

Smertefysiologi

Overlege Dr Med Lars Jørgen Rygh
KSK/Seksjon for Smertebehandling og
Palliasjon/OT-anestesi, **HUS**

Novemberkurs

04.11.24 10:15-10:45

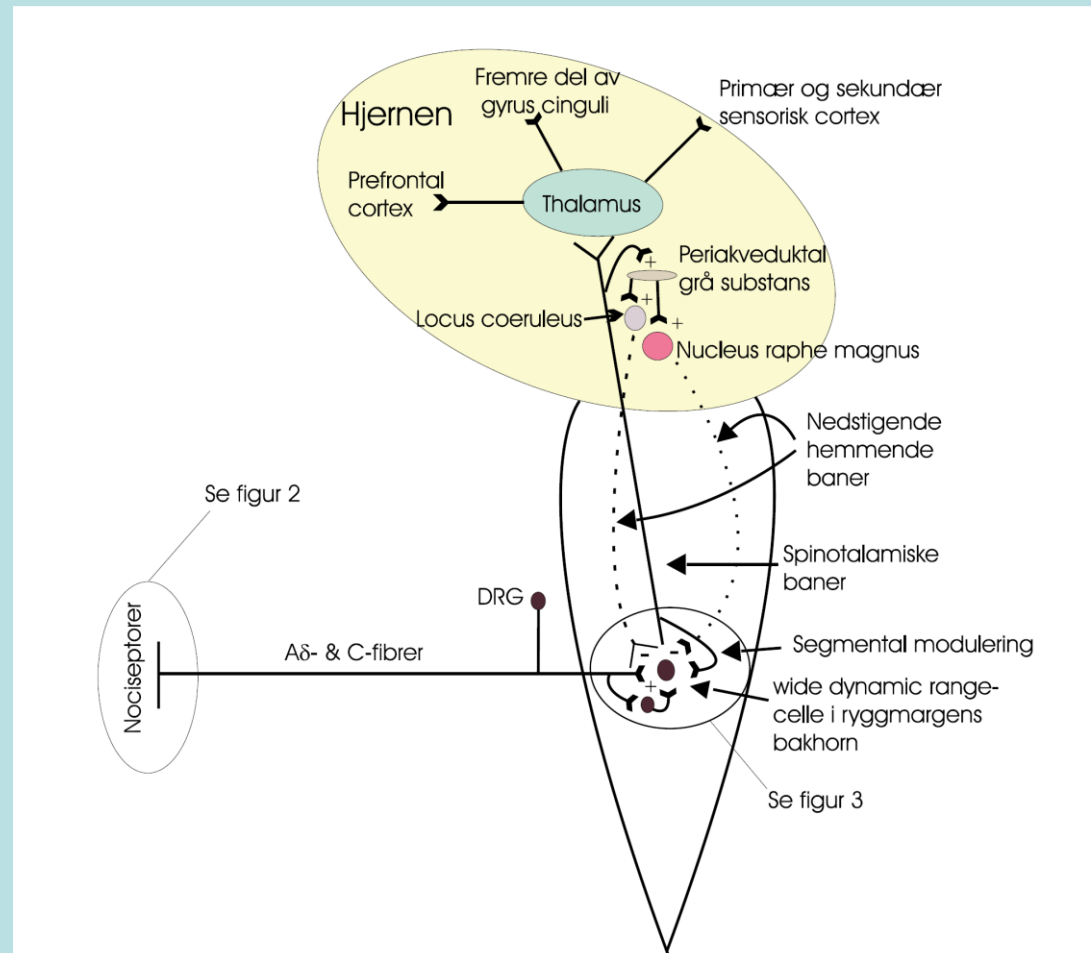
Enkel oversikt-smertefysiologi

□ Hvordan fungerer systemet som skal varsle oss om potensiell og faktisk vevsskade?

