

Smertens neurobiologi

Sammendrag

Smertesystemet setter oss i stand til å reagere i tide på ytre påvirkninger som ellers ville ført til vevsskade. Ved å overvåke sammensetningen i vevene bidrar det også til homøostase. Nociseptorer signaliserer mekaniske påkjenninger, sterke temperaturavvik, celledskade og inflammasjon.

I ryggmargens dorsalhorn skjer det modulering av de innkommende signalene fra nociseptorene, slik at signaltrafikken videre hemmes eller forsterkes. Et stort antall transmittorer og reseptorer i dorsalhornet bidrar til komplekse synaptiske interaksjoner. Synaptisk plastisitet kan endre dorsalhornnevenenes eksitabilitet i timer til måneder (år?), og medvirker ved kroniske smertetilstander.

Nedstigende monoaminerge forbindelser fra hjernestammen kan både hemme og forsterke signalformidlingen fra nociseptorer. De nedstigende systemene kontrolleres delvis av oppstigende signaler fra dorsalhornet, delvis av nedstigende signaler fra hjernebarken, amygdala og hypothalamus som sannsynligvis formidler kontekst-avhengig smertemodulering.

Subjektiv smerteopplevelse er korrelert med økt aktivitet i et nettverk av kortikale områder som bl.a. omfatter insula og gyrus cinguli. Aktiviteten i disse områdene er også positivt korrelert med forventning om smerte og negativt korrelert med forventning om lindring, uavhengig av nociseptoraktivering.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2340

Per Brodal

p.a.brodal@medisin.uio.no
Avdeling for anatomi
Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo
Postboks 1105 Blindern
0317 Oslo

Tanya, now eleven, was living a pathetic existence in an institution. She had lost both legs to amputation ...her failure to limp or shift weight when standing (because she felt no discomfort) had eventually put intolerable pressure on her joints. Tanya had also lost most of her fingers. Her elbows were constantly dislocated. She suffered the effects of chronic sepsis from ulcers...Her tongue was lacerated and badly scarred from her nervous habit of chewing it (1).

Denne skildringen av et barn født uten smertesans forteller noe om dens biologiske betydning. Smertesystemet varsler om truede vevsskade lenge før vi føler smerte. I løpet av en dag utfører vi tallrike automatiske bevegelser som hindrer at en påvirkning blir så sterk eller langvarig at den fremkaller bevisst smerteopplevelse. Smerte kan derfor ses på som et signal om å endre atferd, og aktivering av nociseptorer er kraftige stimuli til læring; vi lærer å unngå situasjoner som tidligere har medført eller truet med vevsskade.

Nociseptoraktivering av et visst omfang utløser en *stressrespons* – dvs. et velkoordinert sett av nervøse og hormonelle responser som er formidlet via hypothalamus, hypofysen og nevrongrupper i hjernestammen. Smerte kan derfor også ses som et av flere elementer i kroppens homøostatiske mekanismer (2, 3).

En annen innfallsvinkel fremhever smerteopplevelsens avhengighet av sammenhengen den opptrer i, av tidligere opplevelser og ikke minst av forventninger. Faktisk er smerteopplevelse ofte dårlig korrelert til grad av nociseptoraktivering (4). Smerteopplevelse kan derfor også forstås som en *tolking* av tilgjengelig informasjon (5).

Et siste aspekt som er viktig for forståelsen av smerte, er smertesystemets *plastisitet* – dvs. dets evne til å endre egenskaper ved bruk (6). Man kan godt si at smertesystemene er meget endringsvillige, men at vi dessverre foreløpig forstår lite av hvordan vi kan styre endring i ønsket retning. Patologiske

smarter henger sammen med feilrettede plastiske endringer i smertesystemet.

Perifere mekanismer

Nociseptorer er frie endeforgreninger av aksoner – enten av tynne myeliniserte fibrer (A δ -fibrer med ledningshastighet opp til ca. 30 m/sek) eller av umyeliniserte fibrer (C-fibrer, de fleste med ledningshastighet godt under 1 m/sek). De har likevel ulike egenskaper som først og fremst skyldes at de uttrykker ulike reseptorer i den ytterste « nakne » delen av endeforgreningene. En undergruppe nociseptorer aktiveres selektivt av sterke mekaniske stimuli (høyterskel mekanoreseptorer). De fleste nociseptorer reagerer imidlertid også på høy temperatur (> 43 °C) og molekyler i deres umiddelbare nærhet (polymodale nociseptorer). Som støtte for oppfatningen av nociseptorene som « miljøvoktere », aktiveres de typisk av anoksi, varme og molekyler som frisettes ved celledskade og betennelse (7, 8) (fig 1).

