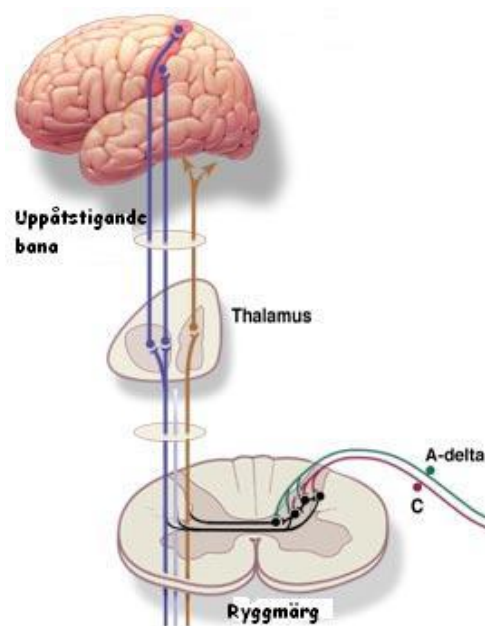




Smärtfysiologi

Pain physiology

Miriam Balster



Fritt efter: Pain Management: Pathophysiology of Pain and Pain Assessment, 2007

Sveriges Lantbruksuniversitet
Institutionen för husdjurens miljö och hälsa
Djursjukvårdarprogrammet

Skara 2007

Studentarbete 186

*Swedish University of Agricultural Sciences
Department of Animal Environment and Health
Veterinary Nursing Education*

Student report 186

ISSN 1652-280X

Smärtfysiologi

Pain physiology

Miriam Balster

Examensarbete, 5 poäng, Djursjukvårdarprogrammet

Handledare Anne Nilsson

1. Inledning	4
2. Smärtfysiologi	5
2.1. Olika typer av smärta	5
2.1.1. Smärtan kan ha olika karaktär	5
2.1.2. Nociceptiv smärta	5
2.1.3. Neurogen smärta	5
2.1.4. Smärta vid cancersjukdom	5
2.2. Perifera smärtbanor	6
2.2.1. Nociceptorer	6
2.2.2. Sensoriska nervfibrer	6
2.2.3. Överförd smärta	8
2.2.4. Smärtmediatorer	8
2.3. Central fortledning och spinala/supraspinala strukturer av speciell betydelse för smärtperceptionen	10
2.3.1. Medulla spinalis	10
2.3.2. Supraspinala strukturer	11
2.3.3. Smärtregistrerande bansystem	12
2.3.4. Centrala smärtreceptorer	13
3. Diskussion	16
3.1. Betydelsen av bedömning av smärttillstånd och rätt smärtlindring,	16
4. Sammanfattning	17
5. Summary	18
6. Referenslista	19

1. Inledning

International Association for the Study of Pain (IASP) antog 1979 följande definition av smärta: "En obehaglig sensorisk och/eller känslomässig upplevelse förenad med vävnadsskada eller hotande vävnadsskada, eller beskriven i termer av sådan".

Någon typ av smärta upplevs dagligen av både människor och djur och förmåga att känna smärta har klara överlevdadsfördelar, t.ex. begränsad rörlighet av det skadade området för att främja läkandet och att individen lär sig att undvika liknande noxisk stimulering i framtiden. Men för vissa kan smärta vara något olidligt och plågsamt och orsaka lidande och sjukdom.

Smärta är ett väldigt komplicerat fenomen. Smärtan upplevs obehaglig både fysiskt och känslomässigt. Det som är grundläggande för förståelsen av smärta är att själva upplevelsen av smärta varierar från individ till individ. Därför måste smärta alltid tas på allvar.

För att kunna ge djur adekvat smärtlindring vid trauma eller sjukdomstillstånd behöver man förstå de underliggande mekanismerna bakom smärtupplevelsen. Det man finner vid efterforskningar kring smärtfysiologin är att det handlar om ett komplext system, där flera delar av både CNS och PNS är delaktiga.

Det finns ett flertal stora organisationer runt om i världen som bedriver forskning kring just smärta, och med rätta eftersom smärta är en stor del av vardagen för både människor och djur. Det svåraste av allt i detta arbete var att försöka att inte göra några djupdykningar utan att stanna på ytan t.ex. tar jag bara upp ett fåtal analgetikum och hur och var i kroppen de verkar. Min tanke var att istället väcka läsarens nyfikenhet att själv vilja undersöka vidare för att få en större förståelse om smärtfysiologin eller kanske fördjupa sig i någon speciell del av detta komplexa system som är kroppen.

Syfte

Jag har i det här arbetet försökt att genom viss uppdelning och stort sållande bland information, ge en liten inblick och förståelse i smärtans väg genom kroppen.

Metod

Mitt arbete är en litteraturstudie av vetenskapliga artiklar och böcker.

2. Smärtfysiologi

2.1 Olika typer av smärta

2.1.1. Smärtan kan ha olika karaktär

Det finns olika typer av smärta. Smärta kan variera både med styrka och med karaktär. Smärta kan kännas stickande, skärande, bultande, molande, tryckande, brännande eller pulserande beroende på orsak till smärta och på vilka sensoriska nervfibrer som är inblandade (se avsnitt 2.2) Smärta kan också delas in i akut och kronisk smärta. Djuret behöver inte uppleva en ständig smärta för att den ska kallas kronisk. Kronisk smärta kallas det även om det förekommer perioder av smärtfrihet (3,15,18,27).

2.1.2. Nociceptiv smärta

Nociceptiv smärta är smärta orsakad av vävnadsskada eller hotande vävnadsskada och delas in i somatisk smärta (från hud-, muskel- och skelettsystem) och visceral smärta (från de inre organen). Somatisk smärta beskrivs ofta som molande, stickande, skärande, tryckande, bultande, eller pulserande. Smärtan uppkommer genom mekanisk, kemisk eller termisk aktivering av nociceptorer (se kap.2.2.1). Visceral smärta är ofta diffus. Den kan beskrivas som djup, molande och svårlokaliserad. Med visceral smärta kommer ofta autonoma reaktioner som t.ex. illamående och svettningar. Här hittar man smärtreceptorerna i vävnaden kring kroppens hålrum i t.ex. lungsäck, tarm och bukhinna (2,15,24).

