

Pijn en pijnstillers

II. Biochemische componenten

Samenvatting. Naast de eerder besproken neurofysiologische component zijn bij pijn biochemische componenten aanwezig. Bepaalde stoffen die vrijkomen bij weefselbeschadiging en ontsteking veroorzaken naast vaatverwijding en verhoogde vaatwanddoorlaatbaarheid, vaak ook pijn. Het lichaam reageert hierop door stoffen te vormen, die de pijn weer dempen. Daarnaast is het echter ook mogelijk met farmaca de schadelijke (pijnlijke) werking van de biochemische stoffen te veranderen.

SCHUURS AHB, BAART JA, DUYX MPMA. Pijn en pijnstillers. II. Biochemische componenten. Ned Tijdschr Tandheelkd 1991; 98: 129-31.

A.H.B. Schuurs, tandarts¹
J.A. Baart, kaakchirurg²
M.P.M.A. Duyx, klinisch psycholoog²

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

Trefwoorden: Pijn – Biochemie

Datum van acceptatie: 5 maart 1991.

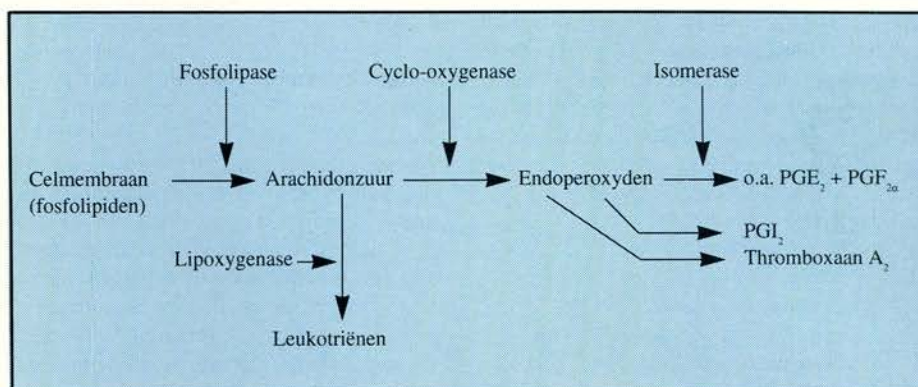
Adres: Dr. A.H.B. Schuurs, ACTA, Louwesweg 1, 1066 EA Amsterdam.

1 Inleiding

Pijn omvat naast de reeds besproken neurofysiologische component ook biochemische (humorale) aspecten. Hierbij moet worden gedacht aan stoffen die bij weefselbeschadiging en ontsteking vrijkomen. Zij veroorzaken allerlei effecten, waaronder pijn. De humorale stoffen kunnen de productie van andere lichaamseigen stoffen oproepen, die de pijn weer doen verminderen. Ook door medicamenten kan de vorming van de ontstekings- en pijnmediatoren worden tegengegaan en wordt pijn bestreden. Zo werkt acetylsalicylzuur (Aspirine®) het ontstaan van bepaalde ontstekingsproducten die pijn veroorzaken, tegen. In deze bijdrage worden enige eigenschappen van de biochemische componenten van pijn en de beïnvloeding daarvan door farmaca beschreven.

2 Pijn inducerende stoffen

De tandarts gebruikt invasieve technieken waardoor weefselbeschadigingen van allerlei aard, met name mechanische, soms ook chemische ontstaan. Hierbij kan men denken aan pulpabeschadiging door warmte bij het prepareren en aan weefselbeschadiging door extirperen van de pulpa, subgingivale curettage en extracties. Hierdoor komen biochemische stoffen vrij, die tot ontsteking en pijn leiden.¹⁻³ De respons is zowel algemeen lichamelijk (veranderingen in zenuwstelsel en hormonen) als plaatselijk, waarbij de vasculaire reacties het meest opvallend zijn. Fagocyten en circulerend plasma bereiken de plaats van de beschadiging (acute ontsteking) waardoor met name zwelling ontstaat.⁴ Na verloop van tijd wordt het débris van de ontstekingsreactie opgeruimd en keert het weefsel naar zijn normale toestand terug. Bij weefselverlies zal dit geschieden na herstel en regenera-



Afb. 1. Eicosanoïden die ontstaan uit arachidonzuur.

tie.⁴ In het vervolg van deze paragraaf wordt nader ingegaan op een aantal biochemische stoffen (ontstekingsmediatoren).

