

# Östrogenreceptorer kan reglera känsligheten för smärta

Möjlig förklaring till vissa kroniska smärttillstånd

**Östrogen påverkar sensorik och smärtekänslighet, sannolikt via östrogenreceptorer på neuron som är belägna i ytliga delen av ryggmärgens bakhorn.**

**De neuron i ryggmärgens bakhorn som uttrycker östrogenreceptorer bildar den kroppsegna opiaten enkefalin. Östrogen styr enkefalintranskriptionen hos dessa neuron. Östrogen kan syntetiseras lokalt i ryggmärgen genom aromatisering av testosteron.**

**Dessa mekanismer kan vara av betydelse för såväl könsskillnader vad gäller smärtekänsligheten som för patogenesen vid vissa kroniska smärttillstånd.**

Östrogen sågs länge som ett hormon som enbart påverkade fortplantningen. Idag vet vi att östrogen har en förvånansvärt bred effekt på organismen och således även är av stor betydelse för bl a cirkulationen, benomsättningen, vätskebalansen och ämnesomsättningen. I takt med att man funnit nya funktioner för östrogen har de terapeutiska indikationerna för östrogenbehandling ökat.

De senaste årens forskning har visat att östrogen också spelar roll för vissa somatosensoriska funktioner och kan påverka de system som avgör hur vi reagerar på stimuli som beröring, värme, kyla och smärta. Denna koppling mellan könshormon och sensorisk perception kan utgöra en viktig pusselbit i forskningen kring både könsskillnader i smärtekänslighet och de oklara smärttillstånd, bl a fibromyalgi, som nästan uteslutande drabbar kvinnor.

## Östrogen påverkar sensorik och smärtekänslighet

Tidigt kunde man i försök på råttor visa att östrogen påverkar såväl receptorfältstorlek som känslighet för sensorisk stimulering av genitalområdet (1), ett fenomen som sannolikt är av betydelse för reproduktionsbeteendet. Man fann också att höga nivåer av könshormon – som under dräktighet – ger en klar förhöjning av smärtröskeln, dvs individen blir mindre känslig för smärta (2).

Även mindre uttalade hormonella förändringar – som de som uppträder under den

---

Åsa Amandusson

asaam@ibk.liu.se

Anders Blomqvist

andbl@mcb.liu.se

Avdelningen för cellbiologi

Hälsouniversitetet

SE-581 85 Linköping

---

Amandusson Å, Blomqvist A.

## Estrogen receptors may influence pain sensitivity.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1913–5.*

Animal experiments as well as observations in humans have shown that somatosensory perception and pain sensitivity are influenced by gonadal hormones. These effects are likely to be exerted, at least in part, by the binding of estrogen to estrogen receptors present in neurons located in the superficial layers of the spinal dorsal horn. Neurons containing estrogen receptors in these locations have been found to express mRNA for the endogenous opioid enkephalin, and administration of estrogen has been shown to increase enkephalin transcription in the spinal cord. The possible clinical implications of these findings in relation to gender differences in pain sensitivity and chronic pain conditions are discussed.

---

Artikkelen er tidligere publisert i serien *Smärta* i *Läkartidningen* 2001; 98: 1774–8

normala östrogen-/menstruationscykeln – påverkar smärtekänsligheten hos såväl djur som människa (3, 4).

Ett stort antal studier, både experimentella och kliniska, har gjorts för att klargöra huruvida det även finns en skillnad i smärtekänslighet mellan könen. Resultaten av de enskilda studierna har varit skiftande, men flera metaanalyser talar klart för att det finns en könsskillnad i smärtekänslighet; hondjur generellt är mer känsliga för smärta än handdjur (5, 6).

De biologiska mekanismerna bakom östrogenets smärtmodulerande effekter är fortfarande inte helt klarlagda. Ett flertal hypoteser har emellertid presenterats, av vilka de flesta rör sambandet mellan östrogen och kroppens egna smärthämmande system. För att förstå detta samband krävs en viss kunskap om östrogenets verkningsmekanism på cellulär nivå.

