

NEUROPATI-SMÄRTANS GENETIK

Allt fler fakta talar för att genetiken spelar en viktig roll för utvecklingen av neuropatisk smärta. Frågan är hur detta ska utredas och klarläggas.



KAJ FRIED, professor, Centrum för oral biologi, Novum, Karolinska institutet, Huddinge
kaj.fried@ki.se

ANNA-KARIN M PERSSON, doktorand, Centrum för oral biologi, Novum, Karolinska institutet, Huddinge

XU XIAO-JUN, docent, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Huddinge

ZSUZSANNA WIESENFELD-HALLIN, professor, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Huddinge

Patienter med neuropatisk smärta efter olika typer av nervskador utgör ett gigantiskt medicinskt och socioekonomiskt problem på både individ- och samhällsnivå. Till neuropatisk smärta hör medicinska tillstånd där smärta är det primära symtommet, som rizopatier, men neuropatier ses också vid sjukdomar som autoimmunitet (t ex MS), metaboliska sjukdomar (t ex diabetes), infektion (t ex herpes zoster/postherpetisk neuralgi), vaskulär sjukdom (t ex stroke), trauma och cancer. Fastän vart och ett av dessa tillstånd utgör distinkta kliniska diagnoser har neurobiologisk forskning under senare tid pekat mot att den neuropatiska smärtan orsakas av gemensamma mekanismer på cellnivå. I det följande kommer alla smärttillstånd som förknippas med nervskada och dysfunktion i sensoriska nerver att betecknas som »neuropatismärta« – trots att vi är medvetna om att det finns en avsevärd klinisk heterogenitet dem emellan.

Neuropatismärta – förändringar i nervcellernas retbarhet

Det är väl känt att olika typer av nervlesioner (t ex avslitning, inklämning) och sjukdomar (t ex inflammation, virusinfektion) som utlöser långvarig smärta orsakar en serie av cellulära processer i nervsystemet. Dit hör förändringar av membranens retbarhet i känselnervceller samt upp- eller nedregleringar av produktionen av vitala substanser i neurotransmittor- och receptorsystem i nociceptorer och efterföljande smärtledningsbanor [1, 2]. För att förstå den neuropatiska smärtans molekylära underlag är det av avgörande betydelse att identifiera vilka av dessa förändringar som är de funktionellt viktiga.

Neuropatisk smärta genereras med all sannolikhet primärt genom att abnorm impulsaktivitet uppkommer i skadade primärsensoriska neuron (perifera känselnervceller). Denna ektopiska aktivitet kan uppstå vid skadestället (neurom, demyeliniserade nervsegment) men också i cellkropparna hos drabbade neuron i dorsaltrosganglierna. Bilden kompliceras sedan av att intakta nerver som löper intill skadade påverkas så att även

»Alla vet hur smärta känns, ändå är det en högst personlig upplevelse som inte är åtkomlig för direkt mätning.«

de får förändrad retbarhet. Vid det här laget finns en hel del information om vilka cellulära mekanismer som ansvarar för onormal signalering [3, 4], den process som av allt att döma orsakar de spontana parestesier, dysestesier och den smärta som ses i samband med nervskada. Nervsegment som ger ifrån sig ektopiska impulser tenderar också att vara mekanosensitiva (Tinels tecken), med åtföljande smärta vid rörelse eller palpation. Vid neuropatismärta är det ofta en oproportionerlig relation mellan stimulus och svar. Det kan t ex uppstå smärta vid beröring som normalt inte är smärtande (allodyni) eller överdrivna smärtreaktioner (hyperalgesi). Dessutom kan nervskada, som bekant, orsaka sk central sensitisering [1], som på ryggmärgs- och supraspinal nivå förstärker den perifert uppkomna onormala nervaktiviteten och i förlängningen kan fortgå oberoende av denna.

Individuella variationer

Utvecklingen av neuropatisk smärta uppkommer med avsevärda individuella variationer. Amputation kan hos en patient ge upphov till invalidiserande, långvarig smärta, medan en annan patient förblir i stort sett fri från sensoriska obehag – detta trots att amputationsnivå och skadeomfattning tycks identiska mellan de två. Det är inte troligt att direkta strukturella olikheter i nervärrbildningen är av vikt i detta sammanhang, eftersom kirurgiska revisioner av nervstumpen oftast är ineffektiva (utom när man lyckas avlasta neuromet mekaniskt).

