

Elisabeth Hansson, professor, institutionen för klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet
elisabeth.hansson@neuro.gu.se

Roland Züchner, leg sjukgymnast, Ortopedhuset, Göteborg *rolandroma@brikks.com*

Kan kronisk smärta och smärtspridning induceras via gliala mekanismer?

Nya hypoteser om generering och underhåll av långvariga smärttillstånd

II Det finns olika typer av smärta. Den akuta fysiologiska smärtan utgör ett varningssystem. Nociceptiv smärta är en följd av en vävnadsskada, ofta med en inflammatorisk komponent. Neurogen eller neuropatisk smärta utgår från en nervskada eller sjukdom. Smärtan kvarstår ibland efter att den ursprungliga skadan läkt och kan övergå i långvarig smärta. Signalvägar finns således för underhåll och även spridning av smärtupplevelsen.

Under senare år har hållpunkter framkommit för att aktiverade astrocyter och mikroglia-celler kan vara generatorer för underhåll av smärta. Vid skada frisätts bl a substans P, calcitonin gene related peptide (CGRP), 5-HT, histamin och ATP, dels från neuron, både centralt och perifert, dels från bindvävsceller och blodceller. Dessa substanser påverkar blod-hjärnbarriären både från blodsidan och från nervsystemet. På kärlsidan sker en permeabilitetsökning mellan endotelcellerna, och dessa celler frisätter substanser som påverkar astrocyternas ändfötter, som ligger an mot kärnen. Det sker volymförändringar i dessa ändfötter och i astrocyternas cellkroppar.

Astrocyterna, som är kopplade med varandra i gap junctions och bildar nätverk, svarar med intracellulära Ca^{2+} -ökningar, vilka sprider sig i astrocytnätverken i form av Ca^{2+} -oscillationer/vågor. Astrocyterna frisätter ATP som stimulerar närliggande astrocytnätverk och omkringliggande mikroglia-celler samt monocytter som har vandrat över den skadade blod-hjärnbarriären. Mikroglia-celler frisätter cytokiner, framför allt TNF- α , IL-1 β och IL-6, samt trofiska faktorer. Cellulära underlag skapas för underhåll och spridning av smärtimpulser. En hypotes är att de uppkomna Ca^{2+} -vågorna tillsammans med frisatta cytokiner och tillväxtfaktorer skapar nya synapser och därigenom bildar nya neuronala kontakter, vilket skulle kunna ge förutsättningar för underhåll och spridning av smärtupplevelse med astrocytnätverken som »brygga«. Om denna hypotes är riktig kan man fråga sig om Ca^{2+} -vågorna, bildningen av cytokiner och tillväxtfaktorer samt cellvolymförändringar kan modifieras av kroppsegna opioider eller nikotin.

Smärta

Akut smärta är anpassningsbar och kan dämpas av kroppsegna substanser, exempelvis endogena opioider. Nociceptiv smärta relaterar man ofta till en vävnadsskada, vilket medför ökad aktivitet i sensoriska impulser i smärtekänsliga system. Denna smärta är inte anpassningsbar [1]. Perifert, där skadan sker, finns smärtreceptorer vilka är sensoriska receptorer som

Sammanfattat



Nociceptiv och neurogen smärta blir ibland långvarig.

Smärtsensationer kan spridas längs med ena kroppshalvan, men även till den andra kroppshalvan.

Långvarig smärta och smärtspridning kan påverkas av kroppens egna signaleringssystem.

En hypotes är att långvarig smärta och smärtspridning induceras och underhålls genom aktivering av nervsystemets gliaceller, astrocyter och mikroglia.