□ Transduksjon

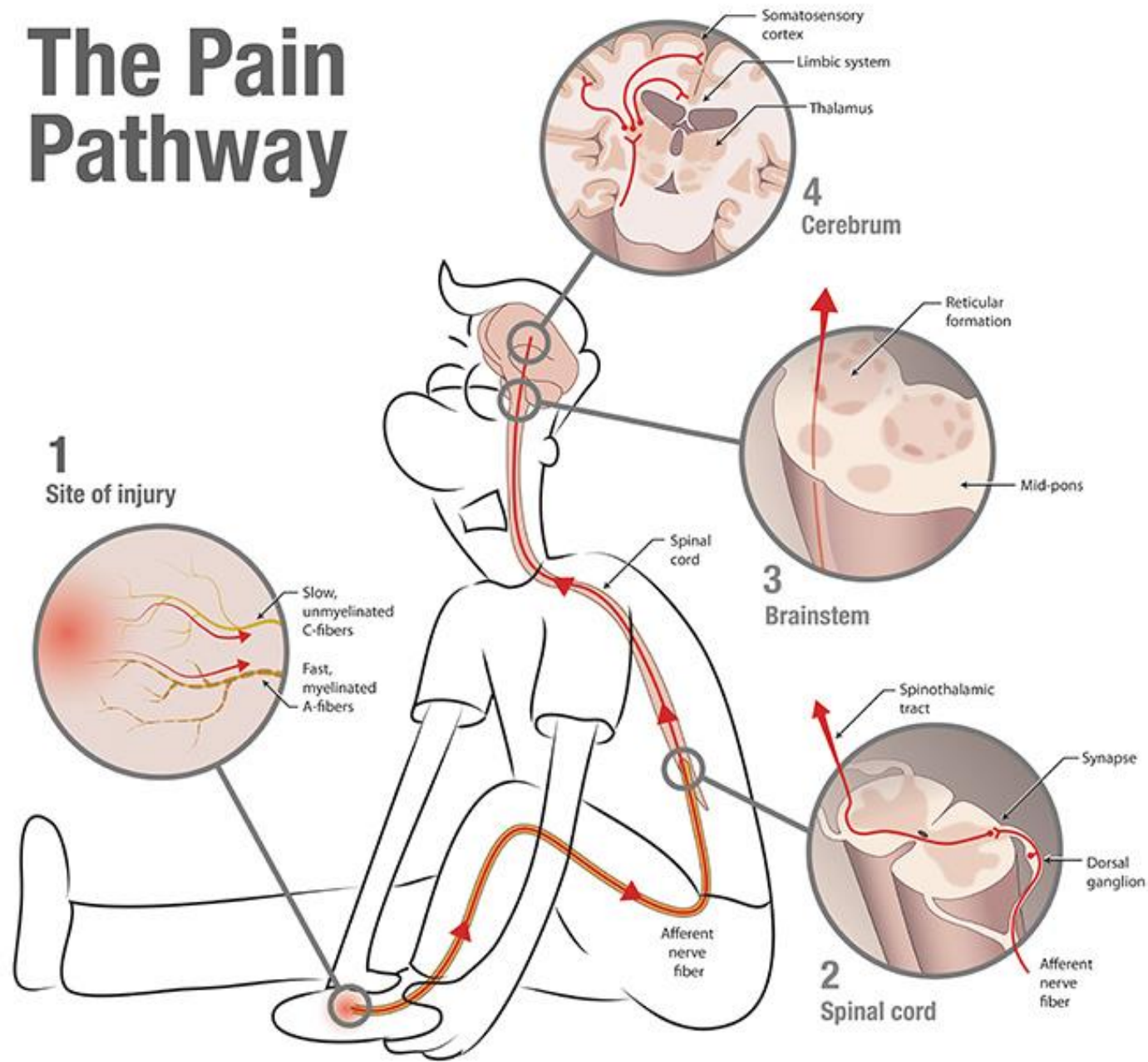
□ Transmisjon

□ Persepsjon



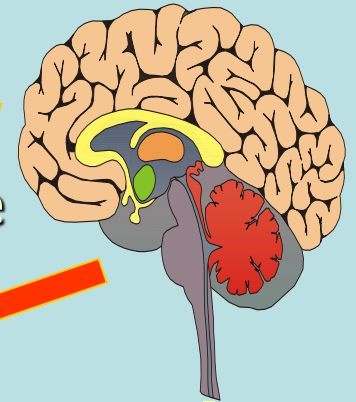
Figur 1 Enkel funksjonell neuroanatomisk skisse av det smertesensoriske systemet
DRG: dorsalrotsganglion, wide dynamic range celle: konvergent celle; mottar både smerte- og berøringsstimuli

The Pain Pathway



Nocisepsjon og Smerte-ledning

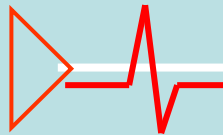
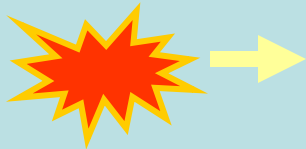
5. Persepsjon
Lokalisering Smerte og lidelse



