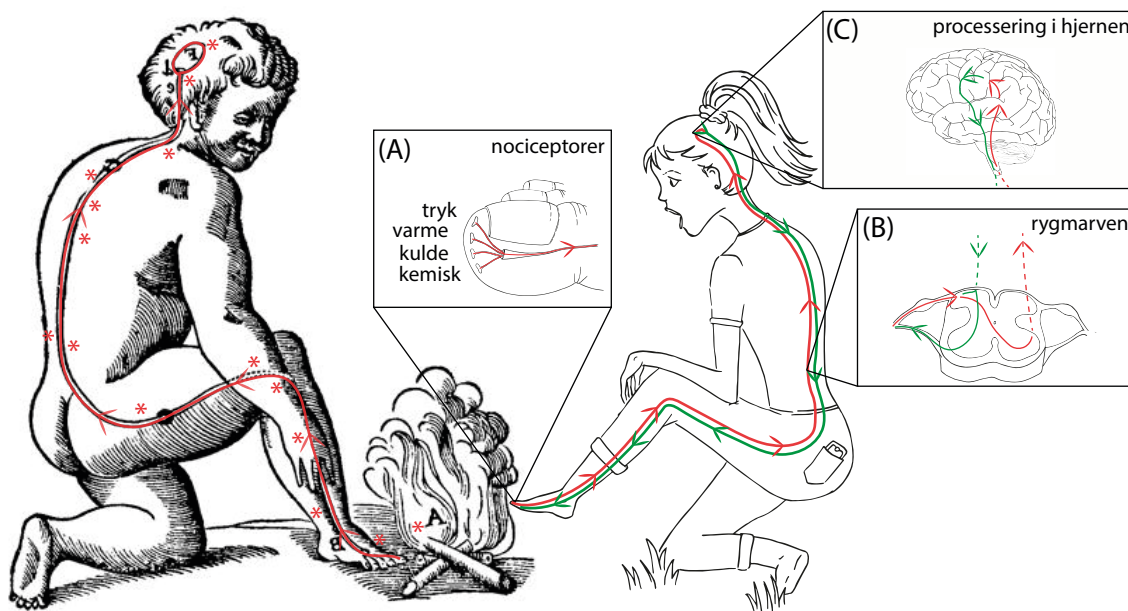


NÅR SMERTE BLIVER EN SYGDOM

Smerte er et komplekst fænomen, som vi ikke forstår til fulde. Ved at zoome ind på det lille molekyle sortilins rolle i smertesystemet, når det er ude af balance, håber forskere ved Aarhus Universitet at kunne give inspiration til nye behandlinger.



I 1164 forklarede den franske filosof René Descartes smerte som bittesmå partikler, der, efter at være sat i bevægelse af en smertefuld impuls, når hjernen, hvorved en dyrisk ånd vil få personen til at reagere. I dag forklarer vi smerte ud fra smerteportsteorien af Melzack og Wall (1965). Ved stimulering af nociceptorerne (A) sendes et aktionspotentiale af sted

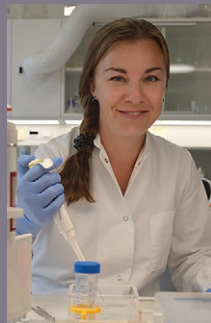
via dorsalrodsganglierne til rygmarven (B). Signalet sendes videre via hjernestammen til hjernen (C), hvor det ved hjælp af adskillige afgrænsede hjerneområder opfattes og evalueres, hvorefter signalet sendes tilbage til foden, således at personen kan reagere. Det er især i disse knudepunkter, at der i tilfælde af kronisk smerte ses tydelige forandringer.

Hvad er smerte? Det er et fænomen, alle kan relatere til og derfor gennem tiden har beskæftiget tænkere på tværs af discipliner inden for filosofi, kunst og forskning. Set med naturvidenskabelige briller har vi flyttet os en del siden 1664, hvor den franske filosof René Descartes forklarede

smerte med følgende eksempel: Hvis en persons storetå kommer i kontakt med noget smertegivende som ild, vil bittesmå partikler blive sat i bevægelse i storetåen, der så drøner direkte op i hjernen. Midt inde i hjernen vil der åbnes en lem, der lader en dyrisk ånd slippe ud, hvorved personen vil reagere.

