

Smärtfysiologi

1. Nociceptiva mekanismer

1.1 *Perifera mekanismer*

- 1.1.1 Figur
- 1.1.2 Nociceptorer
 - 1.1.2.1 HTM
 - 1.1.2.2 CPM
 - 1.1.2.3 MMTN
- 1.1.3 Hyperalgesi
 - 1.1.3.1 Primär hyperalgesi
 - 1.1.3.2 Sekundär hyperalgesi
 - 1.1.3.3 Figur
 - 1.1.3.4 Axonreflex

1.2 *Perifer sensitisering*

- 1.2.1 Bradykinin
 - 1.2.1.1 Figur
 - 1.2.1.2 Faktabox
- 1.2.2 Histamin
 - 1.2.2.1 Figur
 - 1.2.2.2 Faktabox
- 1.2.3 Serotonin
- 1.2.4 Arakidonsyrametaboliter
 - 1.2.4.1 Figur
 - 1.2.4.2 Cyklooxygenas (COX)
 - 1.2.4.3 "Platelet activating factor" (PAF)
 - 1.2.4.4 Prostanoider
 - 1.2.4.5 Leukotriener
 - 1.2.4.6 Glukokortikoider
 - 1.2.4.7 Fria syreradikaler
 - 1.2.4.7.1 Radikalmetabolism
- 1.2.5 Inflammation
 - 1.2.5.1 Vaskulära fenomen
 - 1.2.5.1.1 Kärppermeabilitet
 - 1.2.5.1.2 Figur
 - 1.2.5.2 Exsudation
 - 1.2.5.2.1 Kininkaskaden
 - 1.2.5.2.2 Fibrinolyskaskaden
 - 1.2.5.2.3 Koagulationskaskaden
 - 1.2.5.2.4 Komplementkaskaden
 - 1.2.5.3 Komplementsystemet
 - 1.2.5.3.1 Klassisk väg
 - 1.2.5.3.2 Figur
 - 1.2.5.3.3 Alternativ väg
 - 1.2.5.4 Cytokiner
 - 1.2.5.4.1 Cytokineffekter
 - 1.2.5.5 Kemotaxis
 - 1.2.5.5.1 Figur
 - 1.2.5.6 Fagocytosis
- 1.2.6 Neurogen inflammation
 - 1.2.6.1 Takykiner
 - 1.2.6.2 CGRP

1.3 *Autonoma nervsystemet*

- 1.3.1 Figur
- 1.3.2 Nociceptoraktivering

1.4 *Ryggmärgen*

- 1.4.1 Figur
- 1.4.2 Dorsalhornet
 - 1.4.2.1 Figur
- 1.4.3 Överförd smärta
 - 1.4.3.1 Figur
- 1.4.4 Synapsmönster
 - 1.4.4.1 Figur
- 1.4.5 Central sensitisering
 - 1.4.5.1 Utvidgad hyperalgesi
 - 1.4.5.2 Allodyni
 - 1.4.5.3 Excitatoriska aminosyror
 - 1.4.5.4 Wind up
 - 1.4.5.4.1 Figur
 - 1.4.5.5 EPSP

- 1.4.5.5.1 Figur
- 1.4.6 Grindteorin
 - 1.4.6.1 Figur
 - 1.4.5.2 Perifer del av grindteorin
 - 1.4.5.3 Central del av grindteorin

1.5 Uppåtstigande bansystem

- 1.5.1 Tractus spinothalamicus
 - 1.5.1.1 Figur
 - 1.5.1.2 Funktion av STT
- 1.5.2 Tractus spinoreticularis
 - 1.5.2.1 Figur
 - 1.5.2.2 Formatio reticularis
- 1.5.3 Tractus spinomesencephalicus
 - 1.5.3.1 Figur
- 1.5.4 Tractus spinocervicalis
 - 1.5.4.1 Figur
 - 1.5.4.2 Figur

1.6 Nedåtstigande bansystem

- 1.6.1 Substantia grisea centralis (PAG)
- 1.6.2 Raphekärnor
 - 1.6.2.1 Figur
- 1.6.3 Funiculus dorsalis (DLF)
 - 1.6.3.1 Figur
 - 1.6.3.2 Figur

1.7 Supraspinala mekanismer

- 1.7.1 Talamus (paleotalamus)
 - 1.7.1.1 Figur
 - 1.7.1.2 Talamus (neotalamus)
- 1.7.2 Hypotalamus
- 1.7.3 Limbiska systemet
- 1.7.4 Cortex
 - 1.7.4.1 Figur
 - 1.7.4.2 Kväveoxid (NO)

1.8 Organrelaterade mekanismer

- 1.8.1 Ledsmärta
 - 1.8.1.1 Ledhyperalgesi
 - 1.8.1.2 Ledens perifera innervation
 - 1.8.1.3 Ledens centrala innervation
 - 1.8.1.3.1 Figur
 - 1.8.1.4 Artrit
 - 1.8.1.4.1 Bradykinineffekt
 - 1.8.1.4.2 Prostaglandineffekt
 - 1.8.1.4.3 Figur
 - 1.8.1.4.4 Opioidreceptor
 - 1.8.1.4.5 Förändrad innervation
 - 1.8.1.4.6 Förändringar i dorsalthornet
 - 1.8.1.4.7 Sympaticus
- 1.8.2 Muskelsmärta
 - 1.8.2.1 Sura metaboliter
 - 1.8.2.2 Myalgi
 - 1.8.2.3 Muskulär hyperalgesi
 - 1.8.2.4 Muskelallodyni
 - 1.8.2.5 Supraspinala mekanismer
- 1.8.3 Skelettsmärta
 - 1.8.3.1 Frakturer
 - 1.8.3.2 Ostit
 - 1.8.3.3 Tumörer
- 1.8.4 Tandsmärta
 - 1.8.4.1 Akut tandsmärta
 - 1.8.4.2 Pulpit
- 1.8.5 Huvudvärk
 - 1.8.5.1 Figur
 - 1.8.5.2 Hjärnhinnors blodförsörjning
 - 1.8.5.2.1 Figur
 - 1.8.5.3 Hjärnhinnors innervation
 - 1.8.5.4 Migrän
 - 1.8.5.4.1 Figur
- 1.9.1 Faktabox
- 1.9.2 Faktabox

2. Neurogen smärta

3. Psykogen smärta

4. Idiopatisk smärta

Smärta sågs tidigare som ett enhetligt begrepp. Den ständigt ökade kunskapen om den underliggande mekanismen har lett till att smärtan kommit att indelas i grupper. Om den vävnadsskada som leder till smärta initialt finns utanför nervsystemet talar man om **nociceptiv** smärta. Om orsaken till smärtan finns i nervsystemet kallas smärtan neurogen eller neuropatisk. Om smärtan inte kan förklaras utifrån någon av dessa mekanismer men är relaterad till en diagnostiserad psykiatrisk sjukdom benämnes smärtan psykogen. Om smärtan inte kan förklaras utifrån vare sig somatiska eller psykiatriska fynd talar man om idiopatisk smärta.

Inledningsvis kommer enbart de nociceptiva mekanismerna att diskuteras.

1. Nociceptiva mekanismer

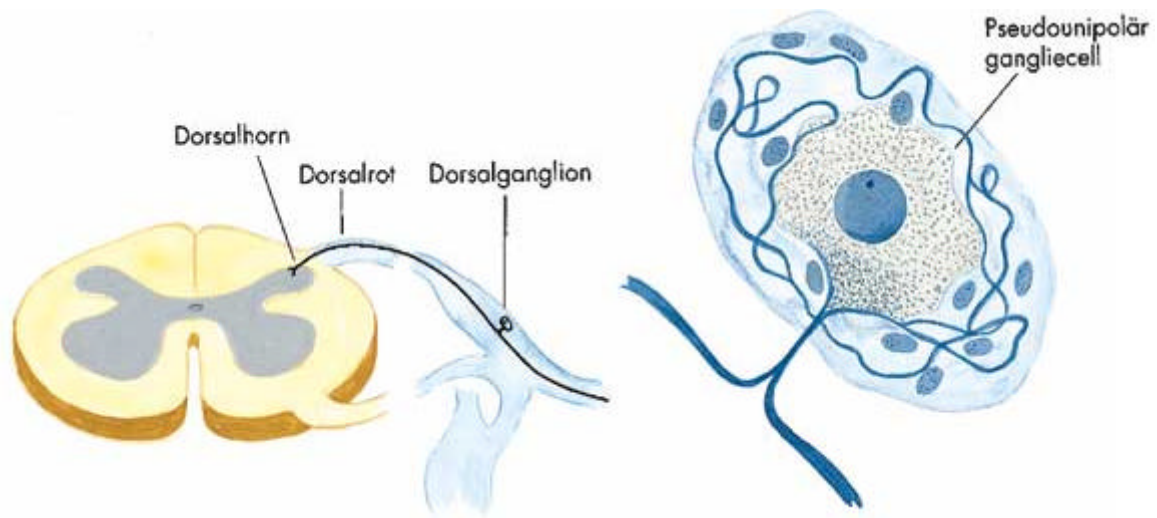
Kunskapen om de **nociceptiva** mekanismerna är i första hand relaterad till skador på huden. Skador på andra organ kan också leda till **nociceptiv** smärta. Som exempel på sådan organrelaterad smärta kan **ledsmärta**, **muskelsmärta**, **skelettsmärta**, **tandsmärta** och **huvudvärk** nämnas.

1.1 Perifera nerver

Det perifera nervsystemet består av till ryggmärgen ledande – afferenta – och från ryggmärgen kommande – efferenta – nervtrådar. För smärtans patofysiologi saknar de efferenta, i huvudsak motoriska, nerverna primärt intresse. De afferenta sensoriska nervtrådarna har sitt ursprung i en så kallad fri nervända i till exempel huden eller någon annan vävnad. De nervändstrukturer som svarar på kraftiga oftast vävnadsskadande (noxiska) **stimuli** benämns **nociceptorer**. När dessa högröskliga receptorer aktiveras genom mekanisk, termisk eller kemisk **stimulering**, initieras nervimpulsaktivitet i de centralt ledande nervfibrerna. Dessa nervtrådar som förbinder **nociceptorn** med den första synapsen i ryggmärgens bakhorn är till sin natur afferenta unipolära A δ - och C-fibrer. (*Figur 1.1.1*).

Nervens cellkropp finns i dorsalgangliet och sänder därifrån ut en kort dendrit som delar sig i en perifer och en central utlöpare. Den perifera utlöparen slutar med en **nociceptor** medan den centrala utlöparen har sin ändpunkt i ryggmärgens bakhorn. Den står här i synaptisk kontakt med nerver inom det centrala nervsystemet (CNS).

1.1.1. Figur [12 sid 23 i Smärta III]



Den vänstra figuren visar dorsalgangliets relation till dorsalroten och ryggmärgens dorsalhorn. Den högra figuren föreställer en av pseudounipolära cellerna i dorsalgangliet.

1.1.2 Nociceptorer

Nociceptorer finns i hud, muskler, leder, benvävnad, tänder, kornea, mun- och näslemhinna, mag-tarmkanalen, gallvägar, urinvägar, hjärta och lungor. **Nociceptorer** i inre organ är vanligen förbundna med sympatiska eller parasympatiska nervtrådar, genom vilka den noxiska nervaktiviteten når centrala nervsystemet. **Nociceptorer**na är indelade i tre huvudgrupper.

1.1.2.1 HTM

Nociceptorer som endast svarar på mekanisk intensiv (hög-trösklig) **stimulering** kallas mekanonociceptorer ("high threshold mechanoreceptors", HTM). De utgör den perifera ändan av tunna myeliniserade (A δ) nervfibrer.

1.1.2.2 CPM

En grupp **nociceptorer** genererar nervimpulsaktivitet när receptorn utsätts för intensiv mekanisk, termisk eller kemisk **stimulering**. Denna grupp av receptorer innerveras av tunna omyeliniserade nervtrådar, C-nervfibrer, och benämns C-polymodala **nociceptorer** (CPN).

1.1.2.3 MMTN

En tredje grupp av **nociceptorer** innerveras av A δ -nervfibrer och svarar på såväl intensiv mekanisk som intensiv termisk **stimulering**. Dessa kallas myeliniserade mekanotermala **nociceptorer** (MMTN).

1.1.3 Hyperalgesi

Hyperalgesin som uppstår i samband med eller snarare strax efter det att vävnad skadas, är relaterad till **inflammation** och läkning. Med hyperalgesi avses sänkt smärtröskel eller förhöjd smärtintensitet vid normalt smärtsam **stimulering**. Om denna ökade känslighet håller sig inom det skadade området kallas den primär. Den primära hyperalgesin beror på en ökad känslighet i de nervändar som befinner sig i själva skadans omgivning. Denna ökade retbarhet orsakas av att det frisätts en rad substanser, som alla ökar **nociceptorernas** känslighet. **Bradykinin**, **histamin** och **serotonin** (5-HT) är exempel på de mera kända mediatorerna. Effekten av dessa moduleras i sin tur av vissa **prostaglandiner** och eventuellt andra arakidonsyrametaboliter. Se också **Ledsmärta/hyperalgesi**.

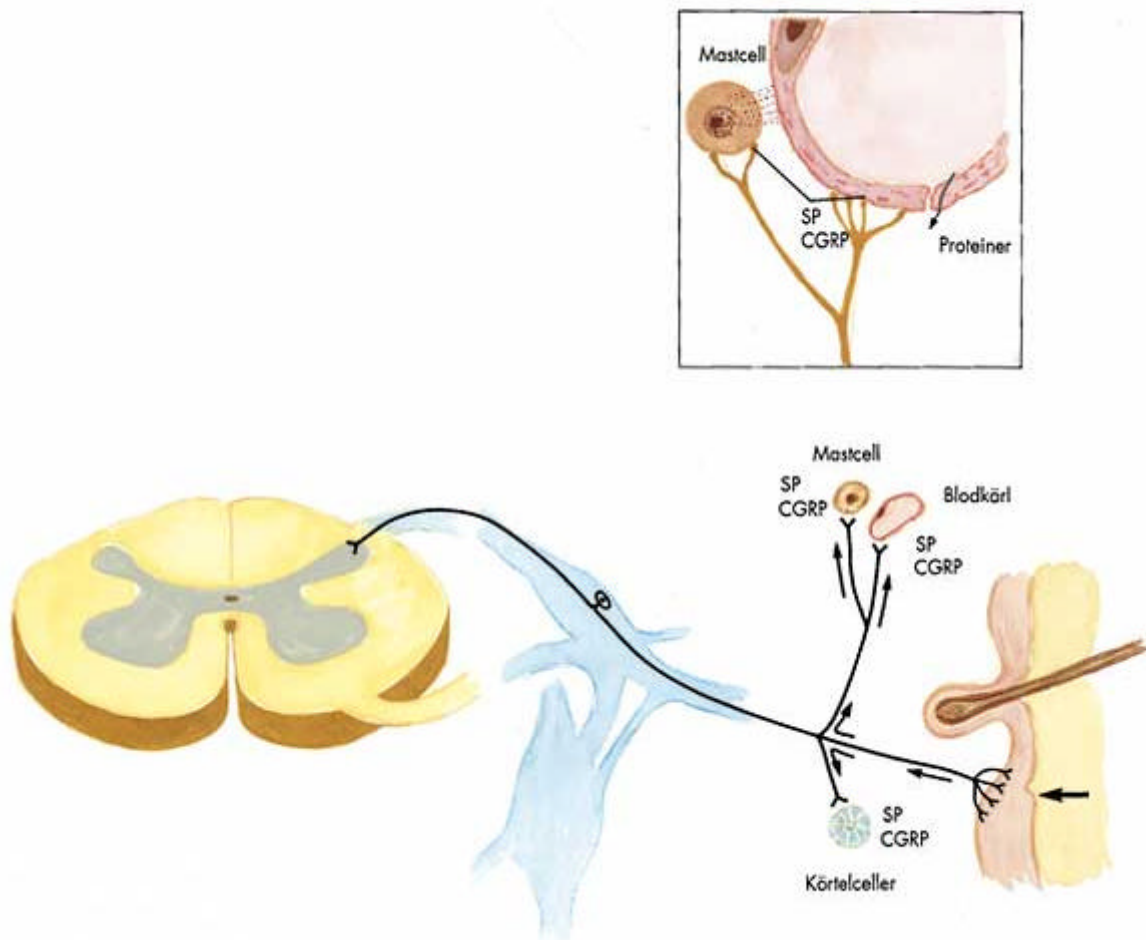
1.1.3.1 Primär hyperalgesi

Den primära hyperalgesin är beroende av en intakt impulstransmission i C-nervtrådarna. De vaskulära reaktionerna i samband med **axonreflexen** medieras genom frisättning av **Substans P** (SP) från nervändan och mastceller som aktiveras. **CGRP** (Calcitonin Gene-Related Peptide) som också frisätts samtidigt med SP är en mycket kraftig vasodilatator. **Neurogen inflammation** som blir följden av **extravasering** spelar en väsentlig roll vid uppkomsten av **perifer sensitisering**.

1.1.3.2 Sekundär hyperalgesi

När hyperalgesin sprider sig utanför det primärt skadade området betecknas den som sekundär. Fenomenet hyperalgesi studerades ingående på 1930-talet av den brittiske neurologen T Lewis. Han ansåg att hyperalgesin berodde på att funktionen förändrades i perifera nervsystemet. Den sekundära hyperalgesin, dvs. den ökade känsligheten utanför det skadade området, ansåg han vara orsakad av **axonreflex**. (*Figur 1.1.3.3*). Den sekundära hyperalgesin anses i dag vara orsakad av en förändring i det centralnervösa svarsmönstret (**central sensitisering**) eftersom känsligheten hos nervändarna i huden där sekundär hyperalgesi upplevs visar sig vara oförändrade. De celler i ryggmärgens **dorsalhorn** som svarar på skada av ett visst hudavsnitt ändrar beteende om **stimuleringen** är intensiv (**central sensitisering**). Ryggmärgscellerna kommer då att reagera kraftigare på **stimulering** av det angränsande hudavsnittet. Detta förklaras av att varje cell som svarar på en relativt svag **stimulering** av ett hudavsnitt också kan svara på en kraftigare **stimulering** av angränsande hudavsnitt.

1.1.3.3 Figur [13 sid. 24 i Smärta III]



Schematisk bild av axonreflex. Nociceptiv stimulering av huden inducerar nervaktivitet i afferent nerv. Nervimpulserna kommer på sin väg mot ryggmärgen att sprida ut andra nervgrenars ändrar för att där frisätta bland annat substans P (SP) och CGRP. Dessa substanser kan aktivera körtelceller och mastceller samt dilatera blodkärl. De aktiverade mastcellerna frisätter histamin och andra substanser som påverkar kärlgenomblödning och läckage.

1.1.3.4 Axonreflex

Nociceptiv stimulering av huden inducerar nervaktivitet i en afferent nerv. Nervimpulserna kommer på sin väg mot ryggmärgen att sprida sig ut i angränsande nervgrenar. När impulserna når ändarna på dessa grenar frisätts bland annat **Substans P** (SP) och **CGRP**. Dessa substanser kan aktivera körtelceller och mastceller men också dilatera blodkärl. De aktiverade mastcellerna frisätter **histamin** och andra substanser som påverkar kärlgenomblödning och läckage.

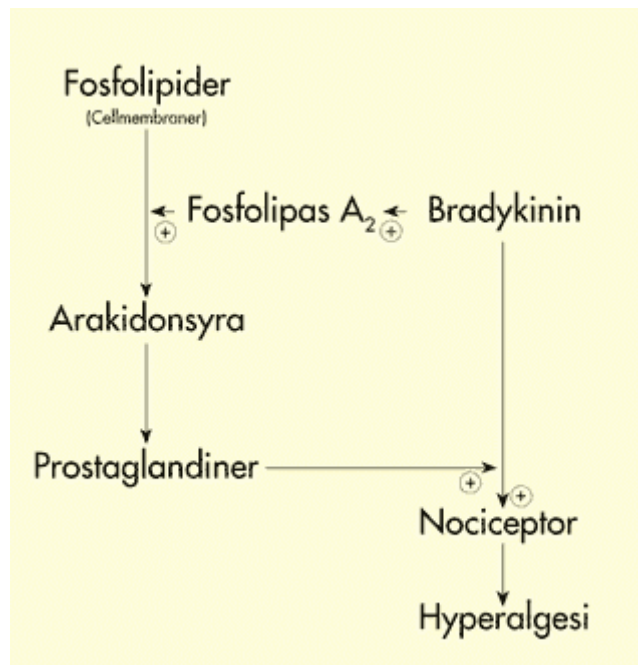
1.2 Perifer sensitisering

Vid patologiska processer som **trauma**, **inflammation** eller **ischemi** frisätts en rad substanser, till exempel **bradykinin**, **histamin** och **serotonin** (5-HT), vilka ökar **nociceptornas** känslighet. Detta leder till perifer sensitisering. Effekten förstärks av **prostanoider** vilka bildas ur **arakidonsyra**.

1.2.1 Bradykinin

Bradykinin har, tillsammans med **prostanoiderna** PGE₁ och PGE₂, en exciterande effekt på **nociceptornas**. Bradykinin verkar också indirekt genom att framkalla vasodilatation och exsudation av proteiner och andra komponenter vilka underhåller en akut **inflammation**. Bradykinin ökar dessutom bildningen av **prostanoider** genom att **stimulera** enzymet fosfolipas A. Bradykininets exciterande effekt är intensiv medan den sensitiserande (ökad känslighet för andra **stimuli** hos **nociceptorn**) effekten varar något längre. (Fig 1.2.1.1, Faktabox 1.2.1.2)

1.2.1.1 Figur [1, sid. 11 i Smärta III]



Bradykininets direkta och indirekta (via prostanoider) stimulering av nociceptorer, vilket leder till hyperalgesi.

