

Ex från websida om ett liv utan smärta  
Genetisk mutation: smärtreceptorer

## Kongenital analgesi

As kids, they bit off their tongues and jumped from landings and trees, breaking arms and legs

Paul said he also used to push the swing seat away from him. "I'd let it come back and smash my face. I broke my nose and teeth."

Paul remembers that he used to put his hand on the top of a stove - "just because I liked the sound of it sizzling."

He still has a scar down his back. "I leaned against a radiator." Feeling no pain, "I pushed away and I was stuck. I ripped a chunk of my flesh off."

Paul's baby sister Amanda, who also felt no pain, died of septicemia when she bit off her tongue and contracted an acute bacterial infection.

In the hospital, "He broke his foot, and they didn't discover it until a day and half later. They had no idea when or how it happened.

"Normal people, when they get muscle pain, lactic acid flows in," said Paul. "That causes you to get tired and sore, and you sit down. "We just kept on running or whatever. We played a lot harder, until our bones would physically give out. ... Our muscles have become useless."

"Because of the way we damaged our joints, we gave ourselves arthritis. I don't want to loose control over my hands. I can barely pick up a cup, and it's only going to get worse."

## Noxious stimulus (nociceptivt stimulus)

A stimulus that is damaging or threatens damage to normal tissues

## Nociceptor

A **high-threshold sensory receptor** of the peripheral somatosensory nervous system that is capable of transducing and encoding noxious stimuli.

## Nociception

The neural process of encoding noxious stimuli.

## Nociceptive pain (nociceptiv smärta)

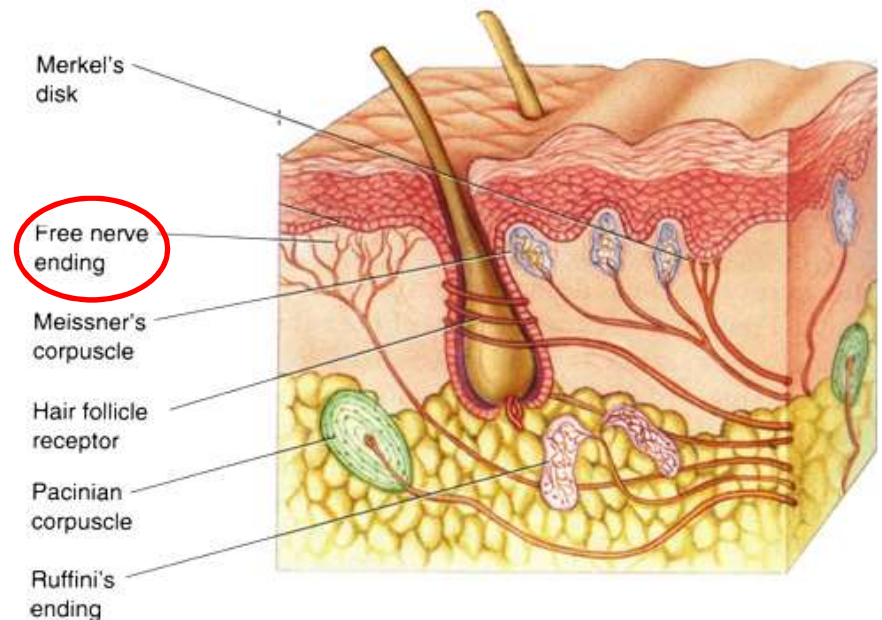
Pain that is due to the activation of nociceptors

## Nociceptorer finns i

Hud, slemhinnor, muskler  
bindväv, ligament, ledkapslar  
ben, blodkärl, viscera, tänder ...

## Nociceptorer finns inte i

CNS, ledbrosk



# Varför skilja på nociception och smärta?

## **Pain - definition**

An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.

This definition avoids tying pain to a stimulus. Activity induced in the nociceptor and nociceptive pathways by a noxious stimulus is not pain, which is always a psychological state. Pain is always subjective. Each individual learns the application of the word through experiences related to injury in early life.

## **Nociceptive pain (nociceptiv smärta)**

Pain that is due to the activation of nociceptors.

## **Neuropathic pain**

Pain caused by a lesion (skada) or disease of the somatosensory nervous system.

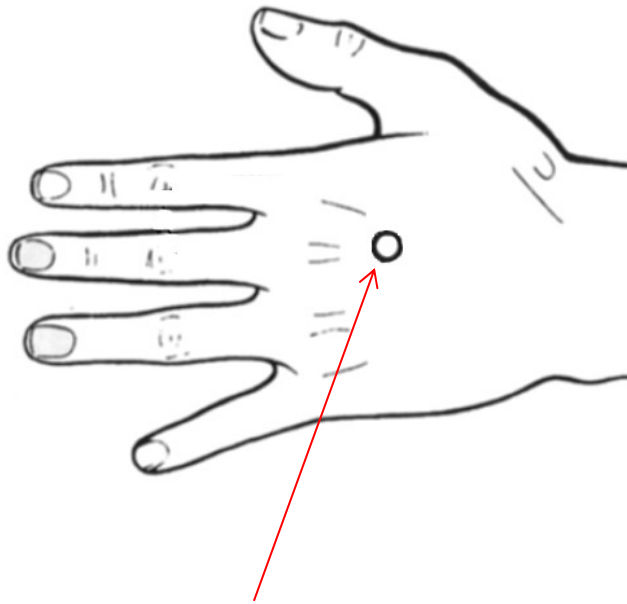
## **Nociplastic pain**

Pain that arises from altered nociception despite no clear evidence of actual or threatened tissue damage causing the activation of peripheral nociceptors or evidence for disease or lesion of the somatosensory system causing the pain.

**Alltså: Smärta är inte alltid nociceptiv.**

# Nociceptiva axoner i perifera nerver

## Mikroneurografi



Exempel på receptivt fält

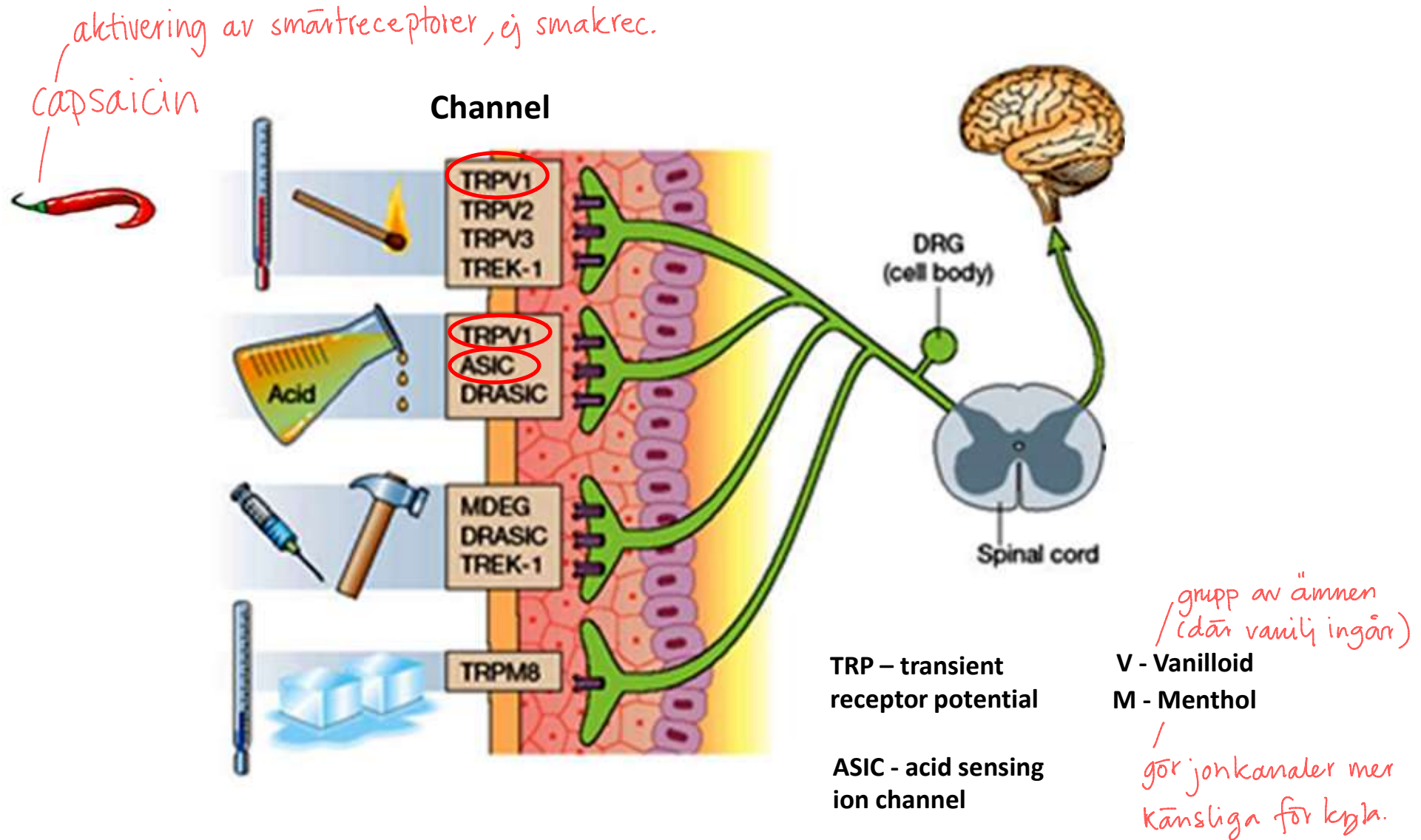
## Stimuli

Mekaniskt känsliga

Temperaturkänsliga  
(smärtsam hetta/kyla)

”Kemiskt känsliga”

# Jonkanaler och nociceptiv smärta



## Exempel på jonkanal i nociceptorer TRPV1 (Vanilloidreceptorn)

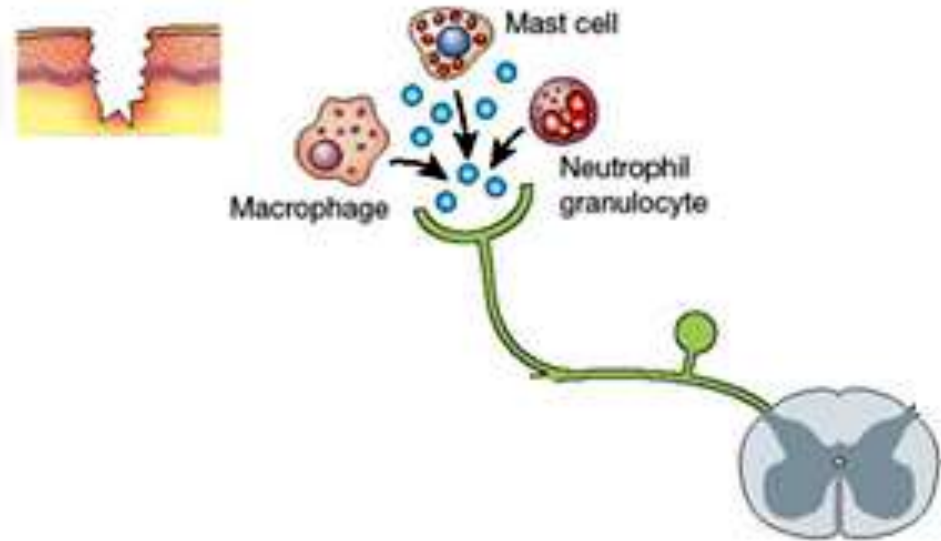
- Icke-selektiv katjonskanal (släpper igenom positiva joner)
- *Aktivering*: Capsaicin (chilipeppar), leukotriener, Hetta ( $>43^{\circ}$ ),  $H^{+}$  (pH  $<6$ )
- *Sensitisering*:  $H^{+}$ , ATP, Bradykinin, Prostglandiner (sänker temp.tröskeln)

låga konc.  
sensitiserar,  
höga konc  
aktiverar...