2.1 Eicosanoïden

De eicosanoïden ontstaan uit arachidonzuur, dat afkomstig is van beschadigde celmembranen (afb. 1).

2.1.1 De prostaglandinen

De prostaglandinen, onder andere PGE₂ en PGF_{2α}, worden gevormd uit endoperoxyden. Deze endoperoxyden ontstaan op hun beurt door activering van het enzym cyclo-oxygenase uit arachidonzuur, beide afkomstig van beschadigde celmembranen. Zij kunnen in de vrije zenuwuiteinden de pijndrempel verlagen en de zenuw gevoeliger maken voor stimuli.⁵ Hun vorming (met name van prostaglandine E₂) leidt tot vaatverwijding en versterkt de werking van andere stoffen, zoals histamine en bradykinine, op de vaatwanden. Het veroorzaakt oedeemvorming en het uitreden van leukocyten en is oorzaak van pijn. Plasma-

exudatie geeft door druk pijn, maar vormt ook een barrière tegen bacteriële invasie en verenigt weefsel in geval van bijvoorbeeld een snee.⁴

Naar wordt aangenomen worden kernen in de hypothalamus door ontstekingsproducten (pyrogenen, die voorkomen bij versterf van polymorfe leukocyten) aangezet tot vorming van prostaglandine E₂, waardoor koorts optreedt. Overigens komen prostaglandinen in onder andere de maagwand voor, alwaar zij een beschermende functie bezitten.

2.1.2 Prostacycline

Prostacycline (PGI₂) ontstaat ook uit de al genoemde endoperoxyden maar dan onder invloed van prostacycline-synthase, aanwezig in de endotheelcellen van de bloedvaten. PGI₂ remt de aggregatie van bloedplaatjes en veroorzaakt vaatverwijding.

2.1.3 Tromboxanen

Tromboxanen ontstaan eveneens uit de endoperoxyden, onder invloed van tromboxanesynthase, dat aanwezig is in de

bloedplaatjes. Tromboxaan A₂ stimuleert in tegenstelling tot PGI₂ de aggregatie van de bloedplaatjes en is daarnaast een sterke vaatvernauwer.⁶

2.1.4 Leukotriënen

Leukotriënen (LT's, peptolipiden, oorspronkelijk in leukocyten aangetroffen) worden uit arachidonzuur gevormd onder invloed van het enzym 5-lipoxygenase. De LT's worden in verschillende lichaamsvloeistoffen, weefsels en cellen aangetroffen. Als eerste ontstaat het onstabiele LTA₄ en daaruit door hydrolyse LTB₄, dat weer gemetaboliseerd wordt in LTC₄, D₄ en E₄. LTB₄ verhoogt synergistisch met PGE₂ de permeabiliteit van de vaatwand en veroorzaakt onder meer adhesie en chemotactische beweging van leukocyten. LTB₄ potentieert ook de invloed van bradykinine (zie hierna) op de vaatpermeabiliteit. De andere leukotriënen verhogen eveneens de permeabiliteit, met name LTC₄ dat in deze zin veel potenter is dan histamine, veroorzaken vaatvernauwing en stimuleren de gladde spieren van de luchtweg (asthma onder invloed van C₄ en D₄). Zij roepen pre-inflammatoire verschijnselen op en verlagen de pijndrempel.⁷

2.2 Histamine

Injectie van histamine geeft het effect van ontsteking. Histamine, afkomstig van mestcellen, basofiele cellen en thrombocyten, ontstaat bij ontsteking. Het veroorzaakt bij de aanvang van de ontsteking een bloedvatverwijding en verhoging van de permeabiliteit.⁴ Het veroorzaakt aldus oedeem en verder pijn en jeuk.

