

## Fremtidig smertebehandling

[http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks\\_id=356176](http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=356176)

L J Rygh T H Fagerlund F Svendsen

Basal smerteforskning er et populært felt som får innspill fra stadig nye forskere med ulik vitenskapelig bakgrunn. Vi er blitt klar over at man må skille mellom hypersensitivitetstilstander (som skyldes inflammasjon og/eller nerveskade) og akutt nociseptiv smerte for å nå målet om god behandling av alle typer smerte. Antall publikasjoner som omhandler mekanismene for forskjellige typer smerte har økt voldsomt de siste årene, mye takket være forbedrede genetiske, celle- og molekylærbiologiske teknikker. Med disse teknikkene har man unike muligheter til å avdekke sofistikerte mekanismer som man i fremtiden kan angripe terapeutisk.

I denne artikkelen vil vi gi en oversikt over nye mulige smertehemmende behandlinger basert på noen av nyvinningene innen grunnforskningen. Fordeler og ulemper ved disse vil bli diskutert. Videre diskuteres også genetisk betinget variasjon i smertefølsomhet og smertemodulering samt tenkelige terapeutiske tilnærminger til smertebehandling basert på genetiske teknikker.

Perifert er flere ionekanaler nylig blitt identifisert; tetrodotoksinresistente natriumkanaler, vanilloidreseptoren og forskjellig kalsiumkanaler er interessante. I ryggmargen kan man både hemme eksitasjon og øke inhibisjon. Kartleggingen av mekanismene for hvordan hypersensitivitet oppstår og utvikles har gitt flere ekstra- og intracellulære mulige terapeutiske angrepspunkter.

Fremtidens smertebehandling vil definitivt bli mer sofistikert, man vil angripe smerteledningen mer selektivt og det er grunn til optimisme med tanke på utvikling av flere og bedre smertebehandlinger (med mindre bivirkninger) i nær fremtid.

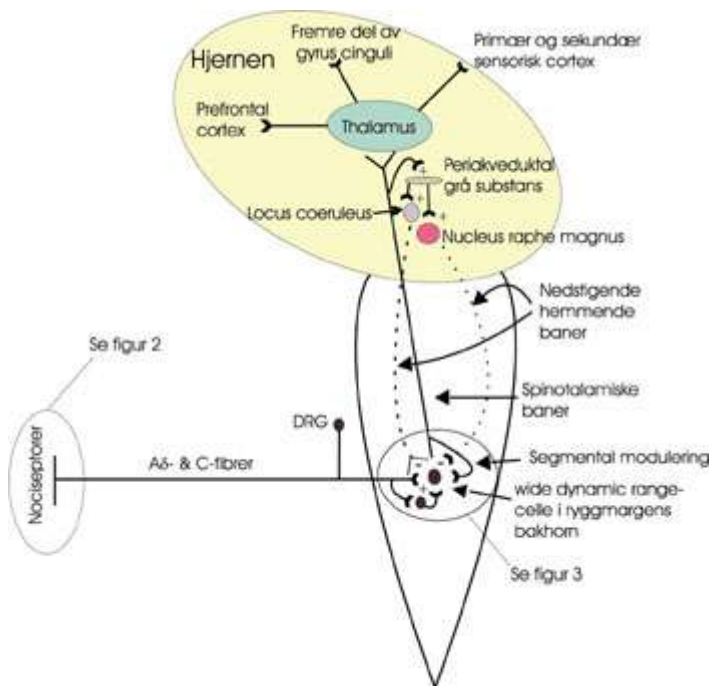
De to siste tiår har basal smerteforskning utviklet seg til et av de mest interessante og hurtigst voksende områder innen nevrobiologisk forskning. I tillegg til den mer åpenbare nytten man har av smerteforskning i form av nye behandlingsmuligheter, gir den også kunnskap om hvordan nervesystemet omdanner, leder, integrerer, oppfatter og tolker forskjellige sensoriske stimuli. Evnen til å oppleve smerte er nødvendig for å opprettholde integritet og overlevelse for individet, mens forlenget eller kronisk smerte kan resultere i sekundærsymptomer som angst og depresjon og lede til redusert livskvalitet for pasienter. Omfanget av problemet er veldig stort og de globale utgiftene til analgetika er enorme. Videre er det estimert at 10 % av befolkningen vil oppleve kronisk smerte en gang i livet. Dersom 20 % (beskjedent anslag) av disse ikke får adekvat behandling, vil det gi mange millioner "smertedager" per år. Graden av uførhet har åpenbart også en stor samfunnsøkonomisk dimensjon, med tapte arbeidsdager og utgifter til sykepenger samtidig som livskvaliteten til hver enkelt pasient synker.

