

## Ny behandling af smerter

Vi kender alle følelsen af skarpe smerter, som dem der opstår efter vi har hamret foden ind i bordbenet eller de længerevarende dunkende smerte fra hovedpine eller tandpine. Heldigvis er den slags smerter nemme at behandle med et stort udvalg af håndkøbsmedicin. Sidst jeg forstuede min ankel og havde dunkende smerter tog jeg panodil, i forbindelse med mine menstruationssmerter tager jeg ipren, og når jeg har migræne (eller tømmermænd), tager treo toppen af smerterne.

Men det er desværre ikke alle smerter, der er så nemme at behandle. Forestil dig at have konstante smerter som du ikke kan gøre noget ved, og ikke ved hvornår forsvinder - hvis de da nogensinde gør det. Og forestil dig så at du har et meget lille udvalg af smertestillende medicin, der oftest ikke virker. Det er realiteten for patienter med neuropatiske smerter. Den slags vedvarende smerter og utilstrækkelige behandlingsmuligheder resulterer i stærkt nedsat livskvalitet for den enkelte patient og de pårørende. Og det er ikke kun et problem for den enkelte. Neuropatiske smerter er nemlig en almindelig sygdom, der rammer 8-10% af befolkningen og koster det danske samfund 1,8 milliard kroner om året i tabt arbejdsfortjeneste og behandlingsudgifter.

I mit PhD projekt har jeg arbejdet med at kortlægge, hvordan neuropatiske smerter opstår, da det endnu ikke er klarlagt. Når vi forstår præcist hvordan smertetilstanden opstår, kan vi udvikle ny og bedre medicin, der kan behandle smerterne. Min forskning tyder på at immunsystemet spiller en afgørende rolle for udviklingen af neuropatiske smerter. Det betyder, at vi måske kan behandle neuropatiske smerter ved at påvirke immunsystemet.

### Akutte smerter

De smerter du får, når du slår dig kaldes akutte smerter og kan for det meste behandles med håndkøbsmedicin såsom ipren og panodil. Akutte smerter er vigtige, fordi de gør os opmærksomme på, at vi har slået os, og de fortæller os, at vi skal passe på det skadede område. Når vi slår os, er det nervesystemet, der opdager det. For eksempel hvis du hamrer din lilletå ind i et bordben, registrerer nervecellerne i lilletåen det og sender et signal til hjernen via rygsøjlen. På baggrund af de signaler hjernen modtager, danner den smerten, der får dig til at opdage, at du har slået din lilletå. Efterhånden som lilletåen heler, aftager smerterne i takt med, at vi ikke længere behøver at tage specielt hensyn til lilletåen. Akutte smerter er altså kroppens svar på et alarmsystem.

## Neuropatiske smerter

Neuropatiske smerter er anderledes end akutte smerter, idet de opstår, når selve nervesystemet bliver skadet. Sådant en skade kan gøre at det går kuk i kroppens alarmsystem med den konsekvens, at de neuropatiske smerter ikke aftager i takt med at skaden heler, men i stedet bliver kroniske.

Neuropatiske smerter kan for eksempel opstå, hvis du er i et trafikuheld, hvor du får knust din arm. Sådant en ulykke ødelægger hud, muskler, knogler og nerver i armen. I starten giver det akutte smerter, der gør, at du tager ekstra meget hensyn til din arm. Som tiden går, heler huden, musklerne, knoglerne og nerverne, og du får endda din gamle førlighed tilbage; men du har stadig smerter. Disse smerter er neuropatiske smerter, og de opstår, fordi nerverne i armen blev skadet. Skaden har permanent ødelagt nogle af nerverne. Så selvom din arm er helet efter skaden, sender nerverne stadigvæk skadessignaler til hjernen, der gør, at du fortsat føler smerter.

