

**KAJ FRIED** professor, Centrum för oral biologi, Novum & Institutionen för odontologi, Karolinska Institutet, Stockholm

## Smärtans molekyler

☉ Med hjälp av nya cell- och molekylärbiologiska tekniker, bioinformatik och genetiskt konstruerade djurmodeller har stora framsteg gjorts när det gäller förståelsen för hur smärtnervceller fungerar.

Tidigare okända molekylära beståndsdelar har identifierats och deras respektive uppgifter i smärtfunktioner har karakteriserats. Särskilt gäller det den mångfald av receptorer och jonkanaler som från cellytan registrerar smärtande stimuli, fortleder elektriska impulser och överför signaler i synapser från en nervcell till en annan.

Dessutom har de senaste åren gett mängder av ny kunskap om hur smärtnervcellernas intracellulära signalsystem fungerar. Med hjälp av den kan vi få en bild av hur det inre av själva nervcellen agerar när cellen blir aktiverad, något som också är av stor betydelse för smärtprocessen.

Förutom fundamentala insikter i smärtans molekylära mekanismer har dessa framsteg gett helt nya möjligheter att farmakologiskt blockera smärtledande nervcellers aktivitet. Kanske ger det inom en inte alltför avlägsen framtid en helt ny generation av mycket selektiva och effektiva analgetika.

obs: På sidan 48 publiceras en ordlista med ord och begrepp som förekommer i artikeln.

REFERENTGRANSKAD. ACCEPTERAD FÖR PUBLICERING 9 NOVEMBER 2004

Smärta, både akut och kronisk, är en stor börda för individer och för samhället. Fortfarande finns många smärttillstånd som saknar eller har otillräckliga behandlingsmetoder [1]. Många smärterapier har dessutom oönskade biverkningar eller riskerar att framkalla beroende. Behovet av nya analgetika är stort och kan förväntas öka än mer i takt med att andelen äldre i befolkningen stiger.

Forskningen inom området är följaktligen intensiv. Modern molekylär genetik, tillsammans med avancerad elektrofysiologi och cellbiologi gör det möjligt att i detalj kartlägga de nervceller som signalerar smärta från kroppens vävnader.

Ett annat viktigt forskningsverktyg är bioinformatik, datorstödd informationsbehandling och analys av DNA-, RNA- och proteinsekvensdata som till exempel gör det möjligt att förutsäga proteiners struktur och funktion genom jämförelse med redan kända, besläktade proteiner.

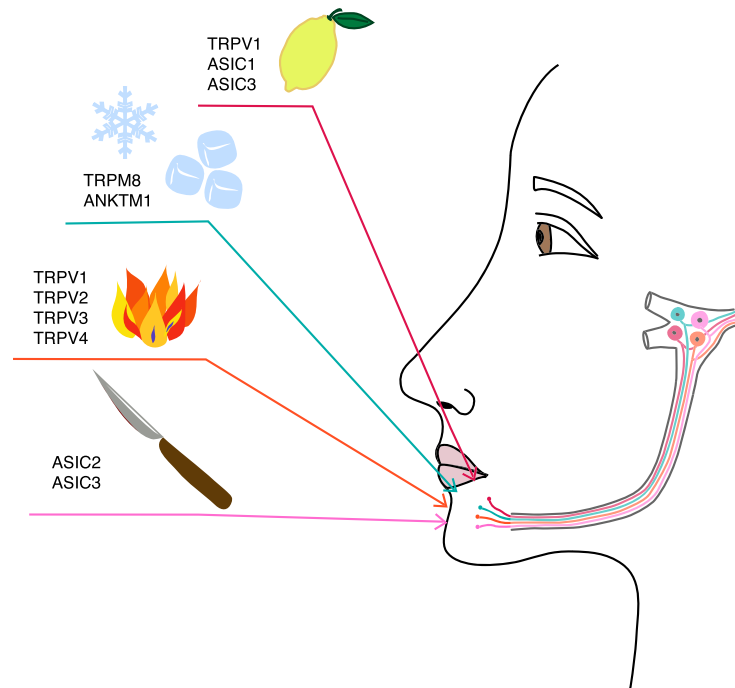
De senaste åren har stora framsteg gjorts i arbetet med att klargöra hur olika smärtframkallande stimuli på molekylär nivå omvandlas till elektriska signaler i nervernas ändslut. Denna kunskap kommer sannolikt att bli av avgörande betydelse i jakten på nya verkkningsfulla smärthämmande mediciner.