Smerte er et klinisk problem hvor det absolutt er mulig å forbedre behandlingen. Spesielt gjelder dette ved tilstander hvor hypersensitivitet foreligger; f.eks. kroniske tilstander etter nevropati har tradisjonelt vært vanskelig å behandle. De senere års forskning har vist at både smerteledning og smertebehandling uttrykker betydelig plastisitet (foranderlighet), slik at muligheten for å kontrollere smerter kan variere ved forskjellig smertetilstander (1). Dette er svært viktig når man vil utvikle en rasjonell basis for behandling av nevropatisk og inflammatorisk smerte, hvor vevs- og nerveskaden kan føre til forandringer i både perifere og sentrale smertesignalsystemer. Vår forståelse av denne plastisiteten øker raskt, og ved hjelp av

genetisk forskning på DNA-nivå og cellebiologiske og molekylærbiologiske bidrag har man fått økt kunnskap om mange patofysiologiske mekanismer som kan utnyttes terapeutisk. Denne artikkelen vil gi en oversikt over hvordan man tenker seg at potensielt vevsødeleggende stimuli blir omdannet til elektriske signaler i periferien og hvordan signalene så behandles i ryggmargens bakhorn under normale forhold og ved hypersensitivitetstilstander. Perifere og sentrale mekanismer diskuteres som mulige terapeutiske angrepspunkter.

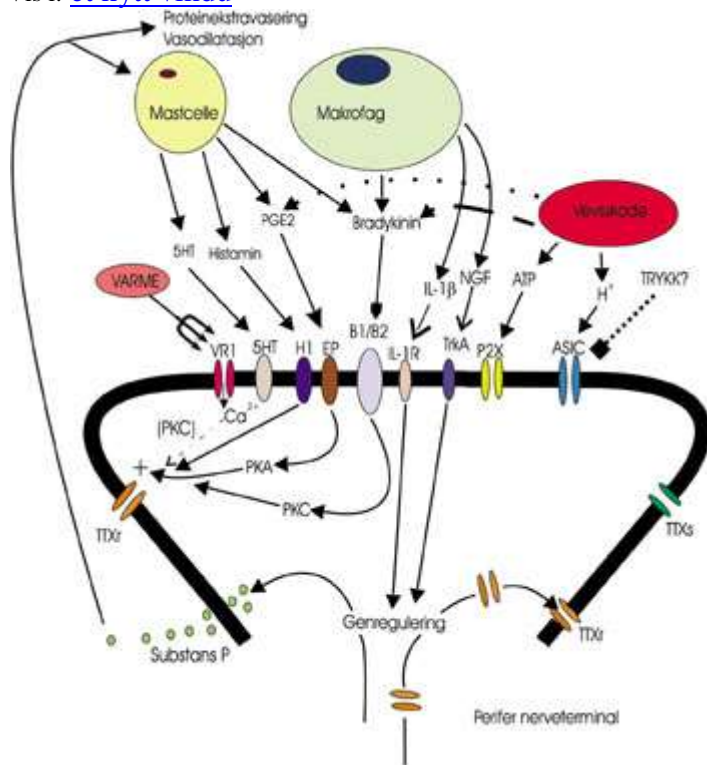
## Fra den perifere nerve til hjernebarken