# Inflammatoriska mediatorer påverkar nociceptorer

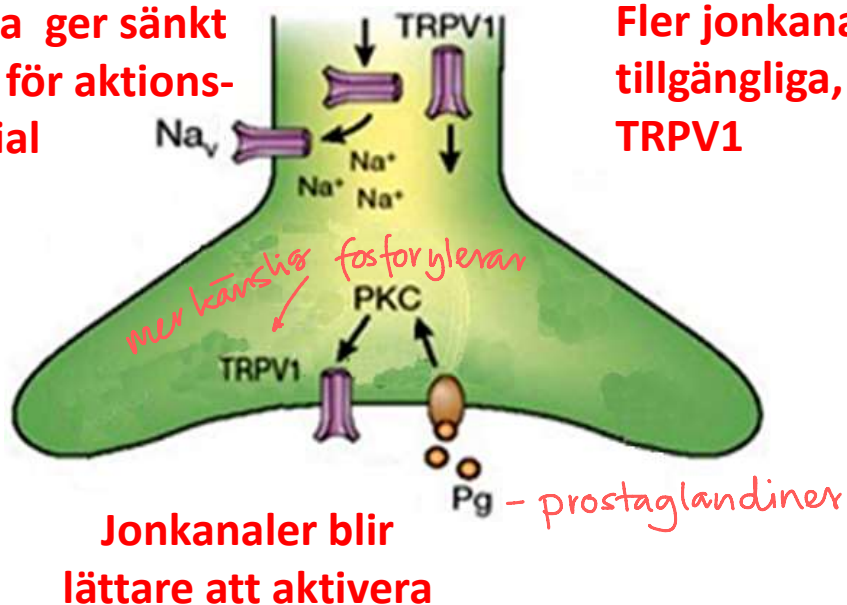
## Perifer sensitisering

= Increased responsiveness and reduced threshold of nociceptive neurons in the periphery, to the stimulation of their receptive fields.



**Fler  $vNa$  ger sänkt tröskel för aktionspotential**

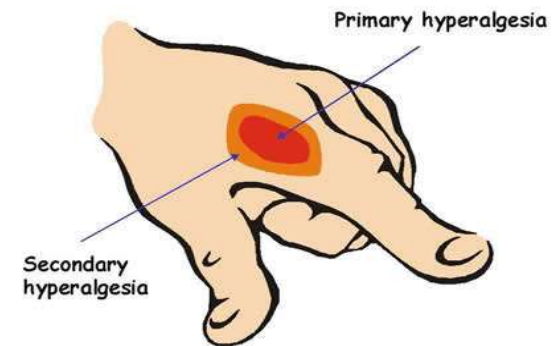
**Fler jonkanaler blir tillgängliga, t.ex. TRPV1**



**Jonkanaler blir lättare att aktivera**

## Hyperalgesi

- ökad smärta av en normalt smärtsam retning (increased pain from a stimulus that normally provokes pain)
- primär - i skadat område
- sekundär - i närliggande intakt vävnad

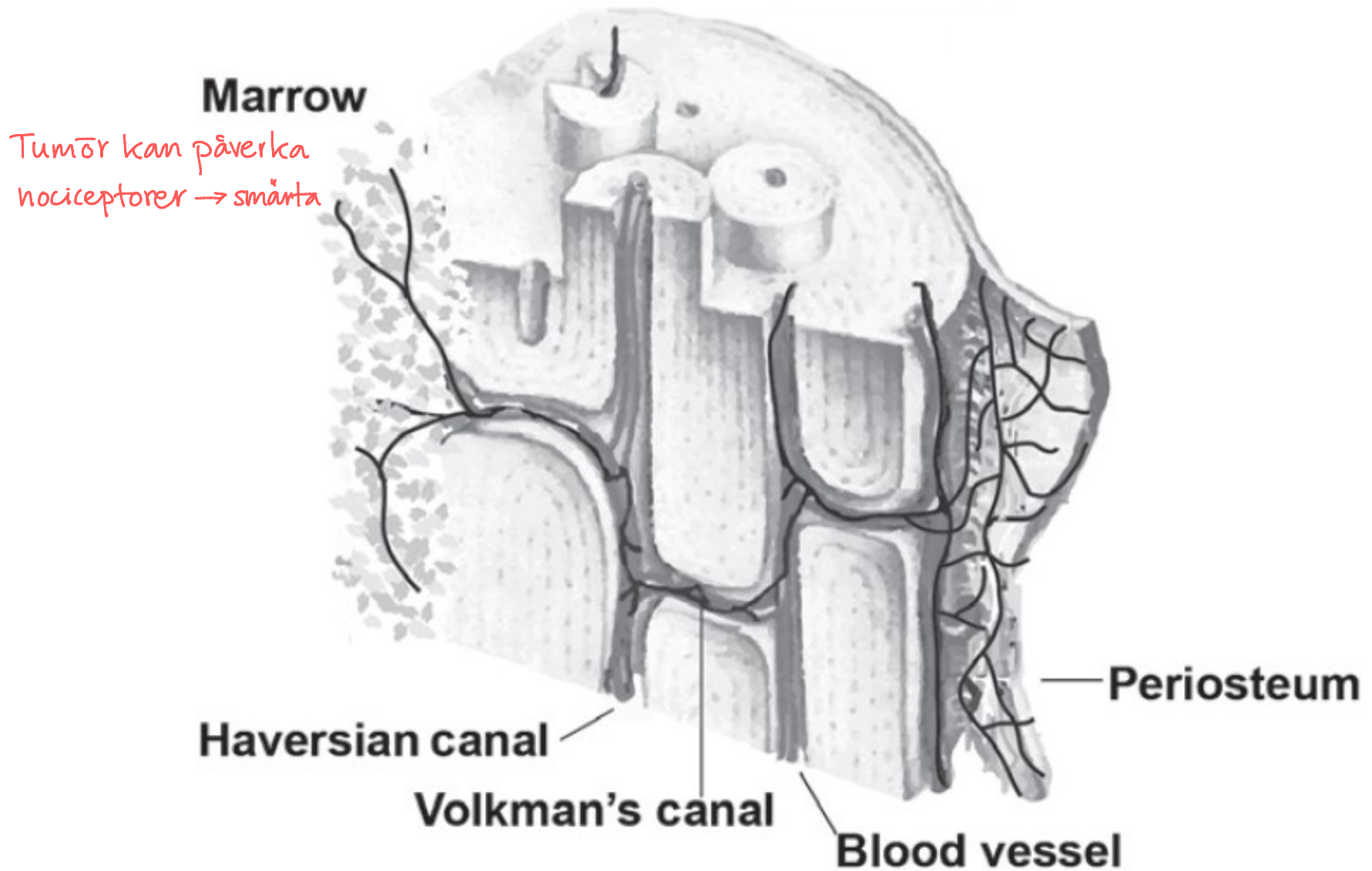


## Allodyni

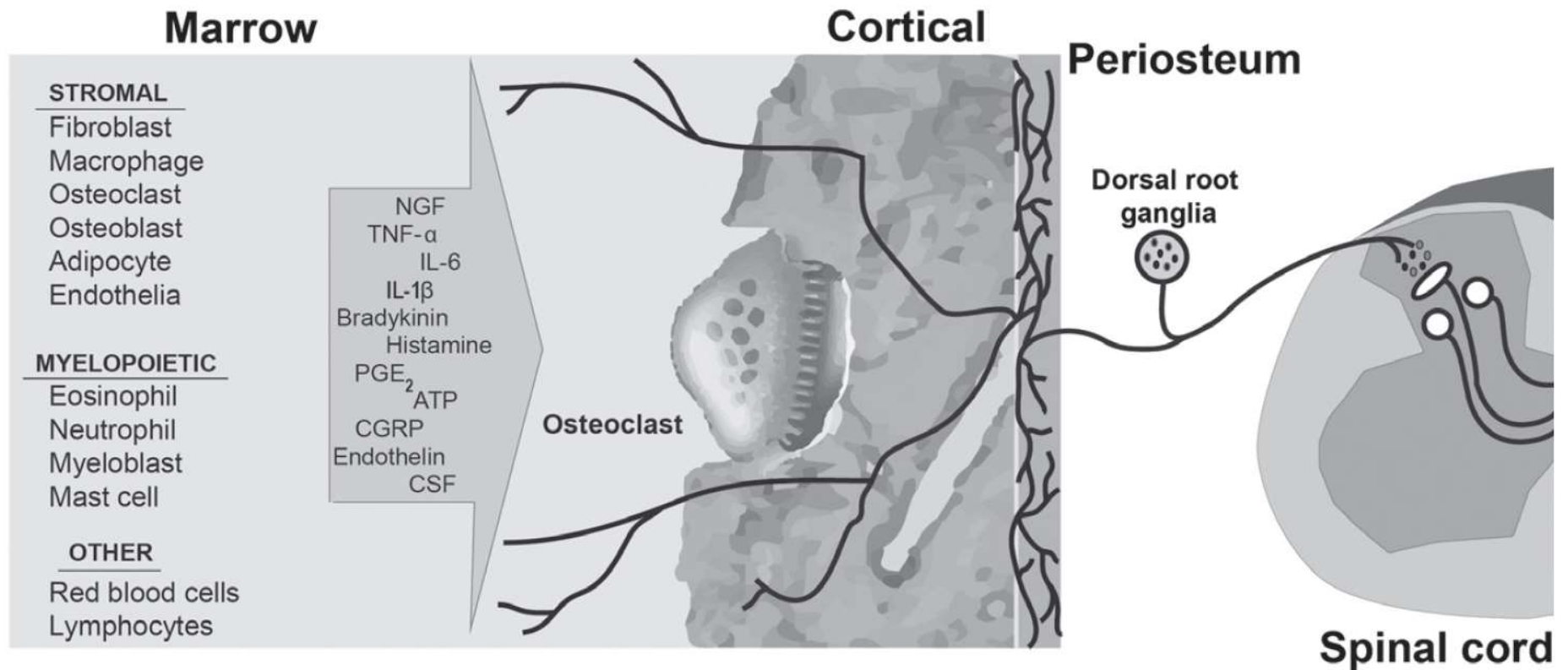
- = smärta orsakad av en normalt inte smärtsam retning (pain due to a stimulus that does not normally provoke pain) t.ex.
- palpation av en inflammerad sena
  - beröring av solskadad hud
  - matintag vid inflammerad munslemhinna (infektion, brännskada)