Gliacellerna kan vara målceller för behandling av långvarig smärta och smärtspridning.

gör att man upplever smärta. När en skada uppstår leds smärt-signalen i långsamma omyeliniserade C-fibrer och snabba myeliniserade A δ -fibrer via pseudounipolära nervceller i dorsalrotsganglierna och vidare till bakhornen i ryggmärgen [2]. De presynaptiska terminalerna frisätter neurotransmittorer, vilka aktiverar postsynaptiska receptorer på interneuron, som i sin tur förmedlar impulsen till motorneuron i framhornet. »Smärtimpulsen« förmedlas via efferenta motoraxon ut till periferin igen. Från interneuronen i bakhornet korsar axon över till andra sidan i ryggmärgen, och information förmedlas till högre hjärncentra. Information från C-fibrerna kopplar om på hjärnstamsnivå, och information från A δ -fibrerna kopplar om till nytt neuron på talamusnivå. Informationen förs sedan vidare till parietalloben för identifiering [3, 4].

Runt de presynaptiska terminalerna i ryggmärgens bakhorn finns gliaceller, astrocyter och mikroglia. Vid stimulering av smärtbanorna aktiveras också gliacellerna av »smärt-transmittorer« såsom substans P, CGRP, glutamat och ATP. Från de presynaptiska terminalerna frisätts en ökad mängd av dessa. De postsynaptiska neuronerna depolariseras; det sker ett inflöde av Ca^{2+} och kväveoxidsystemet aktiveras, vilket leder till ytterligare frisättning av glutamat, substans P och CGRP presynaptiskt. De postsynaptiska neuronerna blir överaktiva, och astrocyterna och mikroglia i området aktiveras