For oversiktens skyld må vi huske at i hud, muskulatur og viscera finner man frie nerveender, fra tynt myeliniserte A $\delta$ - og umyeliniserte C-fibrer som kalles nociseptorer. Her kan det genereres aksjonspotensialer ved transduksjon av mekanisk, kjemisk eller termisk energi fra potensielt vevsødeleggende stimuli, slik at nociseptive signaler går fra periferien til ryggmargens bakre horn. Ved dette første relé overføres signalene fra primærafferentene via både mono- og heterosynaptiske forbindelser med 2. ordens smerteceller i bakhornet og videre i kontralaterale parallelle spinale baner til forskjellige supraspinale strukturer (2, 3), hovedsakelig thalamus, men også hypothalamus, amygdala og periakveduktale grå substans og retikulærsubstansen. Nevroner i den periakveduktale grå substans har forbindelser med noradrenerge (bl.a. locus coeruleus) og serotonerge (bl.a. nucleus raphe magnus) kjerner i pons og medulla oblongata. Disse har igjen nedstigende forbindelser til ryggmargens bakhorn og kan modulere nociseptiv informasjon fra periferien til hjernen ved sin virkning direkte på spinale nociseptive projeksjonsnevroner eller via internevroneer. Talamiske projeksjonsnevroner sender sine aksoner til forskjellige regioner i hjernebarken inklusive primær og sekundær sensorisk cortex, fremre del av gyrus cinguli og mediale prefrontale cortex (fig 1). Vi har mest kunnskap om hva som skjer i den perifere nerve (fig 2) (4) og ved prosessering av smertesignalene i ryggmargen (fig 3 (5)). Det er derfor disse områdene som vil bli diskutert videre i denne artikkelen.

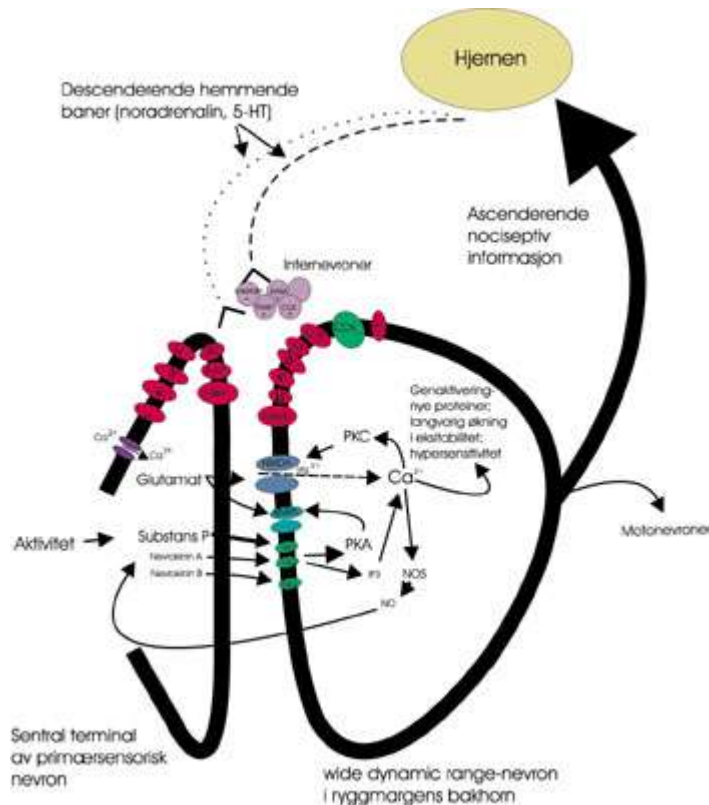


**Figur 1** Enkel funksjonell neuroanatomisk skisse av det smertesensoriske system. DRG: dorsalrotsganglion, wide dynamic range celle: konvergent celle; mottar både smerte- og berøringsstimuli

Vis i: [et nytt vindu](#)



