

---

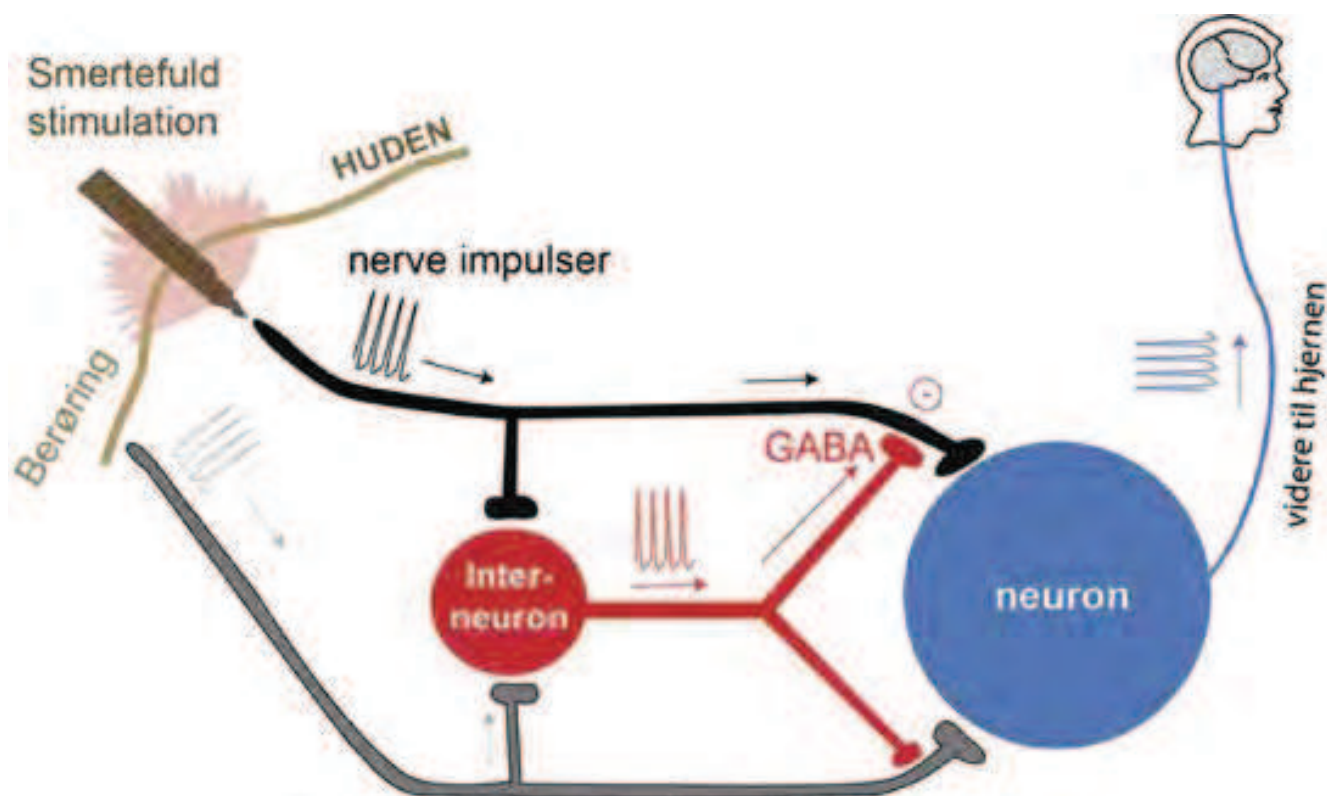
# 10

## KAN STJERNE- CELLER I RYGMARVEN HJÆLPE TIL AT GNUBBE SMERTE VÆK?

---

**Af**  
**JEAN-FRANÇOIS PERRIER**  
LEKTOR, PH.D. VED INSTITUT  
FOR NEUROVIDENSKAB  
OG FARMAKOLOGI  
KØBENHAVNS UNIVERSITET

Kroppen indeholder smertereceptorer, der kan omdanne termiske, kemiske eller mekaniske stimuli til nerveimpulser, der løber i nervetråde op til hjernen via rygmarven. Impulsstrømmen gennem rygmarven kan reguleres, så smerteoplevelsen modificeres. Vores mål er at teste, om nogle specifikke støtteceller — de såkaldte stjerneceller — styrer adgang af sensorisk information i rygmarven. Hvis vores hypotese bekræftes, vil det åbne for et paradigmeskift i forståelsen af smerteregulering.