## Cellulära mekanismer

Östrogen produceras huvudsakligen i gonaderna men även i de perifera vävnader som innehåller aromatas, ett enzym som katalyserar omvandlingen av androgen till östrogen. Således har även män en viss halt av cirkulerande östrogen. Hormonet är fettlösligt och penetrerar lätt cellmembranen. Intracellulärt binder det med hög affinitet till specifika receptorer i kärnan. Östrogenreceptorer finns i celler hos såväl däggdjur som reptiler och fiskar och uttrycks redan mycket tidigt i embryogenesen (7).

När östrogenet binder till receptorn aktiveras denna och binder direkt till specifika målsekvenser i generna, vilket påverkar transkriptionen av den aktuella genen. En mer detaljerad beskrivning publicerades i *Läkartidningen* 17/1998. Även om vävnadsspecifika faktorer med stor sannolikhet spelar roll, kan man förenklat säga att vävnader i vilka det finns östrogenreceptorer är vävnader som kan påverkas av östrogen.

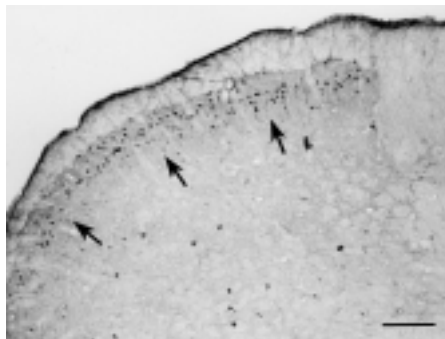
## Östrogenreceptorerna

Idag känner man till två olika östrogenreceptortyper, ER-alfa och ER-beta, vilka delvis har olika distribution. Man har funnit östrogenreceptorer bl a i ovarier, uterus, testiklar, prostata, njurar, lungor, ben och kärl. I början av 1970-talet kunde man även påvisa östrogenreceptorer i centrala nervsystemet. Därefter har ett stort antal studier påvisat östrogenreceptorer i framhjärnan, hypotalamus och övre hjärnstammen, vilket gör hjärnan till ett av östrogenets huvudsakliga målorgan.

Studier av dessa receptorpopulationer har kunnat förklara östrogenets effekter på bl a reproduktionsförmågan och reproduktionsbeteendet, medan de mekanismer som legat bakom östrogenets smärtmodulerande förmåga har varit okända.

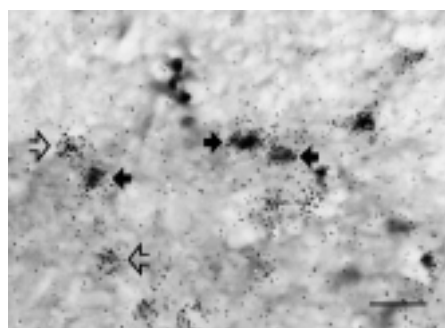
## Ryggmärgens bakhorn – ett målorgan för östrogen

Med hjälp av immunhistokemiska tekniker har vi i studier på honråttor påvisat östrogenreceptorer i de ytliga lagren av ryggmärgens bakhorn, dvs i de områden där de perifera smärtspecifika nervtrådarna slutar och där den första omkopplingen av smärtsignalerna sker (8) (fig 1). Detta fynd har senare konfirmerats av andra forskargrupper (9, 10).



