

Fremtidig smertebehandling

Basal smerteforskning er et populært felt som får innspill fra stadig nye forskere med ulik vitenskapelig bakgrunn. Vi er blitt klar over at man må skille mellom hypersensitivitetstilstander (som skyldes inflammasjon og/eller nerveskade) og akutt nociseptiv smerte for å nå målet om god behandling av alle typer smerte. Antall publikasjoner som omhandler mekanismene for forskjellige typer smerte har økt voldsomt de siste årene, mye takket være forbedrede genetiske, celle- og molekylærbiologiske teknikker. Med disse teknikkene har man unike muligheter til å avdekke sofistikerte mekanismer som man i fremtiden kan angripe terapeutisk.

I denne artikkelen vil vi gi en oversikt over nye mulige smertehemmende behandlinger basert på noen av nyvinningene innen grunnforskningen. Fordeler og ulemper ved disse vil bli diskutert. Videre diskuteres også genetisk betinget variasjon i smertefølsomhet og smertemodulering samt tenkelige terapeutiske tilnærminger til smertebehandling basert på genetiske teknikker.

Perifert er flere ionekanaler nylig blitt identifisert; tetrodotoksinresistente natriumkanaler, vanilloidreseptoren og forskjellig kalsiumkanaler er interessante. I ryggmargen kan man både hemme eksitasjon og øke inhibisjon. Kartleggingen av mekanismene for hvordan hypersensitivitet oppstår og utvikles har gitt flere ekstra- og intracellulære mulige terapeutiske angrepspunkter.

Fremtidens smertebehandling vil definitivt bli mer sofistikert, man vil angripe smerteledningen mer selektivt og det er grunn til optimisme med tanke på utvikling av flere og bedre smertebehandlinger (med mindre bivirkninger) i nær fremtid.

De to siste tiår har basal smerteforskning utviklet seg til et av de mest interessante og hurtigst voksende områder innen nevrobiologisk forskning. I tillegg til den mer åpenbare nytten man har av smerteforskning i form av nye behandlingsmuligheter, gir den også kunnskap om hvordan nervesystemet omdanner, leder, integrerer, oppfatter og tol-

Lars Jørgen Rygh
lars.jorgen.rygh@fys.uib.no
Fysiologisk institutt
og

Locus for Nevrovitenskapene
Det medisinske fakultet
Universitetet i Bergen
Årstadveien 19
5009 Bergen

Tore Hind Fagerlund
Avdeling for medisinsk genetik
Ullevål sykehus
og
Smerte-Medisinsk Institutt
Majorstuveien 38
0367 Oslo

Frode Svendsen
Nevrokirurgisk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Rygh LJ, Fagerlund TH, Svendsen F.

Future pain treatment.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1917–22.

Background. The recent rapid progress in pain research is due in large part to advances in genetics and cell and molecular biology. We now know that chronic pain (hypersensitivity due to inflammation or nerve injury) and acute nociceptive pain are different and must be treated accordingly. We will continue to reveal sophisticated mechanisms underlying different kinds of pain that can be targeted to inhibit nociceptive transmission and produce analgesia.

Methods. This review is based upon literature collected through the authors' own reading and through PubMed searches. New hopes for future pain treatments are discussed. Further, the impact of genetic factors on pain sensitivity and pain modulation are discussed, and conceivable therapeutic approaches based on genetic techniques are mentioned.

Result. At the level of the peripheral nerve, many novel targets have recently been identified: the tetrodotoxin-resistant sodium channel, the vanilloid receptor and different calcium channels are very interesting. In the spinal cord, different approaches can be used: to either block excitatory input or to increase inhibitory control or to do both at the same time. The mechanisms for hypersensitivity are being identified and offer multiple possible targets for novel analgesics.

Interpretation. Many interesting targets for analgetics has emerged during that last few years, lending great hope for new and better (i.e. with less side effects) analgesic drugs in the future.

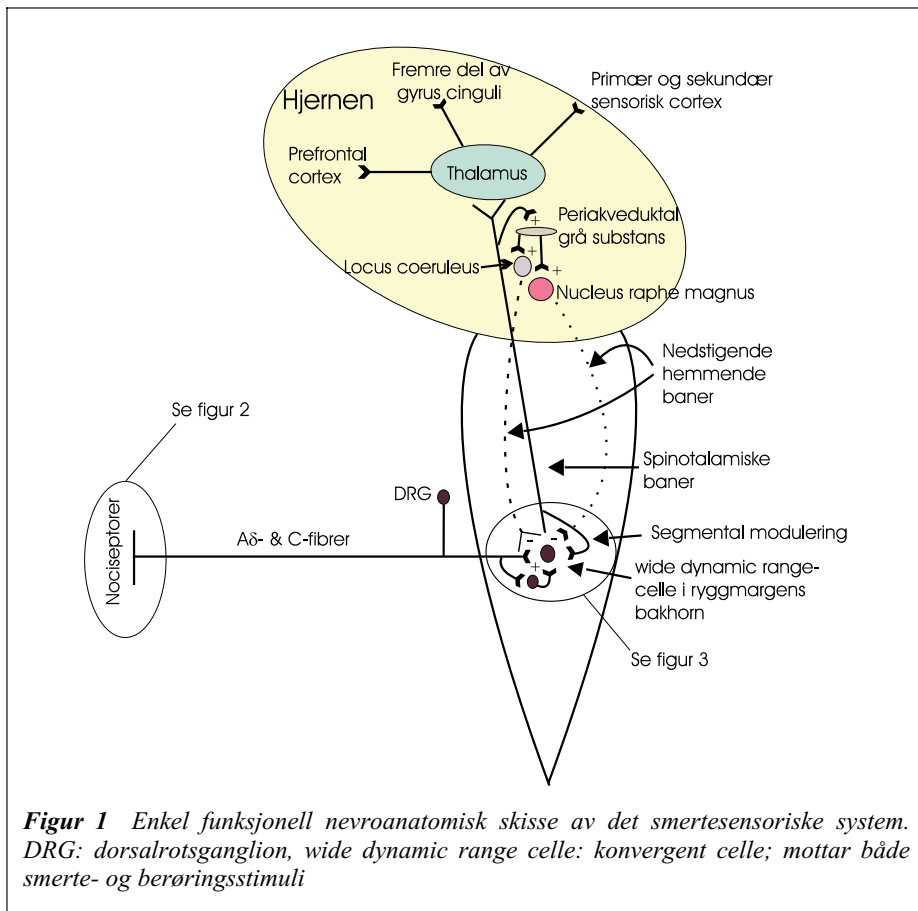
ker forskjellige sensoriske stimuli. Evnen til å oppleve smerte er nødvendig for å opprettholde integritet og overlevelse for individet, mens forlenget eller kronisk smerte kan resultere i sekundærsymptomer som angst og

depresjon og lede til redusert livskvalitet for pasienter. Omfanget av problemet er veldig stort og de globale utgiftene til analgetika er enorme. Videre er det estimert at 10 % av befolkningen vil oppleve kronisk smerte en gang i livet. Dersom 20 % (beskjedent anslag) av disse ikke får adekvat behandling, vil det gi mange millioner «smertedager» per år. Graden av uførhet har åpenbart også en stor samfunnsøkonomisk dimensjon, med tapte arbeidsdager og utgifter til sykepenger samtidig som livskvaliteten til hver enkelt pasient synker.