Psykosociala, kulturella eller genetiska orsaker

Variationer i uppkomst/rapportering av neuropatisk smärta har traditionellt tillskrivits olika orsaker, t ex psykologiska, sociala, språkliga, beroenderelaterade och kulturella faktorer. Möjligheten att genetiska variabler skulle kunna inverka har inte tagits i beaktande förrän under senare år. Gradvis kommer dock data från smärttest och -behandlingar som dokumenterar olikheter mellan skilda etniska grupper [5].

Ett växande antal studier visar att olikheter i smärtupplevelser kan relateras till genetiska polymorfier [6-11] och att gene-

SAMMANFATTAT

Genetiska polymorfier är av allt att döma predisponerande faktorer för olika typer av smärta, även om psykosociala, kulturella och/eller könskillnader också är viktiga. **Sökandet** efter genetiska orsaker till neuropatisk smärta hos patienter kompliceras dels av svårigheten att definiera enhetliga kliniska diagnoser efter olika typer av nervskador, dels av icke-genetiska variabelers stora inflytande över smärtbildningen.

Experimentella smärtmodell-system är utomordentligt viktiga redskap i studier av den

neuropatiska smärtans genetik. Olika stammar av inavlade möss, där djuren i respektive stam är genetiska kopior av varandra, har bestående olikheter i neuropatiskt smärtbeteende efter en nervskada.

Genetiska jämförelser mellan olika musstammar och korrelationsanalyser med smärtbeteende gör det möjligt att finna gener som är väsentliga för neuropatisk smärtutveckling. Denna experimentella strategi kan bli till stor hjälp för att kunna identifiera gener som predisponerar för neuropatisk smärta bland patienter.

tiska faktorer också kan påverka effekten av farmakologisk behandling av smärta [12]. Till genetiska skillnader i smärta räknas också eventuella skillnader mellan könen. Dessa är självfallet kliniskt betydelsefulla och föremål för mycket intresse [13] men förtjänar en separat beskrivning och kommer därför inte att beröras närmare här.

Humangenetiska studier

Mer och mer verkar alltså tala för att genetiska variabler spelar en viktig roll för utvecklingen av neuropatisk smärta, och kunskap om smärtans genetik kan få en avgörande betydelse för att minska eller förebygga både mänskligt lidande och samhällsliga kostnader. Problemet är hur detta ska kunna utredas och klarläggas. Även om man antar att det finns genetiska polymorfier som predisponerar patienter för att utveckla neuropatisk värk är det svårt att identifiera dem med konventionell humangenetisk metodologi, som med kvantitativa tvilling- och/eller familjestudier.

Försök har gjorts: Humana tvillingstudier har visat 30–60 procents ärfthighet vad avser neuropatiska smärttillstånd [14–20]. Det har emellertid oftast varit svårt att separera smärtekänslighet och grad av underliggande sjukdomspatologi, varför dessa resultat inte kan anses helt tillförlitliga. Neuropatisk smärta uppstår inte spontant (definitionsmsässigt) utan är en följd av skador eller sjukdomar som drabbar nervsystemet. Sannolikheten för att alla medlemmar i en familj skulle drabbas av en enhetlig, eller ens liknande, nervskada (som en armamputation) är försvinnande liten, vilket gör att kopplingsanalys bland besläktade inte kan användas.

Associationsstudier i stora grupper av patienter är en annan möjlighet. Det är dock en svår strategi, eftersom variabiliteten i nervskadornas omfattning är mycket stor, subjektiva och kulturella skillnader i smärtbeteende inverkar och det inte finns objektiva metoder att mäta smärta. Alla vet hur smärta känns, ändå är det en högst personlig upplevelse som inte är åtkomlig för direkt mätning. Vi kan mäta styrkan hos en stimulering, det elektriska mönstret hos nervceller efter en sådan stimulering och åtföljande beteendesvar, men själva upplevelsen kan bara kvantifieras genom subjektiv rapportering av patienten (tex med VAS-skalan) eller genom att försöka observera smärtrelaterat beteende. För att associationsstudier ska lyckas och för att övervinna den stora variationsgrad som finns när man använder existerande smärtmätningmetoder måste därför mycket stora populationer användas.