Smerte opfattes oftest som en ubehagelig sensorisk oplevelse, selvom smerten er et nyttigt værn mod alvorlige skader. Når væv lider overlast, vil smerte bidrage til at adfærden ændres på en måde, så yderligere skade reduceres. På kort sigt sker det ved beskyttelsesreflekser, der søger at fjerne det truede væv fra det smerteudløsende stimulus, og på lang sigt ved at undgå adfærd af den art, der udløste smerten. Desværre resulterer disse langsigtede reguleringer en gang imellem i fejltilpasninger, hvoraf kronisk smerte er blandt de alvorligste. Hvert år fører kroniske smertetilstande til nedsat livskvalitet hos mange patienter. Der findes ingen effektiv behandling. En af vejene til mulig forebyggelse og terapi er at klarlægge de cellulære og molekylære mekanismer bag udviklingen af kronisk smerte.

Der findes tusindvis af sansereceptorer i huden. De omsætter termisk, kemisk og mekanisk energi til nerveimpulser. Blandt sansereceptorerne indta-

ger de smerteudløsende en særstilling. Disse smerte-receptorer, nociceptorer, er knyttet til nervetråde, der er forbundet med særlige smerteområder i rygmarven og herfra til smerteområder i hjernen (figur 1). Et smertestimulus kan nogle gange påvirke et stort område på huden. Naturen har imidlertid udviklet en meget effektiv mekanisme, der begrænser følelsesoplevelsen i hjernen. Det sker ved, at de sensoriske områder i rygmarven og hjernen, der bliver mest aktiveret, hæmmer aktiviteten i de nabo-områder, der forsynes af de øvrige sansetråde. Ifølge den gældende teori skyldes dette, at hæmmende interneuroner i rygmarven dæmper den indkommende aktivitet i sansetrådene. Disse interneuroner bliver aktiveret af sensoriske fibre og hæmmer andre sensoriske fibre, lige før de kontakter nerve-celler i rygmarven (figur 1). Interneuronerne bruger transmitterstoffet GABA til at hæmme sensoriske neuroner. Denne mekanisme hedder "port-kontrol" (se faktabokse). *Port-kontrollen* øger kontrasten

Figur 1  
Port-kontrolmekanismen.  
Et smertestimulus aktiverer sensoriske nerveceller i huden. Nerveimpulser herfra sender informationen til rygmarven og videre til hjernen. Hvis man samtidig aktiverer berøringsreceptorer lige ved siden af smertereceptorerne, aktiveres nogle sensoriske fibre, der stimulerer et interneuron i rygmarven. Interneuronet hæmmer aktiviteten i de sanseceller, der styres fra smertereceptorer i huden ved at frigøre transmitterstoffet GABA. På den måde bremses smertesignaler. I nærværende studie undersøges en ny hypotese, om hvorvidt denne hæmmende funktion i virkeligheden primært varetages af astrocytter.

“  
(...) de sensoriske områder i rygmarven og hjernen, der bliver mest aktiveret, hæmmer aktiviteten i de nabo-områder, der forsynes af de øvrige sansetråde.  
”

### Port-kontrol teorien, en cellulær mekanisme for at g nubbe smerte væk

De fleste af os har konstateret, at smerte mindskes ved at gnide på området, hvor det gør ondt. Smerte genererer nerveimpulser, der bevæger sig mod rygmarven. Når man gnubber huden, aktiverer man nogle særlige receptorer, der transformerer mekanisk energi til nerveimpulser, som udbredes i nerver mod rygmarven (se figur 1). Disse nerveimpulser medfører aktivering af interneuroner, der ligger i rygmarven. Interneuronerne frigør transmitterstoffet GABA, som hæmmer smertesignalet udbredelse. Denne cellulære mekanisme svarer til port-kontrol teorien, som blev formuleret af Wall og Melzack for 50 år siden. I dette studie undersøges en ny hypotese, om hvorvidt celler, der frigører GABA, er astrocytter og ikke neuroner.