2.1.3. Neurogen smärta

Neurogen smärta uppkommer när perifera nerver eller strukturer i CNS är drabbade. Neurogen smärta är ofta intensiv. Typiskt för neurogen smärta är att den känns som brännande eller skärande. En påverkad nerv kan ge förändrad och nedsatt känsel i dess utbredningsområde. Vid både perifer och central nervsmärta uppstår oftast känselstörningar. Detta kan ge en förändrad känsel i till exempel huden. Ibland kan smärtan upplevas som blixtar och komma i attacker. Nervsmärta är ofta långdragen. Vid amputation kan de avskurna nervtrådarna ge signaler till hjärnan som då tolkar dessa signaler som smärta. Eftersom nervtrådarna är extra känsliga när de börjat växa ut igen kan djuret kan få ont vid väldigt lätt beröring eller utan någon beröring alls. Sjukdomar och tillstånd då man kan känna nervsmärta är till exempel diskbräck, ischias, diabetes och tumörer (3,14,18,23).

2.1.4. Smärta vid cancersjukdom

Smärta vid cancersjukdom kan klassificeras av den temporära aspekten (akut, kronisk, periodisk), intensiteten (mild, moderat, hög, olidlig), typ av smärta (somatisk, visceral, neuropatisk) och/eller orsaken bakom smärtan. Alla typer av tumörer kan orsaka smärta t.ex. genom att töja ut kapseln hos vissa visceral organ eller genom att hindra genomflödet i t.ex. njurar, lever, tarmar. Tumörer kan också bli smärtsamma pga. inflammation eller andra gradens infektion eller genom frisättning av signalsubstans som aktiverar nociceptorer t.ex. histamin från mastceller. Smärta kan uppkomma vid invasion och destruktion av omkringliggande vävnad, inkluderat benvävnad och nerver. Smärta kan också komma från regionala och/eller ickeregionala metastaser (14).

2.2. Perifera smärtbanor

2.2.1. Nociceptorer

De nervändstrukturer som svarar på kraftiga oftast vävnadsskadande (noxiska) stimulin kallas nociceptorer. Nociceptorer finns i hud, muskler, ledkapslar, senskidor, tandrötter, kornea, mun- och näslemhinna, mag-tarmkanalen, gall- och urinvägar. Smärtreceptorer finns inte i parenchymatösa organ t.ex. lunga, benvävnad och hjärna, men i dess omgivande hinnor. Nociceptorer i inre organ är vanligen kopplad till sympatiska eller parasympatiska nervtrådar, genom vilka det smärtsamma stimuliit når centrala nervsystemet (8,9,18,20,24,27).

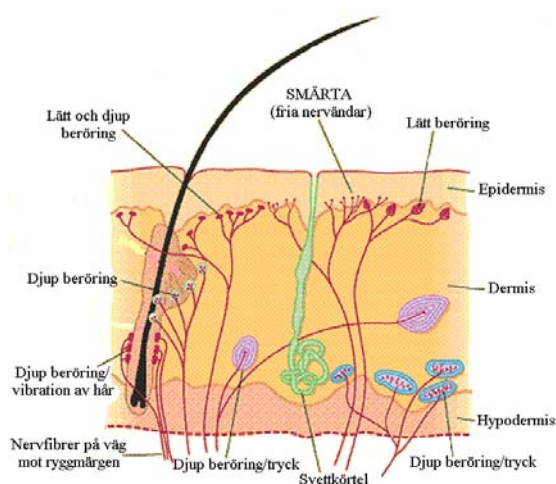
Smärtreceptorer kan aktiveras kemiskt, termiskt eller mekaniskt. Lättare tryck utlöser normalt inte någon smärtupplevelse eftersom retningsströskeln är ganska hög. Smärtreceptorer kan, till skillnad från sensoriska receptorer, bli känsligare ju mer de stimuleras (8,9,18,20,24,27).

Nociceptorer är indelade i tre huvudgrupper:

HTM ("high threshold mechanoreceptors") - Nociceptorer som endast svarar på mekanisk intensiv stimulering kallas mekanonociceptorer. De utgör den perifera ändan av tunna myeliniserade ($A\delta$) nervfibrer (8,9,18,20,24,27).

CPM (C-polymodala nociceptorer) - Nociceptorer som aktiverar nerven när receptorn utsätts för intensiv mekanisk, termisk eller kemisk stimulering. Denna grupp av receptorer består av tunna omyeliniserade nervtrådar, C-nervfibrer (8,9,18,20,24,27).

MMTN (myeliniserade mekanotermala nociceptorer) - En tredje grupp av nociceptorer bestående av $A\delta$ -nervfibrer som svarar på både intensiv mekanisk och intensiv termisk stimulering (8,9,18,20,24,27).



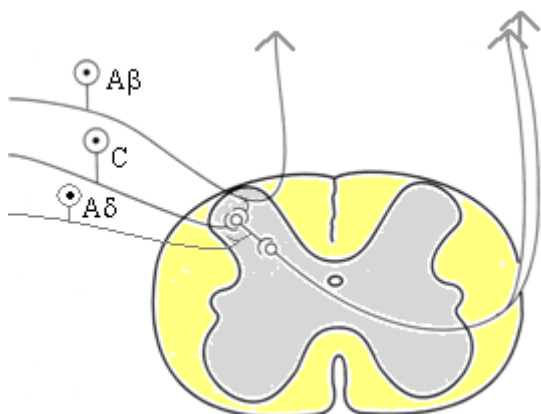
Figur 1.
Fria nervändslut (nociceptorer i huden.)

(Fritt efter: www.pharmguse.net/analgetika-tobin-feb-06.ppt)

2.2.2 Sensoriska nervfibrer

Det perifera nervsystemet består av till ryggraden ledande – afferenta – och från ryggraden kommande – efferenta – nervtrådar. De afferenta sensoriska nervtrådarna har sitt ursprung i en fri nervända i till exempel huden eller någon annan vävnad (figur 1).

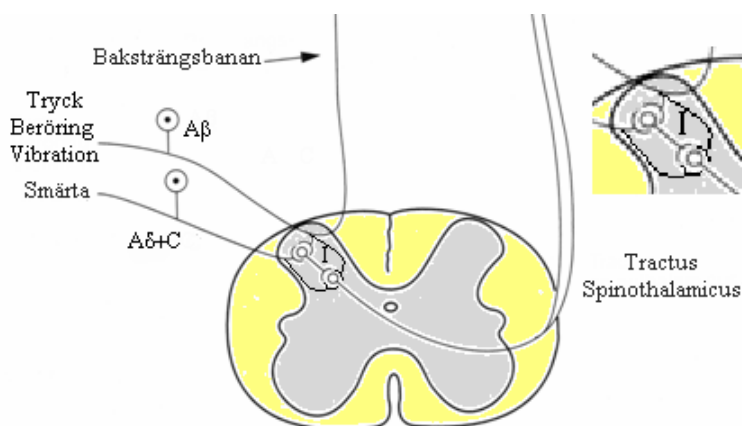
Sensoriska nervfibrer delas in i tre grupper efter funktion, anatomi och med vilken hastighet de förmedla elektriska impulser (figur 2) (18,20,27).



