: a controlled clinical and ultrasonographic study of 268 patellar tendons in players aged 14-18 years. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 10(4), 216-220.
11. DANIELSON, P., 2009. Reviving the "biochemical" hypothesis for tendinopathy: new findings suggest the involvement of locally produced signal substances. *British journal of sports medicine*, 43(4), 265-268.
12. DANIELSON, P., 2009. Reviving the "biochemical" hypothesis for tendinopathy: new findings suggest the involvement of locally produced signal substances. *British journal of sports medicine*, 43(4), 265-268.
13. DANIELSON, P., ALFREDSON, H. and FORSGREN, S., 2007. Studies on the importance of sympathetic innervation, adrenergic receptors, and a possible local catecholamine production in the development of patellar tendinopathy (tendinosis) in man. *Microscopy research and technique*, 70(4), 310-324.
14. DE VOS, R.J., VAN VELDHoven, P.L., MOEN, M.H., WEIR, A., TOL, J.L. and MAFFULLI, N., 2010. Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. *British medical bulletin*, .
15. DE VOS, R.J., WEIR, A., COBBEN, L.P. and TOL, J.L., 2007. The value of power Doppler ultrasonography in Achilles tendinopathy: a prospective study. *The American Journal of Sports Medicine*, 35(10), 1696-1701.
16. DE VOS, R.J., WEIR, A., VAN SCHIE, H.T., BIERMA-ZEINSTR, S.M., VERHAAR, J.A., WEINANS, H. and TOL, J.L., 2010. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 303(2), 144-149.
17. DE VOS, R.J., WEIR, A., VISSER, R.J., DE WINTER, T. and TOL, J.L., 2007. The additional value of a night splint to eccentric exercises in chronic midportion Achilles tendinopathy: a randomised controlled trial. *British journal of sports medicine*, 41(7), e5.
18. DENARO, V., RUZZINI, L., LONGO, U.G., FRANCESCHI, F., DE PAOLA, B., CITTADINI, A., MAFFULLI, N. and SGAMBATO, A., 2010. Effect of dihydrotestosterone on cultured human tenocytes from intact supraspinatus tendon. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 18(7), 971-976.
19. DIVANI, K., CHAN, O., PADHIAR, N., TWYLCROSS-LEWIS, R., MAFFULLI, N., CRISP, T. and MORRISSEY, D., 2010. Site of maximum neovascularisation correlates with the site of pain in recalcitrant mid-tendon Achilles tendinopathy. *Manual therapy*, .

20. DOLLERY, C.M. and LIBBY, P., 2006. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovascular research*, 69(3), 625-635.
21. DUSSOR, G.O., HELESIC, G., HARGREAVES, K.M. and FLORES, C.M., 2004. Cholinergic modulation of nociceptive responses in vivo and neuropeptide release in vitro at the level of the primary sensory neuron. *Pain*, 107(1-2), 22-32.
22. EGERBACHER, M., ARNOCKZY, S.P., CABALLERO, O., LAVAGNINO, M. and GARDNER, K.L., 2008. Loss of homeostatic tension induces apoptosis in tendon cells: an in vitro study. *Clinical orthopaedics and related research*, 466(7), 1562-1568.
23. FREDBERG, U. and BOLVIG, L., 2002. Significance of ultrasonographically detected asymptomatic tendinosis in the patellar and achilles tendons of elite soccer players: a longitudinal study. *The American Journal of Sports Medicine*, 30(4), 488-491.
24. FREDBERG, U. and STENGAARD-PEDERSEN, K., 2008. Chronic tendinopathy tissue pathology, pain mechanisms, and etiology with a special focus on inflammation. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 18(1), 3-15.
25. GABISON, E.E., HOANG-XUAN, T., MAUVIEL, A. and MENASHI, S., 2005. EMMPRIN/CD147, an MMP modulator in cancer, development and tissue repair. *Biochimie*, 87(3-4), 361-368.
26. HIDALGO, M. and ECKHARDT, S.G., 2001. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(3), 178-193.
27. HOLMES, G.B. and LIN, J., 2006. Etiologic factors associated with symptomatic achilles tendinopathy. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society*, 27(11), 952-959.
28. HUMPHREY, J., CHAN, O., CRISP, T., PADHIAR, N., MORRISSEY, D., TWYLCROSS-LEWIS, R., KING, J. and MAFFULLI, N., 2010. The short-term effects of high volume image guided injections in resistant non-insertional Achilles tendinopathy. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*, 13(3), 295-298.