Smerte er et klinisk problem hvor det absolutt er mulig å forbedre behandlingen. Spesielt gjelder dette ved tilstander hvor hypersensitivitet foreligger; f.eks. kroniske tilstander etter nevropati har tradisjonelt vært vanskelig å behandle. De senere års forskning har vist at både smerteledning og smertebehandling uttrykker betydelig plastisitet (foranderlighet), slik at muligheten for å kontrollere smerter kan variere ved forskjellig smertetilstander (1). Dette er svært viktig når man vil utvikle en rasjonell basis for behandling av nevropatisk og inflammatorisk smerte, hvor vevs- og nerveskaden kan føre til forandringer i både perifere og sentrale smertesignalsystemer. Vår forståelse av denne plastisiteten øker raskt, og ved hjelp av genetisk forskning på DNA-nivå og cellebiologiske og molekylærbiologiske bidrag har man fått økt kunnskap om mange patofysiologiske mekanismer som kan utnyttes terapeutisk. Denne artikkelen vil gi en oversikt over hvordan man tenker seg at potensielt vevsødeleggende stimuli blir omdannet til elektriske signaler i periferien og hvordan signalene så behandles i ryggmargens bakhorn under normale forhold og ved hypersensitivitetstilstander. Perifere og sentrale mekanismer diskuteres som mulige terapeutiske angrepspunkter.

Fra den perifere nerve til hjernebarken

For oversiktens skyld må vi huske at i hud, muskulatur og viscera finner man frie nerveender, fra tynt myeliniserte A δ - og umyeliniserte C-fibrer som kalles nociseptorer. Her kan det genereres aksjonspotensialer ved transduksjon av mekanisk, kjemisk eller termisk energi fra potensielt vevsødeleggende stimuli, slik at nociseptive signaler går fra periferien til ryggmargens bakre horn. Ved dette første relé overføres signalene fra primærafferentene via både mono- og heterosynaptiske forbindelser med 2. ordens smerteceller i bakhornet og videre i kontralaterale parallelle spinale baner til forskjellige supraspinale strukturer (2, 3), hovedsakelig



Figur 1 Enkel funksjonell neuroanatomisk skisse av det smertesensoriske system. DRG: dorsalrotsganglion, wide dynamic range celle: konvergent celle; mottar både smerte- og berøringsstimuli

thalamus, men også hypothalamus, amygdala og periakveduktale grå substans og retikulærsubstansen. Nevroner i den periakveduktale grå substans har forbindelser med noradrenerge (bl.a. locus coeruleus) og serotonerge (bl.a. nucleus raphe magnus) kjerner i pons og medulla oblongata. Disse har igjen nedstigende forbindelser til ryggmargens bakhorn og kan modulere nociseptiv informasjon fra periferien til hjernen ved sin virkning direkte på spinale nociseptive projeksjonsnevroner eller via internevroneer. Talamiske projeksjonsnevroner sender sine aksoner til forskjellige regioner i hjernebarken inklusive primær og sekundær sensorisk cortex, fremre del av gyrus cinguli og mediale prefrontale cortex (fig 1). Vi har mest kunnskap om hva som skjer i den perifere nerve (fig 2) (4) og ved prosessering av smertesignalene i ryggmargen (fig 3 (5)). Det er derfor disse områdene som vil bli diskutert videre i denne artikkelen.

Plastisitet

Flere transmittersystemer som er mindre viktige ved akutte smerter, kan spille større roller ved mer vedvarende smertetilstander. Det er nå en slags internasjonal konsensus som sier at der det er patologiske forhold, kan plastisitet forekomme. Med plastisitet mener man evnen som smertelednings- og moduleringsystemene har til å forandre seg under forskjellige forhold. Verken perifer

eller sentral nociseptiv signaloverføring er statisk, men kan variere ved ulike tilstander og f.eks. hypersensitivitetstilstander kan oppstå. Dette har endret vårt syn på hvordan man kan oppnå god smertekontroll. Grunnforskningen vil gi svar på hvilke reseptorsystemer som er viktigst ved ulike tilstander. For klinikerer vil utfordringen bli å stille riktig «smertediagnose». Resultatet av dette er at man ser store muligheter for alternativer og kanskje erstatterer til morfin som analgetika ved forskjellig smertetilstander. Studier av systemer involvert i smertetransmisjon involverer prosesser i den perifere ende av sensoriske nevroneer så vel som sentrale hendelser.

I den perifere nerve

Ved vevsskade

Transmisjon av akutt smerte involverer aktivisering av sensoriske reseptorer på perifere C-fibrer, nociseptorene, som i akutt hverdagssmerter utløses av termiske og mekaniske stimuli. Ved vevsskade og betennelse derimot, f.eks. når en tumor invaderer vev, vil virkningen av kjemiske stoffer produsert lokalt (f.eks. prostaglandiner) eller sekret fra lokale celler og celler fra blodet (PGE₂, histamin, bradykinin, 5-HT) på sine eksitatoriske reseptorer spille en viktig rolle i sensitivisering og aktivisering av C-fibrene (perifer sensitivisering). Andre faktorer som nervevekstfaktorer (nerve growth factor, NGF)

og cytokiner (IL-1 β) er også viktige, og deres reseptormedierede virkning kan føre til forandringer i fenotypen til sensoriske nevroneer (fig 2). Ikke-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) virker ved å blokkere enzymene cyklooksygenase (COX) 1 og 2. Disse enzymene er involvert i produksjonen av prostaglandiner som bl.a. har en beskyttende effekt på mageslimhinnen. Under fysiologiske forhold er COX-1 viktigst, mens COX-2 oppreguleres ved vevsskade og betennelse. Tradisjonelle NSAID er generelt sett uselektive for de to enzymene og kan derfor gi gastrointestinal bivirkninger. Derimot har de nylig introduserte selektive COX-2 hemmerne (rofecoxib (Vioxx) og celecoxib (Celebra)) bedre bivirkningsprofil.

