

Biologische factoren bij pijn

door H. Mattie

'Pijn is de allerindividueelste expressie van de allerindividueelste emotie'. Met deze parafrase als uitgangspunt wil ik mij wijden aan de bespreking van de biologische factoren bij pijn. Hoewel de fenomenen 'expressie' en 'emotie' in een bespreking van de humane biologie niet zouden misstaan, denk ik dat van mij wordt verwacht dat ik mij beperk tot die aspecten van het verschijnsel 'pijn' die wij ook bij dieren kunnen bestuderen. De vraag of dieren wel pijn kunnen hebben is daarbij even weinig relevant als bijvoorbeeld de vraag of dieren aardbeien lekker vinden. Als wij namelijk kijken naar het gedrag van dieren en van mensen in een pijnlijke situatie, dan vertoont dat overeenkomsten en verschillen. Een verschil is bijvoorbeeld dat dieren geen afspraak met de tandarts kunnen maken en mensen wel. Het pijngedrag van dieren leidt echter evenzeer als menselijk gedrag tot eliminatie van de pijnlijke situatie. Ik wil daarom in deze pijngedrag opvatten als een reactie op een schadelijke prikkel, leidende tot eliminatie van die prikkel. Ongetwijfeld is dit gedrag van vitaal belang voor de overleving van het individu en van de soort. Het is dan ook niet verwonderlijk dat ingrijpen in de biologische mechanismen die aan dit gedrag ten grondslag liggen geen eenvoudige zaak is, en niet onverdeeld nuttig.

De verschillende biologische aspecten van pijn die aan de orde zullen komen zijn de volgende:

- de lokale prikkel;
- de voortgeleiding naar het centrale zenuwstelsel;
- de verwerking in het centrale zenuwstelsel;
- de reactie.

Schrijver is internist, verbonden aan de Afdeling Inwendige Geneeskunde en Infectieziekten, Academisch Ziekenhuis Leiden, Rijsburgerweg 10, 2333 AA Leiden.

De lokale prikkel

Een prikkel is schadelijk wanneer hij leidt tot weefselbeschadiging. Bij weefselbeschadiging komen stoffen vrij die een specifieke pijngewaarwording veroorzaken, en stoffen die een lokale kettingreactie veroorzaken. Een veelvuldig optredende lokale reactie is de ontstekingsreactie, bestaande uit verhoogde bloedtoevoer en uittreden van bloedelementen in het beschadigde weefsel, leidende tot de klassieke ontstekingskenmerken: roodheid, warmte, pijn en zwelling. Pijn en ontsteking zijn echter niet identiek, althans, er kan hevige lokale pijn bestaan zonder veel ontsteking.

Dank zij onze bekendheid met de effecten van bepaalde geneesmiddelen konden wij al jaren geleden vermoeden dat er een biologisch verband moest bestaan tussen pijn en ontsteking. Sterker nog, een groot aantal verschillende pijnstillers waren bekend als koortswerend; ik noem als voorbeeld acetylsalicylzuur. Ook koorts is een nuttige reactie op een schadelijke invloed van buitenaf, in het bijzonder een infectie. Er kon daarom gepostuleerd worden dat er één biologisch mechanisme moest bestaan dat een rol speelde bij uiteenlopende reacties van het organisme op schadelijke prikkels, omdat een en dezelfde groep stoffen deze reactie kon remmen. Dit postulaat werd bevestigd toen in de jaren zestig meer bekend werd over de functie van de prostaglandinen (Lewis, 1980).

De naam prostaglandine is te danken aan het voorkomen in het prostaatvocht van een stof die uteruscontracties kan veroorzaken. Bij het veroorzaken van pijn en ontsteking bleken prostaglandinen echter ook een grote rol te spelen. Ze worden ter plaatse, als gevolg van een schadelijke prikkel, zeer snel geproduceerd maar ook snel afgebroken. Door dit laatste blijft hun reactie lokaal beperkt en verdwijnt het effect snel wanneer de prikkel verdwenen is. Pijnstillers blokkeren de synthese van prostaglandinen; de werking ervan kan snel intreden door de snelle afbraak van de nog aanwezige prostaglandinen. Ik spreek over prostaglandinen in meervoud omdat het een klasse van stoffen met een overeenkomstige basisstructuur betreft. Deze overeenkomstige structuur betekent nog niet een overeenkomstige werking, evenmin als bijvoorbeeld de overeenkomstige structuur van steroidhormonen een overeenkomst in werking inhoudt.

