

Smertefysiologi

Professor Asbjørn Mohr Drewes

Aalborg Sygehus, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling

Akut smerte er under normale fysiologiske omstændigheder en vigtig følelse, som er nødvendig for individets overlevelse. En vigtig funktion af somatiske smerter er afværgereflekser, hvorved risikoen for vævsskade nedsættes, men det efterfølgende neurogene ødem og de hormonelle eller metaboliske ændringer har også betydning for den efterfølgende helingsproces. Yderligere vil smerte medføre adfærdsmæssige ændringer, som modvirker, at individet igen udsættes for den samme vævsskade. I den daglige klinik er det oftest kroniske smerter, der dominerer patienternes symptomer. Patofysiologien ved kroniske smerter adskiller sig afgørende fra patofysiologien ved akutte smerter og involverer bl.a. plastiske forandringer i centralnervesystemet (CNS). I det følgende gives en summarisk gennemgang af de vigtigste aspekter ved akut og kronisk smerte, idet læserne henvises til større opslagsværker for mere detaljeret viden [1, 2].

Akutte smerter: det normale smertesystem

Smertesystemet består basalt set af afferente perifere nerver (første neuron), som omkøbes i rygmargens baghorn til andet neuron. Dette neuron transmitterer informationen til hjernen (tredje neuron), hvor informationen sendes videre til en række centre. Disse centre formidler smertens komplekse karakter og involverer kodning for intensitet, lokalisation, autonome, psykiske og kognitive komponenter samt det neuroendokrine respons. Parallelt hermed findes der et descendende kontrolsystem fra hjernestammen. Dette virker ned på den afferente aktivitet i rygmargen og kan derved modulere den indkomne aktivitet (Figur 1).

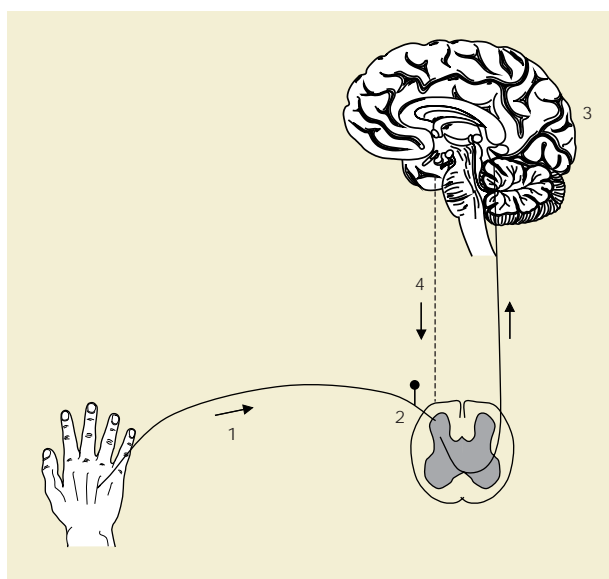
Perifere smertefibre

De perifere nerver har nociceptorer, som er specifikke for vævsskadelige stimuli. Receptorerne findes både på myeliniserede (C) og tynde myeliniserede (A δ) fibre. A δ -fibre forårsager den stikkende (første) smerte, der opleves ved smertefulde stimuli af huden, mens den brændende smerte, der kommer senere, medieres via C-fibrene. I huden responderer nogle af C-fibrene uspecifikt på en række forskellige stimuli (polymodale fibre), mens andre reagerer specifikt på f.eks. mekaniske og termale stimuli. Hovedparten af A δ -fibre er polymodale, men også der er der en vis grad af ud-differentiering og specificitet. C- og A δ -fibre sørger for smertetransmission og findes også i muskler og viscera, men her er de overvejende polymodale og udviser ikke den samme