29. JONES, G.C. and RILEY, G.P., 2005. ADAMTS proteinases: a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. *Arthritis research & therapy*, 7(4), 160-169.
30. KARAMOUZIS, M., LANGBERG, H., SKOVGAARD, D., BULOW, J., KJAER, M. and SALTIN, B., 2001. In situ microdialysis of intramuscular prostaglandin and thromboxane in contracting skeletal muscle in humans. *Acta Physiologica Scandinavica*, 171(1), 71-76.
31. KHAN, K.M., COOK, J.L., BONAR, F., HARCOURT, P. and ASTROM, M., 1999. Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 27(6), 393-408.
32. KIM, Y.S., BIGLIANI, L.U., FUJISAWA, M., MURAKAMI, K., CHANG, S.S., LEE, H.J., LEE, F.Y. and BLAINE, T.A., 2006. Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1, CXCL12) is increased in subacromial bursitis and downregulated by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 24(8), 1756-1764.
33. KJAER, M., LANGBERG, H., SKOVGAARD, D., OLESEN, J., BULOW, J., KROGSGAARD, M. and BOUSHEL, R., 2000. In vivo studies of peritendinous tissue in exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 10(6), 326-331.
34. KNOBLOCH, K., 2009. Eccentric training and the science behind. *Medicine and science in sports and exercise*, 41(1), 251; author reply 252.
35. KNOBLOCH, K., 2008. Sclerosing polidocanol injections in Achilles tendinopathy in high level athletes. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 16(11), 1061-2; author reply 1063.
36. KNOBLOCH, K., KRAEMER, R. and VOGT, P.M., 2010. Midportion Achilles tendinopathy--a cardiovascular disease? *Medicine and science in sports and exercise*, 42(1), 213-4; author reply 216.
37. KNOBLOCH, K., SCHREIBMUELLER, L., KRAEMER, R., JAGODZINSKI, M., VOGT, P.M. and REDEKER, J., 2010. Gender and eccentric training in Achilles mid-portion tendinopathy. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 18(5), 648-655.
38. KOMI, P.V., 1990. Relevance of in vivo force measurements to human biomechanics. *Journal of Biomechanics*, 23 Suppl 1, 23-34.
39. KUJALA, U.M., SARNA, S. and KAPRIO, J., 2005. Cumulative incidence of achilles tendon rupture and tendinopathy in male former elite athletes. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 15(3), 133-135.
40. LANGBERG, H., OLESEN, J.L., GEMMER, C. and KJAER, M., 2002. Substantial elevation of interleukin-6 concentration in peritendinous tissue, in contrast to muscle, following prolonged exercise in humans. *The Journal of physiology*, 542(Pt 3), 985-990.

41. LANGBERG, H., SKOVGAARD, D., KARAMOUZIS, M., BULOW, J. and KJAER, M., 1999. Metabolism and inflammatory mediators in the peritendinous space measured by microdialysis during intermittent isometric exercise in humans. *The Journal of physiology*, 515 ( Pt 3)(Pt 3), 919-927.
42. LANGBERG, H., SKOVGAARD, D., KARAMOUZIS, M., BULOW, J. and KJAER, M., 1999. Metabolism and inflammatory mediators in the peritendinous space measured by microdialysis during intermittent isometric exercise in humans. *The Journal of physiology*, 515 ( Pt 3)(Pt 3), 919-927.
43. LECLERC, A., LANDRE, M.F., CHASTANG, J.F., NIEDHAMMER, I., ROQUELAURE, Y. and STUDY GROUP ON REPETITIVE WORK, 2001. Upper-limb disorders in repetitive work. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 27(4), 268-278.
44. LEWIS, J.S. and SANDFORD, F.M., 2009. Rotator cuff tendinopathy: is there a role for polyunsaturated Fatty acids and antioxidants? *Journal of hand therapy : official journal of the American Society of Hand Therapists*, 22(1), 49-55; quiz 56.
45. LI, Z., YANG, G., KHAN, M., STONE, D., WOO, S.L. and WANG, J.H., 2004. Inflammatory response of human tendon fibroblasts to cyclic mechanical stretching. *The American Journal of Sports Medicine*, 32(2), 435-440.
46. LONGO, U.G., OLIVA, F., DENARO, V. and MAFFULLI, N., 2008. Oxygen species and overuse tendinopathy in athletes. *Disability and rehabilitation*, 30(20-22), 1563-1571.