Figur 2
Sensoriska nervfibrer delas in i tre grupper efter funktion, anatomi och med vilken hastighet de förmedla elektriska impulser.

(Fritt efter: www.pharmguse.net/analgetika-tobin-feb-06.ppt)

Stora myelinerade **Aβ- sensoriska nervfibrer** aktiveras av lågintensiv stimuli och förmedlar normalt icke-noxisk information (beröring, vibration, tryck, och rörelse av extremiteter) med hög ledningshastighet (30–70m/s). Dessa neuron tar emot signaler från specialiserade, inkapslade, receptorer som har betydelse för behandlingen av smärta genom den så kallade “grind teorin”(figur 3) (18,24,25,27).



Figur 3. Grindteorin

Tractus spinothalamicus förmedlar både nociceptiv stimulus via smala nervfibrer (Aδ+C) och icke-nociceptiv stimulus via tjocka nervfibrer (Aβ) till hjärnan. Utan stimulering hålls grinden stängd av inhibitoriska neuron (I) och ingen smärta upplevs. Vid smärtsam stimulering blockerar de smala fibrerna (Aδ+C) de inhibitoriska neuronerna och grinden ”öppnas” så

att det smärtsamma stimuli kan sändas vidare. Om man lägger till ett icke-smärtsamt stimuli (t.ex. massage) kommer de tjocka fibrerna (Aβ) att aktivera det inhibitoriska neuronet. Det inhibitoriska neuronet kommer då att, beroende på stimuliets styrka, delvis eller helt ”stänga” grinden, och de tjocka fibrerna kan tävla med smärtsamt stimuli. (Fritt efter: www.pharmguse.net/analgetika-tobin-feb-06.ppt)

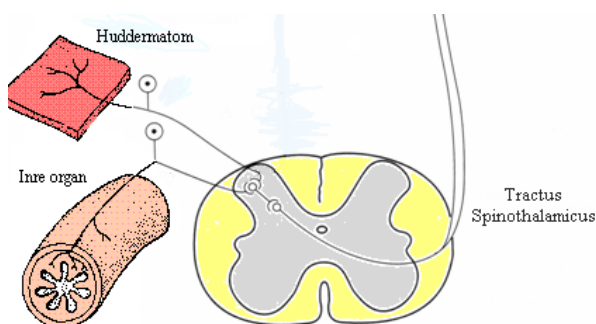
Mindre och tunt myeliniserade Aδ- och ickemyeliniserade C- sensoriska nervfibrer kräver övervägande högintensiv stimulering och förmedlar noxisk stimuli vid mycket lägre hastighet (18,24,25,27).

A-δ fibrerna är myelinförsedda och förmedlar smärta till CNS snabbt (2,5–30 m/s). Dessa fibrer aktiverar somatosensoriska cortex med distinkt smärtlokalisering, den initiala smärtan och varaktigheten av det noxiska stimuli. A-δ fibrer ansvarar för den väl lokaliserade, skarpa, stickande, svidande och huggande smärta som verkar för att skydda och varna (18,24,25,27).

C-fibrerna är tunnare och omyeliniserade och leder smärtimpulserna långsammare (< 2,5m/s). Dessa orsakar den mer dova, diffust lokaliserade efterföljande smärtan (18,24,25,27).

2.2.3. Överförd smärta

Nervimpulser från viscera följer oftast autonoma nervbanor men efter att ha kopplats om i ryggmärgen kan impulserna följa somatiska nervbanor. När nervfibrer från både huden och ett inre organ sammanfaller med en och samma grupp av nervceller i dorsalthornet kan smärtan upplevas komma från motsvarande huddermatom. Detta kallas ”överförd smärta” och är viktigt att ta i beaktande när man vill lokalisera smärtans ursprung (se figur 1). Överförd smärta kan betraktas som en centralnervös feltolkning av den inkommande informationen om vävnadsskada (27).

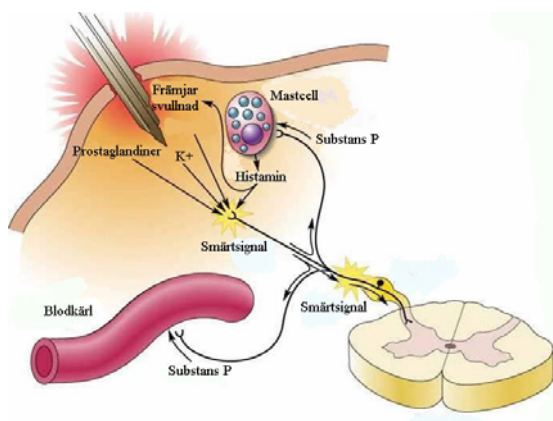


Figur 4. Överförd smärta. Information om vävnadsskada i en gemensam bana mot supraspinala strukturer

(Fritt efter: www.pharmguse.net/analgetika-tobin-feb-06.ppt)

2.2.4. Smärtmediatorer

Kemiska mediatorer är viktiga komponenter i den nociceptoriska reflexen. Det är ett komplicerat samspel mellan de olika signalsubstanserna som avgör hur vi upplever smärta. Några av de viktigaste smärtmediatorerna är; substans P, histamin, bradykinin och prostaglandiner/ leukotriner (figur 5) (4,7,16,18,22).



Figur 5. Frisättning av smärtmediatorer vid vävnadsskada

(Fritt efter: www.pharmguse.net/analgetika-tobin-feb-06.ppt)

Substans P (SP) tillhör en grupp av mediatorer som kallas takykiner och deltar i förmedlingen av smärtimpulser från PNS till CNS. Substans P syntetiseras av tunna omyeliniserade primärt afferenta nervfibrer, transporteras till de centrala och perifera ändarna av dessa fibrer och lagras där i vesiklar. SP binder till neurokininreceptorer och verkar där excitatoriskt och frisättning av SP ger en stegrad smärtförmåelse (6,11).

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 (4,5,18,22).

Bradykinin har en exiterande effekt på nociceptorerna. 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 (1,4,9,22).

Arakidonsyrakaskaden kallas de biokemiska reaktionerna som äger rum då arakidonsyra omvandlas till olika inflammationsmediatorer. När cellmembran går sönder frigörs arakidonsyra till cytoplasman, där den verkar som ett substrat för lipoxygenas, cyclooxygenas och andra enzymer. 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 lipoxygenas till bildning av leukotriener (4,16,18,22).

Leukotriener bildas vid omvandling av arakidonsyra. Leukotriener stimulerar inflammationen och orsakar bronksammandragning, svullnad och slembildning, som kan leda till andningsbesvär (4,16,18,22).