### Skildpadder som forsøgsmodel

Forsøg beskrevet i projektet vil blive udført med *in vitro* præparater af rygmarven fra voksne skildpadder. Hvis man ønsker at undersøge mekanismer på det molekylære niveau og på samme tid forbinde dem med en fysiologisk funktion, skal man bruge præparater, der tillader både *in vitro* og *in vivo* forsøg. Hertil er vore skildpaddepræparater enestående på grund af sumpskildpadders store evne til at modstå iltmangel. Desuden ligner de specifikke celleegenskaber hos nerveceller fra voksne skildpadder og pattedyr hinanden.



mellem naboregioner og giver organismen mulighed for at lokalisere stimulationsstedet med stor præcision. Denne port-funktion i rygmarven kan også styres af nerveforbindelser fra hjernen.

Selv om virkningerne af *port-kontrol* er nøje beskrevet i litteraturen, er man langt fra at forstå de grundlæggende cellulære og molekylære mekanismer bag denne. Man har for nylig opdaget, at hæmning af sensoriske nervetråde i rygmarven kan udløses, selv om aktiviteten i alle interneuroner er blokeret. Dette resultat er i modstrid med de forklaringer, man ellers bygger *port-kontrol* teorien på. Et spørgsmål er særligt påtrængende: Er det virkelige interneuroner, der er ansvarlige for hæmningen, eller kunne det være andre slags celler, der gør arbejdet? Vores formål er at bestemme hvilke celler i rygmarven, der regulerer hæmningen af sensoriske smertefibre.

Vores laboratorium undersøger cellulære mekanismer involveret i hæmning af nociceptive nervefibre, dvs. hæmning af impulsoverledning mellem nerveceller. Foreløbige forsøg har vist, at transmitterstoffet GABA er involveret i hæmning af smerte. Når GABA frigives, binder det sig til nogle særlige molekyler, der ligger inde i membranen af smertefibre med det resultat, at smertesignalet stopper. Vi har desuden forsøgsresultater, der tyder på, at GABA ikke frigives fra nerveceller, men i stedet fra de stjerneformede gliaceller (støtteceller), der kendes som astrocytter (figur 2).

