

Åsa Amandusson, doktorand ([asaam@ibk.liu.se](mailto:asaam@ibk.liu.se))

Anders Blomqvist, professor ([andbl@mcb.liu.se](mailto:andbl@mcb.liu.se)); båda vid avdelningen för cellbiologi, Hälsouniversitetet, Linköping

## Östrogenreceptorer kan reglera känsligheten för smärta

### Möjlig förklaring till vissa kroniska smärttillstånd

II Östrogen sågs länge som ett hormon som enbart påverkade fortplantningen. Idag vet vi att östrogen har en förvånansvärt bred effekt på organismen och således även är av stor betydelse för bl a cirkulationen, benomsättningen, vätskebalansen och ämnesomsättningen. I takt med att man funnit nya funktioner för östrogen har de terapeutiska indikationerna för östrogenbehandling ökat.

De senaste årens forskning har visat att östrogen också spelar roll för vissa somatosensoriska funktioner och kan påverka de system som avgör hur vi reagerar på stimuli som beröring, värme, kyla och smärta. Denna koppling mellan könshormon och sensorisk perception kan utgöra en viktig pusselbit i forskningen kring både könsskillnader i smärtekänslighet och de oklara smärttillstånd, bl a fibromyalgi, som nästan uteslutande drabbar kvinnor.

#### Östrogen påverkar sensorik och smärtekänslighet

Tidigt kunde man i försök på råttor visa att östrogen påverkar såväl receptorfältstorlek som känslighet för sensorisk stimulering av genitalområdet [1], ett fenomen som sannolikt är av betydelse för reproduktionsbeteendet. Man fann också att höga nivåer av könshormon – som under dräktighet – ger en klar förhöjning av smärtröskeln, dvs individen blir mindre känslig för smärta [2].

Även mindre uttalade hormonella förändringar – som de som uppträder under den normala östrogen-/menstruationscykeln – påverkar smärtekänsligheten hos såväl djur som människor [3, 4].

Ett stort antal studier, både experimentella och kliniska, har gjorts för att klargöra huruvida det även finns en skillnad i smärtekänslighet mellan könen. Resultaten av de enskilda studierna har varit skiftande, men flera metaanalyser talar klart för att det finns en könsskillnad i smärtekänslighet; hondjur generellt är mer känsliga för smärta än handjur [5, 6].

De biologiska mekanismerna bakom östrogenets smärtmodulerande effekter är fortfarande inte helt klarlagda. Ett flertal hypoteser har emellertid presenterats, av vilka de flesta rör sambandet mellan östrogen och kroppens egna smärthämmande system. För att förstå detta samband krävs

#### SAMMANFATTAT

Östrogen påverkar sensorik och smärtekänslighet, sannolikt via östrogenreceptorer på neuron som är belägna i ytliga delen av ryggmärgens bakhorn.

De neuron i ryggmärgens bakhorn som uttrycker östrogenreceptorer bildar den kroppsegna opiaten enkefalin. Östrogen styr enkefalintranskriptionen hos dessa neuron. Östrogen kan syntetiseras lokalt i ryggmärgen genom aromatisering av testosteron.

Dessa mekanismer kan vara av betydelse för såväl könsskillnader vad gäller smärtekänsligheten som för patogenesen vid vissa kroniska smärttillstånd.

#### Serie: Smärta

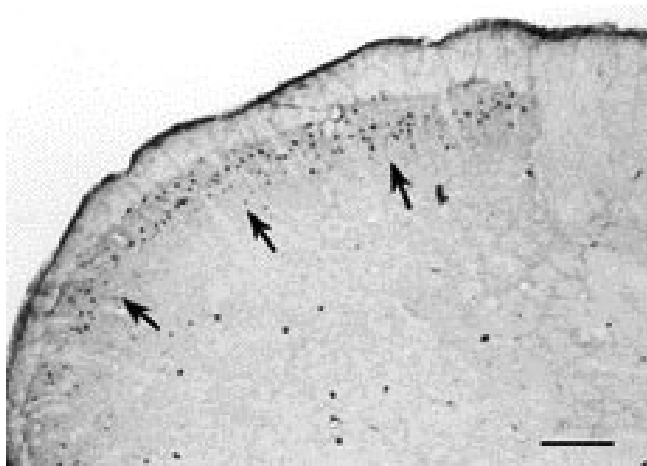
Serien inleddes i Läkartidningen 14/01.

en viss kunskap om östrogenets verkningsmekanism på cellulär nivå.