# Nociception i ben

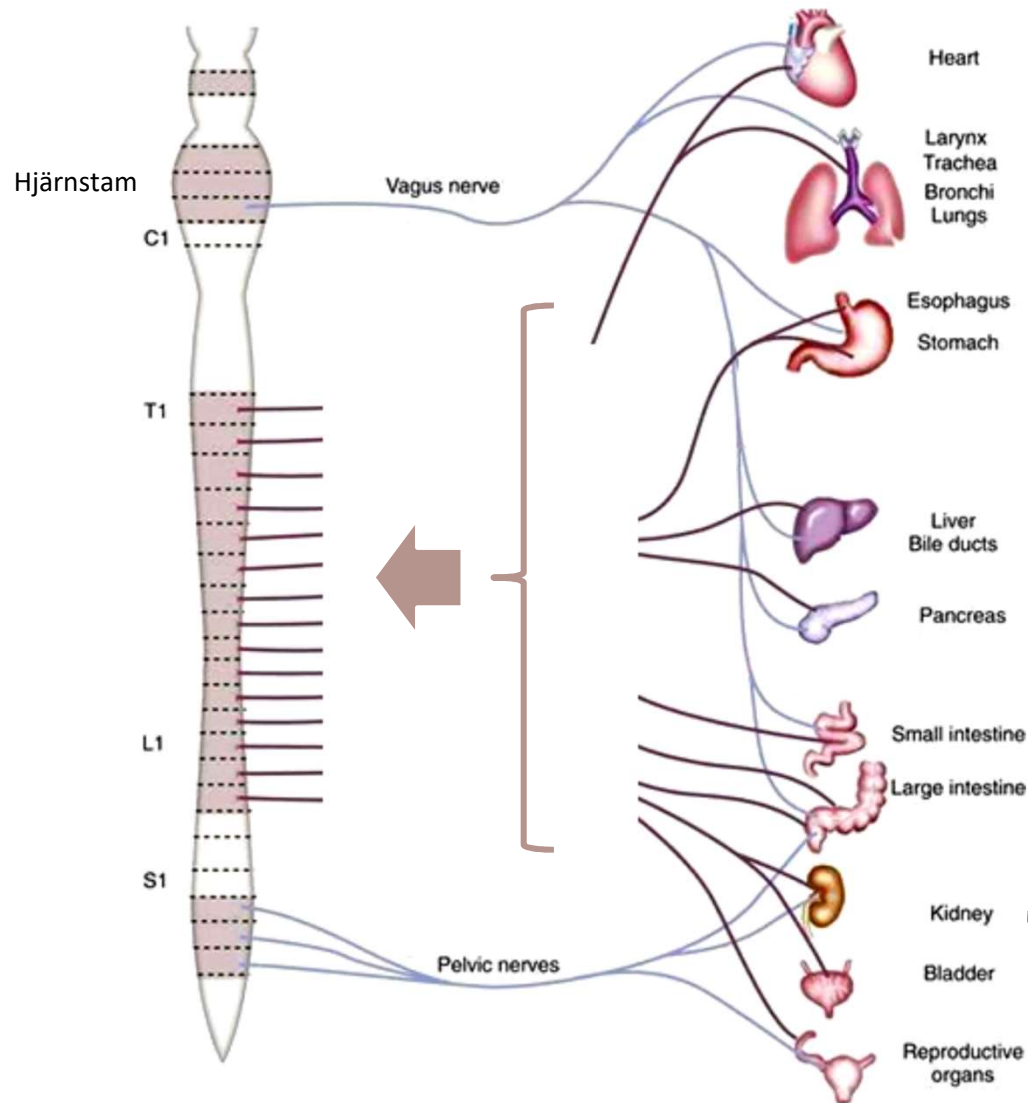


# Perifer sensitisering i benvävnad



# Fria nervändslut i inre organ (viscera)



- delvis nociceptiv funktion



tarmhinder → utspänning →  
mekanisk påverkan av nocicept.

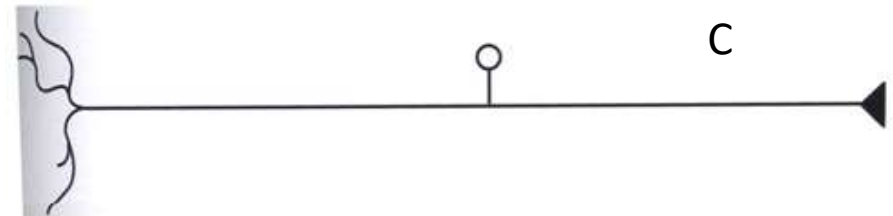
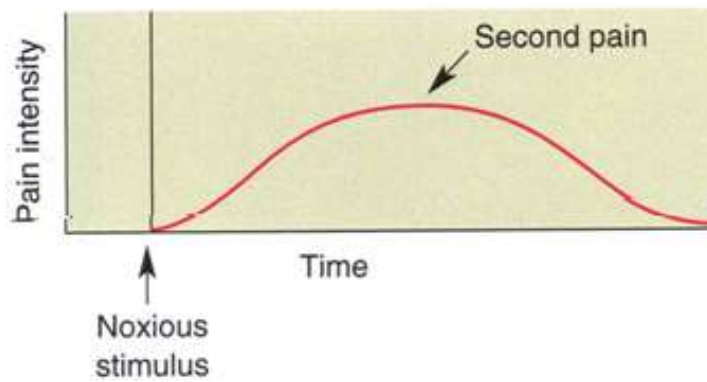
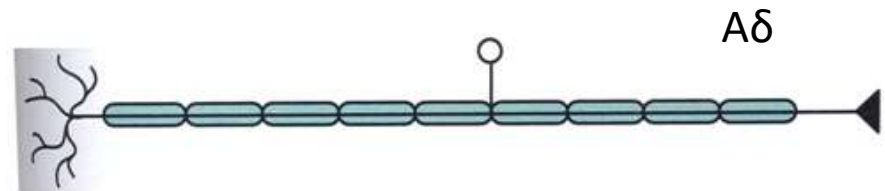
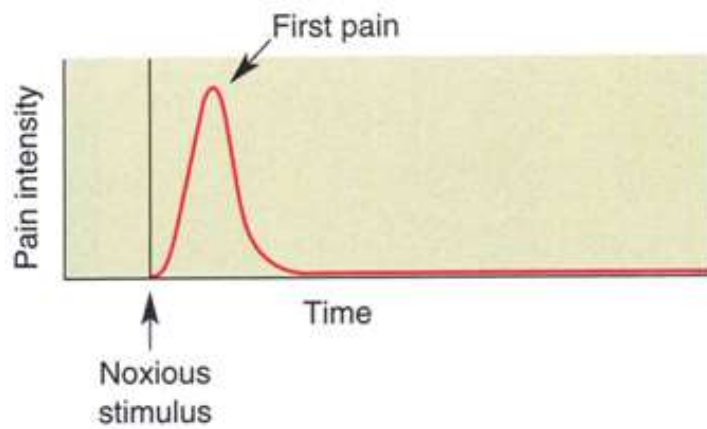
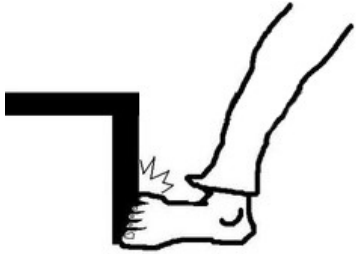
njursten