2.3 Bradykinine

Bradykinine is als voorloper in de vorm van kininogeen, afkomstig van de lever, in het bloed aanwezig. De stof komt door weefselbeschadiging vrij als onderdeel van een ontstekingsreactie onder invloed van plasma kallikreïnen (kininogenasen, die onder andere door verlaging van de pH geactiveerd worden). Het is een sterke vaatverwijder en verhoogt de capillaire doorlaatbaarheid. Bradykinine veroorzaakt pijn door directe prikkeling van de nociceptoren. De stof bevordert het ontstaan van de prostaglandinen. De prostaglandinen versterken op hun beurt weer de werking van bradykinine op de nociceptoren, zodat er sprake is van een synergistische werking.² Oedeem zorgt voor een continue aanvoer van de voorloper van bradykinine – het al eerder genoemde kininogeen – en onderhoudt zo de ontstekingsreacties.⁸

2.4 Serotonine

Serotonine ontstaat uit L-tryptofaan, een essentieel aminozuur, dat geproduceerd wordt door lysis van de bloedplaatjes en, waarschijnlijk, van de mestcellen. Serotonine versterkt de aggregatie van de bloedplaatjes en kan pijn (en jeuk) veroorzaken. Daarnaast heeft serotonine een aantal andere functies (gesynthetiseerd in het centrale zenuwstelsel reguleert het het cerebrovasculaire systeem, speelt een rol bij het waken-slapen en 'arousal').⁹⁻¹⁰ Het is in het ruggemerg en rijkelijk in het brein aanwezig.

Waarschijnlijk is serotonine een van de pijn beïnvloedende neurotransmitters in de afdalende zenuwbanen.^{3 12} De farmacologie van de afdalende banen is echter complex; zo worden in de neuronen aldaar peptiden, waaronder substantie P, aangetroffen.¹³

3 Pijn remmende (lichaamseigen) narcotica

Vanwege onder meer de verslavende werking van narcotica werd gezocht naar narcotica zonder zulke bijwerkingen. Daarbij bleek dat een kleine chemische verandering van morfine de stof naloxon opleverde. Naloxon werkt als een antidotum en doet als competitieve antagonist van morfine de werking van narcotica teniet. Dit effect is afhankelijk van de moleculaire verhouding van beide. Aan het uiteinde van de zenuwceluitlopers bleken receptoren, de zogenaamde morfinereceptoren, voor de (lichaamsvreemde) narcotica aanwezig.¹⁴ Door de toediening van naloxon worden deze receptoren bezet. Zo is gebleken dat pijn verhevigde na de toediening van naloxon aan patiënten bij wie geïmpacteerd derde molaren waren verwijderd.¹⁵ Men veronderstelde dat lichaamseigen stoffen met een analgetische werking deze receptoren bezetten en een competitie aangingen met het toegediende naloxon.

3.1 Enkefalinen en endorfinen

In 1975 werden uit rattehersenen twee peptiden (vijf aminozuren) geïsoleerd: de enkefalinen (kleine moleculen, naar enkephalos = hersenen genoemd) methionine- en leucine-enkefaline.

Uit de hypofyse werden in 1976 drie peptiden (neuropeptiden), de endorfinen α , β en γ met narcoticum-achtige werking geïsoleerd. Endorfine is een samentrekking van de termen 'endogeen' en 'morfine'. Deze stoffen blijken door enzymatische splitsing uit grote moedermoleculen, waaronder β -lipotropine, in de hypofyse te ontstaan.

Naast de enkefalinen en endorfinen zijn ook andere narcotica, bijvoorbeeld dynor-

fine, geïsoleerd uit gebieden waar zich morfinereceptoren bevinden, zowel in het centrale zenuwstelsel als in perifere weefsels.