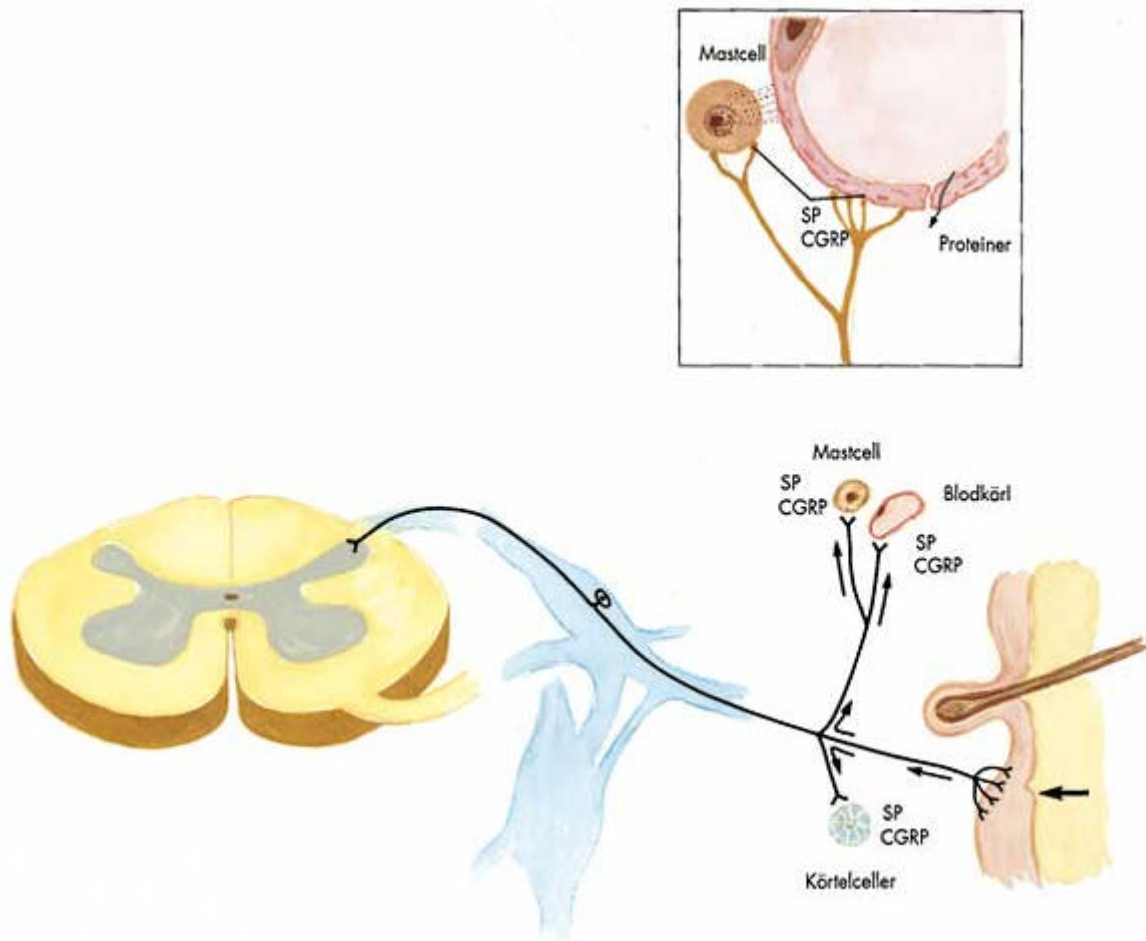
1.2.1.2 Faktabox Bradykinin

Bradykinin, en peptid bestående av nio aminosyror som, under inverkan av enzymet kinas 1, omvandlas till en aktiv metabolit des-Arg-BK (aminosyran arginin är avspjälkad). Denna inaktiveras i lungan med hjälp av angiotensinkonverterande enzym. Två receptorer, "B₁" och "B₂", kan aktiveras. Hos människa svarar aktivering av B₂ för huvuddelen av bradykinineffekterna medan B₁-receptorn bildas först efter en tids **inflammation**. Selektiva kompetitiva antagonister mot såväl B₁ som B₂ har framställts.

1.2.2 Histamin

Genom **axonreflex** kan en skada i ett vävnadsavsnitt frisätta **histamin** i ett angränsande avsnitt och där **stimulera** nya **nociceptorer**. Denna mediator har en uttalad vasodilaterande effekt, vilken kan medföra hyperemi och **exsudation** av **inflammationsmediatorer** med **hyperalgesi** och ödem som följd. *Figur 1.2.2.1, Faktabox 1.2.2.2.*

1.2.2.1 Figur [sid. 24 i Smärta III]



Schematisk bild av axonreflex. Nociceptiv stimulering av huden inducerar nervaktivitet i afferent nerv. Nervimpulserna kommer på sin väg mot ryggmärgen att sprida ut andra nervgrenars ändor för att där frisätta bland annat substans P (SP) och CGRP. Dessa substanser kan aktivera körtelceller och mastceller samt dilatera blodkärl. De aktiverade mastcellerna frisätter histamin och andra substanser som påverkar kärlgenomblödning och läckage.

1.2.2.2 Faktabox Histamin

Histamin är en basisk amin som syntetiseras och lagras i mastceller och basofila celler. Histaminet frisätts när komplementfaktor C3a och C5a interagerar med specifika receptorer på dessa cellers ytor eller när antigen kopplas till cellbundet IgE. Det finns minst tre olika histaminreceptorer (H₁, H₂, H₃). Histamin **stimulerar** sekretionen i ventrikelslemhinnor (H₁), ökar kontraktionen i glatt muskulatur förutom blodkärlsmuskulatur (H₂), ökar hjärtfrekvensen och cardiac output samt ger vasodilatation och ökad **kärlpermeabilitet** (H₁). Det är ovisst vilken funktion H₃-receptorn har. Injicerat i huden utlöser histamin en "trippelreaktion": lokal vasodilatation och kvaddel orsakad av direkt inverkan på kärlen samt uppflammande rodnad.

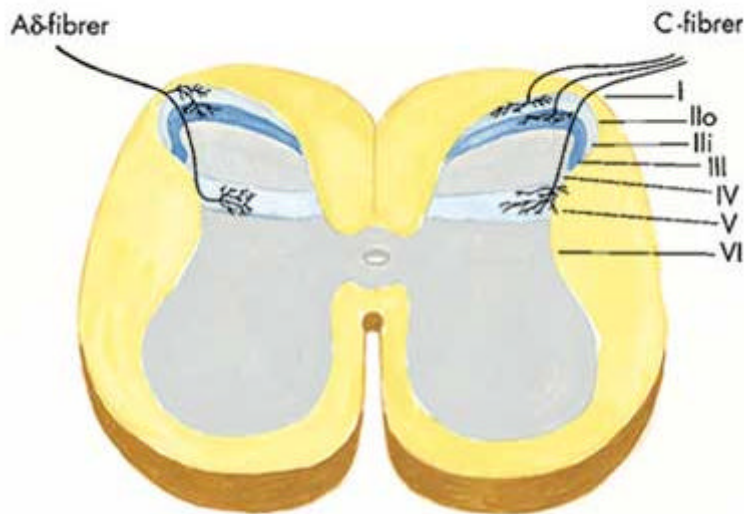
1.2.3 Serotonin

Inverkan av serotonin (5-HT) på såväl blodkärl som **nociceptorer** har förknippats med mekanismen bakom **huvudvärk**. I övrigt har 5-HT en svårtolkad roll i den mikrovaskulära reaktionen då den dilaterar arterioli, drar samman venuli, **stimulerar** trombocyttaggregation, hämmar noradrenalinets konstringerande effekt på arterioli samt ökar permeabiliteten i kapillärerna. **Nociceptorer** i perifera nervändar sensitiserar av serotonin.

1.2.4 Arakidonsyra

Arakidonsyra som är en fettsyra med 20 kolatomer och fyra dubbelbindningar bildas ur fosfolipiderna i cellmembraner med hjälp av ett enzym: fosfolipas A₂ (PLA₂) eller i två steg katalyserat av fosfolipas C. Denna process regleras av mängden fritt intracellulärt kalcium. Fosfolipas A₂ aktiveras då leukocyter och trombocyter **stimuleras** (Figur 1.2.4.1). Arakidonsyra metaboliseras via minst två vägar, möjligen flera. Under inverkan av bl.a. enzymet **cyklooxygenas** bildas olika **prostaglandiner** och **tromboxaner**. Typen som bildas är beroende på i vilken cell som reaktionen äger rum. En andra metaboliseringsväg för arakidonsyra leder under inverkan av enzymet lipoxxygenas till bildning av **leukotriener**. **PAF** kan också bildas ur fosfolipider.

1.2.4.1. Figur [Fig 2 sid. 12 i Smärta III]



Ur cellmembranets fosfolipiddel bildas med hjälp av enzymet fosfolipas A2 den fleromättade fettsyran arakidonsyra. Prostanoiderna bildas ur denna syra.

1.2.4.2 Cyklooxygenas (COX)

Cyklooxygenas föreligger i minst två former. Den ena formen (COX-1) finns permanent i de flesta vävnader. Närvaron i t.ex. ventrikelslemhinnan förklarar delvis gastrointestinala biverkningar av NSAID. Den andra formen (COX-2) bildas vid t.ex. **inflammation**. Teoretiskt bör selektiva hämmare av COX-2 kunna reducera **inflammations**reaktioner utan att väsentligen påverka prostaglandinernas effekt på magslemhinnan. Emellertid har COX-2 effekter också på vissa fysiologiska mekanismer som t.ex. benomsättningen, vilket komplicerar det annars så tilltalande konceptet.

1.2.4.3 "Platelet activating factor" (PAF)

Platelet activating factor (PAF) är en **inflammations**mediator som frisätts från neutrofila leukocyter, monocyter/makrofager och trombocyter. Förutom den primära funktionen att **stimulera** trombocytaggregation aktiveras en lång rad andra celler, till exempel neutrofila granulocyter. PAF orsakar spasm i glatt muskulatur med vasokonstriktion som följd, ökad **extravasering** och kemotaktisk effekt på eosinofila leukocyter.

1.2.4.4 Prostanoider

Under begreppet prostanoider sammanförs både prostaglandiner och tromboxaner. Prostaglandinerna ökar nervändarnas känslighet och påverkar mikrocirkulationen. I granulocyter, monocyter/makrofager och mastceller är PGE₂ och PGD₂ några av slutprodukterna från arakidonsyrametabolismen (**arakidonsyra**). Vid den inflammatoriska processen anses dessa prostaglandiner mediera endast en blygsam del av vasodilatationen. PGE₂ sensitiserar **nociceptorer** så att andra algogena substanser kan förorsaka **hyperalgesi**. PGF_{2α} verkar i huvudsak som konstriktor av uterusmuskulatur. Prostacyclin (PGI₂) som syntetiseras i blodkärlsendotel har en vasodilaterande effekt och hämmar trombocytaggregation.

1.2.4.5 Leukotriener

Under inverkan av 5-lipoxygenas metaboliseras **arakidonsyra** till leukotrien A_4 . I leukocyter omvandlas denna till leukotrien B_4 (LTB_4) som är en betydelsefull mediator vid alla former av **inflammation** och som anses orsaka **kemotaxis**, aggregation och degranulering av leukocyter. I mastceller bildas leukotrienerna C_4 (LTC_4) och D_4 (LTD_4), vilka tillsammans med LTB_4 utgör den sedan länge kända komponenten SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis).

1.2.4.6 Glukokortikoider

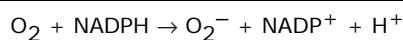
Glukokortikoider från binjurebarken utgör kroppens eget försvar mot överdrivna inflammatoriska reaktioner. Den antiinflammatoriska effekten utövas genom påverkan av såväl vaskulära reaktioner, bildning av **inflammationsceller** som effekter av **inflammationsmediatorer** och immunreaktioner. Glukokortikoiderna bromsar prostanoidsyntesen på två olika sätt. 1) Dels hämmas syntesen av fosfolipas vilket leder till att bildningen av olika **prostanoider** ur **arakidonsyra** reduceras. Dessutom **stimuleras** bildningen av ett protein – lipokortin-1 – som hämmar funktionen av fosfolipas A_2 , vilket leder till ytterligare reduktion av arakidonsyrametabolismen (**arakidonsyra**). 2) Bildningen av **COX-1** påverkas inte men väl syntesen av **COX-2**. Detta enzym bildas i och frisätts från **inflammationsceller**. Denna process styrs av en gen i cellens kärna. Överföringen av information från genen till den del av cellens cytoplasma som producerar enzymet hämmas av glukokortikoider.

1.2.4.7 Fria syreradikaler

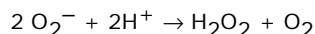
I samband med **fagocytos** ökar granulocyterna syreförbrukningen med en faktor 50 eller mera. Syret används av cellen för syntes av fria syreradikaler (**radikalmetabolism**), vilka används för att destruera de fagocyterade organismerna t.ex. bakterier. Reaktiva syremetaboliter som läcker ut i vävnaden i samband med **fagocytosen** skadar både vävnadsceller och bindvävselement. Radikalerna reagerar med lipider och proteiner och ändrar vävnadselementens egenskaper. De bildade hydroxylradikalerna anses oxidera en proteinasinhjör och följden blir att hämningen av vissa proteaser uteblir. Proteiner i vävnaden destrueras därför i onormalt stor omfattning.

1.2.4.7.1 Radikalmetabolism

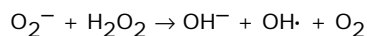
Vid upptaget av syre aktiveras ett enzym i cellväggen vilket inducerar en reaktion där syret och en elektron från NADPH bildar en superoxid (O_2^-):



Superoxiden (O_2^-) bildar därefter tillsammans med H^+ väteperoxid (H_2O_2):



Samtidigt med bildningen av väteperoxid nybildas NADPH genom aktivering av glykosmetabolismen. Till viss del reagerar superoxid och väteperoxid, varvid det bland annat bildas en hydroxylradikal ($OH\cdot$):



1.2.5 Inflammation

Inflammation är en sammanfattande beteckning på reaktioner som utlöses av vävnadsskada. Vid mekanisk vävnadsskada initieras inflammationen av **cytokiner** och substanser frisatta från icke-immunologiska celler som endotelceller, epitelceller och trombocyter. Den lokala inflammatoriska processen har två faser. 1) Under den första fasen förstörs och avlägsnas det som förorsakat inflammationen. Av betydelse i denna fas är kringvandrande celler. 2) I den efterföljande läkningsfasen deltar i huvudsak vävnadsbundna celler. I den inflammatoriska processen sker degenerativa förändringar i de skadade cellerna, störningar i mikrocirkulationen samt ökad **kärlpermeabilitet**.

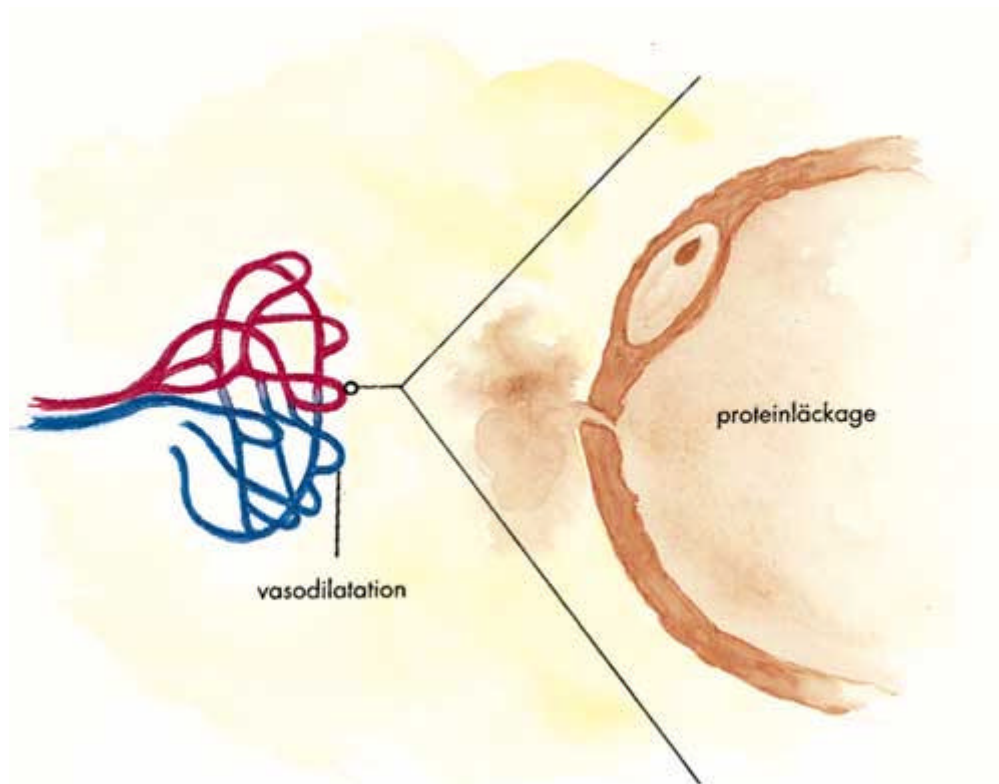
1.2.5.1 Vaskulära fenomen

Vaskulära förändringar spelar en central roll vid **inflammationer**. Hyperemi uppträder inom någon minut vid termisk skada eller inom den första timmen vid **inflammation** orsakad av en antigen-antikroppsreaktion. Vasodilatationen som ligger till grund för hyperemin startar normalt med en blodflödesökning, som sedan följs av en retardation i flödet och ökad lokal blodvolym. I samband med långsammare blodflöde och samtidig dilatation av postkapillära venoler och små vener lämnar leukocyterna sin centrala flödesbana i kärlet och närmar sig marginalzonen för att där klibba fast vid endotelet. Därmed uppstår förutsättningar för leukocyterna att lämna blodbanan på sin väg mot det agens som utlöst reaktionen. Denna process styrs av **kemotaxis**.

1.2.5.1.1 Kärlpermeabilitet

Intravaskulära tryckförändringar anses inte uppstå vid **inflammation**, medan däremot förändringar i kärlväggen spelar en stor roll. I samband med inflammatoriska reaktioner bildas gap i fogarna mellan endotelcellerna hos de angränsande postkapillära venolerna. Genom dessa gap läcker plasma ut i det extravasala rummet. Man antar att sådana gap uppstår genom kontraktion av endotelcellerna. Den resulterande **extravaseringen** orsakar ödem, vilket är ett karakteristiskt symptom vid **inflammation**. (Fig 1.2.5.1.2) Vid exponering av hud för intensiv fysikalisk **stimulering** med till exempel värme, ultraviolett ljus eller röntgenstrålning, uppträder ett långsamt insättande men utdraget läckage från såväl kapillärer som venoler. I de fall då kärlbädden i sin helhet skadas, som vid en brännskada, sätter **extravasering** in omedelbart och kvarstår under lång tid.

1.2.5.1.2 *Figur [Fig 4 sid. 16 i Smärta III]*

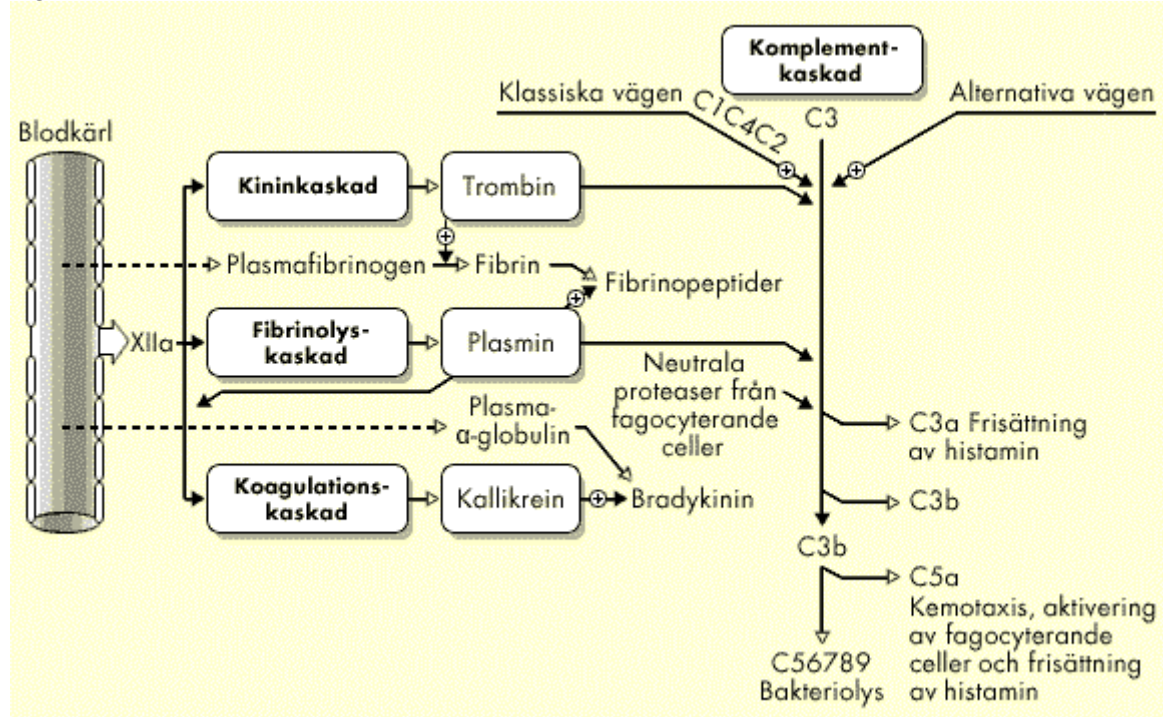


Vaskulär reaktion vid inflammation. Vasodilatation och ökat antal öppna kapillärer medför höjd temperatur och rodnad i vävnaden. Ökat proteinläckage leder till ödem.

1.2.5.2 Extravasering

Blodplasma som lämnar blodbanan vid ökad vaskulär permeabilitet (**kärlpermeabilitet**) aktiverar fyra enzymkaskader:

Figur 6 (sid 18 III)



Fyra enzymkaskader aktiverade av blodplasma som läcker ut i den extravasala vävnaden i samband med inflammation. Koagulationskaskaden resulterar i bildning av trombin som tillsammans med plasmin från den fibrinolytiska kaskaden aktiverar komplementkaskaden. Bradykinin som bildas via kininkaskaden bidrar till vasodilatation, ökad vaskulär permeabilitet, ökad syntes av prostanoider och nociception.

1.2.5.2.1 Kininkaskaden

Genom aktivering av denna enzymkaskad bildas kininer som t.ex. **bradykinin**, vilka är väsentliga för **inflammation** och smärta.

1.2.5.2.2 Fibrinolytiskaskaden

Vid sidan av den enzymkaskad som utgör koagulationssystemet är fibrinolytiskaskaden av stor betydelse för bildning och upplösning av koagel i de kärl som berörs av **inflammationen**. Enzymet plasmin är av central betydelse i fibrinolytiskaskaden och har till uppgift att katalysera nedbrytningen av fibrin. Plasmin aktiverar också **komplementsystemet**.

1.2.5.2.3 Koagulationskaskaden

Koagulationskaskaden leder fram till att fibrin bildas ur faktor XIIa. Detta sker bland annat under inverkan av enzymet trombin, vilket också aktiverar **komplementsystemet**.

1.2.5.2.4 Komplementkaskaden

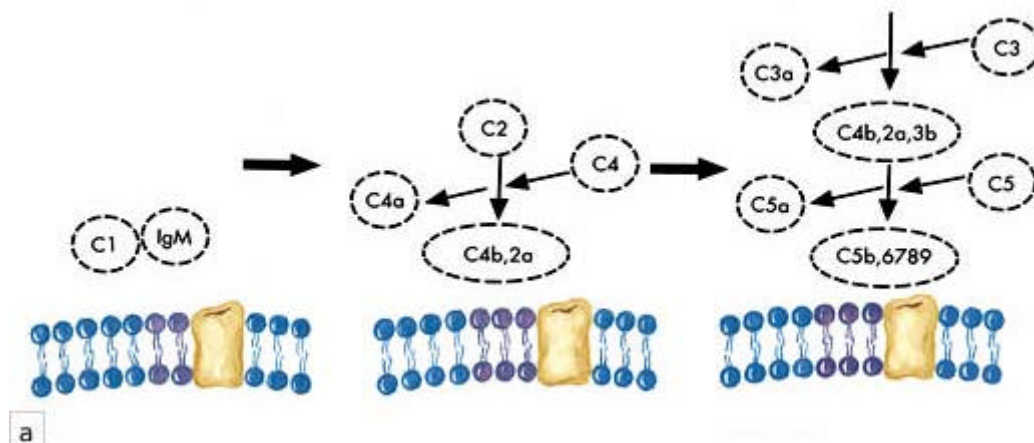
Komplementkaskaden (**komplementsystemet**) leder fram till bildning av en rad för **inflammationen** viktiga komplement.

