

Nociceptie en sensitisatie

Naar de huidige inzichten wordt bij pijn vanuit fysiologische optiek onderscheid gemaakt tussen 'normale' nociceptieve pijn, inflammatoire pijn en neuropathische pijn. 'Normale' nociceptieve pijn is de reactie op mogelijke of feitelijke schade. Inflammatoire pijn is de reactie bij feitelijke beschadiging, waarbij niet alleen nociceptie optreedt, maar ook een morfologische verandering van de gevoeligheid van nocisensoren. Dit verschijnsel wordt sensitisatie genoemd en vormt de basis van velerlei vormen van chronische pijn. Deze sensitisatie speelt ook een belangrijke rol bij neuropathische pijn als gevolg van beschadiging van 'pijn' geleidende zenuwen.

Meijler WJ. Nociceptie en sensitisatie
Ned Tijdschr Tandheelkd 2006; 113: 433-436

Inleiding

In de afgelopen decennia is door toenemende belangstelling steeds meer inzicht verkregen in pijnmechanismen en pijnbestrijding, en zijn belangrijke vorderingen gemaakt met pijnbehandelingen. Pijn is complex. Enerzijds is pijn een sensorisch gevoel dat, net zoals honger en dorst, dwingend leidt tot een reactie. Anderzijds is pijn een emotie die tevens wordt gebruikt als metafoor voor smart en ongerief. Ten slotte is pijn een cognitie die bepalend is voor de rol van de pijnpatiënt (Reitsma en Meijler, 1997).

Vanuit (patho)fysiologische optiek wordt thans een onderscheid gemaakt in nociceptieve pijn, inflammatoire pijn en neuropathische pijn. Neuroplasticiteit van het zenuwstelsel blijkt een belangrijke rol te spelen bij chronische pijn, waaronder ook craniofaciale pijn. In deze bijdrage wordt nader ingegaan op de 3 soorten pijn, de consequenties voor de behandeling en de rol van het brein bij pijn.

Nociceptieve pijn

Nociceptieve pijn is een sensatie die in verband wordt gebracht met acute weefselbeschadiging. Deze pijn wordt ook wel 'normale' pijn genoemd, omdat iedereen er regelmatig mee te maken heeft en de pijn een duidelijke functie heeft. Het is een alarmsignaal om (ergere) beschadiging te voorkomen. Een belangrijk deel van het somatosensorische zenuwstelsel verwerkt schademelding tot pijngewaarwording, terwijl pijngedrag er voor zorgt dat de schade zoveel mogelijk wordt beperkt.

Overall in het lichaam, en dus ook in het gelaat, bevinden zich vrije zenuwuiteinden, nocisensoren. Nocisensoren zijn moeilijk te prikkelen en geven bij normale activiteit van bijvoorbeeld de kauwspieren geen actiepotentialen af. Bij beschadiging of overbelasting worden echter transmitters zoals bradykinine, prostaglandine E2 en serotonine vrijgemaakt die de nocisensoren gevoelig maken voor mechanische, thermische en chemische prikkeling (sensibilisatie). Serotonine heeft daarbij een potentiërend effect op de werking van bradykinine (Reeh en Sauer, 1997). Daarmee