6. CNS Respons
(Neuroendokrin, Sympatisk, Muskel-"Spasme")

1. Transduksjon

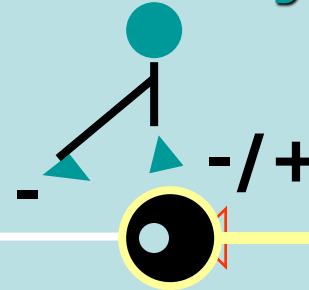
Smerte stimulus



2. Konduksjon



4. Modulasjon

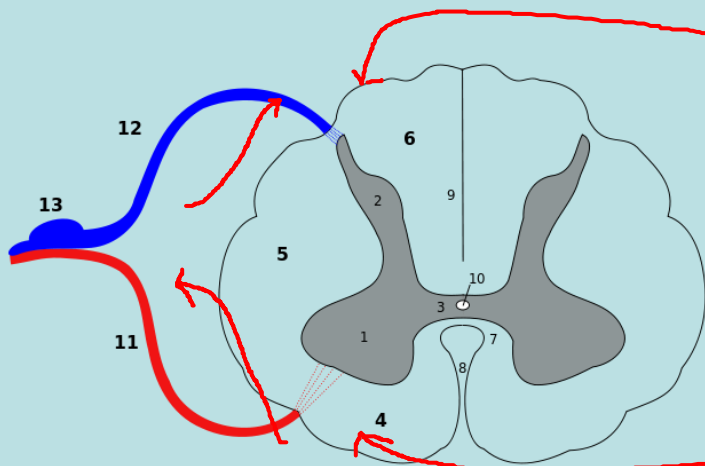


3. Transmisjon

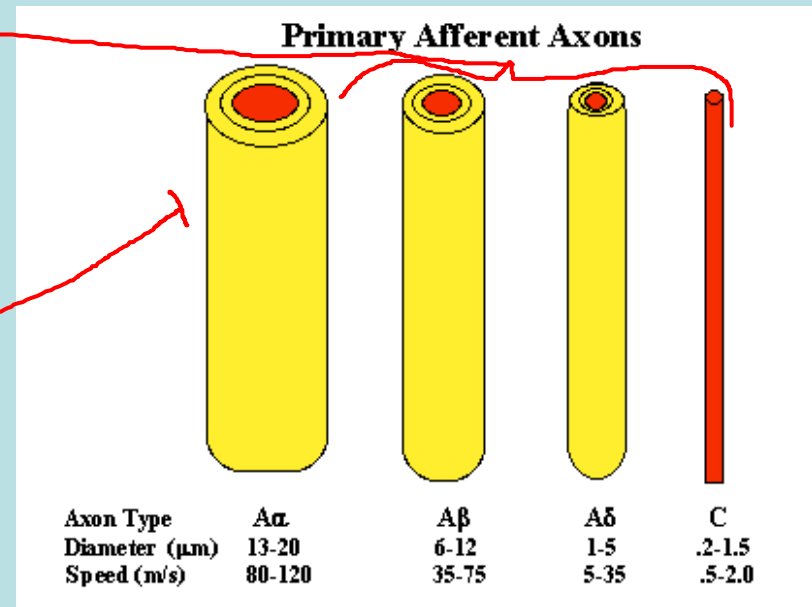
Primær Sensorisk Neuron

Sentralt Neuron

De perifere nervene

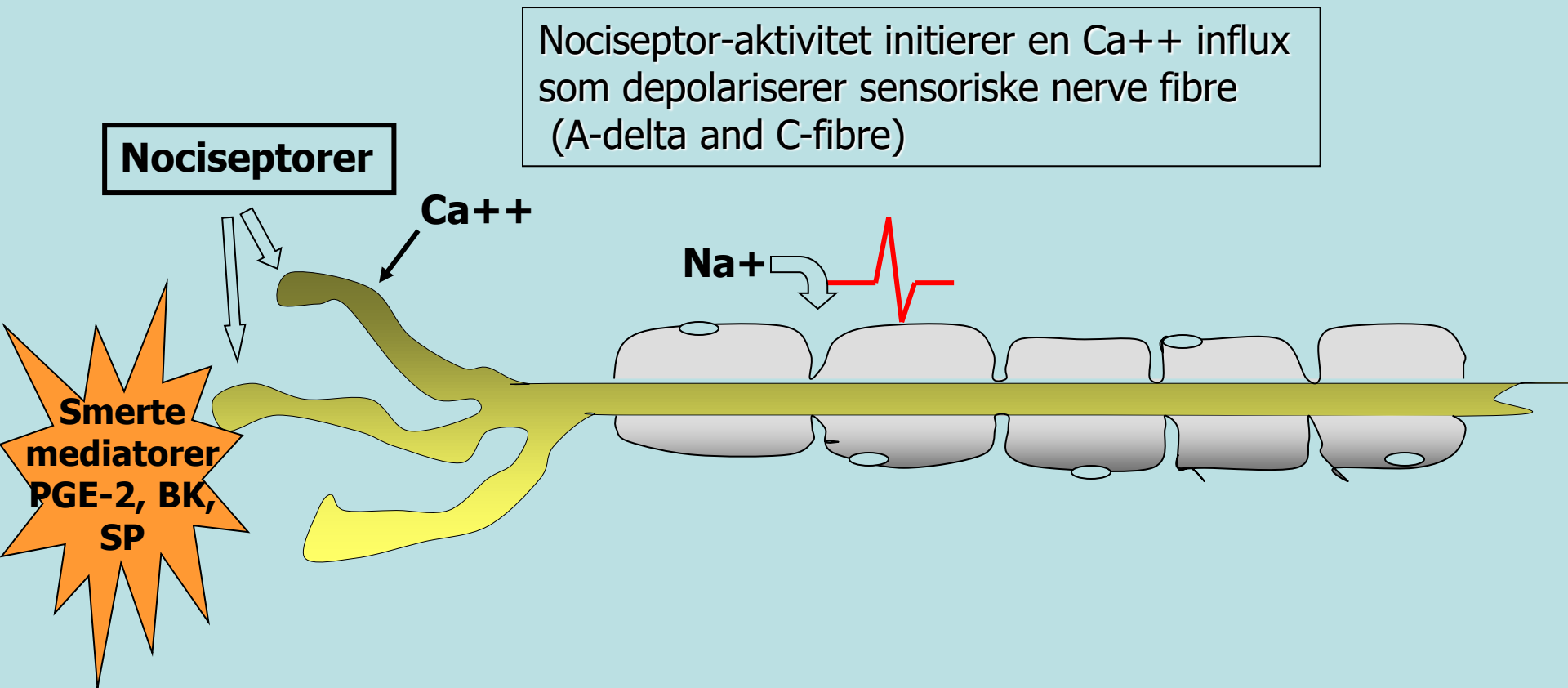


Substantia grisea		Substantia alba	
1. Cornu anterius	4. Funiculus anterior	10. Canalis centralis	
2. Cornu posterius	5. Funiculus lateralis	11. Radix anterior	
3. Commissura grisea	6. Funiculus posterior	12. Radix posterior	