1.2.5.3 Komplementsystemet

Komplementsystemet består av mer än tjugo plasmaproteiner vilka medierar bland annat **inflammation**. Dessa proteiner identifieras med hjälp av siffror, bokstäver eller triviala namn. C3, C5b,6789 och C5-konvertas är exempel på benämningar. Huvuddelen av dessa proteiner syntetiseras i levern men några bildas i lokala celler. Komplementsystemet aktiveras utefter två sekvenser, vilka benämns den klassiska respektive den alternativa vägen. Några för **inflammationen** viktiga komplement är: C3a även kallad *anafylatoxin*, som frisätter **histamin** ur mastceller, C3b även kallad *opsonin*, som befrämjar **fagocytos** av mikroorganismer, C5a, som leder till **kemotaxis**, **stimulerar** fagocyterande celler samt befrämjar frisättning av **histamin**, och slutligen C5b,6789, som orsakar sönderfall av mikroorganismer.

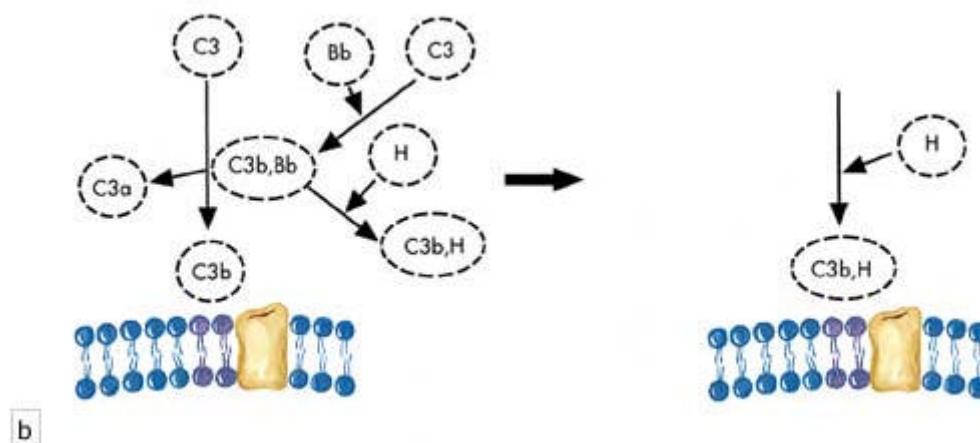
1.2.5.3.1 Klassisk väg

Den klassiska vägen aktiveras vanligen genom att protein C1 kopplas till ett på cellväggen bundet antigen-antikroppskomplex. Vid ett efterföljande steg aktiveras C4b,2a, som består av en enzymatisk del C2a och en icke-enzymatisk del C4b. Enzymet spaltar C3 i två fragment, C3a och C3b. C3b är en del av enzymet C5-konvertas, även kallat C4b,2a,3b. Detta spaltar C5-proteinet i en mindre och en större komponent. Den senare kan kombineras med ett annat proteinfragment och bilda komplexet C5b,6789, vilket har förmåga att rupturera det cellmembran det häftar vid (*Figur 1.2.5.3.2*).

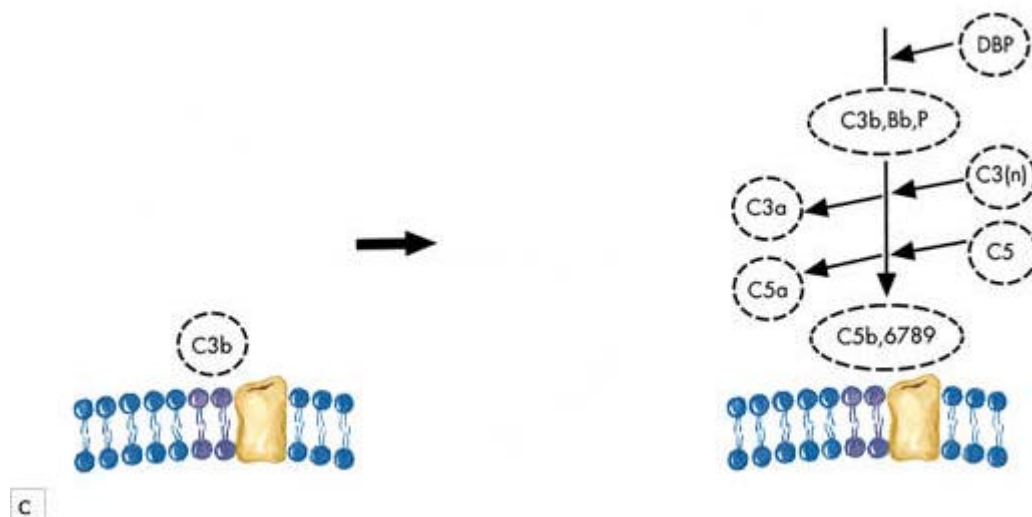


1.2.5.3.2. Figur [Fig 5 sid. 17 i Smärta III]

Aktivering av komplementsystemet. Aktivering via den klassiska vägen (a) leder till bildning av membranattackkomplexet C5b,6789.



Aktivering via den alternativa vägen (b) leder fram till det inaktiva komplexet C3bH.



Denna aktivering via den alternativa vägen kan också leda fram till ett aktivt komplex C5b,6789 (c).

1.2.5.3.3 Alternativ väg

Den alternativa vägen startas med att plasmaproteiner kommer i kontakt med polysackarider och lipopolysackarider eller antigen-antikroppskomplex. C3-konvertas består vid den alternativa vägen av C3b och en komponent Bb. I och med att C3b ingår i det enzym (C3b,Bb,P) som spjälkar C3, varvid C3a och C3b bildas, finns en positiv återkoppling inbyggd i den alternativa vägen. C3b som bildas i den klassiska processen kan också användas vid den alternativa vägen. C3b som finns bundet till en cellyta kan sedan inaktiveras genom proteolys efter att ha bundits till ett plasmaprotein, kallat faktor H. Detta är det fysiologiska skeendet. Under vissa förhållanden aktiveras i stället C3b, vilket betyder att C3b binds till faktor B under inverkan av faktor D. Resultatet blir C3b,Bb, som stabiliseras av ett annat plasmaprotein, kallat faktor P. Det bildade komplexet C3b,Bb P, även kallat förstärkande C3-konvertas, startar den ovan omtalade positiva återkopplingen för bildning av C3. Målet för den fortsatta processen blir liksom i den klassiska vägen bildning av C5b,6789 (membranattack-komplexet). Då detta komplex bildas på en cellyta, till exempel en bakterie, lyseras denna.

1.2.5.4 Cytokiner

Cytokiner är små extracellulära peptider, som spelar en central roll vid en **inflammation** såväl som vid infektions- och immunsjukdomar. De olika cytokinerna har en komplicerad inbördes relation genom att vissa förstärker, andra hämmar andra cytokiners effekter. Till dessa räknas interleukin 1–10 (IL1-10), interferoner, tumor necrosis factor (TNF), platelet derived growth factor (PGF), transforming growth factor-beta(TGF β), kemokiner och colony stimulating factor (CSF).

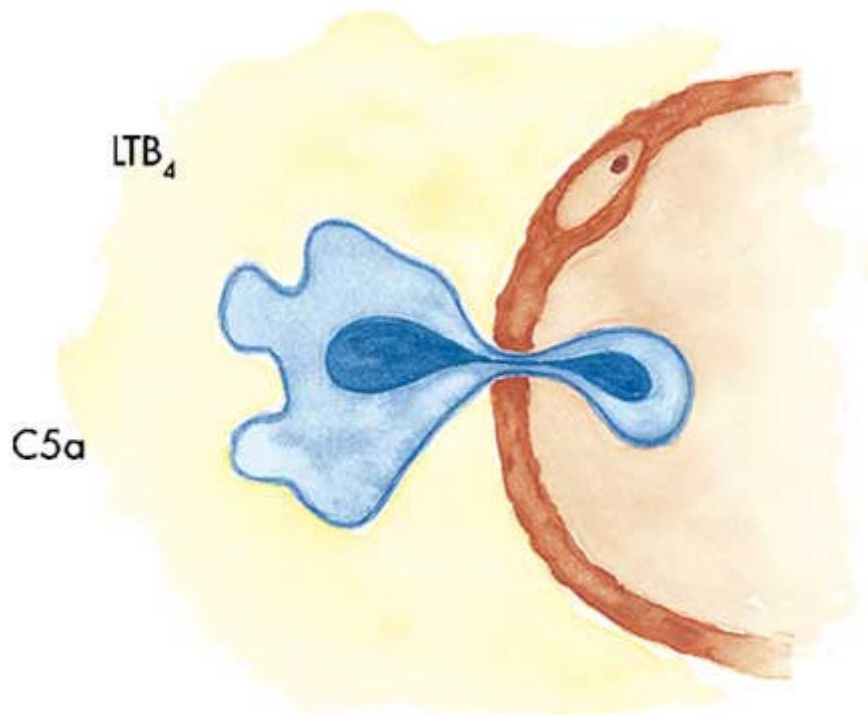
1.2.5.4.1 Cytokineffekter

Medan interleukin 8 (IL 8) svarar för ansamlandet av **inflammation**sceller i till exempel leder vid akut **inflammation**, svarar interleukin 1 (IL 1), interleukin 6 (IL 6) och "Tumor Necrosis Factor" (TNF) bland annat för förändring av kärlepitelet. I samband med kronisk **inflammation** bidrar följande **cytokiner** till tillväxt och mognad av lymfocyter: interleukin 2 (IL 2), interleukin 4 (IL 4), interleukin 5 (IL 5), interleukin 6 (IL 6), interleukin 9 (IL 9), interleukin 10 (IL 10) samt interferon-gamma (IFN- γ). Nedbrytning av ben och brosk **stimuleras** av IL1 och TNF α genom aktivering av kondrocyter. **Cytokiner** som "epidermal growth factor" (EGF) och "transforming growth factor beta" (TGF β) anses bidra till sårhäkning och fibrosbildning. IL 1 är en viktig **inflammation**smediator som anses vara inblandad i mekanismen bakom kronisk **inflammation** som till exempel reumatoid **artrit**.

1.2.5.5 Kemotaxis

I tidig fas av **inflammationen** lämnar leukocyterna den centrala flödesbanan i venoler och små vener för att "rulla" utefter kärlväggarna och för att eventuellt klibba fast där. När de passerat **inflammationsområdet** återgår de till den centrala flödesbanan. De celler som klibbat fast vid kärlväggen ändrar form och tränger sedan emellan endotelcellerna ut ur blodkärlet (**vaskulära fenomen**). Hela processen från rullandet utefter kärlväggen till inträngandet i den extravaskulära **inflammationshärden** kan orsakas av kemotaktiska substanser bildade i det inflammerade området. En av dessa substanser härstammar från det aktiverade **komplementsystemet**, plasmaprotein C5a. Från arakidonsyrasystemet (**arakidonsyra**) härrör AGEPC och leukotrien B₄ (LTB₄), som också är kemotaktiska verksamma substanser (**Figur 1.2.5.1**).

1.2.5.5.1 Figur [Fig 7 sid. 19 i Smärta III]



Kemotaxis innebär att komponenter utanför blodkärlet attraherar blodceller. Det vid inflammation typiska kärlläckaget av blodceller orsakas av i vävnaden frisatta substanser, som komplementkomplexet C5a, PAF (platelet activating factor) och LTB₄.

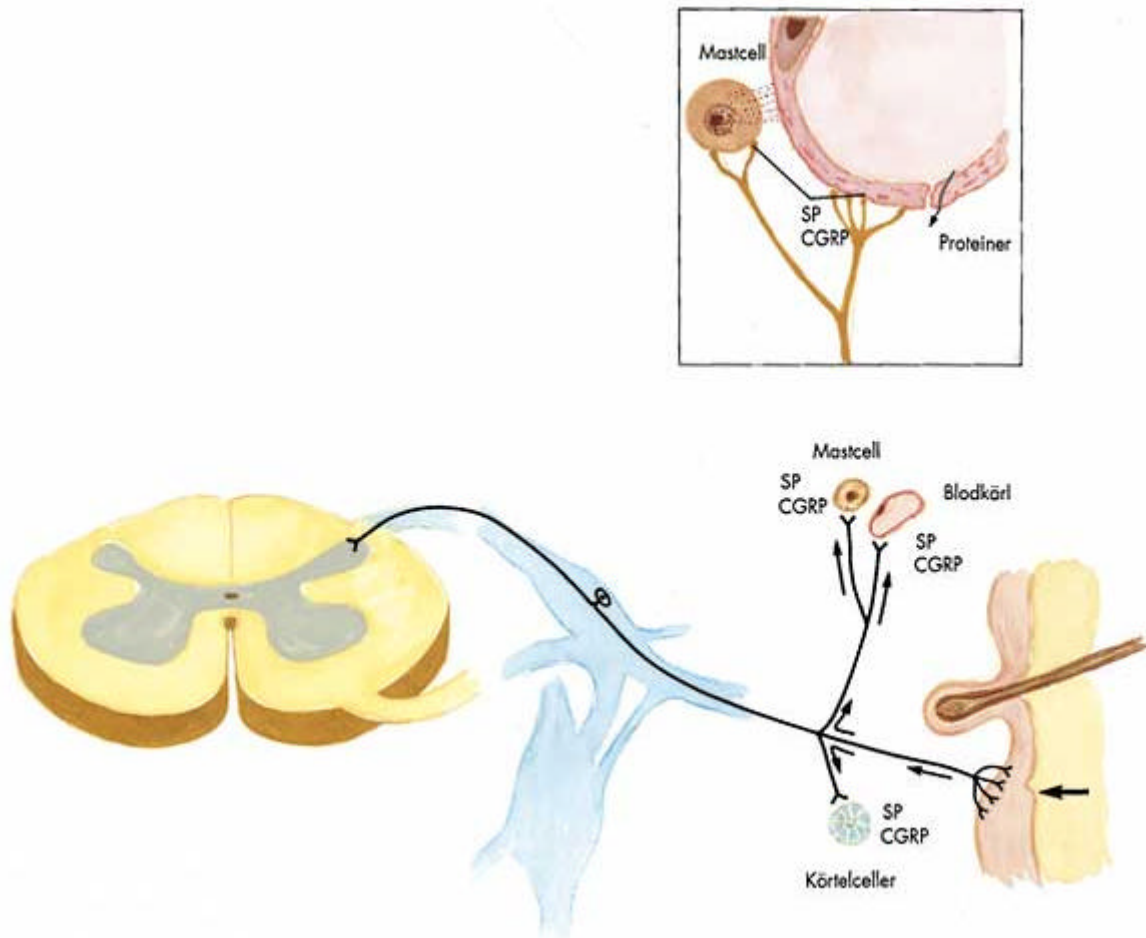
1.2.5.6 Fagocytos

Det inflammatoriska svaret på infektioner utlöses primärt av makrofager och granulocyter. Makrofagerna bildas ursprungligen i benmärgen i form av monocyter. Under inverkan av i huvudsak plasmaprotein C5a lämnar de blodbanan för att i den extravaskulära vävnaden fagocytera främmande material. En av de receptorer som finns på vissa celler (granulocyter, monocyter och makrofager) yta **stimuleras** av en IgG-molekyl (dess Fc-del) som reagerat med ett antigen. En annan receptor **stimuleras** av plasmaproteinet C3b i **komplementsystemet**. En partikel som är beklädd med C3b-protein och/eller IgG-antikroppar kopplas genom dessa receptorer till granulocyten, varvid **fagocytos**processen startar. Genom invaginering av den del av cellväggen där den främmande partikeln knutits fast, kommer partikeln att inneslutas i cellen. I den bildade vakuolen tömmer sig granula som bland annat innehåller lysosomala enzymer. Dessa befrämjar syntesen av **prostaglandiner** och syremetaboliter (**fria syreradikaler**) med vilkas hjälp den fagocyterade partikeln destrueras. I samband med **fagocytosen** kan lysosomala enzymer och syremetaboliter läcka ut, vilket utgör en väsentlig orsak till vävnadsskada vid kroniska **inflammationstillstånd**.

1.2.6 Neurogen inflammation

När en vävnad skadas utsätts lokala nervfibrerna för en direkt **stimulering**. De afferenta nervfibrerna förmedlar inte bara nervimpulser till CNS från den perifert belägna skadan utan har också förmågan att på platsen för skadan frisätta diverse **takykiner** från de perifera nervändarna. (Se Figur 1.1.3.3)

1. Figur [1.1.3.3 - 13 sid. 24 i Smärta III]



Schematisk bild av axonreflex. Nociceptiv stimulering av huden inducerar nervaktivitet i afferent nerv. Nervimpulserna kommer på sin väg mot ryggmärgen att sprida ut andra nervgrenars ändrar för att där frisätta bland annat substans P (SP) och CGRP. Dessa substanser kan aktivera körtelceller och mastceller samt dilatera blodkärl. De aktiverade mastcellerna frisätter histamin och andra substanser som påverkar kärlgenomblödning och läckage.

1.2.6.1 Takykiner

Till denna grupp av mediatorer räknas **Substans P**, vilken förekommer i de delar av centrala och perifera nervsystemet som förknippas med **nociception**. Dessa substanser lagras och frisätts som andra transmittorsubstanser. Effekten är vanligen excitatorisk när takykinerna aktiverar någon av de tre kända receptorerna NK₁, NK₂ och NK₃. Även sekretoriska celler och glatt muskulatur exciteras. Takykinerna kan orsaka vasodilatation och ökad **extravasering** och spelar en betydande roll vid smärta och **artrit**.

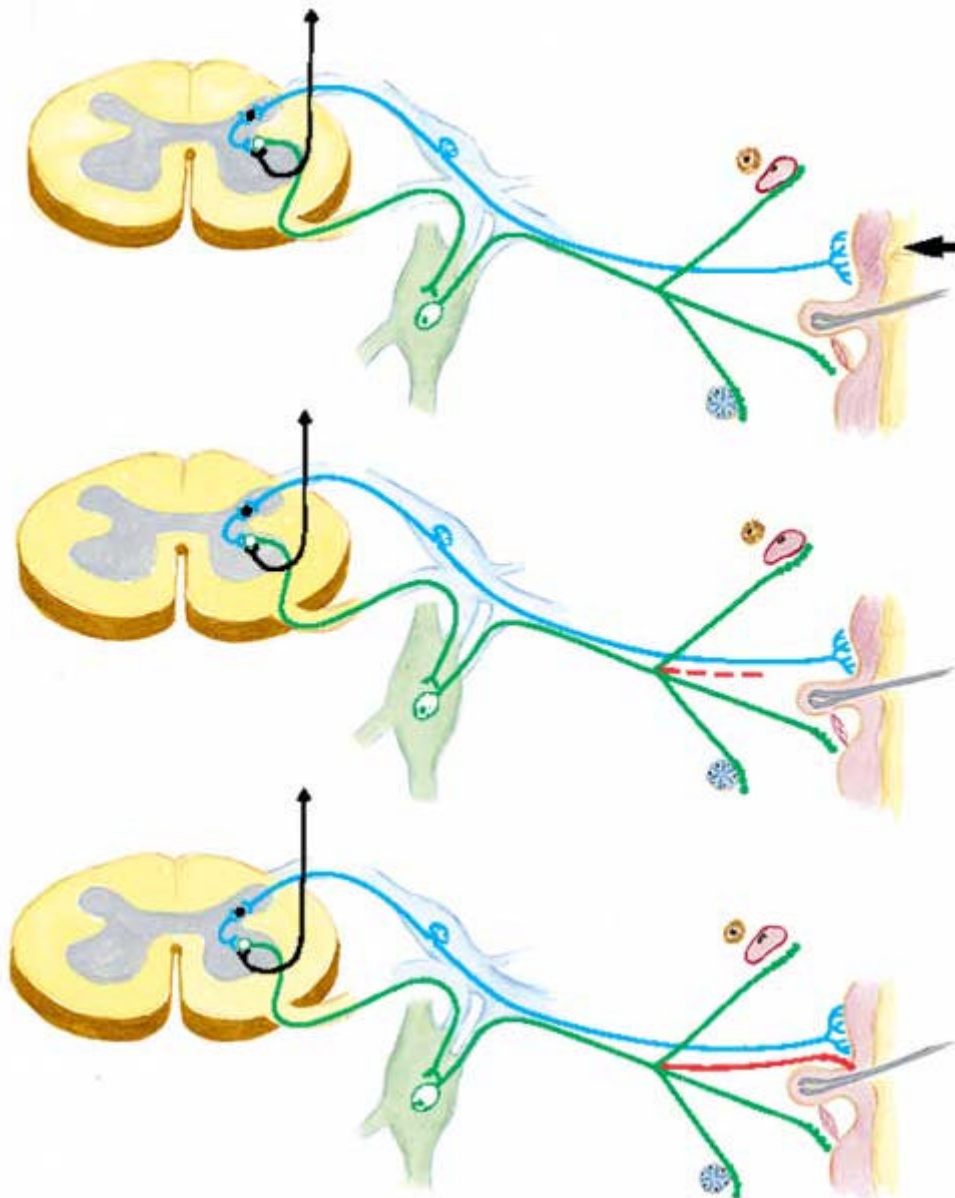
1.2.6.2 CGRP

CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) frisätts tillsammans med **substans P** men har kraftigare vasodilaterande effekt. Den så kallade **neurogena inflammation** som blir följden av denna kraftiga påverkan av mikrocirkulationen i det aktuella vävnadsavsnittet spelar en uppenbar roll för uppkomsten av den **perifera sensitiseringen**. De frisatta peptiderna aktiverar också nervändar i det aktuella vävnadsavsnittet, vilket i sig leder till **hyperalgesi**.

1.3 Autonoma nervsystemet

Tunna myeliniserade B-fibrer från lateralthornet når via *ramus communicans albus* paravertebral- eller prevertebralganglierna. I något av dessa ganglier sker en omkoppling till postsynaptiska omyeliniserade fibrer (1.3.1 Figur). Dessa är av tre typer: vasomotor-, sudomotor- och pilomotorfibrer. Förutom att i periferin aktivera effektororgan som blodkärl, körtlar och hårmuskulatur kan sympatiska fibrer öka känsligheten hos skadade nervers **nociceptorer (nociceptoraktivering)**.

1.3.1 Figur [Fig 24 sid. 32 i Smärta III]



Hyperalgesi orsakad av inväxande sympatiska nervterminaler. Nociceptorernas känslighet kan höjas genom att sympatisk nervaktivitet via inväxande sympatiska nervterminaler når nociceptorerna.