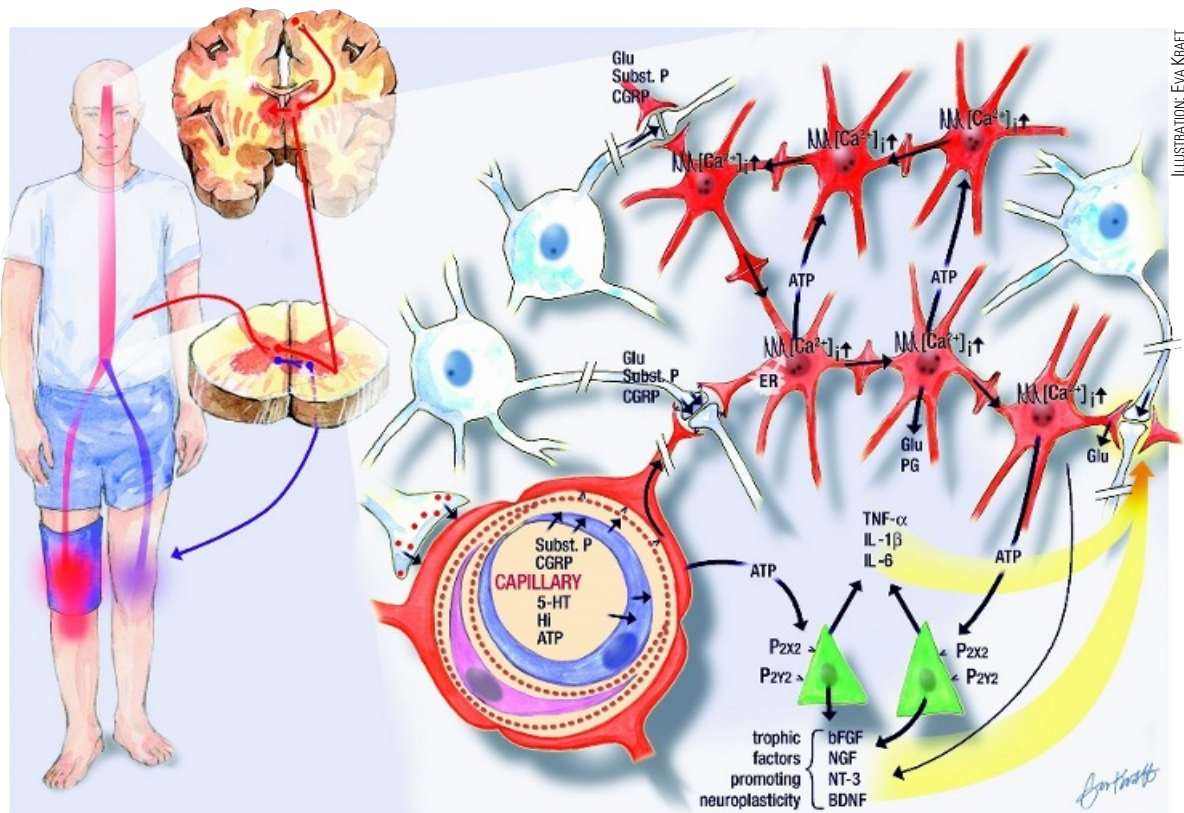


ILLUSTRATION: EVA KRAFT

Figur 1. Perifer skada i höger knä. Smärtsignalen leds till ryggmärgen där omkoppling sker, och signalen leds vidare i smärtbanor till talamus och parietalbarken i hjärnan. Vid en perifer nervskada kan man känna av och uppleva smärta, förutom från det skadade området också längs kroppshalvans riktning, ipsilaterala sidan. Man kan också uppleva smärta i motsatt kroppshalva, det vill säga på den kontralaterala sidan. Substans P och calcitonin gene related peptide (CGRP), serotonin (5-HT), histamin och ATP frisätts, perifert och centralt. Dessa substanser påverkar blod-hjärnbarriären både från blodsidan och från nervsystemet. Från blodsidan sker en permeabilitetsökning av tight junctions hos endotelcellerna [15]. Endotelcellerna frisätter substanser som medför Ca^{2+} -oscillationer/vågor i astrocytnätverken. Astrocyterna frisätter bl a ATP, glutamat och prostaglandiner som påverkar andra astrocytnätverk. Framför allt ATP stimulerar nya astrocytnätverk som genererar nya Ca^{2+} -oscillationer/vågor. Mikroglia cellerna runt astrocyterna aktiveras också av ATP, och dessa celler frisätter i sin tur proinflammatoriska cytokiner som $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ och $IL-6$, samt trofiska faktorer. De proinflammatoriska cytokinerna påverkar neuronens excitabilitet. Nya synapser bildas för underhåll och spridning av smärtimpulser.

(Figur 1) [5]. En kvarstående aktivering av smärtbanor resulterar både i en neuroinflammation och i en neuroimmun aktivering [6]. Vid neuroinflammationen sker en infiltration av immunceller till det skadade området som svar på skadan. Vid den neuroimmuna aktiveringen sker en uppreglering av cytokiner, kemokiner och adhesionsmolekyler som bl a kontrolleras av transkriptionsfaktorn NF- κ B. NF- κ B reglerar också vandrings av substanser över blod-hjärnbarriären. Dessa impulser ökar frisättningen av peptider såsom substans P och CGRP, vilket i sin tur ökar blodflödet och den vaskulära permeabiliteten.

Vid inflammatorisk smärta förändras tight junction-permeabiliteten mellan endotelcellerna i kapillärerna. $IL-1\beta$ minskar occludinkoncentrationen och ökar permeabiliteten. $TNF-\alpha$, histamin och interferon- γ förändrar också permeabiliteten [7]. Det finns ett flöde av metaboliter, joner och andra substanser mellan astrocyterna och endotelcellerna, som är

viktiga för blod-hjärnbarriärpermeabiliteten. Kända molekyler som bildas och frisätts av astrocyterna är transforming growth factor-beta ($TGF-\beta$), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) och basic fibroblast growth factor (bFGF). Kända molekyler som syntetiseras och frisätts av endotelcellerna är leukaemia inhibitory factor (LIF) [8].

Astrocyters och mikroglia reaktion på nervcellsaktivitet

Astrocyterna har ett strategiskt läge mellan blodkärlen och nervcellerna. De är stjärnformade celler med långa utskott som sträcker sig i alla riktningar från cellkroppen. Utskotten är sammankopplade i stora astrocytnätverk. En del av astrocyternas utskott kontakter kapillärernas yta med sina ändföter och bildar tillsammans med endotelcellerna blod-hjärnbarriären. Kommunikationen mellan astrocyter och nervceller sker via det extracellulära rummet, vilket är förhållandevis litet i nervsystemet. Astrocyterna uttrycker receptorer för flertalet kända transmittorer och har både spännings- och receptorreglerade jonkanaler [9]. Genom aktiva upptags- och frisättningssystem för olika joner, transmittorer och vatten kontrollerar astrocyterna den extracellulära miljön i hjärnan. Genom astrocytnätverken möjliggörs intercellulär kommunikation och överföring av neuroaktiva substanser [10].

