

14. Roberts, G. J., Gibson, A., Porter, J., De Zoysa, S. (1979): Relative analgesia. An evaluation of the efficiency and safety. *Br Dent J* 146: 177-182.
15. Robinson, M. D., Milius, A. C. (1976): Childhood autism. In: *Dentistry for the handicapped patient*. A. J. Nowak, editor. The C.V. Mosby Co., St. Louis. Pp. 102-120.
16. Rosenstein, S. N. (1978): Dentistry in cerebral palsy and related handicapping conditions. Ch. C. Thomas, Springfield.
17. Simon, J. F., Vogelberg, G. M. (1975): Use of nitrous oxide-oxygen inhalation sedation for children. In: *Behavior management in dentistry for children*. G. Z. Wright, editor. W. B. Saunders Co., Philadelphia.
18. Smith, D. W. (1976): Recognizable patterns of human malformation. W. B. Saunders Co., Philadelphia. Pp. 6-9.
19. Veau, A. H., King, K. J. (1979): Measuring N₂O levels in the dental operator. *J Dent Child* 46: 454-459.
20. Woods, R. (1979): Sedation for dental treatment of infants. I. Physiology and pharmacology. *Austr Dent J* 24: 213-218 en II. Clinical procedure. *Austr Dent J* 24: 329-333.

Juli 1980.

Adres: Dr. P. C. Makkes,
Louwesweg 1,
1066 EA Amsterdam.

FARMACOLOGIE VAN DE PIJN*)

TJ. B. VAN WIMERSMA GREIDANUS

Trefwoorden: Farmacologie – Pijn

Inleiding

Een definitie van pijn is moeilijk te geven, omdat de term pijn in feite een uitgebreid scala van gevoelens dekt, die als gemeenschappelijk kenmerk hebben, dat ze onaangenaam zijn. Tot deze verscheidenheid van gevoelens behoren ook belevingen in de emotionele sfeer en de Engelse uitdrukking 'it is pain when it hurts' is daarom een rake typering van pijn. Het pijngevoel berust op een bewust geworden perceptie van een aantal impulsen van een bepaalde modaliteit en intensiviteit. Pijn is niet slechts een waarschuwingssignaal, maar tevens een op zichzelf staande schadelijke prikkel voor het organisme. Dit betekent, dat een behandeling erop gericht moet zijn om naast het wegnemen van de oorzaak van de pijn tevens het pijngevoel zelf te bestrijden. Dit is op diverse manieren mogelijk, omdat in het pijnproces op allerlei niveaus met verschillende farmaca kan worden ingegrepen. Door een bepaalde (schadelijke) prikkel kunnen stoffen vrijkomen, die als mediators in het pijnproces kunnen worden beschouwd. Tot deze stoffen kan men de prostaglandinen rekenen, alsmede de plasmakininen, zoals kallidine en bradykinine en tevens histamine en serotonine. Deze stoffen, die als

autocoïden te boek staan, zijn van grote betekenis bij het tot stand komen van afweerreacties zoals pijn en ontstekingsreacties.