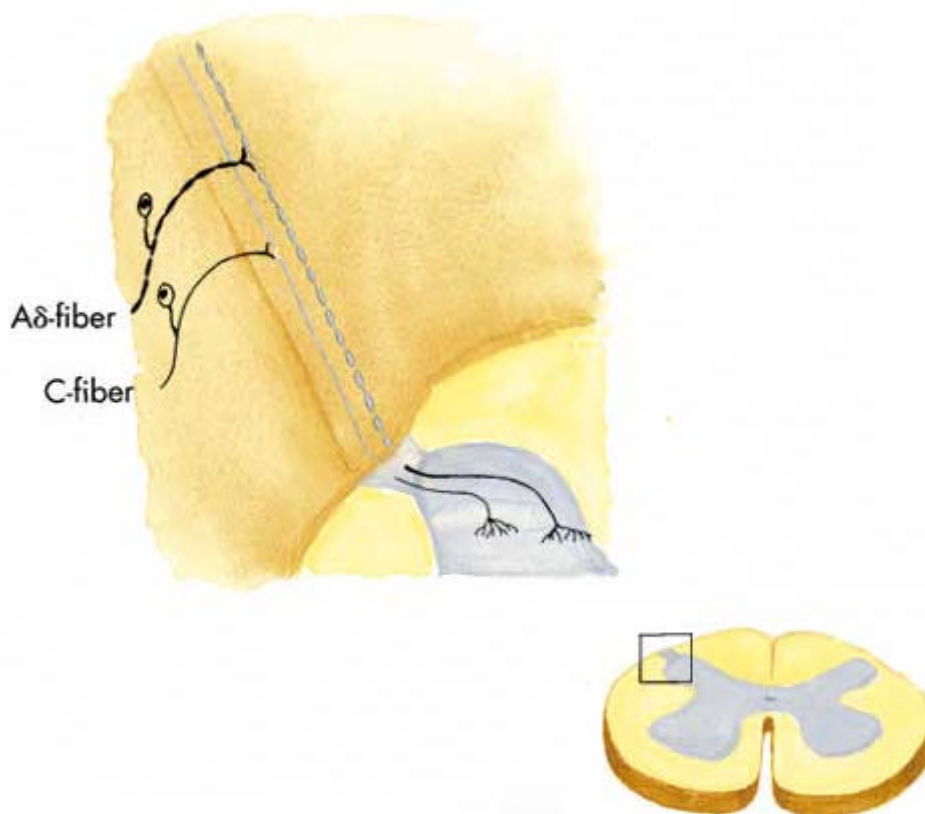
1.3.2 Nociceptoraktivering

Det har visats att **nervgroddar** hos skadade **nociceptiva** nerver exciteras av noradrenalin. Genom att noradrenalin från postsynaptiska sympatikusfibrer **stimulerar** α -receptorerna på nervgroddarna, uppstår en nervaktivitet i den skadade nerven eventuellt med smärta som följd. Sådan nervaktivitet kan dessutom reflexmässigt öka sympatikusaktiviteten. Det finns således teoretiskt förutsättningar för en *circulus vitiosus*.

1.4 Ryggmärgen

Substantia grisea (grå substansen) är den i genomsnitt fjärilsliknande och centralt belägna del av ryggmärgen där nervcellkropparna finns och där alla synaptiska omkopplingar äger rum. Den svenske neuroanatomen Bror Rexed har delat in *substantia grisea* i tio lameller. Själva bakhornet består av Rexeds laminæ I-VI medan laminæ VII-IX utgör framhornet. Lamina X består av en struktur som omger ryggmärgens centralkanal. Den grå substansen omges av *substantia alba* (vita substansen) som består av myeliniserade nervtrådar och utgör huvuddelen av ryggmärgens olika nervbanor. Dessa förbinder dels olika nivåer inom ryggmärgen med varandra och dels förbinds dessa delar av ryggmärgen med hjärnstammen och hjärnan. Mellan spetsen på **dorsalhornet** och ryggmärgens yta finns ett bansystem som kallas Lissauers randzon (se *Figur 1.4.1*).

1.4.1 *Figur [Fig 19 sid. 28 i Smärta III]*

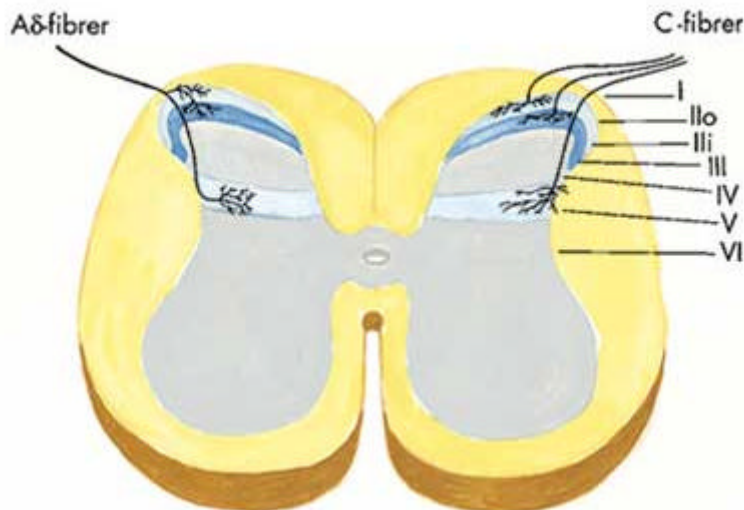


Lissauers randzon löper utefter ryggmärgen mellan dorsalhornets spets och ryggmärgens yta. Nervtrådarna som utgör denna struktur stiger såväl uppåt som nedåt och förbinder ett segment med angränsande nivåer.

1.4.2 Dorsalhornet

Rexeds lamina II delas vanligen i två delar: en yttre och en inre lamell. Medan cellerna i den inre lamellen (II_i) i huvudsak tar emot nervtrådar som förmedlar mekanisk icke-noxisk **stimulering**, är den yttre lamellen (II_o) slutstation för **nociceptivt** inflöde från perifer vävnad via A δ -trådar. Tillsammans med lamina III bildas den struktur som sedan gammalt benämns *substantia gelatinosa*, vilken kännetecknas av ett nätverk av små nervceller med dendriter och axon. Cellerna i lamina III och IV svarar inte på perifer vävnadsskadande **stimulering**. Däremot svarar celler i lamina IV på icke-**nociceptiv** mekanisk **stimulering**. Cellerna i lamina V tar emot **nociceptiv** information från perifer vävnad via i huvudsak A δ -fibrer. Lamina V-celler reagerar också på perifer C-fiberaktivitet. Det faktum att celler i denna del av dorsalhornet samtidigt tar emot signaler från både visceral **nociceptiva** nervtrådar och kutana lågtröskliga nervelement ger en teoretisk grund för det kliniska fenomen som i denna bok kallas **överförd smärta** ("referred pain") (Figur 1.4.1.1). Lamina VI förefaller ta emot information om såväl **nociceptiv** som icke-**nociceptiv** perifer **stimulering**. Många av cellerna i dessa laminae står genom **uppåtstigande bansystem** i förbindelse med supraspinala CNS-strukturer.

1.4.2.1 Figur [Fig 16 sid. 26 i Smärta III]

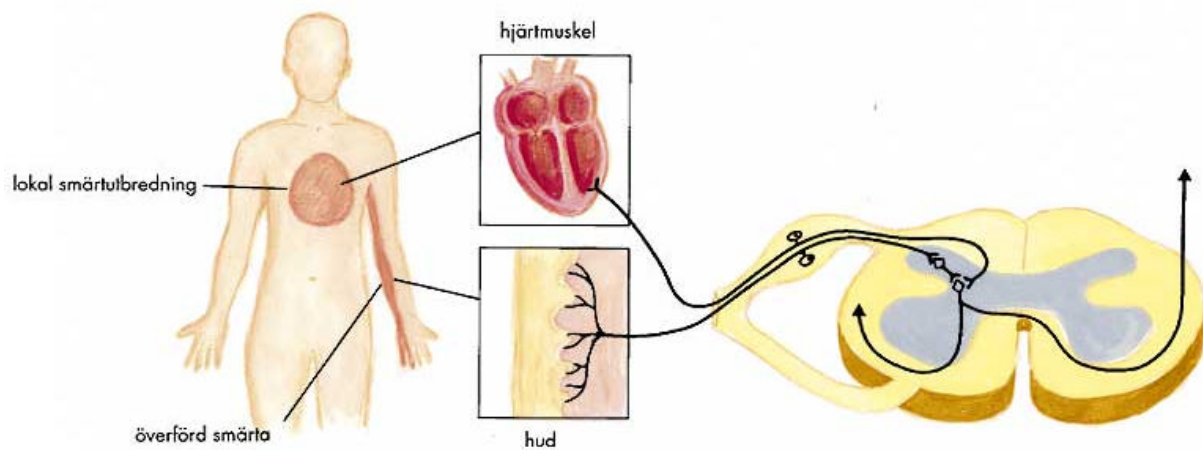


Laminaindelning av ryggmärgens grå substans (substantia grisea) enligt Rexed. De myeliniserade (A δ) och de omyeliniserade (C) primärafferenternas slutstation i någon eller några av dessa lamina.

1.4.3 Överförd smärta ("referred pain")

Med överförd smärta ("referred pain") menas smärta som upplevs vara lokaliserad till en annan lokal än där smärtans orsak finns. Till exempel kan smärta i vänster underarms ulnara region härröra från myokardskada vid hjärtinfarkt. Antagligen beror överförd smärta på att nervfibrer från såväl huden som ett inre organ konvergerar mot en och samma grupp av nervceller i ryggmärgens **dorsalhörn**. Från denna nervcellgrupp går sedan information om vävnadsskada (t.ex. myokardskada) i en gemensam bana mot supraspinala strukturer. I dessa kan lokalen för vävnadsskada i t.ex. underarmen inte skiljas från sådan skada i hjärtat. Överförd smärta kan således betraktas som en centralnervös feltolkning av den inkommande informationen om vävnadsskada. (Se *Figur 1.4.3.1*)

1.4.3.1 *Figur [Fig 17 sid. 27 i Smärta III]*

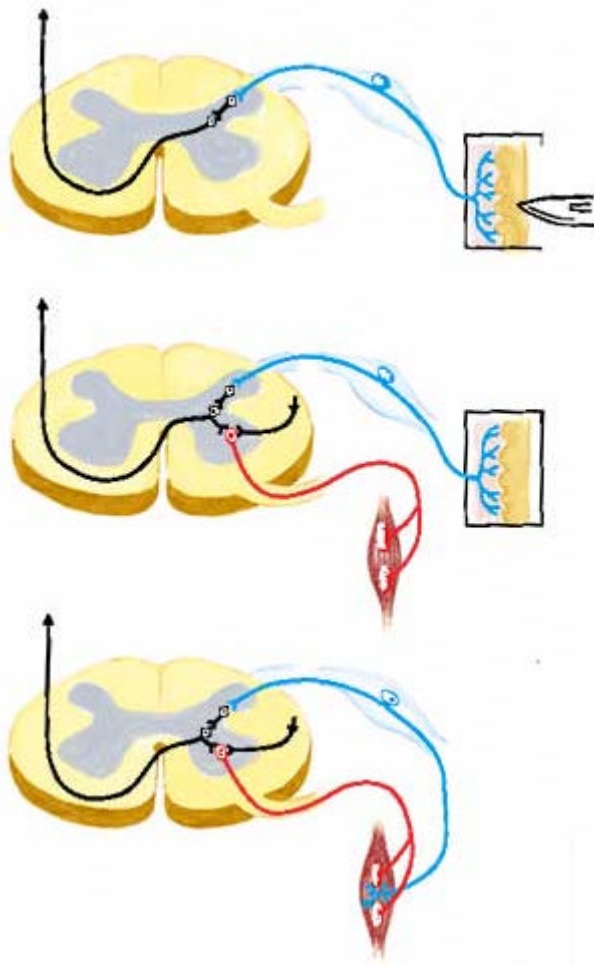


Överförd smärta ("referred pain") beror sannolikt på att nervfibrer från huden och ett inre organ konvergerar. Information från till exempel hjärtmuskeln når hjärnan i samma nervbana som normal information från vissa hudavsnitt.

1.4.4 Synapsmönster

Inom **dorsalhornet** kommunicerar cellerna med varandra enligt en viss princip. Från celler i Rexeds lamina II går exciterande förbindelser till celler i lamina I och V. Celler i den senare lamellen tar också emot information från lamina IV. Från lamina V går förbindelser till celler i lamina VI och vidare till celler i lamina VII, som hör till ventralhornet. Att vävnadsskadande **stimulering** kan leda till motoriska reflexer är välbekant. Det förefaller därför rimligt att motornerver i lamina VII direkt och indirekt aktiveras via dendriterna från lamina V (Figur 1.4.4.1). Mera ihållande reflexer som till exempel muskelkontraktion vid skelettfrakturer förutsätter att dessutom en mera uttalad supraspinal kontrollmekanism är inkopplad.

1.4.4.1 Figur [Fig 18 sid. 27 i Smärta III]



Hudtrauma kan orsaka ihållande reflektorisk kontraktion i någon muskelgrupp med smärta som följd. Denna kan eventuellt vidmakthålla muskelkontraktionen. På så sätt kan smärtan kvarstå sedan hudtraumat läkt.

1.4.5 Central sensitisering

Begreppet syftar på förändringar i de centralnervösa nervernas reaktionsmönster då de utsätts för ett kraftigt nervimpulsflöde från en perifer vävnadsskada. En rad kliniska observationer som t.ex. **sekundär hyperalgesi**, **allodyni** och vissa former av **kronisk smärta** kan helt eller delvis förklaras utifrån **central sensitisering**.

1.4.5.1 Utvidgad hyperalgesi

Med hyperalgesi menas att smärta utlöses av ett svagt noxiskt **stimulus** eller att smärtan blir intensivare än normalt då ett noxiskt **stimulus** appliceras på huden. När detta fenomen sprider sig utanför den skadade delen av huden talar vi om **sekundär hyperalgesi**. Denna sekundära hyperalgesi kan endast förklaras utifrån en förändring i det centralnervösa svarsmonstret (**central sensitisering**) eftersom känsligheten hos nervändarna i huden där sekundär hyperalgesi upplevs visar sig vara oförändrad. De celler i ryggmärgens **dorsalhorn** som svarar på skada av ett visst hudavschnitt ändrar beteende om **stimuleringen** är intensiv (**central sensitisering**). Ryggmärgscellerna kommer då att reagera kraftigare på **stimulering** av det angränsande hudavschnittet. Detta förklaras av att varje cell som svarar på en relativt svag **stimulering** av ett hudavschnitt också kan svara på en kraftigare **stimulering** av angränsande hudavschnitt.

1.4.5.2 Allodyni

Med allodyni menas att **stimuli** som normalt inte ger upphov till smärta efter en skada uppfattas som smärtsamma. Detta fenomen förklaras med att tröskeln för **stimulering** av ett hudavschnitt sjunker som följd av en förändring i synapsmonstret hos nervcellerna i **dorsalhornet** (orsakade av perifer vävnadsskada). Man har i djurförsök visat att celler i **dorsalhornet**, som tidigare förmedlade enbart en känsla av beröring, efter en perifer vävnadsskada kan aktivera andra neuron med uppenbara smärtreaktioner som följd.

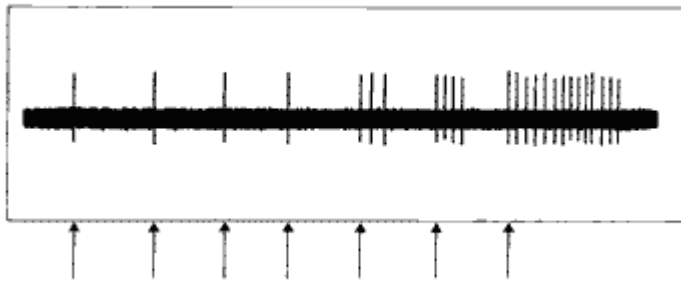
1.4.5.3 Excitatoriska aminosyror

En tänkbar mekanism bakom den **centrala sensitiseringen** kan skönjas. Impulsaktiviteten i C- och A δ -nervtrådar kan genom synaptisk omkoppling med hjälp av excitatoriska aminosyror (EAA) aktivera en nervcellkropp i ryggmärgens **dorsalhorn**. Den resulterande aktionspotentialen i denna nervcellkropp är kortvarig. I synapsen frisätts dock förutom peptider också excitatoriska aminosyror. Dessa genererar svaga kvardröjande depolarisationer av nervcellmembranet. Sådana depolarisationer (excitatoriska postsynaptiska potentialer, **EPSP**) kan kvarstå upp till 20 sekunder. Dessa summeras om nervcellkroppen nås av flera **EPSP** under kort tid. När dessa summerats till en viss nivå utlöses en aktionspotential eller eventuellt en skur av sådana.

1.4.5.4 Wind up

Ett initialt intensivt impulsbombardemang av den postsynaptiska nervcellkroppen i **dorsalhornet** resulterar i att nervcellmembranet depolariseras. Detta fenomen förklarar cellens ändrade känslighet för framtida **stimulering**. En skur av nervimpulser som når en nervcell i ryggmärgens **dorsalhorn** inducerar en smärtupplevelse men leder också till ökad retbarhet hos nervcellerna. När dessa sedan nås av en ny skur av impulser kan en svagare nervaktivitet ge samma smärtintensitet som den tidigare kraftigare impulsskuren (*Figur 1.4.5.4.1*).

1.4.5.4.1 *Figur [Fig 21 sid. 36 i Smärta V]*

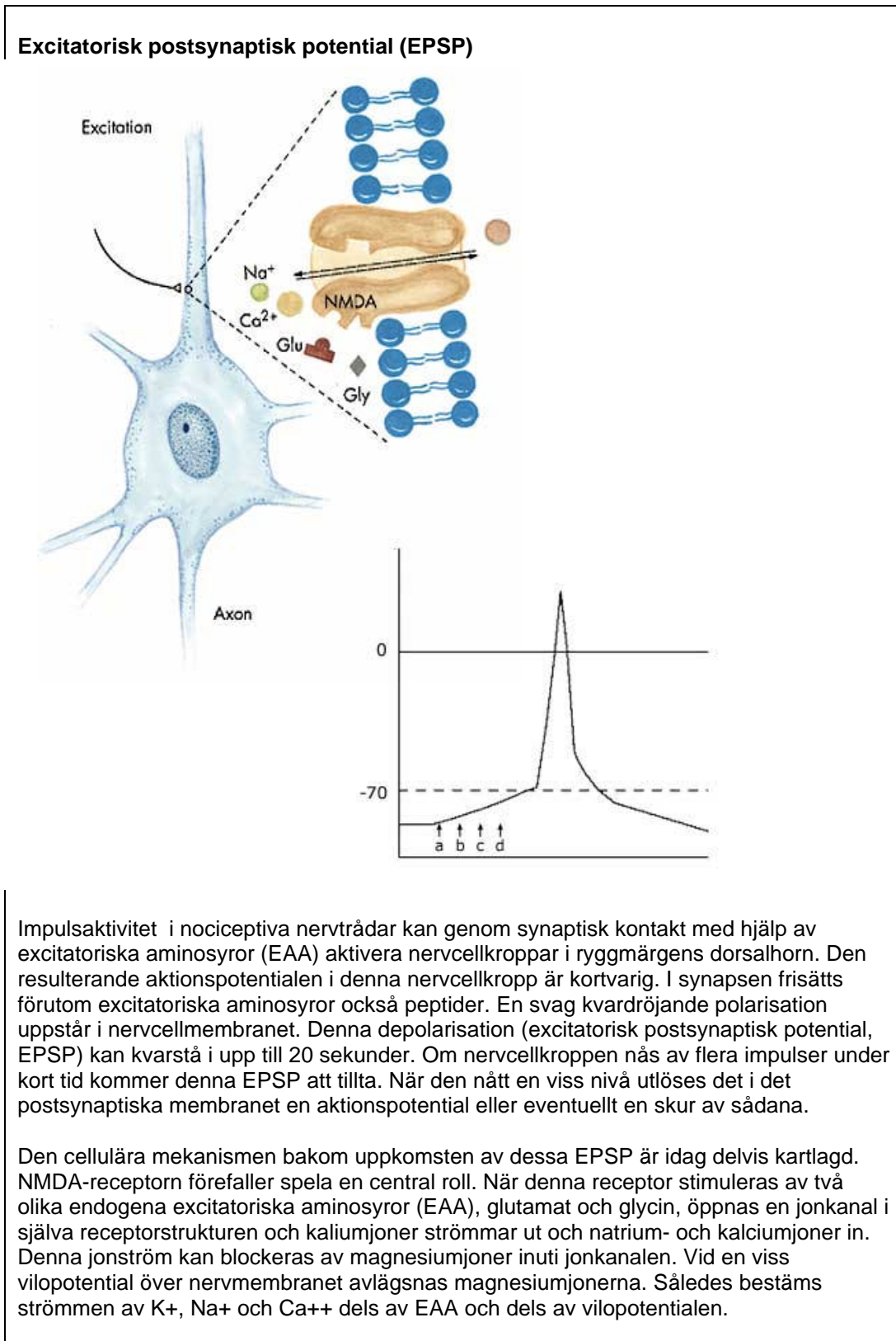


När varje till ett system inkommande ny impuls resulterar i en tilltagande frekvens i det utgående nervimpulssvaret benämns detta temporal summation eller "wind-up". Pilarna i bildens undre del motsvarar nervimpulser i en perifer nociceptiv nervfiber och nervimpulserna i bildens övre rad motsvarar den resulterande nervaktiviteten i den mot talamus uppåtstigande (ascenderande) nervbanan.

1.4.5.5 EPSP

Den cellulära mekanismen bakom uppkomsten av EPSP är delvis kartlagd. En struktur som kallas NMDA-receptorer förefaller spela en central roll. Receptorn har fått sitt namn efter en substans, N-metyl-D-aspartat, som under experimentella förhållanden används som ett experimentellt verktyg för att **stimulera** denna receptor. NMDA-receptorer **stimuleras** normalt av två excitatoriska aminosyror, glutamat och glycin. Receptor-jonkanalsystemet aktiveras dessutom genom uppkomsten av elektriska membranpotentialer. Receptorn, som förefaller reglera kalciumjoninflödet genom cellmembranet, är normalt blockerad av en magnesiumjon. Blockeringen hävs då NMDA-receptorn aktiveras. Kalciumströmmen in i cellen ökar vid receptoraktivering så att halten av kalciumjoner inuti cellen ökar (*Figur 1.4.5.5.1*).

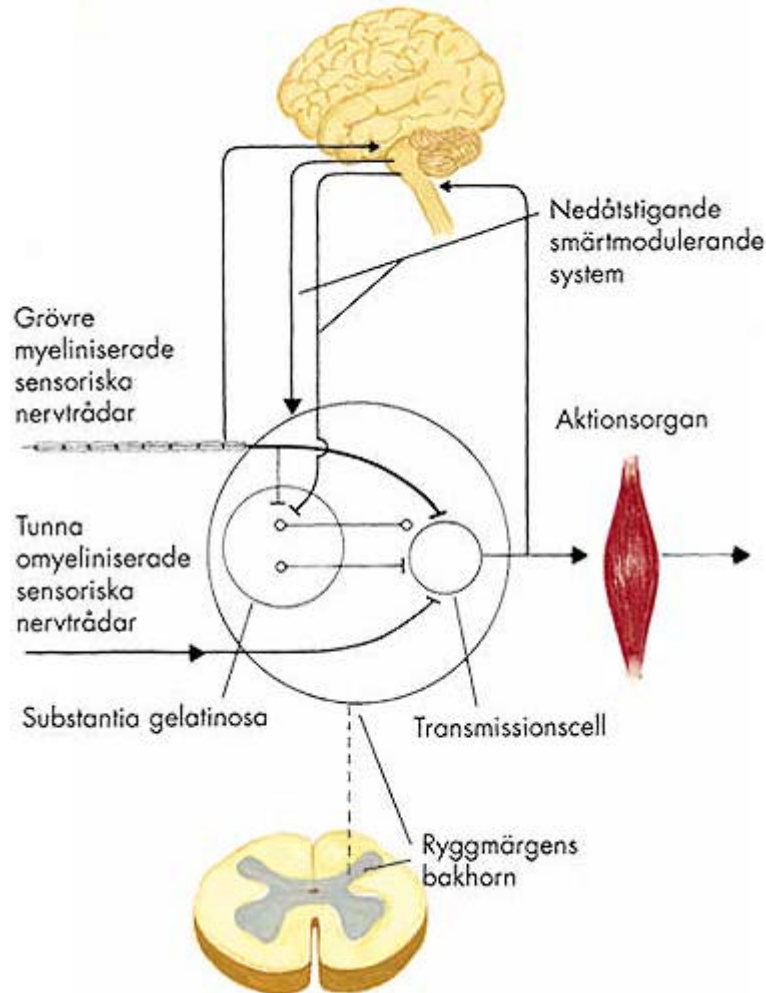
1.4.5.5.1 *Figur [Box sid. 35 i Smärta V]*



1.4.6 Grindteorin

Grindteorin eller The Gate Control Theory of Pain beskrevs första gången 1965 av den brittiske neurofysiologen Pat Wall och den kanadensiske psykologen Ron Melzack. Betydelsen av denna teori för den explosionsartade utvecklingen av smärtforskningen kan inte överskattas. Grindteorin består av två komponenter: en perifer och en central komponent (Figur 1.4.6.1).

