

Christer Malm, med dr, universitetslektor, institutionen för integrativ medicinsk biologi, avdelningen för anatomi, Umeå universitet, och Winternet, Luleå tekniska universitet (*christer.malm@anatomy.umu.se*)

Fredrik Celsing, docent, överläkare, Centrum för hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Göran Friman, professor, överläkare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Fysisk aktivitet både stimulerar och hämmar immunförsvaret

II Fysisk aktivitet kan ha både stimulerande och dämpande effekter på immunförsvarets funktion (Figur 1). Även om den biologiska relevansen av dessa förändringar ännu inte är klarlagd kan vissa praktiska slutsatser dras.

Medan akut fysiskt arbete ger upphov till relativt stora omfördelningar av leukocyter mellan blod och andra vävnader resulterar fysisk träning över längre tid i endast ganska små, men delvis betydelsefulla, förändringar av immunologiska vilovärden. Arbetets duration är generellt mer avgörande för omfördelningen av cirkulerande leukocyter än arbetets intensitet. Frisättning av leukocyter vid fysiskt arbete sker från kärlväggar, lungor, mag-tarmkanal och mjälte.

Att mäta immunologiska variabler i blodet är inte alltid relevant, eftersom interaktionen mellan immunförsvaret och patogena mikroorganismer inte sker i blodet (utom vid blodförgiftning) utan i den vävnad där infektionen är lokaliserad. Emellertid har ett tidssamband kunnat påvisas mellan vissa cellpopulationers förändrade aktivitet i blodet under och efter akut fysiskt uthållighetsarbete och en minskad motståndskraft mot luftvägsinfektioner. De celler som är viktigast i detta sammanhang är »natural killer«(NK)-celler och makrofager/monocyter. En infektion som debuterar kliniskt efter hård fysisk aktivitet kan principiellt ha etablerats på två olika sätt. 1. Antingen förelåg en subklinisk infektion före arbetet, vilken blossade upp då motståndskraften var nedsatt efter arbetet. 2. Alternativt skedde smittan kort efter arbetet, då mottagligheten var ökad.

Akuta förändringar i immunförsvaret

Under pågående fysiskt arbete som involverar större muskelgrupper ökar de flesta populationer av leukocyter i blodet. Leukocytosen orsakas främst av en stimulering av katekolaminer och kortisol, men även komplexa interaktioner mellan cytokiner, adhesionsmolekyler och tillväxtfaktorer bidrar [1, 2]. Kvantitativt står neutrofila granulocyter (neutrofiler) för större delen av ökningen, medan den relativa (procentuella) ökningen är störst hos NK-celler. T-lymfocyter förändras mer heterogent medan B-lymfocyter i cirkulationen sällan uppvisar signifikanta förändringar [3].

Den initialt kraftiga immunstimuleringen av hårt och långvarigt arbete (t ex ett maratonlopp) kan sänka CD4/CD8(»T-helper/T-suppressor«)-kvoten. Antalet NK-celler i blodet sjunker då under vilovärdet, med de lägsta nivåerna efter avslutat arbete. De flesta av de immunologiska förändringarna är dock återställda inom 24 timmar. Ampli-

Sammanfattat



Flertalet studier visar en ogynnsam effekt av hårt arbete i samband med infektion oavsett smittämne.

Tiden för inokulation i förhållande till ett utfört fysiskt arbete, liksom arbetets intensitet och duration, är betydelsefull för infektionens utgång.

De flesta immunologiska variabler skiljer sig inte mellan tränade och otränade.

Vältränade äldre har sannolikt ett bättre immunförsvaret än otränade jämnåriga.

Motion som medicin

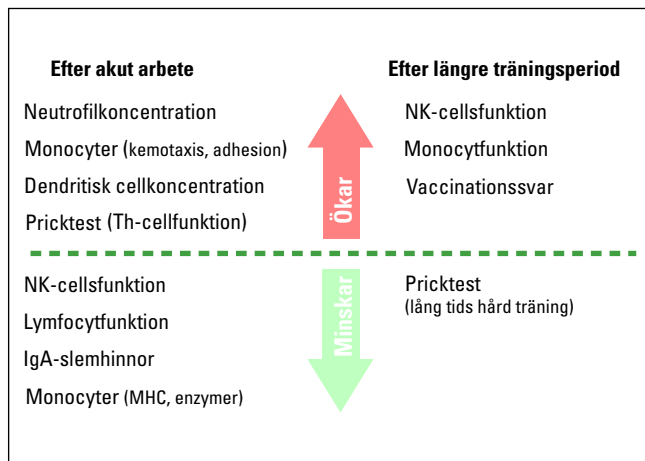
Se tidigare artikeln i serien i nr 20, 21–22, 23, 25, 39, 45, 49, 50/2004, 3, 5, 6, 8, 9 och 10/2005.

tuden av de immunologiska förändringarna har delvis kunnat relateras till energi(glykogen)-nivåerna i muskulatur och lever.