	7. Commissura alba anterior	13. Ganglion sensorium nervi spinalis	
	8. Fissura mediana anterior		
	9. Sulcus medianus posterior		




Nociseptorer: “Perifere Smertevarslere”

- Nociseptorer er frie nerveender som finnes bla i hud, ben, muskler og viscera.



May the Force Be with You!
Piezo Channels in Mechanosensory Biology

Ardem Patapoutian

 Scripps Research



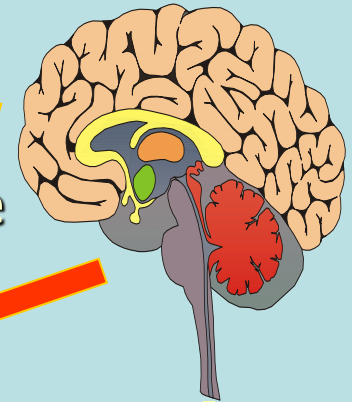
 **hhmi** | Howard Hughes
Medical Institute





Nocisepsjon og Smerte-ledning

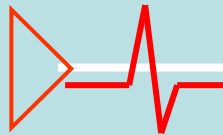
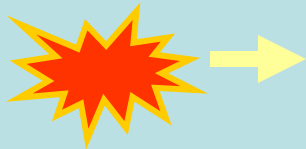
5. Persepsjon
Lokalisering Smerte og lidelse