**Figur 1** Snitt genom ryggmärgens bakhorn i övre delen av halsryggmärgen hos råttor, färgat med immunhistokemisk teknik för att påvisa östrogenreceptorer. Östrogenreceptorinnehållande neuron framträder som svarta punkter, och är belägna i de yttre cellagrenen (pilar), där smärtsignalerna omkopplas

Skalstreck = 25  $\mu$ m



**Figur 2** Vävnadssnitt genom ryggmärgens bakhorn som visar att östrogenreceptorer är lokaliserade till opiatproducerande neuron. Neuron som innehåller östrogenreceptorer har märkts immunhistokemiskt och är mörkfärgade, medan neuron som producerar mRNA för opiaten enkefalin har detekterats med autoradiografi och framträder som ansamlingar av silverkorn. Neuron som uttrycker både östrogenreceptorer och enkefalin-mRNA är markerade med fyllda pilar. Öppna pilar pekar på celler, belägna företrädesvis i ryggmärgens djupare lager, som enbart uttrycker enkefalin-mRNA

Skalstreck = 150  $\mu$ m

Våra studier har också visat att östrogenreceptorerna framför allt finns i de neuron som producerar den kroppsegna opiaten enkefalin (11) (fig 2). De enkefalinproducerande neuronerna fungerar som lokala interneuron och förmedlar både pre- och postsynaptisk hämning av de celler som leder smärtsignaler. Neuronerna påverkas av stimulering av såväl perifera nervtrådar som av nedåtgående nervtrådar från smärthämmande centra i hjärnstammen och är en avgörande komponent i det kroppsegna smärthämmande systemet. Genom påverkan på bildningen och frisättningen av enkefalin i dessa neuron regleras alltså smärtekänsligheten.

Genen för enkefalin innehåller en sekvens som östrogenreceptor specifikt kan binda till och därmed reglera uttrycket av enkefalin-mRNA. Vi har i en vehikelkontrollerad studie visat att en perifer injektion av östradiol ger en kraftig ökning av mängden enkefalin-mRNA i ryggmärgen hos honråttor redan efter några timmar (12). Tillsammans med tidigare resultat pekar detta fynd på en tänkbar mekanism för östrogenets smärtdulerande effekt (fig 3).

### Regional effekt

Östrogenets smärthämmande effekt har dock inte visat sig vara generell, utan regional och vävnadsspecifik. Detta fenomen kan förklaras av förekomsten av aromatas, det enzym som konverterar androgen till östrogen. Distributionen av aromatas liknar den för östrogenreceptorer. Man har även funnit aromatas i ryggmärgens bakhorn, där det således kan styra en lokal produktion av östrogen som i sin tur kan påverka omkringliggande neuron parakrint (13). Aromatasets aktivitet verkar här kunna påverkas av neurala stimuli snarare än av testosteron, till skillnad från vad som tycks vara fallet i många andra delar av nervsystemet (14) (fig 3).

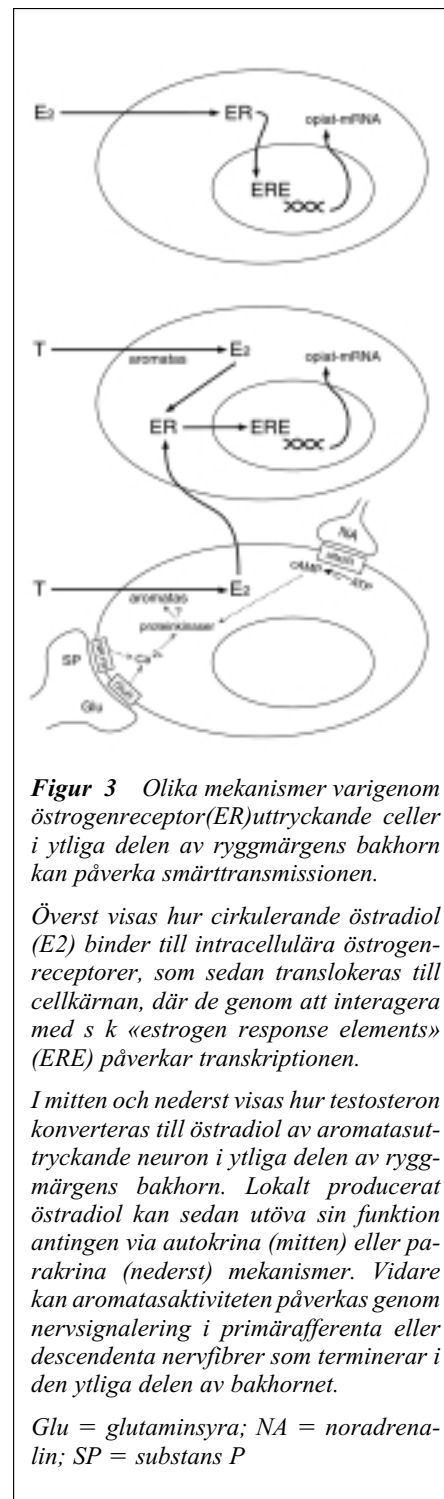
Då såväl könshormonsystemet som det smärtdreglerande systemet är mycket komplexa system av stor betydelse för kroppens homeostas och funktion är det givetvis sannolikt att en rad andra faktorer är av betydelse för den hormonella regleringen av smärtekänsligheten. Effekten av östrogen påverkas t ex kraftigt av både progesteron och tyreoiddeahormon, och uttrycket av en rad neurotransmittorer har också visats påverkas av förändringar i hormonbalansen.