1.4.6.1 Figur [Fig 20 sid. 29 i Smärta III]



Grindteorins två komponenter: Den segmentella och den från högra centra kommande modulerande styrningen av den nociceptiva synapsen.

1.4.6.2 Perifer del av grindteorin

En av de grundläggande delarna i **grindteorin** är att mekanisk **stimulering** av grova myeliniserade nervtrådar kan hindra att information om vävnadsskada (eller hotande sådan) släpps fram till högre CNS-centra för att där resultera i en medveten smärtupplevelse. Mekanisk **stimulering** av huden vilket resulterar i impulsaktivitet i grova myeliniserade nervtrådar kan, om nervcellerna i **tractus spinothalamicus** (STT) är normalt känsliga, leda till hämning av smärtupplevelsen. Effekten av transkutan nerv**stimulering** (TENS) anses bero på att den elektriska ström som passerar huden aktiverar samma grova myeliniserade nervtrådar som den mekaniska **stimuleringen**, men den elektriska **stimuleringen** är effektivare och resultatet mera förutsägbart.

1.4.6.3 Central del av grindteorin

En viktig del av **grindteorin** är att grinden kan kontrolleras av nervbanor från högre centra. Det har visats i djurförsök att elektrisk **stimulering** av vissa områden i hjärnstammen reducerar djurens reaktioner på vävnadsskadande **stimuli**. Dessa resultat har också tillämpats kliniskt. Smärta hos cancerpatienter har kunnat lindras med hjälp av inopererade elektroder i den del av hjärnstammen som omger *aqueductus cerebri* mellan tredje och fjärde hjärnventriklarna (**substantia grisea centralis**). Den smärthämning som kan förekomma vid till exempel panik får en tänkbar fysiologisk förklaring genom dessa försök.

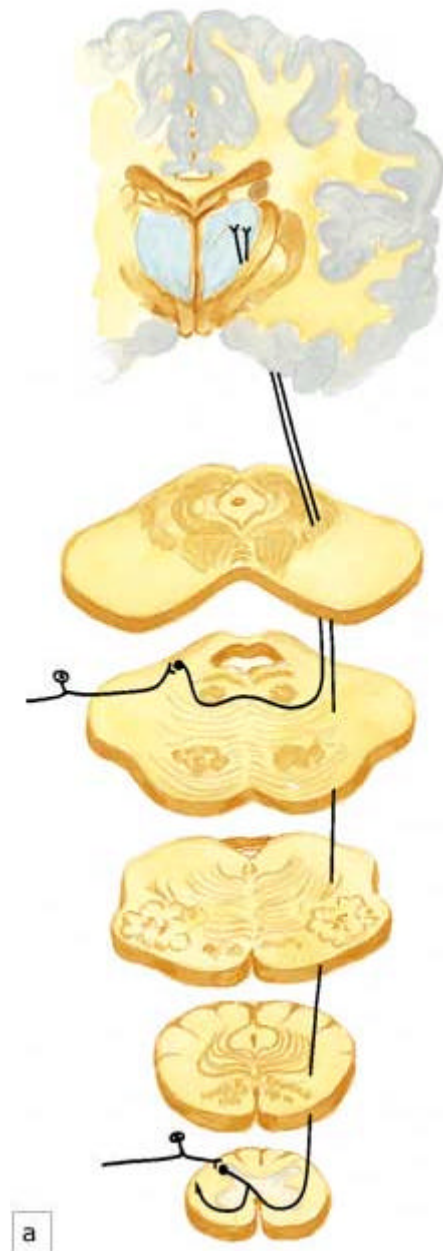
1.5 Uppåstigande bansystem

De tunna myeliniserade eller omyeliniserade nervtrådarna från periferin har inom **dorsalhornet** synaptisk kontakt med nervcellkroppar vars axoner antingen direkt eller via nya synapser förmedlar budskapet om vävnadsskada uppåt mot hjärnstammen eller mitthjärnan. Huvuddelen av dessa nervtrådar korsar medellinjen och når den kontralaterala sidan av **talamus**.

1.5.1 Tractus spinothalamicus

Tractus spinothalamicus (STT) anses vara den för smärta väsentliga förbindelsen mellan ryggmärgens olika nivåer och **talamus** (Figur 1.5.1.1.). De nervtrådar som har sin cellkropp i **dorsalhornets** lamina I når *nucleus ventroposterolateralis* (VPLc) i den kontralaterala kaudala delen av **talamus**. Denna kärna liksom mediala delen av det posteriora kärnkomplexet (POM) nås av de nervtrådar som kommer från laminæ IV och V. STT löper i den främre laterala delen av ryggmärgens vita substans.

1.5.1.1 Figur [Fig 25a sid. 33 i Smärta III]



Tractus spinothalamicus består av en äldre del, paleospinothalamicus, och en yngre, neospinothalamicus.

1.5.1.2 Funktioner hos STT

(a) En del av nervtrådarna kommer från **dorsalhornets** lamina I och reagerar endast på högrösklig vävnadsskadande (noxisk) **stimulering** av perifer vävnad. (b) En tredjedel av nerverna i STT reagerar på ett brett spektrum av **stimuli** (wide dynamic range). Nerverna har sin cellkropp huvudsakligen i lamina V och i viss mån i lamina I. (c) Mer än 20% av fibrerna i STT reagerar på lågrösklig icke-skadlig **stimulering** av perifer vävnad. **Nociceptiv** nervaktivitet från ansiktet följer trigeminotalamiska banor.

1.5.2 Tractus spinoreticularis

Formatio reticularis reglerar vakenhetsgrad och i viss utsträckning somatiska och autonoma reflexer samt är förknippad med affektiva komponenter vid till exempel smärta. *Tractus spinoreticularis* (Figur 1.5.2.1) förser **formatio reticularis** med information om aktuell eller hotande vävnadsskada. Denna bana har ett mindre antal axoner med cellkroppar i laminæ I och V medan huvuddelen av cellerna ligger i laminæ VII och VIII. Nervtrådarna har sin slutstation i **formatio reticularis** främst i *nucleus gigantocellularis*. Via liknande retikulära kärnor förbinds detta bansystem med **raphekärnorna**.

1.5.2.1 Figur [Fig 25b sid. 33 i Smärta III]



Tractus spinoreticularis förbinder celler i ryggmärgens bakhorn med formatio reticularis.

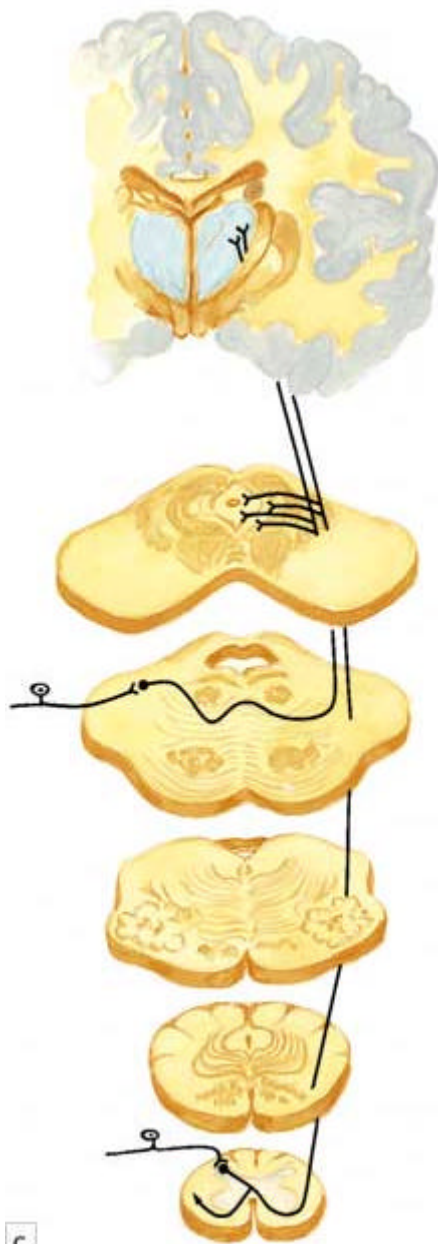
1.5.2.2 Formatio reticularis

Formatio reticularis utgörs av en serie kärnor från *nucleus medullæ oblongatæ centralis* i ryggmärgens övre del till ett komplex av kärnor i mitthjärnan. Nervcellerna i dessa kärnor sänder ut långa axoner som löper utefter hjärnstammen och bildar en förbindelse genom formatio reticularis. Axonen sänder ut nervkollateraler, vilka står i kontakt med andra celler inom formationen. De står också i förbindelse med ryggmärgen, sensoriska och motoriska kärnor i hjärnstammen, mitthjärnan och hjärnbarken (**cortex**). Förbindelsen med **talamus** har speciell betydelse för smärtperceptionen. Nervcellerna inom formatio reticularis aktiveras också i hög grad av noxisk **stimulering** av perifer vävnad. En kärna som dessutom förefaller ha speciellt stor betydelse för smärtperceptionen är *nucleus gigantocellularis*.

1.5.3 Tractus spinomesencephalicus

Den struktur i *mesencefalon* som ur smärtfysiologisk synpunkt tilldragit sig mest uppmärksamhet är **substantia grisea centralis** eller "periaqueductal grey substance" (PAG). **Stimulering** av **formatio reticularis** framkallar ett starkt obehag, medan **stimulering** av PAG oftast resulterar i smärtlindring. Via **tractus spinomesencephalicus** står **nociceptiva** perifera afferenter i förbindelse med mesencefalon (Figur 1.5.3.1). Cellkärnorna är sannolikt belägna i **dorsalhorns** laminæ I och V. Detta bansystem utgörs av nervkollateraler från spinotalamiska axoner. Slutstation för de spinomesencefaliska axonerna är PAG (**substantia grisea centralis**) och angränsande **formatio reticularis**.

1.5.3.1. Figur [Fig 25c sid. 34 i Smärta III]



c Schematisk bild av tractus spinomesencephalicus som förbinder celler i ryggmärgens bakhorn med mesencefalon.

1.5.4 Tractus spinocervicalis

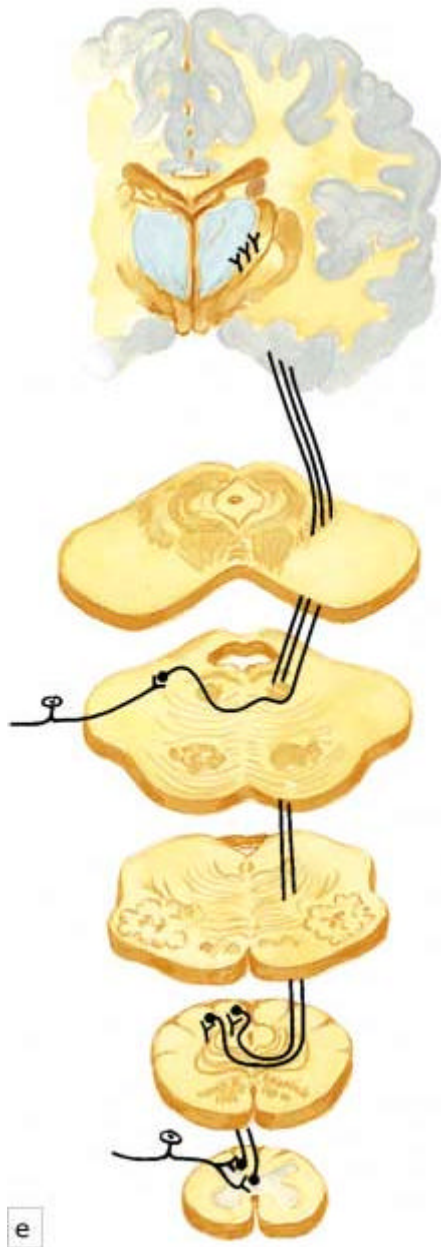
I samband med neurokirurgisk behandling av kronisk smärta har man funnit att smärtan kan komma tillbaka ett halvt år eller mera efter bilateral avskärning av de anterolaterala delarna av ryggmärgen, dvs. där de tidigare nämnda banorna förlöper. Detta innebär att andra banor än de spinotalamiska, spinomesencefaliska och spinoretikulära övertagit den uppåttstigande transmissionen av **nociceptiv** information. Axon med cellkroppar i **dorsalhorns** laminæ III och IV kan stiga upp i ryggmärgens dorsala del till ipsilaterala *nucleus cervicalis lateralis* som är belägen i mesencefalon (*Figur 1.5.4.1*). Ascenderande smärtbanor i dorsala ryggmärgen har sin ändstation i *nucleus cuneatus* och *nucleus gracilis*. Dessa banor står i förbindelse med *nucleus cervicalis lateralis* (*Figur 1.5.4.2*) och därmed *nucleus ventroposterolateralis* i **talamus**.

1.5.4.1 Figur [Fig 25d sid. 35 i Smärta III]



Schematisk bild av tractus spinocervicalis som förbinder celler i dorsalhornet med nucleus cervicalis lateralis i mesencephalon.

1.5.4.2 Figur [Fig 25e sid. 35 i Smärta III]



Banor av betydelse för nociceptionen finns också i dorsalkolumnen.

1.6 Nedåtstigande bansystem

En generell princip inom det centrala nervsystemet är att olika nivåer interagerar med varandra. Motoriska reflexer moduleras till exempel genom supraspinal nervaktivitet. På samma sätt omformas den **nociceptivt** inducerade nervaktiviteten i ryggmärgens **dorsalhorn** genom supraspinal nervaktivitet. I detta smärtnmodulerande system ingår tre morfologiskt definierade strukturer: **substantia grisea centralis** (PAG), **raphekärnorna** med angränsande **formatio reticularis** samt **dorsalhornets** yttre lameller.

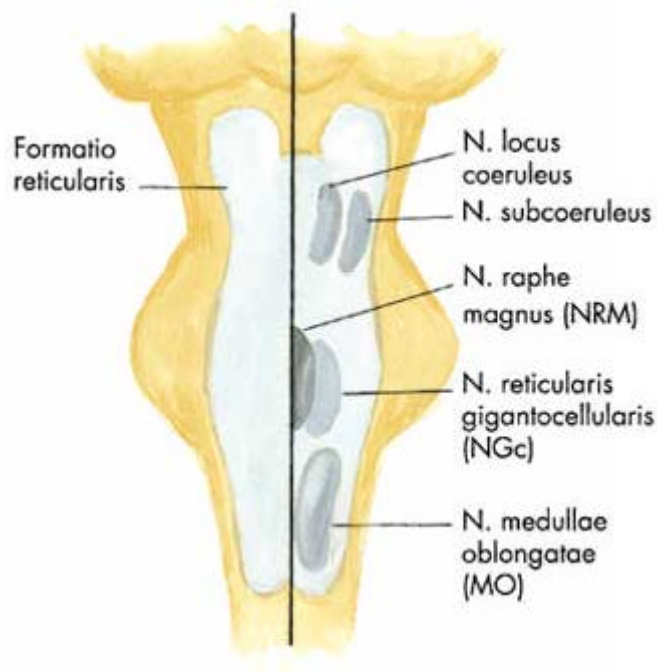
1.6.1 Substantia grisea centralis (PAG)

Förkortningen PAG kommer från det engelska namnet Periaqueductal Gray Substance. Huvuddelen av de afferenta fibrer som når PAG kommer dock från **hypotalamus**. En annan väsentlig källa till ett sådant inflöde är barkområden på frontal- och parietalloben samt insula. En kärna som är belägen under barken (**cortex**) på parietallobens spets (*nucleus amygdalæ*) förefaller spela en betydande roll vid smärtnmodulationen. **Stimulering** av denna struktur leder i djurförsök till analgesi och destruktion av *nucleus amygdalæ* medför att den analgetiska effekten av systemiskt tillförda opioider uteblir.

1.6.2 Raphekärnor

Namnet kommer av det grekiska ordet raphe som betyder söm. I ett histologiskt snitt ser detta område ut som en söm. Från PAG (**substantia grisea centralis**) utgår exciterande fibrer till raphekärnorna belägna i *medulla oblongata* där nervfibrer från de båda hjärnsidorna korsas, det vill säga i medellinjen. Området kallas Rostral Vento-medial Medulla (RVM). Till detta område hör *nucleus raphe magnus* och angränsande **formatio reticularis** med *nucleus reticularis gigantocellularis* (Figur 1.6.2.1). Denna senare kärna mottar nervfibrer från den ascenderande **tractus spinoreticularis**.

1.6.2.1 Figur [Fig 26 sid. 36 i Smärta III]

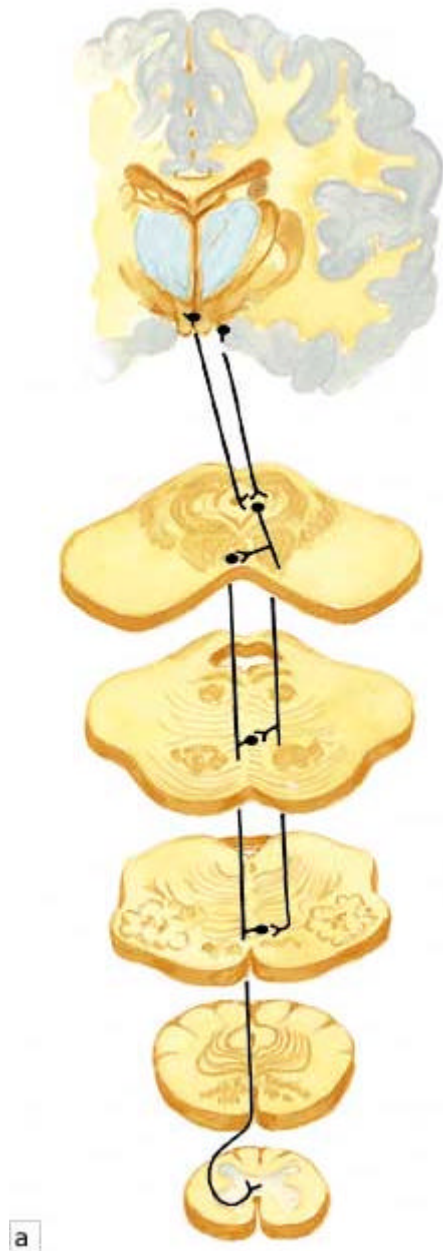


Lokalisationen av några av de kärnor i förlängda märgen som sänder nedåtstigande och kontrollerande banor till ryggmärgen. (N.= nucleus).

1.6.3 Funiculus dorsolateralis (DLF)

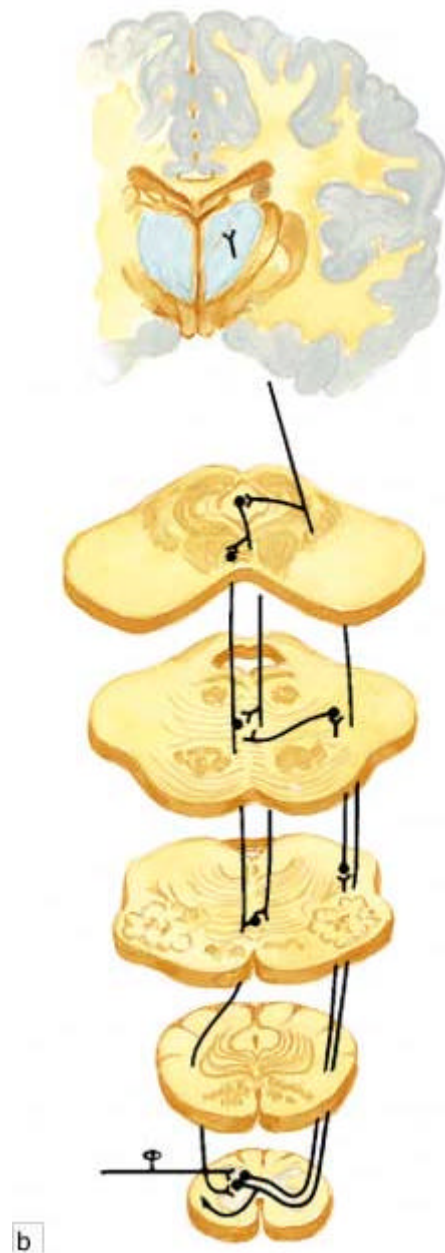
Förkortningen kommer av det engelsk/latinska namnet dorso-lateral funiculus. Via *funiculus dorsolateralis* (DLF), som löper dorsalt lateralt om den grå substansen i ryggmärgen, står RVM i förbindelse med **dorsalhornets lamina I**. De hämmande fiberna i DLF står i synaptisk förbindelse med de stora så kallade Waldeyer-neuronen, vilkas axoner utgör huvuddelen av **tractus spinothalamicus** (Figur 1.6.3.1). Det framgår tydligt att detta system via **talamus, hypothalamus, PAG (substantia grisea centralis)**, RVM och DLF bildar en negativ återkopplingsring. En liknande återkopplingsring bildas via **tractus spinoreticularis, formatio reticularis, nucleus reticularis gigantocellularis**, RVM och DLF (Figur 1.6.3.2).

1.6.3.1 Figur [Fig 27a sid. 37 i Smärta III]



Nedåttstigande banor. Substantia grisea centralis ("PAG") mottar nedåttstigande banor från hypothalamus och nucleus amygdala som efter omkoppling descenderar till raphekärnorna i förlängda märgens mittlinje. Dessa kärnor står i förbindelse med ryggmärgens bakhorn via funiculus dorsolateralis.

1.6.3.2 Figur [Fig 27b sid. 37 i Smärta III]



De uppåt- och nedåtgående bansystemen är intimt sammanfogade.