#### Cellulära mekanismer

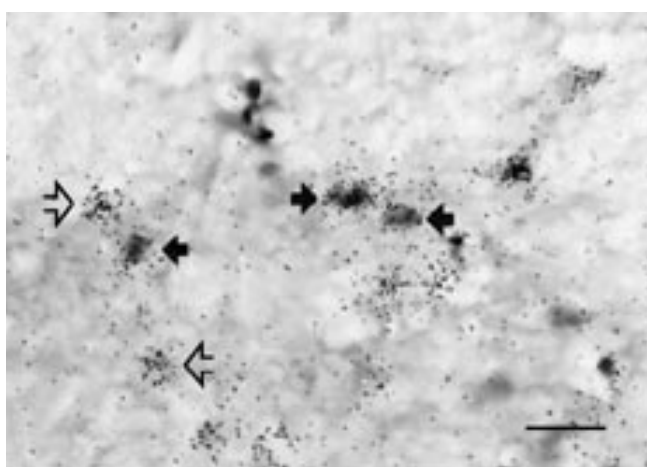
Östrogen produceras huvudsakligen i gonaderna men även i de perifera vävnader som innehåller aromatas, ett enzym som katalyserar omvandlingen av androgen till östrogen. Således har även män en viss halt av cirkulerande östrogen. Hormonet är fettlösligt och penetrerar lätt cellmembranen. Intracellulärt binder det med hög affinitet till specifika receptorer i kärnan. Östrogenreceptorer finns i celler hos såväl däggdjur som reptiler och fiskar och uttrycks redan mycket tidigt i embryogenesen [7].

När östrogenet binder till receptorn aktiveras denna och binder direkt till specifika målsekvenser i generna, vilket påverkar transkriptionen av den aktuella genen. En mer detalje-



**Figur 1.** Snitt genom ryggmärgens bakhorn i övre delen av halsryggmärgen hos råttor, färgat med immunhistokemisk teknik för att påvisa östrogenreceptorer. Östrogenreceptorinnehållande neuron framträder som svarta punkter, och är belägna i de yttre cellagren (pilar), där smärtsignalerna omkopplas.

Skalstreck = 25  $\mu$ m.



**Figur 2.** Vävnadssnitt genom ryggmärgens bakhorn som visar att östrogenreceptorer är lokaliserade till opiatproducerande neuron. Neuron som innehåller östrogenreceptorer har märkts immunhistokemiskt och är mörkfärgade, medan neuron som producerar mRNA för opiaten enkefalin har detekterats med autoradiografi och framträder som ansamlingar av silverkorn.

Neuron som uttrycker både östrogenreceptorer och enkefalin-mRNA är markerade med fyllda pilar. Öppna pilar pekar på celler, belägna företrädesvis i ryggmärgens djupare lager, som enbart uttrycker enkefalin-mRNA.

Skalstreck = 150  $\mu$ m.

rad beskrivning publicerades i Läkartidningen 17/1998. Även om vävnadsspecifika faktorer med stor sannolikhet spelar roll, kan man förenklat säga att vävnader i vilka det finns östrogenreceptorer är vävnader som kan påverkas av östrogen.

### Östrogenreceptorers distribution

Idag känner man till två olika östrogenreceptortyper, ER-alfa och ER-beta, vilka delvis har olika distribution. Man har funnit östrogenreceptorer bl a i ovarier, uterus, testiklar, prostata, njurar, lungor, ben och kärl. I början av 1970-talet kunde man även påvisa östrogenreceptorer i centrala nervsystemet. Därefter har ett stort antal studier påvisat östrogenreceptorer i framhjärnan, hypotalamus och övre hjärnstammen, vilket gör hjärnan till ett av östrogenets huvudsakliga målorgan.

Studier av dessa receptorpopulationer har kunnat förklara östrogenets effekter på bl a reproduktionsförmågan och reproduktionsbeteendet, medan de mekanismer som legat bakom östrogenets smärtmodulerande förmåga har varit okända.

