

Algemeen medische informatie

Pijnmechanismen worden steeds complexer

Een koude prikkel op een tand of kies is in de dagelijkse tandheelkundige praktijk een veel gebruikte test om de vitaliteit te bepalen van het betrokken gebitselement; een scherpe pijnsensatie is een teken dat de innervatie nog intact is. Deze respons, inclusief de daarbij betrokken zenuwvezels, is door onderzoekers van de universiteit van Würzburg uitgebreid onderzocht (*Pain* 1993; 55: 159-69). Bij een aantal proefpersonen werd een vitaal gebitselement in een serie twee minuten durende experimenten blootgesteld aan steeds lagere temperaturen, tot -30°C . Na iedere koude prikkel moesten de proefpersonen de aard en de ernst van de pijnsensatie exact beschrijven. Het bleek dat de proefpersonen bij een individueel verschillende temperatuursdrempel na een korte latentietijd van ongeveer 1,5 seconde een scherpe, schietende pijnsensatie voelden, die alweer afnam terwijl de koude prikkel nog aanwezig was. Meestal werd deze eerste pijncomponent met een vertraging van ongeveer een halve minuut gevolgd door een tweede doffe en zeurende pijn, die moeilijk te lokaliseren was.

Uit histologisch onderzoek is bekend dat de tandpulp bij de mens veel dunne ongemyliniseerde C-vezels bevat en een veel kleiner aantal gemyliniseerde (en dus snel geleidende) A-delta-vezels. Omdat het (zonder een ingrijpende aanpak) niet mogelijk is de ontladingen van individuele zenuwvezeltjes van menselijke proefpersonen te registreren, hebben de Duitse onderzoekers de reactie op pijn bij de mens vervolgens vergeleken met die van een kat onder soortgelijke omstandigheden. De tandinnervatie bij katten lijkt namelijk sterk op die bij de mens. Op een koude prikkel reageren katten eerst met een ontlading van de snel geleidende A-delta-vezels; er is een korte fasische roffel actiepotentialen te zien, waarvan de ontladingsfrequentie in directe relatie staat met de intensiteit van de koude prikkel. De ongemyliniseerde C-vezels reageren vertraagd en meer tonisch: zolang de prikkel duurt blijven deze vezels vuren met een min of meer constante frequentie. De onderzoekers concluderen dat de twee soorten pijnsensaties bij een koude prikkel op een gebitselement, de korte scherpe pijscheut en de doffe zeurende pijn, dus vermoedelijk een direct gevolg zijn van de verschillen in respons van de A-delta- en de C-vezels. Zij benadrukken wel dat bij dit onderzoek niet de thermo- en mechanoreceptoren in het omringende weefsel betrokken zijn, terwijl die onder natuurlijke omstandigheden ook geprikkeld zullen worden. In ieder geval vinden zij het treffend dat de menselijke pijnsensaties bij dit experimentele onderzoek praktisch volledig verklaard kunnen worden door alleen het verschil in reactie van de perifere zenuwvezels, zonder dat er dus enige rekening wordt gehouden met allerlei centrale mechanismen die de uiteindelijke pijnsensatie beïnvloeden.

Pijnmodulatie

Onder normale omstandigheden spelen bij pijnsensaties centrale mechanismen natuurlijk wel een belangrijke rol, zij het vaak grotendeels ongemerkt. Pijn is een zeer primitieve ervaring met een beschermende functie. Juist omdat er zoveel afhangt van het hele scala van sensaties die we als pijnlijk bestempelen (prikkend, brandend, schrijnend of stekend), valt het dikwijls moeilijk te aanvaarden dat de reactie van het zenuwstelsel op een pijnlijke prikkel zeer beïnvloedbaar is, vermoedelijk meer

dan enige andere gevoelssensatie. Toch is dat zo; pijn kan niet alleen gemodificeerd worden door opiaten en door chirurgisch ingrijpen, maar ook door emoties als vreugde (een geboorte) of angst (de tandarts) en verder nog door de sociale context, door stress, hypnose of andere vormen van stimulatie, bijvoorbeeld acupunctuur. Het feit alleen al dat de mate van pijn die iemand voelt zo afhankelijk is van allerlei uitwendige – en psychische – omstandigheden, suggereert al dat er allerlei mechanismen moeten bestaan die de overdracht van pijnprikkels in het zenuwstelsel bijstellen of de emotionele reactie daarop wijzigen (Kandel en Schwartz, Principles of neural science).