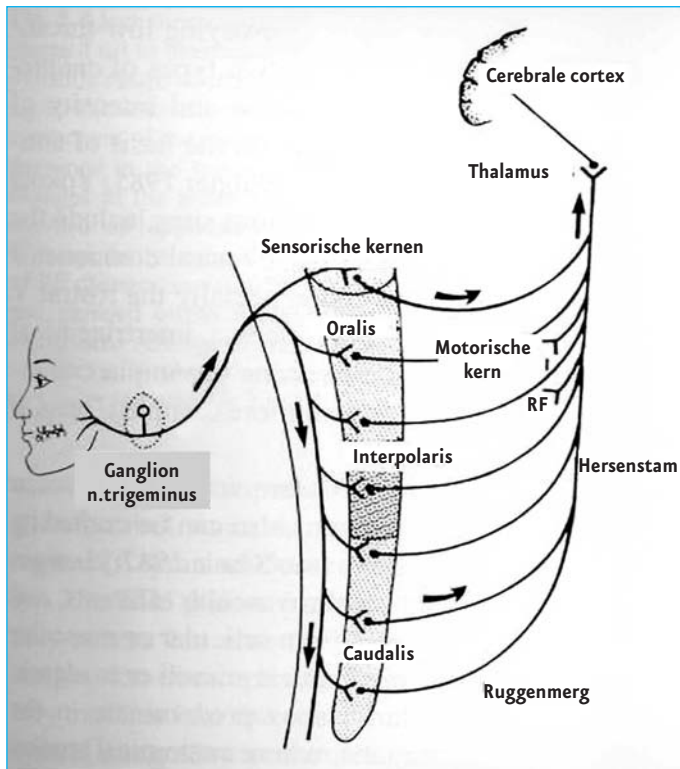
wordt het verband gelegd tussen stress en nociceptie. Sensibilisatie van nocisensoren wordt medicamenteus voorkomen met prostaglandinesynthetaseremmers, zoals paracetamol, NSAID's en COX-2-remmers.

Inflammatoire pijn

Onder invloed van aanhoudende weefselbeschadiging kan de gevoeligheid van nocisensoren zelf veranderen. Door mechanische beschadiging, ontsteking, tumorgroei of een auto-immuunproces komt een groot aantal mediators uit beschadigde cellen vrij, waaronder cytokinen, purinen, groeifactoren, aminen enzovoorts, die enerzijds zorgen voor een prikkelrempelverlaging van nocisensoren en anderzijds ook zelf pijn kunnen veroorzaken. Deze perifere sensitisatie verklaart het verschijnsel van hyperalgesie (verlaagde pijndrempel) en allodynie (niet-nociceptieve prikkels worden als nociceptie ervaren) bij aanhoudende weefselbeschadiging. Bovendien kan sensitisatie 'normale' pijnprikkels versterken en langer laten aanhouden. Afhankelijk van de ernst en de duur van de schade kunnen bovendien omliggende nocisensoren gevoelig worden als een soort kettingreactie ('spatial spread'): gelokaliseerde tandpijn kan zich uitbreiden tot aangezichtspijn. Adequate pijnbehandeling bij weefselbeschadiging voorkomt deze perifere sensitisatie en heeft dus ook preventieve waarde. Er zijn belangrijke aanwijzingen dat het COX-2 iso-enzym een mediërende rol speelt bij inflammatoire pijn (Lipsky et al, 1998).

Pijngeleiding en de trigeminuskernen

Nociceptieve actiepotentialen worden via dunne A δ - en C-zenuwvezels, die meelopen met de nervus trigeminus, getransporteerd naar de trigeminuskernen in het laatste deel van de hersenstam en het bovenste deel van het cervicale ruggenmerg (afb. 1). De snelle A δ -vezels zijn vooral betrokken bij de eerste, goed te lokaliseren pijnreactie die leidt tot de reflexmatige terugtrekreactie, terwijl de C-vezels actief zijn bij de tweede, langzame en diffuser te lokaliseren gevoelservaring. De pijnsignalen kunnen zowel sterker als zwakker worden (modulatie). Deze modulatie werd in 1965



Afb. 1. De trigeminuskernen en de 'pijnbanen'.

voor het eerst beschreven door Melzack en Wall (1965) met de 'Poort-theorie'. Sinds 25 jaar heeft deze theorie vele wijzigingen ondergaan, maar de essentie ervan is onveranderd gebleven. Door stimulatie van dikke sensorische zenuwen kunnen dunne 'pijn'-zenuwen geremd worden. Modulatie is ook de grondslag van de pijnbehandeling met elektrostimulatie, zoals transcutane zenuwstimulatie (TENS) of ruggenmergstimulatie.