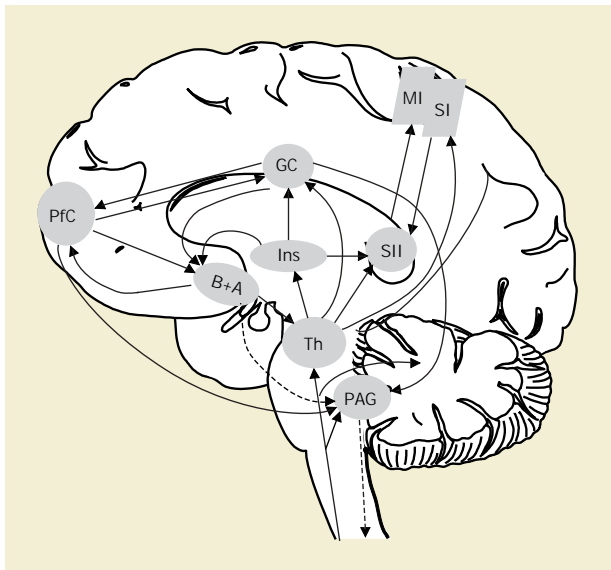
mangfoldighed som i huden. Dette erkendes klinisk i den mere uspecifikke smerte med diffus lokalisation [3]. Ved vævsskade aktiveres nerverne af kemiske stoffer (f.eks. bradykinin, serotonin og prostaglandiner). Denne aktivering får nervecellerne til at transportere signalmolekyler (bl.a. substans-P og *calcitonin-gene-related peptide*) retrogradt til periferien. Disse signalmolekyler stimulerer den inflammatoriske proces og også andre nerver i området til at deltage i det neurogene ødem. Således tiltrækkes makrofager, mastceller mv., og disse celler frigør cytokiner og vækstfaktorer, som alle bidrager til at fjerne eventuelle patogene mikroorganismer og til at reparere skader i området.

Smertebaner i rygmargen

De primære smertebaner løber overvejende til rygmargens baghorn, hvor de fordeles på forskellige laminae (ansigtets nerver løber dog til trigeminusgangliet). I rygmargen ender de tynde fibre fra huden i de ydre laminae (I, II og V), mens de tykke myeliniserede fibre ender i de dybere laminae (III-IV). I de ydre laminae er andenordensneuronerne overvejende specifikke for smertestimuli af høj intensitet, mens cellerne i de dybere lag overvejende er *wide dynamic range*-neuroner. Disse responderer på såvel smerte som fysiologiske stimuli af lav intensitet. Nerverne i rygmargen og videre op gennem CNS er organiseret som den topografi, de repræsenterer. For-



Figur 1. Skematisk fremstilling af de basale komponenter i smertesystemet. 1) Den primære afferente. 2) Andenordensneuroner i rygmargen som leder smerten til hjernen via bl.a. spinotalamiske baner. 3) Thalamus og andre centre i hjernen, som bearbejder smertestimulus (se Figur 2). 4) Descenderende kontrolsystemer fra hjernestammen, som kan hæmme (overvejende) eller fremme den ascenderende signalaktivitet.



Figur 2. Simplificeret skitse af centre i hjernen, som formidler smerters bevidste og ubevidste komponenter. Thalamus (Th) og insula (Ins) koordinerer bl.a. signaler til de forskellige områder. Insula er også af betydning for det emotionelle respons på smerte. I cortex formidles bl.a. smertens lokalisering (overvejende sekundær somatosensorisk cortex (SII) og intensitet (overvejende primær somatosensorisk cortex (SI)). Disse varetager også det kvalitative og kognitive indhold af smerten sammen med centre i bl.a. præfrontal cortex (PFC). Motorisk cortex (MI) har betydning for afværgereflekser og adfærdsmæssige ændringer. Det limbiske system, som bl.a. består af gyrus cinguli (GC), basalganglier (B) og amygdala (A), formidler affektiv og autonom bearbejdning af smerten. Endelig er præfrontal cortex og det limbiske system forbundet til forskellige centre i hjernestammen som f.eks. den periakvæduktale grå substans (PAG). Herfra kan descendende baner (stiplet) hæmme eller fremme smerten ved at styre den ascendende aktivitet i rygmargen.

skellige dele af kroppens overflade og forskellige dybe strukturer kan således identificeres gennem hele CNS. Nerver fra dybe strukturer ender i samme områder i rygmargen som de kutane nerver, men breder sig mere på flere segmenter i apikal og kaudal retning [4]. Et andet vigtigt fænomen er, at kutane nerver og nerver fra dybe strukturer ofte aktiverer samme neuroner i rygmargen. Denne konvergens forklarer, hvorfor dybe smerter oftest har to komponenter: dels en dyb, ubehagelig smerte lokaliseret diffust, men omkring det læderede væv, dels meddelte smerter til kutane strukturer. Signalmolekylerne, som sikrer transmission mellem første og andet neuron, er bl.a. glutamat og substans-P. Afhængigt af typen af stimulation kan forskellige receptortyper på det spinale neuron aktiveres, og der er rig mulighed for modulation af den indkomne aktivitet via bl.a. det endogene opioidsystem.