I dag er den gængse teori lidt mindre malerisk: Smerte forklares ved, at nervebanerne leder signaler til og fra hjernen via elektrokemisk signalering (en teori kaldet smerteportsteorien udviklet af Melzack og Wall i 1965). Nervebaner fungerer med andre ord som en slags ledninger, der ved hjælp af ioner og signalmolekyler kan sende en

Forfatteren



Mette Richner har en kandidatgrad i molekylærbiologi, og hun har siden starten af sin ph.d. beskæftiget sig med neuropatisk smerte på institut for Biomedicin ved Aarhus Universitet i samarbejde med bl.a. H. Lundbeck A/S og en af de førende smertegrupper under ledelse af professor Yves De Koninck, Québec, Canada.

Hun er nu ansat som adjunkt på Biomedicin, hvor hun arbejder på at afdække flere mekanismer, der ligger til grund for neuropatisk smerte. mette.richner@biomed.au.dk

besked fra kroppens yderområder via rygmarven til hjernen. Hjernen evaluerer signalet og sender straks besked til kroppen om, hvordan den skal reagere. Det er imidlertid kun selve den overordnede smertesignalering, der forklares med denne model. Vores viden om, hvad der ellers påvirker de milliarder af nerveceller, som nervesystemet består af, på celleniveau og molekylniveau er stadig fyldt med store sorte huller.

På Aarhus Universitet arbejder vi på at fylde nogle af disse videnshuller. Konkret forsker vi i, hvad der sker, når nervebaner i benet (en del af det perifere nervesystem) beskadiges, for så at se, hvordan det påvirker nøje udvalgte proteiner i rygmarven (en del af centralnervesystemet). På længere sigt vil denne viden måske give ideer til, hvordan man kan "puffe" proteinerne tilbage til normaltilstanden, så smerterne forsvinder.

Det er alt sammen i dit hoved

Men først tilbage til scenariet, hvor foden kommer i kontakt med noget, der giver smerte – for eksempel et bål! Hvad sker der? I foden finder vi enden af kroppens suverænt længste ledning: ischiassnerven. Man kan forestille sig, at denne ledning består af mange små kobbertråde, dvs. enkelte nerveceller, der har forskellige egenskaber. En del af dem har en høj tærskelværdi og signalerer derfor kun efter kraftige påvirkninger, som kan være temperatur eller have kemisk eller mekanisk karakter eller en blanding af disse. Den slags nerveceller kaldes nociceptorer. Ioner begynder at suse ind og ud af nervecellerne gennem deres membran, hvorved der genereres et smertesignal, et såkaldt aktionspotentiale, som lynhurtigt flytter sig langs med hele nociceptoren for at ende oppe ved rygmarven. Der sidder en slags muffer (synapser), der forbinder nociceptoren fra foden med de næste nerveceller, som via hjernestammen leder smertesignalet op til hjernen. Gennem et sindrigt virvar af nervecel-



Smerte er subjektivt og svært at sætte i system. Foto: Colourbox

ler og synapser evaluerer hjernen lynhurtigt, hvad der er smartest for kroppen at gøre. Beskeden sendes fra hjernen via rygmarven tilbage til foden: Av! Flyt foden, og gå uden om bålet.

Overraskende nok kan to personer, der brænder foden på bålet på præcis samme måde, reagere helt forskelligt. Det er nemlig ikke udelukkende selve signalet, der går fra kroppen til hjernen, der er afgørende for, hvor ondt det gør. I modsætning til René Descartes teori, er man i dag klar over, at smertesignalet fra foden til hjernen ikke er et lukket system. Allerede i rygmarven kan signalet dæmpes eller øges ved påvirkning fra andre nerveceller. I hjernen kan tidligere oplevelser have sat sine spor i form af ændrede sammenkoblinger mellem hjernens nerveceller, der har dannet en slags smertehukommelse. Desuden bliver smerter påvirket af noget så uhåndgribeligt som følelser, tanker, kultur og tro.

Kroppen er til en vis grad i stand til at producere sine egne smertehæmmende stoffer, endorfinerne. Det er endorfinerne, der i kæmpeller-flygt situationer for en stund kan lukke ned for smerter, og de fungerer måske også som kroppens egne smertehæmmere, der i nogle tilfælde kan fjerne smerte, hvis bare man tror nok på det. Det

er dermed situationens kontekst, dvs. hvordan signalet bliver påvirket på vejen op til hjernen, og hvad hjernen ender med at gøre med disse signaler, der definerer den endelige smertefølelse. Det er præcis dét, der gør smerte subjektivt og meget svært at sætte i system.