Prostaglandiner har en viktig roll för kroppens normala funktioner t.ex. blodtrycksreglering och blodkoagulering, men också vid inflammation. Prostaglandin E2 (PGE2) t.ex. orsakar inflammation, smärta och feber (4,16,18,22).

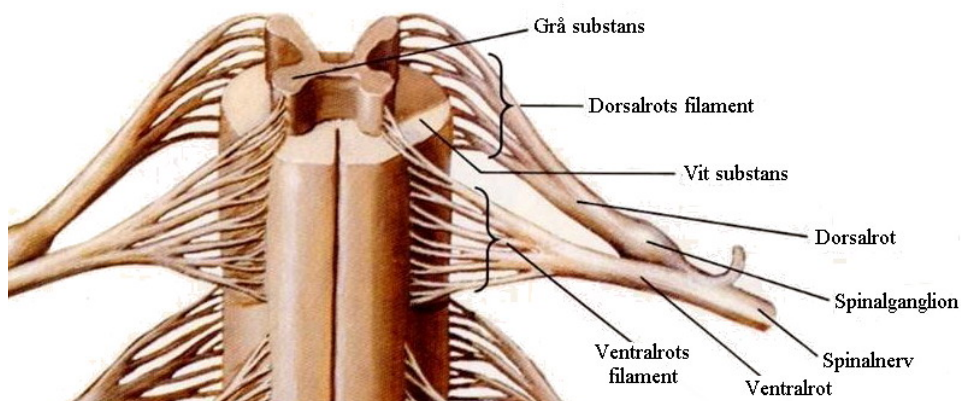
Cyklooxygenas finns i minst två former. Den ena formen (COX-1) finns permanent i de flesta vävnader. Den andra formen (COX-2) bildas vid t.ex. inflammation, men har också effekter på vissa fysiologiska mekanismer som t.ex. benomsättningen. COX-1-relaterade prostaglandiner produceras av många olika vävnader och medverkar i underhållandet av ett antal fysiologiska processer (t.ex. skydda magslemhinnan, upprätthållande av renalt blodflöde, hemostasis). COX-2 å andra sidan, är isoformen som framför allt ansvarar för produktionen av inducibla prostaglandiner, som anses vara ickefysiologiska och främst involverade i inflammation. Vasodilatation, ändring av kapillär permeabilitet, förstärkning av andra inflammationsmediatorer (histamin), kemotaxis och hyperalgesi är alla inflammationsaspekter som initieras och bevaras i närvaro av COX-2-relaterade prostaglandiner. Därför representerar de en klinisk och terapeutiskt relevant grupp av föreningar (4,16,18,22).

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) tillhör de vanligaste smärtlindrande och antiinflammatoriska medlen. Genom att de blockerar cyclooxygenas kallas de COX-hämmare. Dock blockerar de inte enbart bildandet av prostaglandiner involverade i inflammationsprocessen utan även andra viktiga prostaglandiner. Detta kan leda till biverkningar från mag-tarmsystemet men även från hjärt-kärlsystemet (4,16,18,22).

2.3. Central fortledning och spinala/supraspinala strukturer av speciell betydelse för smärtperceptionen

2.3.1. Medulla spinalis

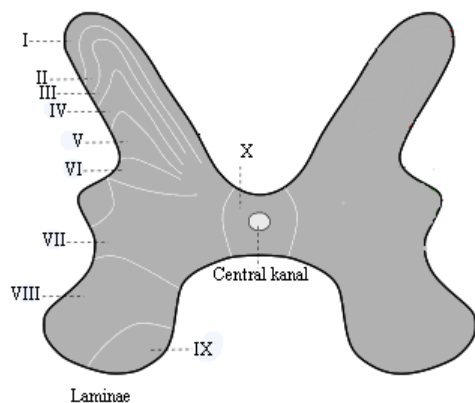
Medulla spinalis (ryggmärgen) är en del av det centrala nervsystemet och består av helt sammanvuxna segmentskivor, ryggmärgssegment. Varje segmentskiva ger upphov till ett spinalnervspar (en spinalnerv till höger sida och en till vänster sida) (figur 6) (12,18,23,25,27).



Figur 6
Medulla spinalis

(Fritt efter: Netter's Concise Radiologic Anatomy)

I ryggmärgens inre finns den i genomskärning fjärilsliknande och centralt belägna grå vävnad (substantia grisea) som framförallt består av tätt sammanpackade nervcellskroppar, omyeliniserade och mycket tunna myeliniserade axoner och axongrenar, dendriter, dendrittaggar och nervändslut med synapser samt olika slags gliaceller och rikligt med blodkärl. Det är i grå substans som nervös information sorteras, bearbetas och lagras och där alla synaptiska omkopplingar äger rum. Substantia grisea är indelat i tio lameller (figur 7) (12,18,23,25,27).



Figur 7
Substantia griseas tio lameller
Själva bakhornet består av redex laminae I-VI medan laminae VII-IX utgör framhornet.

Fritt efter: http://psychology.wikia.com/wiki/Nucleus_proprius

De övre vingarna bildar ryggmärgens dorsalhorn (cornu dorsalis). Alla afferenta sensoriska nervfibrer går in i ryggmärgen via spinalnervernas dorsalrot. Här separeras de för att innervera andra ordens neuron i de olika lamina. I dorsalhornen påbörjas centrala nervsystemets bearbetning av känselsignaler (12,18,23,25,27).

Dorsalhornets lamina består av lager av funktionellt distinkta celler som formar kolumner som sträcker utmed ryggmärgens längd. Kolumnerna innehåller stora mängder av andra

ordens stimulerande och hämmande interneuroner som tar emot signaler från omgivande kolumner och sänder ut signaler till hjärnan och ventralhornet (12,18,23,25,27).

De undre vingarna bildar ryggmärgens ventralhorn (cornu ventralis). I ventralhornen grupperar sig de somatiska motorneuronen till de s.k. ventralhornskärnorna; en kärna för var och en av skelettmusklerna. Motorneuronens axoner lämnar ryggmärgen på ventralsidan, ger upphov till ventralrötterna, löper ut i de perifera nerverna och överför slutligen kommandon till skelettmusklerna (12,18,23,25,27).

Runt den grå vävnaden finns vit substans (substantia alba) som huvudsakligen består av tätt sammanpackade myeliniserade axoner, omyeliniserade axoner och sparsamt med blodkärl. Den vita färgen beror på förekomsten av myeliniserade nervtrådar. På höger och vänster sida, mellan utträdet för framrötterna och inträdet för bakrötterna, bildar substantia alba så kallade sidosträngar vilka innehåller viktiga såväl uppåt- som nedåtgående ledningsbanor och dessa har som uppgift att förmedla nervös information mellan olika bearbetningsplatser i CNS (12,18,23,25,27).