### Ryggmärgens bakhorn – ett målorgan för östrogen

Med hjälp av immunhistokemiska tekniker har vi i studier på honråttor påvisat östrogenreceptorer i de ytliga lagren av ryggmärgens bakhorn, dvs i de områden där de perifera smärtspecifika nervtrådarna slutar och där den första omkopplingen av smärtsignalerna sker [8] (Figur 1). Detta fynd har senare konfirmerats av andra forskargrupper [9, 10].

Våra studier har också visat att östrogenreceptorerna framför allt finns i de neuron som producerar den kroppsegna opiaten enkefalin [11] (Figur 2). De enkefalinproducerande neu-

ronen fungerar som lokala interneuron och förmedlar både pre- och postsynaptisk hämning av de celler som leder smärtsignaler. Neuronen påverkas av stimulering av såväl perifera nervtrådar som av nedåtgående nervtrådar från smärthämmande centra i hjärnstammen och är en avgörande komponent i det kroppsegna smärthämmande systemet. Genom påverkan på bildningen och frisättningen av enkefalin i dessa neuron regleras alltså smärtekänsligheten. Genen för enkefalin innehåller en sekvens som östrogenreceptorn specifikt kan binda till och därmed reglera uttrycket av enkefalin-mRNA. Vi har i en vehikelkontrollerad studie visat att en perifer injektion av östradiol ger en kraftig ökning av mängden enkefalin-mRNA i ryggmärgen hos honråttor redan efter några timmar [12]. Tillsammans med tidigare resultat pekar detta fynd på en tänkbar mekanism för östrogenets smärtmodulerande effekt (Figur 3).

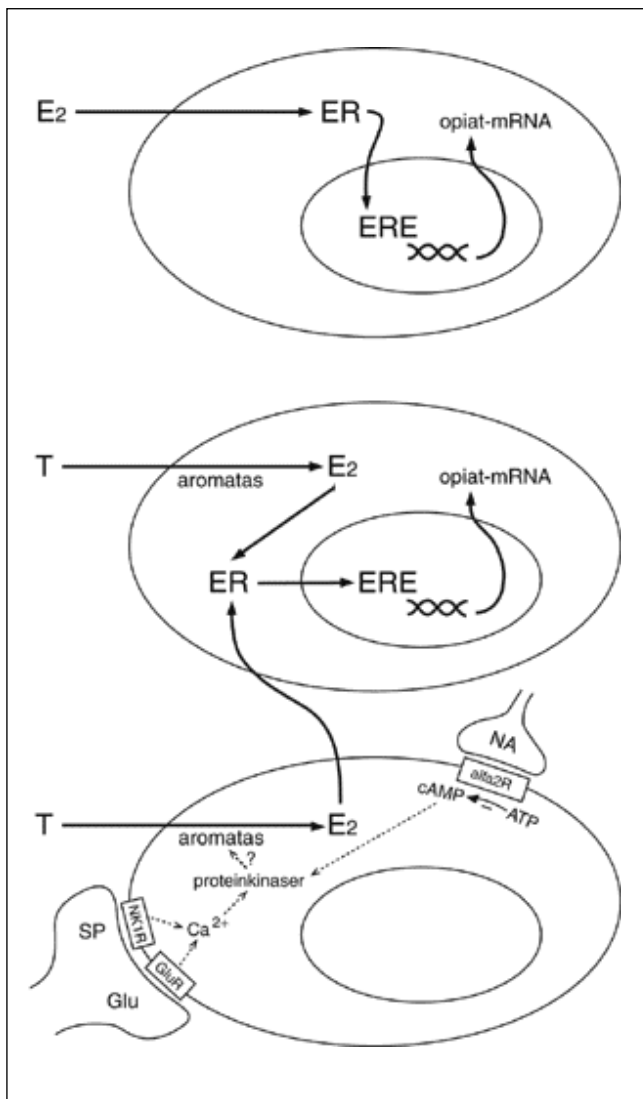
### Regional effekt

Östrogenets smärthämmande effekt har dock inte visat sig vara generell, utan regional och vävnadsspecifik. Detta fenomen kan förklaras av förekomsten av aromatas, det enzym som konverterar androgen till östrogen. Distributionen av aromatas liknar den för östrogenreceptorer. Man har även funnit aromatas i ryggmärgens bakhorn, där det således kan styra en lokal produktion av östrogen som i sin tur kan påverka omkringliggande neuron parakrint [13]. Aromatasets aktivitet verkar här kunna påverkas av neurala stimuli snarare än av testosteron, till skillnad från vad som tycks vara fallet i många andra delar av nervsystemet [14] (Figur 3).