### Varför, var och hur uppkommer smärta?

*Nociceptiv smärta* är ett varningssystem som skyddar oss från yttre eller inre skador. Smärtupplevelsen måste, för att vara effektiv, vara så obehaglig att vi inte kan ignorera den. Den uppkommer när specialiserade känselnervceller, *nociceptorer*, aktiveras. Nociceptorer reagerar på olika typer av stimulering, som tryck, höga eller låga temperaturer och olika kemiska ämnen – men först när påverkan är så stark att den riskerar att bli vävnadsskadande. När väl nociceptiv smärta har uppkommit är den en så dominerande kraft att den till sin natur mer liknar en motivationsdrift som hunger eller törst än en känslupplevelse.

Smärtsignaliserande nervceller är för kropp och extremiteter belägna i bilaterala knutor utefter ryggradens kotor, *dorsalrotsganglier*, och för det orofaciala området huvudsakligen i det högra och vänstra *trigeminusgangliet*, på insidan av skallbasen.

- Nervcellerna sänder ut nervfibrer, upp till meterlånga ibland, till olika målorgan.
- Temperaturförändringar, mekanisk påverkan och kemiska stimuli kan sedan få deras receptorer att inleda en elektrisk signalering som när den når hjärnan upplevs som smärta.
- Dessa receptorer, belägna i nervändslutens membran, kan bilda porer när de aktiveras. Genom porerna kan positivt laddade joner, till exempel natrium- eller kalciumjoner, rusa in



**Figur 1.** Smärtframkallande stimuli omvandlas till elektrisk aktivitet i de perifera ändarna av omyeliniserade och tunt myeliniserade smärtnervfibrer. Det sker med hjälp av specifika receptorer eller jonkanaler i nervernas membran som är känsliga för värme, mekanisk påverkan, pH-förändringar eller kyla. Bilden visar beteckningar och typ av känslighet för några sådana receptorer och jonkanaler i smärtnervfibrer, här exemplifierade med hudnerv i det oro-faciala trigeminussystemet. (Modifierad efter referens 3.)

i nervcellen och därigenom förändra (sänka) nervens spänningsnivå.

- Stimuleringsintensiteten kan kännas av: ju kraftigare retning, desto större sänkning. Om intensiteten blir tillräckligt kraftig passerar sänkningen nervens retningsnivå och elektriska impulser genereras. Ju starkare stimulus, desto fler impulser.

Länge var själva överföringsmekanismen, det vill säga det sätt på vilket till exempel en värmestimulering omvandlas till elektrisk aktivitet, okänd. Under det senaste decenniet har emellertid en rad av de receptorer som är känsliga för nociceptiv påverkan identifierats genom molekylärbiologiska tekniker (Figur 1). Det har inneburit ett stort framsteg i det fortsatta arbetet med att finna nya effektiva analgetika med få eller inga biverkningar. Genom detaljerad kunskap om hur smärta initieras i kroppens vävnader kan det bli möjligt att ge snabb och verksam smärtlindring – såväl vid akut trauma och i behandlingssituationer, som vid kroniska smärttillstånd efter till exempel en nervskada.

### Celler för tryck, celler för beröring och celler för smärta

I dorsalsrotsganglier och trigeminusgangliet återfinns inte bara nociceptiva nervceller. Här ligger neuron som förmedlar de flesta olika typer av känselkvaliteter som vi kan förnimma från utsidan och insidan av vår kropp. Dit hör till exempel tryck, beröring och vibration (*mekanoreception*). Här hittar vi också celler som ger oss ledsinne, det vill säga signaler från nerver i muskler, leder och sensor som rapporterar om funktionen i vår rörelseapparat (*proprioception*).