2.3.2 Supraspinala strukturer

I hjärnstammen finns ett inhibitoriskt centrum, **PAG** (Periaqueductal Gray Substance). PAG är ett skikt av grå substans i mitthjärnan (mesencephalon). PAG sträcker sig genom hela mitthjärnan och kan delas in i ett flertal mindre kärnområden. Området deltar i regleringen av smärtsignalernas spridning till medvetandet. PAG påverkas från bl.a. hypotalamus och amygdala och kan i sin tur påverka den stora rafekärnan (nucleus raphe magnus) i förlängda märgen (medulla oblongata) (7,12,18,23,24,25,27).

Nucleus raphe magnus är en ansamling serotoninproducerande nervceller. Kärnan tar emot signaler från PAG, hypotalamus och amygdala. Kärnans nedåtgående axonmassa delar sig i en högerridig och en vänstersidig bunt, tractus raphespinalis. Tractus raphespinalis tar sig ner i ryggmärgen och löper i den så kallade sidosträngen alldeles intill bakhornet. På sin väg ner genom ryggmärgen avger banan förlöpande grenar som direkt och indirekt via serotonin hämmar de nervceller som ger upphov till den stora uppåtgående smärtbanan tractus spinothalamicus lateralis (7,12,18,23,24,25,27).

Formatio reticularis (reticulum = nät) är ett nätliknande system av större och mindre nervceller som breder ut sig centralt i hjärnstammen och sträcker sig från nedre delen av förlängda märgen till övre delen av mitthjärnan. Formatio reticularis reglerar vakenhetsgraden i CNS, andningen, hjärtverksamheten, blodtrycket, grundtonus i skelettmuskulaturen, tuggning, sväljning, kräkning, tarm- och blåstömning och smärta. Tractus spinoreticularis förser formatio reticularis med information om aktuell eller hotande vävnadsskada (7,12,18,23,24,25,27).

Talamus är en struktur i hjärnan som utgör huvuddelen av diencephalon (mellanhjärnan). Thalamus har en viktig funktion då den bland annat fungerar som en kopplingsstation för alla nervbanor (utom luktbanan) som leder impulser från kroppens periferi till cortex (hjärnbarken). Inflödet av nervaktivitet kommer från bl.a. tractus spinothalamicus. Banor från PAG når också thalamus. Huvuddelen av neuronerna är mekanosensitiva, några är specifikt nociceptiva och några är multireceptiva (8,13,19,24,25,26,28).

Hypotalamus är centra för hunger, törst, mättnad, lust, olust, hormonkontroll, dygnsrytm m.m. Det är hypotalamus som svarar för att homeostasen, kroppens balans, upprätthålls. Hypotalamus reglerar de sympatiska och parasympatiska nervsystemens funktion och har en överordnad kontroll över de neuroendokrina funktionerna. Hypotalamus bidrar till integreringen av de visceral och somatiska reaktionerna på smärta (7,12,18,23,24,25,27).

Hypofysen är en liten körtel belägen i en grop i skallbasen. Den är förbunden med hypotalamus genom en tunn stjälk. Hypofysen är delad i en framlob och i en baklob. Adenohypofysens (framlobens) hormonproduktion styrs av frisättningspeptider från hypotalamus. I adenohypofysen produceras ACTH (adrenokortikotropt hormon) som stimulerar binjurebarken att producera steroider (främst kortisol) och β -endorfin (7,12,18,23,24,25,27).

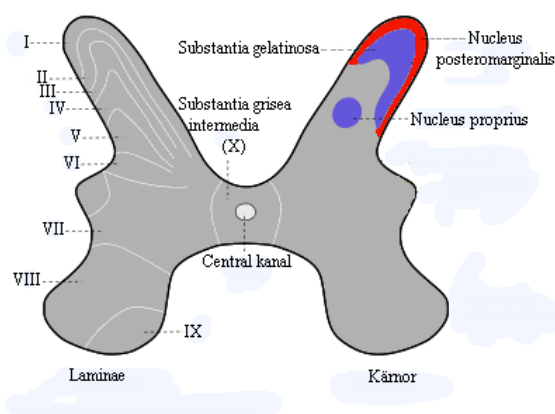
Amygdala tar emot signaler från och sänder ut signaler till en stor mängd olika hjärnbarksområden och till kärnor i mellanhjärnan, bl.a. till hypotalamus. Amygdala har en central roll i samband med känslor av typen rädsla, skräck och vrede samt för den ändring av blodtryck, andning, hjärtverksamhet som sker när kroppen försätts i larmberedskap (7,12,18,23,24,25,27).

2.3.3. Smärtregistrerande bansystem

En ledningsbana börjar där axonerna har sina cellkroppar och slutar där axonerna har sitt mål. En uppåttstigande ledningsbana börjar på en lägre nivå än den där den slutar. Vid en nedåttstigande ledningsbana är förloppet det omvända. Ledningsbanorna har förbindelser med ryggmärgsnerverna. Dessa förbinder dels olika nivåer inom ryggmärgen med varandra och dels förbinds dessa delar av ryggmärgen med hjärnstammen och hjärnan (7,12,18,23,24,25,27).

Via ledningsbanornas bakre rötter kommer känselimpulserna in till ryggmärgen. Smärt- och temperaturimpulserna samt delar av beröringsimpulserna kopplas där om i ryggmärgskärnorna, vilka finns i olika områden i den grå substansens dorsalthorn (figur 7). Därefter korsar banorna över till motsatta ryggmärgshalvan och fortsätter upp till hjärnstammen (thalamus) och sedan vidare till storhjärnbarken (hjässloben). Övriga känselimpulser (tryck, beröring, muskelsinne) fortsätter upp på samma sida utan omkoppling i baksträngsbanan. I förlängda märgen sker omkoppling och överkorsning till motsatta sidan, så även dessa signaler når motsatta sidans storhjärnshalva (figur 9) (7,12,18,23,24,25,27).

De för smärtfysiologin viktigaste områdena, med ryggmärgskärnor, i dorsalthornet är; nucleus posteromarginalis (posteromarginala kärnan), substantia gelatinosa (gelatinösa substansen), nucleus proprius (propriuskärnan) och substantia grisea intermedia (ryggmärgens intermediära grå substans)(figur 8) (7,12,18,23,24,25,27).