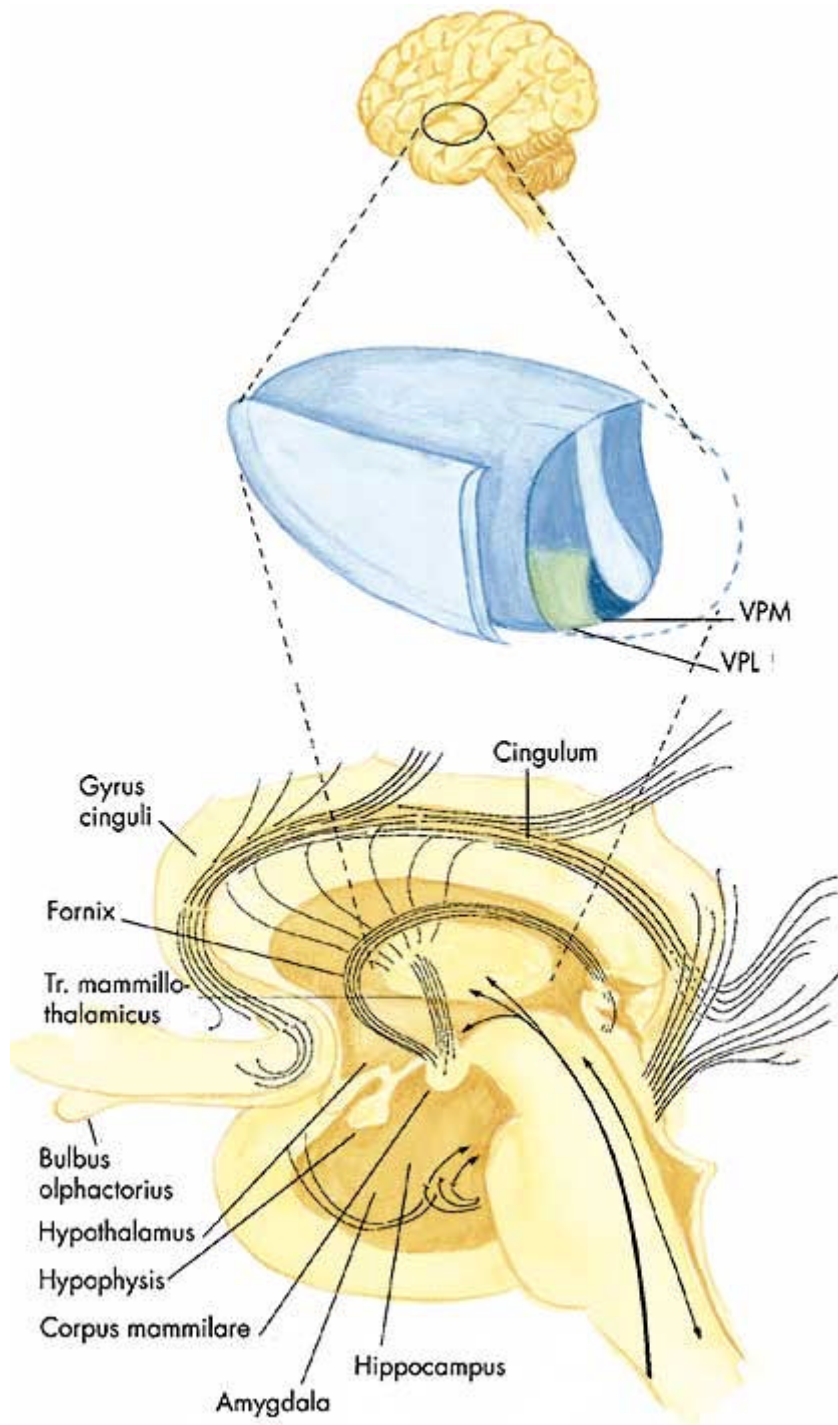
1.7 Supraspinala strukturer

Med supraspinala strukturer menas de delar av centrala nervsystemet som är belägna rostralt om **ryggmärgen**. Av denna omfattande del av CNS är **talamus**, **hypotalamus**, **limbiska systemet** och **cortex** av speciell betydelse för smärtperceptionen.

1.7.1 Talamus (paleotalamus)

Talamus består av två delar av fylogenetiskt olika ålder. Den äldre delen – *paleotalamus* – som omfattar mediala och intralaminära kärnor (*Figur 1.7.1.1*) är inte somatotropiskt arrangerad. Dess projektion till hjärnbarken är följaktligen diffust riktad mot stora områden av **cortex**. Från **ryggmärgen** och **formatio reticularis** kommer ett diffust flöde från ett stort antal ascenderande bansystem. Impulsflödet till hjärnbarken (**cortex**) är också diffust och utspritt över stora områden. Det faktum att också basalganglierna innerveras av banor från de mediala och intralaminära delarna av **talamus** antyder att här kan föreligga ett morfologiskt substrat för smärtans emotionella komponent. Direkt **stimulering** av paleotalamus hos människa utlöser inte smärta utom då det redan föreligger en så kallad deafferenteringssmärta, vilken då förstärks av paleotalamus**stimulering**.

1.7.1.1 Figur [Fig 28 sid. 38 i Smärta III]



För smärtmekanismer viktiga strukturer i mitthjärnan samt talamus.

1.7.1.2 Talamus (neotalamus)

Den yngre delen – neotalamus – belägen i ventrobasala talamus är somatotropiskt arrangerad, dvs. olika kroppsdelar är representerade i distinkt avgränsade områden. I denna del av talamus ingår bland annat *nucleus ventroposterolateralis* (VPL). Inflödet av nervaktivitet kommer från tractus neospinothalamicus och neotrigeminotalamiska banor. Banor från PAG (***substantia grisea centralis***) når också denna del av talamus. Huvuddelen av neuronerna är mekanosensitiva, några är specifikt **nociceptiva** och några är multireceptiva. Information från de sensoriska trigeminuskärnorna når *nucleus ventroposteromedialis* (VPL) via *tractus trigeminothalamicus*.

1.7.2 Hypotalamus

Många anser att hypotalamus hör till det **limbiska systemet**. Eftersom hypotalamus reglerar de sympatiska och parasympatiska nervsystemens funktion och har en överordnad kontroll över de neuroendokrina funktionerna, bidrar denna fylogenetiskt gamla struktur till integreringen av visceral och somatiska reaktioner på noxisk **stimulering**. Hypotalamus består i princip av en tunn periventriculär zon närmast tredje ventrikeln, en medial del vars kärnor kontrollerar autonoma nervsystemet samt en ventromedial och en lateral del.

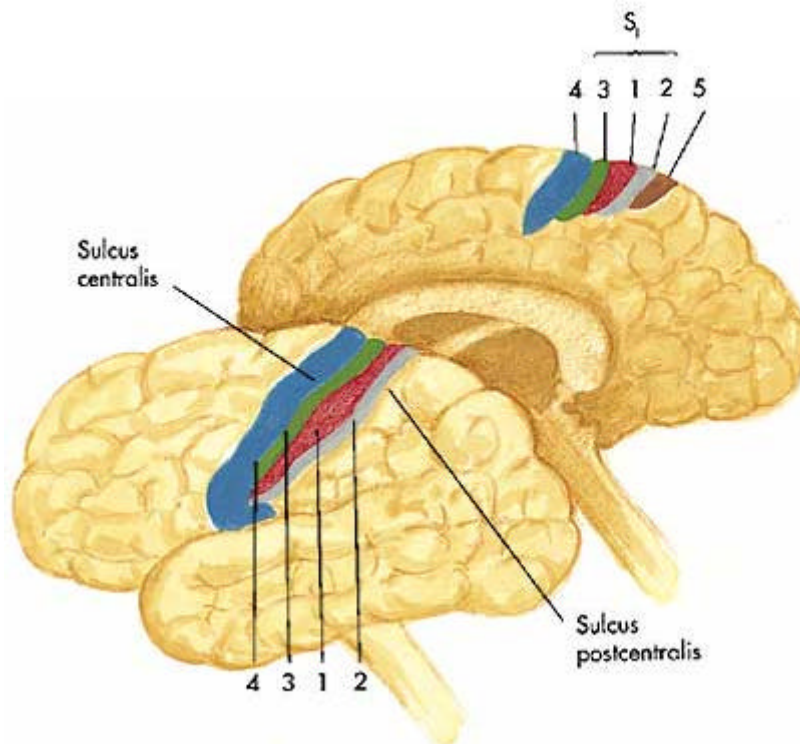
1.7.3 Limbiska systemet

En fylogenetiskt gammal del av hjärnan utgörs av ett stort antal CNS-strukturer sammanförda under begreppet limbiska systemet. Systemet består förutom av **hypotalamus** bland annat av nucleus amygdalæ, hippocampus, de septala kärnorna samt hjärnbarkstrukturer på mediala sidan av vardera hemisfären. Systemets olika delar är cirkelformat förbundna med varandra. För smärtperceptionen anses den reciproka förbindelsen med **formatio reticularis** ha speciell betydelse. Varken **hypotalamus** eller det limbiska systemet kan för övrigt förmedla information som är specifik i avseende på tid, rum eller modalitet. Till det limbiska systemets funktioner hör bland annat emotionella reaktioner på smärtsamma **stimuli**. Följaktligen har det visats att kirurgiska lesioner på förbindelsen mellan frontala hjärnbarken (**cortex**) och nucleus hippocampus eliminerar det lidande som är förbundet med smärta.

1.7.4 Cortex

Hjärnbarken – neocortex – står via nervbanor, såväl kortikopetala (petal från latinets petere = söka sig mot) som kortikofugala (fugal från latinets fugare = fly ifrån) i förbindelse med ventrobasala **talamus** samt med delar av **paleotalamus**. Primära (S_I) och sekundära (S_{II}) somatosensoriska areor i hjärnbarken (**cortex**) bakom centralfåran kommunicerar med **talamus** (se *Figur 1.7.4.1*). Det är emellertid inte klarlagt vilken roll dessa barkareor spelar för smärtupplevelsen.

1.7.4.1 Figur [Fig 29 sid. 39 i Smärta III]



På de superolaterala och mediala ytorna av cortex har area 4 (frontalt om centralfåran), areorna 3, 1 och 2 (mellan sulcus centralis) markerats. Areorna 3, 1 och 2 sammafattas under benämningen primära somatosensoriska areorna (SI). Den sekundära somatosensoriska arean (SII) som är belägen kaudalt om SI på den superolaterala ytan är inte markerad i bilden.

1.7.4.2 Kväveoxid (NO)

NO syntetiseras enzymatiskt från molekyllärt syre och L-arginin. Effekten på olika celler inom CNS medieras i huvudsak via guanylcyclas och indirekt genom påverkan på den interna Ca⁺⁺-koncentrationen. NO förefaller vara av betydelse för uppkomsten och vidmakthållandet av kronisk smärta. Man kan tänka sig att NO medverkar i en positiv återkopplingsmekanism för smärta. NO anses däremot inte spela någon väsentlig roll vid uppkomsten av akut smärta. Utanför den egentliga nervsubstansen är effekten av NO framför allt vasodilatation samt inhibition av trombocyternas adhesion och aggregation.

1.8 Organrelaterade mekanismer

Nociception med ursprung i olika vävnader kan skilja sig från varandra med avseende på såväl bakomliggande mekanismer som upplevd smärta. I detta sammanhang kommer enbart **nociceptiva** mekanismer relaterade till **ledsmärta, muskelsmärta, skelettsmärta, tandsmärta** och **huvudvärk** att diskuteras.

1.8.1 Ledsmärta

Under såväl experimentella som kliniska betingelser orsakar skada på fibrösa strukturer i leden **nociceptiv** smärta. Synovialmembranet är normalt okänsligt för kraftig mekanisk **stimulering**. Vid **inflammation** i synovian blir denna struktur smärtekänslig (**ledhyperalgesi**). Inflammatoriska processer i ledbrosket medför vanligen också smärta. Eftersom ledbrosket normalt inte är innerverat antas nervfibrer i det subkondrala (benvävnad under ledbrosket) benet förmedla de nervimpulser som resulterar i smärta. **Stimulering** av friskt brosk ger däremot ingen smärta.

1.8.1.1 Ledhyperalgesi

Hyperalgesi orsakas för det mesta av **inflammation** i mjukdelar. Medan det friska synovialmembranet inte är smärtekänsligt i någon större utsträckning är däremot den inflammerade synovian påfallande smärtekänslig. På samma sätt är ledens friska broskplatta smärtekänslig. Vid skador på ledbrosket med inflammatorisk reaktion i det subkondrala benet resulterar belastning i **nociception**.

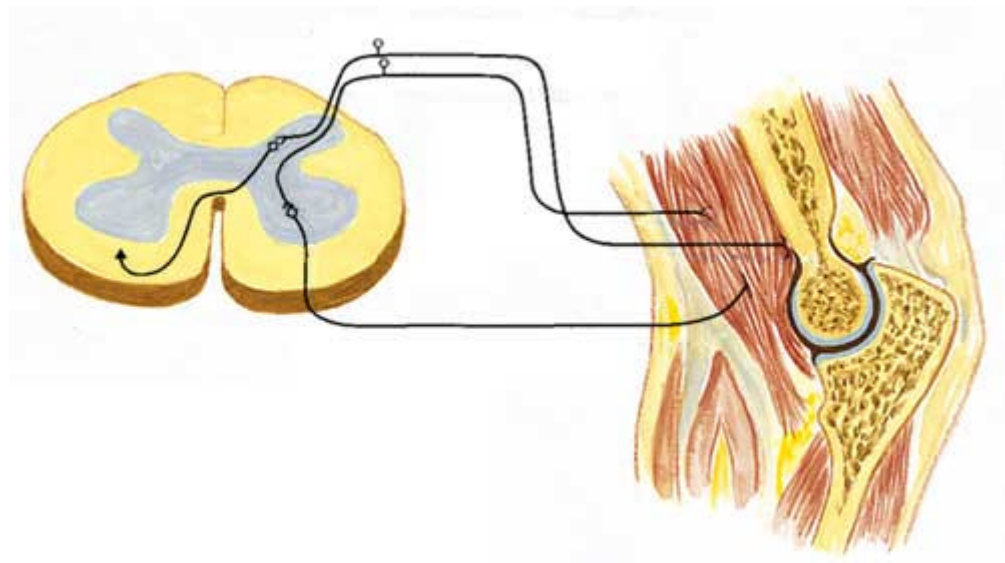
1.8.1.2 Ledens perifera innervation

Leder är innerverade av grenar från större nerver som passerar i ledens närhet eller av nervgrenar som innerverar närliggande hud, muskler eller periost. De nervtrådar som når leden är sensoriska A δ - och C-fibrer och postganglionära sympatiska fibrer. Ledkapseln är innerverad av **nociceptorer** kopplade till C-fibrer, vilka motsvarar de s.k. polymodala **nociceptorer** av C-typ som finns i hud. De **nociceptorer** som förmedlar smärta från ligament utanför leden är A δ -fibrer. Eftersom synovian i sig anses smärtekänslig har de tunna nervfibrer som finns i synovian föreslagits ha betydelse främst för uppkomsten av **neurogen inflammation**. Den inflammerade synovian är däremot smärtekänslig. Mekanokänsliga receptorer i *capsula fibrosa* och ledligament har förmodligen ingen betydelse för **nociceptionen** utan anses förmedla proprioception.

1.8.1.4 Ledens centrala innervation

De nervcellkroppar i **dorsalhornet** som tar emot impulser från leden reagerar på såväl mekaniska som **nociceptiva stimuli**. De neuron som reagerar på **nociception** i leder och muskler finns i **dorsalhornets** laminæ I och V och tar dessutom emot nervimpulser från huden, vilket har en uppenbar klinisk betydelse. Från neuron i **dorsalhornet** går banor upp till **talamus** och vidare till hjärnbarken (**cortex**). Aktiviteten i dessa dorsalhornsneuron moduleras, på samma sätt som övriga sensoriska neuron i **dorsalhornet**, dvs. genom nervaktivitet från **nedåstigande bansystem**. Smärta orsakad av patologiska processer i leden kan ge upphov till förändrad muskeltonus. Bakgrunden till denna är att de nerver i **dorsalhornet** som tar emot de **nociceptiva** signalerna står i förbindelse med motoriska neuron i ventralhornet. Förutsättningarna för en reflexbåge är därmed givna (*Figur 1.8.1.4.1*).

1.8.1.4.1 *Figur [Fig 31 sid. 44 i Smärta III]*



Sensorisk och motorisk innervation av led och muskel. Via nociceptiva nervfibrer från ledkapsel och muskel kan smärta genereras, som under speciella omständigheter kan förorsaka muskelspasm med ytterligare smärta som följd.

1.8.1.5 Artrit

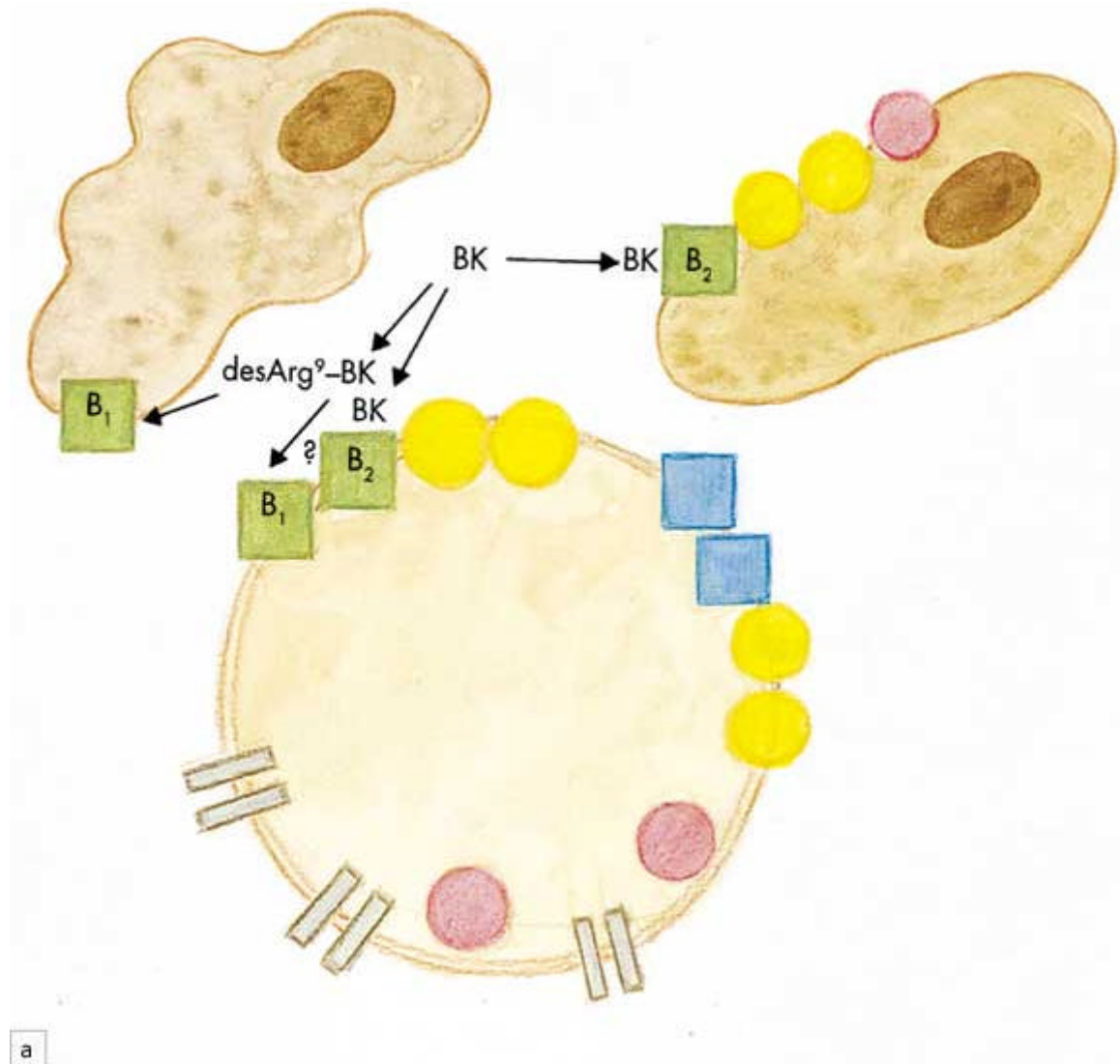
Inflammation i en led medför ofta att rörelser inom ledens normala rörelseomfång orsakar smärta och att ledspringan blir palpationsöm. Smärtan är vanligen inte endast belastningsrelaterad utan kan uppträda också i vila. Denna **hyperalgesi** orsakas sannolikt av att befintliga nerver i leden blivit sensitiserade eller av att **nociceptiva** nervelement vuxit in i de tidigare okänsliga strukturerna. Vid **inflammation** sensitiserar majoriteten av de sensoriska nervändarna i leden och dess omedelbara omgivning. De nervändar som under normala betingelser inte svarar på lågtrösklig mekanisk **stimulering** blir känsliga. Impulsflödet till ryggmärgens **dorsalhorn** blir kvalitativt annorlunda. Många A δ - och C-fibrer med lågtröskliga mekanoreceptorer är i samband med **inflammation** känsligare för rörelser inom ledens normala rörelseomfång. Detta innebär också att ryggmärgen mottar ett kvantitativt och kvalitativt förändrat nervimpulsflöde. Genom **perifer sensitisering** kommer receptorer som normalt bara svarar på vävnadsskada (**nociceptorer**) också att bli känsliga för rörelser inom ledens normala rörelseomfång.