Fastän snarlika, uppvisar dessa olika typer av nervceller tydliga skillnader sinsemellan med avseende på bland annat storlek och strukturell/neurokemisk uppbyggnad. Det går till exempel att i ett mikroskop med hjälp av immunokemiska markörer skilja en nervcell som registrerar aktivitet i en muskelspole från en smärtnervecell. Men också de nervceller som varnar för vävnadsskada har olikheter när man jämför dem med varandra. I stort kan de separeras i två grupper baserat på hur de tycks vara beroende av antingen den ena (nerve growth factor, *NGF*) eller den andra (glial cell line-derived neurotrophic factor, *GDNF*) av två typer av tillväxtfaktorer. Intressant nog tycks dessa två cellgrupper dessutom överföra sina signaler till två separata om än intilliggande områden i ryggmärgen/hjärnstammen [2]. Kunskapen om hur de skiljer sig åt funktionellt är dock fortfarande dålig – vi vet inte om de förmedlar olika eller samma ”typ” av smärta. Däremot finns det en mängd nya rön om hur smärtnerver i sina minsta cellulära beståndsdelar aktiveras av olika stimuli.

Vilka är då dessa beståndsdelar, dessa nyupptäckta smärtans molekyler?

### Brännande hetta

Hetta som upplevs som smärtsam aktiverar en viss typ av värmekänsliga neuron som har en temperaturtröskel nära 43°C. Denna effekt medieras av en relativt nyupptäckt jonkanal som kallas *TRPV1*. Bland andra jonkanaler finns den på plats i nervändarnas yttermembran och kan alltså nås av värmestimuli från omgivande vävnader. Värmen gör att jonkanalen öppnas, och det får nerven att avge elektriska impulser. Förutom hög värme har det märkligt nog visat sig att denna jonkanal också kan aktiveras av capsaicin, den brännande beståndsdel i spansk peppar. Det förklarar varför man får en upplevelse av hetta på hud eller i munslemhinna när man tar i eller äter chilipeppar. Ytterligare studier har gett vid handen att också pH-sänkning (se vidare nedan) kan reta *TRPV1*, med smärta som följd.

Upptäckten av *TRPV1* ledde till antagandet att även andra besläktade, temperaturkänsliga jonkanaler kunde förekomma. Ganska snart bekräftades det genom att man fann ytterligare tre liknande kanaler,

*TRPV2*, *TRPV3* och *TRPV4*. De aktiveras vid olika värmetrösklar, som sträcker sig från 33°C för *TRPV3* till 55°C (högtrösklig nociceptiv hetta) för *TRPV2*. Ingen av dessa jonkanaler är dock känslig för capsaicin.

### Isande kyla

Jonkanalerna *TRPV1–4*, som ju medierar värme-hetta, tillhör en stor grupp av cellmembransproteiner som kallas *TRP*-proteiner (transient receptor potential proteins). Det har av den anledningen varit naturligt att bland annat med hjälp av bioinformatik leta vidare efter andra temperaturreglerade jonkanaler i känselnerver med fokus på *TRP*-systemet.

Helt nyligen har det lett till upptäckten av två köldkänsliga medlemmar av gruppen av *TRP*-proteiner. Den första man fann kallas *TRPM8*. Den aktiveras vid ungefär 24–25°C och registrerar alltså egentligen något som man kan kalla en sval temperatur, snarare än plågsam kyla. *TRPM8* kan också aktiveras med hjälp av mentol. Här finns alltså en ”molekylär” grund till varför mentol känns svalkande/kylande på hud eller slemhinna, analogt till förklaringen till varför spansk peppar upplevs som brännande.

Länge saknade man dock en direkt förklaring till varför riktigt låga temperaturer mot huden gör ont. Så sent som 2003 kunde man så karakterisera ytterligare en *TRP*-familjemedlem, *ANKTM1*. Den finns i vissa köldkänsliga smärtnerveceller och aktiveras vid åtminstone 10 graders lägre temperatur än *TRPM8*. *ANKTM1*, som för övrigt inte reagerar på mentol, anses alltså som receptor i det signaleringssystem som registrerar vävnadsskadande kyla. Det är dock fullt möjligt att ytterligare köldreceptorkanaler finns i detta system [3, 4].

### Våld – vad händer med nerverna?

Ett starkt tryck som kan riskera att skada vävnad aktiverar många tryckspecialiserade nociceptiva nervcellers ändslut och ger upphov till smärta. Denna mekanism har studerats mycket utförligt bland annat med hjälp av elektrofysiologiska metoder. Trots det vet man förvånansvärt litet om de fundamentala processer på cell- och molekylär nivå som gör att en nerv som utsätts för tryck ger ifrån sig en elektrisk signal.