47. LONGO, U.G., RITTWEGGER, J., GARAU, G., RADONIC, B., GUTWASSER, C., GILLIVER, S.F., KUSY, K., ZIELINSKI, J., FELSEBERG, D. and MAFFULLI, N., 2009. No influence of age, gender, weight, height, and impact profile in achilles tendinopathy in masters track and field athletes. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(7), 1400-1405.
48. LUI, P.P., CHAN, L.S., FU, S.C. and CHAN, K.M., 2010. Expression of sensory neuropeptides in tendon is associated with failed healing and activity-related tendon pain in collagenase-induced tendon injury. *The American Journal of Sports Medicine*, 38(4), 757-764.
49. LUI, P.P., FU, S.C., CHAN, L.S., HUNG, L.K. and CHAN, K.M., 2009. Chondrocyte phenotype and ectopic ossification in collagenase-induced tendon degeneration. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 57(2), 91-100.
50. LYRAS, D., KAZAKOS, K., VERETTAS, D., POLYCHRONIDIS, A., SIMOPOULOS, C., BOTAITIS, S., AGROGIANNIS, G., KOKKA, A. and PATSOURIS, E., 2010. Immunohistochemical study of angiogenesis after local administration of platelet-rich plasma in a patellar tendon defect. *International orthopaedics*, 34(1), 143-148.
51. MAFFULLI, N. and LONGO, U.G., 2008. How do eccentric exercises work in tendinopathy? *Rheumatology (Oxford, England)*, 47(10), 1444-1445.
52. MAFFULLI, N., LONGO, U.G., LOPPINI, M. and DENARO, V., 2010. Current treatment options for tendinopathy. *Expert opinion on pharmacotherapy*, .
53. MAFFULLI, N., WATERSTON, S.W., SQUAIR, J., REAPER, J. and DOUGLAS, A.S., 1999. Changing incidence of Achilles tendon rupture in Scotland: a 15-year study. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 9(3), 157-160.
54. MAGRA, M. and MAFFULLI, N., 2008. Genetic aspects of tendinopathy. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*, 11(3), 243-247.
55. MAVROGENIS, S., JOHANNESSEN, E., JENSEN, P., SINDBERG, C., 2004. The effect of essential fatty acids and antioxidants combined with physiotherapy treatment in recreational athletes with chronic tendon disorders. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Phys Ther Sport*, 5, 194-9.
56. MOCHIZUKI, S. and OKADA, Y., 2007. ADAMs in cancer cell proliferation and progression. *Cancer science*, 98(5), 621-628.
57. MOKONE, G.G., SCHWELLNUS, M.P., NOAKES, T.D. and COLLINS, M., 2006. The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 16(1), 19-26.
58. MOLLOY, T.J., KEMP, M.W., WANG, Y. and MURRELL, G.A., 2006. Microarray analysis of the tendinopathic rat supraspinatus tendon: glutamate signaling and its potential role in tendon degeneration. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 101(6), 1702-1709.
59. MOLLOY, T.J., KEMP, M.W., WANG, Y. and MURRELL, G.A., 2006. Microarray analysis of the tendinopathic rat supraspinatus tendon: glutamate signaling and its potential role in tendon degeneration. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 101(6), 1702-1709.
60. O'BANION, M.K., 1999. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. *Critical reviews in neurobiology*, 13(1), 45-82.
61. OHBERG, L., LORENTZON, R. and ALFREDSON, H., 2004. Eccentric training in patients with chronic Achilles tendinosis: normalised tendon structure and decreased thickness at follow up. *British journal of sports medicine*, 38(1), 8-11; discussion 11.

62. OSADNIK, R., REDEKER, J., KRAEMER, R., VOGT, P.M. and KNOBLOCH, K., 2010. Microcirculatory effects of topical glyceryl trinitrate on the Achilles tendon microcirculation in patients with previous Achilles tendon rupture. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 18(7), 977-981.
63. OSADNIK, R., REDEKER, J., KRAEMER, R., VOGT, P.M. and KNOBLOCH, K., 2010. Microcirculatory effects of topical glyceryl trinitrate on the Achilles tendon microcirculation in patients with previous Achilles tendon rupture. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 18(7), 977-981.
64. PARKINSON, J., SAMIRIC, T., ILIC, M.Z., COOK, J., FELLER, J.A. and HANDLEY, C.J., 2010. Changes in proteoglycan metabolism is a characteristic of human patellar tendinopathy. *Arthritis and Rheumatism*, .