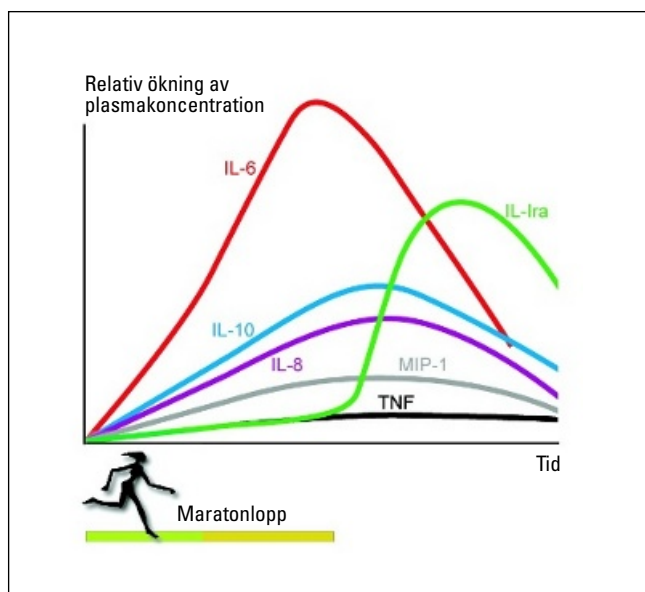
Det har t ex visats att frisättningen av interleukin-6 (IL-6) från skelettmuskulaturen efter långvarigt arbete ökar allteftersom muskelns glykogeninnehåll minskar under arbetet [4, 5]. IL-6 stimulerar levern till ökad glukosproduktion. Cytokinkaskaden vid ett hårt fysiskt arbete, t ex ett maratonlopp, illustreras av Figur 2. Den liknar i flera avseenden akutfasreaktionen vid bakteriella infektioner och trauma [6].

Funktionella in vitro-analyser av neutrofiler (t ex fagocytos) och lymfocyter (t ex cytokinfrisättning) efter långvarigt fysiskt arbete indikerar ofta en försämrad funktion, och det har antagits att även in vivo-funktionen är nedsatt. Monocyter uppvisar förbättring av vissa funktioner (kemotaxis, adhesion, fagocytos) och försämring av andra (antigenpresentation, enzymaktivitet).

Resultaten av in vitro-analyser behöver tolkas med försiktighet, då cellerna inte längre befinner sig i den naturliga mil-



Figur 1. Immunologiska förändringar i samband med fysiskt arbete: både ökad och minskad funktion har påvisats [24].



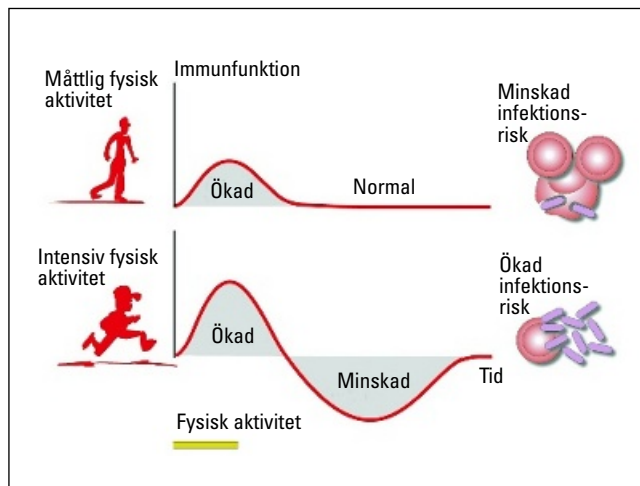
Figur 2. Schematiska plasmakoncentrationsförändringar av ett antal cytokiner i relation till intensivt fysiskt arbete [25]; publicerad efter översättning från engelskan med tillstånd av Blackwell Publishing Ltd, Oxford, England. IL = interleukin, IL-1ra = interleukin-1-receptorantagonist, TNF = tumor necrosis factor, MIP-1 = macrophage inflammatory protein-1.

jön där normala interaktioner mellan olika cellpopulationer är bibehållna.