1.8.1.5.1 Bradykinineffekt

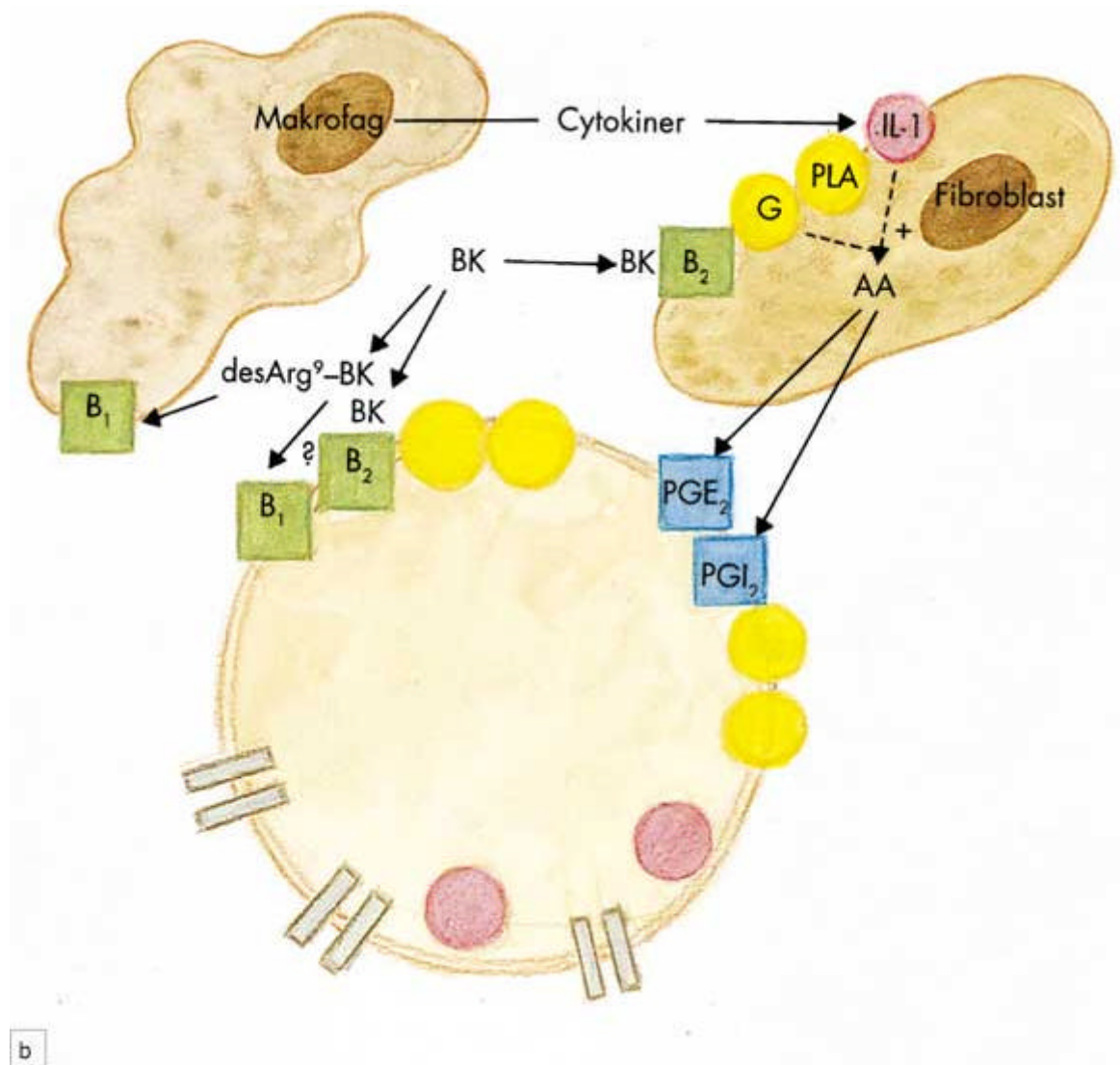
Det är väl känt att **bradykininets** sensitiserande effekt beror på dess **stimulering** av BK B $_1$ -receptorn, vilken normalt inte förekommer i frisk vävnad. Enligt en teori finns de aktuella nervfibrerna i ledvävnaden men receptorn är vilande tills den aktiveras av **inflammationen**. Det kan emellertid inte uteslutas att nervändar som redan är utrustade med BK B $_1$ -receptorn växer in i ledens mjukvävnad i samband med **inflammationen**. Ett troligt alternativ är att fibrerna finns på plats men att receptorn syntetiseras först då **inflammationen** initieras.

1.8.1.5.2 Prostaglandineffekt

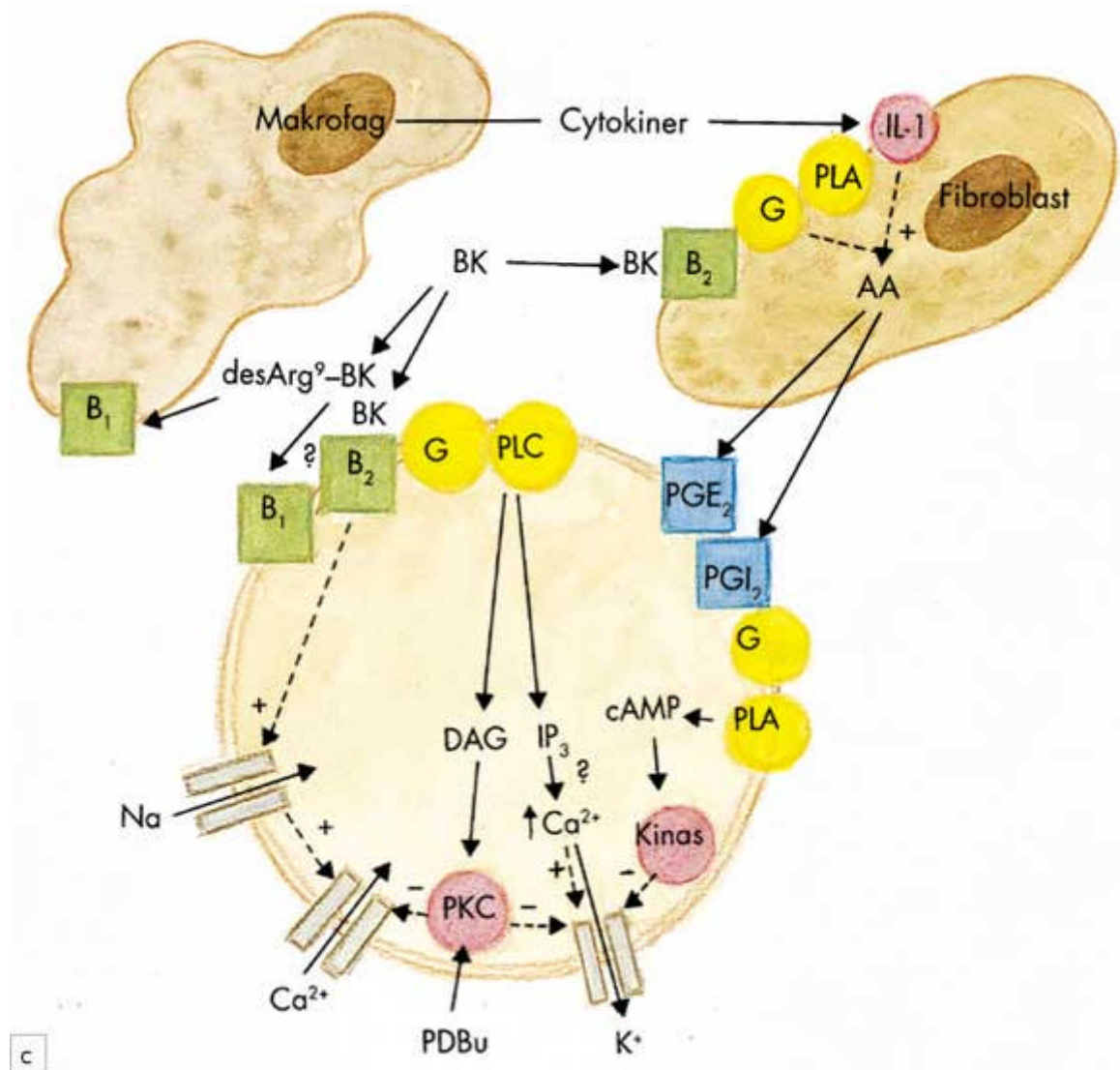
Prostanoider som PGE $_1$, PGE $_2$, PGI $_2$, PGF $_{2\alpha}$ och PGD $_2$ har identifierats i synovialvätska från inflammerade leder hos patienter med inflammatoriska ledsjukdomar (**inflammation**). Av dessa **prostanoider** har några prostaglandiner (PGE $_1$, PGE $_2$ och PGI $_2$) visat sig kunna både excitera och sensitisera sensoriska A δ - och C-fibrer. Dessa tre prostaglandiner förefaller spela en betydande roll vid den **hyperalgesi** som leder till smärta vid rörelser inom ledens normala rörelseomfång. Det har visats i djurförsök att NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) reducerar nervimpulstrafiken från en inflammerad led och att denna reduktion kan reverseras genom att injicera PGE $_2$ i leden. Vid trauma i den icke-inflammerade leden **stimulerar** bradykinin mastceller och möjligen också postganglionära sympatiska neuron. De senare frisätter **prostanoider** medan mastcellerna frisätter **histamin** och **serotonin** (5-HT). Sensitiserade **nociceptiva** nervändar exciteras av **bradykinin**, **histamin** och **serotonin** (5-HT) med smärta som följd. I den inflammerade leden aktiverar **bradykinin** också neutrofila leukocyter, fibroblaster och makrofager. De **stimulerade** neutrofilerna frisätter **leukotriener**, vilka i sin tur bidrar till sensitisering av sensoriska A δ - och C-fibrer. Fibroblasterna **stimuleras** dels direkt av **bradykinin** och dels indirekt via makrofager som i **stimulerat** tillstånd producerar **cytokiner** (IL 1, TNF), vilka i sin tur aktiverar fibroblaster. Prostaglandiner producerade av fibroblaster bidrar också till sensitiseringen (*Figur 1.8.1.5.3*).

1.8.1.5.3 *Figur [Fig 30 sid. 43 i Smärta III]*

Intercellulära mekanismer vid bradykinininducerad nociception. Via sin metabolit des-Arg⁹-BK aktiverar bradykinin en receptor (B₁) på makrofagen (a).



Bradykinin aktiverar direkt fibroblastens bradykininreceptor(B1), som via intracellulärt G-protein och det membranbundna enzymet fosfolipas A aktiverar prostaglandinproduktionen (PGE₂) ur arakidonsyra (AA). Denna process stimuleras av cytokiner som IL 1, som producerats av makrofagen (b).



Prostaglandinerna stimulerar receptorer på den nociceptiva nerven med syntes av intracellulär transmittorsubstans (c-AMP) som följd. Bradykinin aktiverar receptor B₂ som via G-protein och fosfolipas C aktiverar intracellulära transmittorsubstanser (DAG, IP₃) som i sin tur tillsammans med c-AMP styr jonkanalerna (Na, K och Ca) och därmed nervimpulsbildningen i den nociceptiva nerven (c).

1.8.1.5.4 Opioidreceptorer

De opioida mekanismerna har tidigare betraktats som uteslutande centralnervösa fenomen. Det har på senare tid visats att sensoriska afferenter kan vara utrustade med opioidreceptorer. Även i leder förekommer sådana opioidreceptorer. Vid **inflammation** i leder förefaller administration av opioidreceptoragonister kunna ge analgesi.

1.8.1.5.5 Förändrad innervation

Ledens perifera innervation är av två typer. Den ena typen har sina terminala nervändar uteslutande i ledrelaterad vävnad medan den andra typen dessutom har grenar som kommer från hud i ledens närhet. Båda typerna bidrar till **nociceptionen** i leder. Svarsmönstret från dessa fibrer förändras märkbart vid **inflammation** i den innerverade leden.

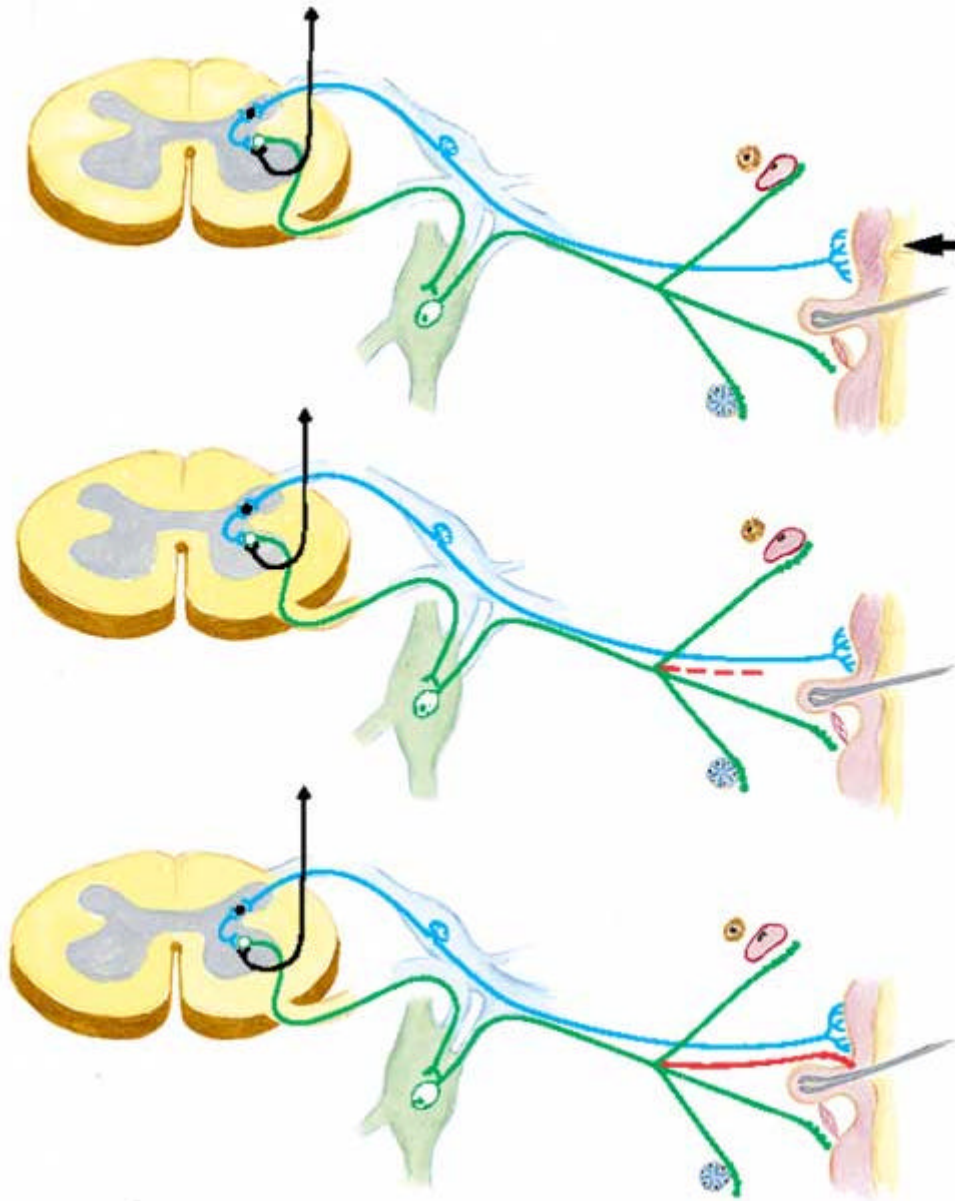
1.8.1.5.6 Förändringar i dorsalthornet

Vid **inflammation** i leden ändras svarsmönstret i de nerver i ryggmärgens **dorsalhörn (ledens centrala innervation)** som tar emot signaler från den inflammerade leden. Detta ändrade svarsmönster, vilket utgör grunden till **central sensitisering**, står under modulerande inflytande av **nedåstigande banor**. Dorsalthornsneuron reagerar på en långvarig noxisk **stimulering** med ökad impulsaktivitet och sänkt tröskel för inkommande signaler. Långvarig C-fiberaktivitet från leder och muskler förefaller i större utsträckning än sådan från hud kunna orsaka **central sensitisering**. Den kliniska konsekvensen blir att trots normal känslighet i perifera receptorer kommer t.ex. palpation av vävnad som finns omkring en inflammerad led att medföra intensiv aktivitet i aktuella ryggmärgsneuron, med smärta som följd. När en sådan **central sensitisering** initierats har denna förutsättningar att kvarstå långt efter det att den perifera skadan läkt. Det finns observationer som tyder på att denna sensitisering kommer att finnas latent under mycket lång tid eller bli permanent.

1.8.1.5.7 Sympatikus

Såväl vilonivån som reflexmässiga ändringar i ledens vasokonstriktortonus modifieras via efferenta postganglionära sympatikusfibrer. Den inflammatoriska processen i en led förefaller till viss del stå under inflytande av sympatisk nervaktivitet. Det har föreslagits att ledsymptom vid till exempel reumatoid artrit kan vara påverkade av sympatikusaktivitet. **Nociceptiv** nervaktivitet har antagits kunna öka sympatikusaktiviteten, vilket teoretiskt borde kunna ge upphov till en *circulus vitiosus* (se *Figur 1.3.1*).

1.3.1 Figur [Fig 24 sid. 32 i Smärta III]



Hyperalgesi orsakad av inväxande sympatiska nervterminaler. Nociceptorernas känslighet kan höjas genom att sympatisk nervaktivitet via inväxande sympatiska nervterminaler når nociceptorerna.

1.8.2 Muskelsmärta

Smärta från muskler är vanligen diffust lokaliserad och ofta överförd till andra djupt liggande strukturer (**överförd smärta**). Muskler är innerverade av tunna myeliniserade nervfibrer (A δ -fibrer) och ännu tunnare omyeliniserade fibrer (C-fibrer). Något mindre än hälften av dessa fibrer slutar i muskler som fria **nociceptiva** nervändar. Dessa är speciellt känsliga för kraftig mekanisk **stimulering** och svarar dessutom på frisatta **nociceptiva** substanser som **bradykinin**, 5-HT (**serotonin**) och kaliumjoner. Nervändarna aktiveras också av hypoxi och adrenalin. **Nociceptorernas** känslighet ökar under inverkan av endogena substanser som **bradykinin**, **serotonin** (5-HT) och prostaglandin E₂. Förhöjd temperatur och sänkt pH ökar också **nociceptorernas** känslighet. **Leukotriener** som LTD₄ reducerar däremot dessa nervändars känslighet.

1.8.2.1 Sura metaboliter

Mekanismen bakom smärta vid muskelschemi är fortfarande kontroversiell. Den traditionella uppfattningen är att ansamling av sura metaboliter och kaliumjoner orsakar den **nociceptiva** nervaktiviteten. Otillräcklig oxidation av metaboliter kan också tänkas vara orsaken.

1.8.2.2 Myalgi

Enligt en annan uppfattning orsakar muskelschemi en sänkning av såväl syrets partialtryck i vävnaden (pO₂) som pH, vilket initierar frisättning av både **bradykinin** och prostaglandin E₂.

Nociceptorernas känslighet ökar och svarar på förhållandevis svag mekanisk **stimulering** (**muskulär hyperalgesi**). En högre vilooaktivitet har också uppmätts i nerver från inflammerad muskelvävnad. Muskelafferenterna reagerar uppenbarligen likartat vid ischemi och **inflammation**, vilket talar för en gemensam bakomliggande mekanism. Den inflammerade muskelvävnaden svarar med smärta vid arbete och är palpationsöm.

1.8.2.3 Muskulär hyperalgesi

De nervfibrer som signalerar muskel**nociception** har sina centrala ändar i **dorsalhornets** laminæ I, IV, V och VI. Antalet neuron i dessa lameller som uteslutande svarar på signaler från muskel**nociceptorer** förefaller vara ganska litet. De flesta av dessa neuron tar i stället emot **nociceptiv** information från både muskler och hud. Vid långvarigt **nociceptivt** inflöde ändrar neuronerna sitt svarsmönster (**muskellalldyni**). Bakgrundsaktiviteten ökar och tendensen att sprida signalerna till angränsande neuron ökar. Kliniskt yttrar detta sig som ömhet och **hyperalgesi**.

1.8.2.4 Muskelalldyni

En mera uttalad förändring i ryggmärgsneuronens struktur och beteende kan bli följden av ökat impulsflöde från muskelafferenterna (**central sensitisering**). Resultatet av detta kan bli att till och med nervaktivitet utlöst av lågtröskliga mekanoreceptorer kan orsaka smärta. Denna neuroplasticitet kan bero på frisättning av **substans P** genom att C-fiberaktiviteten leder till depolarisation av substans-P-haltiga nervfibrer. Som en del i neuroplasticiteten sker förmodligen ett inflöde av kalcium i cellerna via en NMDA-styrd jonkanal (**EPSP**). Kalciumjonerna fungerar som intracellulära transmittorer (second messenger), vilka i cellkärnan kan utlösa förändrad genetisk aktivitet. En följd av detta kan bli att cellen som tidigare bara reagerat på **nociceptiv** nervaktivitet nu också tar emot signaler från lågtröskliga mekanoreceptorer med **alldyni** som följd.

1.8.2.5 Supraspinala mekanismer

De neuron i ryggmärgens **dorsalhorn** som tar emot impulser från muskel**nociceptorer** står under inhibitoriskt inflytande från nedåstigande, modulerande banor (**nedåstigande bansystem**). Impulsflödet från muskler förefaller hämmas mera än inflödet från hud i de neuron som tar emot signaler från båda dessa vävnader. Den muskulära **nociceptiva** nervaktiviteten som inte blockerats i ryggmärgen når via uppåstigande banor **talamus**. Det har i djurförsök visats att det vid patologiska processer i rörelseapparaten öppnas spinoalamiska bansystem (**uppåstigande bansystem**) som normalt inte är aktiva. Under sådana omständigheter aktiveras hjärnbarksavsnitt som normalt inte kan aktiveras genom retning av perifera vävnader.

1.8.3 Skelettsmärta

Patologiska processer i skelettet kan vara mycket smärtsamma. Trots att skelettrelaterad smärta är relativt vanlig är kunskaperna om mekanismerna bakom denna typ av smärta blygsamma. De spinala och supraspinala mekanismerna bakom skelettsmärtan är t.ex. inte alls studerade. Det förefaller dock troligt att stora likheter med smärta orsakad av patologiska processer i de övriga delarna av rörelseapparaten föreligger.

1.8.3.1 Frakturer

Smärta i samband med fraktur är ofta intensiv och orsakas i huvudsak genom **stimulering** av periost som är rikt innerverat av **nociceptiva** nervändar. Till en mindre del har smärtan sin grund i aktivering av **nociceptiva** element i benmärgen. Sekundära orsaker till smärtan kan vara spasm i angränsande muskelgrupper och skador på nerver och blodkärl i frakturans närhet. Den plötsligt uppträdande smärtan i till exempel en kotkropp vid osteoporos anses bero på mikrofrakturer. I vilken utsträckning denna smärta orsakas av **stimulering** av periost eller märg är inte känt.

1.8.3.2 Ostit

I samband med **inflammation** i spongiosan vid till exempel osteomyelit uppstår ödem och hyperemi i benmärgen samt trombos i små kärl. Resultatet blir en tryckökning i det av kortikalt ben omslutna rummet och kompression av blodkärl med ischemi som följd. Den initialt intensiva smärtan avtar med tilltagande benmärgsnekros. Om inte trycket lättar inom 72 timmar kommer delar av benet att gå i nekros. Vid fortsatt stegrad tryck kommer så småningom vävnadsvätska och pus att pressas ut genom de Haverska och Volkmannska kanalerna. Den utträngande vätskan kommer att lyfta på periostet och utlöser en intensiv **stimulering** av de genom **inflammationen** sensitiserade **nociceptorerna**, vilket leder till en ny period av intensiv smärta. Även det kortikala benet avstängs från blodförsörjning och går så småningom i nekros när periostet skiljs från benet.

1.8.3.3 Tumörer

Primärtumörer och metastaser i skelettvävnad kan orsaka smärta. Vissa primärtumörer och cirka 30% av alla skelettmetastaser är emellertid helt smärtfria. Innervation av skelettumörer har i princip endast studerats vid *osteoid osteom*. De påvisade nerverna i själva tumören är nära förknippade med inväxande nutritiva blodkärl. Eftersom dessa nerver är av A δ -typ kan det uteslutas att de skulle tillhöra sympatiska nervsystemet. Det är troligt att dessa nerver är av sensorisk, möjligen **nociceptiv** karaktär. En rad substanser normalt förknippade med **nociception** i perifer vävnad har identifierats i skelettmetastaser. **Histamin**, **serotonin** (5-HT) och förmodligen också **bradykinin** kan påvisas i tumörer i benvävnad. **Bradykinin** inte bara sensitiserar **nociceptorn** utan **stimulerar** också prostanoïdproduktionen. **Prostanoïder** är med all sannolikhet en del av mekanismen bakom skelettsmärtan. PGE₂ har påvisats i tumörceller vid osteoid osteom, osteosarkom och fibrös dysplasi, dock ej i jättesellstumörer i skelett. Förekomsten av **prostanoïder** i tumörvävnad kan förklara den goda analgetiska effekten av NSAID vid vissa maligna processer i skelettet.