Versterking van pijnsignalen kan echter het gevolg zijn van de omstandigheden waarin het organisme verkeert tijdens de weefselbeschadiging. Een zieke rat reageerde bijvoorbeeld significant sterker op een pijnprikkel (Kemper et al, 1998).

Sensitisatie

Sensitisatie als gevolg van 'spatial spread' en 'wind-up' is vanuit pathofysiologische optiek het substraat van chronische pijn. Wind-up is het verschijnsel dat bepaalde achterhoornneuronen gevoeliger worden na herhaalde stimulatie. Door weefsel- en/of zenuwbeschadiging kan ook centrale sensitisatie ontstaan waarbij onder meer hersenstamkernen door neuroplastische veranderingen een versterkende werking uitoefenen op de pijntransmissie (Ren en Dubner, 1999).

Sensitisatie kan blijven bestaan als de oorspronkelijke beschadiging is verdwenen. Deze eigenschap van het zenuwstelsel om zich morfologisch en functioneel aan te passen (neuroplasticiteit) speelt een cruciale rol bij aanhoudende pijn. Dit fenomeen is aangetoond bij patiënten met craniofaciale pijn (Sessle, 2000), en in het bijzonder ook bij temporomandibulaire afwijkingen (Sarhani en Greenspan, 2003).

Sensitisatie komt ook voor bij chronische inflammatoire ontstekingen, zoals reumatoïde artritis en blijkt daarbij niet alleen beperkt te blijven tot de beschadigde gewrichten, maar zelfs uit te breiden naar normale en contralaterale gewrichten (Morris et al, 1997). Hetzelfde fenomeen wordt regelmatig gezien bij atypische aangezichtspijn, die dubbelzijdig kan optreden.

Sensitisatie speelt tevens een rol bij verschillende chronische pijnsyndromen van de viscerale organen, zoals niet-cardiale 'pijn op de borst' en het 'prikkelbaredarmsyndroom' (Mayer et al, 1995; Sarkar et al, 2000).

Diverse transmitters, zoals serotonine, noradrenaline, glutamaat, substantie P, CGRP ('calcitonine gene related peptide') en gabaminergestoffen, spelen een rol bij sensitisatie. Dit verklaart onder meer waarom antidepressiva niet alleen bij depressie, maar ook bij pijn door sensitisatie worden voorgeschreven.

Pijn en het brein

Via de trigeminuskernen worden de al of niet gemoduleerde pijnsignalen via de thalamus getransporteerd naar de somatosensorische cortex van de hersenen. Deze signaalverwerking staat onder meer onder invloed van de opioïde receptoren, die zich bevinden daar waar neuronenschakelen, zoals in de trigeminuskernen en in de hersengebieden die bij de pijngeleiding zijn betrokken.

Bij de herkenning en verwerking van nociceptieve signalen in de hersenen speelt het limbische systeem (emotionele brein) een belangrijke rol, waardoor betekenis kan worden gegeven aan de nociceptieve waarneming. Pijngevaarwording is dus niet alleen afhankelijk van de mate van beschadiging, maar tevens van de betekenis die gegeven wordt aan pijnsignalen. Deze betekenis heeft veel te maken met psychologische en culturele factoren. Daarom kunnen de emotionele en de psychologische aspecten afwijken van de sensorische component van pijn.

Het brein kan ook terugkoppelen naar de trigeminuskernen via efferente corticospinale banen. Bij deze hoofdzakelijk inhiberende zenuwbanen spelen morfinereceptoren eveneens een belangrijke rol. Lichaamseigen endorfinen die in een acute situatie onder emotionele omstandigheden en bij stress vrijkomen, kunnen op deze wijze inhibitie veroorzaken van de reactie op schade. Deze 'stress induced analgesia' is echter uitputtend, waardoor persisterende stress een averechts effect heeft op schademelding. De opioïde receptoren in de hersenen spelen ook een rol bij de affectieve component van pijn. Onderzoek heeft aangetoond dat de ernst van pijn gecorreleerd is met de concentratie van opioïde receptoren in het limbische systeem (Zubieta et al, 2001).