Kroniska förändringar efter långvarig fysisk träning

Det finns ett antal studier av immunologiska förändringar efter en längre tids (månader till år) regelbunden fysisk träning. De flesta immunologiska variabler skiljer sig inte mellan tränade och otränade individer i vila. Ett undantag är NK-celler, som i vissa studier uppmäts i förhöjt antal i cirkulationen i vila hos uthållighetsidrottare. Likaså har en förbättrad NK-cell och monocytfunktion (mätt som receptoruttryck; ökning av HLA-DR- och Fc-receptorer) observerats hos hårt tränande individer efter en period av vila [7].

Även extremt hårt tränande individer har vanligtvis ett normalt antal cirkulerande leukocyter om blodprovet tas 24 timmar efter senaste genomförda träningspass. Samma relativa (procent av maximal kapacitet) akuta fysiska arbete ger



Figur 3. Under måttligt till intensivt fysiskt arbete stimuleras immunfunktionen, bl a genom mobilisering av lymfocyter till blodet. Intensivt arbete följs av en period av försvagad immunfunktion med minskad NK-cellsaktivitet, dämpad lymfocytproliferation och sänkta nivåer av IgA-antikroppar i saliv. Mottagligheten för infektioner är då ökad [25]; publicerad efter översättning från engelskan med tillstånd av Blackwell Publishing Ltd, Oxford, England.

mindre uttalade akuta immunologiska förändringar hos en vältränad än hos en otränad individ, dvs amplituden av förändringarna är lägre.

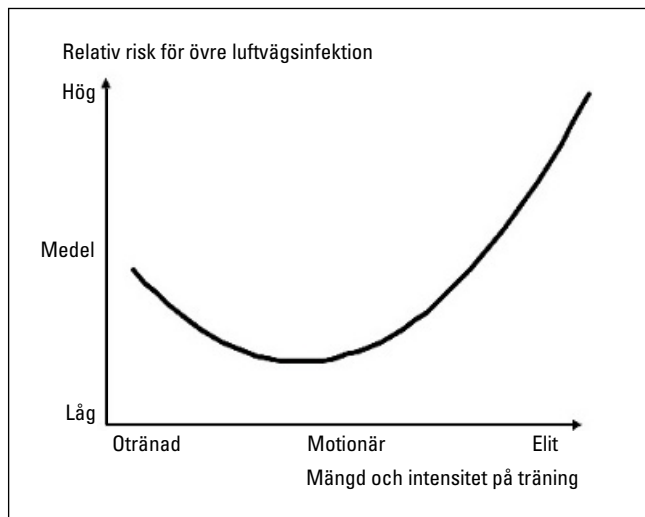
Fysisk stress kan ge en akut förstärkning av det cellmedierade immunförsvaret in vivo (undersökt med s k pricktest; fördröjd cellmedierad överkänslighetsreaktion typ IV) hos rätter [8] medan ett långvarigt, hårt fysiskt arbete har beskrivits ge en försvagad reaktion hos män [9].

Sporadiska träningsperioder återställer inte en av ålder försämrad immunfunktion, men vältränade äldre har sannolikt ett bättre immunförsvaret än otränade jämnåriga [10]. Flera studier av influensavaccination av äldre människor (över 65 år) har visat att fysiskt aktiva individer producerar högre titrar av antigenspecifika IgG- och IgM-antikroppar än inaktiva [11]. Det är sannolikt att detta är en effekt av fysisk träning, men andra livsstilsfaktorer kan inverka.

Fysiskt arbete och infektioner

Under såväl lätt, måttligt som intensivt arbete och en kort tid efteråt stimuleras immunfunktionen. I djurförsök har immunstimulering genom akut arbetsbelastning till och med visats förhindra sjukdom av pneumokocker om bakterierna injiceras kort efter arbetets avslutande [12]. Det är dock en tämligen allmänt vedertagen sanning att hårt fysiskt arbete kan resultera i ökad infektionskänslighet. Det beror i huvudsak på en modulering av immunsystemets cellfunktioner. Den kraftiga stimuleringen under ett intensivt arbetspass följs av en tillfällig svacka i infektionsförsvaret. Under denna »immunsystemets återhämtningsfas« är mottagligheten för infektioner ökad (Figur 3).