En interessant undergruppe av nociseptorer aktiveres bare av vevsskade og inflammasjon etter 10–20 minutters påvirkning. Da kan de til gjengjeld sende signaler i flere timer. Slike såkalte « tause nociseptorer » finnes både i huden, musklene og innvollsorganene, og er antakelig viktige for kommunikasjonen mellom immunsystemet og nervesystemet (9). Nociseptorene kan også frisette peptider fra sine perifere forgreninger (best studert er substans P og kalsitonin-genrelatert peptid). Peptidene fremkaller vasodilatasjon og ødem, og bidrar også til frisetting av betennelsesstoffer fra lymfocytter og andre celletyper i nærheten av nerveendingene. Derved oppstår såkalt *nevrogen betennelse*, som antas å opptre ved flere huma-



Hovedbudskap

- Smertesystemenes normale oppgaver er å beskytte og å gi instruks om hensiktsmessig atferd
- Smertesystemenes plastisitet gjør dem sårbare for feiltilpasninger som kan medføre spontan smerte og abnorm reaksjon på trivielle stimuli
- En del smertetilstander kan best forstås som hjernens tolking av kroppens tilstand på basis av ufullstendig og konfliktfylt informasjon

ne sykdommer, som for eksempel revmatoid artritt, og astma (10).

De særegne forholdene i innvollsorganene når det gjelder smerte, kan delvis forklares ved at hver enkelt sensorisk fiber brer seg ut i et meget stort område med lav reseptor-tetthet (11). Det betyr at selv en intens lokaliseret påvirkning neppe greier å utløse aksjonspotensialer. Hvis derimot stimulus når et større område – som ved utstrømming av irriterende væske i bukhulen – skjer det en summasjon ved at mange endeforgreninger fra samme fiber påvirkes.

Signaler fra nociceptorer

Figur 2 gir en forenklet oversikt over den viktigste signalveien fra perifere reseptorer til kortikalt nivå (12). De tynne myeliniserte (A δ) og umyeliniserte (C) sensoriske fibrene ender først og fremst i de mest dorsale delene av ryggmargens dorsalthorn (lamina I og II), men A δ -fibrer ender også i dypere deler av dorsalthornet. Koblingene mellom nevronene i disse delene av ryggmargen er ennå lite kjent, og de cellulære mekanismene har vist seg å være komplekse (8, 13). Mange reseptorer finnes uttrykt på store deler av nevronenes overflate og ikke bare i post-synaptiske fortetninger. Viktige signalstoffer, som serotonin og opioide peptider, virker derfor i stor grad ved det som kalles volumtransmisjon, i motsetning til ved pre-sist lokaliserte synaptiske effekter. Det betyr at dorsalthornnevronenes funksjonelle tilstand bestemmes både av spesifikke synaptiske påvirkninger – særlig formidlet av klassiske transmittorer som glutamat, GABA (gammaaminobutyric acid) og glysin – og av langsomme og mer diffuse endringer i eksitabilitet formidlet særlig av monoaminer og neuropeptider.

Ved nociceptoraktivering skjer det raske endringer av både antall og utbredelse av mange reseptorer i dorsalthornet. Blant annet bidrar aktivering av NMDA-reseptorer til sentral hypereksitabilitet, som er en vesentlig årsak til hyperalgesi (8). Nylig er det også vist at nevroner i dorsalthornet som er involvert i signalformidling fra nociceptorer, kan skifte mellom ulike funksjonstilstander, avhengig av balansen mellom aktivering av metabotrope glutamat- og GABA-reseptorer (14). Slike forskjeller antas å være relatert til ulike funksjonstilstander i smertesystemet.