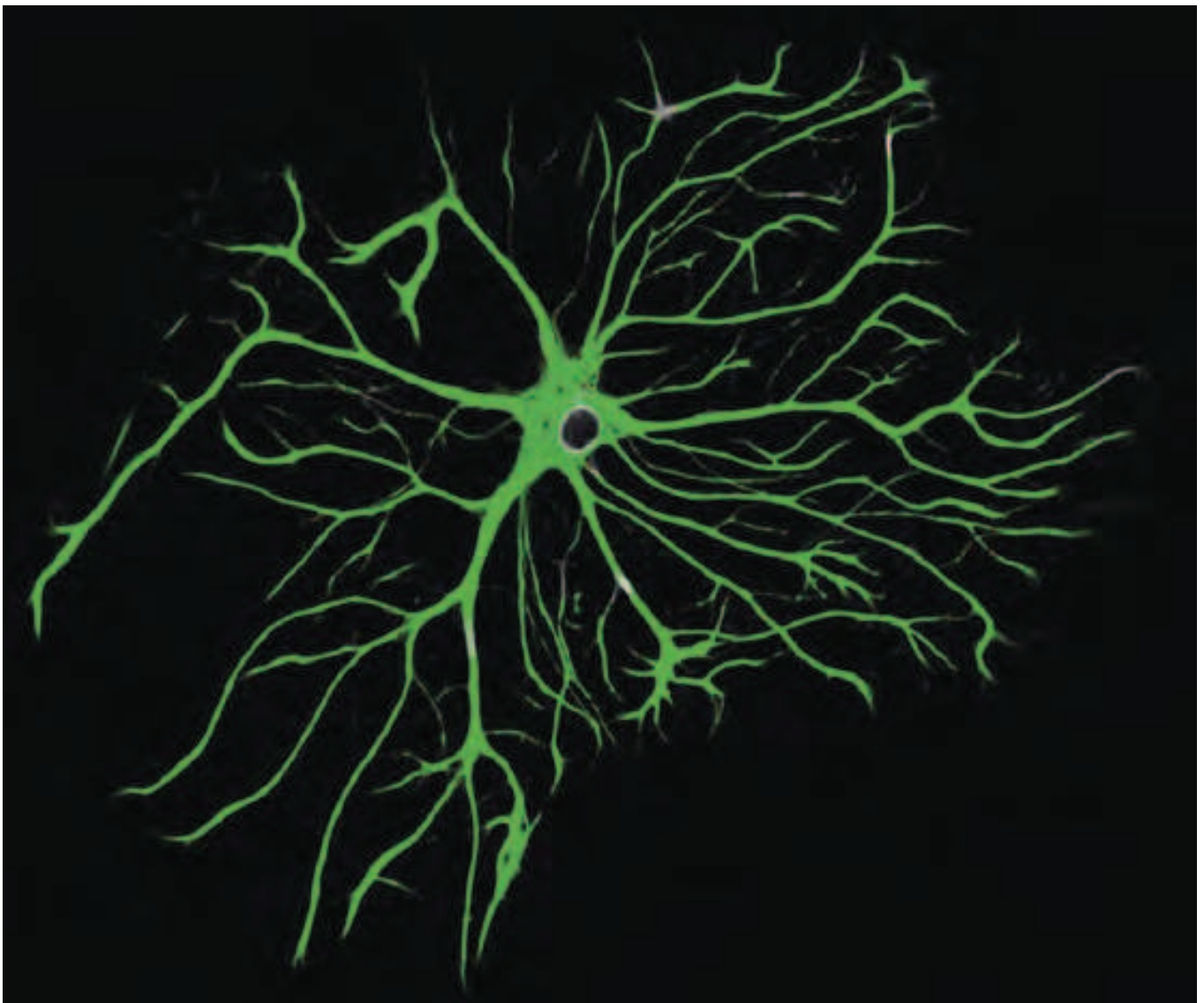
Vi undersøger hypotesen i et snitpræparat fra rygmarven. Vi vil udvikle en teknik til at farve astrocytter med kalcium-fluorescens, fordi aktivering af astrocytter medfører samtidig stigning i deres intracellulære kalcium-koncentration. Vi vil stimulere sensoriske neuroner, der koder smerte og undersøge, om dette inducerer aktivering af astrocytter.



**Vi har forsøgsresultater, der tyder på, at GABA ikke frigives fra nerveceller, men i stedet fra de stjerneformede gliaceller (støtteceller), der kendes som astrocytter.**

**Vores projekt kunne slå bro mellem de kliniske observationer og molekylære mekanismer involveret i kronisk smerte**





Derefter vil vi undersøge, om aktiverede astrocytter frigiver GABA. Vi vil bruge en GABA-sensor, der genererer en elektrisk strøm, som er proportionel med GABA-koncentration. Sensoren skal placeres ved siden af astrocytter. Vores data indikerer, at aktivering af astrocytter trigger frigørelse af GABA.

Der er allerede studier, der antyder, at astrocytter spiller en rolle i udviklingen af kronisk smerte. Man har dog ikke fundet nogen tilfredsstillende forklaring herfor. Vores projekt kunne slå bro mellem de kliniske observationer og molekylære mekanismer involveret i kronisk smerte. Hvis vores hypotese bekræftes, vil det kunne medføre et paradigmeskift i forståelsen af smerteregulering og vise vej til nye uprøvede behandlingsformer for alvorlige smertetilstande.

Figur 2

Astrocytter er hjernestjerner.

Hjernen indeholder flere tusinde milliarder af celler.

De fleste er enten neuroner eller gliaceller. Astrocytter er en gliacelletype, der er kendetegnet ved mange grene, der gør, at de ligner stjerner. I mange år har man set astrocytter som elektrisk passive celler, der kun var involveret i reguleringen af hjernens saltkoncentrationer. Man har for nylig opdaget, at de også kan kommunikere med neuroner og derved bidrage til informationsbehandlingen i nervesystemet.