Då såväl könshormonsystemet som det smärtreglerande

# Annons

# Annons



**Figur 3.** Olika mekanismer varigenom östrogenreceptor(ER)-uttryckande celler i ytliga delen av ryggmärgens bakhorn kan påverka smärtr transmissionen.

Överst visas hur cirkulerande östradiol (E2) binder till intracellulära östrogenreceptorer, som sedan translokteras till cellkärnan, där de genom att interagera med sk »estrogen response elements« (ERE) påverkar transkriptionen.

I mitten och nederst visas hur testosteron konverteras till östradiol av aromatasuttryckande neuron i ytliga delen av ryggmärgens bakhorn. Lokalt producerat östradiol kan sedan utöva sin funktion antingen via autokrina (mitten) eller parakrina (nederst) mekanismer. Vidare kan aromatasaktiviteten påverkas genom nervsignalering i primärafferenta eller descendenta nervfibrer som terminerar i den ytliga delen av bakhornet.

Glu = glutaminsyra; NA = noradrenalin; SP = substans P.

systemet är mycket komplexa system av stor betydelse för kroppens homeostas och funktion är det givetvis sannolikt att en rad andra faktorer är av betydelse för den hormonella regleringen av smärtekänsligheten. Effekten av östrogen påverkas t ex kraftigt av både progesteron och tyreoidhormon, och uttrycket av en rad neurotransmittorer har också visats påverkas av förändringar i hormonbalansen.

**Klinisk relevans?**

Att östrogen via enkefalinerga neuron i ryggmärgen kan

påverka smärtekänsligheten regionalt är en hypotes som inte bara är av teoretiskt intresse utan även kan ha klinisk betydelse.

I en mycket uppmärksam studie i Nature Medicine 1996 visade Gear och medarbetare att kvinnliga och manliga patienter svarade olika på de smärtildrande medel som rutinmässigt används i behandlingen av postoperativ smärta [15]. Man fann bl a att opioidanalgetika såsom pentazocin, som framför allt verkar via en speciell subtyp av opioidreceptorer, kappa-receptorerna, gav en signifikant bättre postoperativ smärtildring hos kvinnor än hos män. Författarna föreslår att detta skulle kunna förklaras av en könshormonsbaserad skillnad i aktivitet i det smärthämmande opiatssystemet.

Preliminära data från en klinisk studie, som vi utfört i samarbete med kvinnokliniken och smärtekliniken vid Universitetssjukhuset i Linköping, visar att östrogensubstitution av den typ som numera används i mycket stor utsträckning för att motverka klimakteriesymtom kan påverka sensoriken hos postmenopausala kvinnor. Således sågs efter östrogensubstitution en förhöjd smärtröskel, medan trösklarna för andra känselstimuli var opåverkade [16]. Östrogenantagonisten tamoxifen, som används bl a vid behandling av hormonkänslig bröstcancer, har tidigare rapporterats vara smärthämmande [17], något som förmodligen kan tillskrivas tamoxifenets östrogenagonistverkan i vissa vävnader [18]. Således synes preparat som påverkar könshormonbalansen också kunna påverka smärtekänsligheten.

**Förändrad smärtekänslighet hos kvinnor**

Hormonell reglering av smärtekänsligheten skulle kunna förklara könsskillnader inte bara i smärtekänslighet utan även i sjukdomsspektrum. Fibromyalgi, ett oklart smärtilstånd med trolig neuroendokrin genes, drabbar till 90 procent kvinnor; incidensen är som högst åren omkring menopaus, då halten av östrogen faller kraftigt [19-21]. Smärtornas svårighetsgrad vid detta tillstånd har vidare visat sig variera med menstruationscykeln [22]. Även om orsaken till den kvinnliga dominansen delvis kan sökas i skillnader i stresstolerans, reaktionsmönster och personlighet [23] är det möjligt att den av menopausen utlösta hormonförändringen via påverkan på endorfinsystemet leder till förändrad smärtekänslighet, vilket i sin tur kan bidra till utveckling av ett kroniskt smärtilstånd. Detta skulle också kunna gälla andra smärtilstånd som företrädesvis drabbar kvinnor, såsom migrän och temporomandibulära smärtor [24].