Het is inmiddels wel gebleken dat in vrijwel elk weefsel prostaglandinen kunnen worden gevormd en het lijkt erop dat ze overal de functie hebben om een *lokale* reactie te veroorzaken, waar de rest van het organisme als het ware geen boodschap aan heeft. In de uterus brengen ze de baring op gang, in de darm veroorzaken ze diarree, ze brengen de trombocytenfunctie op gang en ze beschermen het maagslijmvlies tegen de eroderende werking van maagsap. Ze hebben dus niet overal de functie te reageren op een prikkel van buitenaf.

Hoewel er veel verschillende prostaglandinen zijn, met verschillen-

defuncties, vertoont de synthese in grote lijnen grote overeenkomsten. Men zou zich echter kunnen voorstellen dat de bekende pijnstillers niet overal de prostaglandinesynthese remmen, maar helaas is dat voor de overgrote meerderheid van de bekende pijnstillers wél het geval, althans wanneer ze effectieve remmers van de ontstekingsreactie zijn. Met andere woorden, ze hebben effecten op de hemostase en op de maagwand. Een uitzondering is paracetamol, dat wel een effectieve pijnstiller is maar geen ontstekingsremmer, en dat inderdaad een groot aantal ongewenste effecten van pijnstillers mist. Interessant genoeg is paracetamol wel koortswerend. Dit laatste effect vindt zijn aangrijpingspunt in het centrale zenuwstelsel; het is dus nog heel goed denkbaar dat ook het pijnstillend effect mede een centraal aangrijpingspunt heeft, maar bewezen is dat niet (Ferreira, 1983).

De voortgeleiding van de prikkel

Het is meestal erg nuttig dat een schadelijke prikkel tot een gewaarwording leidt. Voor het ogenblik heeft het slachtoffer daar misschien niet veel aan, maar het leert er misschien door pijnlijke situaties te vermijden. De gewaarwording moet dan wel pijnlijk zijn en duidelijk onderscheiden van andersoortige prikkels. Zelfs als de prikkel niet tot een gewaarwording leidt, maar wel tot een reactie, is voortgeleiding nodig. Dergelijke reacties bestaan en ze hebben een beperkt nut. Men kan zien dat bewusteloze mensen en gedecerebreerde dieren pijnreacties vertonen, al noemt men dat dan nociceptieve reacties: reacties op een schadelijkheid. Bij patiënten met een geleidingsstoornis ziet men de kwalijke gevolgen daarvan: talloze littekens van niet opgemerkte bezingen.

Bij een acute beschadiging, bijvoorbeeld een scherpe prik, voelt men onmiddellijk een kortdurende scherpe pijn. De doffe, branderige pijn die daar op volgt is het gevolg van de plaatselijke reacties. Men neemt op goede gronden aan dat de prikkelgeleiding plaatsvindt door dunne, speciale vezels naar een specifiek gebied van de grijze stof van het ruggemerg, de substantia gelatinosa. Daarnaast bereikt natuurlijk ook informatie via de sensibele zenuwen het ruggemerg. Op dat niveau vindt al integratie van afferente prikkels plaats, eventueel gemoduleerd door efferente prikkels uit hogere centra, alvorens de prikkel wordt voortgeleid naar de hersenen. Over de wijze waarop dit gebeurt is nog veel onduidelijk maar de zogenoemde Poorttheorie van Melzack en Wall (1965) verschaft een model dat enig inzicht geeft. Deze theorie veronderstelt twee groepen afferente vezels naar het ruggemerg, te weten dikke met een lage prikkeldrempel en dunne met een hoge drempel. Waar deze systemen convergeren in de substantia gelatinosa zouden de dikke vezels de impuls overdracht van de dunne vezels op de opstijgende pijnbanen remmen. Deze presynaptische remming wordt pas opgeheven door overmatige activiteit in het dunne vezelsysteem.

Tenslotte staat deze 'poort' onder toezicht van systemen in de hersenen; vandaar de naam 'gate control system' (Voorhoeve, 1979).