6. CNS Respons
(Neuroendokrin, Sympatisk, Muskel-"Spasme")

1. Transduksjon

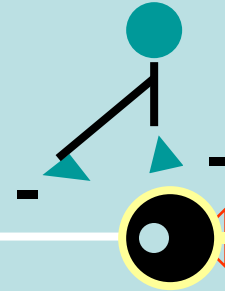
Smerte stimulus



2. Konduksjon



4. Modulasjon



3. Transmisjon

+

Primær Sensorisk Neuron

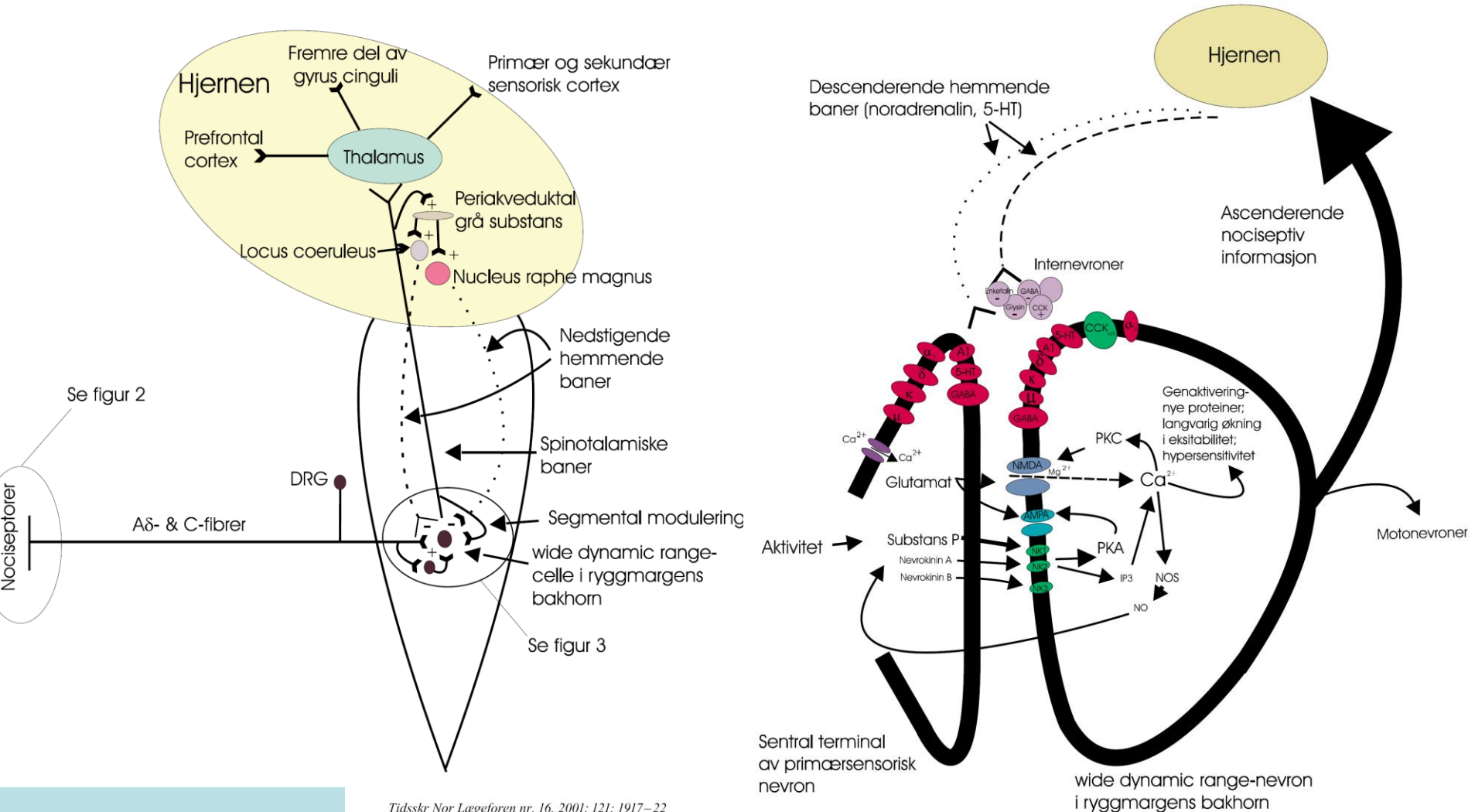
Sentralt Neuron

Fremtidig smertebehandling

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 nociceptiv smerte for å nå målet om god behandling av alle typer smerte. Antall publikasjoner som omhandler mekanismene for for-

Lars Jørgen Rygh
 lars.jorgen.rygh@fys.uib.no
 Fysiologisk institutt og
 Locus for Nevrovitenskapene
 Det medisinske fakultet
 Universitetet i Bergen
 Årstadveien 19
 5009 Bergen

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 uforhet har åpenbart også en stor samfunnsøkonomisk dimensjon.