65. PASTERNAK, B. and ASPENBERG, P., 2009. Metalloproteinases and their inhibitors-diagnostic and therapeutic opportunities in orthopedics. *Acta orthopaedica*, 80(6), 693-703.
66. PASTERNAK, B., SCHEPULL, T., ELIASSON, P. and ASPENBERG, P., 2010. Elevation of systemic matrix metalloproteinases 2 and 7 and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 in patients with a history of Achilles tendon rupture: pilot study. *British journal of sports medicine*, 44(9), 669-672.
67. PEARCE, C.J., ISMAIL, M. and CALDER, J.D., 2009. Is apoptosis the cause of noninsertional achilles tendinopathy? *The American Journal of Sports Medicine*, 37(12), 2440-2444.
68. PEARCE, W.H. and SHIVELY, V.P., 2006. Abdominal aortic aneurysm as a complex multifactorial disease: interactions of polymorphisms of inflammatory genes, features of autoimmunity, and current status of MMPs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1085, 117-132.
69. PEERBOOMS, J.C., SLUIMER, J., BRUIJN, D.J. and GOSENS, T., 2010. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *The American Journal of Sports Medicine*, 38(2), 255-262.
70. PEERS, K.H., BRYNS, P.P. and LYSSENS, R.J., 2003. Correlation between power Doppler ultrasonography and clinical severity in Achilles tendinopathy. *International orthopaedics*, 27(3), 180-183.
71. PETERSEN, W., VAROGA, D., ZANTOP, T., HASSENPFUG, J., MENTLEIN, R. and PUFE, T., 2004. Cyclic strain influences the expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) and the hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF-1alpha) in tendon fibroblasts. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 22(4), 847-853.
72. PFEFER, M.T., COOPER, S.R. and UHL, N.L., 2009. Chiropractic management of tendinopathy: a literature synthesis. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 32(1), 41-52.
73. PUFE, T., PETERSEN, W.J., MENTLEIN, R. and TILLMANN, B.N., 2005. The role of vasculature and angiogenesis for the pathogenesis of degenerative tendons disease. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 15(4), 211-222.
74. RADAK, Z., TAKAHASHI, R., KUMIYAMA, A., NAKAMOTO, H., OHNO, H., OOKAWARA, T. and GOTO, S., 2002. Effect of aging and late onset dietary restriction on antioxidant enzymes and proteasome activities, and protein carbonylation of rat skeletal muscle and tendon. *Experimental gerontology*, 37(12), 1423-1430.
75. REES, J.D., MAFFULLI, N. and COOK, J., 2009. Management of tendinopathy. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(9), 1855-1867.
76. RILEY, G.P., CURRY, V., DEGROOT, J., VAN EL, B., VERZIJL, N., HAZLEMAN, B.L. and BANK, R.A., 2002. Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodelling in tendon pathology. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, 21(2), 185-195.
77. ROMPE, J.D., FURIA, J. and MAFFULLI, N., 2009. Eccentric loading versus eccentric loading plus shock-wave treatment for midportion achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(3), 463-470.
78. ROMPE, J.D., FURIA, J.P. and MAFFULLI, N., 2008. Mid-portion Achilles tendinopathy--current options for treatment. *Disability and rehabilitation*, 30(20-22), 1666-1676.
79. ROWLEY, D., GUTTERIDGE, J.M., BLAKE, D., FARR, M. and HALLIWELL, B., 1984. Lipid peroxidation in rheumatoid arthritis: thiobarbituric acid-reactive material and catalytic iron salts in synovial fluid from rheumatoid patients. *Clinical science (London, England : 1979)*, 66(6), 691-695.
80. SCHIZAS, N., LIAN, O., FRIHAGEN, F., ENGBRETSEN, L., BAHR, R. and ACKERMANN, P.W., 2010. Coexistence of up-regulated NMDA receptor 1 and glutamate on nerves, vessels and transformed tenocytes in tendinopathy. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 20(2), 208-215.

81. SCOTT, A., ALFREDSON, H. and FORSGREN, S., 2008. VGluT2 expression in painful Achilles and patellar tendinosis: evidence of local glutamate release by tenocytes. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 26(5), 685-692.