Nociceptoraktiverte nevroner som sender aksoner oppover til hjernestammen og thalamus (spinalnervener) finnes i lamina I (substantia gelatinosa) og i de dypere delene av dorsalthornet. Lamina II, som er endestasjon for majoriteten av C-fibrene, sender ikke direkte forbindelser til hjernestammen eller thalamus. Like fullt er lamina II av sentral betydning for signaltrafikken fra nociceptorer; blant annet er opioidreseptorer, metabotrope glutamatreseptorer og NMDA-reseptorer konsentrert i lamina II (13). Lamina II kan påvirke spinalnervener både ved forbindelser til andre

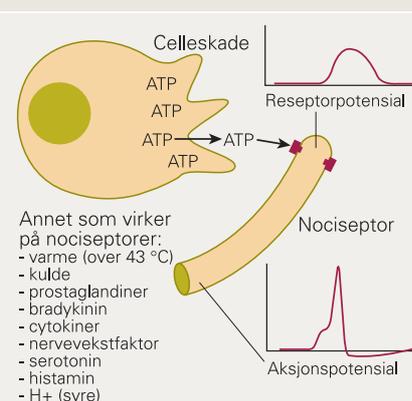
delene av dorsalthornet og ved at dendritter fra nevroner i andre lamina strekker seg inn i lamina II (15).

De nociceptive spinotalamiske nevronene faller i to hovedgrupper: slike som bare aktiveres av nociceptorer (nociceptorspesifikke) og slike som også påvirkes fra lavterskel mekanoreseptorer i hud, ledd og muskler (wide-dynamic range neurons, WDR). Nociceptorspesifikke nevroner finnes særlig i lamina I, mens det største antallet WDR-nevroner finnes i dype deler av dorsalthornet (15). Undergrupper av lamina I-nevroner har egenskaper og sentrale forbindelser som tilsier at de kan spille en spesiell rolle i homeostase og «kroppsfølelse» (2). Men selv om nociceptorspesifikke lamina I-nevroner og WDR-nevroner sender aksoner til i alle fall delvis forskjellige områder i hjernestammen og thalamus, er det omstridt om ulike aspekter av smerteopplevelse betinges av at signaler fra ulike typer av nociceptorer ledes i separate baner. Heller ikke er det enighet om hvor klart skillet er mellom «smertebaner» og baner som leder signaler fra lavterskel mekanoreseptorer i hud, ledd og muskler (15–18). Dyreforsøk har for eksempel vist at signaler fra nociceptorer i flere innvollsorganer formidles i bakstrengene, som ellers er hovedveien for signaler fra lavterskel mekanoreseptorer (19, 20). Det er også mange andre holdepunkter for at smertesignaler kan formidles av multiple oppstigende baner (16).

Sentral kontroll av signaler fra nociceptorer

At nedstigende forbindelser fra hjernestammen til ryggmargen (fig 2) kan *hemme* ledningen av signaler fra nociceptorer har vært kjent siden 1960-tallet. Serotonin, noradrenalin og opioide med tilhørende spekter av reseptorer har særlig vært trukket frem. Vi vet likevel nå at mange flere signalstoffer og