Molekylære mekanismer ved akutte og kroniske smerter

Sammendrag

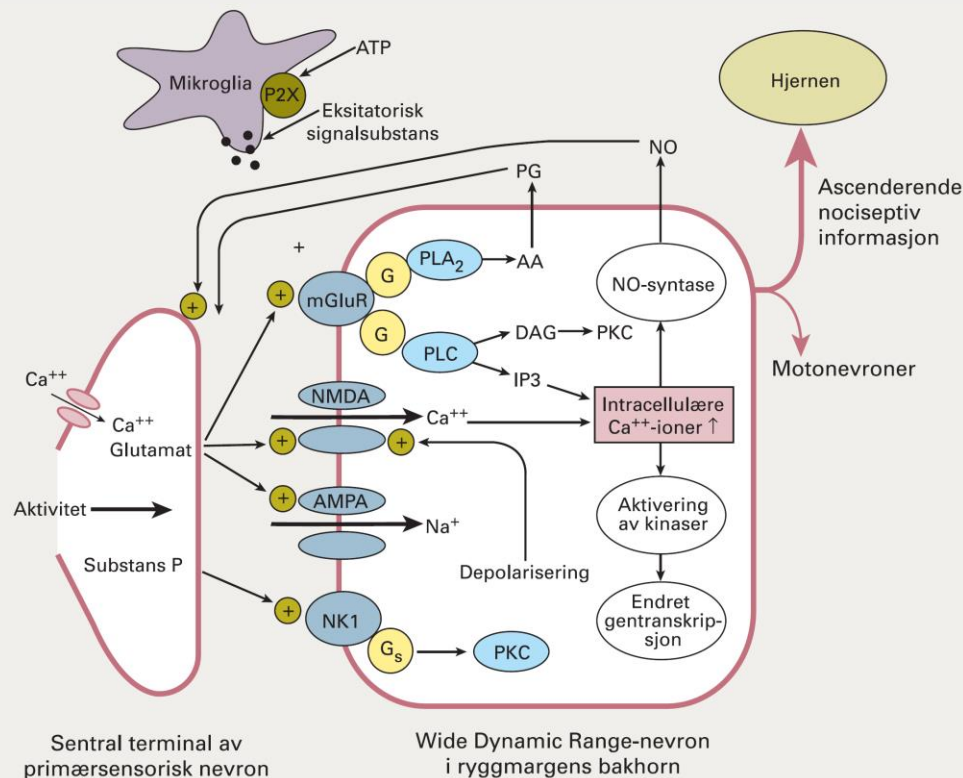
Bakgrunn. Smerte er en livsviktig sans, som i noen tilfeller kan forandre karakter og medføre en langvarig, uheldig og invalidiserende tilstand som er vanskelig å behandle.

Lars Jørgen Rygh
 lars.jorgen.rygh@biomed.uib.no
 Kjell Hole
 Arne Tjølsen
 Institutt for biomedisin
 Seksjon for fysiologi
 Universitetet i Bergen
 Jonas Lies vei 91
 5009 Bergen

hyperalgesi og/eller allodyni selv etter at den opprinnelige skaden er leget. Under eksperimentelle forhold kan allodyni observeres hos mennesker i og omkring et område hvor afferente nevroner er blitt stimulert kjemisk eller elektrisk (3). Allodyni er mest uttalt etter nerveskade, og er ofte langvarig, intermitterende og responderer