Modulatie, bijstelling, is dus een sleutelwoord bij pijn. Zelfs helemaal perifeer, in de huid, staat de reactie van de twee genoemde pijnvezels uit het Duitse onderzoek, de A-delta- en de C-vezels, sterk onder invloed van allerlei modulerende invloeden. Pijnversterkend is bijvoorbeeld het fenomeen dat er bij weefselbeschadiging allerlei ontstekingsmediatoren vrijkomen, waardoor de gevoeligheid van de pijnvezels toeneemt. Het gaat daarbij om stoffen als K^+ , H^+ , histamine, prostaglandine en bradykinine en dergelijke, die de prikkel drempel van de pijnvezels verlagen. Er ontstaat daardoor een hyperalgesie, een verhoogde gevoeligheid voor pijn. Tegelijk zorgen deze stoffen ervoor dat de plaatselijke doorbloeding toeneemt, wat op zich weer tot een verdere aanvoer van ontstekingscellen (en dus pijnmediatoren) leidt. De pijnvezels zelf reageren op prikkeling met een (retrograde) afgifte van de zogenoemde 'substance P'. Die stof versterkt de plaatselijke reacties dan nog verder.

Pijnpoorten

Onlangs werd in *Nature Medicine* (1995; 1: 774-80) nog een andere stof beschreven die tijdens chronische pijn toestanden een heel belangrijke rol lijkt te spelen. Het gaat hier om de zogenoemde 'nerve growth factor' (NGF). Van dit eiwit was al sinds de jaren vijftig bekend dat het de groei van sensibele en autonome zenuwvezels tijdens de embryonale fase stimuleert. Blijkbaar heeft het ook een pijnversterkende functie, want Britse onderzoekers hebben onlangs bij volwassen ratten de werking van deze stof geblokkeerd met een synthetische antagonist, waarna – na een aantal dagen – de gevoeligheid voor pijnprikkels sterk bleek af te nemen. NGF is dus belangrijk voor de regulatie van de gevoeligheid van pijnvezels. Een hyperalgesie, de overgevoeligheid van de pijnvezels na een weefselbeschadiging, bleek bijna volledig geblokkeerd te kunnen worden door NGF-antagonisten toe te dienen. De Britten concluderen dus dat perifeer geproduceerd NGF een cruciale mediator is bij chronische pijn door ontstekingen. In een commentaar noemt Patrick Wall, die samen met Melzack de bekende 'Gate control theory' formuleerde, deze stof zelfs een van de belangrijkste componenten in de weefselpoort voor pijn, 'the tissue gate for paincontrol'. Wellicht dat NGF-antagonisten op den duur gebruikt kunnen worden bij reuma en andere chronisch pijnlijke aandoeningen.

Klassieke pijntheorie

De van oudsher bekende opvatting over pijn is gebaseerd op de 'specificiteitstheorie': pijn is een specifieke gevoelssensatie

met een eigen zintuiglijk apparaat dat onafhankelijk van de tastzin en de andere zintuigen zijn functie uitoefent. Volgens deze theorie worden pijnprikkels langs een speciale pijnbaan, bestaand uit een keten van drie neuronen, vanuit de periferie overgedragen op de hersenschors. De al genoemde A-delta- en C-vezels vormen de eerste schakel van die pijnbaan. Hun 'naakte' zenuweinden fungeren als nociceptoren; ze reageren alleen op schadelijke prikkels. De vezeltjes lopen dan in een perifere zenuw naar de achterhoorn van het ruggemerg, waar het signaal wordt overgedragen op het tweede neuron, dat vervolgens in de tractus spinothalamicus naar de thalamus loopt. Vandaar wordt het pijnsignaal dan via een derde neuron naar de hersenschors overgebracht. Het hoofd (en dus ook het gebit) vormt een apart geval; de rol van de perifere zenuw wordt vervuld door de n. trigeminus met drie takken, de n. ophthalmicus, de n. maxillaris en de n. mandibularis. Het signaal wordt dan in de nucleus spinalis in de hersenstam overgedragen op een tweede neuron, dat vervolgens met de tractus spinothalamicus meeloopt naar de thalamus en vandaar ook naar de hersenschors.