Neuropathische pijn

Als zenuwvezels die pijnsignalen geleiden beschadigd raken door doorsnijding, anoxie, metabole ontregeling enzovoorts, kan 'pathologische' pijn ontstaan. Door vrijgekomen cytokinen kan een genexpressie van het cel-DNA op gang komen, waardoor de functie van de ionenkanalen verandert. Als de ionenkanalen verder gaan openstaan, stromen er meer ionen in en uit de celmembranen waardoor er hoge-

re en meerdere actiepotentialen optreden. Deze versterkte functie van de ionenkanalen (up-regulatie) is de moleculaire basis van sensitisatie (afb. 2). Er zijn inmiddels tientallen verschillende Na-, K- en Ca-ionenkanalen bekend die betrokken zijn bij pijntransmissie. De rol van specifieke ionenkanalen is afhankelijk van de soort beschadiging, de ernst, de duur en het geslacht (van het slachtoffer).

Op dit moment wordt bij onderzoek veel aandacht besteed aan de specifieke α_2 - δ subunit van de Ca-kanalen, omdat die direct betrokken blijken te zijn bij up-regulatie door zenuwbeschadiging (Li et al, 2004). Deze receptor wordt selectief geantagoniseerd door pregabaline, dat onlangs geregistreerd is voor de behandeling van neuropathische pijn (Villaneuva et al, 2004).

Bij neuropathische pijn is er sprake van een pijngleidingstoornis, die gepaard kan gaan met stimulusafhankelijke, spontane pijn en/of stimulusafhankelijke pijn. Beschadiging van neuronale celdelen veroorzaakt niet alleen sensibiliteitsverlies, maar brengt tevens veranderingen teweeg in omliggende, niet-beschadigde neuronen die ook eerder en sterker gaan reageren op sensorische en nociceptieve prikkels (Woolf en Mannion, 1999). Deze beschadigde neuronale celdelen groeien uit zoals bij neuromen en er vormen zich microneuromen, waarbij de NGF ('neuro growth factor') een belangrijke rol blijkt te spelen. Deze microneuromen treden niet alleen op ter plekke van de beschadiging, maar ook in het gehele verloop van de geschakelde neuronen van perifeer tot centraal, zoals in de achterhoorn van het ruggenmerg en de basale kernen. Niet-nociceptieve prikkels, zoals aanraking of warmte, worden dan als nociceptie herkend (allodynie).

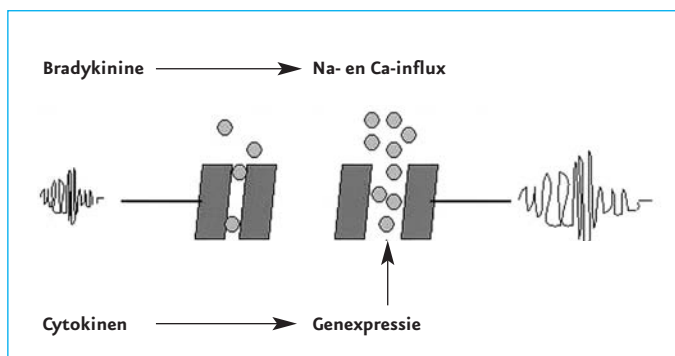
Neuromen blijken als overactieve zenuwen te reageren. Er treedt ectopische prikkelvorming op. Bovendien kan de ene zenuw de andere activeren ('cross-talk'). Deze impulsgeneratie in zenuwen is te vergelijken met epileptische ontladingen van de hersenen. Deze verschijnselen verklaren fenomenen als paresthesiën en stimulusafhankelijke pijn.