Tema Smerte

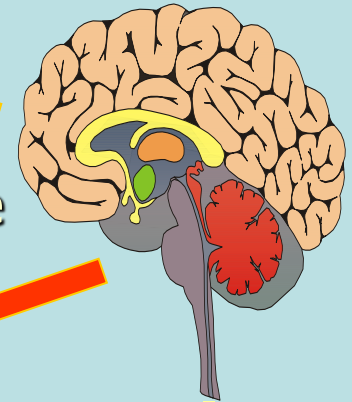
Figur 3



Noen av faktorene som regulerer eksitasjonen av nevroner i ryggmargens bakre horn. Åpning av kalsiumkanaler presynaptisk utløser frisetting av glutamat og peptider, som virker på forskjellige reseptorer postsynaptisk. Glutamat virker på AMPA-reseptorene og gir rask depolarisering, og reduserer Mg-blokaden av NMDA-reseptorene. Aktivering av NMDA-reseptorene gir en mer langvarig depolarisering, og aktivering av mGluR-metabotrope reseptorer og peptidreseptorer (f.eks. neurokininreseptorer, NK1) øker eksitabiliteten ytterligere. Postsynaptisk får vi aktivering av proteinkinaser, mobilisering av intracellulært Ca^{++} og induksjon av tidlige gener. Nitrogenoksid (NO) og prostaglandiner (PG) virker tilbake på presynaptisk terminal, og dette gir en ytterligere økning av synaptisk overføring. Etter nerveskade kan mikroglia celler stimuleres av ATP via P2X₄-reseptorer til en hyperaktiv fenotype som sannsynligvis skiller ut en hittil uidentifisert eksitatorisk signalsubstans

Nocisepsjon og Smerte-ledning

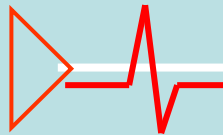
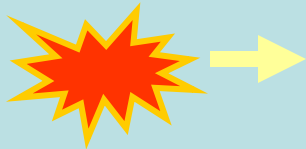
5. Persepsjon
Lokalisering Smerte og lidelse



6. CNS Respons
(Neuroendokrin, Sympatisk, Muskel-"Spasme")

1. Transduksjon

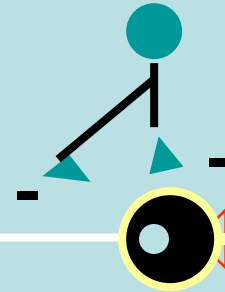
Smerte stimulus



2. Konduksjon



4. Modulasjon



3. Transmisjon

Primær Sensorisk Neuron

Sentralt Neuron

Smerte og Nosisepsjon

- **Nosisepsjon** er de elektriske signalene som oppstår ved aktivering av nosiseptorene og ledning av disse via de perifere nervene og ryggmargen til hjernen.

Smerte (IASP) er en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som assosieres med, eller er lik den som assosieres med truende eller faktisk vevsødeleggelse.

Ulike typer smerte

* **Nosiseptiv smerte:**

- * Smerte som oppstår pga aktivering av nosiseptorene

* **Nevropatisk Smerte:**

- * Smerte som oppstår pga skade eller sykdom i det somatosensoriske nervesystemet
 - * Sentral
 - * Perifer

* **Nosiplastisk Smerte**

- * Smerte pga endret nosisepsjon tiltross for ingen åpenbar vevskade/nerveskade/sykdom (altså hverken nosiseptiv eller nevropatisk smerte)

* **Akutt Smerte**

* **Langvarig smerte:**

- * Smerte som varer mer enn (3-)6 måneder
 - * pga uhelbredelig kreft og andre alvorlige sykdommer med kort (uker til måneder(år))
 - * Pga andre tilstander (med tilnærmet normal forventet levetid)

Ulike typer smerte

-Smertebehandling

* **Nosiseptiv smerte:**

- * «Vanlige smertestillende som paracet, NSAIDs, opioider etc

* **Nevropatisk Smerte:**

- * I tillegg medikamenter med effekt mot nevropatiske smerter (TCA, SNRI, Gabapentinoidene)

Nosiplastisk smerte

Lite evidens

* **Akutt Smerte (1)**

- * «alt»; alle typer Smertestillende medikamenter, epidural, perifere nerveblokkader etc

Langvarig smerte:

- * Smerte som varer mer enn (3-)6 måneder
 - * pga uhelbredelig kreft og andre tilstander (med kort forventet levetid)
 - * **Ikke-maligne tilstander (med «normal» forventet levetid)**

Forklaring av begrepene hyperalgesi, allodyni og sensitisering og sammenhengen mellom de

- Hyperalgesi
 - Primær
 - Sekundær

Allodyni

- Sensitisering
 - Perifer
 - Sentral



Oppsummering

- Transduksjon, transmisjon og persepsjon-alle nivåer kan moduleres.
- Sensitisering-perifer/sentral
- Hyperalgesi/allodyni
- Ulike typer smerte