**Figur 2** Oversikt over hendelser i den perifere delen av en primærafferent etter vevsskade og påfølgende inflammasjon (4): Multiple mediatorer utskilles både fra inflammatoriske og ikke-inflammatoriske celler på skadestedet. Signalmolekyler virker på sine respektive reseptorer i perifere nerveterminaler og initierer forandringer både i posttranslasjon (perifer sensitivisering) og transkripsjon. Varme og trykk kan virke direkte på transduserproteiner: VR-1 virker som varmetransduser, mekanotransduseren er foreløpig ukjent, men antas å ha strukturelle egenskaper lik proteiner som er relatert til protonfølende ione kanal (acid-sensing-ion channel (ASIC)). Mastceller, makrofager og ødelagte celler pga. vevsskaden skiller ut flere neuroaktive stoffer som senker terskelen for aktivering via PKC- og PKA-mediert fosforylering av tetrodotoksinresistente spenningsstyrte (TTX-r)-natriumkanaler. Oppregulering av substans P og TTX-r-natriumkanaler kan forekomme ved aktivering av tyrosinkinasereseptorer (TrkA) og interleukin-1-reseptorer (IL-1R). Når substans P frisettes fra den perifere terminalen, initieres ekstravasering av proteiner og væske fra blod strømmer til området. Oppregulering av TTX-r-natriumkanaler øker cellens evne til å depolarisere og sende nociseptive signaler til ryggmargen (fig 3). Forkortinger: 5-HT: serotonin, TTX-r/s: tetrodotoksinresistent/sensitiv natriumkanal, PGE2: prostaglandin E2, TNF α : tumornekrosefaktor alfa, IL-1 β : interleukin1 beta, NGF: nervevekstfaktor (nerve growth factor), ATP: adenosintrifosfat, ASIC: acid-sensing-ion-channel, P2X: purinionotpreseptor, B1/2: bradykininreseptor 1 og 2, EP: prostaglandin E-reseptor. H1: histaminreseptor-1



**Figur 3** Ved økt sensitivitet i nociseptive nevroner i ryggmargens bakhorn vil signaler fra periferien overføres i større grad til hjernen enn hva tilfellet er under normale forhold (5). En slik ”sentral sensitivisering” kan skje ved aktivitet i C-fibre slik at neurotransmittere som glutamat og substans P eller andre nevrokininer frisettes fra den sentrale delen av et primærsensorisk neuron (fra den presynaptiske membranen) og virker i den postsynaptiske membranen på de ionotrope glutamatreseptorene AMPA- og NMDA-reseptorene og nevrokininreseptorene (NK1 – 3). Disse kan aktivere intracellulære kaskader som f.eks. PKA (protein kinase A) og IP3 (inositol-3-fosfat) som gir økt intracellulært kalsium. En slik økning vil aktivere forskjellige enzymer som bl.a. NOS (nitrogenoksyd syntetase) inne i cellen slik at NO (nitrogenoksid) produseres. Dette vil kunne gi positiv presynaptisk feedback til den presynaptiske membranen med økt transmitterfrisetting som resultat. Videre vil aktivering av andre intracellulære kaskader som PKC (proteinkinase C) føre til fosforylering av NMDA-reseptoren slik at denne øker sin konduktans for bl.a. kalsium. Økt transmitterfrisetting og økt ionekonduktans kan videre føre til varige forandringer i cellen pga. aktivering av gener og nydanning av proteiner (f.eks. reseptorer, intracellulære signalproteiner etc.). Man har da fått en hypersensitivitetstilstand som skiller seg fra normaltstanden på flere måter. Andre reseptorer og modulatorer enn de som er beskrevet og/eller vist i denne figuren, vil kunne bli oppregulert og forandre sin funksjon under slike forhold. Forkortinger: A1: adenosinreseptor, GABA: gammaaminosmørsyre, CCK: kolecystoki

nin, wide dynamic range-neuron: konvergent celle; mottar både smerte- og berøringsstimuli

## Plastisitet

Flere transmittersystemer som er mindre viktige ved akutte smerter, kan spille større roller ved mer vedvarende smertetilstander. Det er nå en slags internasjonal konsensus som sier at der det er patologiske forhold, kan plastisitet forekomme. Med plastisitet mener man evnen

som smertelednings- og moduleringsystemene har til å forandre seg under forskjellige forhold. Verken perifer eller sentral nociseptiv signaloverføring er statisk, men kan variere ved ulike tilstander og f.eks. hypersensitivitetstilstander kan oppstå. Dette har endret vårt syn på hvordan man kan oppnå god smertekontroll. Grunnforskningen vil gi svar på hvilke reseptorsystemer som er viktigst ved ulike tilstander. For klinikerer vil utfordringen bli å stille riktig ”smertediagnose”. Resultatet av dette er at man ser store muligheter for alternativer og kanskje erstattere til [morfin](#) som analgetika ved forskjellig smertetilstander. Studier av systemer involvert i smertetransmisjon involverer prosesser i den perifere ende av sensoriske nevroner så vel som sentrale hendelser.