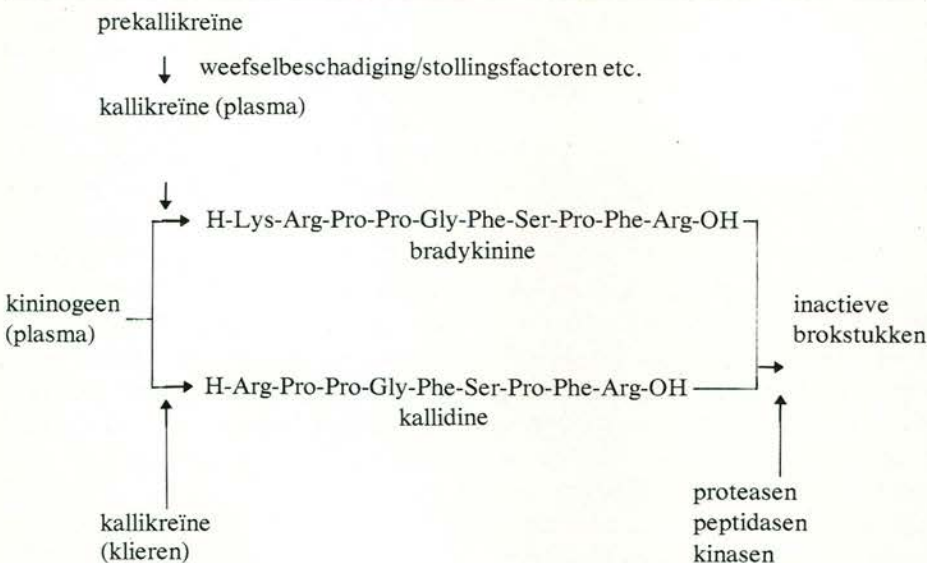
Kallidine en bradykinine zijn peptiden en kunnen onder invloed van kallikreïne (een groep proteolytische enzymen) worden afgesplitst uit grotere voorloper-moleculen. In het plasma kan dan uit een $\alpha 2$ -globuline (kininogeen) het nonapeptide bradykinine worden afgesplitst. Het kallikreïne dat zich in klieren bevindt doet uit kininogeen het decapeptide kallidine ontstaan, waaruit in tweede instantie – onder afsplitsing van het N-eindstandige aminozuur lysine – bradykinine kan worden gevormd. Onder normale omstandigheden is de vorming van (plasma)kininen gering, omdat kallikreïne in een niet-actieve vorm (prekallikreïne) aanwezig is (zie afb. 1).

Samenvatting:

Het is mogelijk het pijngevoel zelf te bestrijden, omdat in het pijnproces op allerlei niveaus met verschillende farmaca kan worden ingegrepen. Achtereenvolgens worden, onder meer, de werkingsmechanismen behandeld van: niet-verslavende analgetica, lokale anaesthetica, hypnotica en psychofarmaca, en verslavende analgetica.

Bij een bepaalde actie of noxe echter, zoals weefselbeschadiging, fibrinolyse, activering van het complementsysteem of door bepaalde stollingsfactoren vindt omzetting plaats van het inactieve pre-kallikreïne in actief kallikreïne. Als gevolg hiervan kunnen dan kininen ontstaan.

Eén van de werkingen van de kininen



Afb. 1. Vorming van bradykinine en kallidine.

*) Naar een voordracht gehouden tijdens de Universiteitsdag van de rijksuniversiteit te Utrecht, op 21 maart 1980.

is prikkeling van zenuwuiteinden waardoor pijn ontstaat. Voorts zijn de kininen betrokken bij het ontstekingsproces. Door vasodilatatie en verandering van de vaatpermeabiliteit in de microcirculatie kunnen ten gevolge van deze werking van de kininen roodheid en zwelling ontstaan. Sommige effecten van bradykininen worden wel verklaard door een verhoogde afgifte van prostaglandinen.

Prostaglandinen ontstaan uit arachidonzuur, dat op zijn beurt uit linolzuur wordt gevormd. Het merendeel van het arachidonzuur wordt ingebouwd in fosfolipiden, die deel uitmaken van de celmembraan. Het kan echter door fosfolipase worden vrijgemaakt en dan worden omgezet in prostaglandine. Activering van de fosfolipase kan optreden door mechanische en/of chemische stimulering. Via instabiele, doch sterk werkzame tussenproducten kunnen dan prostaglandinen worden gevormd, die onder meer als mediators bij pijn kunnen fungeren, doordat zij de gevoeligheid van sensorische uiteinden voor pijn verhogen.

Bij de omzetting van arachidonzuur in prostaglandinen speelt het enzym cyclo-oxygenase, dat deel uitmaakt van het multi-enzymcomplex dat als prostaglandinesynthetase wordt aangeduid, een essentiële rol.