Generering av aksjonspotensial i C-fibrer krever aktivisering av natriumkanaler. Lokal-anestetika blokkerer natriumkanaler enten de er i hjernen, hjertet eller andre steder. Videre har man nylig funnet at noen C-fibrer har unike natriumkanaler (tetrodotoksinresistente spenningsstyrte natriumkanaler (TTXr)) (6, 7) (fig 2), og selv om vi ikke per i dag har selektive antagonister, er dette en kanal med stort potensial for utvikling av nye analgetika. Sett i lys av at disse ionekanalene er oppregulert både ved inflammatorisk og nevropatisk smerte, kan man forvente seg store fremskritt innen dette området. Videre er det ganske elegant vist at pepperstoffbindende kationkanaler (vanilloidreseptor, VR1, kan aktiveres av varme) på C-fibrer er essensielle for utviklingen av inflammatorisk smerte (8). Her er det heller ikke antagonister tilgjengelig ennå, men like fullt er det her store muligheter for farmakoterapeutisk intervensjon. Kapsaicin (pepperstoff) kan desensitivisere denne reseptoren og kan kanskje brukes terapeutisk i noen situasjoner, men rene antagonister vil være bedre.

Ved nerveskade

Man tenker seg at nevropatiske smertetilstander initialt genereres i perifere sensoriske nevroneer av prosesser som er uavhengig av nociseptorene. Allodyni (en situasjon hvor pasienter får smertefulle sensasjoner av f.eks. lett berøring og andre stimuli som normalt ikke gir smerte), som karakteriserer nevropatiske smerter, kan forklarerer med nerveskadeutløste forandringer i funksjonen til spinale nevroneer, anatomisk reorganisering og forandringer i egenskapene til lavterskel perifere fibrer (1, 4). Skade av en nerve (f.eks. ved kompresjon, kutt, neurologisk sykdom, virusinfeksjoner) fører til en akkumulering av natriumkanaler rundt den skadede delen av nerven. Disse kanalene kan gi opphav til ektopisk aktivitet, som kan spre seg til ganglionceller (i dorsalrotsgangliet, DRG). Denne aktivitet utgjør basisen for den pågående smerten samtidig som den kan initiere forandringer i ryggmargen, som f.eks. hyperekssitabilitetstilstander (1, 4, 9). Aktivitet i sympatiske nerver kan fasilitere

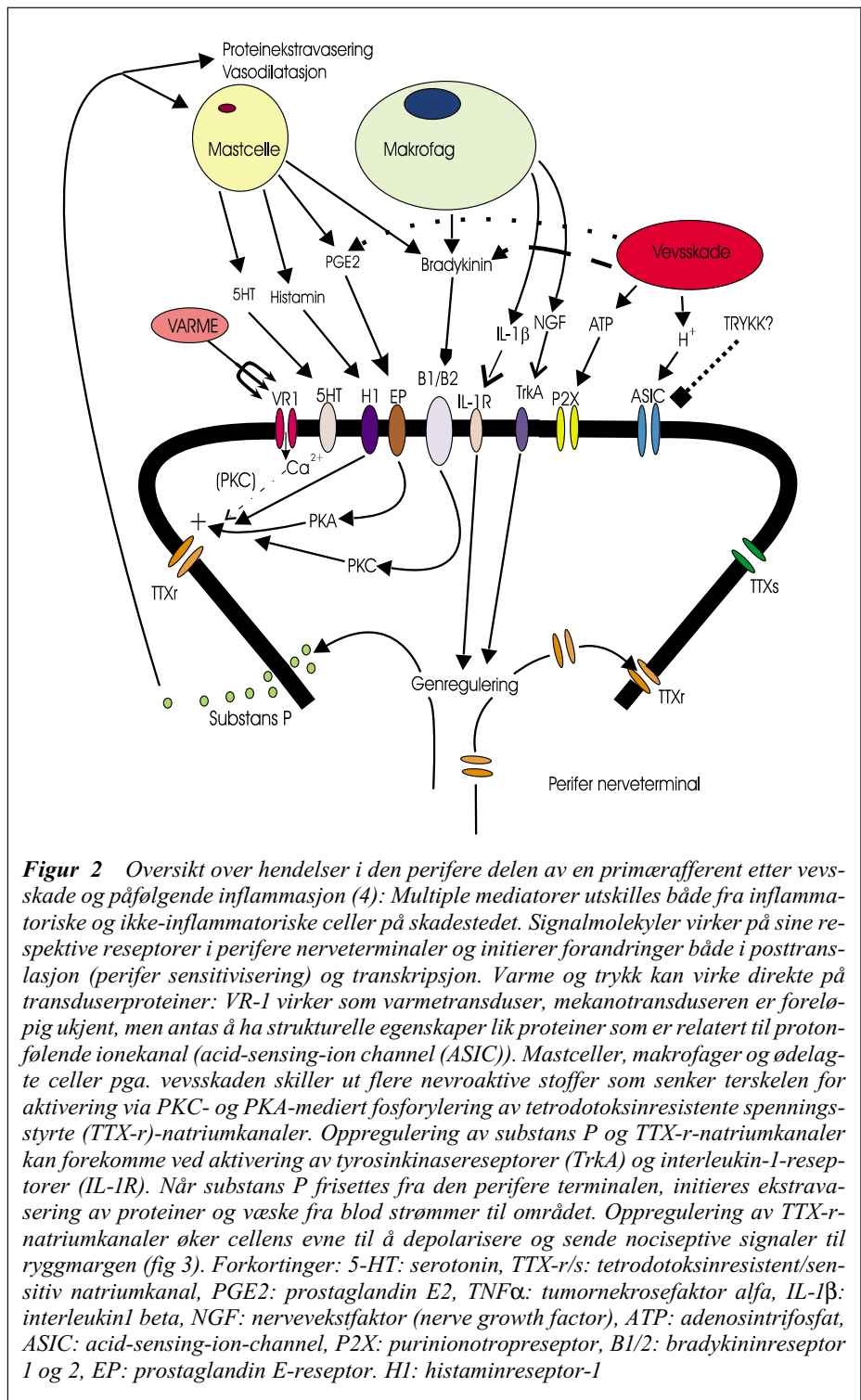
disse hendelsene. Det er foreslått at noen anti-epileptika, lokalanestetika og membranstabiliserende stoffer (karbamasepin, meksiletin, lamotrigin, fenytoin, lidokain og bupivakain) som brukes mot nevropatiske smerter, bl.a. virker ved å blokkere denne aktiviteten, siden de alle har varierende grad av natriumkanalblokkerende egenskaper (10).