Smertebaner i hjernen

Fra rygmargen transmitteres smerterne til hjernestammen og thalamus. På **Figur 2** ses de hjernestrukturer, som er vigtigst i smerteopfattelsen. Thalamus opfattes som en »mellestation«, der koordinerer og transmitterer smertesignalerne videre til de højere strukturer, en funktion hvor også insula har betydning. De vigtigste funktioner af primær og sekundær somatosensorisk cortex er at formidle smerteintensitet og

smertelokalisation. Disse områder indeholder både neuroner, der er smertespecifikke, og de før omtalte *wide dynamic range*-neuroner. Andre centre som insula og gyrus cinguli har betydning for de affektive og følelsesmæssige aspekter af smerten og er i forbindelse med centre i basalganglier, amygdala og hypofysen. Centre heri er involveret i det autonome og neuroendokrine respons, som kan føre til ændringer i puls og respiration samt frigivelse af stresshormoner [5]. Den motoriske cortex er involveret i afværgereflekser og adfærdsmæssige ændringer, og den præfrontale cortex er bl.a. af betydning for de kognitive funktioner ved smerte. Det vigtigste ved dette komplekse netværk er, at de forskellige centre ikke kan ansues individuelt, men at de alle er forbundne, hvorved de kan kommunikere og til dels erstatte hinanden. Man har vha. nye metoder baseret på signalanalyse været i stand til at dokumentere denne neuronale *cross-talk* under eksperimentel smertestimulering [6].

Smertemodulerende mekanismer

Smertesystemet kan moduleres på flere niveauer. Det ser ud til, at descendende baner i hjernestammens periakvæduktale grå substans har størst betydning (Figur 2). Disse kerner modtager information fra flere hjerneområder, bl.a. præfrontal cortex, gyrus cinguli og hypothalamus. Endogene opioider, serotonin og noradrenalin er vigtige signalmolekyler. De descendende baner udvirker overvejende en hæmning, men kan også fremme den indgående aktivitet i andenordensneuronerne i rygmargen. Mekanismerne vil under visse omstændigheder kunne stoppe alt ascenderende nociceptiv information. Et eksempel på dette er observationer hos soldater og andre patienter med udbredte traumatiske læsioner, som i en kortere periode under akut stress ikke angiver smerter. Det antages, at individuelle forskelle i de smertehæmmende systemer er af stor betydning for den enkelte persons smerteopfattelse. I klinikken observeres disse forskelle, og det kan være forklaringen på, at smerteintensiteten kan nedsættes ved opmærksomhed og hypnose [1].

Kroniske smerter: sensibilisering og plasticitet

Smertesystemet undergår ofte plastiske forandringer [7]. Således kan en vedvarende smertestimulering føre til ændringer på perifert, spinalt og supraspinalt niveau. Vævsskade aktiverer bl.a. *nerve growth factor* perifert, og dette fører til sensibilisering og opregulering af receptorer og ionkanaler. Dette viser sig klinisk som øget smertefølsomhed eller hyperalgesi. Yderligere sker der ændring af neuronernes fænotype. Tykke myeliniserede nervefibre, som normalt formidler f.eks. berøring, kan begynde at udtrykke receptorer og neuropeptider, som normalt hører til de tynde smerteformidlende fibre. Herved kan berøring af områder nær den oprindelige vævsskade opfattes som smerter (allodyni). Desuden kan tynde (*silent*) fibre, der normalt er inaktive, blive aktiveret og bidrage til bombardementet af anden ordens neuronerne i rygmargen.

De seneste 20 år har bidraget med ny viden om smertesystemets komplekse neurobiologi. Der er store forskelle i opbygningen af smertesystemet ved kutane og dybe smerter. Man har fået kendskab til flere af de perifere, spinale og supraspinale mekanismer og tilhørende kontrolsystemer, som aktiveres ved akut og kronisk smerte. Til forskel fra tidligere tiders opfattelse af smertesystemet som noget statisk ved man nu, at det undergår plastiske forandringer og reorganisation. Forståelse af smertesystemet kan anvendes i eksperimentel og klinisk behandling af kroniske smerter.