### Klinisk relevans?

Att östrogen via enkefalinerga neuron i ryggmärgen kan påverka smärtekänsligheten regionalt är en hypotes som inte bara är av teoretiskt intresse utan även kan ha klinisk betydelse.

I en mycket uppmärksam studie i Nature Medicine 1996 visade Gear och medarbetare att kvinnliga och manliga patienter svarade olika på de smärtilindrande medel som rutinmässigt används i behandlingen av postoperativ smärta (15). Man fann bl a att opioidanalgetika såsom pentazocin, som framför allt verkar via en speciell subtyp av opioidreceptorer, kappa-receptorena, gav en signifikant bättre postoperativ smärtilindring hos kvinnor än hos män. Författarna föreslår att detta skulle kunna förklaras av en könshormonsbaserad skillnad i aktivitet i det smärthämmande opiatsystemet.

Preliminära data från en klinisk studie, som vi utfört i samarbete med kvinnokliniken och smärtkliniken vid Universitetssjukhuset i Linköping, visar att östrogensubstitution av den typ som numera används i mycket stor utsträckning för att motverka klimakteriesymtom kan påverka sensoriken



**Figur 3** Olika mekanismer varigenom östrogenreceptor(ER)uttryckande celler i yttre delen av ryggmärgens bakhorn kan påverka smärtr transmissionen.

Överst visas hur cirkulerande östradiol (E2) binder till intracellulära östrogenreceptorer, som sedan translokeras till cellkärnan, där de genom att interagera med s k «estrogen response elements» (ERE) påverkar transkriptionen.

I mitten och nederst visas hur testosteron konverteras till östradiol av aromatasuttryckande neuron i yttre delen av ryggmärgens bakhorn. Lokalt producerat östradiol kan sedan utöva sin funktion antingen via autokrina (mitten) eller parakrina (nederst) mekanismer. Vidare kan aromatasaktiviteten påverkas genom nervsignaler i primärafferenta eller descendenta nervfibrer som terminerar i den yttre delen av bakhornet.

Glu = glutaminsyra; NA = noradrenalin; SP = substans P

hos postmenopausala kvinnor. Således sågs efter östrogensubstitution en förhöjd smärtröskel, medan trösklarna för andra känselstimuli var opåverkade (16). Östrogenantagonisten tamoxifen, som används bl a vid behandling av hormonkänslig bröstcancer, har tidigare rapporterats vara smärthämmande (17), något som förmodligen kan tillskrivas tamoxifenets östrogenagonistverkan i vissa vävnader (18). Således synes preparat som påverkar könshormonbalansen också kunna påverka smärtekänsligheten.