## Axon från nociceptorer

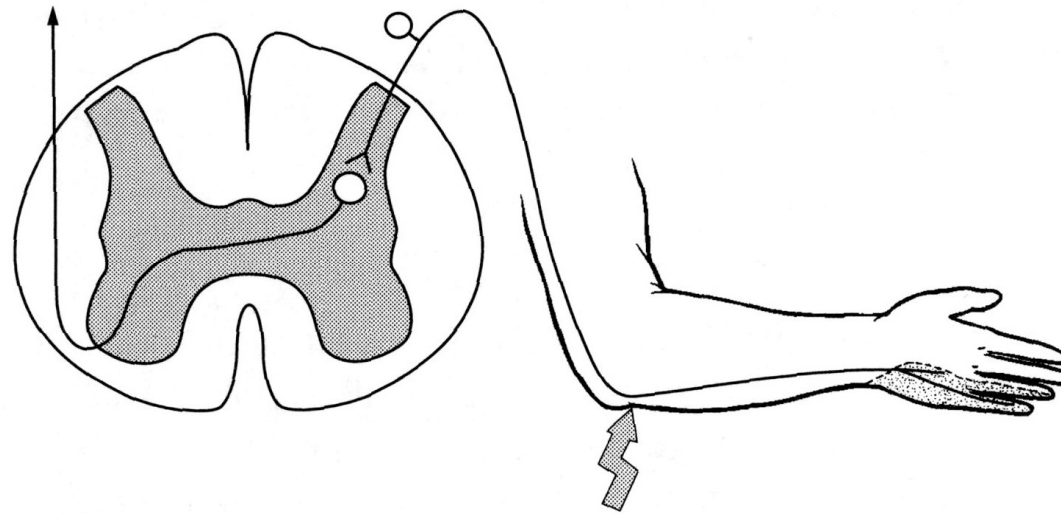
Axons	A $\delta$	C
		
Diameter ( $\mu\text{m}$ )	1–5	0.2–1.5
Speed (m/sec)	5–30	0.5–2

*långsam fortledning  
→ fördröjd smärtsignalering*

## ”Dubbla smärtupplevelsen”



## Parestesi och projicerad smärta

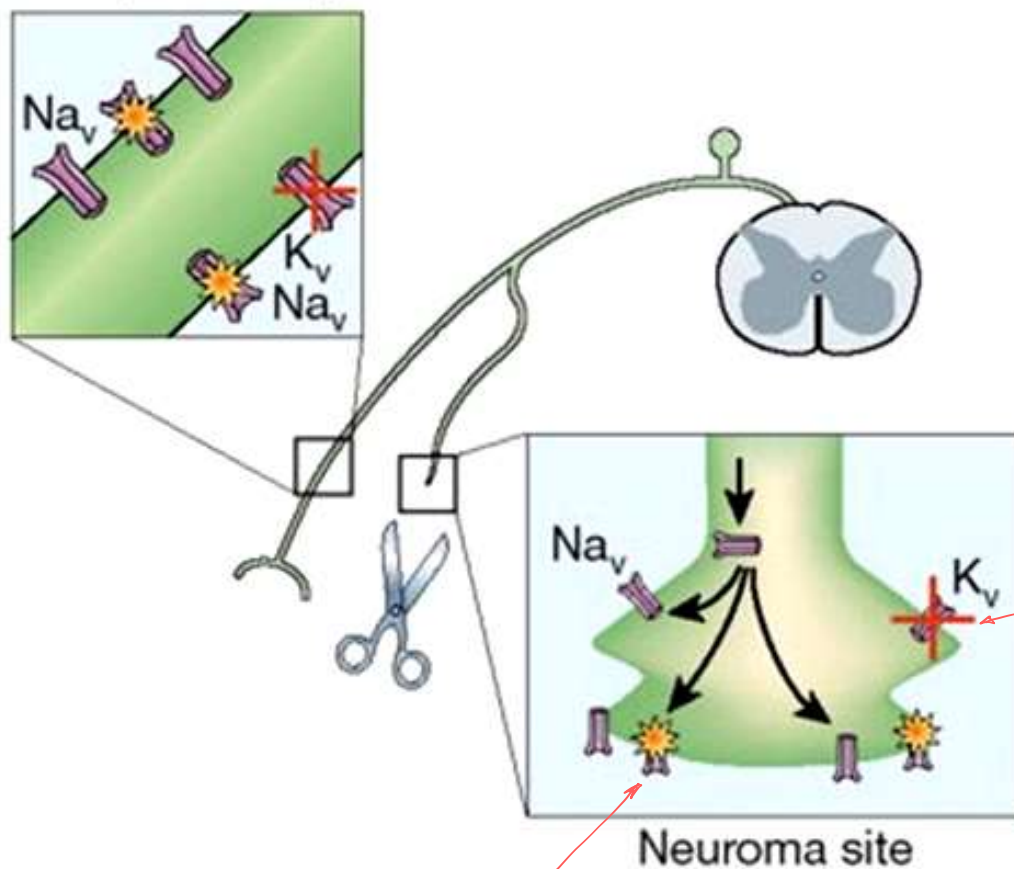


Aktivitet i "hudnervsaxon" tolkas alltid av CNS som att receptorerna stimulerats dvs upplevelsen "projiceras till" axonets innervationsområde. Detta gäller även när aktionspotentialerna inte uppstår genom receptoraktivering t.ex. vid elektrisk stimulering av axonet eller vid s.k. "änkestöt".

- Projicerad smärta (exempel på icke nociceptiv smärta)
- Parestesi = onormal känselupplevelse

# Neurom

Ectopic activity (ektopi = "på fel plats")



Perifera nervskador kan resultera i mycket "lättrötade" s.k. neurom

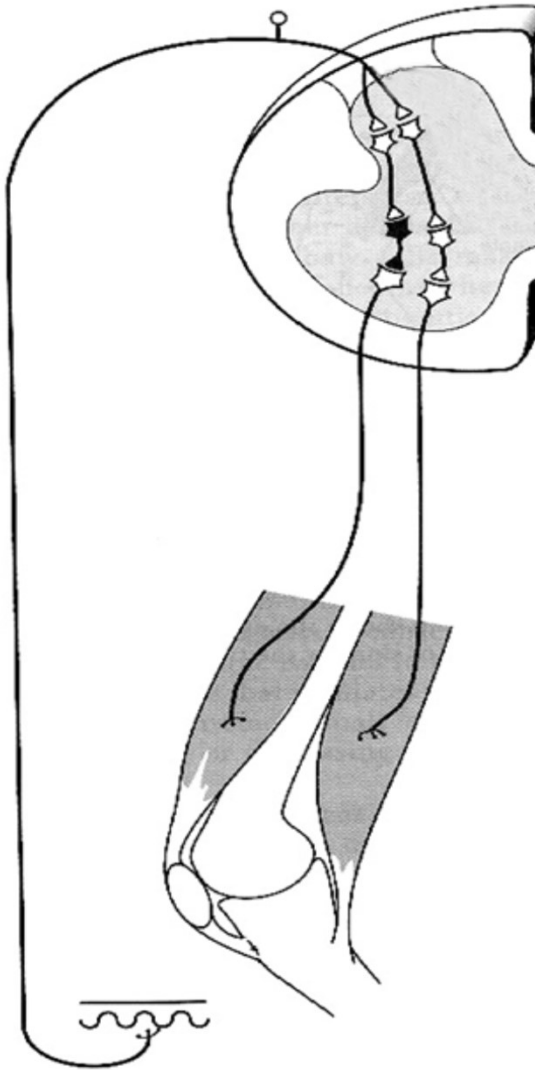
Rekrytering av spänningskänsliga  $\text{Na}^+$ -kanaler

nya spänningskänsliga  $\text{Na}^+$ -jonkanaler

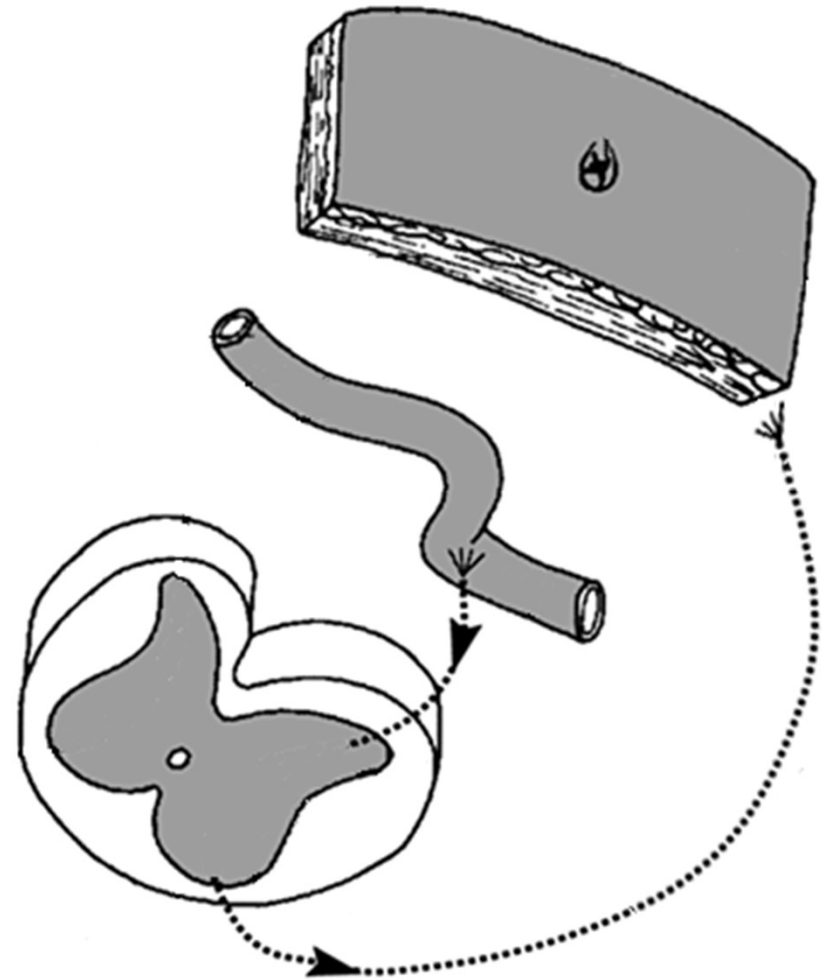
färre  $\text{K}^+$ -kanaler.



# Exempel på nociceptiva reflexer

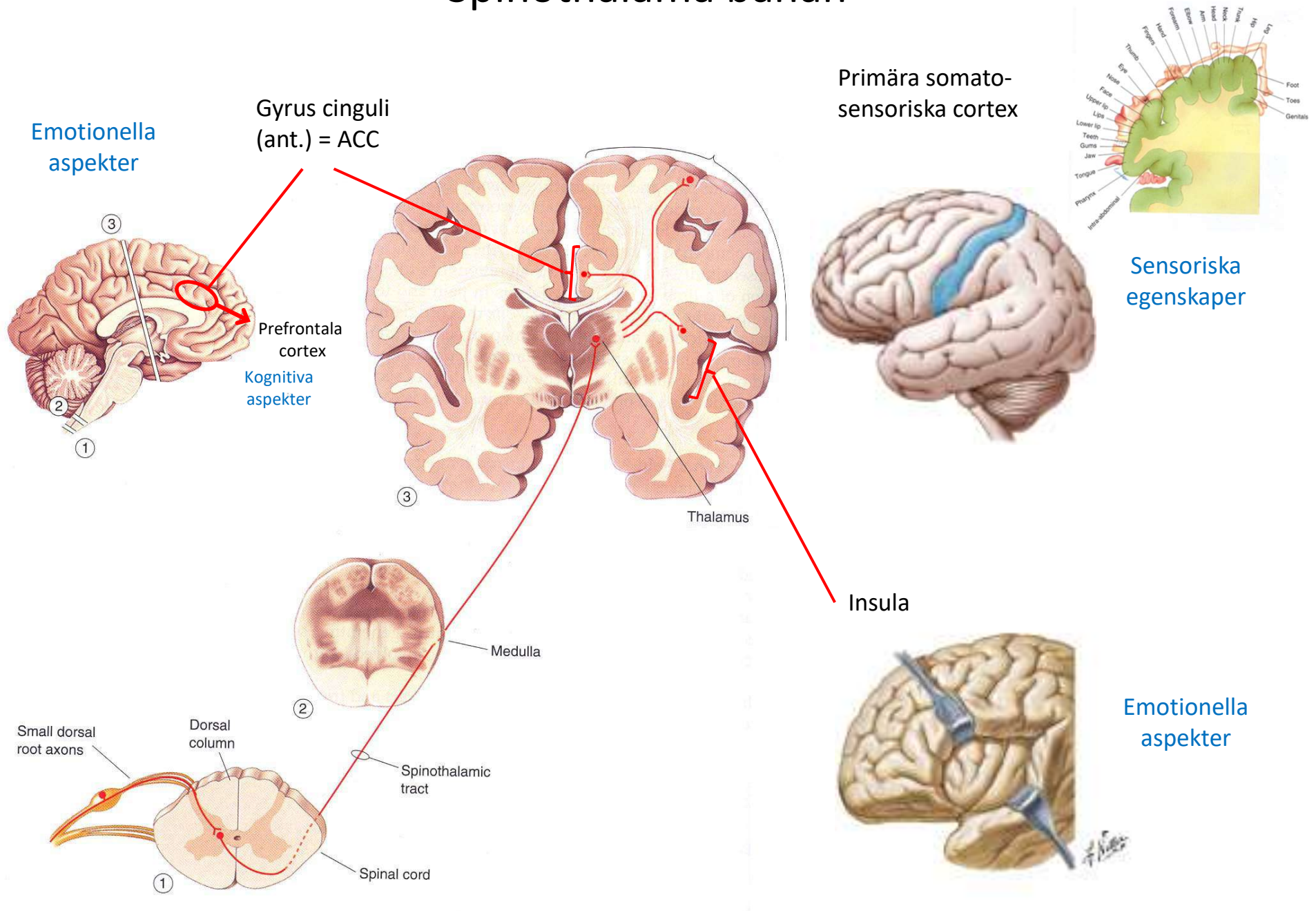


*nociceptiv smärta i exv tarm ger kontraktion i  
bukmuskulvägg. Används kirurgiskt.*