Sentrale eksitatoriske systemer

Aktivitet i perifere nociseptive nerver fører til frigjøring av peptider (f.eks. substans P, nevrokinin A og B) og ikke minst den eksitatoriske aminosyren glutamat fra primærafferentene inn i ryggmargens bakre horn slik at smertesignalet overføres via den nevrokjemiske synapsen med 2.-ordens smerteceller (nociseptivt spesifikke og/eller konvergente celler såkalte «wide dynamic range» (WDR)-nevroner). Aktivering av AMPA (α -amino-3-hydroksey-5-metyl-4-isoxasolpropionsyre)-reseptoren for glutamat gir grunnresponsen (baseline) til spinale nevroner både ved smertefulle og ikke-smertefulle responser. Når stimulus fortsetter, vil virkningen av bl.a. substans P fjerne Mg^{2+} -blokken fra NMDA (N-metyl-D-aspartat)-reseptoren slik at denne kan aktiviseres, og kalsium strømmer inn i cellen. Denne økningen av intracellulær kalsium sammen med positiv presynaptisk feedback via forskjellige intracellulære signalsystemer kan føre til økt sensitivitet i disse spinale smertecellene (fig 3). Det finnes overbevisende studier gjort både på både forsøksdyr (11–15) og mennesker (16–19) som viser at NMDA-reseptoren er av spesiell betydning ved spinale hypereksitabilitetstilstander. Både induksjon og vedlikehold av slike tilstander tilskrives virkninger via NMDA-reseptoren.

Antagonister til de mange bindingsstedene på NMDA-reseptorkomplekset, som de klinisk brukte stoffene ketamin, deksametorfan og memantin (ikke registrert i Norge), har vist at NMDA-reseptoren synes å ligge under den hyperalgesi og allodynii man ser ved inflammatorisk, postkirurgisk/traumatisk og nevropatisk smerte. NMDA-reseptorantagonister som spesifikt kan hemme de spinale NMDA-reseptorene (f.eks. spesifikke antagonister mot forskjellige underenheter av reseptoren som er overrepresentert i ryggmargen) og aller helst bare de involvert i nocisepsjon, vil måtte utvikles for å få et analgetikum med akseptabel bivirkningsprofil. Intracellulære signalmolekyler som proteinkinase C (PKC) og spesielt $PKC\gamma$ synes også å være særlig viktig for utvikling av spinal nociseptiv hypersensitivitet etter nerveskader (20), og antagonister til denne kan bli effektive.

Transmitterfrigjøring i ryggmargen avhenger bl.a. av aktivering av forskjellige Ca^{2+} -kanaler. Dyreforsøk har vist at antagonister til disse (L-, N- og P-typer) har distinkt forskjellig og tidsavhengige effekter på akutt, inflammatorisk og nevropatisk smerte (21). Kunnskapen er fortsatt mangelfull om-



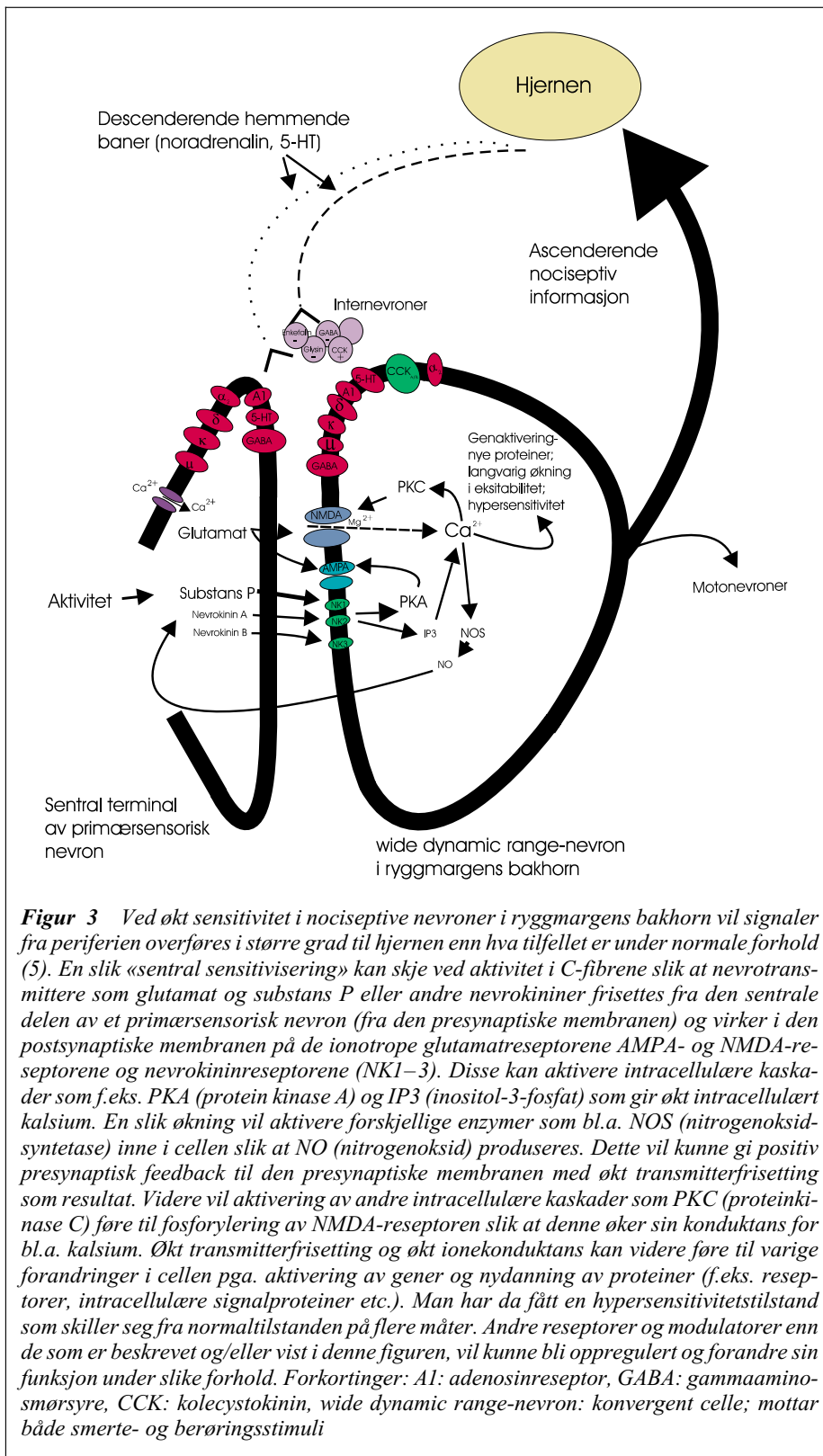
Figur 2 Oversikt over hendelser i den perifere delen av en primærafferent etter vevsskade og påfølgende inflammasjon (4): Multiple mediatorer utskilles både fra inflammatoriske og ikke-inflammatoriske celler på skadestedet. Signalmolekyler virker på sine respektive reseptorer i perifere nerveterminaler og initierer forandringer både i posttranslasjon (perifer sensitivisering) og transkripsjon. Varme og trykk kan virke direkte på transduserproteiner: VR-1 virker som varmetransduser, mekanotransduseren er foreløpig ukjent, men antas å ha strukturelle egenskaper lik proteiner som er relatert til protonfølende ionekanal (acid-sensing-ion channel (ASIC)). Mastceller, makrofager og ødelagte celler pga. vevsskaden skiller ut flere neuroaktive stoffer som senker terskelen for aktivering via PKC- og PKA-mediert fosforylering av tetrodotoksinresistente spenningsstyrte (TTX-r)-natriumkanaler. Oppregulering av substans P og TTX-r-natriumkanaler kan forekomme ved aktivering av tyrosinkinasereseptorer (TrkA) og interleukin-1-reseptorer (IL-1R). Når substans P frisettes fra den perifere terminalen, initieres ekstravasering av proteiner og væske fra blod strømmer til området. Oppregulering av TTX-r-natriumkanaler øker cellens evne til å depolarisere og sende nociseptive signaler til ryggmargen (fig 3). Forkortinger: 5-HT: serotonin, TTX-r/s: tetrodotoksinresistent/sensitiv natriumkanal, PGE2: prostaglandin E2, $TNF\alpha$: tumornekrosefaktor alfa, IL-1 β : interleukin1 beta, NGF: nervevektfaktor (nerve growth factor), ATP: adenosintrifosfat, ASIC: acid-sensing-ion-channel, P2X: purinotropreseptor, B1/2: bradykininreseptor 1 og 2, EP: prostaglandin E-reseptor. H1: histaminreseptor-1