I den perifere nerve

## Ved vevsskade

Transmisjon av akutt smerte involverer aktivering av sensoriske reseptorer på perifere C-fibrer, nociseptorene, som i akutt hverdagssmerter utløses av termiske og mekaniske stimuli. Ved vevsskade og betennelse derimot, f.eks. når en tumor invaderer vev, vil virkningen av kjemiske stoffer produsert lokalt (f.eks. prostaglandiner) eller sekret fra lokale celler og celler fra blodet (PGE<sub>2</sub>, histamin, bradykinin, 5-HT) på sine eksitatoriske reseptorer spille en viktig rolle i sensitivisering og aktivering av C-fibre (perifer sensitivisering). Andre faktorer som nervevekstfaktorer (nerve growth factor, NGF) og cytokiner (IL-1  $\beta$ ) er også viktige, og deres reseptormedierte virkning kan føre til forandringer i fenotypen til sensoriske nevroner (fig 2). Ikke-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) virker ved å blokkere enzymene cyklooksygenase (COX) 1 og 2. Disse enzymene er involvert i produksjonen av prostaglandiner som bl.a. har en beskyttende effekt på mageslimhinnen. Under fysiologiske forhold er COX-1 viktigst, mens COX-2 oppreguleres ved vevsskade og betennelse. Tradisjonelle NSAID er generelt sett uselektive for de to enzymene og kan derfor gi gastrointestinale bivirkninger. Derimot har de nylig introduserte selektive COX-2 hemmerne (rofecoxib (Vioxx) og celecoxib (Celebra)) bedre bivirkningsprofil.

Generering av aksjonspotensial i C-fibrer krever aktivering av natriumkanaler.

Lokalanestetika blokkerer natriumkanaler enten de er i hjernen, hjertet eller andre steder.

Videre har man nylig funnet at noen C-fibrer har unike natriumkanaler

(tetrodotoksinresistente spenningsstyrte natriumkanaler (TTXr)) (6, 7) (fig 2), og selv om vi ikke per i dag har selektive antagonister, er dette en kanal med stort potensial for utvikling av nye analgetika. Sett i lys av at disse ionekanalene er oppregulert både ved inflammatorisk og nevropatisk smerte, kan man forvente seg store fremskritt innen dette området. Videre er det ganske elegant vist at pepperstoffbindende kationkanaler (vanilloidreseptor, VR1, kan aktiveres av varme) på C-fibrer er essensielle for utviklingen av inflammatorisk smerte (8). Her er det heller ikke antagonister tilgjengelig ennå, men like fullt er det her store muligheter for farmakoterapeutisk intervensjon. Kapsaicin (pepperstoff) kan desensitivisere denne reseptoren og kan kanskje brukes terapeutisk i noen situasjoner, men rene antagonister vil være bedre.

## Ved nerveskade

Man tenker seg at nevropatisk smertetilstander initialt genereres i perifere sensoriske nevroner av prosesser som er uavhengig av nociseptorene. Allodyni (en situasjon hvor pasienter får smertefulle sensasjoner av f.eks. lett berøring og andre stimuli som normalt ikke

gir smerte), som karakteriserer nevrologiske smerter, kan forklarerer med nerveskadeutløste forandringer i funksjonen til spinale nevroner, anatomisk reorganisering og forandringer i egenskapene til lavterskel perifere fibrer (1, 4). Skade av en nerve (f.eks. ved kompresjon, kutt, nevrologisk sykdom, virusinfeksjoner) fører til en akkumulering av natriumkanaler rundt den skadede delen av nerven. Disse kanalene kan gi opphav til ektopisk aktivitet, som kan spre seg til ganglionceller (i dorsalrotsgangliet, DRG). Denne aktivitet utgjør basisen for den pågående smerten samtidig som den kan initiere forandringer i ryggmargen, som f.eks. hypereksitabilitetstilstander (1, 4, 9). Aktivitet i sympatiske nerver kan fasilitere disse hendelsene. Det er foreslått at noen antiepileptika, lokalanestetika og membranstabiliserende stoffer (karbamasepin, meksiletin, lamotrigin, fenytoin, lidokain og bupivakain) som brukes mot nevrologiske smerter, bl.a. virker ved å blokkere denne aktiviteten, siden de alle har varierende grad av natriumkanalblokkerende egenskaper (10).