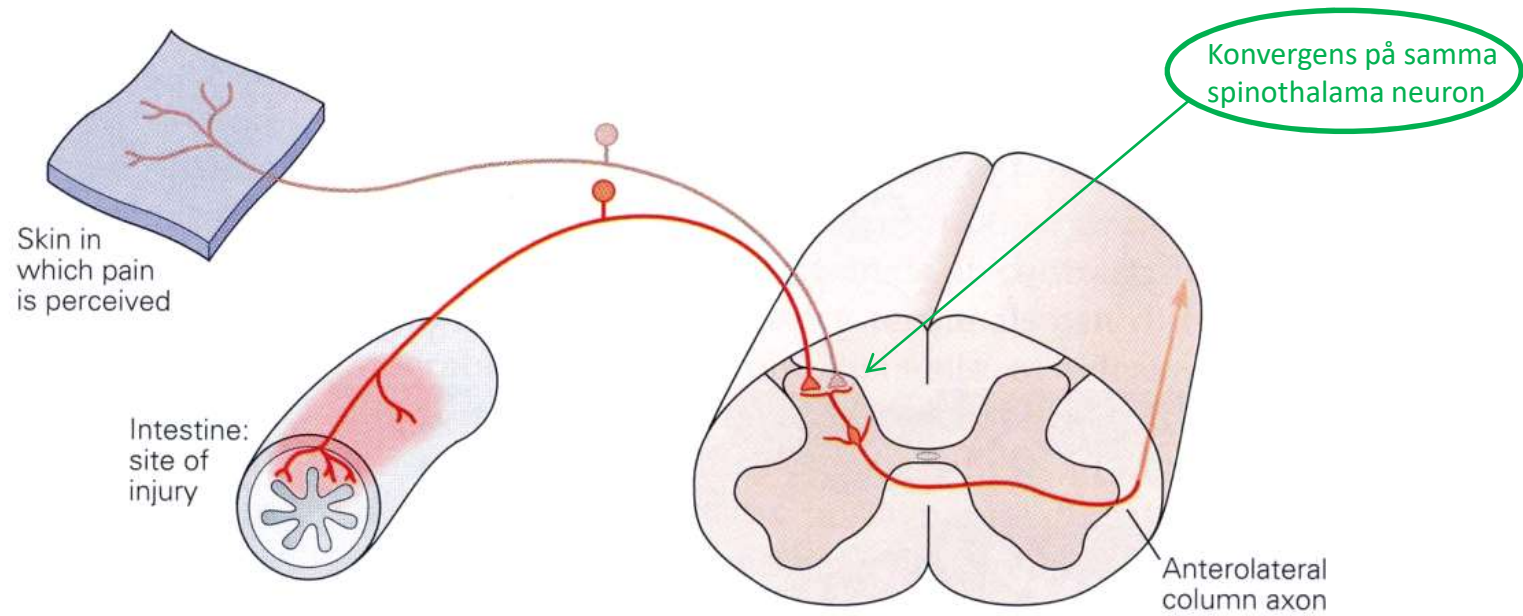




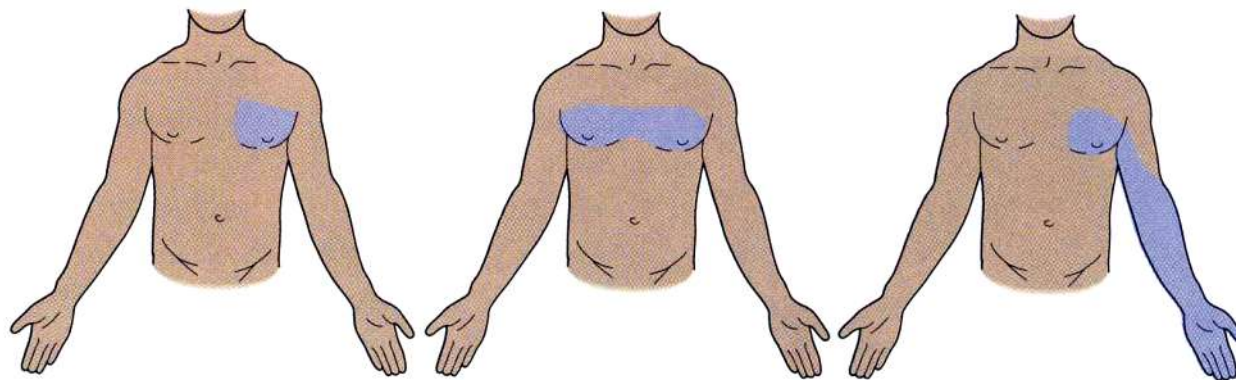
# Spinothalama banan



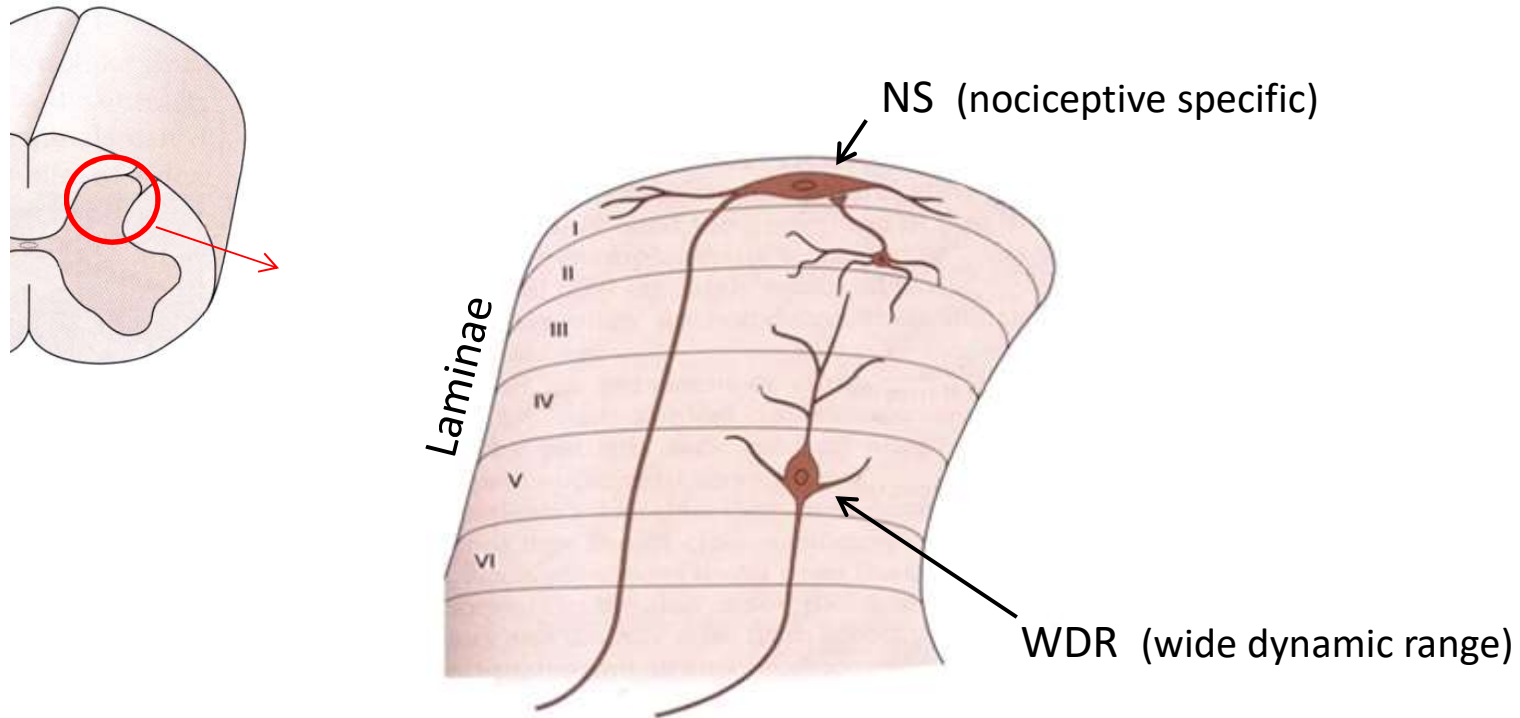
## Refererad smärta



Nociceptiva receptorer i inre organ delar neuron med huden.  
Ex "kärlkramp" (angina pectoris)



# Dorsalhornet

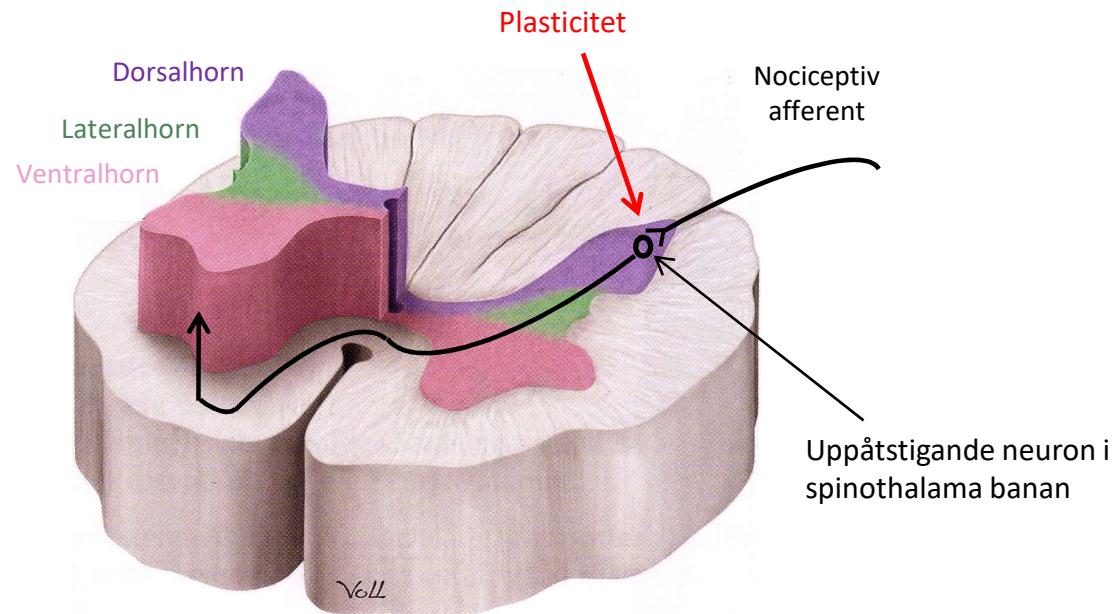


**Nociceptivt specifika (NS) neuron** (Lamina I), små receptiva fält (hud)

**Wide dynamic range (WDR) neuron** (Lamina V), stora receptiva fält (hud), får också inflöde från tryck- och beröringsafferenter ( $A\beta$ -fibrer) samt från visceral smärtafferenter

