

Pijn en pijnstillers

I. Neurofysiologische component

Samenvatting. In deze bijdrage, de eerste in een serie van vier artikelen, wordt beschreven hoe door middel van chemische stoffen (neurotransmitters en -modulatoren), uitgescheiden in de ruimte tussen twee zenuwcellen, een impuls van zenuwcel tot zenuwcel wordt doorgegeven naar het ruggemerg. Voor de pijnimpuls geschiedt dat via dunne zenuwen. In het ruggemerg aangekomen wordt de impuls via een filterende 'poort' in de achterhoorn al dan niet naar de hersenen doorgelaten en wordt 'pijn' ervaren. De poort wordt gereguleerd door stoffen afkomstig van tegen de achterhoorn gelegen zenuwcellen, en voorts door prikkeling van andere zenuwen en door vezels afkomstig uit hogere centra.

SCHUURS AHB, BAART JA, DUYX MPMA. Pijn en pijnstillers. I. Neurofysiologische component. Ned Tijdschr Tandheelkd 1991; 98: 89-91.

A.H.B. Schuurs, tandarts¹
J.A. Baart, kaakchirurg²
M. P. M. A. Duyx, klinisch psycholoog³

Uit de ¹vakgroep Cariologie en Endodontologie, de ²vakgroep Mondheelkunde en Kaakchirurgie en de ³vakgroep Sociale Tandheelkunde en Voorlichtingskunde van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA).

Trefwoorden: Pijn - Neurofysiologie

Datum van acceptatie: 31 januari 1991.

Adres: Dr. A.H.B. Schuurs, ACTA, Louwesweg 1, 1066 EA Amsterdam.

1 Inleiding

Pijn wordt beschouwd als een zelfstandig ziektebegrip, te definiëren als een onplezierige ervaring, meestal geassocieerd met (een dreigende) weefselbeschadiging, uitgedrukt in zichtbaar of hoorbaar gedrag.¹ In de tandheelkunde wordt bij pijnklachten bij voorkeur oorzakelijk ingegrepen. Is dit op korte termijn niet mogelijk of faalt een causale therapie, dan worden vaak pijnstillers gebruikt. Een juiste keuze uit het grote aanbod van pijnstillende middelen,² vereist enige kennis van de achtergrond van de pijn. In de literatuur worden in pijn een neurofysiologische, biochemische en psychologische component onderscheiden. In dit artikel wordt op de neuro-anatomische en fysiologische aspecten van pijn ingegaan. Andere aspecten komen in drie vervolgartikelen aan de orde.

2 Zenuwcellen

2.1 Nociceptoren

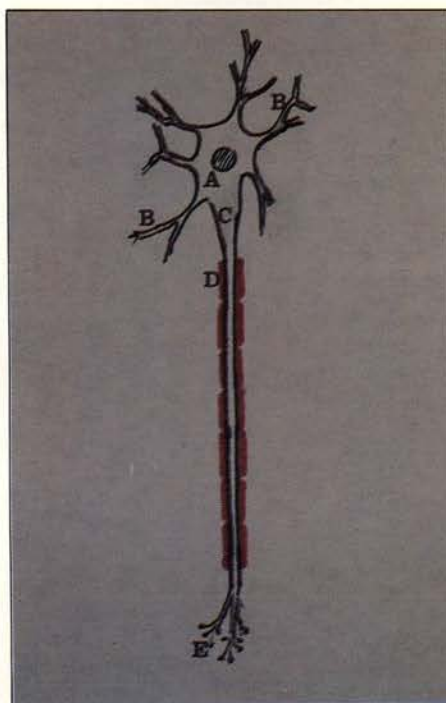
Bijna overal in het lichaam, uitgezonderd in onder andere de hersenen, het ruggemerg, de darmwanden en het tandglazuur, komen nociceptoren (vrije zenuweinden) voor, die in het algemeen sensorisch zijn voor verschillende prikkels,³ dit in tegenstelling tot andere zintuigen.

2.2 Werking zenuwcel

In afbeelding 1 is een zenuwcel (neuron) afgebeeld. Een neuron bestaat uit een cellichaam en bezit een lange uitloper, het axon, en zeer vele korte uitlopers (dendrieten), die eindigen in vertakkingen. De dendrieten staan in contact met nabijgelegen neuronen. Axonen geven informatie door naar volgende neuronen, direct naar de zenuwcel of aan dendrieten. Hoe de

prikkelgeleiding in zijn werk gaat wordt hieronder verduidelijkt.