Niet-verslavende analgetica

De niet-verslavende analgetica*) oefenen hun werking in geringe mate uit via een invloed op het centrale zenuwstelsel, doch vooral via effecten elders in het lichaam. Pijn van lage intensiteit, die van allerlei aard en origine kan zijn, wordt met deze farmaca effectief bestreden. Naast hun analgetische werking bezitten zij veelal tevens een ontstekingsremmende (anti-flogistische) en koortswerende (anti-pyretische) werking.

Het werkingsmechanisme van de niet-verslavende analgetica berust vnl. op een interactie met de biosynthese van de prostaglandinen. Deze interactie kan bestaan uit een remming van de activiteit van het enzym cyclo-oxygenase, dat betrokken is bij de aanmaak of het ontstaan van de genoemde pijnmediatoren. Gezien het feit, dat de prostaglandinen ook de werking van autocoïden die bij ontstekingsprocessen zijn betrokken moduleren en omdat prostaglandinen door bepaalde autocoïden worden vrijgemaakt, lijkt hiermee tevens de antiflogistische werking van een aantal analgetica ver-

klaarbaar. Naarmate analgetica meer centraal aangrijpen kan bovendien het hier vermelde werkingsmechanisme ten grondslag liggen aan een antipyretisch effect. Dit komt, omdat onder invloed van pyrogenen prostaglandine wordt vrijgemaakt, dat inwerkt op het temperatuurcentrum in de hypothalamus waardoor koorts kan ontstaan. Analgetica remmen deze vrijmaking van prostaglandinen waardoor de koorts wordt onderdrukt via een herstel van het normale set-point van de lichaamstemperatuur. Uiteindelijk wordt door stimulering van de huid doorbloeding en transpiratie een verhoogde warmte-afgifte tot stand gebracht.

Tot de ongewenste bijwerkingen van de verschillende niet-verslavende analgetica behoren onder meer aantasting van de maagwand en maagbloedingen bij de salicylaten en pyrazolinon-derivaten, alsmede lever- en nier-aandoeningen (pyrazolinon-derivaten, aniline-derivaten, glafenine), veranderingen in het bloedbeeld (aniline-derivaten) of in de bloedstolling (salicylaten) en (soms ernstige) overgevoelighedsreacties (glafenine).

Lokale anaesthetica

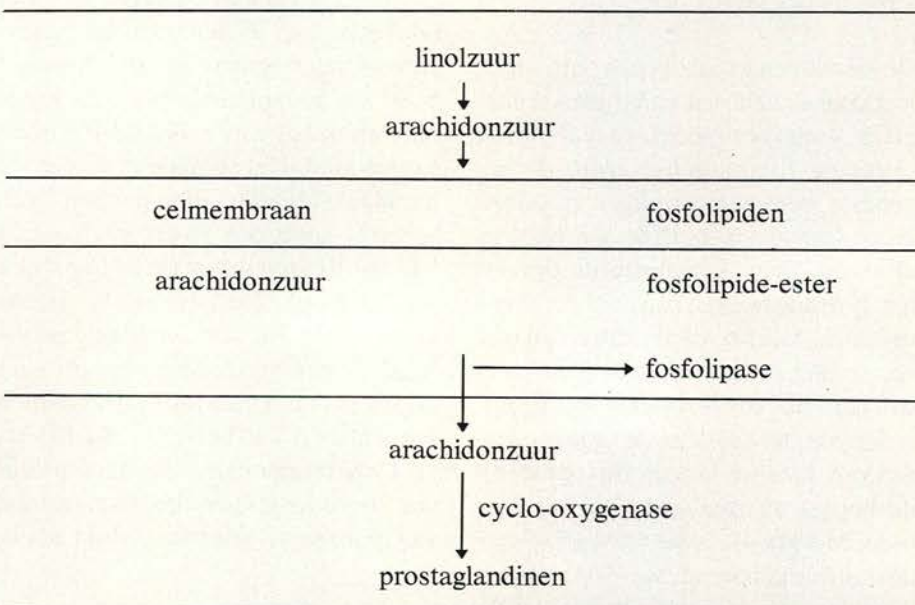
Via neuronon van bepaalde zenuwbannen worden prikkels, die bij een bepaalde noxe zijn ontstaan, getransporteerd naar het centrale zenuwstelsel, zodat een bewustwording van het pijngevoel tot stand komt. Deze geleiding van prikkels via zenuwvezels kan met behulp van lokale anaesthetica*) reversibel worden geblokkeerd. Deze farmaca, die bij lokale applicatie, ondanks een ongestoord bewustzijn, een plaatselijke gevoelloosheid veroorzaken, grijpen aan op elk type zenuwvezel.