kring disse kanalene i smertesammenheng, men kan utgjøre basis for nye tilleggsanalgetika. Det anti-epileptiske medikamentet gabapentin (Neurontin) (22), som kan ha effekt ved enkelte former for nevropatisk smerte virker sannsynligvis delvis via disse Ca^{2+} -kanalene. Et par kalsiumantagonister har foreløpig gitt lovende resultater i pågående kliniske studier; nimodipin ser ut til å kunne hjelpe kreftpasienter som blir behandlet med opioider, og som har utviklet morfinsensitivitet. Ziconotid er en syntetisert form

av et peptid som stammer fra giften til en spesiell havsnegleart. Dette stoffet har vist seg effektivt i en randomisert studie etter spinalinjeksjon på pasienter med morfinsensitiv kreftsmerte, men bekymringsfulle bivirkninger som svimmelhet, kvalme og urinretensjon ble rapportert (23).

Sentrale inhibitoriske systemer

Opioidsystemet er viktigst av de inhibitoriske systemene, og rollene til μ -, κ - og δ -opioidreseptorene er godt beskrevet. De



Figur 3 Ved økt sensitivitet i nociseptive nevroner i ryggmargens bakhorn vil signaler fra periferien overføres i større grad til hjernen enn hva tilfellet er under normale forhold (5). En slik «sentral sensitivisering» kan skje ved aktivitet i C-fibrene slik at neurotransmittere som glutamat og substans P eller andre nevrokininer frisettes fra den sentrale delen av et primærsensorisk nevron (fra den presynaptiske membranen) og virker i den postsynaptiske membranen på de ionotrope glutamatreseptorene AMPA- og NMDA-reseptorene og nevrokininreseptorene (NK1–3). Disse kan aktivere intracellulære kaskader som f.eks. PKA (protein kinase A) og IP3 (inositol-3-fosfat) som gir økt intracellulært kalsium. En slik økning vil aktivere forskjellige enzymer som bl.a. NOS (nitrogenoksid-syntetase) inne i cellen slik at NO (nitrogenoksid) produseres. Dette vil kunne gi positiv presynaptisk feedback til den presynaptiske membranen med økt transmitterfrisetting som resultat. Videre vil aktivering av andre intracellulære kaskader som PKC (proteinkinase C) føre til fosforylering av NMDA-reseptoren slik at denne øker sin konduktans for bl.a. kalsium. Økt transmitterfrisetting og økt ionekonduktans kan videre føre til varige forandringer i cellen pga. aktivering av gener og nydanning av proteiner (f.eks. reseptorer, intracellulære signalproteiner etc.). Man har da fått en hypersensitivitetstilstand som skiller seg fra normaltilstanden på flere måter. Andre reseptorer og modulatorer enn de som er beskrevet og/eller vist i denne figuren, vil kunne bli oppregulert og forandre sin funksjon under slike forhold. Forkortinger: A1: adenosinreseptor, GABA: gammaamino-smørsyre, CCK: kolekystokinin, wide dynamic range-nevron: konvergent celle; mottar både smerte- og berøringsstimuli

fleste opioider brukt i klinisk praksis virker på μ -reseptoren, selv om stoffer aktive ved δ -reseptoren sannsynligvis vil ha færre bivirkninger. De endogene opioide peptidene, enkefalinene og endomorfinene kontrollerer smerteledning og synes å være en av faktorene som gjør at man i noen tilfeller føler mindre smerte enn forventet.

Morfin virker på μ -reseptoren på samme måte som de andre klinisk brukte opiatene fentanyl, petidin, metadon etc. Denne reseptoren er påfallende lik i alle dyrearter, og den detaljerte strukturen for alle opioidreseptorene er i dag velkjent. Opiater som morfin virker spinalt og i hjernestamme/midthjerne og helt sikkert også i de høyeste sentre, men

disse er ikke godt kartlagt. Den spinale antinociseptive effekten av opioider formidles via to mekanismer:

- Redusert transmitterfrigjøring fra C-fibrene, slik at de spinale nevronene blir mindre eksiterte av innkommende smertestimuli
- Postsynaptisk inhibering av de samme nevronene slik at signalene fra periferien blir redusert før de sendes til hjernen.