Een axon in ruste is positief geladen aan de buitenzijde en negatief aan de binnenzijde. In deze toestand bestaat er aan de buitenzijde van de axon een overmaat aan natrium- en chloorionen en aan de binnenzijde aan kaliumionen. Een voldoende sterke prikkeling leidt tot een kortdurende toename van de permeabiliteit van het cel-



Afb. 1. Geschematiseerde afbeelding van een zenuwcel (neuron). A: nucleus. B: rijk vertakte dendrieten. C: axonheugel (oorsprongsheugel van de prikkel in het axon). D: axon (hier voorzien van een merschede van Schwann) eindigend in kolfvormige verdikkingen, die met het aanliggende membraan van buur-neuronen de synaps vormen; in de synapsen (E) vindt een prikkeloverdracht plaats via chemische stoffen, de neurotransmitters.

membraan voor deze ionen, die dan respectievelijk naar binnen en naar buiten stromen.

Door het snelle binnentreden (in 1 milliseconde) van de in overmaat aanwezige Na⁺-ionen ontstaat een positieve lading aan de binnenzijde van de zenuwcel. De daardoor optredende depolarisatie veroorzaakt een golf van verandering, een actiepotential (70 mV) langs het celmembraan.^{4,5} Onmiddellijk daarna diffunderen K⁺-ionen naar buiten, waardoor de cel weer polariseert. Het surplus aan Na⁺ en Cl⁻-ionen in de cel wordt vervolgens naar buiten gepompt en K⁺-ionen gaan weer naar binnen.⁵

De meeste axonen zijn bekleed met een vette substantie en andere zijn dat niet. De aanwezigheid van zulk een myelinschede gaat gepaard met een snellere prikkelgeleiding. Bij een niet-gemyeliniseerde axon verloopt de actiepotential continu, bij een gemyeliniseerde is sprake van een sprongsgewijze potential, van onderbreking van de schede naar onderbreking (via de schede van Schwann naar een volgende knoop van Ranvier). Een en ander is in afbeelding 2 schematisch weergegeven.⁶

2.3 Impulsgeleiding

De actiepotential van een zenuwcel initieert aan het einde van het axon de afgifte van chemische stoffen (neurotransmitters) uit zich aldaar bevindende blaasjes. Deze stoffen worden in de synaptische ruimte (de spleet tussen twee zenuwcellen) uitgestort. De neurotransmitters binden zich aan receptoren van de dendrieten van de volgende zenuwcel. Een receptor is te beschouwen als een lipoproteïemolecuul met een speciale affiniteit voor bepaalde ionen of moleculen. Na koppeling tussen receptor en activator verandert de receptor zodanig dat een secundair proces in gang wordt gezet.⁷ Door de uitstorting van een neuro-

transmitter kan in een volgende zenuwcel een potentiaalverandering ontstaan. Algemeen gesteld: door neurotransmitters (par. 6) wordt de doorgankelijkheid voor Na^+ en K^+ -ionen van de volgende zenuwcel veranderd (excitatie). Hierdoor wordt de stimulus van zenuwcel tot zenuwcel voortgeleid. Echter, er zijn ook stoffen die voortgeleiding van de prikkel juist remmen. Bij de prikkelgeleiding spelen naast de neurotransmitters ook neuromodulatoren (stoffen die de synaptische transmissie effectiever of minder effectief maken) een rol. In afbeelding 2 is de werking van de zenuwcel en van de prikkeloverdracht schematisch weergegeven.

3 Typen zenuwen

In tabel I zijn de perifere zenuwvezels, waaronder de vezels die pijn geleiden, vermeld. Dunne zenuwen geleiden een pijnimpuls naar de achterhoorn van het ruggemerg. Bij chronische pijn zouden de allerduinste vezels zijn betrokken, bij acute ietwat dikkere, maar nog steeds dunne vezels. Per zenuw (een bundel axonen) komen vezels van allerlei dikten voor.⁸