När astrocyterna aktiveras förändras deras morfologi. Cellerna förändras i storlek genom att de svullnar [11] och ökar sin GFAP (glial fibrillary acidic protein)-mängd, ett glialt surt protein som finns i astrocyternas intermediärfilament. Genom den ökade glutamatfrisättningen från neuronerna aktiveras astrocytnätverken genom en förhöjd intracellulär Ca^{2+} -koncentration. De ökar bl a sin frisättning av glutamat och prostaglandiner samt av ATP [12-14]. Den förhöjda ATP-frisättningen leder till stimulering och aktivitet i närliggande astrocytnätverk [15]. Mikroglia cellerna är normalt små, runda celler med korta utskott. När de aktiveras drar de ihop sina utskott och cellerna förstoras. Under patologiska förhållanden får de ett amöbaliknande utseende, prolifererar och vandrar

till det skadade området. De uppvisar fagocytos och producerar och frisätter proinflammatoriska cytokiner som TNF- α , IL-1 β och IL-6 [16, 17].

Mekanismer bakom smärtans spridning och underhåll

Man känner till att efter en perifer nervskada kan man känna av eller uppleva smärta, förutom från det skadade området också längs med kroppshalvans riktning, ipsilaterala sidan. Men man kan också uppleva smärta i motsatt kroppshalva, det vill säga på den kontralaterala sidan. Dessa effekter är kvalitativt lika men mindre uttalade. Vi vet inget om de mekanismer som orsakar denna smärtupplevelse eller obehag, men man vet att fenomenet existerar och kan uppstå vid långvariga smärttillstånd [18]. Fenomenet visar att det finns signaleringssystem som förbinder de båda kroppshalvorna med varandra, och man har kallat fenomenet »mirror-image pain« [19, 20]. Signaleringssystemen har förmodligen förbindelser, bl a via kommissursystemet på ryggmärgsnivå, där signaleringen via interneuronen medieras med hjälp av olika tillväxtfaktorer, t ex brain-derived neurotrophic factor (BDNF) och neurotrofin-3 (NT3). Vid en perifer inflammation ökar BDNF i dorsalrotsneuronen [21]. Förmodligen finns också förbindelser på både talamisk nivå och hjärnbarksnivå. De proinflammatoriska cytokinerna TNF- α , IL-1 β och IL-6 tycks ha en nyckelfunktion vid detta fenomen [18].

Att gliacellerna kan vara involverade i smärtspridning och smärtunderhåll har diskuterats av två orsaker: dels att proinflammatoriska cytokiner bildas av gliaceller, framför allt mikroglia, frisätts och transporteras på ett parakrinsätt till målcellen som sedan kan orsaka en överaktivitet hos de smärtledande neuronerna [5], dels att astrocyterna är organiserade i nätverk, ihopkopplade via gap junctions, och genom elektrisk signalering kan sprida Ca²⁺-signaler i form av oscillationer eller vågrörelser genom nätverken med en hastighet av $\approx 20 \mu\text{m/s}$ [13, 22]. Astrocyterna kan under dessa förhållanden frisätta substanser, t ex glutamat och prostaglandiner, som kan leda till upplevelse av smärta [12, 14]. Om denna spridning och förmedling av substanser i astrocytnätverken kan nå den kontralaterala sidan skulle man kunna förvänta sig att frisätta proinflammatoriska cytokiner, glutamat, kväveoxid och andra ämnen ger upphov till spridning av smärta. Det har också visats att om man hämmar signaleringen via astrocytnätverken så upphör eller minskar smärtan [23].