Den gode smerte

Normal smerte deles op i to faser: I den første fase signalerer hurtige nerveceller med over 100 km i timen, hvilket resulterer i den første intense smertebesked i hjernen. I den anden fase kommer de langsomme nerveceller på banen, der kun signalerer med 2-3 km i timen, og det kan mærkes som en sumrende og mere diffus smerte, der dukker op lidt senere. Som følge heraf sker der plastiske forandringer i hjernen, dvs. vi lærer af vores handling. Normal smerte har altså både den funktion, at foden ikke tager yderligere skade i selve øjeblikket, og at der lagres erfaringer om, hvordan vi skal reagere på en lignende situation i fremtiden. Sat lidt på spidsen, sikrer smerte artens overlevelse. Det kan godt være, at der er sket lidt skade på foden, men den gode smerte, den akutte smerte, går over igen efter nogle få sekunder, timer, uger eller i værste fald inden for 3-6 måneder, når foden er helet, og ødelagt væv er gendannet.

Fakta om neuropatiske smerter

Mere end 8 % af den samlede befolkning anslås at være ramt af neuropatisk smerte. Antallet vil kun blive endnu større i fremtiden i takt med længere levealder og flere livsstilssygdomme. 3-10 % af vestlige landes BNP bruges på behandling og socioøkonomiske udgifter i forbindelse med kroniske smerter

Symptomer på neuropatisk smerte

- Smerte efter stimuli, der normalt ikke gør ondt (allodyni)
- Øget smerte efter stimuli, der normalt kun i et begrænset omfang gør ondt (hyperalgesi)
- Følelsesløshed, spasmer, spontane smerter

Hvad kan give neuropatisk smerte?

Tal i parentes = hvor mange af disse patienter, der rammes

Direkte nervebeskadigelse

- amputation (50-80%)
- trauma i hjerne/rygmarv (67%)

Indirekte nervebeskadigelse

- kemoterapi (op til 85% afhængig af kemotype)
- diabetes (30-50%)
- multipel sklerose (28%)
- helvedesild (8%)
- blodprop (8%)

Hvorfor er neuropatisk smerte så svær at forstå og dermed behandle?

Smerter er et generelt symptom på, at der er noget galt, og kan dermed være fælles for mange forskellige årsager

Forandringer flere steder (spreder sig med tiden): lokalt, rygmarv, hjernen

De underliggende mekanismer kendes ikke til fulde

aktionspotentiale end i en normal tilstand.

4) I hjernen sker der plastiske forandringer, der gør, at smertesignaler pludselig opfattes kraftigere.

Der sker med andre ord en fysisk, kemisk og dermed funktionel ændring, der gør hele systemet mere sensitivt. Situationer, der normalt kun opfattes som let berøring, gør pludselig ondt, ting, der normalt gør ondt, gør nu enormt ondt, og smerte kan opstå ud af det blå. Dette kalder man neuropatisk smerte.

Men hvordan får man systemet i balance igen? For at kunne svare på det spørgsmål må man blandt andet kortlægge de præcise forandringer helt ned på molekylniveau – og det er netop det, vi prøver på i vores forskning på Aarhus Universitet.

Sortilin – en vigtig brik i det store puslespil

I vores forskning laver vi forsøg med mus, som bliver udsat for forskellige skader på det perifere nervesystem, som hver repræsenterer en bestemt skadetype hos mennesker, der kan give neuropatiske smerter. Derefter udsættes musene for adfærdsforsøg, der afspejler, at de for eksempel føler øget smerte i bagpoterne. Desuden udtages vævsprøver fra skadesstedet, dorsalrodsganglierne og rygmarven for at analysere, hvordan alt dette påvirker proteinerne. Når der er dannet et snapshot af proteinernes mængde i et givet scenarie, kan vi sammenligne med en helt almindelig mus og i bedste fald samle et proteinpuslespil, der viser, hvilke mekanismer der ligger til grund for udvikling af smerte efter en bestemt slags nerveskade.