## Sentrale eksitatoriske systemer

Aktivitet i perifere nociseptive nerver fører til frigjøring av peptider (f.eks. substans P, nevrokinin A og B) og ikke minst den eksitatoriske aminosyren glutamat fra primærafferentene inn i ryggmargens bakre horn slik at smertesignalet overføres via den nevrokjemiske synapsen med 2.-ordens smerteceller (nociseptivt spesifikke og/eller konvergente celler såkalte "wide dynamic range" (WDR)-nevroner). Aktivisering av AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydrokxy-5-metyl-4-isoxasol propriionsyre)-reseptoren for glutamat gir grunnresponsen (baseline) til spinale nevroner både ved smertefulle og ikke-smertefulle responser. Når stimulus fortsetter, vil virkningen av bl.a. substans P fjerne  $Mg^{2+}$ -blokken fra NMDA (N-metyl-D-aspartat)-reseptoren slik at denne kan aktiviseres, og kalsium strømmer inn i cellen. Denne økningen av intracellulær kalsium sammen med positiv presynaptisk feedback via forskjellige intracellulære signalsystemer kan føre til økt sensitivitet i disse spinale smertecellene (fig 3). Det finnes overbevisende studier gjort både på både forsøksdyr (11 – 15) og mennesker (16 – 19) som viser at NMDA-reseptoren er av spesiell betydning ved spinale hypereksitabilitetstilstander. Både induksjon og vedlikehold av slike tilstander tilskrives virkninger via NMDA-reseptoren.

Antagonister til de mange bindingsstedene på NMDA-reseptorkomplekset, som de klinisk brukte stoffene ketamin, dekstremetorfan og memantin (ikke registrert i Norge), har vist at NMDA-reseptoren synes å ligge under den hyperalgesi og allodyni man ser ved inflammatorisk, postkirurgisk/traumatisk og nevrologisk smerte. NMDA-reseptorantagonister som spesifikt kan hemme de spinale NMDA-reseptorene (f.eks. spesifikke antagonister mot forskjellige underenheter av reseptoren som er overrepresentert i ryggmargen) og aller helst bare de involvert i nocisepsjon, vil måtte utvikles for å få et analgetikum med akseptabel bivirkningsprofil. Intracellulære signalmolekyler som proteinkinase C (PKC) og spesielt PKC  $\epsilon$ ; synes også å være særlig viktig for utvikling av spinal nociseptiv hypersensitivitet etter nerveskader (20), og antagonister til denne kan bli effektive.

Transmitterfrigjøring i ryggmargen avhenger bl.a. av aktivisering av forskjellige  $Ca^{2+}$ -kanaler. Dyreforsøk har vist at antagonister til disse (L-, N- og P-typer) har distinkt forskjellig og tidsavhengige effekter på akutt, inflammatorisk og nevrologisk smerte (21). Kunnskapen er fortsatt mangelfull omkring disse kanalene i smertesammenheng, men kan utgjøre basis for nye tilleggsanalgetika. Det antiepileptiske medikamentet [gabapentin](#) (Neurontin) (22), som kan ha effekt ved enkelte former for nevrologisk smerte virker sannsynligvis delvis via disse  $Ca^{2+}$ -kanalene. Et par kalsiumantagonister har foreløpig gitt lovende resultater i pågående kliniske studier; nimodipin ser ut til å kunne hjelpe kreftpasienter som blir behandlet med

opioider, og som har utviklet morfinresistens. Ziconotid er en syntetisert form av et peptid som stammer fra giften til en spesiell havsnegleart. Dette stoffet har vist seg effektivt i en randomisert studie etter spinalinjeksjon på pasienter med morfinresistente kreftsmarter, men bekymringsfulle bivirkninger som svimmelhet, kvalme og urinretensjon ble rapportert (23).