De populariteit waarin deze theorie zich mocht verheugen, ondanks de bezwaren van de kant van fysiologen, is waarschijnlijk mede te danken aan de successen van de transcutane zenuwstimulatie bij de behandeling van chronische pijn (Meyerson, 1983). Hierbij wordt een huidgebied, meestal in de buurt van het pijnlijke gebied, elektrisch geprikkeld. De patiënt leert zelf de modaliteiten van de prikkel te regelen. Dit veroorzaakt in elk geval een veelheid aan sensibele prikkels die naar het ruggemerg worden voortgeleid. Elektrische stimulatie bij de behandeling van pijnlijke aandoeningen is eeuwenoud, maar was uit de mode geraakt, – evenals het behandelingsprincipe van de contra-irritatie door bijvoorbeeld mosterdpleisters –, mede dank zij effectieve farmacologische pijnstilling. Toen de acupunctuur opkwam als alternatieve therapie was er behoefte aan een wetenschappelijke verklaring daarvan. Daarnaast was er behoefte aan een wetenschappelijk gefundeerd alternatief voor de acupunctuur. De Poorttheorie verschaft beide. Veel verder is het echter niet gekomen. De transcutane zenuwstimulatie moge dan wetenschappelijk verklaard zijn, de effectiviteit ervan is nog nauwelijks getoetst onder de stringente voorwaarden die men heden ten dage stelt aan bijvoorbeeld geneesmiddelenonderzoek.

Hoe het ook zij, bij pijn wordt er een bepaalde prikkel voortgeleid naar hogere delen van het centrale zenuwstelsel via de spinothalamische baan. Het is goed mogelijk dat andere informatie langs andere wegen binnenkomend, ook hoger in het centraal zenuwstelsel aanleiding geeft tot modulatie van de pijnprikkels. In elk geval is het mogelijk gebleken pijn te bestrijden door prikkeling van opstijgende banen in het ruggemerg, in de columna dorsalis, en zelfs van bepaalde hersendeelten (Lewis, 1980).

De verwerking van de prikkel in het centrale zenuwstelsel

De verwerking van de binnenkomende prikkels in het centrale zenuwstelsel is uiteindelijk verantwoordelijk voor de pijnreactie. Onder die reactie kan men verstaan een eenvoudige motorische reactie, bijvoorbeeld het wegtrekken van het gelederde lichaamsdeel van de plaats waar de lesie ontstond, tot het gecompliceerde pijngedrag dat mensen kunnen vertonen. Hoewel er in de overgrote meerderheid van de gevallen een grote overeenstemming bestaat tussen de prikkel en de doelmatigheid van het pijngedrag, komen merkwaardige ontkoppelingen voor. Enerzijds hebben mensen soms weinig pijn van een objectief ernstige lesie, anderzijds bestaat er soms een uitgesproken pijngedrag zonder aanwijsbare lesie. Dit is wat men het raadsel pijn noemt. De wijze waarop men het tegemoet treedt, het tracht op te lossen of te ontkennen, zegt vaak meer over de beschouwer van het fenomeen dan

over het fenomeen zelf. Eigenlijk merkwaardig: want waar men voettoots aanvaardt dat over smaak niet valt te twisten, wordt over pijn graag getwist. Waar de één alle muziek van na de Franse Revolutie niet laat meetellen, terwijl voor de ander de muziek pas begint in New Orleans, zonder dat men tracht te ontdekken welke neurotransmitters dit verschil veroorzaken, zal men ook moeten accepteren dat er grote verschillen bestaan in de pijnervaring, zonder dat daar nu onmiddellijk een verklaring voor is. Ik zeg dit, omdat het modicus is om elke vondst op dit nog grotendeels onontgonnen terrein te verwelkomen als de Steen der Wijzen.

Dit gezegd zijnde, valt er niet te ontkomen aan de bespreking van een aantal aspecten van de centrale verwerking van pijnimpulsen. Er is wat dat betreft altijd enige divergentie tussen de beschouwing van centrale regelsystemen door fysiologen en die door farmacologen. Fysiologisch gezien zou een ontrafeling van de schakelingen en baansystemen tot inzicht moeten leiden; farmacologen daarentegen lijken het heil te verwachten van het inzicht in prikkeloverdrachtstoffen. Over één aspect lijkt men het echter wel grotendeels eens, en dat is de rol van de endorfinen (Ramaekers en Driessen, 1979; Kosterlitz, 1983).