Data från studier de allra senaste åren tyder dock på att det finns jonkanaler som kan aktiveras av mekanisk sträckning av cellmembranet. Kanalerna tillhör en stor familj jonkanaler som kallas epitheliala natriumkanaler. Det är emellertid inte klarlagt exakt vilka kanaler som finns i de smärtnerver som har förmågan att detektera vävnadsskadande tryck. Vi vet heller inte om de kanalerna är annorlunda än de som aktiveras i nerver vars uppgift det är att rapportera om icke smärtsam tryck-känsl och beröring [3, 5]. Möjliga kandidater är dock medlemmar ur den så kallade *ASIC*-gruppen, jonkanaler som också kan påverkas av pH-förändringar (se nedan).

## Varför gör en vävnadsskada ont?

### Om sänkt pH och läckande ATP

Det är väl känt att det extracellulära pH-värdet sänks i en vävnad som råkat ut för en skada. I synnerhet gäller det om en efterföljande inflammation uppträder. Det visar sig att denna pH-sänkning kan registreras av vårt nervsystem – och att den gör ont. Särskilda nervcellsreceptorer kan alltså aktiveras av lågt pH, och ge upphov till en smärtande signalering. En av de receptorer som har den förmågan är den värmekänsliga TRPV1, som nämndes ovan [4]. Det förklarar förmodligen varför en syraskada på huden känns brännande.

Också andra, mera specifikt proton ( $=H^+$ -joner)-aktiverade sådana jonkanaler finns emellertid. De kallas ASIC-kanaler, en förkortning för acid-sensing ion channels. ASIC-kanalerna är även de en grupp bland de epiteliära natrium-jonkanalerna (se ovan). De har alla gemensamma drag i sina molekylära strukturer men är involverade i en rad olika funktioner [6]. Alla, inklusive ASIC-gruppen är dock känsliga för ett ämne som kallas amilorid. Detta ämne har också visat sig ha smärtblockerande egenskaper i experimentella smärtforskningsförsök och kan kanske så småningom visa sig användbart för att dämpa smärta som uppkommer i till exempel inflammerad vävnad där pH är lågt.

Vissa molekyler som släpps ut från skadade celler kan aktivera smärtnerver. Ett exempel är energilagringmolekylen ATP som i normala fall bara finns inne i friska celler. Det faktum att det läcker ut till området utanför cellerna är signal på en vävnadsskada och substansen kan utlösa impulser i vissa nervfibrer genom att ATP-känsliga receptorer som kallas P2X3 aktiveras. ATP binder till P2X3 vilket gör att porer i nervmembranet öppnas och nerven reagerar elektriskt [7]. Att ATP är smärtframkallande bekräftas av att injektioner av ATP under huden, gjorda i forskningssyfte, gör påtagligt ont.

### Smärtimpulsens signalsystem

När väl en elektrisk impuls sänts iväg från en receptor på en smärtnerve leds den vidare in mot centrala nervsystemet med hjälp av spänningsaktiverade jonkanaler utefter nervträdens hela längd. Man har sedan lång tid känt till att natriumkanaler är av avgörande betydelse för denna process. Det senaste årtiondet har emellertid gett oss väsentligt vidgade kunskaper om natriumkanalernas struktur, deras funktion och deras specificitet. Vi vet nu att de finns i olika varianter, och normalt innehåller smärtnerver flera typer som tillsammans ger nervfibern dess speciella ledningsegenskaper [8–10].

Många natriumkanaler finns förutom i smärtnerveceller självfallet också i en rad andra typer av nervceller, ibland både i perifera nerver och i hjärna och ryggmärg. Dit hör de natriumkanalstyper som

med en nyligen införd nomenklatur kallas Nav1.1, Nav1.2, Nav1.6 och Nav1.7. Andra spänningsreglerade natriumkanaler tycks dock vara relativt unika för smärtnerver; som Nav1.8 och Nav1.9. Åter andra, som Nav1.3, finns inte i smärtnerveceller normalt men bildas där i samband med nervskador (se nedan).

Det finns därför en förhoppning om att man genom att utveckla blockerande ämnen för just smärtnerveuronspecifika natriumkanaler kan förhindra smärtsignalering medan annan typ av nervträdstrafik bevaras ostörd. En sådan selektiv hämning skulle ju skilja sig från den generella man uppnår med vanliga lokalanestetika till exempel av typ lidocain.