Vi har i forskningen opsat et scenarie for kronisk smerte med fokus på forandringerne i rygmarven præcis dér, hvor ischiasnerven fra bagbenet sidder fast. Som beskrevet skyldes neuropatiske smerter en form for overaktive nerveceller, og disse er resultatet af en domo-effekt, hvor der frigives særlige

Når smerte bliver til en sygdom

I nogle tilfælde bliver smerten ved på trods af, at vævet er helet og alt tilsyneladende er normalt igen. I de tilfælde kaldes smerten kronisk og kan være stærkt invaliderende. Der findes også tilfælde, hvor smerten først dukker op, længe efter skaden er sket, hvilket alt andet lige gør det svært at koble den til årsagen. Den kroniske smerte har i modsætning til den akutte smerte ikke nogen beskyttende funktion og bliver derfor til en sygdom. Men hvad er så årsagen til disse tilsyneladende formålsløse smerter? Det har vist sig, at beskadigelse af nerver kan lave ravage flere steder i nervesystemet – endda langt fra det sted, hvor skaden er sket.

Lad os tage et eksempel, hvor en person får beskadiget ischiasnerven i benet ved en ulykke, så nerven bliver revet over. Der sker nu forandringer flere steder:

1) Ved skadesstedet opstår der midlertidig betændelse, der ses som ømhed og rødmen. Det skyldes en lokal oprydningssproces, som gendanner væv og nerve. Nogle gange lykkes reparationen, men andre gange kan der dannes et virvar af nervespirer, der ender med at sende forkerte signaler.

2) Umiddelbart uden for rygmarven sidder de såkaldte dorsalrodsganglier, som indeholder cellekroppen af de nerveceller, der er blevet beskadiget i benet. Her ændres den måde, hvorpå hjælpeceller og nerveceller kommunikerer indbyrdes. Det kan med stor sandsynlighed også påvirke signalet i retningen mod hjernen.

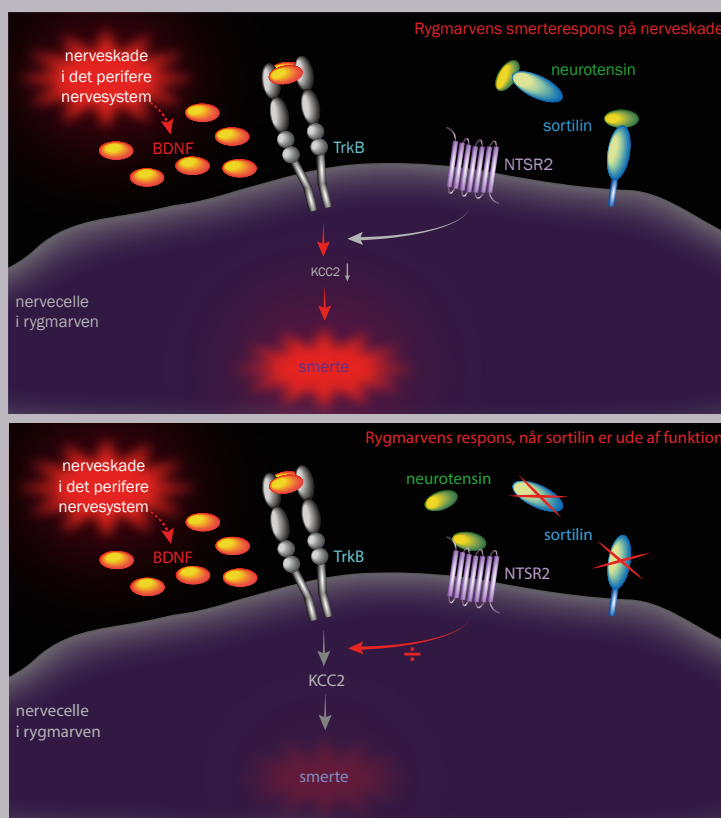
3) I rygmarven går hjælpeceller og immunceller i "selvsving" således, at nervebanerne pludselig signalerer kraftigere, end de plejer, fordi det bliver nemmere at opnå et

Sortilins betydning

Når nervebaner i det perifere nervesystem bliver skadet, bliver der i rygmarven frigivet særlige molekyler (nervevækstfaktor) forkortet BDNF, der står for Brain-derived Neurotrophic Factor. Disse molekyler binder til receptoren TrkB (Tropomyosin receptor kinase B) og sætter en signalkaskade i gang, der resulterer i nedsat forekomst af ionpumpen Kalium-Chlorid Co-transporter 2 (KCC2), som normalt sørger for at opretholde en lav koncentration af chlorid i nervecellerne. Det betyder, at der nu lettere kan opnås et aktionspotentiale i nervecellerne, og det vil vi registrere som et forhøjet smerteniveau.