## Förändrad smärtekänslighet hos kvinnor

Hormonell reglering av smärtekänsligheten skulle kunna förklara könsskillnader inte bara i smärtekänslighet utan även i sjukdomsspektrum. Fibromyalgi, ett oklart smärttillstånd med trolig neuroendokrin genes, drabbar till 90 procent kvinnor; incidensen är som högst åren omkring menopaus, då halten av östrogen faller kraftigt (19–21). Smärtornas svårighetsgrad vid detta tillstånd har vidare visat sig variera med menstruationscykeln (22). Även om orsaken till den kvinnliga dominansen delvis kan sökas i skillnader i stresstolerans, reaktionsmönster och personlighet (23) är det möjligt att den av menopausen utlösta hormonförändringen via påverkan på endorfinsystemet leder till förändrad smärtekänslighet, vilket i sin tur kan bidra till utveckling av ett kroniskt smärttillstånd. Detta skulle också kunna gälla andra smärttillstånd som företrädesvis drabbar kvinnor, såsom migrän och temporomandibulära smärtor (24).

Det skall dock betonas att detta rör sig om hypoteser. Trots de senaste årens forskningsframsteg har vi fortfarande bara en rudimentär förståelse av sambanden mellan smärta och hormonstatus.

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

## Litteratur

1. Kow LM, Pfaff DW. Effects of estrogen treatment on the size of receptive field and response threshold of pudendal nerve in the female rat. *Neuroendocrinology* 1973; 13(4): 299–313.
2. Gintzler AR. Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. *Science* 1980; 210: 193–5.
3. Kayser V, Berkley KJ, Keita H, Gautron M, Guildbaud G. Estrous and sex variations in vocalization thresholds to hindpaw and tail pressure stimulation in the rat. *Brain Res* 1996; 742(1–2): 352–4.
4. Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain* 1998; 77(2): 151–61.
6. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998; 74(2–3): 181–7.
8. Amandusson A, Hermanson O, Blomqvist A. Estrogen receptor-like immunoreactivity in the medullary and spinal dorsal horn of the female rat. *Neurosci Lett* 1995; 196(1–2): 25–8.
11. Amandusson A, Hermanson O, Blomqvist A. Colocalization of oestrogen receptor immunoreactivity and preproenkephalin mRNA expression to neurons in the superficial laminae of the spinal and medullary dorsal horn of rats. *Eur J Neurosci* 1996; 8(11): 2440–5.
12. Amandusson A, Hallbeck M, Hallbeck AL, Hermanson O, Blomqvist A. Estrogen-induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression. *Pain* 1999; 83(2): 243–8.
13. Evrard H, Baillien M, Foidart A, Absil P, Harada N, Balthazard J. Localization and controls of aromatase in the quail spinal cord. *J Comp Neurol* 2000; 423(4): 552–64.
14. Blomqvist A. Sex hormones and pain: A new role for brain aromatase? *J Comp Neurol* 2000; 423(4): 549–51.
15. Gear RW, Miaskovski C, Gordon NC, Paul

- SM, Heller PH, Levine JD. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 1996; 2(11): 1248–50.
16. Stening K. Oestrogen's effect on the sensation of pain. Kalmar: Department of Natural Sciences, 1999.
17. Simonson N. Kan tamoxifen lindra fibromyalgi? *Läkartidningen* 1996; 93: 340.
18. Bäckström T. Snarare östrogen än antiöstrogen effekt. *Läkartidningen* 1996; 93: 340–1.
19. Waxman J, Zatzkis SM. Fibromyalgia and menopause. Examination of the relationship. *Postgrad Med*, 1986; 80(4): 165–7, 170–1.
20. Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(3): 681–98.
21. Goldenberg DL. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8(2): 113–23.
22. Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F. Plasma levels of nociceptin in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol*, 1998. 57 suppl 2: 77–80.
23. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry* 2000; 15(5): 295–301.
24. Silberstein SD. Menstrual migraine. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8(7): 919–31.