Figur 8. De för smärtfysiologin viktigaste områdena, med ryggmärgskärnor i dorsalthornet

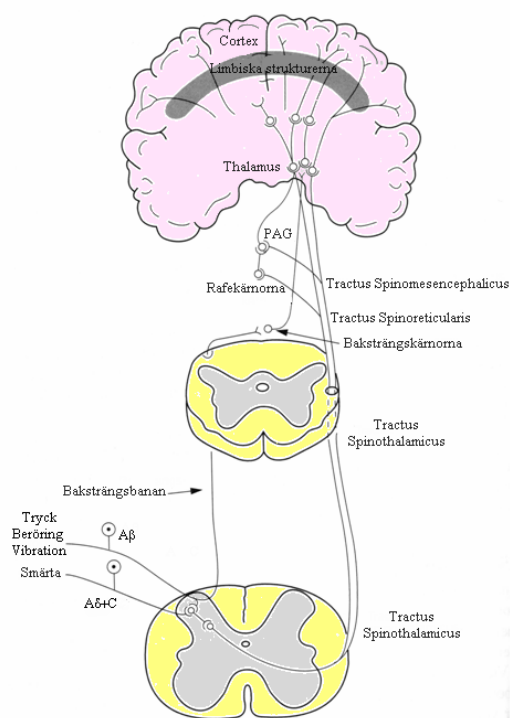
(Fritt efter: http://psychology.wikia.com/wiki/Nucleus_proprius)

Via bakrötterna kommer smärt- och temperatursignaler in till kärnorna. De flesta av nervcellernas axoner sänds ut över medellinjen och ut i den motsatta ryggmärgshalvans sidosträng. Här delas de upp i tre uppåtstigande ledningsbanor; tractus spinothalamicus lateralis, tractus spinoreticularis och tractus spinomesencephalicus (figur 9) (7,12,18,23,24,25,27).

Tractus spinothalamicus lateralis utgår från kärnor i ryggmärgens bakhorn, löper upp genom hjärnstammen och slutar i thalamus, som i sin tur sänder smärtsignalerna vidare till storhjärnsbarken (7,12,18,23,24,25,27).

Tractus spinoreticularis utgår från posteromarginala kärnan och i propriuskärnan samt devis från nervcellskroppar i ryggmärgens intermediära grå substans och slutar i formatio reticularis. Här kan smärtsignalerna genom kopplingar till andnings- och cirkulationscentra reflexmässigt utlösa höjning av blodtrycket, ökad hjärtfrekvens och snabbare andning (7,12,18,23,24,25,27).

Tractus spinomesencephalicus börjar i den posteromarginala kärnan och i propriuskärnan och förmedlar smärtsignalerna till PAG som via serotonin verkar smärtilibitoriskt (7,12,18,23,24,25,27).



Figur 9.
Uppåtstigande ledningsbanor.

(Fritt efter: www.pharmguse.net/analgetika-tobin-feb-06.ppt)

2.3.4 Centrala smärtreceptorer

Centrala smärtreceptorer återfinns i hela CNS, alltså i både hjärna och ryggmärg.

NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorer stimuleras normalt av två excitatoriska aminosyror, glutaminsyra och glycin. Glutamat och glutamat-receptorer återfinns i de delar av hjärna, ryggmärg och perifera organ som är delaktiga i upplevelsen och förmedlingen av smärta (2,3,8,10,18,19).

Aktivering av glutamat receptorer i vissa delar av hjärnan (t.ex. thalamus) verkar smärtstimulerande medan aktivering av glutamat-receptorer i andra delar av hjärnan (t.ex. PAG och ventrolateral medulla) verkar smärtinhiberande. NMDA-receptorn är viktig för synaptiska minnesprocesser. Långvarig stimulering av C-fiber nociceptorer orsakar frigörande av glutamat vilket verkar på NMDA-receptorer i ryggmärgen. Detta i sin tur leder till att spinalneuronen svarar starkare på signalen vilket leder till central sensitisering (2,3,8,10,18,19).

NMDA-antagonister så som ketamin och metadon verkar på central nivå. Aktivering av NMDA-receptorer leder inte bara till ökat cellulärt svar på smärta utan minskar också den nervösa mottagligheten för opioidreceptor agonister. Man kan därför kombinera en NMDA-antagonist med en opioid för att förhindra tolerans mot opioidanalgesi (2,3,8,10,18,19).

Genom avspjälkning av den ena karboxylgruppen från glutaminsyra bildas GABA (gamma-amino butyric acid), nervsystemets viktigaste hämmande signalsubstans. GABA finner man som transmittor i fr.a. korta interneuron, alltså neuron inom ett område (i t.ex. motorcortex). Bensodiazepiner har sin verkan via GABA-receptorer (2,3,8,10,18,19).

Opioidreceptorer är cellmembranproteiner som binder endogena och exogena opioider. Opioidreceptorer återfinns i hela CNS men har på senare tid även hittats i perifer vävnad. Det finns fyra typer av opioidreceptorer, med multipla receptorsubtyper; μ 1 och μ 2, delta, kappa och sigma (2,3,8,10,18,19).

μ (μ) – receptorer, när aktiverad av agonist, producerar den djupaste analgesin, och kan orsaka eufori, respiratorisk depression, beroende och bradykardi (2,3,8,10,18,19).

δ (delta)-receptorer modulerar μ -receptoraktiviteten. Delta-agonister är perifert smärtlindrande, andningsdämpande och minskar tarmrörelser (2,3,8,10,18,19).

κ (kappa)-receptorer aktiverar ett mindre analgetiskt svar, och kan orsaka mios, sedering och dysfori. Kappa-agonister är smärtlindrande i ryggmärgen och kan framkalla depressioner (2,3,8,10,18,19).

σ (sigma)-receptorer binder till sig ett flertal psykoaktiva substanser, inkluderat vissa opioider, men de endogena liganderna är inte kända. Sigmareceptorer ger liten till ingen analgesi. De är orsaken till många av de bieffekter förknippade med opioider (dysfori, hallucinationer, respiratorisk och vasomotorisk stimulering) (2,3,8,10,18,19).

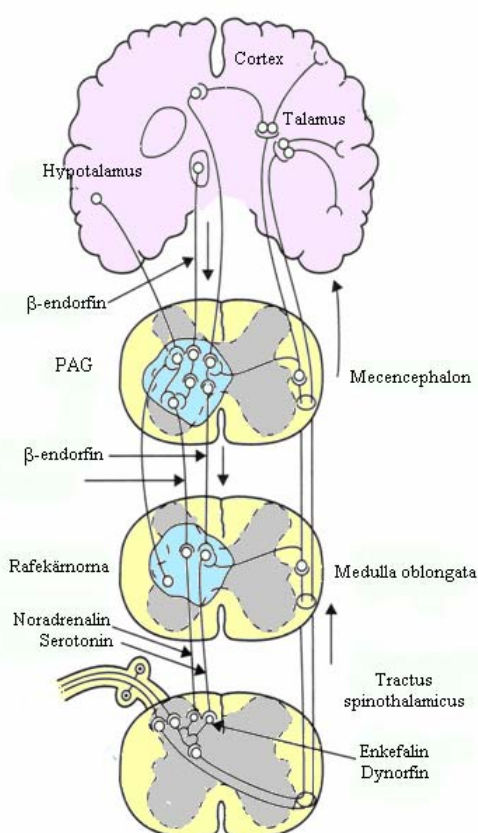
De endogena liganderna för opioidreceptorerna hos däggdjur inkluderar tre grupper av peptider; enkefaliner, endorfiner och dynorfiner (2,3,8,10,18,19).