### Skador sensitiserar – om överkänsliga nerver

Från beskrivningen av olika typer av receptorer kan man kanske få intrycket av att nervfibrer med hjälp av sina specialiserade ändslut signalerar vävnadsskada, senlig eller potentiell, på ett förutsägbart vis enligt någon form av ”av-eller-på”-princip. Inte oväntat tvingas man dock konstatera att så inte alltid är fallet.

Aktivering av nociceptiva nerver har en nästan omedelbar effekt på den omgivning som nerven finns i, som sedan modifierar nervens svar på fortsatt stimulering. Då har förutsättningarna för vad som retar nerverna plötsligt blivit annorlunda.

- Frisättning av olika neurokemiska ämnen från de aktiverade nerverna ger upphov till en lokal reaktion, som leder till en så kallad neurogen inflammation.
- Genom denna reaktion, som medför bland annat kärlvidgning, utsläpp av plasmaproteiner från kärl till vävnader och inflammationscellsaktiviteter, förändras retbarheten på olika indirekta vis hos de smärtförmedlande nerverna.
- Många olika substanser deltar i processen. Som exempel kan nämnas ATP, som ju också aktiverar nerver direkt (se ovan), lipiden prostaglandin E2 (PGE2), olika peptider och små proteiner som bradykinin och NGF.
- De olika receptorernas signalmönster blir i denna miljö omformade på ett komplext sätt. De blir sensitiserade, vilket innebär att de reagerar på stimulering som de i vanliga fall inte skulle vara känsliga för.

I normala situationer behöver smärtsystemet ha en känslighet som är tillräcklig för att kunna identifiera potentiellt skadlig påverkan. Nu blir det istället alltför känsligt och orsakar smärta som egentligen inte är till någon nytta [11, 12]. Sådan perifer sensitisering förbinds med kliniska symtom som *allodyni* (smärta vid stimulering som normalt inte skulle ge smärta, till exempel beröring) och *hyperalgesi* (en i intensitet och tid överdriven reaktion på en smärt-

sam retning). Ett exempel på hypersensitivitet är värmeöverkänslighet vid inflammation: i normala fall aktiveras ju receptorer för stark värme vid ungefär 43°C, som är receptorns tröskel. Vid en inflammation däremot sänks denna tröskel och receptorn signalerar vid mycket lägre temperatur än annars.

Förutom den perifera sensitiseringen kan också en central sensitisering uppkomma efter skador på vävnader och nerver. Den innebär att de omkopplingsstationer i ryggmärg och hjärnstam som tar emot smärtsignalering från periferin får en sänkt retbarhet. Detta beror på en ökad synaptisk känslighet och kan leda till att smärtaktivitet förstärks på ett abnormt vis. Det kan till och med uppstå en situation där aktivitet sätts i gång i ryggmärg eller hjärnstam av sig själv; en plågsam smärta uppkommer som inte har något ursprung någon annanstans än i nerverna själva.

Detta speglar ett förändrat tillstånd hos synapserna. De från periferin inkommande nervfibrerna har ändslut som frisätter en rad signalmolekyler, som normalt är aktiva i den synaptiska överkopplingen i ryggmärgen. Typiska sådana transmittorsubstanser är den excitatoriska aminosyranglutamat, olika neuropeptider (till exempel substans P och CGRP) samt synaptiska modulatorer, inkluderande brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Substanserna når nya ryggmärgsneuron och aktiverar dessa genom att verka på receptorer som finns på dessa nervcellers ytor. Särskilt viktiga är NMDA, AMPA- och metabotropa receptorer för neurotransmittorn glutamat.

I en senare fas av den centrala sensitiseringen förändras nervcellernas produktion av olika proteiner. Den sammanlagda effekten blir sedan att normalt otillräckliga stimuleringar nu aktiverar smärtbanor som fortsätter från ryggmärg och hjärnstam, och smärtekänsligheten blir drastiskt annorlunda [12, 13]. Viktiga proteiner i detta sammanhang är dynorphin, en kroppsegen opioid, och Cox-2, enzymet som producerar prostaglandin E<sub>2</sub>. Prostaglandiner tycks vara viktiga både för perifer och central sensitisering, och de analgetiska effekter man får av prostaglandinhämmande farmaka, som vanlig acetylsalicylsyra, kan bero på verkningar både perifert och i det centrala nervsystemet.