3.2 De werking van enkefalinen en endorfinen nader bekeken

Deze stoffen hebben effecten, die vergelijkbaar zijn met de effecten van morfine, zoals analgesie, verslaving en obstipatie.

β -endorfine blijkt het sterkst analgetisch, maar werkt ook verslavend. De twee andere endorfinen hebben een matige pijnstillende werking.¹⁶ De enkefalinen en endorfinen activeren als neuromodulators de afdalende takken in het ruggemerg, die de afgifte van substantie P (de neurotransmitter voor pijn) door cellen in de dorsale hoorn tegengaan.¹⁷ De hersenkernen zorgen via de afdalende banen voor feed-back, waardoor de reactie van spinale neuronen wordt verzwakt of uitgeschakeld en daarmee de sterkte van de pijn prikkel. De interneuronen in de substantia gelatinosa scheiden endorfinen af, die zich aan opioïd-receptoren van de presynaptische neuron hechten en aldus de doorgifte van neurotransmitter substantie P blokkeren. Deze stoffen hebben echter slechts een kort leven en werken daarom niet lang.

Er bestaan verschillende opiaatreceptoren (δ , μ , σ , ϵ en κ), overal in het lichaam, maar vooral in hersenen (met name in de grijze stof rond het derde ventrikel en de aqueduct) en ruggemerg (substantia gelatinosa), waardoor verschillende narcotica verschillende hoofd- en een scala aan bijwerkingen hebben.¹⁸⁻¹⁹ β -endorfine en de meeste in Nederland gebruikte narcotische analgetica, waaronder morfine worden beschouwd als agonist van de μ -receptoren en vinden daarin het belangrijkste aangrijpingspunt, waardoor supraspinale analgesie, maar ook onder meer depressie van de ademhaling en onverschilligheid voor externe prikkels (leidend tot euforie) worden bewerkstelligd. De opiaatreceptoren 'herkennen' het lichaamsvreemde morfine als endorfine. Dynorfine grijpt vooral in op de κ -receptoren (spinale analgesie, miosis). Het analgetische narcoticum pentazocine (Fortral®) is een gemengde agonist/antagonist. Het verzorgt analgesie door spinale κ -receptoractivatie en het veroorzaakt neerslachtig-depressieve effecten door aangrijpen op de σ -receptor.¹⁸

Vermoedelijk zijn ook de grijze stof en bepaalde kernen in de thalamus aangrijpingspunten voor de intern gevormde analgetische stoffen. Elektrische prikkeling van de neuronen aldaar werkt analgetisch.²⁰

4 Externe beïnvloeding van de humorale biochemische component

Het is mogelijk invloed uit te oefenen op de

in paragraaf 2 vermelde biochemische stoffen. Los van het gegeven dat anti-inflammatoire agentia fosfolipase kunnen tegenwerken en plasma-exsudatie kan worden tegengegaan, zijn er nog andere ingangen voor het tegengaan van vorming van biochemische stoffen.

4.1 Prostaglandinen

Door het enzym cyclo-oxygenase te remmen wordt de vorming van prostaglandinen tegengegaan. Daarvoor zijn de prostaglandine synthetaseremmers (NSAID's) (niet-steroïde anti-inflammatoire middelen) geschikt (zie vervolgartikel IV), die ook de vorming van tromboxaan en prostacycline tegenwerken.

4.2 Histamine

Het toedienen van antihistaminica (H₁type) blokkeert een aantal effecten van antihistamine, zoals vasodilatatie, permeabiliteitsverhoging van de vaatwanden, roodheid, zwelling en jeuk, maar heeft geen pijnstillende werking.

4.3 Bradykinine

Tegen bradykinine bestaan antagonist, waarvan een gunstig effect is aangetoond bij pijn door brandwonden. Met de NSAID's, die de vorming van het enzym cyclo-oxygenase remmen, kan de vorming van prostaglandinen worden tegengewerkt, waardoor het effect van bradykinine op de vaatwand wordt bestreden.