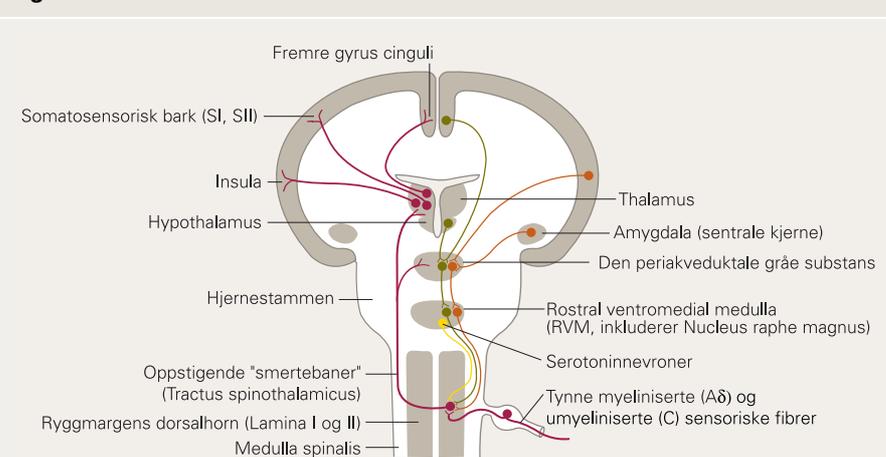
Figur 1



Nociceptorer aktiveres av adenosintrifosfat (ATP). Fordi ATP-konsentrasjonen normalt er uhyre lav ekstracellulært, er ATP et følsomt signal om celledødsfasen. Binding av ATP til spesifikke reseptorer fremkaller depolarisering av nerveterminalen (reseptorpotensial). Hvis reseptorpotensialet når en kritisk størrelse, utløses et aksjonspotensial som ledes til sentralnervesystemet. En rekke andre faktorer som kan stimulere nociceptorer, er også angitt

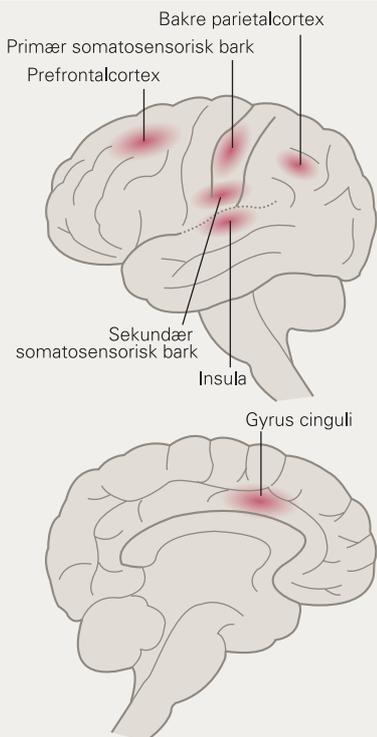
reseptorer deltar, i et neuronalt nettverk som strekker seg fra hjernebarken til ryggmargen (21). Modulering av signaltrafikk fra nociceptorer på spinalt nivå kan foregå via påvirkning av alle neuronale elementer i dorsalthornet: sentrale terminaler av primære sensoriske nevroner, eksitatoriske eller inhibitoriske internevroner og terminaler fra nedstigende baner. Kompleksiteten i systemet har i det hele tatt vist seg å være mye større enn vi trodde for bare ti år siden. Ikke minst har nedstigende forbindelser som *forsterker* formidlingen av nociceptive signaler fått økende oppmerksomhet. For eksempel er det eksperimentelle holdepunkter for at nedsti-

Figur 2



Oppstigende smertebaner (til venstre) og nedstigende system for modulering av signaltrafikken gjennom dorsalthornet (høyre del av figuren). Grønn er forsterkende virkning, rød er hemmende. Figuren er basert på Fields (22), men er sterkt forenklet

Figur 3



Områder i hjernebarken som viser økt aktivitet ved subjektiv smerteopplevelse. Figuren er basert på Peyron og medarbeidere (23)

gende forsterkning (fasilitering) spiller en rolle for hyperalgesi ved inflammasjon og for utvikling av nevropatiske smertetilstander (22). Videre viser dyreforsøk at en transmitter eller agonist kan ha motsatte effekter på smertemodulering avhengig av årsakene til smerten og situasjonen dyret er i (12).

De siste leddene i systemet utgjøres i første rekke av forbindelser fra den periakveduktale grå substans til retikulærsubstansen i medulla oblongata (rostroventromedial medulla, RVM) og derfra til ryggmargens dorsalhorn (fig 2). I tillegg til fra noradrenerge nevroner i rostroventromedial

medulla, er det også direkte forbindelser fra locus coeruleus og nærliggende noradrenerge cellegrupper i pons. Serotonerge nevroner finnes i nucleus raphe magnus, som innbefattes i rostroventromediale medulla. En del av de serotonerge nevronene med projeksjon til ryggmargen inneholder også andre transmittere (som GABA, substans P, enkefalin, dynorfin og andre). Nevronene i den periakveduktale grå substans og rostroventromedial medulla uttrykker reseptorer for et stort antall transmittere, neuropeptider og vekstfaktorer. Fordi så godt som alle signalstoffer som benyttes i det smertemodulerende systemet også finnes uttrykt i andre nevrongrupper og kan ha ulike virkninger avhengig av reseptortype, er det vanskelig å forutsi den totale virkningen på smerteopplevelse av agonister eller antagonister som tilføres systemisk.