Generellt kan sägas att de molekylära komponenterna som bidrar till central och perifer sensitisering utgör viktiga mål för nya farmakologiska strategier för att lindra smärta. Många tester pågår där man prövar substanser som kan hämma eller blockera dessa i många fall nypupptäckta cell-komponenter på ett högspecifikt sätt.

### Den kroniska smärtans molekyler

En skada på en perifer nervstam kan ge nerven nya egenskaper. Skadan kan uppkomma genom trauma, men också genom en rad olika orsaker som till exem-

pel kompression, tumörer, ischemi, inflammation, metaboliska störningar, toxisk påverkan eller degenerativa sjukdomar. Nervcellen reagerar då genom olika förändringar i sin produktion av de kemiska substanser som nerven använder i sin funktion. Dessa förändringar syftar säkerligen till att adaptera nerven till den situation den hamnat i, att skydda den och också inrikta den på återväxt och läkning. Resultatet blir emellertid ibland också att nervens retbarhet förändras, så att den ger ifrån sig impulser mer eller mindre spontant. Denna onormala elektriska urladdning tros ligga bakom den plåga som drabbar kroniska smärtpatienter efter till exempel en benamputation eller en traumatisk käkskada.

Allt tyder på att de nya signaleringsegenskaperna uppkommer genom en obalans i det system av jonkanaler som fortleder de elektriska impulserna [14–16]. Särskilt betydelsefulla verkar förändringar i nervmembranens natrium-jonkanaler vara i detta sammanhang (se ovan), men även kalium-jonkanaler kan ha stor betydelse. Följaktligen söker man efter specifika jonkanalblockerare som kan bli nya farmaka i behandlingen av kronisk smärta. Man letar i samma syfte även efter ämnen som kan påverka jonkanalernas syntes, transport och distribution i nervträdarnas membran. Tyvärr tycks det som om onormal impulsaktivitet från skadade nerver så småningom kan orsaka en central sensitisering, något som komplicerar en redan besvärlig symtombild.

### Smärtreceptorer i tänder

Tandens pulpa är en av de tätast innerverade och också mest smärtekänsliga vävnader som finns i kroppen. Oavsett retning tycks bara tre förmimmelser kunna uppfattas från pulpan, och alla är varianter av smärta: en typ av lite diffust definierad ”för-smärta” vid lågintensiv stimulering, skarp smärta vid högre intensiteter, samt dov, molande smärta.

Pulpanerverna liknar till viss del de smärtnerver som innerverar till exempel hud och slemhinna. Många av de smärtförmedlande receptorer som diskuterats ovan har också visat sig finnas i pulpavävnad, som till exempel TRPV1, TRPV2, ASIC och P2X<sub>3</sub> [17] (Figur 2).

Det finns emellertid också en kategori nerver här som har ovanliga egenskaper, genom att vara grövre och leda snabbare än smärtnerver i allmänhet gör. Dessa nerver har också neurokemiska egenskaper som snarare liknar de som finns i mekanosensitiva icke smärtförmedlande nervfibrer än de som normalt karakteriserar klassiska nociceptorer. Hittills finns dock inga övertygande bevis för att vi kan uppfatta ens lätt mekanisk stimulering av pulpan som beröring eller tryck, utan sådan påverkan resulterar istället i en smärtupplevelse.

Det är möjligt att pulpans grövre fibrer i sin receptormekanism verkligen är mekanosensitiva på



precis samma sätt som vanliga tryck- och beröringsnerv, men att den signalering som uppkommer efter stimulering leds in och uppfattas som smärta snarare än beröring. Det kan betyda att pulpan har en unik, eller åtminstone ovanlig och hittills okänd, mekanism för smärtsignalering. Ökade kunskaper om detta kan på sikt betyda ökade möjligheter att selektivt ge smärtlindring vid behandlingar som riskerar att aktivera pulpalnerv.