Det skall dock betonas att detta rör sig om hypoteser. Trots de senaste årens forskningsframsteg har vi fortfarande bara en rudimentär förståelse av sambanden mellan smärta och hormonstatus.

**Referenser**

1. Kow LM, Pfaff DW. Effects of estrogen treatment on the size of receptive field and response threshold of pudendal nerve in the female rat. Neuroendocrinology 1973; 13(4): 299-313.
2. Gintzler AR. Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. Science 1980; 210: 193-5.
3. Kayser V, Berkley KJ, Keita H, Gautron M, Guildbaud G. Estrous and sex variations in vocalization thresholds to hindpaw and tail pressure stimulation in the rat. Brain Res 1996; 742(1-2): 352-4.
4. Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. Pain 1998; 77(2): 151-61.
5. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. Pain 1998; 74(2-3): 181-7.
6. Amandusson A, Hermanson O, Blomqvist A. Estrogen receptor-like immunoreactivity in the medullary and spinal dorsal horn of the female rat. Neurosci Lett 1995; 196(1-2): 25-8.
7. Amandusson A, Hermanson O, Blomqvist A. Colocalization of oes-

- trogen receptor immunoreactivity and preproenkephalin mRNA expression to neurons in the superficial laminae of the spinal and medullary dorsal horn of rats. *Eur J Neurosci* 1996; 8(11): 2440-5.
12. Amandusson A, Hallbeck M, Hallbeck AL, Hermanson O, Blomqvist A. Estrogen-induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression. *Pain* 1999; 83(2): 243-8.
  13. Evrard H, Baillien M, Foidart A, Absil P, Harada N, Balthazart J. Localization and controls of aromatase in the quail spinal cord. *J Comp Neurol* 2000; 423(4): 552-64.
  14. Blomqvist A. Sex hormones and pain: A new role for brain aromatase? *J Comp Neurol* 2000; 423(4): 549-51.
  15. Gear RW, Miaskovski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 1996; 2(11): 1248-50.
  16. Stening K. Oestrogen's effect on the sensation of pain. Kalmar: Department of Natural Sciences, 1999.
  17. Simonson N. Kan tamoxifen lindra fibromyalgi? *Läkartidningen* 1996; 93: 340.
  18. Bäckström T. Snarare östrogen än antiöstrogen effekt. *Läkartidningen* 1996; 93: 340-1.
  19. Waxman J, Zatzkis SM. Fibromyalgia and menopause. Examination of the relationship. *Postgrad Med*, 1986; 80(4): 165-7, 170-1.
  20. Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(3): 681-98.
  21. Goldenberg DL. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8(2): 113-23.
  22. Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F. Plasma levels on nociceptin in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol*, 1998. 57 suppl 2: 77-80.
  23. Anderberg UM, Marteinsdóttir I, Theorell T, von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry* 2000; 15(5): 295-301.
  24. Silberstein SD. Menstrual migraine. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8(7): 919-31.

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

## SUMMARY

Estrogen receptors may influence pain sensitivity

Åsa Amandusson, Anders Blomqvist  
*Läkartidningen* 2001; 98: 1774-8

Animal experiments as well as observations in humans have shown that somatosensory perception and pain sensitivity are influenced by gonadal hormones. These effects are likely to be exerted, at least in part, by the binding of estrogen to estrogen receptors present in neurons located in the superficial layers of the spinal dorsal horn. Neurons containing estrogen receptors in these locations have been found to express mRNA for the endogenous opioid enkephalin, and administration of estrogen has been shown to increase enkephalin transcription in the spinal cord. The possible clinical implications of these findings in relation to gender differences in pain sensitivity and chronic pain conditions are discussed.

Correspondence: Anders Blomqvist, Dept of Cell Biology, Hälsouniversitetet, SE-581 85 Linköping, Sweden  
([andbl@mcb.liu.se](mailto:andbl@mcb.liu.se))

## Särtryck Läkartidningen

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 55 kr.

## Enligt min erfarenhet



Beställer härmed ..... ex  
av "Enligt min erfarenhet"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

[www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)  
under särtryck, böcker