Et sentralt spørsmål er selvfølgelig hva som normalt bestemmer om kontrollsystemet skal hemme eller forsterke smertesignaler. En oppgave er nok å dempe smerteopplevelse når fortsatt aktivitet er livsnødvendig. Smertesignalene forsterkes når det beste er ro. Aktiviteten i den periakveduktale grå substans påvirkes av oppstigende signaler fra nociceptorer (fig 2), men viktigere er sannsynligvis nedstigende forbindelser fra amygdala, hypothalamus og hjernebarken (12). Aktiviteten i systemet bestemmes derfor både av ytre stimuli og av personens mentale tilstand i øyeblikket (tolking av situasjon, forventninger osv.). Dette tilsier at smertebehandling har størst sjanse til å lykkes hvis den kan påvirke begge disse nivåene: dvs. både redusere nociceptoraktivitet og endre personens opplevelse av situasjonen.

Substratet for subjektiv smerteopplevelse

Med moderne bildeteknikker som positronemisjonstomografi (PET) og funksjonell MR har man lokalisert områder i hjernebarken som endrer sin aktivitet i relasjon til subjektiv smerteopplevelse (23). Mest konsistent er økt aktivitet bilateralt i det sekundære so-

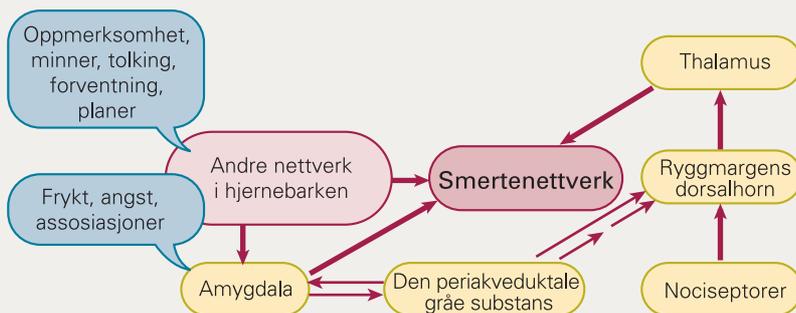
matosensoriske området, i deler av insula og i fremre deler av gyrus cinguli (fig 3). Noe mindre konstant er aktivering av kontralaterale thalamus og det primære somatosensoriske området. Tolkingen av funnene er riktignok ikke likefrem. For eksempel er det ikke klart hva aktiviteten i de ulike delene av nettverket står for (dvs. om den er assosiert med sensoriske, affektive eller kognitive aspekter av smerteopplevelsen). Videre kan aktivitet i hjernebarken være relatert til igangsetting eller hemming av bevegelser utløst av smertestimuli og ikke til smerteopplevelsen i seg selv. Et annet problem er at aktivitet i smerteområdene også er assosiert med andre, ikke-smerte relaterte, fenomener. For eksempel aktiveres områder i insula også av andre sansemodaliteter, og også i relasjon til opplevelse av visse emosjoner. Aktivitet i fremre deler av gyrus cinguli er assosiert blant annet med oppmerksomhet og med oppdaging av feil – dvs. når noe skjer som krever en endring av strategi eller handlemåte (24). Dette er jo særlig interessant i relasjon til synet på smerte som et signal om å endre atferd.

Vi antar at subjektiv smerteopplevelse avhenger av samtidig – sannsynligvis synkronisert – aktivitet i et relativt konstant nettverk i hjernebarken. Sentrale knutepunkter i nettverket er som nevnt de sekundære og primære somatosensoriske områdene, insula og fremre gyrus cinguli. Selv om områdene har ulike oppgaver, kan ikke smerteopplevelsen lokaliseres til en enkelt del av nettverket. Holdepunkter for dette kommer blant annet fra stimulering av gyrus cinguli hos mennesker. Selv stimulering med høy intensitet fremkalte ikke ubehag eller smerte, til tross for at nevroner i samme område kunne aktiveres ved perifer stimulering av nociceptorer (25).