Poorttheorie

In 1965 presenteerden Melzack en Wall hun baanbrekende 'gate control theory'. Zij meenden weliswaar dat er inderdaad een soort pijnbaan moest bestaan, maar tegelijkertijd achtten zij de veronderstelling dat een pijnsensatie ontstaat via een directe communicatielijn van de huid naar de hersenen (de 'drukknop-draad-beltheorie') al te simpel en niet in overeenkomst met de realiteit. Het was immers duidelijk dat de heftigheid van pijnprikkels beïnvloed kan worden door allerlei externe en interne factoren. In de oorspronkelijke versie van hun eigen poorttheorie postuleerden zij dat de overdracht van pijnprikkels die binnenkomen via dunne A-delta- en C-vezels, geblokkeerd kan worden door signalen langs grote gemyeliniseerde A-bèta-vezels. Dat zijn de zenuwvezels die tastprikkels overbrengen. Dat zou verklaren waarom wrijven over een zere plek pijn onderdrukt. Een paar jaar later breidden zij deze theorie verder uit, zodat er ook rekening werd gehouden met het gegeven dat allerlei hogere centra de transmissie van pijnsignalen door de secundaire neuronen kunnen beïnvloeden. Vezels die vanaf de hersenschors, de thalamus en de hersenstam teruglopen naar het ruggemerniveau, zouden terecht komen in de substantia gelatinosa, een uiterst complex systeem van korte neuronen aan de basis van de achterhoorn. De substantia gelatinosa zou als een soort spinaal poortsysteem (een filter) fungeren tussen het eerste (perifere) en het tweede (opstijgende) neuron.

Patroontheorie

Nog maar pas geleden wezen de Amerikanen Karen Berkley en Charles Hubscher van de universiteit van Florida in *Natu-*

re Medicine (1995; 1: 766-73) erop dat men, bij alle pogingen om de verwerking van pijn op ruggemerniveau te doorgronden, meestal verontachtzaamt dat perifere pijnsignalen ook reacties opwekken in de nucleus gracilis en cuneatus, kernen in de basis van de hersenstam, die van oudsher geacht worden alleen fijne tastprikkels te verwerken. Deze gegevens maken het aannemelijk dat de zenuwbanen voor tastzin en die voor pijnzin samenwerken om allerlei percepties van aanraking en pijn te produceren. Dit idee – dat pijn en aanraking het resultaat zijn van het patroon van signalen dat de hersenen bereikt – is overigens niet nieuw; het is al in de vorige eeuw door de Duitse arts Goldscheider naar voren gebracht. Hij sprak van 'Summationstheorie'. Daarmee kan bijvoorbeeld verklaard worden dat doorsnijding van de tractus spinothalamicus (wat vroeger wel werd gedaan bij onbehandelbare pijnen) vaak niet afdoende is om alle pijnsensatie te onderdrukken.

Berkley en Hubscher behoren tot de zeldzame wetenschappers die ook kijken naar de verwerking en de gedragsrespons bij pijnlijke prikkeling van de ingewanden. Zij lieten bijvoorbeeld zien dat bij ratten pijnprikkels uit de baarmoeder niet alleen geprojecteerd worden op een speciale kern in de hersenstam (de nucleus solitarius), maar ook in de achterhoorn van het ruggemerg. Dergelijke vezels uit de ingewanden kunnen, net als die in de huid, een pijnsensatie doorgeven, want ratten reageren op overmatige prikkeling van de baarmoeder met een terugtrek-reflex, precies zoals die wordt opgewekt door prikkeling van de huid. Als ook bij de mens de neuronen uit de ingewanden met die van de huid samenkomen, wat zeer aannemelijk is, kan dat het fenomeen van de 'referred pain' verklaren: het feit dat pijn uit de ingewanden soms gevoeld wordt in oppervlakkige huidgebieden (bijvoorbeeld de knellende pijn op de borst bij een hartinfarct).

Pathologische pijn

Het inzicht in de wijze waarop pijnprikkels verwerkt worden, is al met al de laatste jaren aanzienlijk toegenomen. Toch zijn er nog een groot aantal 'pijnsituaties' waar men geen raad mee weet. Patiënten klagen dan over pijn die volledig buiten de normale patronen valt, de zogenoemde pathologische pijn. Voorbeelden daarvan zijn de fantoom-kiespijn, de 'tic douloureux' of trigeminusneuralgie en het 'burning mouth syndroom'; allemaal ziektebeelden waarbij een duidelijke oorzaak, laat staan een doeltreffende behandeling, ontbreekt. Er is dus nog veel wat we niet weten over het fenomeen pijn en in een artikel in *Pain* (1995; 62: 253-7) wordt naar aanleiding van het 'burning mouth syndrome' geconcludeerd: 'het vormt een uitdaging voor alle artsen, zowel medici als tandheelkundigen, aangezien er te weinig gecontroleerd onderzoek is gedaan naar de etiologische factoren en naar de meest doeltreffende behandeling'.

J.B. Meijer van Putten, wetenschapsjournalist