Regelbunden fysisk träning resulterar hos den tidigare inaktive i en förstärkt immunfunktion [13], men endast upp till en viss intensitetsnivå. Om långa och intensiva träningspass kommer alltför tätt, dvs om ett nytt träningspass genomförs under den tillfälliga svackan i immunfunktionen efter föregående arbetspass (Figur 3), kan nästa svacka bli djupare, vilket riskerar att leda till en progressiv immunfunktionsnedsättning om den höga träningsfrekvensen bibehålls. Detta återspeglas i den s k J-kurvan (ibland benämnd U-kurvan) som beskriver frekvensen av luftvägsinfektioner (y-axeln) i för-



Figur 4. Föreslaget samband mellan infektionsrisk och träningsbelastning [14].

hållande till träningsgrad (x-axeln) (Figur 4). Kurvan bygger på sammanslagna data från studier av medelålders otränade kvinnor och yngre vältränade män [14] och är därför approximativ. En faktor som kan bidra till ökad infektionskänslighet är en minskad koncentration av IgA-antikroppar i saliven. Detta har påvisats både efter långvarigt fysiskt arbete och i vila hos uthållighetsidrottare [1].

Frågan om det är farligt att träna med en infektion i kroppen är ständigt aktuell, och det generella svaret är alltjämt att det innebär en ökad risk. Av uppenbara etiska skäl kan systematiska studier för att belysa frågeställningen inte utföras på människa, men sådana studier har utförts på försöksdjur. Hårt fysiskt arbete under pågående akut infektion med bakterier eller virus riskerar att försvåra infektionen, och risken för komplikationer ökar generellt [13, 15].

Myokardit. En komplikation som ofta diskuteras i idrottsmedicinska sammanhang är myokardit. Myokardit kan, med olika frekvens, orsakas av ett stort antal olika virus och bakterier. Myokardit kan vara akut, subakut eller kronisk. Akut myokardit är den dominerande formen. Enterovirus (främst coxsackievirus) utgör den största myokarditorsakande virusgruppen, men olika luftvägsvirus är också vanliga. Bland vanliga bakterier kan betahemolyserande streptokocker orsaka toxisk myokardit. Med sedvanliga åtgärder (vila, eventuellt antibiotika) läker akut myokardit utan restsymtom i den stora majoriteten av fallen. Hårt fysiskt arbete under pågående myokardit har visats öka såväl den cytolytiska som den cytotoxiska myokardskadan på grund av ökad mängd virus och cytotoxiska T-celler [16, 17].

Den myokardit som drabbat många orienterare var av subakut till kronisk typ. Den misstänktes först ha en koppling till *Chlamydia pneumoniae* (TWAR-bakterien), men TWAR-testen visade sig senare kunna korsreagera med Bartonella-bakterier, som är zoonotiska agens. Test för dessa bakterier blev tillgängliga i mitten av 1990-talet, varefter Bartonella kunde påvisas i myokardiet hos orienterare som drabbats av plötslig hjärtdöd [18]. En smittkälla i djurriket misstänks, men en smittkedja har ännu inte kunnat klarläggas. Risken för myokardit och andra komplikationer under infektioner är generellt störst i den tidiga infektionsfasen, men perimyokardit kan debutera även dagarna/någon vecka efter en akut luftvägsinfektion [19].

Viral hepatitis. Resultaten från studier av akut och kronisk viral

hepatit har inte kunnat påvisa negativa effekter av fysiskt arbete under pågående infektion [20].

HIV och aids. HIV-positiva individer tycks vid akut arbetsbelastning ha nedsatt förmåga att mobilisera neutrofiler och de celler som stimulerar NK-cellsaktiviteten [21]. I en annan kontrollerad studie rapporteras tillfällig uppbromsning av utvecklingen till aids i en grupp som fick träna 3–4 gånger i veckan [19].

Påvisade ogynnsamma effekter av hårt arbete vid infektion

Det finns studier på råttor som visar att simning till utmattning strax före injektion av pneumokocker medför en ökad motståndskraft mot infektionen, medan likartat fysiskt arbete efter infektion ökar dödligheten i djurförsök med såväl bakterier som virus [12, 13, 15].