### Summary

#### The molecules of pain

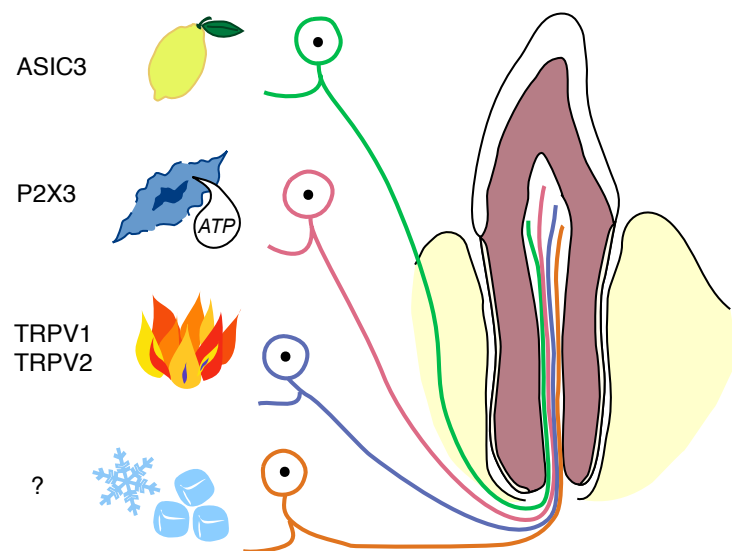
Kaj Fried

Tandläkartidningen 2004; 96 (14): 42–7

Current scientific breakthroughs have produced impressive progress in the understanding of pain nerve cell mechanisms. New molecular components have been identified, and their functions in pain transmission have been characterized. In particular, this concerns the multitude of ion channels and receptors that transduce painful stimuli at the nerve end membrane, convey electrical impulses down the nerve and transmit signals in synapses from one nerve cell to another. Furthermore, recent years have yielded a vast amount of novel information on how intracellular signal systems operate within neurons. In addition to fundamental insights into the molecular mechanisms of pain, these advances have provided us with new possibilities to block the activity of pain-transmitting nerve cells through pharmacological agents. This might, in the not too distant future, lead to a new generation of selective and powerful analgetic drugs.

### Referenser

- Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanisms of drug action. *Pain* 1999; 83: 389–400.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203–10.
- Scholz J, Woolf, CJ. Can we conquer pain? *Nature Neuroscience* 2002; 5: 1062–7.
- Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. *J Neurobiol* 2004; 61: 3–12.
- Lewin GR, Moshourab R. Mechanosensation and pain. *J Neurobiol* 2004; 61: 30–44.
- Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/degnerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev* 2002; 82: 735–67.
- North RA. The P2X3 subunit: a molecular target in pain therapeutics. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 833–40.
- Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 371–97.
- Waxman SG, Cummins TR, Dib-Hajj SD, Black JA. Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review. *J Rehabil Res Dev* 2000; 37: 517–28.
- Wood JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol* 2004; 61: 55–71.
- Bhave G, Gereau RW 4th. Posttranslational mechanisms of peripheral sensitization. *J Neurobiol* 2004; 61: 88–106.
- McMahon SB, Jones NG. Plasticity of pain signaling: role of neurotrophic factors exemplified by acid-induced pain. *J Neurobiol* 2004; 61: 72–87.
- DeLeo, JA, Tanga FY, Tawfik VL. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia. *Neuroscientist* 2004; 10: 40–52.
- Devor M, Seltzer Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. I: *Textbook of Pain*. Wall PD, Melzack R, redaktörer. London: Churchill and Livingstone: s.129–64, 1999.
- Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci* 2004; 74: 260–10.
- Fried K, Bongenhilml U, Boissonade F, Robinson PP. The trigeminal system and facial pain. *Neuroscientist* 2001; 7: 155–65.
- Byers MR, Suzuki H, Maeda T. Dental neuroplasticity, neuro-pulpal interactions, and nerve regeneration. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 503–15.



**Figur 2.** Flera av de nypptäckta smärtreceptorerna har påvisats i tandens pulpannerv, som TRPV1 och TRPV2 (hetta), ASIC3 (lågt pH) och P2X3 (ATP, till exempel från skadade celler i samband med inflammation). Receptorer för kyla har ännu inte visats, men finns med största sannolikhet eftersom pulpan är köldkänslig.

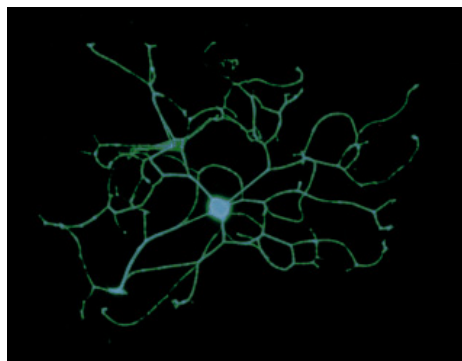
Samtliga referenser är översiktsartiklar.