Genmutationer identifierade

Genetikens roll i förståelsen av smärtans mekanismer understyks av att några uppenbart betydelsefulla gener som tycks kontrollera akut (nociceptiv) smärta nyligen identifierats i humana undersökningar. Patienter med en medfödd avsaknad av smärtekänslighet (congenital insensitivity to pain, CIP, också kallad HSN, hereditary sensory and autonomic neuropathy) har sensorisk-diskriminativa bortfall och kan inte känna smärta, medan diagnosen CIDP (congenital indifference to pain) innebär förlust av den affektiva komponenten i smärtupplevelsen – de kan känna igen smärta men reagerar inte på den. Sådana personer dör ofta i barndomen, eftersom de inte bryr sig om skador och infektioner – en påminnelse om smärtsystemets betydelse för överlevnad [21].

Distinkta mutationer i fem olika gener har identifierats som orsak till fem typer av HSN (Tabell I). Bland dessa gener finns nerve growth factor beta, nerve growth factor-receptorn tyrosinkinasreceptor typ 1 (NTRK1) och inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells (IKBKAP)[21].

Flera studier under de allra senaste åren har dessutom visat

FAKTA. Ordförklaringar

Allel: En av flera alternativa versioner av en gen eller annan nukleotidsekvens.

Allodyni: Smärta vid beröring som normalt inte är smärtande.

Central sensitisering: Förändring i CNS som förstärker smärtsignaleringsaktivitet.

Epistatisk verkan: Interaktion mellan flera intilliggande allelar (»interlokusinteraktion«).

Haplotyp: Grupp av närliggande allelar på en kromosom som ligger så nära varandra att de i praktiken alltid nedärvs tillsammans.

Hyperalgesi: Överdriven smärtsreaktion.

Microarray (genchips, DNA-chips): Molekylärbiolegisk

metod för att snabbt undersöka aktiviteten hos tusentals olika gener samtidigt i ett vävnadsprov.

Nociception: Smärta/smärtbeteende efter ett kort smärtframkallande stimulus.

Nociceptor: Perifera nerver som reagerar på vävnadsskada eller potentiell vävnadsskada.

Polymorfi: Förekomsten av två eller flera allelar för samma genlokus i en population.

QTL: Gener som har deffekt på en viss egenskap eller på nivån hos egenskapen.

SNP: Positionsbestämd variation i arvsmassan som berör en enda nukleotid, enbaspolymorfi.

att genetiska störningar i nervcellers jonkanaler kan orsaka s k jonkanalssjukdomar, »channelopathies«, med allvarliga konsekvenser. Ett tydligt exempel ses vid rubbningar i strukturen hos den spänningsreglerade neuronala natriumjonkanalen Na_v1.7, som tycks vara fundamental för nociception hos människa [22]. Genen, som kodar för Na_v1.7, kallas SCN9A. Mutationer i SCN9A kan ge funktionsbortfall i kanalen, och detta orsakar oförmåga att känna smärta [23], ett CIP-liknande tillstånd. I kontrast till detta ger en annan typ av mutation i SCN9A abnormt ökad kanalaktivitet. Detta orsakar primär erytermalgi, som medför brännande smärta vid måttlig värmekontakt [22, 24]. En annan SCN9A-mutation ger en sällsynt sjukdom som kallas »paroxysmal extreme pain disorder«, med rektal, submandibulär och okulär smärta [25].

Bristfunktioner med genetisk bakgrund i jonkanaler har kopplats till smärta i ytterligare några fall. Mutationer i genen för natriumkanalen Na_v1.1 (SCN1A) [26] eller i genen för kalciumkanalen Ca_v2.1 (CACNL1A4) [27] har associerats med familjebundna former av allvarlig migrän. Ytterligare ett antal genetiska polymorfier har också befunnits påverka smärtekänslighet hos människa (Tabell I). Polymorfier i vissa gener bör, med kunskap om de proteiner de kodar för, ge antingen försvagad (t ex OPRM1) eller förstärkt (t ex COMT) smärtsignalering. Trots det tycks flertalet av sådana enbaspolymorfier (SNP) eller haplotyper endast ge mycket måttlig påverkan på smärtöverföringen. Det har diskuterats om det kan bero på att många individer kan ha flera genetiska varianter som påverkar nociceptionen samtidigt och att dessa kan »ta ut varandra« [28]. Man har också påpekat att interetniska olikheter i smärtekänslighet kan hänföras till interetniska olikheter i allelfrekvenser av olika funktionella varianter och att summan av vanliga polymorfier hos en etnisk grupp kan ge en smärtfenotyp som skiljer sig från den som är resultatet av vanliga polymorfier hos en annan grupp.