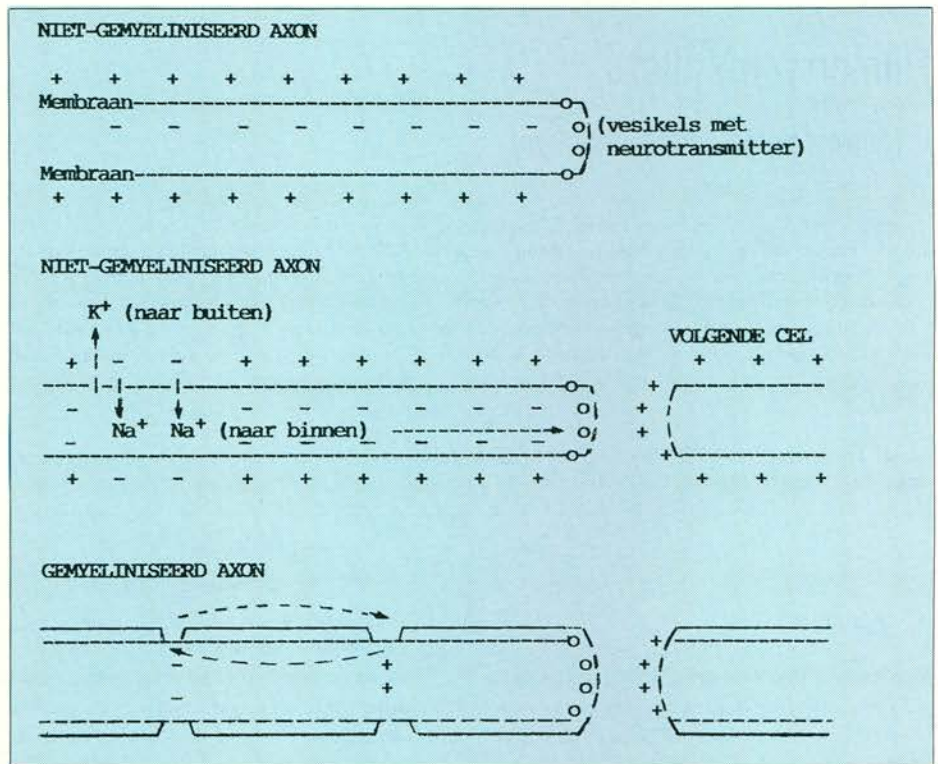
1. De ongemyeleerde C-vezels zijn trage geleiders voor pijn door hitte, mechanische en chemische prikkels en repetitieve prikkeling (secundaire pijn).^{3, 8} Hun prikkel drempel is hoog.⁹ De pijn door deze vezels geleid is dof en ongelokaliseerd.
2. De in fylogenetische zin jongere gemyeleerde A δ -vezels geleiden snel acute pijn, die scherp en gelokaliseerd is.⁸ Hun prikkel drempel is laag.⁹ De meeste van deze vezels zijn specifiek voor mechanische prikkels, een geringer aantal voor chemische of thermische stimuli.³

4 Oude pijntheorieën

Eeuwenlang werd aangenomen dat na prikkeling van specifieke pijnreceptoren een impuls via een pijnbaan direct over het ruggemerg naar de hersenen werd gevoerd ('knop-draadje-bel'-theorie). Ook werd verondersteld dat pas een voldoende hoge impulsfrequentie van elk type zenuwvezel tot pijn leidt. Tevens werd wel aangenomen dat de impulsen in verschillende zenuwvezels een bepaald patroon moeten vormen om pijn te voelen.³ Melzack en Wall presenteerden in 1965 een nieuwe theorie over pijn.¹⁰ In de fysiologie van pijn geldt tegenwoordig hun 'poort-theorie' als een belangrijke, doch geenszins geheel bewezen hypothese.

5 Poort-theorie

Via T-cellen (transmissiecellen of interneu-



Afb. 2. Schematische weergave van de actiepotentiaal.

Boven: ongemyeleerde axon in ruste (d.w.z. gepolariseerd), buiten positief en binnen negatief. Midden: depolarisatie door binnentreden van Na^+ -ionen: de actiepotentiaal verplaatst zich continu langs de axon naar rechts (pijl). Aan het einde aangekomen bewerkstelligt de actiepotentiaal de uitstorting van neurotransmitter in de synaptische ruimte, waardoor de volgende zenuwcel gedepolariseerd wordt en de impuls wordt voortgeleid (of door hyperpolarisatie wordt geïnhibeerd). Onder: spronggewijze voortschrijding via de schede van Schwann naar de volgende knoop van Ranvier van de actiepotentiaal in een gemyeleerd axon.

Tabel I. Verschillende typen zenuwvezels en hun functie.