Det är främst neutrofiler som ökar (rekryteras) vid akut stress, vilket möjligen kan förklara det ökade skyddet i experimenten med pneumokockinfektion efter arbete. I ett experiment med en virusinfektion sågs ett annat mönster. Dödligheten hos möss som infekterades med herpes simplex-virus efter utmattande löpning ökade jämfört med dödligheten hos infekterade kontroller som fått vila [22].

De flesta studier visar en ogynnsam effekt av hårt arbete i samband med infektion oavsett smittämne, även om risknivån varierar mellan olika virus och bakterier; exempelvis har vissa mikroorganismer högre affinitet för hjärtmuskeln än andra. Tiden för inokulation i förhållande till ett utfört fysiskt arbete, liksom arbetets intensitet och duration, är betydelsefull för infektionens utgång [23]. Dock måste poängteras att kontrollerade studier av hur fysisk aktivitet påverkar bakteriella och virala infektioner saknas hos människa.

Riktlinjer för fysisk aktivitet vid infektion

Fysisk aktivitet efter en akut infektion kan återupptas så snart infektionssystemen avklingat men under aktgivande på »kroppens signaler«. Vid körtelfeber skall kontaktdrottning och tyngdlyftning undvikas de första 3–4 veckorna på grund av risken för mjältruftur. Förslag till riktlinjer vad gäller fysisk aktivitet vid olika infektionsmanifestationer för elitidrottare och andra idrottsaktiva, liksom den motionsinriktade allmänheten, har nyligen publicerats [19]. Se även <www.fyss.se>.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Malm C. Exercise immunology: a skeletal muscle perspective. *Exerc Immunol Rev* 2002;8:116-67.
- Gabriel H, Kindermann W. The acute immune response to exercise: what does it mean? *Int J Sports Med* 1997;18 suppl 1:S28-45.
- Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, Hawley JA, Febbraio MA. Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *J Physiol* 2001; 533:585-91.
- Friman G, Ilback NG. Acute infection: metabolic responses, effects on performance, interaction with exercise, and myocarditis. *Int J Sports Med* 1998;19 suppl 3: S172-82.
- Gabriel H, Rothe G, Korpys M, Schmitz G, Kindermann W. Enhanced expression of HLA-DR, Fc gamma receptor 1 (CD64) and leukocyte common antigen (CD45) indicate activation of monocytes in regenerative training periods of endurance athletes. *Int J Sports Med* 1997;18:136-41.
- Dhabhar FS, McEwen BS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav Immun* 1997;11:286-306.
- Brunnsgaard H, Hartkopp A, Mohr T, Konradsen H, Heron I, Mordhorst CH, et al. In vivo cell-mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29:1176-81.
- Yan H, Kuroiwa A, Tanaka H, Shindo M, Kiyonaga A, Nagayama A. Effect of moderate exercise on immune senescence in men. *Eur J Appl Physiol* 2001;86:105-11.
- Kohut ML, Cooper MM, Nickolaus MS, Russell DR, Cunnick JE. Exercise and