*inre organ.*

## Synaptisk plasticitet i nociceptiva banor Exempel från dorsalhornet



Korttidsplasticitet - Wind-up

Långtidsplasticitet - Central sensitisering

Hyperalgesi – långvarig (~~kronisk~~) smärta

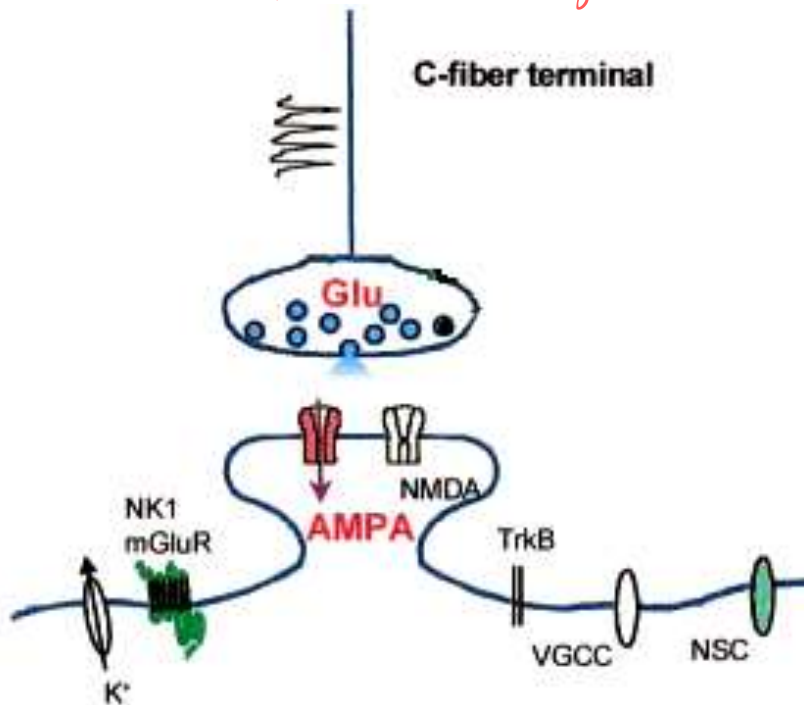
1  
~ nociplastisk smärta

### Central sensitization

Increased responsiveness of nociceptive neurons in the central nervous system to their normal input, and/or recruitment of a response to normally subthreshold inputs.

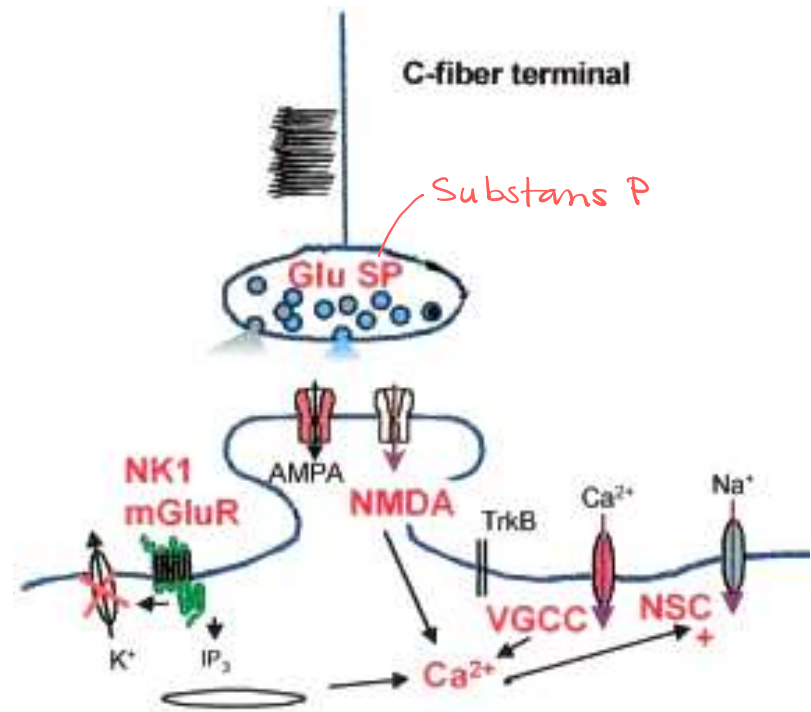


noiceptiv stimulering



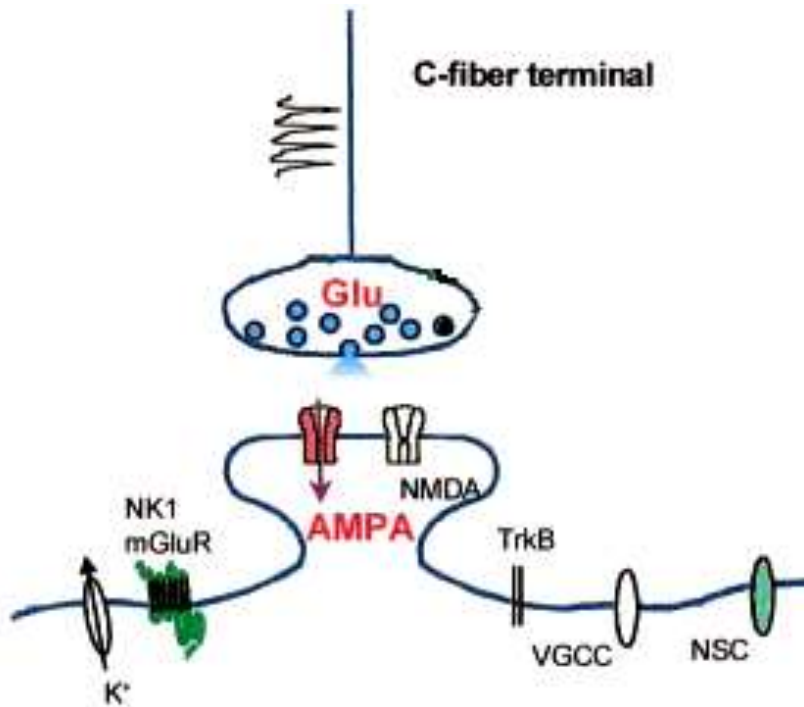
Nociceptivt dorsalthornsneuron

"Wind-up"

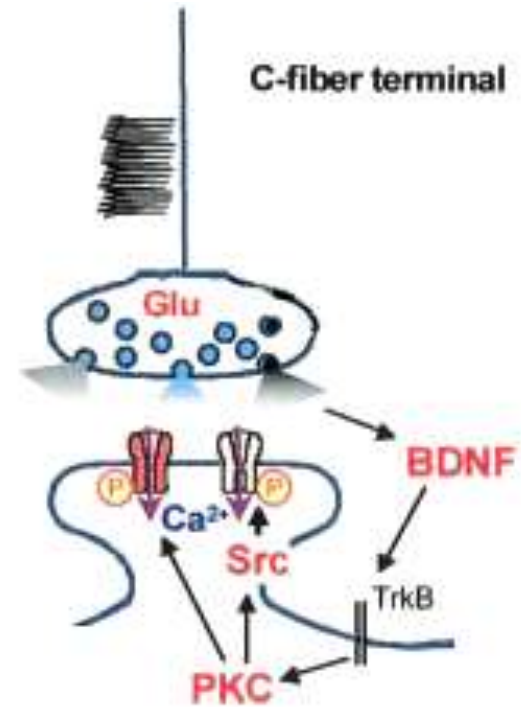


Intensiv aktivering av C-fiberaxonen → Frisättning av SP (substance P) som binds till NK1 receptorer, samt ökat glutamat "spill over" med inbindning till mGluR (extra-synaptiska metabotropa glutamatreceptorer) → Stängning av kaliumkanaler → Ökad depolarisering → Öppning av spänning känsliga Ca-kanaler (VGCC) samt öppning av NMDA kanaler. Den ökade Ca-koncentrationen öppnar NSC (non selective cation channels) → inflöde av Na-joner som ytterligare ökar depolarisationen. Nettoeffekt: Ökad fyrningsfrekvens i de nociceptiva dorsalthornsneuronen. En form av korttidsplasticitet.

## Central sensitisering

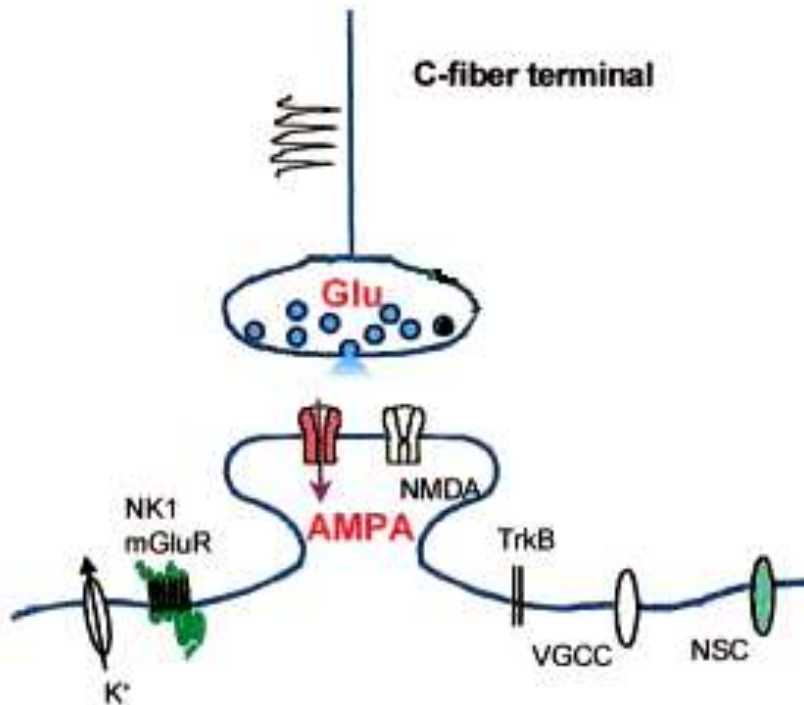


Nociceptivt dorsalthornsneuron

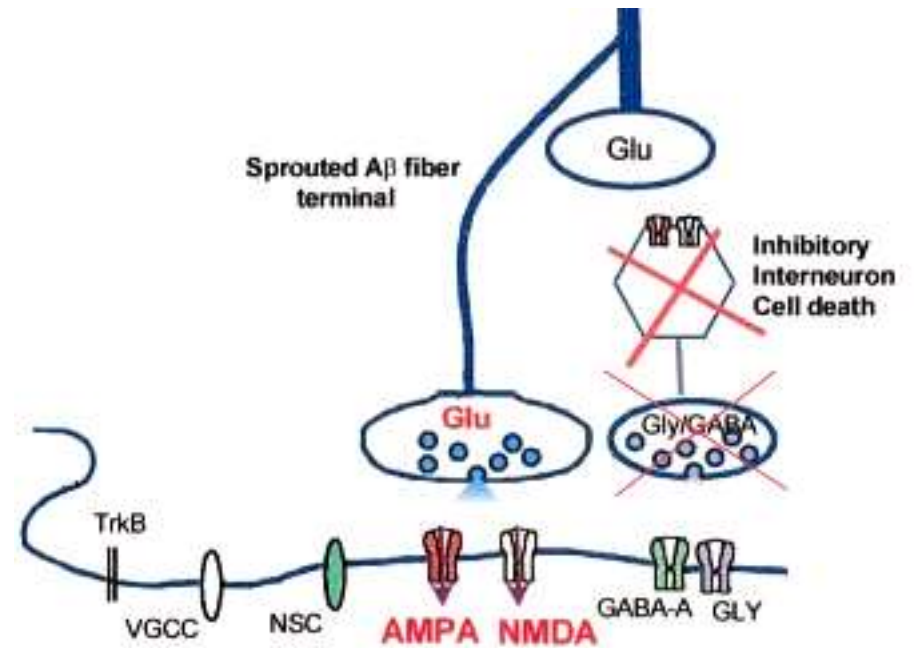


Intensiv aktivering av C-fiberaxonet → Frisättning av BDNF (brain derived neurotrophic factor) som binds till TrkB (tyrosinkinasreceptor B) → Aktivering av PKC → Fosforylering av AMPA/NMDA-kanaler. Långtidsplasticitet