Man kan alltså anta att det vid vissa typer av klinisk smärta finns en andel som kan hänföras till sällsynta, enstaka familjebundna mutationer och en andel som beror på en kombination av vanliga genetiska variationer. Den genetiska komplexiteten i det senare fallet ligger på flera nivåer. För det första är sådana smärtyper resultat av ett interaktivt system av många av varandra inbördes beroende geneffekter. För det andra kan det

TABELL I. Exempel på genetiska varianter som associerats med smärttillstånd hos människa. Modifierad efter Diatchenko et al [21].
CIDP = congenital indifference to pain, FHM = familjär hemiplegisk migrän, FMS = fibromyalgisyndrom, HSN = hereditär sensorisk och autonom neuropati, IBS = irriterade tarmens syndrom, LBP = smärta i nedre ländryggen, MA = migrän med aura, PE = primär erytermalgi, PEPD = paroxysmalt, svårt smärtsyndrom, TMJD = temporomandibularledssyndrom.

Gen	Proteinnamn	Funktionell klassstillhörighet	Påverkan/tillstånd/syndrom	Genetisk polymorfi
MDR1	ATP-binding cassette, subfamily B, member 1	Transportörer	Mu-opioidanalgesi	C3435T tyst polymorfi i exon 26 förändrar substratspecificitet
COMT	Katekol-O-metyltransferas	Metaboliska gener, transkriptionsfaktorer	TMJD, analgesi, MA, FMS	Val158Met
HSN2	Hereditary sensory neuropathy 2 protein	Metaboliska gener, transkriptionsfaktorer	HSAN II	Autosomal recessiv mutation
IBKAP	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells	Metaboliska gener, transkriptionsfaktorer	HSAN III	Autosomal recessiv mutation, intron 20
NGFB	Nerve growth factor, β subunit	Metaboliska gener, transkriptionsfaktorer	HSAN V	Autosomal recessiv mutation, Trp211 Arg
NTRK1	Neurotrop tyrosin-kinasreceptor, typ 1	Receptorer	HSAN IV	Autosomal recessiva mutationer
OPRM1	Opioidreceptor, mu-1	Receptorer	Opioidanalgesi	A118G
5-HTR2A	5-OH-tryptaminreceptor 2A, serotoninreceptor	Receptorer	MA, TMJD	T102C
IL-1A, IL-1B	Interleukin 1- α och β	Cytokiner	LBP	IL-1A: C889T, IL-1B: C3954T
IL-6	Interleukin 6	Cytokiner	LBP	T15A
TNF	Tumörnekrosfaktor	Cytokiner	IBS	Promotorpolymorfi G-308A
CACNA1A	Kalciumkanal Ca _v 2.1	Jonkanaler	MA, FHM	Autosomal dominant, missensemutation
SCN1A	Spänningsreglerad natriumjonkanal Na _v 1.1	Jonkanaler	FHM	Autosomal dominant, Gln 1489 Leu-mutation
SCN9A	Spänningsreglerad natriumjonkanal Na _v 1.7	Jonkanaler	PE	Autosomal dominant mutation som ger ökad kanalaktivitet
SCN9A	Spänningsreglerad natriumjonkanal Na _v 1.7	Jonkanaler	PEPD, CIDP	Autosomal dominant mutation som ger funktionsstörning

finnas en komplexitet med lokala epistatiska gen-geneffekter inom ett enstaka bidragande genlokus.

Klinisk smärtgenetik är i dag ofta otillräcklig i sökandet efter både sällsynta mutationer och vanliga variationer. Det kommer sannolikt att behövas nya analys- och statistikmetoder som möjliggör identifiering av variabla och interagerande gener på genomsnittlig nivå för att hitta de nödvändiga detaljerna. På individuell nivå, för patienter som har sällsynta nedärvda mutationer, i väntan på att man kan sekvensera enstaka patienter på ett överkomligt vis behövs sätt att noggrannare kartlägga och systematisera kliniska intermediära smärtfenotyper (bedömning av fall där geneffekten slagit bara igenom delvis) [21].