Smertenettverkets aktivitet påvirkes også av psykologiske faktorer. For eksempel er forventning om smerte korrelert med økt aktivitet i gyrus cinguli, insula og deler av somatosensorisk cortex (26). Forventning om å kunne kontrollere smerte (27) og placeboanalgesi (28) er korrelert med redusert aktivitet i de samme områdene. Figur 4 gir en meget forenklet fremstilling av hvordan smertenettverket – og derved subjektiv smerteopplevelse – antas å kunne «drives» på ulike måter. Et hovedpoeng er at for å forstå smerte må man ta med den store betydningen av kognitive og emosjonelle forhold. Følgende spissformulering av Ramachandran & Blakeslee (5), basert på studier av pasienter med fantomsmerter, peker på betydningen av å søke etter mening bak smerteopplevelsen: «...pain is an *opinion* on the organism's state of health rather than a mere reflexive response to an injury».

Manuskriptet ble godkjent 16.2. 2005.

Figur 4



Skjematisk fremstilling av hvordan man kan tenke seg at smertenettverket i hjernebarken kan aktiveres av ulike typer påvirkninger – fra perifer nociceptoraktivitet til rent mentale prosesser

>>>

Litteratur

1. Yancey P, Brand P. The gift of pain. Grand Rapids, MI : Zondervan, 1999.
2. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 655–66.
3. Craig AD. Pain, temperature, and the sense of the body. I: Franzen O, Johansson R, Terenius L, red. Proceedings of the 1994 Wenner-Gren symposium on somatosensation. Basel: Birkhäuser, 1995.
4. Melzack R, Wall PD, Ty TC. Acute pain in an emergency clinic: Latency of onset and descriptor patterns related to different injuries. *Pain* 1982; 14: 33–43.
5. Ramachandran VS, Blakeslee S. Phantoms in the brain. New York: Quill, William Morrow Company, 1998.
6. Koltzenburg M. Stability and plasticity of nociceptive function and their relationship to provoked and ongoing pain. *Semin Neurosci* 1995; 7: 199–210.
7. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203–10.
8. Lewin GR, Lu Y, Park TJ. A plethora of painful molecules. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14: 443–9.
9. Schmidt R, Schmelz M, Forster C et al. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1995; 15: 333–41.
10. Brain SD. Sensory neuropeptides: their role in inflammation and wound healing. *Immunopharmacology* 1997; 37: 133–52.
11. Al-Chaer ED, Traub RJ. Biological basis of visceral pain: recent developments. *Pain* 2002; 96: 221–5.
12. Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 565–75.
13. Coggeshall RE, Carlton SM. Receptor localization in the mammalian dorsal horn and primary afferent neurons. *Brain Res Rev* 1997; 24: 28–66.
14. Derjean D, Bertrand S, Le Masson G et al. Dynamic balance of metabotropic inputs causes dorsal horn neurons to switch functional states. *Nat Neurosci* 2003; 6: 274–81.
15. Price DD, Greenspan JD, Dubner R. Neurons involved in the exteroceptive function of pain. *Pain* 2003; 106: 215–9.
16. Monconduit L, Bourgeois L, Bernard JF et al. Convergence of cutaneous, muscular and visceral noxious inputs onto ventromedial thalamic neurons in the rat. *Pain* 2003; 103: 83–91.
17. Han Z-S, Zhang E-T, Craig AD. Nociceptive and thermoreceptive lamina I neurons are anatomically distinct. *Nat Neurosci* 1998; 1: 218–24.
18. Craig AD, Dostrovsky JO. Processing of nociceptive information at supraspinal levels. I: Yaksh TL, red. Anesthesia: Biologic foundations. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997: 625–42.
19. Palacek J. The role of dorsal columns pathway in visceral pain. *Physiol Res* 2004; 53 (suppl 1): S125–130.
20. Willis WD, Al-Chaer ED, Quast MJ et al. A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7675–9.
21. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355–474.
22. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev* 2004; 46: 295–309.
23. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 263–88.
24. Gehring WJ, Taylor SF. When the going gets tough, the cingulate gets going. *Nat Neurosci* 2004; 7: 1285–7.
25. Hutchison WD, Davis KD, Lozano AM et al. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 1999; 2: 403–5.
26. Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G et al. Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci* 2002; 22: 3206–14.
27. Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM et al. Perceived controllability modulates the neural response to pain. *J Neurosci* 2004; 24: 7199–203.
28. Wager TD, Rilling JK, Smith EE et al. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303: 1162–7.