Stimulusafhankelijke pijn kan gerelateerd zijn aan een (over)actief sympathisch zenuwstelsel ('sympathetic maintained pain'). Ook het eerder beschreven fenomeen van sensitisatie speelt een belangrijke rol bij neuropathische pijn, mede door het wegvallen van inhibitie vanuit de trigeminskernen. Perifeer zenuwletsel kan ertoe leiden dat inhiberende interneuronen verloren raken en centrale kernen daardoor een spontane en verhoogde activiteit vertonen (Devor en Seltzer, 1999).

Farmacologisch gezien kunnen impulsgeneratie en sensitisatie onder dezelfde noemer worden geplaatst. Daarbij spelen diverse receptoren en transmitters een rol. Pijnspecifieke ionenkanalen accumuleren niet alleen op de plek van de beschadigde zenuw, maar ook in het proximale deel van de axon. Daarbij veroorzaken ze een hyperexcitatie-toestand en ectopische prikkelvorming.

Er wordt aangenomen dat de tricyclische antidepressiva (amitriptyline) en anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine, pregabaline), die momenteel worden voorgeschreven bij neuropathische pijn, hoofdzakelijk werkzaam zijn op deze bij pijn betrokken ionenkanalen.

Ook de NMDA-receptoren (N-methyl D-aspartaat met



Afb. 2. Up-regulatie van ionenkanalen. Door verwijding ontstaat een grotere in- en uitstroom van ionen met grotere en meerdere actiepotentialen tot gevolg.

zijn transmitter glutamaat) zijn betrokken bij de signaaltransmissie van het eerste op het tweede neuron en betrokken bij centrale sensitisatie. NMDA-antagonisten hebben een effect bij neuropathische pijn.

In sommige gevallen is het sympathische zenuwstelsel bij pijn betrokken; α -adrenerge receptoren worden niet alleen overgevoelig voor catecholaminen en noradrenaline, maar vertonen ook 'sprouting' ter plekke van het dorsale ganglion en kunnen via cross-talk nociceptieve zenuwen activeren. Deze overactiviteit kan worden behandeld met een sympathicusblokkade, guanethidine of α -1 antagonisten. De resultaten zijn echter vaak teleurstellend (Kingery, 1997). De neuroplastische veranderingen door beschadiging van neuronale celdelen kunnen reversibel zijn, afhankelijk van de aard en de ernst van de beschadiging, maar ook steeds erger worden.

Neuropathische pijn kan voorkomen bij beschadigingen van het gehele zenuwstelsel. Niet elke patiënt met zenuwletsel heeft echter pijn. Tot op heden is onduidelijk wie wel en wie niet reageert op pijn. Er zijn evenwel aanwijzingen dat enerzijds genetische factoren een rol spelen en anderzijds de vulnerabiliteit van het organisme op het moment van de beschadiging (Scholz en Woolf, 2002).

Voorbeelden van perifere neuropathische pijn zijn postherpetische neuralgie, neuroom, carpaletunnelsyndroom, (poly)neuropathie, trigeminusneuralgie, sympathische reflexdystrofie en fantoompijn. Bij stoornissen van het centrale zenuwstelsel kan centrale neuropathische pijn optreden. Centrale pijn kan voorkomen bij dwarslaesie, multiple sclerose, de ziekte van Parkinson of een cerebrovasculair accident. Er zijn voldoende argumenten om aan te nemen dat bij beschadiging van het centrale zenuwstelsel dezelfde pathofysiologische veranderingen optreden als bij een perifeer zenuwletsel. Bovendien wordt veelvuldig gesproken over een neuropathische component, zoals bij chronische myofasciale pijn en viscerale pijn, waarbij het fenomeen van de sensitisatie ook voorkomt.

Conclusie

Bij de fysiologie van nociceptie zijn zowel het perifere als centrale zenuwstelsel betrokken, waardoor schademelding vanuit het gelaat naar de cerebrale cortex kan plaatsvinden. Deze reactie is niet alleen afhankelijk van de ernst en de

duur van de schade, maar ook van de omstandigheden waaronder de schade is opgelopen. Als gevolg van weefsel-schade kunnen veranderingen van de normale fysiologische 'pijnbanen' optreden, waardoor hyperalgesie en alldynie ontstaan. Deze neuroplasticiteit speelt een belangrijke rol bij een groot aantal vormen van chronische pijn.