Experimentella studier

Djurmodeller, framför allt musmodeller, är ovärderliga instrument i studier av smärta. Genom att undersöka fenotyper hos olika knockoutmöss har ett stort antal gener som tycks ha med akuta smärtsystem att göra kunnat identifierats [29; Pain Genes Database (http://paingeneticslab.ca/4105/06_02_pain-genetics_database.asp)]. För att experimentellt undersöka neuropatisk smärta finns musmodeller där nervskadans typ och enhetlighet kan kontrolleras noggrant och där variationer i genetiska och miljörelaterade faktorer kan reduceras till ett minimum. I experimentella modeller där man mäter smärta hos möss använder man visserligen indirekta metoder (observationer av beteende), men om metoderna utförs noggrant ger de resultat som går att upprepa och som kan kvantifieras [30, 31].

Flera typer av traumatiska nervskademodeller med smärta som följd finns tillgängliga, och tillförsel av substanser, t ex in-

jektion av streptozotocin, som ger ett diabetesliknande tillstånd, kan också inducera smärtbeteende. Det symptom som främst observeras och kvantifieras i dessa försöksmodeller är hyperalgesi, som ju är ett typiskt kliniskt symptom hos patienter. Att mäta kontinuerlig smärta hos möss kan vara svårare. Det är en viktig faktor att beakta, eftersom konstant smärta utan hyperalgesi inte är ovanlig hos patienter [32]. Olika metoder har emellertid utvecklats för att få mått på vad man förmodar är pågående smärta genom att observera beteende, t ex fMRI och/eller PET samt cellulära markörer.

Man bör samtidigt notera att det finns avvikelser mellan djurexperiment och kliniska observationer av neuropatisk smärta. Allodyni är exempelvis ovanlig vid diabetesneuropati hos patienter men tydlig i motsvarande djurmodell, och vissa substanser som reducerar smärtbeteende hos råttor eller möss är ineffektiva på människa. Detta till trots har utprövningar i djurmodeller varit mycket betydelsefulla i sökandet efter nya sätt att påverka ett dysfunktionellt signalerande smärtsystem. Läkemedelsindustrin använder sig också i stor utsträckning av dessa modeller för att validera eller förutsäga farmakologiska effekter hos människa [3, 33]; mycket talar för att betydelse-

»... mycket talar för att betydelsefulla generella biologiska mekanismer som träder i kraft efter nervskada är gemensamma för möss och människor.»

»En epidemiologisk studie har t ex visat att 45 procent av alla vuxna har upplevt återkommande eller bestående smärta, medan 8 procent lidit av svår neuropatisk smärta ...«

fulla generella biologiska mekanismer som träder i kraft efter nervskada är gemensamma för möss och människor.

Genetiska smärtstudier i modellsystem

Eftersom nervtrauma, som nämnts ovan, kan framkallas under kontrollerade former är genetiska kopplingsanalysstudier av neuropatiskt smärta genomförbara med hjälp av laboratoriedjur. Om man lyckas identifiera gener som predisponerar för neuropatisk smärta hos mus bör det vara möjligt att eftersöka homologa gener i det mänskliga genomet – och därigenom underlätta utvecklingen av nya diagnostiska och terapeutiska hjälpmedel för neuropatiska smärtpatienter. Likheten mellan människans och musens genuppsättning, och de stora framsteg som gjorts i kartläggningen av dessa, gör det sannolikt att resultat från studier hos mus kan överföras till människa. Genom att använda inavlade musstammar som uppvisar sinsemellan varierande grad av smärtrelaterat beteende (»smärtfenotyp«) efter nervskada är det möjligt att identifiera cellulära variabler som korrelerar med graden av smärta.