Denne todelte virkningen av opioider kan gi en total blokk av nociseptiv informasjon som ankommer ryggmargen. Et stort antall patologiske faktorer kan påvirke graden av opioanalgesi, og disse er spesielt relevante for smerte etter nerveskade. Nerveskade kan føre til tap av opioide reseptorer, som sannsynligvis bidrar til reduksjon i opioidsensitivitet (24). Mindre alvorlige nerveskader kan øke nivået av et ikke-opioide peptid, kolekystokinin (CCK), som ved sin pronociseptive og angststøkende effekt kan virke negativt inn på effekten av opioider (25). Daglige doser (å 200 mg) med CCK-antagonister som proglumid er vist å øke effekten av opioider og begrense utviklingen av toleranse (Heiskinen T, foredrag ved den 3. kongress for «federation of European IASP chapters», Nice, Frankrike, 2000, abstrakt OPL/09) og man forventer flere kommersielt tilgjengelige CCK-antagonister i nær fremtid.

Nukleosidet adenosin har lenge vært i bruk i behandlingen av enkelte arytmier og flere studier antyder at reseptorer finnes i sentralnervesystemet også. Det virker som om adenosin blir friset i ryggmargen som respons på NMDA-reseptorstimulering i et negativt feedbacksystem ved dets virkning på den inhibitoriske A1-reseptoren. Aktivisering av A1-reseptorene gir smertelindrende effekt, særlig i nevropatiske smertemodeller (Sollevi A, foredrag ved den 3. kongress for «federation of European IASP chapters», Nice, Frankrike, 2000, abstrakt OTS/11/1). Reseptoragonister og stoffer som forhindrer nedbrytning av dette purinet er under utvikling.

Acetylkolinreseptorer av nikotintypen finnes også i sentralnervesystemet, dyreforsk har vist at agonister til denne reseptoren kan ha antinociseptiv effekt lik morfin (25). Ingen kliniske studier har foreløpig undersøkt dette (26).

Noradrenalin og serotonin (5-HT) transmittersystemene har sin opprinnelse i midthjernen og hjernestammen og virker ved å kontrollere smerteoverføring i ryggmargen. Disse monoaminene og deres reseptorer er også viktig ved depresjon, angst og regulering av søvnrytme. De multiple egenskapene og oppgavene til disse stoffene kan kanskje være basis for assosiasjonen mellom sinnstemning, følelser og smerte? Det er fortsatt stor usikkerhet rundt de relative oppgavene til de mange 5-HT-reseptorene i smertesammenheng, men stoffer som virker på slike reseptorer, triptanene, er viktige medikamenter i behandlingen av migrene. Ved mer nøyak-

tig kartlegging av funksjonen til de forskjellige reseptorene kan man tenke seg at ligan- der kan bli viktige analgetika for andre smer- tetilstander enn hodepine i fremtiden.

Genetiske aspekter ved smerte og smertemodulering

Den underliggende årsak til den betydelige interindividuelle variasjon i smerterelaterte tilstander er i ferd med å bli avdekket. Fra dyreforsøk er man blitt oppmerksom på betydelige arvelige forskjeller i både noci- septiv og analgetisk sensitivitet i gnagerpo- pulasjoner. Identifisering og karakterisering av forskjell mellom populasjoner, hva angår sårbarhet for smerte og modulering av smer- te, innebærer et betydelig steg i retning av genetisk analyse av smerte, fordi slike mo- dellers kan brukes til å identifisere gener som har betydning for variasjon i smerteoppfat- ning og smerteatferd.

Kroppens smertemodulerende systemer består bl.a. av peptider og reseptorer, som begge er genprodukter og som derfor lik alle andre biologiske systemer er underlagt ge- netisk kontroll. Dette innebærer bl.a. at man vil kunne finne variasjon i både kroppens «sårbarhet» for smerteutvikling og dens evne til smertemodulering. Et nociseptivt stimulus vil umiddelbart aktivere transkrip- sjonsfaktorer, som igjen kan initiere tran- skripsjon av gener som koder for en rekke peptider av betydning for smertemediering og -modulering. Et ekstremt eksempel på genetikens betydning for smerte er tilstan- den «congenital insensitivity to pain», dvs. en medfødt manglende evne til å føle smerte og til å svette, og med residiverende episoder med hypertermi (27). Tilstanden er auto- somalt resessiv, og kan forårsakes av muta- sjoner i nevrotrofisk tyrosinkinasereseptor 1 (NTRK1)-genet, som er lokalisert til kromo- som 1 (28). NTRK1 er reseptor for β -under- enheten av en nervevekstfaktor (NGF- β) (29), som er et polypeptid involvert i regule- ring av vekst og differensiering av sympati- kusnevner og visse sensoriske nevner.

Familier hemiplegisk migrane og mi- grenelignende episodisk ataksi type 2 er andre smerterelaterte tilstander hvor man har funnet en genetisk forklaring. Disse til- stander skyldes mutasjoner i et kalsiumka- nalgen CACNL1A4 (31), som ligger på kro- mosom 19 (30). Dette er riktignok en sjelden tilstand, men genetiske faktorer antas å spille en rolle også ved «vanlig» migrane (31). Det er rapportert et locus for migrane på X- kromosomet, noe som kan (hvis det er do- minant) forklare overhyppighet av migrane hos kvinner (32).

Det at det finnes individuelle forskjeller i smerterelaterte tilstander, innebærer ikke nødvendigvis at disse kan føres tilbake til genetiske faktorer. Familier opphopning av smertetilstander har man vært oppmerksom på lenge, og denne har i stor grad vært for- klart ut fra miljømessige eller familiemodell- erende forhold. Ved hjelp av studier av mo-

nozygote og dizygote tvillinger har man kunnet påvise at genetiske faktorer er av betydning (33). Heritabiliteten (dvs. genetiske faktorerers forholdsmessige bidrag til fenotypisk variasjon) er estimert til 39–58 % for migrane (34–36), 55 % for menstruasjons- smerter (37), 50 % for rygg smerter (38) og 21 % for isjias (39).

Flere forskergrupper har vist at det hos mus er en negativ korrelasjon mellom nociseptiv sensitivitet og morfinanalgesi (40–42), dvs. at mus som er sensitive for nociseptive sti- muli, har liten smertedempende effekt av morfin, mens mus som er forholdsvis resi- stente for nociseptive stimuli, har god smer- tedempende effekt av morfin. Dette kan ten- kes å skyldes variasjon i både kvalitet og kvantitet av μ -opioidreseptorer.