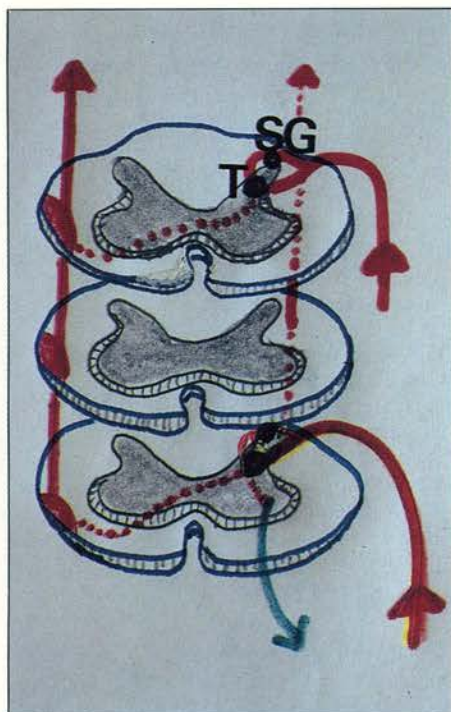
Type	Diameter in μm	Snelheid m/sec.	Functie
A α	6 - 16	70 - 120	Motorisch en spiersensorisch
A β	8 - 13	40 - 125	Tasten
A γ	4 - 8	15 - 40	Efferente vezels van spierspoeltjes, tasten
A δ	1 - 5	5 - 15	Pijn
B	1 - 3	3 - 14	Vegetatief (preganglionair)
C	0,2- 1	0,2- 2	Pijn

ronen, cellen van de tweede orde) in het ruggemerg kruist de van achteren inkomende impuls naar de laterale voorhoorn aan de andere zijde. Van daar bestaat via opstijgende zenuwbanen een verbinding met hersenstam en hersenen (met de formatio reticularis - een netwerk van zenuwen in de hersenstam - de thalamus en vandaar naar de hersenschors).

Echter, de T-cellen in het ruggemerg laten in eerste instantie een prikkel niet zonder meer door naar de hersenen. Dat wordt als volgt verklaard. Relatief geringe prikkels exciteren de enigszins dikkere zenuwvezels, die een lage prikkel drempel hebben. Die impuls komt niet alleen bij de

T-cellen aan, maar ook via aftakkingen bij dorsale kernen in de achterhoorn van het ruggemerg in de zogenaamde SG-cellen (cellen in de substantia gelatinosa). Deze SG-cellen nu remmen de activering van de T-cellen en daarmee de impulsoverdracht: de poort wordt gesloten. Pas als een prikkel zo sterk is dat ook de dunne A δ -zenuwen met hun hogere prikkel drempel een impuls doorgeven, schiet de remmende werking van de SG-cellen tekort. De T-cellen geven nu de boodschap wel door: de poort voor pijn gaat open, waardoor hersenkernen bij de prikkel worden betrokken en de pijn wordt gevoeld.⁸ In afbeelding 3 is dit schematisch weergegeven.

Men realiseer zich echter dat '... vele



Afb. 3. Schema van poort-werking voor pijnimpulsen in ruggemerg. Rode lijn: zenuwbundel (bestaande uit vezels van verschillende dikten) lopend naar een Transmissie-cel (rode stip) in de achterhoorn en met een aftakking naar de substantia gelatinosa (SG-cellen, zwarte stip). Pas bij voldoende prikkels gaat de remmende werking van de SG-cel verloren en kan de pijnimpuls na kruislingse oversteking naar de hersenen worden doorgeleid. Groene pijl: motorische reactie op pijn (reflex).

banen en wegen een rol bij het vervoer van nociceptieve impulsen naar de hersenen spelen.³ Zo lijken neuronen van de nucleus caudalis als poort te functioneren voor pijnprikkels van de pulpa en werkt elektrische stimulatie van de periaqueductale grijze massa analgetisch (zie ook vervolgartikel).¹¹

6 Neurotransmitters en -modulatoren

Er bestaan ruim 50 verschillende chemische signalen (neurotransmitters). Een neurotransmitter eist een voor hem specifieke receptor op de volgende zenuwcel om werkzaam te kunnen zijn. De chemische stof die een pijnprikkel van zenuwcel naar zenuwcel doorgeeft is de zogenoemde 'Substantie P' (SP). Deze neurotransmitter is inactief totdat letsel ontstaat. SP-bevatende zenuwvezels voor bijvoorbeeld de pulpa stammen van het ganglion trigeminale. Behalve SP zijn neurokinine A en 'calci-

tonine gene-related' peptide van belang. Deze neuropeptiden zijn alle sensorisch en oefenen een vasodilatorisch effect uit.¹² De effecten van de neurotransmitters en -modulatoren zijn deels onbekend en lijken soms strijdig. Waarschijnlijk geschiedt de verdere pijngeleiding in de opstijgende banen in het ruggemerg via de neurotransmitter dopamine en is serotonine daar de neurotransmitter in de pijn beïnvloedende afdalende banen.⁶ Door prikkeling van deze serotonerge vezels (van het verlengde merg afdalend in de achterzijstrengbaan van het ruggemerg) wordt de overdracht van de prikkel in de achterhoorn belemmerd. Echter, welhaast alle bekende transmitters in de hersenen blijken bij bestudering van pijnmodulatie wel enige rol te spelen. Dat geldt voor de 'klassieke' neurochemische stoffen, zoals de catecholaminen en acetylcholine, de opioïd-peptiden en de non-opioïde peptiden.¹³