Nedärvd smärtekänslighet hos möss konstaterad

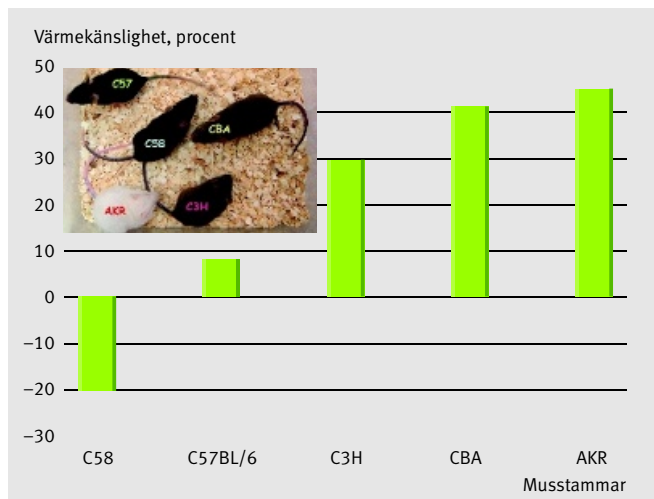
Med hjälp av ovan nämnda experiment har starka indicier framkommit för att benägenheten för olika typer av smärtekänslighet är nedärvd. I jämförelser mellan upp till elva olika inavlade musstammar, där mössen inom varje stam alltså är genetiska kopior av varandra, visade det sig att smärtrelaterade gener ärvdes vidare i enlighet med Mendels lagar [30, 31]. Det fanns en stor variation i känslighet mellan stammarna, med en upp till 54-faldig skillnad mellan dem som var benägna respektive obenägna att utveckla smärtbeteende efter olika typer av smärtstimulering. Det gjorde det möjligt att ranka varje stam med avseende på olika smärttest (kyla, hetta, mekanisk stimulering m m »normalt« eller efter nervskada) (Figur 1).

Eftersom faktorer som miljö, skadetyper, kön m m kunnat standardiseras måste skillnaderna bero på genetiska olikheter mellan stammarna. Därför applicerades metoder för att finna genetiska ansamlingar av karakteristika som samvarierade med känslighet. Resultaten visade att det i alla olika nociceptiva test fanns en måttlig till hög grad av ärftlighet (30–76 procent) medierad av vad som tedde sig som ett litet antal QTL (quantitative trait loci). I modeller för neuropatisk smärta har en viktig QTL, som getts namnet *pain1* identifierats, och lokaliserats till muskromosom 15 [34, 35]. Det är ingen trivial sak att sedan fortsätta från en QTL till en kartlagd genetisk polymorfi, men framsteg har gjorts.

Tänkbara neuropatiska smärtgener

Med robusta skillnader i smärtreaktioner mellan olika musstammar dokumenterade blir det möjligt att ta nästa steg: att bestämma vilka neurobiologiska parametrar som kan korreleras med neuropatiskt smärtbeteende. Detta var den övergripande målsättningen i »PainGenes«, ett EU-finansierat projekt inom det sjätte ramprogrammet (Fp6) som nyligen avslutat en treårig anslagsperiod. Projektet, ett samarbete mellan forskargrupper i Sverige, Israel, Tyskland och Ungern, har inriktats på att söka dessa parametrar.

Ett naturligt steg i sökandet efter faktorer som är viktiga för



Figur 1. Nociceptiv test gjort på fem olika inavlade musstammar (stammarnas namn finns på x-axeln). Mössen testades för känslighet för nociceptiv värme efter nervskada. Värdet på y-axeln anger procentuellt ökad eller minskad känslighet jämfört med normalvärdet före skadan. Notera de stora genetiskt betingade stamskillnaderna i känslighet. Modifierad efter Mogil et al [30, 31].

uppkomsten av neuropatisk smärta är att granska nociceptorns genuttryck för att förstå bakgrunden till patofysiologiska förändringar. Redan där finns ett stort antal gener som måste detaljgranskas. Neuropatiskt smärta inbegriper emellertid inte bara nervceller utan också stödjeceller i nervsystemet, som Schwannceller och centralnervösa gliaceller och också immunsystemceller. Sambandet mellan neuron, immunceller och gliaceller har till och med kallats den neuropatiska smärtans triad [36]. Det gör att ett enormt antal gener i olika celltyper kan vara tänkbara smärtekandidater, enskilt mer eller mindre betydelsefulla och i samverkande system. I PainGenes användes microarray-teknik för att få möjlighet att definiera genpooler som regleras på ett sätt som kan sättas i samband med utvecklingen av smärtbeteende [37].

Genom att undersöka mRNA-nivåer i dorsalsrotsganglier hos möss efter nervskada och korrelera individuella genförändringar med individuella smärtbeteenden kunde ett mindre antal tänkbara »neuropatiska smärtgener« på detta sätt väljas ut från en initial lista på ca 10 000 gener. Några av dessa var kända från tidigare neurobiologisk forskning inom smärtområdet, andra var mer oväntade eller till och med obekanta. Samtidigt valdes också några nociceptormarkörer ut som visade intressanta mönster i microarray-system och som tidigare ansetts väsentliga för smärtutveckling för att specialstuderas ytterligare med andra tekniker. Till denna grupp hörde en del membranreceptorer, t ex ATP, hetta- och köldreceptorer samt vissa natriumjonkanaler som är betydelsefulla för elektrisk nervfortledning. Detaljgranskningen fortgår, och mycket uppmuntrande data pekar på att en överblickbar begränsad kedja av aktiva gener spelar en viktig roll, data som kan komma till stor användning vid utvecklingen av nya, mer effektiva läkemedel.