5 Slot

De biochemische componenten van pijn bieden de mogelijkheid tot interventie bij pijn. Dit heeft geresulteerd in een groot aantal pijnstillers, die vooral worden toegepast bij acute pijn. De belangrijkste zijn de NSAID's en de centraal werkende narcotica. In een vervolgartikel wordt daarop nader ingegaan.

Summary

PAIN AND PAINKILLERS; II. BIOCHEMICAL COMPONENTS

Key words: Pain – Biochemistry

Besides the neurophysiological component of pain, subject of a previous article, biochemical components exist. Humorals, released in case of tissue damage and inflammation, cause among others vasodilatation, increased permeability of the blood vessels, itching and pain. Other endogenous biochemical products, among which endorphine β , lessen the pain. It is also possible to further diminish the noxious (painful) action of the biochemical products with anti-biochemical medication.

Literatuur

- ¹VAN CRANENBURG B. Inleiding in de toegepaste neurowetenschappen. Deel 3. Pijn. Lochem: De Tijdstroom, 1987, h. 6 en 9.
- ²BONTA IL. Aspirine-achtige analgetica: glorieus verleden, woelig heden, beloftevolle toekomst. In: Pijn-Informatorium. Alphen aan den Rijn: Stafleu/Samsom, 1979.
- ³BOND MR. Het verschijnsel pijn. Nijkerk: Intro, 1983: hoofdstuk 1 & 2.
- ⁴WALTER JB, ISRAEL MS. General pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1979: ch. 6.
- ⁵HIGGS GH, MONCADA S. Interactions of arachidonate products with other painmediators. In: BONICA JJ et al. (eds.). Advances in pain research and therapy. New York: Raven Press 1983; volume 5: 717-26.
- ⁶DIJKMANS BAC. Antiflogistische ('niet-steroïde') analgetica. Geneesmiddelenbulletin 1989; 23: 36-41.
- ⁷SAMUELSON B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. Science, 1983; 220: 563-75.
- ⁸JACKSON DL, MOORE PA, HARGREAVES KM. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain. J Am Dent Assoc 1989; 119: 641-7.
- ⁹VAN TOLLER. The nervous body. Chichester: John Wiley & Sons, 1979: 49.
- ¹⁰PASSMORE L, ROBSON JS. A companion to medical studies. Volume 1. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1968: 11.25, 16.5, 24.88 en 26.14.
- ¹¹ORLEBEKE JF, DRENTH PJD, JANSSEN RHC, SANDERS C. Compendium van de psychologie. Muiderberg: Countinho, 1981: 247-50.
- ¹²HAMPF G. Effect of serotonin antagonists on patients with atypical facial pain. J Craniomand Disord Facial Oral Pain 1989; 3: 211-2.
- ¹³BESSON JM, CHAOUACH A. Descending serotonergic systems. In: Akil H, Lewis JW, eds. Neurotransmitters and pain control. Basel: Karger, 1987.
- ¹⁴RAMAEKERS FCS, DRIESEN HPC. Enkefalines en endorfines. In: Pijn-Informatorium. Alphen aan den Rijn: Stafleu/Samsom, 1979.
- ¹⁵LEVINE JD, GORDON NC, JONES RT, FIELDS HL. The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. Nature 1978; 272: 826-7.
- ¹⁶HIRST M. The changing nature of pain control. Clinical aspects of endorphins and enkephalins. J Can Dent Ass 1985; 51: 493-8.
- ¹⁷COOPER SA. Treating acute pain: do's and don'ts, pros and cons. J Endod 1990; 16: 85-91.
- ¹⁸KNAPPE JTA. Narcotische analgetica met aandacht voor bijzondere toedieningswijzen. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 651-5.
- ¹⁹OTTO S. Systemische Applikation von Opioiden in der Zahnheilkunde (I). Quintessenz 1990; 41: 303-10.
- ²⁰GYBELS J. Aanwinsten in de neurochirurgische behandeling van pijn. In: Pijn-Informatorium. Alphen aan den Rijn: Stafleu/Samsom, 1986.