Een niet-pijnlijke stimulatie van huid en slijmvlies (prikkeling van de dikkere A α -vezels) voorkomt afgifte van substantie P (sluiting van de poort voor A δ - en C-vezels) en daarom onderdrukt 'afleidende' prikkeling de pijnstimuli.¹⁴ Van dit gegeven wordt gebruik gemaakt door tijdens injicieren het slijmvlies met gehandschoende vinger onder druk te houden of door de huid

ter plaatse te stimuleren. Daarom ook helpt wrijven over een pijnlijke plek. Hierdoor geven de SG-interneuronen intern gevormde stoffen af, die de pijnreceptoren moduleren. Deze stoffen hechten zich aan receptoren van de prikkelafgevend (presynaptische) neuron, aldus SP-doorgifte blokkerend. Transcutane elektrische zenuwstimulatie heeft een soortgelijk effect.

7 Reflex

Als de zenuwimpuls in de achterhoorn van het ruggemerg is aangekomen, wordt via zijtakken naar motorneuronen een reflex mogelijk, bijvoorbeeld het wegtrekken van de hand bij hitte. Deze reflex treedt op voordat men de prikkel bewust gewaarwordt, dus voor het brein is bereikt.⁸

8 Slot

De pijnimpuls bereikt via zenuwbanen van het ruggemerg de medulla en middenhersenen om te eindigen in de thalamus. Van daar vindt projectie naar de hersenschors plaats,⁶ en pas dan worden wij ons pijn bewust. In een latere bijdrage wordt de psychische component van pijn belicht.

Summary

PAIN AND PAINKILLERS. I. NEUROPHYSIOLOGIC COMPONENT

Key words: Pain - Neurophysiology

A pain impulse is transmitted in the thin nerves from nerve cell to nerve cell, by means of neurotransmitters and -modulators, shedded in the synapses. In the dorsal horn of the spinal medulla the impulse is either or not allowed to travel to the brain by a 'gate control' mechanism, and pain may be felt. The gate is influenced by cells in the nearby situated substantia gelatinosa, thick nerves and efferent nerves from higher situated centra.

Literatuur

- GROENMAN NH. Psychologie van de pijn. In: Pijn-Informatorium. Alphen aan den Rijn: Stafleu/Samsom, 1980.
- BAART JA, SCHUURS AHB. Pijnstillende middelen in de tandheelkunde. Geneesmiddellenbulletin 3: 10-7.
- VAN CRANENBURG B. Inleiding in de toegepaste neurowetenschappen. Deel 3. Pijn. Lochem: De Tijdstroom, 1987: hoofdstuk 6 en 9.
- BERNARDS JA. Pijn. Natuur en Techniek 1983; 51: 722-41.
- CARLSON NR. Physiology of behavior. Boston: Allyn and Bacon Inc., 1977: ch. 3.
- BOND MR. Het verschijnsel pijn. Nijkerk: Intro, 1983: hoofdstuk 1.
- KEYSER A. Farmacotherapie in de neurologie. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu, 1985: 15-6.
- VOORHOEVE PE. Neurofysiologische aspecten van pijn. In: Pijn-Informatorium. Alphen aan den Rijn: Stafleu/Samsom, 1985.
- KIM S. B. Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation. J Endod 1990; 16: 48-53.
- MELZACK R, WALL P. Pain mechanisms. A new theory. Science 1965; 150: 971-9.
- HARGREAVES KM. The trigeminal nuclei and selective analgesic drugs. Anesthesia Progress 1981; 28: 70-3.
- WAKISAKA S. Neuropeptides in the dental pulp: distribution, origins, and correlations. J Endod 1990; 16: 67-9.
- AKIL H, LEWIS JW. Neurotransmitters and pain control. Basel: Karger, 1987.
- COOPER SA. Treating acute pain: do's and don'ts, pros and cons. J Endod 1990; 16: 85-91.