Bij nociceptieve pijn worden behandelingen gericht op het bestrijden van de schade met onder meer prostaglandineremmers. Deze benadering heeft tevens preventieve aspecten, ter voorkoming van chronische pijn die het gevolg is van sensitisatie. Sensitisatie is ook het pathofysiologische substraat bij neuropathische pijn.

Literatuur

- › *Devor M, Seltzer Z.* Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In: Wall PD, Melzack R (eds.). Textbook of pain. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.
- › *Kemper RH, Spoelstra MB, Meijler WJ, Horst GJ ter.* Lipopolysaccharide-induced hyperalgesia of intracranial capsaicin sensitive afferents in conscious rats. *Pain* 1998; 78: 181-190.
- › *Kingery WS.* A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73: 123-139.
- › *Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD.* Spinal dorsal horn calcium channel alpha2delta-1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neuroscience* 2004; 24: 8494-8499.
- › *Lipsky LP, Abramson SB, Crofford L, Dubois RN, Simon LS, Putte LB van de.* The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998; 25: 2298-2303.
- › *Mayer EE, Munakata J, Mertz H, Lembo T, Bernstein CN.* Visceral hyperalgesia and irritable bowel syndrome. In: Gerald F, Gebhart GF (eds.). Visceral pain. Progress in pain research and management 5. Seattle: IASP Press, 1995.
- › *Melzack R, Wall PD.* Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
- › *Morris VH, Cruwys SC, Kidd BL.* Characterisation of capsaicin-induced mechanical hyperalgesia as a marker for altered nociceptive processing in patients with rheumatoid arthritis. *Pain* 1997; 71: 179-186.
- › *Reitsma B, Meijler WJ.* Pain and patienthood. *Clin J Pain* 1997; 13: 9-21.
- › *Reeh RW, Sauer SK.* Chronic aspects in peripheral nociception. In: Jensen TS, Turner JA, Weisenfeld-Hallin Z. Proceedings of the 8th world congress on pain. Seattle: IASP Press, 1997.
- › *Ren K, Dubner R.* Central nervous system plasticity and persistent pain. *J Orofac Pain* 1999; 13: 155-163.
- › *Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, Hobson AR, Thompson DG.* Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. *Lancet* 2000; 356: 1154-1159.
- › *Sarlani E, Greenspan JD.* Evidence for generalized hyperalgesia in temporomandibular disorders patients. *Pain* 2003; 102: 221-226.
- › *Scholz J, Woolf CJ.* Can we conquer pain? *Nat Neurosci* 2002; 5 (Suppl.): 1062-1067.
- › *Sessle BJ.* Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 57-91.
- › *Villaneuva L, Dickenson A, Ollat H.* The pain system in normal and pathological states: a primer for clinicians. Progress in pain research and management 31. Seattle: IASP Press, 2004.
- › *Woolf CJ, Mannion RJ.* Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.

- › *Zubieta JK, Smith YR, Bueller JS et al.* Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001; 293: 311-315.

Summary

Nociception and sensitisation

In accordance with current views on pain, a distinction is made, on a physiological basis, among 'normal', or nociceptive pain, inflammatory pain and neuropathic pain. 'Normal', nociceptive pain is a reaction to possible or actual tissue damage. Inflammatory pain is a response to actual tissue damage, in which not only nociception occurs but the sensitivity of nociceptors changes through morphological transformation. This phenomenon is called sensitization and lies at the root of multiple types of chronic pain. Sensitization also plays an important role in neuropathic pain as a result of damage to the neuronal structures themselves.

Bron

W.J. Meijler

Uit een privékliniek voor neurologie te Heerenveen

Datum van acceptatie: 29 mei 2006

Adres: dr. W.J. Meijler, p/a Privékliniek Heerenveen, Griend 1, 8443 CG Heerenveen

w.j.meijler@planet.nl