Kjønnsforskjeller i nocisepsjon og an- algesi er kontroversielt, men det er funnet forskjeller som innebærer at hanner hos en rekke dyrearter viser høyere terskler for smerte, toleranse for smerte og følsomhet for analgetika (43).

Blant de smertemodulerende systemer står, som tidligere nevnt, det endogene opioidsystem i en særstilling. Det er dette systemet man spiller på ved bruk av opioider som f.eks. morfin og sannsynligvis ved sti- mulasjonsanalgesi. Dette systemet består av flere typer reseptorer og endogene ligan- der. Det foreligger nå holdepunkter for at det er genetisk betinget variasjon i mengden av en gitt reseptor og kvaliteten på den enkelte re- septor. En mutasjon i det ekspresjonsregule- rende området i μ -opioidreseptorgenet kan avgjøre i hvilken grad dette genet er uttrykt (44). Videre avgjør mutasjoner i genes kodende del effekten av den endogene li- gand β -endorfin (45). Andre mutasjoner i dette genet er assosiert med stoffmisbruk. Disse genetisk betingede variasjoner kan bidra til å forklare den store forskjellen mel- lom enkeltindivider og populasjoner når det gjelder morfinets effekt på nociseptiv smerte. Videre synes alleliske varianter i δ -opioidreseptorgenet å være assosiert med utvikling av heroinmisbruk (46). Det er så langt ikke påvist mutasjoner i κ -reseptorge- net som kan ha innvirkning på denne reseptors funksjon.

Genetisk terapi ved smerte

Det arbeides i flere grupper, bl.a. i USA og i Norge, med utvikling av bioteknologisk til- nærmning til smertemodulering. I hovedsak dreier det seg om å lage virus eller plasmid- baserte vektorer som bærer en genskvens som koder for et endogent peptid som f.eks. β -endorfin (47) eller preproenkefalin (48). Ved å videreutvikle teknikker for «gene switch» (49) dvs. at man kan skru av og på ekspresjon av aktuelle gener, kan dette bli en meget interessant terapeutisk mulighet. Det forskes videre på teknikker for levering av medikamenter til selekterte nevner. Dette kan skje ved at medikamenter er «pakket inn» i «konstrukt» som tas opp av de

enkelte nevner for så ved aksonal trans- port å bli transportert til nevnerenes proksi- male deler hvor farmakologisk aktivitet blir utøvd.

Farmakogenomikk

Den postgenomiske fase man nå beveger seg inn i, innebærer at man genererer kunnskap om de enkelte geners struktur, kontroll og funksjon. Man vet nå at de fleste fremmede stoffer som tilføres organismen, vil ha en ef- fekt på organismen som i stor grad er en følge av organismens genetiske konstitusjon. Her står metabolske veier, transport og re- septorer sentralt. Klassisk farmakogenetikk har lært oss at det er stor interindividuell og interetnisk forskjell på legemiddelmetabo- lisme (farmakokinetikk). Farmakogeno- mikk lærer oss nå at det er tilsvarende varia- sjon både når det gjelder legemidlers effekt på reseptornivå (farmakodynamikk, bl.a. be- tinget i variasjon i reseptorers antall og kva- litet) og (sannsynligvis) legemiddeltransport (50). Videre vil disse kunnskaper kunne bi- dra til utvikling av nye medikamenter til subpopulasjoner, samtidig som man kan iverksette en betydelig mer målrettet og hen- siktsmessig farmakoterapi ved smertetil- stander.

Konklusjon og kliniske betraktninger

I dag er den kliniske suksessen med smerte- kontroll avhengig av typen smerte som be- handles. Nociseptiv smerte, utløst ved f.eks. en kirurgisk incisjon, kan lett kontrolleres med antinociseptiv farmakologi via epidural eller spinal regional lokalanestesi og opio- ider. Patologisk smerte, som kjennetegnes ved økt smertefølsomhet og spontane smer- ter, produktet av et funksjonelt forandret system, er ofte refraktær til tradisjonelle an- algetika, i hvert fall i doser som ikke gir uak- septable bivirkninger. Selv om bruken av antidepressiver og antiepileptika i behand- lingen av kronisk nevropatisk smerte har gitt lindring hos noen pasienter, er vi likevel langt fra å kunne behandle disse tilstandene tilfredsstillende. Det er lite sannsynlig at vi klarer denne store utfordring, nemlig å kon- trollere kroniske smerter ved å bruke rasjo- nelle behandlingsmetoder uten å forstå de grunnleggende mekanismene som forårsaker disse smertene. Dette krever at vi identi- fiserer biologiske og genetiske forskjeller mellom nocisepsjon (en adaptiv biologisk respons som er essensiell for å unngå vevs- ødeleggende stimuli) og kronisk smerte (en maladaptiv respons på vevsinflammasjon eller neurologisk skade som produserer smerte uten biologisk verdi). En forståelse av de mekanismene som forårsaker disse to typene av smerte skulle etter hvert gi ut- gangspunkt for nye kliniske behandlingsme- toder som angriper de to typene spesifikt (f.eks. antinociseptivbehandling og antihy- persensitivitetsbehandling). Dette kan gjøres med tradisjonell levering av farmaka, eller man kan bruke genetisk ingeniørkunst

som hjelpemiddel for å påvirke de systemene som er beskrevet her. Videre vil bruk av genetiske teknikker i smerteforskning kunne bidra til bedre forståelse av smertemekanismer, noe som igjen vil kunne muliggjøre utvikling av nye farmakologiske behandlingsformer. I tillegg til at flere reseptorsystemer identifiseres i smertesammenheng vil forbedringer også kunne forventes ved at det utvikles farmaka som mer spesifikt hemmer de reseptorene som er involvert i smerte og sykdom (jf. COX-2-hemmerne), og på denne måten blir analgetika bedre med mindre bivirkninger og toleranseutvikling.

Denne artikkelen setter søkelyset på genetiske og molekylærbiologiske mekanismer, men man skal derimot ikke glemme at variasjon i smertepatologi også er avhengig av miljøfaktorer, noe som innebærer at forskning på de psykososiale årsaksfaktorer til smertetoleranse og smerteatferd er av betydning for å få et mest mulig helhetlig bilde av dette sammensatte problemet

Vi har i denne artikkelen forsøkt å beskrive noe av det vi vet, basert på nyere basal smerteforskning og hvordan dette kan utnyttes i behandlingssammenheng. Mye har skjedd de siste årene og vi kan vente oss stadig nye fremskritt innen dette «plastiske» forskningsfeltet.

Vi takker professor Anthony Henry Dickenson ved farmakologisk institutt, University College London, for gode farmakologiske innspill og professor Kåre Berg for nyttig diskusjon omkring de genetiske aspekter ved smertetilstander.