## Jus og pasientautonomi



Aasen HS

### Pasientens rett til selvbestemmelse ved medisinsk behandling

687 s. Bergen: Fagbokforlaget, 2000.

Pris NOK 748

ISBN 82-7674-531-8

Det siste året har helsevesenet på vesentlige områder fått eit nytt lovverk å forhalde seg til. Mellom anna har lov om legar forsvunne, og lov om helsepersonell samt lov om pasientrettar har komme i staden. Lovendringane får kanskje ikkje dei store konsekvensane over natta. Men enkelte sider ved det nye lovverket representerer ein ny tenkjemåte som både avspeglar og medverkar til grunnleggjande endringar i medisinsk praksis.

Å orientere seg i den nye røyndomen er vanskeleg. Difor er det kjærkome når det kjem seriøse kommentarlitteratur i tillegg til lovverket. Henriette Sinding Aasens bok er ei omfangsrik og godt gjennomarbeidd bok om juridiske rettार for pasientar ved medisinsk behandling. Boka er ei omarbeidd juridisk doktoravhandling, oppdatert etter at lova om pasientrettar og lova om helsepersonell vart vedtatt i juli 1999.

Emnet for boka er svært omfattande og rører ved kjernen ved klinisk verksemd: Kven skal bestemme kva? Korleis skal eit sterkt asymmetrisk forhold som lege-pasient-relasjonen balanserast slik at pasienten får den behandling han treng og har krav på? Korleis skal det nokså sjølvsegte rettslege utgangspunktet om respekt for andres fri-dom og fysiske integritet også gjelde når ein er pasient, og kanskje nettopp fordi ein er sjuk har vanskar med å realisere den fridomen som er så høgt verdsett i våre samfunn?

Det er ei konsistent og detaljert bok. Den fylgjer eit strengt oppbygd logisk resonnement. Sjølv om den er ei juridisk doktorgrad og står i ein juridisk fagtradisjon, er emneområdet medisinsk og problemstillingane lette å identifisere seg med. Hovudtyngda av arbeidet er helserettsleg, men forfattaren er nøye med å understreke at også den allmenne straffelov utgjer eit vesentleg fundament for å forstå krav og samtykke som er uttrykt i lov om pasientrettar. Basert på moderne autonomitenking vedkjenner forfattaren seg eit nokså reindyrka pasientperspektiv som gjer at ho i enkelte spørsmål går langt i å tildele pasienten formelle rettार det ikkje har vore tradisjon for i vårt land. Men ho får også

godt fram det som etter mitt syn er nokså sjølvsegd, at pasientrettar medfører pasientplikter. På vegne av pasientane insisterer ho på at dei ikkje må nøye seg med å vere passive mottakarar, men må krevje sin plass og ta sitt ansvar som deltakande subjekt innanfor helsevesenet. Det er eit pluss ved boka at pasientperspektivet blir så godt ivareteke. Og det er befriande å lese ein jurist fortolke autonomiprinsippet i den moderne velferdsstat.

Boka er ingen sengelekyre. 23 kapittel oppdelt i seks hovudavsnitt på totalt innpå 700 tettpakka sider inviterer ikkje til rask gjennomlesing. Men den er lett å slå opp i, med ei fylldig innholdsliste samt både litteratur- og stikkordliste. Den bør finne sin plass som ei lett tilgjengeleg bruksbok på kontoret til dei fleste av oss når til dømes 15-åringen dukkar opp for å søkje abort.

For det er ei nyttig bok. Av ein forfatar som både har eit klart resonnement, er god til å skrive og som plasserer seg i ein framtidsetta fagtradisjon.

John Nessa

Seksjon allmennmedisin  
Institutt for samfunnsmedisinske fag  
Universitetet i Bergen