Kroppsegna opioid- och nikotinsystem

Kroppens endogena opioidsystem kan aktiveras genom akupunktur, antingen med hjälp av nålar eller genom elektrisk stimulering där muskelafferenter, A β - och A δ - men även C-fibrer, aktiveras. Endogena opioidpeptider som frisätts vid akupunktur är framför allt β -endorfin, som stimulerar särskilt μ -receptorer men också δ -receptorer. Vid smärta har även frisättning av enkefalin, som också aktiverar μ - och δ -receptorerna, endomorfín, som aktiverar μ -receptorerna, samt dynorfin, som aktiverar κ -receptorerna, betydelse [24]. Vid låg frekvens, 2 Hz, frisätts opioider som stimulerar μ -receptorerna, och vid hög frekvens, 100 Hz, frisätts opioider som stimulerar κ -receptorerna [25]. Opioiderna syntetiseras i olika neuron i CNS, frisätts från dessa och transporteras över blod-hjärnbarriären [26]. Vid kronisk huvudvärk ökar koncentrationen av de proinflammatoriska cytokinerna TNF- α , IL-1 β och IL-6 i mononukleära blodceller, medan efter akupunktur sjunker koncentrationen till normal nivå [27]. Det är känt att kolecystokinin minskar opioidernas smärtstillande effekt och att morfin får en bättre smärtstimulerande effekt hos patienter tillsammans med antagonister mot kolecystokinin [28].

Rökare har en högre smärttröskel än icke-rökare, och det är nikotinet i tobaken som ligger bakom detta [29]. Nikotin-

acetylkolinreceptorer består av en familj ligandkopplade jonkanaler, där man hittills har identifierat 16 olika subenheter med olika strukturella och farmakologiska egenskaper [30]. Huvudfunktionen för denna receptorfamilj är att överföra signaler med neurotransmittorn acetylkolin vid nervändslut i neuromuskulära kopplingar, i perifera ganglier och i CNS. I neuromuskulära kopplingar och i centrala synapser bildar nikotinreceptorerna aggregat, vilka möjliggör snabb transmission. Det har också visat sig att nikotinreceptorer kan modulera överföring av smärta i CNS och att $\alpha 7$ -nikotinreceptorsubenheten är starkt involverad [31]. Mikroglia uttrycker $\alpha 7$ -nikotinreceptorsubenheten [32]. Nikotin inhiberar frisättning av åtminstone TNF- α från både blodburna makrofager och mikroglia i CNS [32, 33]. I vävnadssnitt har man funnit att när rökare har exponerats för nikotin minskar uttrycket av $\alpha 7$ -nikotinreceptorsubenheten på astrocyter [34].