Denne kaskadeeffekt kan dog bremses af molekylet neurotensin, som binder sig til en receptor (NTSR2 – neurotensinreceptor2) og derigennem påvirker forekomsten af KCC2, så koncentrationen af chlorid forbliver normal, og aktionspotentialer ikke aktiveres ud over det normale. Derved dæmpes smerten.

Det har vist sig, at molekylet sorti-



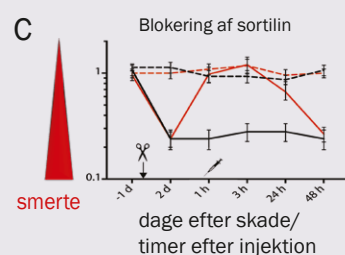
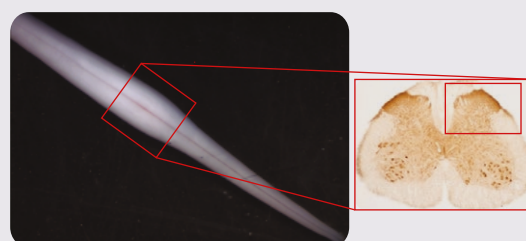
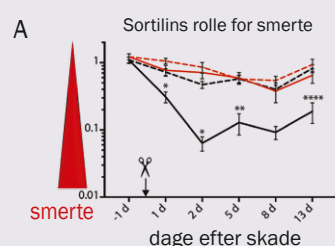
lin (både frit og bundet til cellemembranen) binder neurotensin, hvorved neurotensin forhindres i at binde til NTSR2 – altså bremser sortilin “smertebremsen”.

Når sortilin er sat ud af spillet, kan neurotensinmolekylerne gøre deres smertedæmpende virkning uden forhindringer (nederste figur).

Forsøg

A. Adfærdsstudier viser, at normale mus udvikler smerte efter en nerveskade (sort linje), idet deres smertetærskel aftager (jo lavere smertetærskel, jo mere smerte). Når sortilin mangler, er musen beskyttet mod udvikling af smerte (rød linje). De stiplede sorte og røde linjer viser til sammenligning “smerteniveauet” af henholdsvis uskadede normale mus og uskadede mus, der mangler sortilin.

B. Ved analyse af rygmarvsprøver ses en tydeligt forøget aktivitet af BDNF-udskillende celler (grøn) på den skadede side i forhold til den uskadede side, uanset om musen har sortilin eller ej. Det er de markerede områder af rygmarven, der bruges som vævsprøve til at analysere proteinmængder af for eksempel KCC2.



C. Ved at indsprøjte et stof, der biokemisk forhindrer sortilins funktion, kan smerten lindres ganske betragteligt i normale mus med en skade (rød linje). Til sammenligning

viser den sorte linje smerteniveauet uden injektion af stoffet, og de stiplede sorte og røde linjer viser “smerteniveauet” af normale mus uden skade..

Yderligere læsning:
Joachim Scholz et. al.:
The IASP classification of
chronic pain for ICD-11:
chronic neuropathic
pain. PAIN. 160(1):53-
59, JANUARY 2019

Rolf-Detlef Treede
et.al.: Chronic pain as a
symptom or a disease:
the IASP Classification of
Chronic Pain for the In-
ternational Classification
of Diseases (ICD-11)
PAIN. 160(1):19-27,
JANUARY 2019

Mette Richner et. al.:
Sortilin gates neuroten-
sin and BDNF signaling
to control peripheral neu-
ropathic pain. Science
Advances 19 Jun 2019:
Vol. 5, no. 6, eaav9946

molekyler i rygmarven (kaldet BDNF, der står for Brain-derived Neurotrophic Factor), når ischiasnerven bliver beskadiget. Domino-effekten kan i princippet bremses lokalt i rygmarven af molekylet neurotensin, men vores forskning har vist, at neurotensinen "fanges" af et andet molekyle, sortilin, så bremsen populært sagt bremses. Men forskningen har samtidig vist, at hvis man sætter sortilin ud af spillet – enten ved at bruge gen-modificerede mus, som ikke kan danne sortilin, eller ved biokemisk at sætte sortilin ud af funktion i normale mus – bliver musene ikke ramt af neuropatiske smerter, når de har fået beskadiget deres ischiasnerve.