De dunnere (A δ) en mergloze (C) zenuwvezels zijn echter veel gevoeliger voor deze farmaca dan de dikkere merghoudende (A α) vezels.

Lagere concentraties van lokale anaesthetica veroorzaken daarom

*) Salicylaten (acetosal, diflunisal), Pyrazolinon-derivaten (fenylbutazon), indometacine, Aniline-derivaten (fenacetine, paracetamol), glafenine.

*) Lidocaïne, Prilocaine, Mepivacaïne, Tolycaïne, Bupivacaïne, Etidocaïne, Tetracaïne.



Afb. 2. Biosynthese van prostaglandinen.

vooral blokkade van de pijn en van het temperatuurgevoel, zonder dat de motorische functies in ernstige mate worden aangetast. De volgorde van beïnvloeding door lokale anaesthetica is pijn- en temperatuurzin, tast- en aanrakingszin, diepe sensibiliteit en motorische innervatie.

Het werkingsmechanisme van lokale anaesthetica berust erop dat zij verhinderen dat Na-ionen door het membraan van de zenuwcel heen gaan, met als gevolg dat geen depolarisatie meer kan plaatsvinden. Zodoende is prikkelgeleiding niet meer mogelijk. Tenslotte wordt door de lokale anaesthetica zowel het ontstaan als de voortgeleiding van actiepotentialen geblokkeerd. Deze werking van lokale anaesthetica op de Na⁺-permeabiliteit van de zenuwcelmembraan berust op een soort competitie tussen Ca²⁺ en de moleculen van het anaestheticum voor een receptor, die de Na⁺-permeabiliteit regelt.

De werkingsduur van lokale anaesthetica is afhankelijk van de tijdsduur van werkelijk contact met het zenuwweefsel: deze wordt bepaald door de lipofiliteit van het farmacon en de snelheid van eliminatie. Om de werkingsduur van de lokale anaesthetica te verlengen worden kunstgrepen toegepast, die het farmacon ter plaatse houden. Hiertoe worden vasoconstrictieve stoffen toegevoegd aan het lokale anaestheticum: dergelijke vasoconstrictiva zijn α -sympathicomimetica, zoals adrenaline en noradrenaline, of vasopressinederivaten zoals felypressine. Door de toevoeging van vasoconstrictiva wordt de lokale anesthesie meer effectief: de stof blijft langer ter plaatse, terwijl door de vertraagde opname en verdeling de kans op systemische bijwerkingen minder groot is. Tenslotte leidt de vasoconstrictie tot minder bloeding in het operatiegebied. Wel moet rekening worden gehouden met eventuele ongewenste bijwerkingen van de vasoconstrictiva. In het algemeen zijn lokale anaesthetica weinig toxisch en geven zij bij de juiste wijze van toediening in normale doseringen weinig aanleiding tot bijwerkingen. Een zeldzame complicatie is het

optreden van overgevoeligheidsreacties. Voorts hebben eventuele bijwerkingen van lokale anaesthetica meestal een direct verband met de werking van deze stoffen op zenuwweefsel. Zo kunnen het centrale zenuwstelsel, het neuromusculaire apparaat, het hart en de autonome ganglia worden beïnvloed.

Deze bijwerkingen treden vooral op als de stof op een verkeerde wijze wordt toegediend, bijvoorbeeld per ongeluk intraveneus of als overdosering heeft plaatsgevonden in een poging een te groot gebied gevoelloos te maken. Soms is het een gevolg van onverwacht snelle resorptie. Als aan het lokale anestheticum een vasoconstrictieve stof is toegevoegd, heeft men niet alleen te maken met een eventuele overdosering van het anaestheticum, maar ook van het soms veel gevaarlijker vasoconstrictivum, zoals bijvoorbeeld adrenaline.