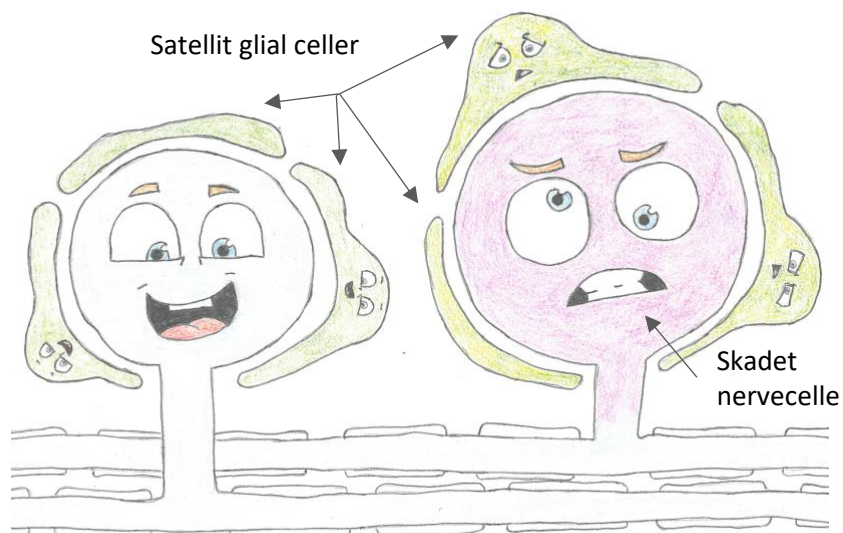
Når lægen behandler neuropatiske smerter, kan hun for eksempel udskrive antidepressiv medicin. Medicinen gives med en lavere dosis, end der bruges ved depressive patienter, men hvorfor det har en smertestillende effekt, er dog stadig uvist. Lægen kan også udskrive forskellige slags morfinprodukter. For begge typer af behandling gælder det dog, at det ofte ikke giver patienten smertelindring og i tilfældet med morfinprodukterne, er der også risiko for afhængighed. Der er således en stor mangel på effektiv behandling af neuropatiske smerter. Fra den 1. januar 2018 har det været muligt at få udskrevet medicinsk cannabis under folketingets forsøgsordning. Videnskabelige undersøgelser tyder på, at cannabis i nogle tilfælde kan have en lille smertestillende effekt på neuropatiske smerter, men at det kun er op mod hver tyvende patient, der oplever effekten. Det er derfor tvivlsomt, om forsøgsordningen kommer til at afhjælpe de danske samfundsproblemer med neuropatiske smerter. Det er prisværdigt, at folketinget gerne vil hjælpe patienter med smerter, men man kunne stille spørgsmålstejn ved, om forsøgsordningen er den bedste fremgangsmåde. Set fra mit perspektiv som smerteforsker fremstår forsøgsordningen som et symptom på et større problem. Vi ved endnu ikke, hvordan smerterne opstår, så derfor svarer behandlingen med cannabis lidt til at famle i blinde. En alternativ strategi ville være at bruge vores ressourcer på at forstå hvilke mekanismer, der gør, at neuropatiske smerter opstår. Når vi kender de præcise mekanismer, vil det være lettere at udvikle ny medicin, der kan bekæmpe smerterne effektivt.

## Støtteceller og immunsystemet

Der er blevet forsket meget i at forstå hvordan neuropatiske smerter opstår, men de fleste forsøg har fokuseret på at forstå nervecellernes rolle og har derved ignoreret, at nervesystemet består af mere end blot nerveceller. Nervesystemet består også af en lang række støtteceller, der er uundværlige for et velfungerende nervesystem. Støttecellerne fungerer lidt ligesom hjælperytterne i Tour de France. Nervecellerne er nemlig meget store og specialiserede, så de har brug for støttecellerne, ligesom sprintspecialisten Thor Hushovd havde brug for sine hjælperyttere for at vinde etaper.