De eerste ontwikkeling op dit gebied was het aantonen van opiaatreceptoren in het centrale zenuwstelsel. Uiteraard was het bestaan daarvan allang bekend, want een receptor is per definitie een lokatie waar een farmacon aangrijpt, en aangezien opiaten werkzaam zijn moet er een receptor zijn. Echter, met het aantonen van opiaatreceptoren bedoelt men in engere zin dat ze histologisch gelokaliseerd kunnen worden en dat de affiniteit gemeten kan worden. De genoemde ontwikkeling maakte het mogelijk aan te tonen dat opiaatreceptoren zich bevonden in hersengebieden waarvan bekend was dat ze een rol spelen bij pijnprocessen. Het lag voor de hand dat die receptoren daar niet aanwezig waren om morfine te binden en de bevestiging daarvan was de isolatie door John Hughes van een substantie in rattehersen die zich farmacologisch in alle opzichten gedroeg als morfine. Het bleken twee peptiden te zijn, nu enkefalinen genaamd, en deze ontdekking werd de aanzet tot het vinden van meer substanties met opiaateigenschappen, die, – enigszins iatromorf –, endorfinen werden genoemd. Op het eerste gezicht is het verrassend dat het peptiden zijn, want dat zijn opiaten niet; maar de chemische structuur vertoont wel degelijk verwantschap met die van opiaten. Het vermoeden ligt om allerlei redenen voor de hand dat de endorfinen fungeren als prikkeloverdrachtstoffen met een presynaptisch inhiberende werking. Als dat al zo is dan leert ons dat nog niets over de prikkeloverdrachtstof die verantwoordelijk is voor de voortgeleiding van de pijnprikkels. Het zou ideaal zijn als er in het centraal zenuwstelsel specifieke pijnreceptoren waren die specifiek geblokkeerd konden worden met een, dan ideale, pijnstillert. Die ideale pijnstillert is er niet, en misschien zijn er dan ook wel geen specifieke receptoren.

Er is natuurlijk veel gespeculeerd over de fysiologische functie van de endorfinen. Endorfinen zijn behalve in de hersenen en in het ruggemerg ook aangetroffen in onder andere de darm. De remmende werking van opiaten op de darmmotiliteit was ook al lang bekend. Als men zoekt naar overeenkomsten in de functie in deze uiteenlopende gebieden, dan zou men kunnen veronderstellen dat het hier een mechanisme betreft, dat werkt als een reactie op een reactie. Ik bedoel dit: in de darm is verhoogde motiliteit een reactie op een schadelijke prikkel, waarbij overigens ook prostaglandinen een rol lijken te spelen. Echter, langdurige, heftige diarree is een reactie die op zichzelf schadelijk dreigt te worden. Zou de rol van endorfinen dan zijn om als het ware aan de noodrem te trekken? De parallel met de mogelijke rol van endorfinen bij pijn ligt voor de hand. Pijn is een nuttige reactie op een schadelijke prikkel, maar heeft bij voortduren geen zin meer en is zelfs schadelijk. Het organisme maakt daaraan dan een eind door endorfinen te produceren. Ik geef onmiddellijk toe dat het veel gemakkelijker is hierover te speculeren dan de bewijsgronden ervoor aan te dragen.

Terugkomend op de modulatie van pijnprikkels in het ruggemerg, in het kader van de Poorttheorie: ook hier bevinden zich opiaatreceptoren. Dit kan ook het analgetische effect van intralumbaal toegediende morfine verklaren.

Zijn wij nu door de ontdekking van de endorfinen veel wijzer geworden ten aanzien van het raadsel pijn? Dat is moeilijk te zeggen zolang we nog niet weten wat we nog niet ontdekt hebben. Wel zijn we een stap dichterbij gekomen. De endorfinen zijn onmiddellijk te hulp geroepen bij de verklaring van de acupunctuur, respectievelijk de transcutane zenuwstimulatie. Nu ziet men wel vaker dat voor de rechtvaardiging van buitenissige geneeswijzen de nieuwste natuurwetenschappelijke ontdekkingen worden gebruikt. Maar zoals eerder gezegd, een verklaring van de werkzaamheid van een behandeling is pas aan de orde wanneer de werkzaamheid is aangetoond en komt niet in de plaats daarvan.