#### Sentrale inhibitoriske systemer

Opioidsystemet er viktigst av de inhibitoriske systemene, og rollene til  $\mu$  -,  $\kappa$  - og  $\delta$  - opioidreseptorene er godt beskrevet. De fleste opioider brukt i klinisk praksis virker på  $\mu$  - reseptoren, selv om stoffer aktive ved  $\delta$  -reseptoren sannsynligvis vil ha færre bivirkninger. De endogene opioide peptidene, enkefalinene og endomorfine kontrollerer smerteledning og synes å være en av faktorene som gjør at man i noen tilfeller føler mindre smerte enn forventet.

Morfin virker på  $\mu$  -reseptoren på samme måte som de andre klinisk brukte opiatene fentanyl, petidin, metadon etc. Denne reseptoren er påfallende lik i alle dyrearter, og den detaljerte strukturen for alle opioidreseptorene er i dag velkjent. Opiater som [morfin](#) virker spinalt og i hjernestamme/midthjerne og helt sikkert også i de høyeste sentre, men disse er ikke godt kartlagt. Den spinale antinociseptive effekten av opioider formidles via to mekanismer:

- Redusert transmitterfrigjøring fra C-fibre, slik at de spinale nevronene blir mindre eksiterte av innkommende smertestimuli
- Postsynaptisk inhibering av de samme nevronene slik at signalene fra periferien blir redusert før de sendes til hjernen.

Denne todelte virkningen av opioider kan gi en total blokk av nociseptiv informasjon som ankommer ryggmargen. Et stort antall patologiske faktorer kan påvirke graden av opioidanalgesi, og disse er spesielt relevante for smerte etter nerveskade. Nerveskade kan føre til tap av opioide reseptorer, som sannsynligvis bidrar til reduksjon i opioidsensitivitet (24). Mindre alvorlige nerveskader kan øke nivået av et ikke-opioid peptid,olecystokinin (CCK), som ved sin pronociseptive og angstøkende effekt kan virke negativt inn på effekten av opioider (25). Daglige doser (å 200 mg) med CCK-antagonister som proglumid er vist å øke effekten av opioider og begrense utviklingen av toleranse (Heiskinen T, foredrag ved den 3. kongress for "federation of European IASP chapters", Nice, Frankrike, 2000, abstrakt OPL/09) og man forventer flere kommersielt tilgjengelige CCK-antagonister i nær fremtid.

Nukleosidet adenosin har lenge vært i bruk i behandlingen av enkelte arytmier og flere studier antyder at reseptorer finnes i sentralnervesystemet også. Det virker som om adenosin blir frisatt i ryggmargen som respons på NMDA-reseptorstimulering i et negativt feedbacksystem ved dets virkning på den inhibitoriske A1-reseptoren. Aktivering av A1-reseptorene gir smertelindrende effekt, særlig i nevrologiske smertemodeller (Sollevi A, foredrag ved den 3. kongress for "federation of European IASP chapters", Nice, Frankrike, 2000, abstrakt OTS/11/1). Reseptoragonister og stoffer som forhindrer nedbrytning av dette purinet er under utvikling.

Acetylkolinreseptorer av nikotintypen finnes også i sentralnervesystemet, dyreforsøk har vist at agonister til denne reseptoren kan ha antinociseptiv effekt lik [morfin](#) (25). Ingen kliniske studier har foreløpig undersøkt dette (26).

Noradrenalin og serotonin (5-HT) transmittersystemene har sin opprinnelse i midthjernen og hjernestammen og virker ved å kontrollere smerteoverføring i ryggmargen. Disse monoaminene og deres reseptorer er også viktig ved depresjon, angst og regulering av søvnsyklus. De multiple egenskapene og oppgavene til disse stoffene kan kanskje være basis for assosiasjonen mellom sinnsstemning, følelser og smerte? Det er fortsatt stor usikkerhet rundt de relative oppgavene til de mange 5-HT-reseptorene i smertesammenheng, men stoffer som virker på slike reseptorer, triptanene, er viktige medikamenter i behandlingen av migrene. Ved mer nøyaktig kartlegging av funksjonen til de forskjellige reseptorene kan man tenke seg at ligander kan bli viktige analgetika for andre smertetilstander enn hodepine i fremtiden.