Hypnotica en psychofarmaca

Onderdrukking of demping van de activiteit van het centrale zenuwstelsel door middel van slaapmiddelen of psychofarmaca kan uiteraard ook de pijnbeleving beïnvloeden. Deze stoffen werken in dit opzicht echter niet specifiek op de pijn en worden in het algemeen voor andere doeleinden aangewend.

Verslavende analgetica

De verslavende analgetica zijn sterk werkzame, centraal aangrijpende farmaca, waarvoor specifieke receptoren aanwezig zijn in de hersenen. De bekendste vertegenwoordiger van deze groep farmaca is morfine. Dit werd in de vorige eeuw geïsoleerd uit opium, het gedroogde melksap van de papaverplant. Morfine dankt zijn naam niet zozeer aan zijn pijnstillende, doch eerder aan zijn roesverwekkende eigenschappen. Reeds de oude Grieken waren van deze werkingen van opium op de hoogte en naar hun God der dromen, Morpheus, is het later geïsoleerde morfine genoemd. Morfine wordt in de geneeskunde vooral als sterk werkzaam analgeticum toegepast. Daar-

naast bezit het een eufore en bewustzijnsverlagende werking, terwijl herhaalde toediening leidt tot verslaving. Structuur-werkingsonderzoek heeft duidelijk gemaakt, dat in het lichaam een morfine-receptor bestaat, waarvan de activering door morfine of andere opiaten (codeïne, heroïne) of door aan opiaten verwante stoffen^{*}, via een serie opeenvolgende reacties, leidt tot een biologisch effect. Deze specifieke bindingsplaatsen voor morfine zijn in hoge concentraties aanwezig in baansystemen die betrokken zijn bij de pijngewaarwording en in gedeelten van het limbische systeem, dat een belangrijke rol speelt bij de pijnbeleving van het individu. Ze komen echter niet alleen in de hersenen, maar ook elders in het lichaam voor.

De vraag waarom in het lichaam receptoren aanwezig zijn voor stoffen van plantaardige oorsprong heeft geleid tot de veronderstelling, dat er endogene substanties bestaan die deze receptoren kunnen activeren. Enige jaren geleden zijn uit extracten van hersenweefsel stoffen geëxtraheerd, die een selectieve binding vertonen aan de morfinereceptoren. Zij blijken te bestaan uit een keten van vijf aminozuren en worden aangeduid als enkafalinen. Bovendien werd geconstateerd, dat deze sequentie van vijf aminozuren ook aanwezig is in het reeds langere tijd bekende hypofysaire hormoon β -LPH. Dit hormoon bestaat uit een peptideten van 91 aminozuren, waarvan ook het fragment met de sequentie 61-91 als zodanig in hypofysair materiaal en in hersenweefsel kon worden aangetoond. Het pentapeptide, dat wij inmiddels als enkafaline hebben leren kennen, komt ook in dit fragment β -LPH 61-91 voor en omvat de sequentie β -LPH 61-65. Ook andere brokstukken van β -LPH zijn inmiddels geïsoleerd en geïdentificeerd en men kent nu tevens de natuurlijk voorkomende sequenties β -LPH 61-77 en β -LPH 61-76. Deze fragmenten, die effecten kunnen bewerkstelligen die lijken op die van morfine, worden aangeduid als en-

^{*} Pethidine, fentanyl, methadon, dextromoramide, levorfanol, pentazocine e.a.

γ -endorfine (β -LPH ₆₁₋₇₇)	H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-OH
α -endorfine (β -LPH ₆₁₋₇₆)	H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-OH
Met-enkefaline (β -LPH ₆₁₋₆₅)	H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH

Afb. 3. Aminozuursequentie van endorfinen.

dorfinen. Men onderscheidt β -endorfine, γ -endorfine en α -endorfine, die identiek zijn aan respectievelijk β -LPH 61-91, β -LPH 61-77 en β -LPH 61-76.