1.8.4 Tandsmärta

Tandsmärta härstammar från nerver och bindväv innesluten i hårdvävnad och har av det skälet flera likheter med **skelettsmärta**. Tandpulpan som hos en ung individ till största delen består av lucker rikligt vaskulariserad bindväv är innesluten i en kammare av dentin. Denna är i sin tur omgiven av emalj. Blodkärlen åtföljs av tunna omyeliniserade postganglionära sympatiska fibrer. Dessutom finns i pulpan både C- och A δ -afferenter. De senare bildar i pulpa-dentinzonen ett plexus av tunna fibrer (Raschkows plexus). På dentinets insida finns ett sammanhängande lager av celler (odontoblastar). Varje cell sänder en utlöpare som till huvuddelen fyller ut den pulpala delen av dentinkanalen. Från Raschkows plexus utgår tunna nervfibrer som förlöper tillsammans med och är fästa vid odontoplastutlöparna i dentinkanalen.

1.8.4.1 Akut tandsmärta

Många former av **stimulering** av blottlagt dentin medför intensiv smärta. En rad experimentella data tyder på att nerverna i den inre delen av dentinet aktiveras mekaniskt genom hydrodynamiska mekanismer. Så kan t.ex. en luftström över blottlagt dentin genom avdunstning och aktivering av kapillärkrafter orsaka en utåtriktad vätskeström i dentinkanalen, vilken mekaniskt **stimulerar** nervfibrer i dentinkanalen. Den smärta som induceras är intensiv och distinkt till sin natur och förmedlas av A δ -afferenter.

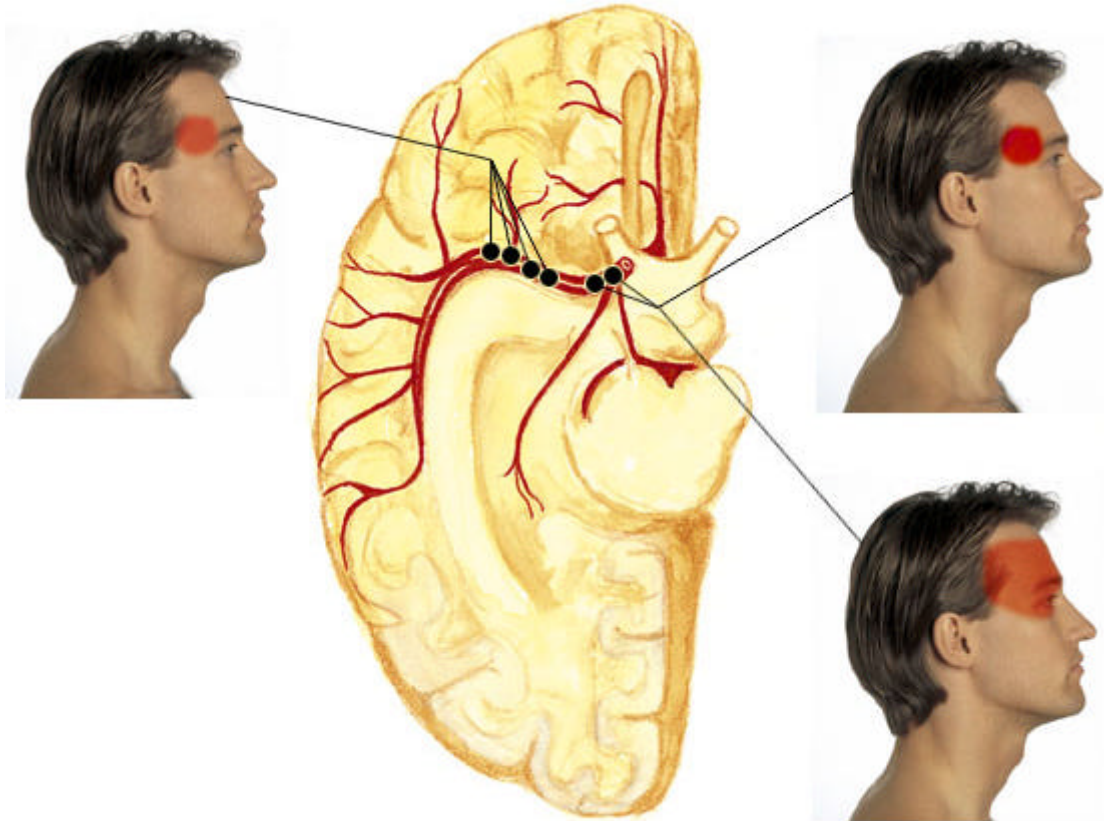
1.8.4.2 Pulpit

Inflammation i själva pulpan (pulpit) orsakad t.ex. av en infektion ger en molande och diffus smärta. Det finns skäl att anta att denna smärta är medierad via C-fibrer och initierad av tryckskillnader inuti pulpan. I likhet med osteomyelit (**osteit**) avtar smärtan när pulpan går i nekros.

1.8.5 Huvudvärk

Den vanligaste formen av smärta som är relaterad till huvudet är av muskuloskeletal natur (spänningshuvudvärk). Mekanismen bakom denna form av huvudvärk skiljer sig inte nämnvärt från smärta med ursprung i andra delar av kroppens rörelseapparat. Vid många andra former av huvudvärk antas cerebrala och extracerebrala blodkärl spela en central roll. **Stimulering** av dessa kärl har nämligen visat sig resultera i smärta (**Figur 1.8.5.1**).

1.8.5.1. Figur [Fig 7 sid. 22 i Smärta IV]

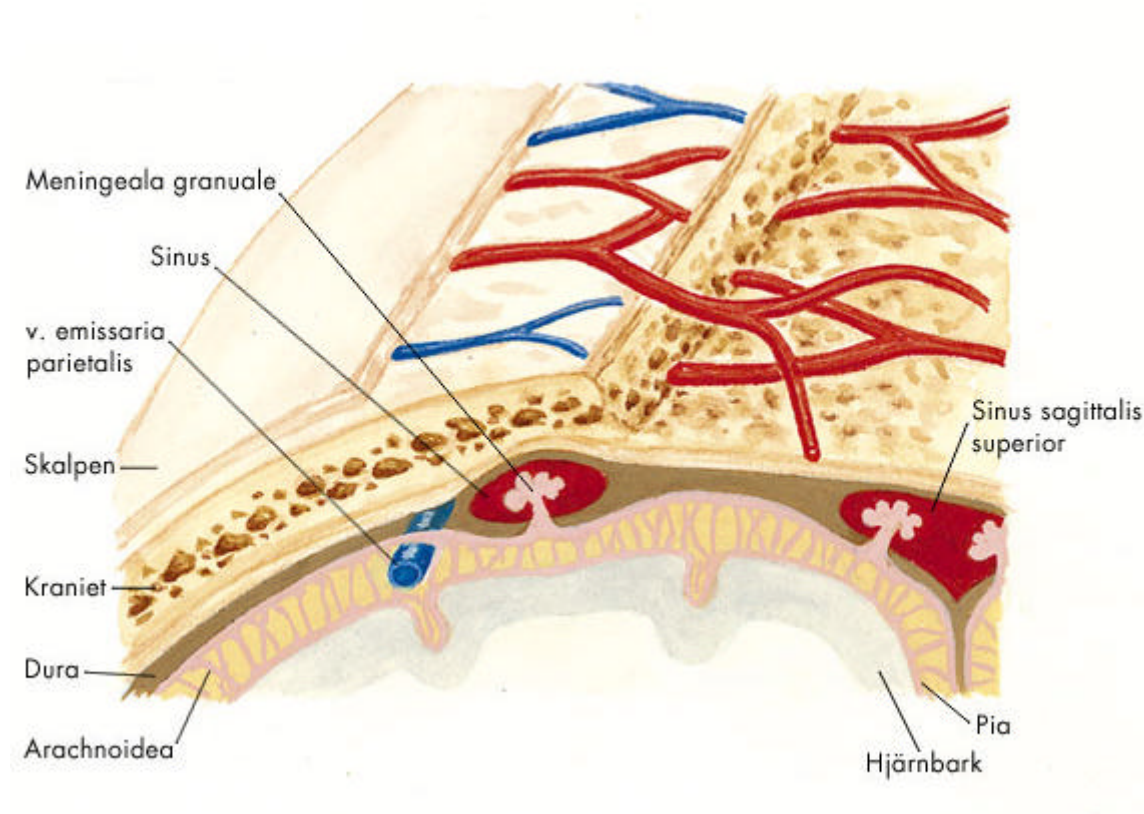


Stimulering av den intrakraniella delen av a. carotis interna har i humanexperiment visat sig ge smärta lokaliserad till orbitaregionen.

1.8.5.2 Hjärnhinnornas blodförsörjning

Meningerna får sin arteriella blodförsörjning från såväl *aa. carotis interna* och *externa* som *a. vertebralis*. En väsentlig del av försörjningen kommer från *a. meningealis medialis.*, som är en gren till *a. maxillaris*. Övriga delar av meningerna får sin blodförsörjning via grenar från *a. carotis interna*. De båda systemen anastomoserar fritt med varandra. Skalpens vener står i anastomotisk förbindelse med de tunnväggiga vener som fyller ut det kraniella benets diploë. Dessa intraossösa kärl står i sin tur i förbindelse med intrakraniella vener (**Figur 1.8.5.2.1**). Det venösa avflödet från skalpen och ansiktet sker dock i huvudsak via *v. jugularis externa*.

1.8.5.2.1. Figur [Fig 6 sid. 21 i Smärta IV]

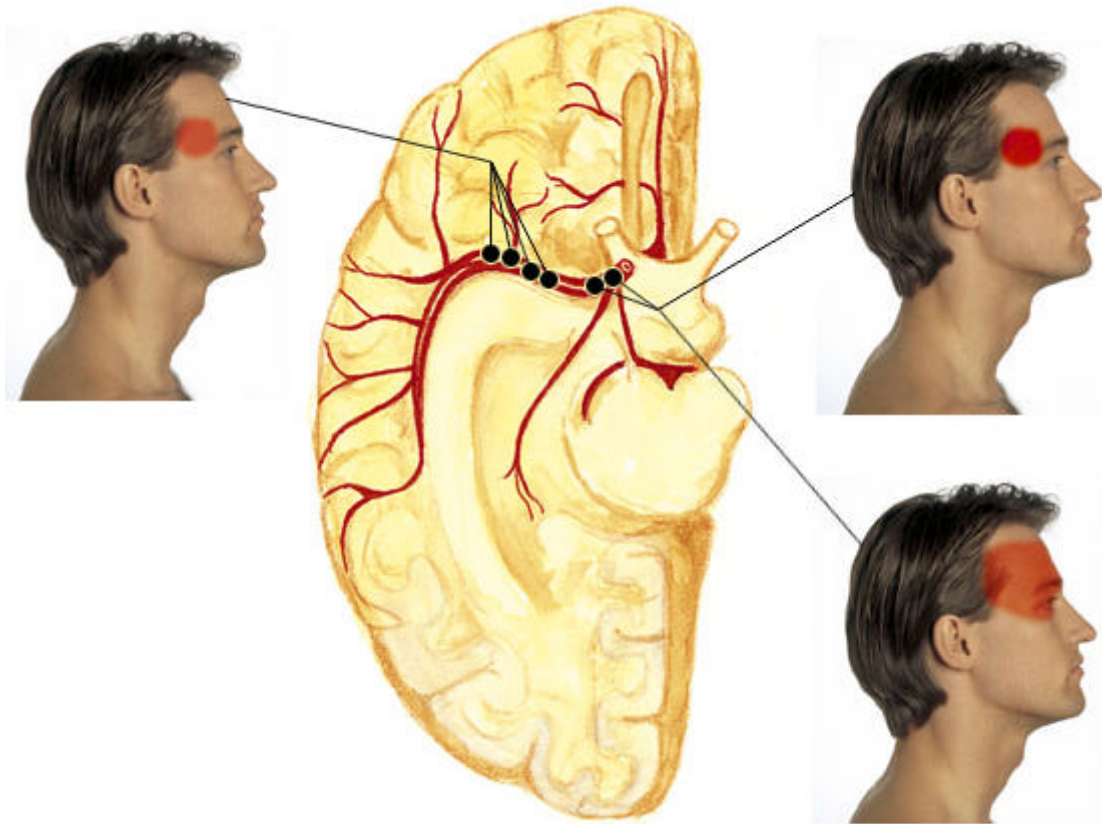


Den intra- och extrakraniella blodförsörjningen.

1.8.5.3 Hjärnhinnornas innervation

Större cerebrala kärl och venösa sinus samt blodkärlen i *pia* och *dura mater* omges av ett plexus av huvudsakligen omyeliniserade fibrer från trigeminusgangliet. Bakre skullgropen är ett undantag. Där kommer innervationen från de övre cervikalsegmentens dorsالرötter. Av de nerver som försörjer de intrakraniella strukturerna innehåller många **substans P** och **CGRP**. Dessa fibrer är ofta tunna myeliniserade A δ - eller omyeliniserade C-fibrer, som normalt förmedlar **nociception**. Det har visat sig att **stimulering** av strukturer innerverade av dessa fibrer resulterar i smärta. Direkt **stimulering** av meningeala kärl upplevs som smärtsamma och smärtan överförs ofta till regioner som innerveras av *n. ophthalmicus* (**Figur 1.8.5.1**).

Figur [Fig 7 sid. 22 i Smärta IV]

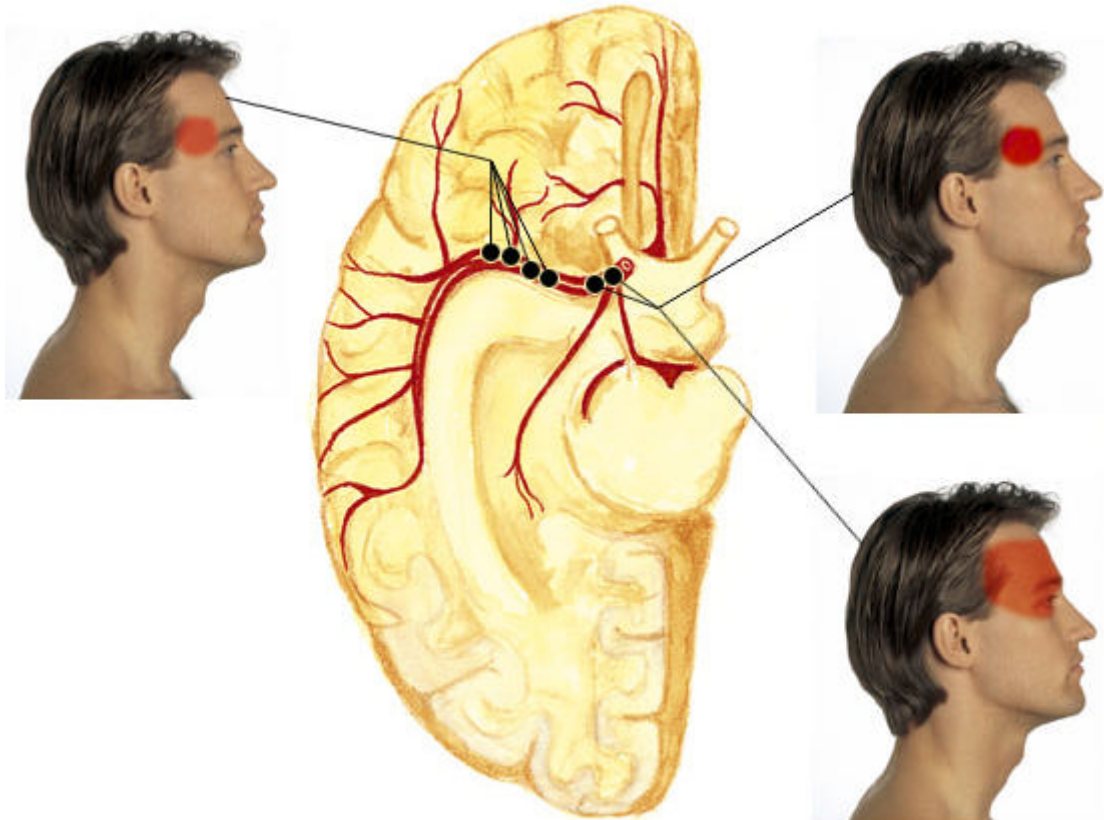


Stimulering av den intrakraniella delen av a. carotis interna har i humanexperiment visat sig ge smärta lokaliserad till orbitaregionen.

1.8.5.4 Migrän

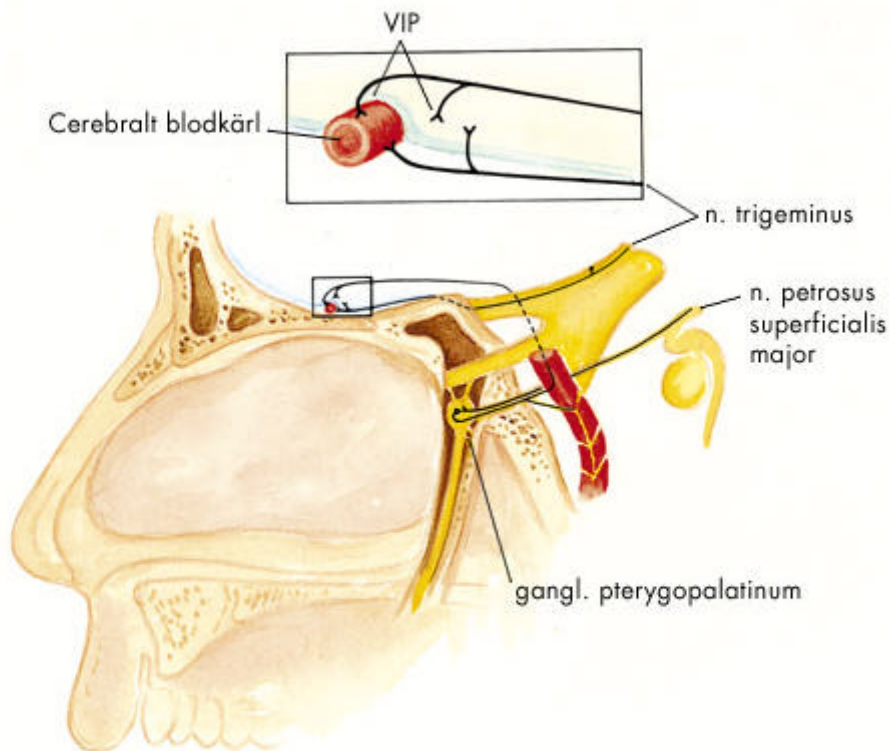
De afferenta nerver som inriverar meningeala kärl är mekanokänsliga. Denna känslighet ökar vid tillstånd som meningit och migrän. I samband med dessa och liknande tillstånd utlöser t.ex. hastiga huvudrörelser och hostattacker huvudvärk. Den vid vissa tillstånd typiska bultande huvudvärken kan förklaras utifrån denna ökade mekanokänslighet hos perivaskulära **nociceptorer**. Det har visats i djurförsök att antidrom (i riktning mot periferin) elektrisk **stimulering** av dessa nervfibrer medför frisättning av **Substans P** och **CGRP** från de perifera ändarna. Därmed finns förutsättningar för **neurogen inflammation** i perivaskulär vävnad. Det finns goda belegg för att t.ex. migränhuvudvärk kan förklaras med hjälp av fenomenet **neurogen inflammation** (*Figur 1.8.5.1*).

Figur [1.8.5.1. Fig 7 sid. 22 i Smärta IV]



Stimulering av den intrakraniella delen av a. carotis interna har i humanexperiment visat sig ge smärta lokaliserad till orbitaregionen.

1.8.5.4.1 *Figur [Fig 22 sid. 95 i Smärta IV]*



Experimentella data visar att elektrisk stimulering av ganglion Gasseri ökar cerebralt blodflöde. Nervaktivitet från trigeminuskärnor som via n. facialis-neuron och n. petrosus superficialis major når ganglion pterygopalatinum där postganglionära nervtrådar aktiveras. Dessa når cerebrala blodkärl och orsakar vasodilatation och ökat blodflöde genom frisättning av VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide).

1.9.1 Faktabox Nociception/nociceptiv/nociceptor

Begrepp som "nociception", "nociceptiv" och "nociceptor" spelar fundamentala roller i detta avsnitt.

De latinska ord ur vilka dessa begrep är härledda är dels *nocere* som betyder "att skada" och dels *capere* som betyder "att ådra sig", "att dra på sig".

Med "noxisk" **stimulering** menas ett stimulus som är skadligt för normal vävnad.

Med "nociceptor" menas en receptorstruktur (nervända) som har så hög tröskel att den svarar med nervaktivitet först när stimulusintensiteten blir så hög att vävnaden skadas. En sådan **stimulering** är "nociceptiv".

Med "nociception" menas upplevelsen av att vävnad skadas, vilket ofta är liktydigt med smärta.

1.9.2 Faktabox Stimulera/stimulering/stimuli

Begreppet "stimulera" används flitigt i avsnittet om smärtans fysiologi och möts ibland med viss oförståelse.

Stimulera kommer dels av latinets *stimulus* som betyder "udd" eller "retmedel" och är släkt med *stilus* som betyder pinne. Stimulus, stimulera, är ungefär synonymt med retning, reta, egga, sporra eller uppigga. Inom fysiologi och beteendevetenskap används begreppet stimulus i samband med "respons" dvs. ett stimulus (retning) leder till respons (svar). Om man petar på (*stimulerar*) en mask med en pinne (*stilus*) ringlar den ihop sig (*respons*).

Begreppet "stimulera" används också i bemärkelsen befrämja, påskynda. En process kan stimuleras (påskyndas) så att den går snabbare.

2. Neurogen smärta

Den neurogena smärtan skiljer sig i flera avseenden från den **nociceptiva**, vilket antyder att den bakomliggande mekanismen till viss del är annorlunda. Den största skillnaden är lokalen för smärtans ursprung: medan den **nociceptiva** smärtan vanligen orsakas av **inflammation** i vävnader utanför nervsystemet har den neurogena smärtan sitt ursprung inuti nervsystemet. Gränsen kan emellertid bli mera flytande då intensiv och/eller långdragen **nociceptiv** smärta orsakar förändrat svarsmonster i det centrala nervsystemet (**central sensitisering**). Den patologiska process som är orsaken till den neurogena smärtan kan sitta i CNS (central neurogen smärta) eller i perifera nervsystemet (perifer neurogen smärta). Skadan kan vara av såväl traumatisk som metabolisk art eller orsakad av **inflammation** (neurit). Den patofysiologiska mekanismen bakom den neurogena smärtan kommer att beskrivas mera utförligt i en senare version av denna fil.

3. Psykogen smärta

Tidigare har begreppet psykogen smärta använts då någon somatisk orsak till smärtan inte kunde diagnostiseras. Samtidigt som denna diffusa diagnos ofta uppfattades som kränkande av patienter med kroniskt lidande ledde den ofta till att fortsatt sökande efter en somatisk orsak upphörde. Med psykogen smärta menas i dag en smärta som inte kan relateras till en somatisk diagnos men som kan förklaras utifrån en fastställd psykiatrisk avvikelse.

4. Idiopatisk smärta

I de fall då smärtan inte kan förklaras utifrån vare sig somatiska eller psykogena förklaringsmodeller talar man om idiopatisk smärta. Sådan initialt oförklarlig smärta visar sig på sikt ofta bero på någon patologisk somatisk eller i enstaka fall psykiatrisk avvikelse. Det är därför väsentligt att diagnosen idiopatisk smärta alltid betraktas som temporär.