## Genetiske aspekter ved smerte og smertemodulering

Den underliggende årsak til den betydelige interindividuelle variasjon i smerterelaterte tilstander er i ferd med å bli avdekket. Fra dyreforsøk er man blitt oppmerksom på betydelige arvelige forskjeller i både nociseptiv og analgetisk sensitivitet i gnagerpopulasjoner. Identifisering og karakterisering av forskjell mellom populasjoner, hva angår sårbarhet for smerte og modulering av smerte, innebærer et betydelig steg i retning av genetisk analyse av smerte, fordi slike modeller kan brukes til å identifisere gener som har betydning for variasjon i smerteoppfatning og smerteatferd.

Kroppens smertemodulerende systemer består bl.a. av peptider og reseptorer, som begge er genprodukter og som derfor lik alle andre biologiske systemer er underlagt genetisk kontroll. Dette innebærer bl.a. at man vil kunne finne variasjon i både kroppens "sårbarhet" for smerteutvikling og dens evne til smertemodulering. Et nociseptivt stimulus vil umiddelbart aktivere transkripsjonsfaktorer, som igjen kan initiere transkripsjon av gener som koder for en rekke peptider av betydning for smertemediering og -modulering. Et ekstremt eksempel på genetikens betydning for smerte er tilstanden "congenital insensitivity to pain", dvs. en medfødt manglende evne til å føle smerte og til å svette, og med residiverende episoder med hypertermi (27). Tilstanden er autosomalt resessiv, og kan forårsakes av mutasjoner i nevroτροφisk tyrosinkinasereseptor 1 (NTRK1)-genet, som er lokalisert til kromosom 1 (28). NTRK1 er reseptor for  $\beta$ -underenheten av en nervevekstfaktor (NGF- $\beta$ ) (29), som er et polypeptid involvert i regulering av vekst og differensiering av sympatikusnevroner og visse sensoriske nevroneer.

Familiær hemiplegisk migrene og migrenelignende episodisk ataksi type 2 er andre smerterelaterte tilstander hvor man har funnet en genetisk forklaring. Disse tilstander skyldes mutasjoner i et kalsiumkanalgen CACNL1A4 (31), som ligger på kromosom 19 (30). Dette er riktignok en sjelden tilstand, men genetiske faktorer antas å spille en rolle også ved "vanlig" migrene (31). Det er rapportert et locus for migrene på X-kromosomet, noe som kan (hvis det er dominant) forklare overhyppighet av migrene hos kvinner (32).

Det at det finnes individuelle forskjeller i smerterelaterte tilstander, innebærer ikke nødvendigvis at disse kan føres tilbake til genetiske faktorer. Familiær opphopning av smertetilstander har man vært oppmerksom på lenge, og denne har i stor grad vært forklart ut fra miljømessige eller familiemodulerende forhold. Ved hjelp av studier av monozygote og dizygote tvillinger har man kunnet påvise at genetiske faktorer er av betydning (33). Heritabiliteten (dvs. genetiske faktorerers forholdsmessige bidrag til fenotypisk variasjon) er estimert til 39 – 58 % for migrene (34 – 36), 55 % for menstruasjonssmerter (37), 50 % for ryggmerter (38) og 21 % for isjias (39).

Flere forskergrupper har vist at det hos mus er en negativ korrelasjon mellom nociseptiv sensitivitet og morfinanalgesi (40 – 42), dvs. at mus som er sensitive for nociseptive stimuli, har liten smertedempende effekt av [morfin](#), mens mus som er forholdsvis resistente for nociseptive stimuli, har god smertedempende effekt av [morfin](#). Dette kan tenkes å skyldes variasjon i både kvalitet og kvantitet av  $\mu$ -opioidreseptorer.

Kjønnsforskjeller i nocisepsjon og analgesi er kontroversielt, men det er funnet forskjeller som innebærer at hanner hos en rekke dyrearter viser høyere terskler for smerte, toleranse for smerte og følsomhet for analgetika (43).