Intussen moet men zich realiseren dat tal van andere systemen in de hersenen mede de pijngewaarwording of de pijnbeleving kunnen moduleren, systemen die niets van doen hebben met endorfinen. Daarom ook moet men er oog voor hebben dat farmaca als de benzodiazepinen, de neuroleptica of de antidepressiva van groot belang kunnen zijn bij de behandeling van patiënten met pijn, al weet men dat de receptoren voor deze stoffen andere zijn dan de opiaatreceptoren. Men mag daarbij niet de conclusie trekken dat bijvoorbeeld depressie een belangrijke rol speelt bij pijn omdat antidepressiva werkzaam zijn bij pijn. Ook antidepressiva hebben waarschijnlijk meer werkingen dan die waarom ze door de dokter worden gebruikt.

Heeft ons verruimde inzicht in de fysiologie van de pijn en in de farmacologie van pijnstillers nu geleid tot een betere behandeling van pijn? Ook dat is nog moeilijk te beoordelen. Een aantal belangrijke

aspecten van de behandeling van patiënten met pijn ligt niet op het terrein van de fysiologie of de farmacologie. Bij de behandeling van de patiënt behoort men uit te gaan van diens klacht: hij is het die beslist of hij pijn heeft (Mattie, 1980). Dat de een kleinzeriger is dan de ander, dat emoties een belangrijke rol kunnen spelen bij de ernst van de klacht, dat wisten wij al voordat wij speculeerden of bij de een het endorfine-systeem krachtiger is ontwikkeld dan bij de ander. Dat het placebo-effect buitengewoon belangrijk is bij de behandeling van pijn was genoegzaam aangetoond voordat men tot de haastige conclusie kwam dat de placeboreactie moest verlopen via de endorfinen. Niettemin geloof ik dat, hoewel theorieën niet in de plaats kunnen komen van geneeskundig handelen, zij wel kunnen leiden tot verstandiger geneeskundig handelen, mits wij het gewicht van ons nog gebrekkig inzicht niet overschatten.

Wij moeten bekennen dat er nog steeds veel onbegrepen is van de biologische factoren bij pijn. Wat de ontdekkingen van de laatste tien, vijftien jaar wel hebben duidelijker gemaakt is, dat wij met onze farmacotherapeutische benadering van patiënten met pijn ingrijpen in vitale mechanismen die bedoeld lijken het individu te beschermen. Bij de bestrijding van pijn weten wij het blijkbaar beter dan de natuur. Dat moge tot terughoudendheid stemmen.

Literatuur

- Erickson, D.L., en D.M. Long (1983), Ten-year follow-up of dorsal column stimulation. In: J.J. Bonica et al. (ed.), *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 5, 583-589. Raven Press, New York.
- Ferreira, S.H. (1983), Prostaglandins: peripheral and central analgesics. In: J.J. Bonica et al. (ed.), *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 5, 627-634. Raven Press, New York.
- Kosterlitz, H. (1983), Opioid peptides and pain – an update. In: J.J. Bonica et al. (ed.), *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 5, 199-208. Raven Press, New York.
- Lewis, G.P. (1980), Pharmacology of prostaglandins. *Pharmaceutisch Weekbl.* 115, 648-654.
- Mattie, H. (1980), De farmacotherapie van pijn. In: H. Mattie et al. (ed.), *Pijn-Informatorium*. FT 0100-1-10. Stafleu/Samsom, Alphen aan den Rijn.
- Melzack, R., en P.D. Wall (1965), Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150, 971-979.
- Meyerson, B.J. (1983), *Electrostimulation procedures: effects, presumed rationale, and possible mechanisms*.
- Ramaekers, F.C.S., en H.P.C. Driessen (1979), Enkefalines en endorfinen. In: H. Mattie et al. (ed.), *Pijn-Informatorium*. FY 1100-1-13. Stafleu/Samsom, Alphen aan den Rijn.
- Voorhoeve, P. (1979), Neurofysiologie in de jaren zeventig. In: H. Mattie et al. (ed.), *Pijn-Informatorium*. FY 0100-1-11. Samsom/Stafleu, Alphen aan den Rijn.