## Förändrat kopplingsschema



Nociceptivt dorsalhornsneuron



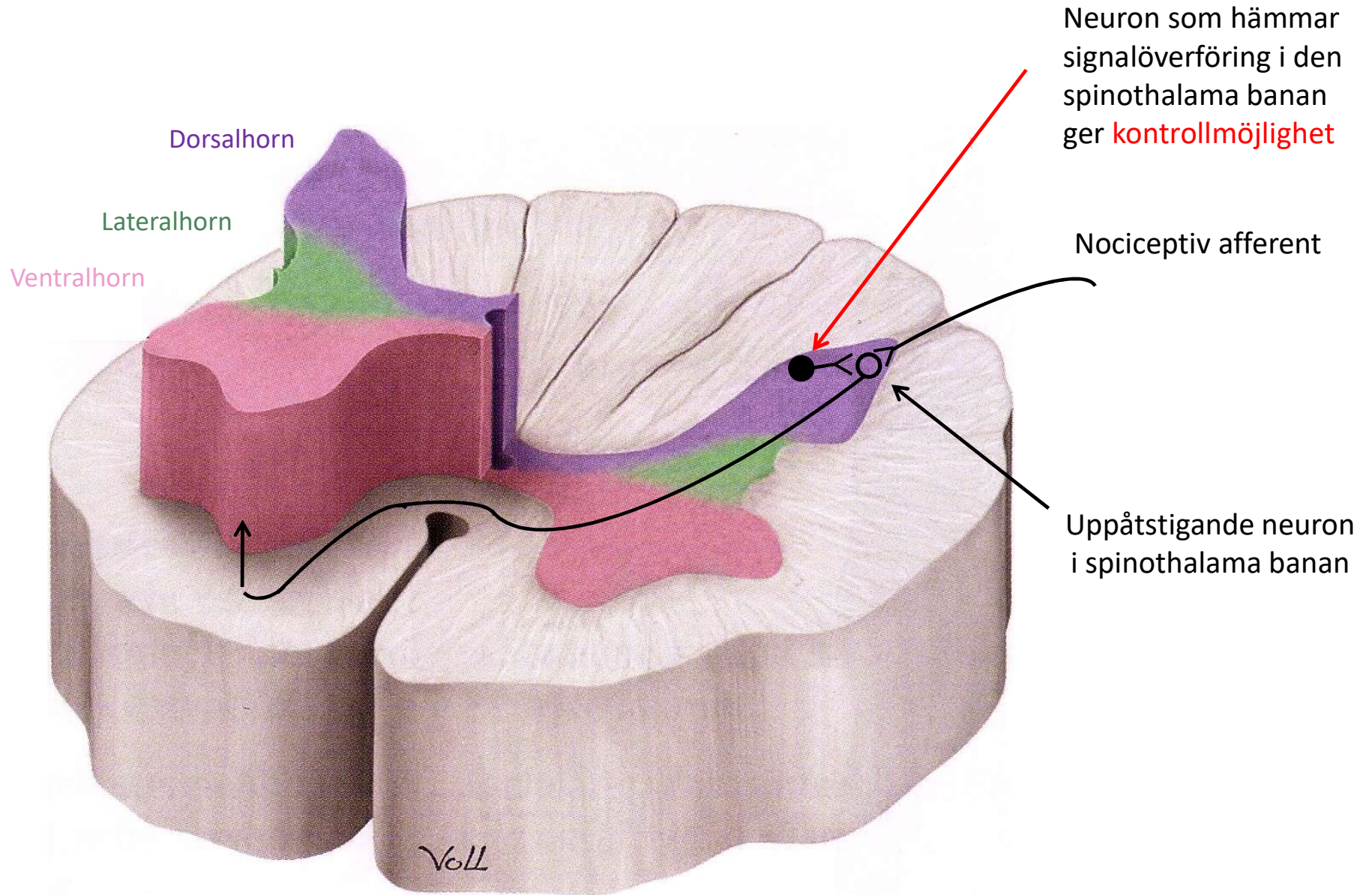
Utväxt ("sprouting") av Aβ-axon från lågröskliga mekanoreceptorer och som tar synaptisk kontakt med nociceptiva dorsalhornsneuron.

Apoptos av inhibitoriska interneuron till nociceptiva dorsalhornsneuron och som normalt aktiveras av Aβ-axon .

Nettoeffekt: Nociceptiva dorsalhornsneuron aktiveras redan vid beröring. Allodyn!