Smärtspridning via gap junction-kopplade astrocytnätverk

En hypotes är att gliacellerna är de drivande cellerna för att generera och underhålla den långvariga smärtan och orsaka upplevelse av smärtspridning [35]. När substanser i blodet påverkar endotelcellerna i CNS kapillärer frisätts ämnen från dessa celler som stimulerar astrocyterna att frisätta intracellulärt Ca²⁺, vilket leder till Ca²⁺-oscillationer/vågor i de gap junction-kopplade astrocytnätverken. Denna aktivering i astrocytnätverken kan verka som en »brygga« över neuronala kopplingar och förmedla spridning av smärta och bildandet av nya neuronala kontakter. Detta kan hypotetiskt förklara fenomenet smärtspridning och upprätthållandet av smärta. Också mikroglia aktiveras och flera neuroaktiva substanser produceras och frisätts från dessa celler, vilket ytterligare underhåller smärtan. Nyare data har visat att aktiverade gliaceller kan vara generatorer för den långvariga smärtan och därmed målceller för behandling.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Watkins LR, Maier SF. Glia: A novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:973-85.
- DeLeo JA, Tanga FY, Tawfik VL. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia. *Neuroscientist.* 2004;10:40-52.
- Huber JD, Witt KA, Hom S, Egleton RD, Mark KS, Davis TP. Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H1241-8.
- Hansson E, Rönnbäck L. Astrocytic receptors and second messenger systems. *Adv Molec Cell Biol.* 2004;31:475-501.
- Hansson E, Rönnbäck L. Glial neuronal signalling in the central nervous system. *FASEB J.* 2003;17:341-8.
- Allansson L, Khatibi S, Gustavsson T, Blomstrand F, Olsson T, Hansson E. Single-cell volume estimation by three-dimensional wide-field microscopy applied to astroglial primary cultures. *J Neurosci Methods.* 1999;93:1-11.
- Zonta M, Sebelin A, Gobbo S, Fellin T, Pozzan T, Carmignoto G. Glutamate-mediated cytosolic calcium oscillations regulate a pulsatile prostaglandin release from cultured rat astrocytes. *J Physiol.* 2003;553:407-14.
- Abbot NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte - endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006. In press.
- Persson M, Brantefjord M, Hansson E, Rönnbäck L. Lipopolysaccharide increases microglial GLT-1 expression and glutamate uptake capacity in vitro by a mechanism dependent on TNF- α . *GLIA.* 2005;51:111-120.
- Andersson AK, Rönnbäck L, Hansson E. Lactate induces tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-1 β release in microglial- and astroglial-enriched primary cultures. *J Neurochem.* 2005;93:1327-33.
- Milligan ED, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, O'Connor K, Poole S, et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci.* 2003;23:1026-40.
- Koltzenburg M, Wall PD, McMahon SB. Does the right side know what the left is doing? *Trends Neurosci.* 1999;22:122-7.
- Twining CM, Sloane EM, Milligan ED, Chacur M, Martin D, Poole S, et al. Periscaptic proinflammatory cytokines, reactive oxygen species, and complement induce mirror-image neuropathic pain in rats. *Pain.* 2004;110:299-309.
- Blomstrand F, Khatibi H, Muyderman H, Hansson E, Olsson T, Rönnbäck L. 5-Hydroxytryptamine and glutamate modulate velocity and extent of intercellular calcium signalling in hippocampal astroglial cells in primary cultures. *Neuroscience.* 1999;88:1241-53.

23. Spataro LE, Sloane EM, Milligan ED, Wiesler-Frank J, Schoeniger D, Jekich BM, et al. Spinal gap junctions: potential involvement in pain facilitation. *J Pain*. 2004;5:392-405.
27. Jeong HJ, Hong SH, Nam YC, Yang HS, Lyu YS, Baek SH, et al. The effect of acupuncture on proinflammatory cytokine production in patients with chronic headache: A preliminary report. *Am J Chin Med*. 2003;31:945-54.
28. Wiesenfeld-Hallin Z, Xu XJ, Hökfelt T. The role of spinal cholecystokinin in chronic pain states. *Pharmacol Toxicol*. 2002;9:398-403.
31. Damaj MI, Meyer EM, Martin BR. The antinociceptive effects of $\alpha 7$ nicotinic agonists in an acute pain model. *Neuropharmacology*. 2002;39:2785-91.
34. Teaktong T, Graham AJ, Johnson M, Court JA, Perry EK. Selective changes in nicotinic acetylcholine receptor subtypes related to tobacco smoking: an immunohistochemical study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2003;30:243-54.
35. Wiesler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Glial activation and pathological pain. *Neurochem Int*. 2004;45:389-95.



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



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

There are various types of pain: acute, inflammatory, and neuropathic. The latter starts with a nerve injury, which could be secondary to an inflammatory reaction. Neuropathic pain often remains even after the original injury has healed and sometimes becomes chronic. It has recently been proposed that activated astrocytes and microglial cells could be the generators maintaining neuropathic pain. As astrocytes exhibit gap junction coupled networks, glia may be involved in spreading of pain sensations in form of Ca^{2+} oscillations or waves. Astrocytic Ca^{2+} oscillations induce ATP release which in turn stimulates both microglial cells and those monocytes that have crossed the blood-brain barrier, and also stimulates distant astrocyte networks and microglial cells. These activated cells release proinflammatory cytokines. One theory is that the Ca^{2+} oscillations by their induction and release of growth factors, give rise to new synapses, thereby establishing new neuronal contacts for maintaining and spreading pain sensation.

Elisabeth Hansson, Roland Züchner

Correspondence: Elisabeth Hansson, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Medicinaregatan 7 B, SE-405 30 Göteborg, Sweden elisabeth.hansson@neuro.gu.se