### Adress:

Kaj Fried,  
Centrum för oral  
biologi, Novum  
och Institutionen  
för odontologi,  
Karolinska Institutet,  
Box 4064,  
141 04 Huddinge  
E-post: Kaj.Fried  
@cob.ki.se

## Tema smärta – liten ordlista

BILD: CHRISTINA LILLESÅK, COB, HUDDINGE



Här förklaras en rad ord och begrepp som förekommer i den artikel du nyss läst. En del av dessa återkommer även i övriga artiklar i Tema Smärta.

### Allodyni

Smärta som uppkommer efter en stimulering som i normala fall inte orsakar smärta.

### Akut smärta, nociceptiv smärta

Plötslig, kortvarig smärta; oftast i samband med vävnadsskada.

### AMPA

Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid. En neurotransmittor som återfinns i smärt-signalerande bansystem.

### ATP

Adenosine triphosphate. Används för att lagra energi i celler. Är också en neurotransmittor och kan initiera smärtsignaler.

### Centrala nervsystemet, CNS

Hjärna och ryggmärg.

### CGRP

Calcitonin gene-related peptide. En neuropeptid som kan modifiera nervcellens känslighet och genom det påverka impulsfortledningen.

### Dorsalrotsganglion, bakrotsganglion

En samling av nervceller som bildar en "knota" nära ryggraden. Består huvudsakligen av känselnervcellskroppar som sänder ut nervtrådar till kroppens olika vävnader. Finns bilateralt utmed ryggraden.

### Dorsalhornet, bakhornet

Nervvävnad i bakre delen av ryggmärgen. Hit sänder känselnervcellerna i bakrotsganglierna sina inåtledande nervfibrer, och här kopplas smärtimpulserna som uppstår ute i kroppen om.

### Glutamat

En viktig neurotransmittor som förmedlar smärtsignaler till CNS.

### Hyperalgesi

Ökad känslighet för stimuli som normalt utlöser en smärtreaktion.

### Jonkanaler

Porer i cellmembran som tillåter joner att passera in eller ut ur celler. Vanligen öppnas/stängs de av någon specifik signal så att jonpassage bara sker när kanalen är aktiverad.

### Kronisk smärta

Ständig smärta som varar veckor, månader eller år.

### Neuropatisk smärta

Smärta som har sitt ursprung i skadade nerver.

### Neuropeptider

Små proteiner som påverkar nervceller så att cellernas ledningsförmåga ändras. Exempel: CGRP och substans P.

### Neurotrofa faktorer

Ämnen som har en rad olika effekter på nervceller. Kan bland annat stimulera tillväxt/utveckling under fosterstadiet samt läkning efter skada men kan också påverka synapsöverföring och sensitisering. Exempel: Nerve Growth Factor (NGF), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF).

### Neurotransmittorer

Kemiska substanser som medierar signalering i nervcellsynapser. Exempel: acetylcholin, serotonin, norepinephrin, glutamat, GABA, NMDA och ATP.

### NMDA

N-methyl-D-aspartate, en viktig neurotransmittor.

### Nociceptor

En känselnervcell som aktiveras av stimuli som ger upphov till smärta.

### Nociceptiv stimulus

Stimulus som orsakar eller har kapacitet att orsaka smärta.

### Perifera nervsystemet, PNS

Nervceller med nervtrådar som löper till eller från hjärna eller ryggmärg (CNS).

### Receptor

En specialiserad bildning på ytan av en cell som kan binda specifika signalmolekyler. Denna bindning aktiverar receptorn och ger upphov till biokemiska förändringar inne i cellen.

### Sensitisering

Förstärkning av pågående nervcellssignaler. En sensitiserad nervcell får en ökad känslighet och blir lättare att aktivera.

### Substans P

Ett protein som stimulerar nervändslut både i skadad vävnad och i ryggmärgen, och som därigenom förstärker smärtsignaler.

### Trigeminusgangliet

Nervknota på insidan av skallbasen som innehåller nervcellskroppar för de nerver som förmedlar känsel, inklusive smärta, från det kraniofaciala området. Huvudets motsvarighet till bakrotsganglierna.