Fra forskning til behandling

I dag beror smertebehandling af patienter med kroniske smerter næsten udelukkende på symp-

tomdæmpning og har mange bivirkninger, og behandlingen tager ikke nødvendigvis højde for selve årsagen til smerten – simpelthen fordi vi ikke har styr på, hvad der foregår i kroppen.

Identifikationen af et protein som sortilin, der er afgørende for smer-teudvikling og viden om, hvor og hvordan det helt præcist fungerer, er i princippet et rigtig godt ud-gangspunkt for udvikling af ny be-handling. At nå så langt har været en lang proces. Afklaringen af sor-tilins rolle i neuropatisk smerte har været et projekt, der har været 10 år undervejs i først professor An-ders Nykjærs forskningsgruppe og siden i lektor Christian B. Vægters gruppe på Institut for Biomedicin ved Aarhus Universitet, før det blev publiceret i 2019.

Vi håber nu, at medicinalindustrien

vil gå videre med at undersøge, om det kan lade sig gøre at blokere sor-tilin lokalt i rygmarven, så neuroten-sin kan udøve sin smertedæmpen-de virkning uden begrænsninger. At afklare dette er dog en lang proces. Det er nemlig langt fra altid, at man kan overføre resultater fra dyrefor-søg til mennesker, og det kræver derfor et stort maskineri og mange forsøg at undersøge den samme mekanisme i mennesker. Man skal blandt andet sikre sig, at der ikke opstår bivirkninger, når man påvir-ker proteinet ved for eksempel at blokere dets funktion.

Det kræver kort sagt lang tid og enorme summer penge at udvikle ny medicin, og det er derfor noget, der kan løftes ved involvering af medicinalindustrien. Men vi kan med vores grundforskning bidrage til at lægge grundstenene til frem-tidens medicin. ■



FAKTA

Lars Gejl:
*Nordeuropas
fugle. Gylden-
dal 2019. 624
sider, 349,95
kr.*

Nordeuropas fugle

Bogen beskriver samtlige ynglefugle og al-mindelige trækfugle samt over 130 sjæld-ne strejfugle. I alt 420 arter illustreret med over 1200 farvefotos, udbredelseskort og QR-koder med 340 fuglestemmer, som kan scannes med smartphone i felten.

Via silhuetter på bogens forsats kan man hurtigt finde en fugls familie eller slægt. Herfra guides man med sidehenvisning til oversigtstavler med de enkelte arter og de vigtigste feltkendetegn samt sidehenvis-ning til den fyldige artbeskrivelse. Rovfugle, vadefugle og måger er desuden sat op i 23 sammenligningstavler, der ud over vigtige feltkendetegn også viser dragtforskelle.

FAKTA

Tjek det fulde program
* og læs mere om
konferencen på
hjemmesiden
cphdox.dk.

CPH:DOX

Dokumentarfilmfestivalen CPH:DOX afholdes i dagene 18-29. marts i København. På programmet er også i år en række film og arrangementer under kategorien *Science*. For eksempel handler filmen *The Edge of All We Know* af Peter Galison om sorte huller og forskernes bestræbelser på at forstå dette fascinerende fænomen ud fra observationer og teoretiske overvejelser.

Filmen *Space Cleaners* af Marco Hülser handler om den stigende mængde "rumskrot", som er en udfordring for fremtidige rummissioner. Filmen følger tyske videnskabsfolk, der arbejder på metoder til at få styr på rumskrottet.

Gadehunden Laika – det sovjetiske rumprograms mest berømte hund – bevæger sig ifølge lokale legender stadig gennem Moskvas gader som et spørgsmål til evig påmindelse om de systematiske dyreforsøg, der også er en del af fortællingen om menneskehedens vej mod rummet. Filmen *Space Dogs* af Elsa Kremser og Levin Peter er en fortælling baseret på arkivoptagelser fra det russiske rumprogram og poetiske billeder i øjenhøjde med nutidige gadehunde, der i dag huserer i Moskvas gader – Laikas åndelige efterfølgere. Efter filmen er der debat om dyreforsøg og videnska-belige gennembrud med Peter Sandøe (professor i bioetik, KU), Kirsten Rosenmay Jacobsen (dyrlæge og medlem af Rådet for Dyreforsøg) og Kristian Hvidtfelt Nielsen (lektor i videnskabshistorie, Aarhus Universitet).