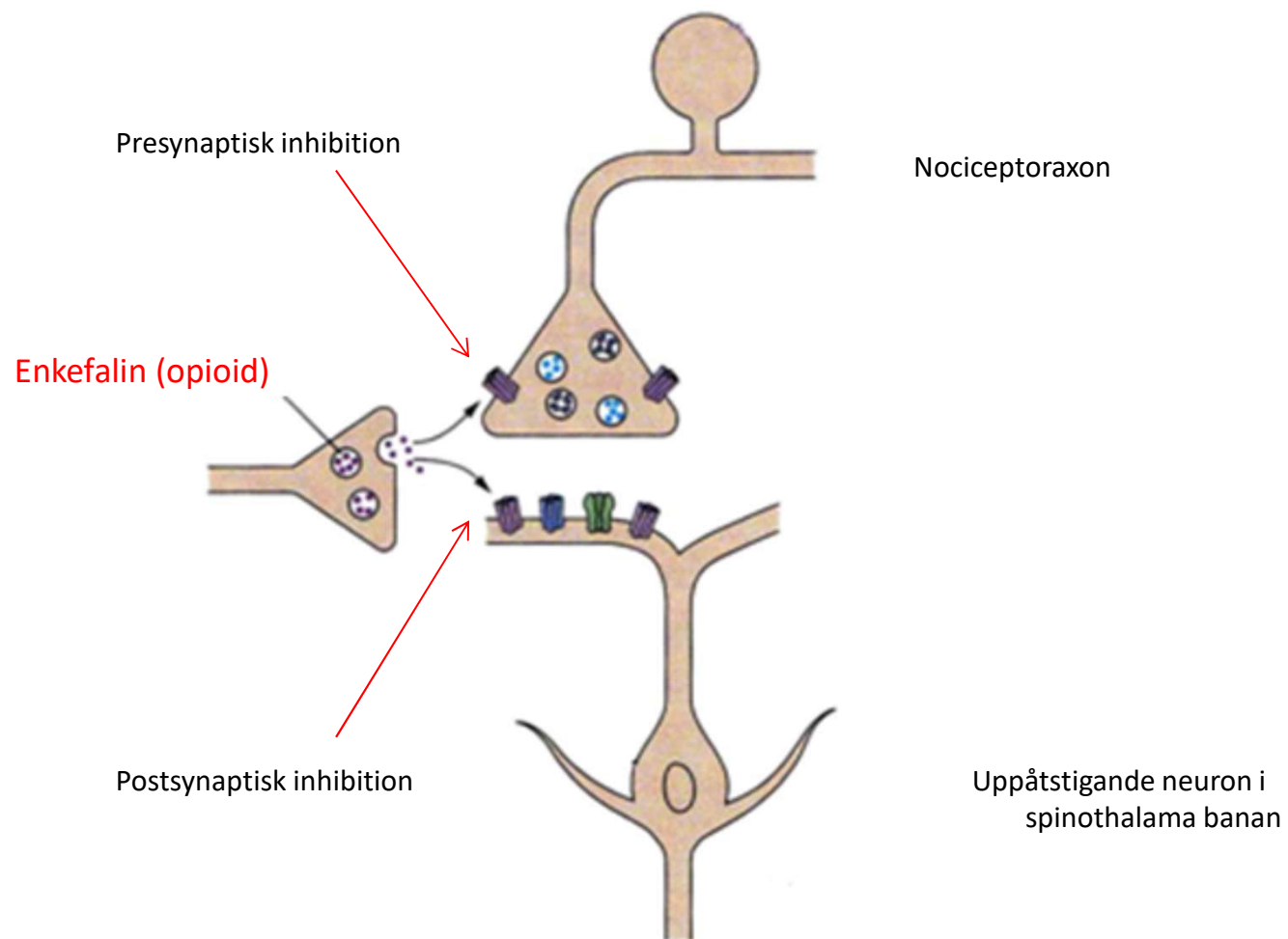


# Kontroll av signalöverföring i uppåtstigande banor

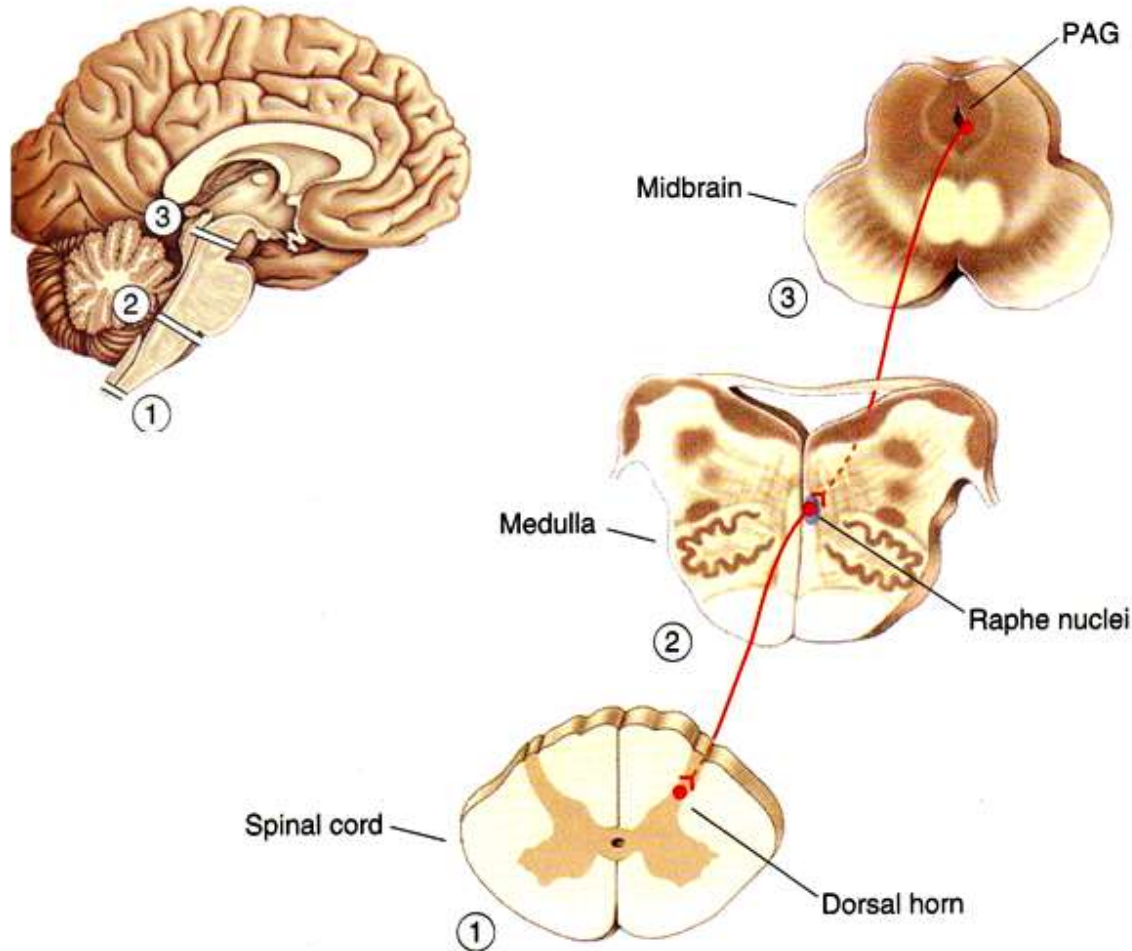




# Mekanismer för hämning



# Kontroll från nedåttstigande banor



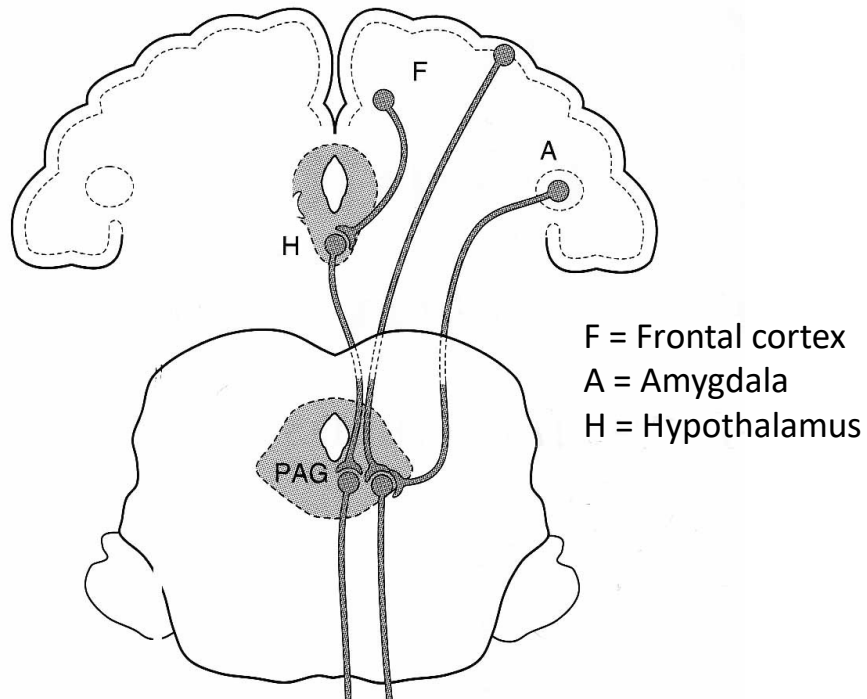
Elektrisk stimulering i **PAG** (periaqueductal gray matter) i hjärnstammen ger smärthämning (djurförsök)

Aktiverar ett nedåtgående bansystem som i dorsalhornet hämmar överföring i spinothalama banan. Neuronen i PAG projicerar först till raphe-kärnorna medialt i hjärnstammen där de har kontakt med serotoninerga neuron. Neuronen i raphe-kärnorna projicerar sedan ner till ryggmärgen och aktiverar där opioida inhibitoriska neuron, som hämmar överföringen i den spinothalama banan.

Serotonerga neuron i raphe-kärnorna aktiverar opioida (enkefalin) interneuron i dorsalhornet

# Hur aktiveras PAG ?

## Nedåstigande banor



## Opioider (peptider)

$\beta$ -endorfin

Dynorfin

Enkefalin

Förväntan och inlärning  
– effekt på smärtupplevelsen

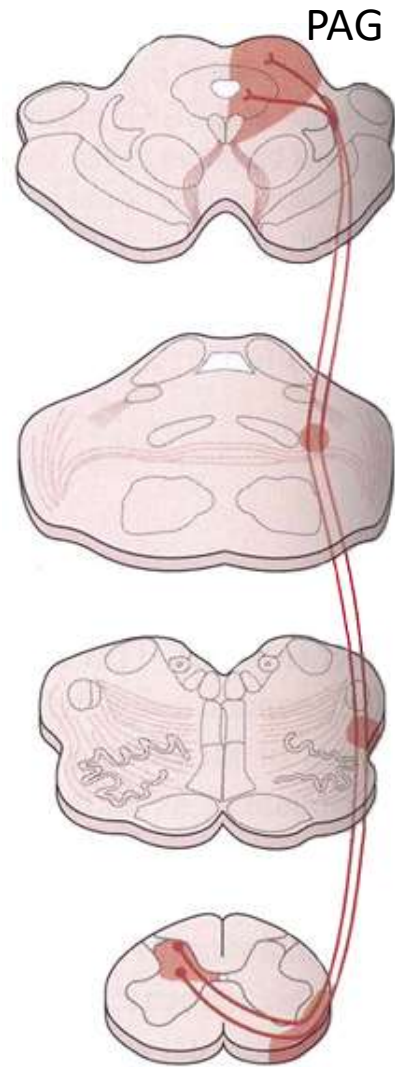
PLACEBO – ”jag skall behaga”

NOCEBO – ”jag skall skada”



# Hur aktiveras PAG ?

Spino-mesencephala banor



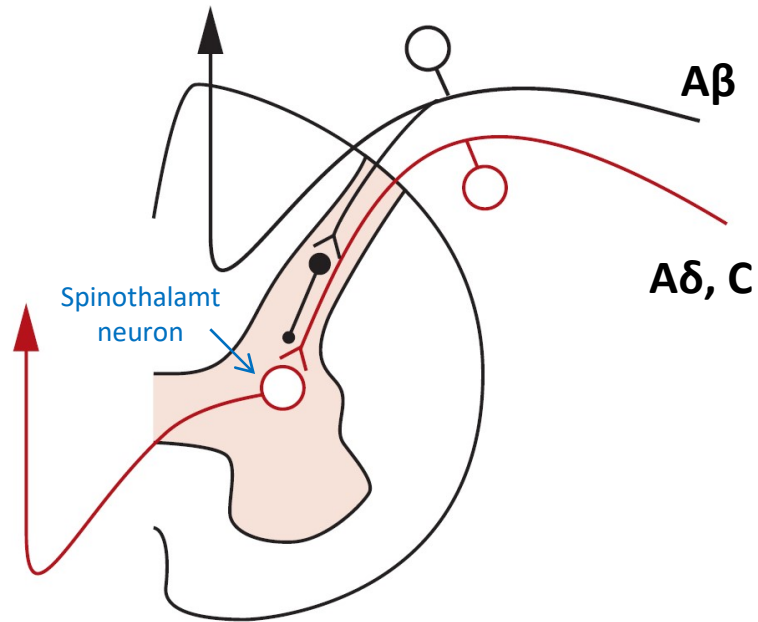
Afferent aktivitet  
från ergoreceptorer  
(en typ av muskel-  
receptorer) under  
muskelarbete



Beröring kan vara smärtlindrande? ~ teori sen 1960-talet

## "Gate-kontroll" lokalt i dorsalhornet

Hypotes



**Det spinothalama neuronet** exciteras av smärtafferenter (**Aδ-, C-fibrer**). **Interneuronet** inhiberar det spinothalama neuronet vilket minskar smärtintensiteten. Interneuronet exciteras av **beröringsafferenter (Aβ)**. Balansen mellan dessa bestämmer interneuronets aktivitet och därmed inhibitionen av det spinothalama neuronet.

Exempel; att blåsa på brännskadad hud, att dricka vatten efter intag av spansk peppar(??)

# TENS – Transkutan elektrisk nervstimulering



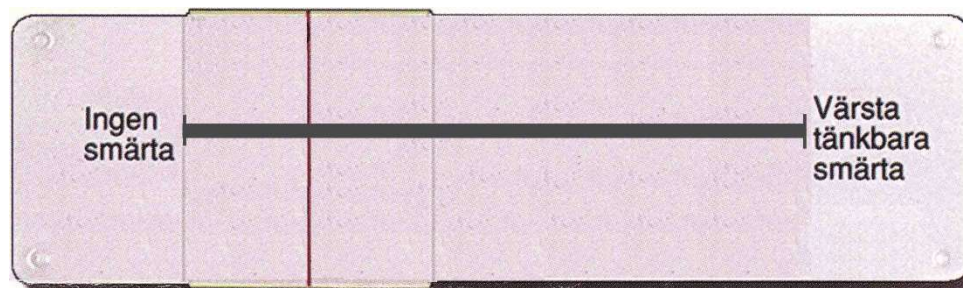
- 1) Lågfrekvent stimulering med högre stimuleringsstyrka **som aktiverar muskler** för att genom muskelkontraktionerna aktivera ergoreceptorer ("simulerat muskelarbete")  
→ långvarig smärtlindring
- 2) Högfrekvent stimulering med lägre stimuleringsstyrka som aktiverar beröringsafferenter. ("Gate control hypothesis"?)  
→ kortvarig smärtlindr.



# Kvantifiering av smärtupplevelse

VAS = visuell analogskala

Framsida  
(patient)



Baksida  
(undersökare)



# Kvantifiering av smärtupplevelse



Mätning av smärtröskel (minsta smärtsamma strömstyrka vid elektrisk stimulering mellan tumme och pekfinger)

Pain Matcher