82. SCOTT, A. and KHAN, K., 2010. Genetic associations with Achilles tendinopathy. *Rheumatology (Oxford, England)*, .
83. SCOTT, A., KHAN, K.M., ROBERTS, C.R., COOK, J.L. and DURONIO, V., 2004. What do we mean by the term "inflammation"? A contemporary basic science update for sports medicine. *British journal of sports medicine*, 38(3), 372-380.
84. SCOTT, A., LIAN, O., BAHR, R., HART, D.A. and DURONIO, V., 2008. VEGF expression in patellar tendinopathy: a preliminary study. *Clinical orthopaedics and related research*, 466(7), 1598-1604.
85. SENDZIK, J., SHAKIBAEI, M., SCHAFFER-KORTING, M., LODE, H. and STAHLMANN, R., 2010. Synergistic effects of dexamethasone and quinolones on human-derived tendon cells. *International journal of antimicrobial agents*, 35(4), 366-374.
86. SENGKERIJ, P.M., DE VOS, R.J., WEIR, A., VAN WEELDE, B.J. and TOL, J.L., 2009. Interobserver reliability of neovascularization score using power Doppler ultrasonography in midportion achilles tendinopathy. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(8), 1627-1631.
87. SEPTEMBER, A.V., SCHWELLNUS, M.P. and COLLINS, M., 2007. Tendon and ligament injuries: the genetic component. *British journal of sports medicine*, 41(4), 241-6; discussion 246.
88. SHARMA, P. and MAFFULLI, N., 2006. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 6(2), 181-190.
89. THORNTON, G.M., SHAO, X., CHUNG, M., SCIORE, P., BOORMAN, R.S., HART, D.A. and LO, I.K., 2010. Changes in mechanical loading lead to tendonspecific alterations in MMP and TIMP expression: influence of stress deprivation and intermittent cyclic hydrostatic compression on rat supraspinatus and Achilles tendons. *British journal of sports medicine*, .
90. TILLEY, S.L., COFFMAN, T.M. and KOLLER, B.H., 2001. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *The Journal of clinical investigation*, 108(1), 15-23.
91. TOHYAMA, H., YASUDA, K., UCHIDA, H. and NISHIHARA, J., 2007. The responses of extrinsic fibroblasts infiltrating the devitalised patellar tendon to IL-1beta are different from those of normal tendon fibroblasts. *The Journal of bone and joint surgery.British volume*, 89(9), 1261-1267.
92. TSAI, W.C., HSU, C.C., CHANG, H.N., LIN, Y.C., LIN, M.S. and PANG, J.H., 2010. Ibuprofen upregulates expressions of matrix metalloproteinase-1, -8, -9, and -13 without affecting expressions of types I and III collagen in tendon cells. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 28(4), 487-491.
93. VAN SCHIE, H.T., DE VOS, R.J., DE JONGE, S., BAKKER, E.M., HEIJBOER, M.P., VERHAAR, J.A., TOL, J.L. and WEINANS, H., 2010. Ultrasonographic tissue characterisation of human Achilles tendons: quantification of tendon structure through a novel non-invasive approach. *British journal of sports medicine*, .
94. VIRCHENKO, O., SKOGLUND, B. and ASPENBERG, P., 2004. Parecoxib impairs early tendon repair but improves later remodeling. *The American Journal of Sports Medicine*, 32(7), 1743-1747.
95. WANG, J.H., 2006. Mechanobiology of tendon. *Journal of Biomechanics*, 39(9), 1563-1582.
96. WEBBORN, A.D., 2008. Novel approaches to tendinopathy. *Disability and rehabilitation*, 30(20-22), 1572-1577.
97. YAMAZAKI, Y. and MORITA, T., 2006. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Molecular diversity*, 10(4), 515-527.
98. ZAFAR, M.S., MAHMOOD, A. and MAFFULLI, N., 2009. Basic science and clinical aspects of achilles tendinopathy. *Sports medicine and arthroscopy review*, 17(3), 190-197.
99. ZEISIG, E., OHBERG, L. and ALFREDSON, H., 2006. Extensor origin vascularity related to pain in patients with Tennis elbow. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 14(7), 659-663.
100. ZHANG, J. and WANG, J.H., 2010. Mechanobiological response of tendon stem cells: implications of tendon homeostasis and pathogenesis of tendinopathy. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 28(5), 639-643.
101. ZWERVER, J., 2008. Patellar tendinopathy ('jumper's knee'); a common and difficult-to-treat sports injury. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 152(33), 1831-1837.