Endorfinerna indelas i alfa-, beta - och gammaendorfin och är peptider med ett tjugotal aminosyror. Endast betaendorfinets verkan har man utforskat ordentligt, den verkar som agonist ungefär lika mycket på alla receptorer. Endorfiner är neuropeptider som binder till opioidreceptorer och frisätts vid aktivitet i det nociceptiva systemet (figur 10). De har en kraftig smärtlindrande funktion och finns i både perifera och centrala nervsystemet. Endorfinerna påverkar även upplevelsen av smärtan. De ger, när de frisätts från närvändarna, inte bara smärtlindring utan ger också en känsla av välbefinnande (2,3,8,10,18,19).

Det finns även peptider med bara några få aminosyror, så kallade enkefaliner, dessa stimulerar bara delta- och kappa-receptorer. Dynorfin är också en peptid, den stimulerar framför allt kappa-receptorn. Enkefaliner och dynorfiner finns vitt distribuerade över hela CNS, binjuremärgen och bukens nervplexus (2,3,8,10,18,19).

Nociceptin är en nypptäckt peptid som man inte vet mycket om, annat än att den ökar smärtskänsligheten (2,3,8,10,18,19).

Serotonin-receptorer återfinns både perifert och central, dock påverkas de perifera receptorerna excitatoriskt medan de centrala receptorerna ger inhibatorisk effekt vid aktivering (2,3,8,10,18,19).



Figur 10. Spinala/supraspinala strukturer av speciell betydelse för smärtpceptionen och centrala smärtreceptorer

(Fritt efter: www.pharmguse.net/analgetika-tobin-feb-06.ppt)

3. Diskussion

3.1 Betydelsen av kunskap om smärtfysiologi.

Smärta är en universell upplevelse för varje levande ting, och vi vet alla hur det känns, men den är ändå väldigt svår att klart definiera och kvantifiera.

Många delar av hjärnan är delaktig i smärtprocessen vilket gör att smärta upplevs på flera plan i vårt medvetande. I det material jag tagit del av är forskning och försök gjorda på ett flertal olika däggdjursarter. Syftet bakom mycket av mitt material, där studier gjorts på djur, är att tillämpa resultaten på människan. Detta är möjligt eftersom vi som däggdjur har flera fysiologiska likheter. En slutsats är därför att vi kan förutsätta att djur upplever smärta på många sätt så som vi gör. Vilket i sådana fall innebär att olika individer kan få olika mycket ont. Många saker kan då spela in, humör, kondition, stressnivån och om individen har tidigare erfarenheter av smärta. Smärtröskeln och toleransen kan också förutsättas vara olika, dels mellan olika individer, dels vid olika tillfällen.

Ämnet smärtfysiologi är oerhört stort eftersom smärta involverar så många delar av kroppen både fysiologiskt och emotionellt. I min research fann jag mycket material kring beteendeförändringar kopplade till smärta och olika metoder för att mäta smärtnivån hos djur. Eftersom jag var tvungen att begränsa mig valde jag att inte ta upp något av detta i mitt arbete, men det är något som jag anser är väldigt relevant inom djursjukvården då smärterapi hos djur kan utgöra en stor utmaning för både djurkliniskpersonal och djurägare.

Människor kan uttrycka och beskriva hur de upplever sin smärta och dessa beskrivningar är lätta att ta till sig. Svårigheten att få feedback från djur genom kommunikation komplicerar smärterapin då man bara kan försöka bedöma smärtnivån vid de tillfällen den uttrycks. Det är därför viktigt att man lär sig när man kan förvänta sig att djuret kommer att uppleva smärta, eftersom det är lättare att hantera smärtan innan den uppkommer än efter

Smärta är en dynamisk process som ändrar grad beroende på en ev. inflammation, smärtans duration, djurets fysiska aktivitet, och administrering av analgetika. Därför bör patienter, efter kirurgiska ingrepp eller trauma, regelbundet smärtbedömmas för att kunna få rätt behandling.

Då smärta aktiverar det sympatiska nervsystemet kan man se effekterna i kroppen på flera sätt, t.ex. kan man se att djuret börja svettas, bli blek, andas fortare och djupare, få hjärtklappning och höjt blodtryck. Palpation och kardiovaskulära och respiratoriska värden kan ge vägledning i bedömningen av smärta. Har man kunskap om de neruohormonella och autonoma förändringar som smärtan framkallar känner man snabbt igen de associerade signalerna, kan tolka dem och därefter ge djuret den smärtbehandlingen som krävs.

Det kan finnas flera anledningar till att man är motvillig till att behandla smärta; t.ex. om behandlande personal är osäker på/kan inte bedöma om djuret överhuvudtaget har ont, överdriven rädsla för överdos och bieffekter, tron om att analgesi ska hållas tillbaka så att smärtans skyddande funktion bevaras, otillräcklig kunskap om smärtlindrande läkemedel. Så en tillräcklig kunskap om smärtfysiologin och de aktiva substansernas farmakologi ger en säkrare smärterapi med bästa resultat för djuret.

4. Sammanfattning

Smärta är ett mycket komplicerat fenomen och själva upplevelsen av smärta varierar från individ till individ.

Nociceptiv smärta är smärta orsakad av vävnadsskada eller hotande vävnadsskada och delas in i somatisk smärta och visceral smärta. Hur smärtan upplevs är beroende av orsak till smärta och på vilka sensoriska nervfibrer som är aktiverade

Det perifera nervsystemet består av till ryggmärgen ledande – afferenta – och från ryggmärgen kommande – efferenta – nervtrådar. Sensoriska nervfibrer delas in i tre grupper efter funktion, anatomi och med vilken hastighet de förmedla elektriska impulser. De nervändstrukturer som svarar på kraftiga oftast vävnadsskadande (noxiska) stimuli benämns nociceptorer.

Kemiska mediatorer är viktiga komponenter i den nociceptoriska reflexen. Det är ett komplicerat samspel mellan de olika signalsubstanserna som avgör hur vi upplever smärta.