I rygmarven sker der også ændringer af nervecellerne. Centralt i denne proces er aktivering af N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorer. Vedvarende afferent aktivitet vil kunne fjerne de magnesiumioner, som normalt blokerer denne receptor. Er receptoren først aktiveret, vil den kunne forstærke den indkomne afferente aktivitet med op til 20 gange [8], hvilket fører til øget smerteintensitet. Dybe og specielt viscerale smerter synes at være særlig effektive til at aktivere denne receptor. Når først NMDA-receptor-systemet er aktiveret, vil der sideløbende ske ændringer i kodningen af neuronernes gener, hvorved de kan skifte type og respondere på andre stimuli end normalt. Desuden aktiveres nerverne ved lavere tærskel, der sker en øgning i den spontane hvileaktivitet, og der åbnes nye forbindelser mellem nervecellerne. Endelig produceres der en række vækstfaktorer, endogene opioider osv., som medfører mere permanente forandringer i smertesystemet.

I hjernen sker der forandringer som på de lavere niveauer i CNS. Desuden er det observeret, at vedvarende smertestimulering fører til kortikal reorganisation. Herved forstår man, at det område, der normalt bearbejder smerten, bliver større og inddrager områder, der normalt kun aktiveres ved stimuli fra andre områder [9].

Der er ingen tvivl om, at både sensibilisering, hyperexcitabilitet, plastiske forandringer og reorganisering af nervesystemet har betydning for forståelsen af kronisk smerte. Mange af de beskrevne forandringer er irreversible, og hos prædisponerede individer (hvor de smertehæmmende systemer måske er svagere end normalt) vil smerten kunne vedvare, selv om det oprindelige stimulus (eksogent eller endogent) er ophørt. Specielt hos patienter med såkaldt funktionelle smertesyndromer som fibromyalgi og colon irritabile har man kunnet vise, at der er tegn på aktivering af de ovenfor omtalte processer, hvilket f.eks. manifesteres i abnorm lokalisation af de meddelte smertearealer og kortikal reorganisering [10]. Dette har betydning for forståelse og behandling af disse patienter. Ofte må man gribe til mere utraditionel analgetisk behandling med f.eks. tricycliske antidepressiva, som bl.a. har virkning på de

descenderende kontrolsystemer. Desuden har den øgede forståelse af transmittersystemer og receptorer ført til udvikling af nye lægemidler, som nu er i fase I- og II-undersøgelser.

Korrespondance: *Asbjørn Mohr Drewes*, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, DK-9100 Aalborg. E-mail: drewes@smi.auc.dk

Antaget: 25. januar 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Jensen TS, Dahl JB, Arendt-Nielsen L et al. Smertefysiologi. I: Jensen TS, Dahl DB, Arendt-Nielsen L, red. Smerter – en lærebog. København: FADL's Forlag, 2003: 23-36.
- Loeser JD, Butler SH, Chapman R et al, eds. Bonica's management of pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Drewes AM. Visceral smerte. I: Jensen TS, Dahl BD, Arendt-Nielsen L, red. Smerter – en lærebog. København: FADL's Forlag, 2003:153-69.
- Bielefeldt K, Christianson JA, Davis BM. Basic and clinical aspects of visceral sensation: transmission in the CNS. Neurogastroenterol Motil 2005; 17:488-99.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur J Pain 2005; 9:463-84.
- Drewes AM, Sami SAK, Dimcevski G et al. Cerebral processing of painful oesophageal stimulation – a study based on independent component analysis of the EEG. Gut 2006 (i trykken).
- Giamberardino MA. Recent and forgotten aspects of visceral pain. Eur J Pain 1999;3:77-92.
- Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. Pain 1993;52:259-85.
- Flor H, Elbert T, Knecht S et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. Nature 1995;375: 482-4.
- Valeriani M, Arendt-Nielsen L, Le Pera D et al. Short-term plastic changes of the human nociceptive system following acute pain induced by capsaicin. Clin Neurophysiol 2003;114:1879-90.