- psychosocial factors modulate immunity to influenza vaccine in elderly individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M557-62.
12. Ilback NG, Crawford DJ, Neufeld HA, Friman G. Does exercise stress alter susceptibility to bacterial infections? *Ups J Med Sci* 1991;96:63-8.
 14. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. *Recent developments. Sports Med* 1999;27:73-80.
 17. Ilback NG, Fohlman J, Friman G. Exercise in coxsackie B3 myocarditis: effects on heart lymphocyte subpopulations and the inflammatory reaction. *Am Heart J* 1989; 117:1298-302.
 18. Wesslén L, Ehrenborg C, Holmberg M, McGill S, Hjelm E, Lindquist O, et al. Sub-acute bartonella infection in Swedish orienteers succumbing to sudden unexpected cardiac death or having malignant arrhythmias. *Scand J Infect Dis* 2001;33:429-38.
 19. Friman G, Wesslén L. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: infections and exercise in high-performance athletes. *Immunol Cell Biol* 2000;78:510-22.
 20. Harrington DW. Viral hepatitis and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S422-30.
 21. Ullum H, Palmo J, Halkjaer-Kristensen J, Diamant M, Klokke M, Kruuse A, et al. The effect of acute exercise on lymphocyte subsets, natural killer cells, proliferative responses, and cytokines in HIV-seropositive persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:1122-33.
 22. Davis JM, Kohut ML, Colbert LH, Jackson DA, Ghaffar A, Mayer EP. Exercise, alveolar macrophage function, and susceptibility to respiratory infection. *J Appl Physiol* 1997;83:1461-6.
 23. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80:1055-81.
 24. Malm C. Exercise immunology: the current state of man and mouse. *Sports Med* 2004;34:555-66.
 25. Klarlund Pedersen B, Friman G, Wesslén L. Exercise and infectious diseases. In: Kjaer M, Krogsgaard M, Magnusson P, Engebretsen L, Roos H, Takala T, Woo S, editors. *Textbook of sports medicine*. London: Blackwell Science Ltd; 2003. p. 410-21.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Physical exercise may enhance some and depress other immune functions. The biological importance of these changes is not fully elucidated. Acute endurance exercise results in a relatively large redistribution of leukocytes between circulating blood and other tissues, as well as an increase in circulating cytokines. Some of these changes have been related to energy metabolism. A temporal correlation has been observed between altered immune functions and resistance to infections. A post-exercise infection can be either the result of a pre-exercise, sub-clinical infection amplified by the performed work or a novel infection, acquired during a period of decreased immune function shortly after exercise. Animal experiments have demonstrated that the susceptibility to infections after exercise depends on exercise intensity and duration, type of pathogen and time of inoculation. Exercise before inoculation with some bacterial agents can enhance resistance to infection, while exercise during an ongoing viral or bacterial infection worsens symptoms and enhances the risk for complications. Most studies demonstrate a deleterious effect of physical exercise in conjunction with infectious episodes.

Christer Malm, Fredrik Celsing, Göran Friman

Correspondence: Christer Malm, Institutionen för integrativ medicinsk biologi, Avdelningen för anatomi, Umeå universitet, SE-901 87 Umeå, Sweden (christer.malm@anatomy.umu.se)

II Anatomen och kirurgen Luigi Galvani (1737–1798) har gett namn åt många termer i den elektrokemiska världen. Han observerade vid försök på groddor att grodans muskler drog sig samman



när han ledde elektrisk ström till en nerv.

Galvani visste att metaller ledde »den mystiska substans som kallades elektricitet«, och han kom till slutsatsen att ett slags elektricitet, som han kallade »djur-elektricitet«, alstrades i grodans vävnader.

Han skilde denna elektricitet från »konstgjord elektricitet«, som alstrades av friktion, och »naturlig elektricitet«, som alstrades av åskblixtar. Han tänkte sig att djurelektricitet var en vätska som alstrades av hjärnan och antog att ett flöde av denna vätska genom nerverna aktiverade musklerna.

Man började då fundera över sambandet mellan biologi, kemi och elektricitet. Nerver var inte vattenrör eller kanaler, som man hade trott, utan elektriska ledare.

Galvani står idag staty på Piazza Galvani i Bologna.

Gunnar Hjernerstam

provinsialläkare, Storuman

Medicinhistorisk paus

Den mystiska substansen »elektricitet«

II Nitroglycerinets upptäckare, Ascanio Sobrero, tog läkarexamen i Turin 1833 men är mest känd som kemist. Han studerade salpetersyra och upptäckte 1847 de potenta explosiva ämnena pyroglycerin och nitroglycerin.



Han gjorde försök att slå sönder nitroglycerindroppar med en hammare, men efter en sådan explosion blev hans ansikte så illa skadat att han fann för gott att sluta med dessa experiment. Han till och med skämdes över sin upptäckt, som han ansåg var alltför farlig för att få någon praktisk användning.

Sedan vet vi ju att Alfred Nobel fortsatte experimenten med nitroglycerin. Han lyckades att blanda det med kiselnsyra till en pasta, som patenterades 1867 under namnet Dynamit (från grekiskans »dynamis«, kraft).

Men eftersom Sobrero var läkare gjorde han i alla fall försök både på djur och på sig själv och fann då att nitroglycerinet hade gynnsam verkan vid angina pectoris.

Gunnar Hjernerstam

provinsialläkare, Storuman

Medicinhistorisk paus

Läkaren Sobrero först med explosiv upptäckt