I min PhD fokuserede jeg på at forstå hvordan en bestemt type støtteceller, de såkaldte satellit glial celler, er involverede i udviklingen af neuropatisk smerte. Satellit glial cellerne er nogle af de mindst undersøgte støtteceller i nervesystemet. De er kendt for at ligge meget tæt op af nervecellerne, hvor de fjerner affaldsprodukter, som nervecellerne producerer, og de sørger for, at nervecellerne har de materialer, de skal bruge for at fungere optimalt. Lidt ligesom at hjælperytterne i Tour de France ligger tæt op af Thor Hushovd, venter på ham når han skal på toilettet og skaffer ham vand og madrationer.

Det er blevet vist, at satellit glial cellerne er involveret i neuropatisk smerte. Når nervecellen bliver skadet, sender den et signal til dens satellit glial celler, som herefter er med til at udvikle neuropatisk smerte (se tegning). Det er dog stadig et åbent spørgsmål, præcist hvordan satellit glial cellerne er med til at udvikle smerterne, hvorfor jeg satte mig for at undersøge det. Det overordnede mål var at finde ud af, om det er muligt at lave medicin, der kan påvirke satellit glial cellerne og dermed undgå at neuropatisk smerte opstår.



*Tegningen viser to nerveceller med deres satellite glial celler tæt omkring sig. Den lille nervecelle er skadet og har sendt et signal til dens satellit glial celler som herefter bidrager til smerterne.*

For at gøre det blev jeg først nødt til at udvikle en helt ny metode til at isolere satellit glial cellerne fra mus med neuropatisk smerte. Herefter kunne jeg begynde at forstå, hvad satellit glial cellerne gør, når

nervecellerne er skadet. Det viste sig overraskende, at satellit glial cellerne begynder at kommunikere med immunsystemet. Det kunne altså tyde på, at cellerne i immunsystemet er vigtige for udviklingen af neuropatisk smerte. For mig åbnede det resultat op for en helt ny måde at undersøge smerterne på nemlig ved at kigge på en tredje slags celler: immuncellerne. Mine forsøg viste, at immuncellerne ændrer deres placering, så de kommer til at ligge tæt op ad nervecellerne og derved delvist overtager satellit glial cellernes plads. Det kan potentielt set have to betydninger for udviklingen af neuropatisk smerte:

1. Satellit glial cellerne kan ikke yde den støtte til nervecellerne, som de plejer, fordi immuncellerne har overtaget deres plads. Den manglende støtte kan bidrage til udviklingen af neuropatisk smerte.
2. Immuncellerne er vigtige for udviklingen af smerte i forbindelse med betændelse, så med deres nye placering kan de måske også være involverede i udviklingen af neuropatiske smerter. Det kan de for eksempel være ved at sende signaler til nervecellerne, som får nervecellerne til at sende skadesignaler til hjernen hvilket resulterer i smerte.

Mine resultater tyder altså på følgende: De skadede nerveceller sender et signal til deres satellit glial celler, som reagerer ved at rekruttere immunceller. Immuncellerne placerer sig tæt op ad nervecellerne og bidrager muligvis til neuropatisk smerte ved at forstyrre satellit glial cellernes støttefunktion eller ved at påvirke nervecellerne direkte.

### **Bedre behandling af neuropatisk smerte**

Næste skridt i min forskning er at undersøge immuncellerne yderligere og finde ud af præcist, hvordan satellit glial cellerne rekrutterer dem, og hvordan de påvirker nervecellerne. Herefter vil det være muligt at teste potentielle medikamenter, der kan forhindre satellit glial cellerne i at rekruttere immuncellerne eller som kan afholde immuncellerne fra at påvirke nervecellerne. Forhåbentlig vil sådan et medikament kunne bruges til at behandle neuropatiske smerter.

Med min PhD har jeg altså været med til at give os en bedre forståelse af hvordan neuropatiske smerter opstår og dermed fundet en mulig måde hvorpå neuropatiske smerter kan behandles.