Långvarig smärta – inte ett nödvändigt ont

Omfattningen av problemet med neuropatisk värk är tydlig: En epidemiologisk studie har t ex visat att 45 procent av alla vuxna har upplevt återkommande eller bestående smärta, medan 8 procent lidit av svår neuropatisk smärta [38]. Kostnaderna för behandling, kompensation och förlorade arbetsinkomster på

grund av smärta överstiger kostnaderna för cancersjukdomar [39]. Effektiva botemedel saknas ofta, och sjukdomstillståndet får följderna som oro, ångest, depression, sömnstörningar, sociala stigman, missbruk etc [40].

Behovet av forskningsinsatser är uppenbart, och dessa insatser bör göras på bred front. Här har vi belyst ett centralt fält: ge-

nom landvinningar som gjorts på det molekylärgenetiska området kan nya prognostiska, diagnostiska och terapeutiska alternativ utvecklas för omhändertagande av de i alla bemärkelser lidande patienter som plågas av neuropatisk smärta.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006;52:77-92.
- Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors – noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007;55:353-64.
- Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In: McMahon SL, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2006. p. 905-27.
- Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG. The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. *Pain*. 2007;131:243-57.
- Green CR, Anderson KO, Baker TA, Campbell LC, Decker S, Fillingim RB, et al. The unequal burden of pain: confronting racial and ethnic disparities in pain. *Pain Med*. 2003;4:277-94.
- Kim H, Neubert JK, San Miguel A, Xu K, Krishnaraju RK, Iadarola MJ, et al. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain*. 2004;109:488-96.
- Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*. 2005;14:135-43.
- Stamer UM, Stüber F. Genetic factors in pain and its treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:478-84.
- Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain*. 2007;132:S26-45.
- Fejer R, Hartvigsen J, Kyvik KO. Heritability of neck pain: a population-based study of 33,794 Danish twins. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:589-94.
- Diatchenko L, Nackley AG, Tchivilova IE, Shabalina SA, Maixner W. Genetic architecture of human pain perception. *Trends Genet*. 2007;23:605-13.
- Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. From genes to pain: $Na_v1.7$ and human pain disorders. *Trends Neurosci*. 2007;30:555-63.
- Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a modulation of nociception by human genetic polymorphisms. *Pain*. 2007;132:18-22.
- Lacroix-Fralish ML, Ledoux JB, Mogil JS. The pain genes database: an interactive web browser of pain-related transgenic knockout studies. *Pain*. 2007;131:3-4.
- Mogil JS, Wilson SG, Bon K, Lee SE, Chung K, Raber P, et al. Heritability of nociception I: responses of 11 inbred mouse strains on 12 measures of nociception. *Pain*. 1999;80:67-82.
- Basbaum AI, Bushnell MC, Campbell JN, Chaplan SR, Mantyh PW, Porreca F, et al. Measurement and new technologies: rapporteur re-
- port. In: Campbell JN, Basbaum AI, Dray A, Dubner R, Dworkin RH, Sang CN, et al, editors. *Emerging strategies for the treatment of neuropathic pain*. Seattle: IASP Press; 2006. p. 361-81.
- Seltzer Z, Wu T, Max MB, Diehl SR. Mapping a gene for neuropathic pain-related behavior following peripheral neurectomy in the mouse. *Pain*. 2001;93:101-6.
- Persson AK, Gebauer M, Jordan S, Metz-Weidmann C, Schulte A, Schneider HC, et al. Regulation of gene expression in mouse DRG after spinal nerve injury is associated with neuropathic pain. Submitted; 2008.
- Ont i ryggen, ont i nacken. Stockholm: SBU; 2000. Rapport nr 145.
- Aronoff GM, editor. *Evaluation and treatment of chronic pain*. 3rd ed. Baltimore: William & Wilkins; 1998.

Alla Läkartidningens teman finns att beställa som särtryck

Gör din beställning på lakartidningen.se



Utmanande saklig **Läkartidningen**