I ryggmärgens inre finns den centralt belägna grå vävnad (substantia grisea) och det är här som nervös information sorteras, bearbetas och lagras och där alla synaptiska omkopplingar äger rum. Runt den grå vävnaden finns vit substans (substantia alba) som bildar så kallade sidosträngar vilka innehåller viktiga såväl uppåt- som nedåttstigande ledningsbanor och dessa har som uppgift att förmedla nervös information mellan olika bearbetningsplatser i CNS. Centrala smärtreceptorer återfinns i hela CNS, alltså i både hjärna och ryggmärg.

Smärta är en universell upplevelse för varje levande ting, och vi vet alla hur det känns, men den är ändå väldigt svår att klart definiera och kvantifiera. Det finns tyvärr inte några absoluta metoder för att objektivt mäta hur intensivt ett djur upplever smärtan.

Smärta är en dynamisk process som ändrar grad beroende på en ev. inflammation, smärtans duration, djurets fysiska aktivitet, och administrering av analgetika.

En tillräcklig förståelse om smärtfysiologin och de aktiva substansernas farmakologi ger en säkrare smärtterapi med bästa resultat för djuret.

5. Summary

Pain is a very complex phenomenon, and the experience of pain varies from individual to individual.

Nociceptive pain is pain caused by tissue damage or impending tissue damage and is divided into somatic pain and visceral pain. How the pain is experienced depends on the cause of the pain and the sensory nerve fibres that are involved.

Chemical mediators are important components of the nociceptive reflex. It is a complicated interaction between the various neurotransmitters that determine how we experience pain.

The peripheral nervous system consists of nerve fibres. Sensory nerve fibres are divided into three groups by function, Anatomy and the rate at which they transmit electrical impulses. The nerve ending structures that respond to the strong usually noxious stimuli are called nociceptors.

Chemical mediators are important components of the nociceptive reflex. It is a complex interaction between the various neurotransmitters that determines how we perceive pain.

The spinal cord consists of Substantia grisea where all nervous information is sorted, processed and stored and Substantia alba which contains important both up and descending pathways which have the task of communicating nervous information between different processing places in the CNS. Central pain receptors are found throughout the whole CNS, in both the brain and spinal cord.

Pain is a universal experience for each living thing, and we all know how it feels, but it is still very difficult to clearly define and quantify. Unfortunately, there is no absolute method to objectively measure how intense an animal is experiencing pain.

Pain is a dynamic process whose degree changes depending on, for example, the presence of inflammation, the duration of the pain, the animal's physical activity and the administration of analgesic.

A sufficient understanding of pain physiology and pharmacology provides a more secure pain therapy with the best results for the animal.

6. Referenslista

1. Anil, S., Anil, L., Deen, J., (2002). Challenges of pain assessment in domestic animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(3). 313-319.
2. Baggot J.D., (2001). *The Physiological Basis of Veterinary Clinical Pharmacology* (2ndEd.). Oxford: Blackwell Science Ltd. 0-632-05744-0.
3. Brookoff, D., (2000). Chronic Pain: 1. A New Disease? *Hospital Practice* [online] (2003-11-16), 35(7). 45. Tillgänglig; <http://www.hosprract.com> [2007-05-10].
4. Budberg, S., (2007). Systemic Effects of NSAIDs: Beyond Pain Management in the Cat. In: *Proceedings of the NAVC*. Orlando, Florida. Jan.13-27, 2007.
5. *Cats- International Veterinary Academy of Pain Management*. Hemsida [online]. (2007-02-10). Tillgänglig: <http://cvmb.colostate.edu/ivapm/animals/cats.htm>.
6. Cao, Y.Q, Mantyh, P, Carlson, E.J, Gillespie, A-M, Epstein, C J & Basbaum, A.I., (1998). Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature* [online], 392. 390-394. Tillgänglig: <http://www.nature.com> [1998-02-17].
7. Crowell-Davis, S.L., Murray, T., (2006). *Veterinary Psychopharmacology* (1stEd.). Oxford: Blackwell Publishing, 0-8138-0829-4.
8. Curry, S.L, Cogar, S.M., Cook, J.L., (2005). Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs a Review. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 41(5). 298-309.
9. Hansen, B.D., (2005). Analgesia and Sedation in the Critically Ill, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(4), 285-294.
10. Hofmeister, E.H., Egger, C.M., (2004). Transdermal Fentanyl Patches in Small Animals. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 40(6). 468-478.
11. Iversen, L., (1998). Substance P equals pain substance? *Nature* 392 [online], 334 - 335. Tillgänglig: <http://www.nature.com> [1998-02-17].
12. Jones R.S., (2001). Epidural Analgesia in the Dog and Cat. *The Veterinary Journal* 161(2). 123-131.
13. Lee, B.H., (2002). Managing pain in human neonates- applications for animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 221(2). 233-237.
14. de Lorimier L-P., (2007). Approach to cancer pain in companion animals. In: *Proceedings of the NAVC*, Orlando, Florida, Jan.13-27.
15. Läkemedelsverket. Hemsida [online]. (2005-11-07). Tillgänglig: <http://www.lakemedelsverket.se> [2006-01-31].
16. Mathews, K.A., (1996). Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal*, 37(9). 539-545.
17. Millis, D.L., (2004). Getting the Dog Moving After Surgery. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(6). 429-436.
18. Muir, W., Woolf, C.J., (2001). Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(10). 1346-1356.
19. Ossipov, M.H., Lai, J., King, T., Vanderah, T.W., Malan, T.P., Hruby, V.J., Porreca, F., (2004). Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. *Journal of Neurobiology*, 61(1). 126-148.
20. Perowski, S.Z., Wetmore, L.A., (2006). The Science of Art of Analgesia, In: Gleed, R.D. and Ludders, J.W. (Eds). *Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals* [online] Ithaca NY: International veterinary Information Service. Tillgänglig: www.ivis.org. A1405.1006.
21. Robertson, S.A., (2005). Assessment and Management of Acute Pain in Cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(4). 261-272.

22. Robertson S.A., Taylor P.M., (2004). Pain management in cats- past, present and future. Part 2. Treatment of pain – critical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(5). 321-33.
23. Robertson, S.A., (2002). What is pain? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(2). 202-205.
24. Ropper, A.H., (2005). *Adams and Victor´s Principles of Neurology* (8th Ed.). Blacklick: McGraw-Hill Professional Publishing, 0-07-141620-X.
25. Talor P.M., (1985). Analgesia in the dog and cat. *In Practice*, 7(1). 5-13.
26. The University of Arizona. Hemsida [online]. (2007-02-20). Tillgänglig: <http://www.iacuc.arizona.edu/handbook/pain.shtml>.
27. Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C., Grimm, K.A., (2007). *Lumb & Jones` Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th Ed.). Oxford: Blackwell Publishing, 0-7817-5471-2.