Litteratur

1. Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain* 2000; 16 (suppl 3): 144–56.
2. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 2–31.
3. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 1–164.
4. Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *The Journal of Pain* 2000; 1 (suppl 1): 35–44.
5. Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 633–8.
6. Akopian AN, Souslova V, England S, Okuse K, Ogata N, Ure J et al. The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 1999; 2: 541–8.
7. Okuse K, Chaplan SR, McMahon SB, Luo ZD, Calcutt NA, Scott BP et al. Regulation of expression of the sensory neuron-specific sodium channel SNS in inflammatory and neuropathic pain. *Mol Cell Neurosci* 1997; 10: 196–207.
8. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000; 405: 183–7.
9. Rygh LJ, Kontinen VK, Suzuki R, Dickenson AH. Different increase in C-fibre evoked responses after nociceptive conditioning stimulation in sham-operated and neuropathic rats. *Neurosci Lett* 2000; 288: 99–102.
10. Chapman V, Suzuki R, Chamarette HL, Rygh LJ, Dickenson AH. Effects of systemic carbamazepine and gabapentin on spinal neuronal re-

- sponses in spinal nerve ligated rats. *Pain* 1998; 75: 261–72.
11. Dickenson AH, Sullivan AF. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1235–8.
12. Dickenson AH, Sullivan AF. Differential effects of excitatory amino acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. *Brain Res* 1990; 506: 31–9.
13. Svendsen F, Rygh LJ, Hole K, Tjølsen A. Dorsal horn NMDA receptor function is changed after peripheral inflammation. *Pain* 1999; 83: 517–23.
14. Svendsen F, Tjølsen A, Rygh LJ, Hole K. Expression of long-term potentiation in single wide dynamic range neurons in the rat is sensitive to blockade of glutamate receptors. *Neurosci Lett* 1999; 259: 25–8.
15. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293–9.
16. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1124–32.
17. Eide PK, Stubhaug A. Relief of glossopharyngeal neuralgia by ketamine-induced N-methyl-aspartate receptor blockade. *Neurosurgery* 1997; 41: 505–8.
18. Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery* 1995; 37: 1080–7.
19. Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58: 347–54.
20. Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ . *Science* 1997; 278: 279–83.
21. Wallace MS. Calcium and sodium channel antagonists for the treatment of pain. *Clin J Pain* 2000; 16 (suppl 2): 80–5.
22. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 359–71.
23. Atanassoff PG, Hartmannsgruber MW, Thrasher J, Wermeling D, Longton W, Gaeta R et al. Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for acute post-operative pain. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 274–8.
24. Stanfa LC, Sullivan AF, Dickenson AH. Alterations in neuronal excitability and the potency of spinal mu, delta and kappa opioids after carrageenan-induced inflammation. *Pain* 1992; 50: 345–54.
25. Bannon AW, Decker MW, Holladay MW, Curzon P, Donnelly-Roberts D, Puttfarcken P et al. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Science* 1998; 279: 77–81.
26. Decker MW, Meyer MD. Therapeutic potential of neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as novel analgesics. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 917–23.
27. Online Mendelian Inheritance of Man, Entry 256800. www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM (3.1.2001).
28. Online Mendelian Inheritance of Man, Entry 191315. www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM (3.1.2001).
29. Online Mendelian Inheritance of Man, Entry 162030. www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM (3.1.2001).
30. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN,

- van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543–52.
31. Peroutka SJ. Genetic basis of migraine. *Clin Neurosci* 1998; 5: 34–7.
32. Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, Goadsby PJ, Nicholson GA, Griffiths LR. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 459–63.
33. Martin N, Boomsma D, Machin G. A twin-pronged attack on complex traits. *Nat Genet* 1997; 17: 387–92.
34. Ziegler DK, Hur YM, Bouchard TJ jr., Hasanein RS, Barter R. Migraine in twins raised together and apart. *Headache* 1998; 38: 417–22.
35. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkilä K, Sillanpää M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache* 1995; 35: 70–8.
36. Larsson B, Bille B, Pedersen NL. Genetic influence in headaches: a Swedish twin study. *Headache* 1995; 35: 513–9.
37. Treloar SA, Martin NG, Heath AC. Longitudinal genetic analysis of menstrual flow, pain, and limitation in a sample of Australian twins. *Behav Genet* 1998; 28: 107–16.
38. Bengtsson B, Thorson J. Back pain: a study of twins. *Acta Genet Med Gemellol* 1991; 40: 83–90.
39. Heikkilä JK, Koskenvuo M, Heliövaara M, Kurppa K, Riihimäki H, Heikkilä K et al. Genetic and environmental factors in sciatica. Evidence from a nationwide panel of 9365 adult twin pairs. *Ann Med* 1989; 21: 393–8.
40. Panocka I, Marek P, Sadowski B. Differentiation of neurochemical basis of stress-induced analgesia in mice by selective breeding. *Brain Res* 1986; 397: 156–60.
41. Elmer GI, Pieper JO, Negus SS, Woods JH. Genetic variance in nociception and its relationship to the potency of morphine-induced analgesia in thermal and chemical tests. *Pain* 1998; 75: 129–40.
42. Mogil JS, Kest B, Sadowski B, Belknap JK. Differential genetic mediation of sensitivity to morphine in genetic models of opiate antinociception: influence of nociceptive assay. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276: 532–44.
43. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20: 371–80.
44. Uhl GR, Sora I, Wang Z. The mu opiate receptor as a candidate gene for pain: polymorphisms, variations in expression, nociception, and opiate responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 7752–5.
45. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 9608–13.
46. Mayer P, Rochlitz H, Rauch E, Rommelspacher H, Hasse HE, Schmidt S et al. Association between a delta opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man. *Neuroreport* 1997; 8: 2547–50.
47. Finegold AA, Mannes AJ, Iadarola MJ. A paracrine paradigm for in vivo gene therapy in the central nervous system: treatment of chronic pain. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 1251–7.
48. Wilson SP, Yeomans DC, Bender MA, Lu Y, Goins WF, Glorioso JC. Antihyperalgesic effects of infection with a preproenkephalin-encoding herpes virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3211–6.
49. Abruzzese RV, Godin D, Mehta V, Perrard JL, French M, Nelson W et al. Ligand-dependent regulation of vascular endothelial growth factor and erythropoietin expression by a plasmid-based autoinducible GeneSwitch system. *Mol Ther* 2000; 2: 276–87.
50. Schinkel AH. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. *Semin Cancer Biol* 1997; 8: 161–70. ○