De endorfinen hebben in diverse opzichten dezelfde effecten als morfine. De analgetische werking van bijvoorbeeld β -endorfine, die onder bepaalde omstandigheden kan worden vastgesteld, treedt niet op na voorbehandeling met de specifieke morfine-antagonist naloxon. Tevens is waargenomen, dat herhaalde toediening van β -endorfine leidt tot vermindering van het analgetisch effect. Er treedt dus tolerantie op, zoals ook bekend is bij de behandeling met morfine.

De fysiologische betekenis van de endorfinen bij de pijnbeleving is nog niet duidelijk. Blokkering van de werking van de endogeen aanwezige endorfinen met naloxon resulteert niet in een duidelijke en sterke verandering van de pijndrempel. Dit zou erop kunnen duiden, dat de in het lichaam aanwezige endorfinen geen belangrijke rol spelen bij pijn. Gezien de optredende tolerantie bij het analgetisch effect van β -endorfine behoeft dit geen verwondering te wekken. Voortdurende beschikbaarheid van dit peptide zou immers tot volledige tolerantie leiden. Anderzijds bestaan er waarnemingen dat de door acupunctuur opgewekte analgesie volledig kan worden geblok-

keerd door naloxon. Deze vorm van analgesie komt derhalve vemoedelijk via endorfinen tot stand.

Recentelijk kon worden vastgesteld dat de endorfinen een rol spelen bij diverse andere, niet bij pijn betrokken functies van het central zenuwstelsel en er wordt verondersteld, dat diverse aandoeningen van psychotische aard te maken hebben met endorfinen. Een verandering in het metabolisme van de endorfinen zou het biochemische mechanisme zijn, dat ten grondslag ligt aan de psychopathologie van bepaalde psychotische syndromen.

Summary:

Title: Pharmacology of pain.

It is possible to combat the sensation of pain as such because various drugs can be used to interfere with the pain process at various levels.

The mechanisms of action are discussed of, among other agents: non-addictive analgesics, local anaesthetics, hypnotics and psychotropic drugs, and addictive analgesics.

Maart 1980.

Adres: Prof. Dr. Tj. B. van Wimersma Greidanus, Rudolf Magnus Instituut voor Farmacologie, Vondellaan 6, 3521 GD Utrecht.

GEBITSBESCHERMING BIJ SPORTBEOEFENING

J. H. A. BOLHUIS

Uit de vakgroep Prothetische Tandheelkunde van de rijksuniversiteit te Utrecht.

Voorzitter: Prof. G. E. Flögel.

Trefwoorden: Traumatologie – Gebitsbescherming

Samenvatting:

Hoewel geen exacte cijfers voorhanden zijn, staat het vast dat op de Nederlandse sportvelden in toenemende mate ongelukken gebeuren, waarbij frontelementen worden beschadigd. Het is dan ook zinvol om bij die sporten, waarbij het risico in dit opzicht groot is, preventieve maatregelen te treffen door middel van gebitsbeschermers.

Er zijn drie typen gebitsbeschermers: De *confectiebeschermer* biedt geen optimale bescherming, past over het algemeen erg slecht, is daardoor niet voldoende comfortabel en moet daarom worden ontraden. De *semi-individuele mondbeschermers*

zijn door de gebruiker zelf in de mond te adapteren, maar minder gemakkelijk dan de gebruiksaanwijzing doet vermoeden. De retentie is niet optimaal en de dikte van het palatinale gedeelte is soms hinderlijk. Daartegenover staan de lage kostprijs en de mogelijkheid het apparaat aan te passen (wisselgebit).

De *individueel gemaakte beschermer* heeft het nadeel van de relatief hoge prijs. Deze ligt echter nog altijd vele malen lager dan de kosten voor tandheelkundige behandeling, als een beschadiging in het front heeft plaatsgevonden. De pasvorm en retentie van de individuele beschermer zijn zo goed, dat de sportbeoefenaar er geen hinder van heeft en daardoor eerder geneigd zal zijn de voorziening daadwerkelijk te gebruiken.