

# Pijn, nociceptie en inflammatie: inzichten in de mechanismen en mogelijke therapeutische aanpak

Pijn is een complex fenomeen en de ontrafeling van de onderliggende mechanismen, waarbij perifere en centrale inflammatie een grote rol spelen, leidt tot nieuwe inzichten en nieuwe therapeutische mogelijkheden. Perifere inflammatie wordt gekenmerkt door de afgifte van een grote variëteit aan stoffen en ontstekingsmediatoren, zoals prostaglandines, cytokinen en groeifactoren. De nociceptoren op de uiteinden van de C-vezels registreren de veranderingen in het lokale milieu. Het zijn de specifieke receptoren en transducer-eiwitten op de nociceptor die voor een depolarisatie zorgen en daarmee een actiepotentiaal via de C-vezel naar het centrale zenuwstelsel sturen. Bij aankomst van deze actiepotentiaal zal in het centrale zenuwstelsel eveneens een ontstekingsreactie optreden waarbij microgliale cellen een grote rol spelen. De interactie tussen geactiveerde microgliale cellen met het centrale sensitisatieproces (NMDA-receptor) kan tot chronificatie van de pijn leiden.

Joosten EA. Pijn, nociceptie en inflammatie: inzichten in de mechanismen en mogelijke therapeutische aanpak

Ned Tijdschr Tandheelkd 2016; 123: 458-462

doi: 10.5177/ntvt.2016.10.16100

## Inleiding

Ofschoon pijn naast geluid, gehoor, reuk en gevoel als het vijfde zintuig kan worden gezien, was het vooralsnog niet mogelijk pijn in termen van wiskundige grootheden (vorm, samenstelling en snelheid) te beschrijven. Descartes beschreef acute pijn met behulp van de directe-lijntheorie: weefselbeschadiging leidt via een pijnkanaal tot prikkeling van het pijncentrum in de hersenen (Clarke Desmond, 1982). Pas in de vorige eeuw is dit basisprincipe verder uitgewerkt in een netwerk van specifieke receptoren en pijngeleidende zenuwbanen die prikkels naar de hersenen sturen waar ze vervolgens doordringen tot het bewustzijn. Pijn als emotionele gewaarwording heeft hiermee, fysiologisch gezien, eenzelfde status gekregen als voelen, zien, ruiken en horen. Het blijft echter niet gemakkelijk om pijn te definiëren en de toonaangevende Internationale Association for the Study of Pain (IASP) heeft er dan ook jaren over gedaan om tot de volgende definitie te komen: *“Pijn is een onaangename sensorische en emotionele gewaarwording die verband houdt met feitelijke of mogelijke weefselschade, of wordt beschreven in termen van weefselschade. Pijn is altijd subjectief”* (International Association for the Study of Pain, 2012).

Het natuurwetenschappelijk experimenteel onderzoek naar pijn heeft als primair doel het begrijpen van het onderliggende mechanisme. Op basis van het mechanisme kan dan enerzijds diagnostiek en anderzijds de klinische en zelfs de psychologische behandeling gericht en daarmee beter worden.

## Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel hebt u:

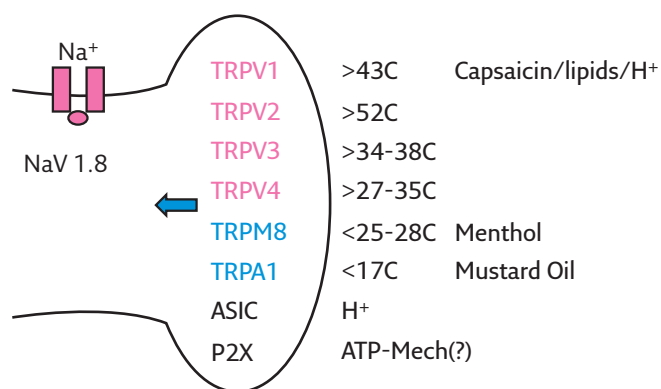
- inzicht in de huidige stand van kennis omtrent de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor pijnsensatie en de wijze waarop pijnstillers hierop kunnen inwerken.

Met betrekking tot het mechanisme komt het in essentie op het volgende neer: weefselschade wordt herkend door in bloedvaten, subcutane weefsels, viscera, fasciae, het peritoneum en in gewrichten gelegen nociceptoren. Nociceptor is letterlijk uit het Latijn ‘nocere’ voor beschadiging en ‘receptore’ voor ontvanger, met andere woorden: het zijn beschadigingsontvangers. Deze perifeer gelegen nociceptoren zenden een elektrisch signaal, ofwel actiepotentiaal genoemd, via de bijbehorende dunne ongemyleiniseerde vezels of C-vezels, naar het centrale zenuwstelsel. Het sensorische nociceptieve signaal komt binnen in het centrale zenuwstelsel in het bijzonder het ruggenmerg of de hersenstam. Vervolgens wordt via de zogeheten pijntransmissie neuronen in het centrale zenuwstelsel een sensorisch nociceptief signaal verder doorgegeven. Eerst via de thalamus, een hoger gelegen schakelstation, en vervolgens naar nog hoger gelegen hersengebieden. In die hersengebieden wordt het nociceptieve signaal omgezet in ‘pijn’. Er vindt onderweg en vooral in de thalamus een belangrijke verdeling in signalering plaats: een groot deel van de vezels gaat via de thalamus naar de somatosensibele cortex, terwijl een ander gedeelte afbuigt en naar de oude limbische kernen gaat. Deze tweedeling is betekenisvol: de route naar de somatosensibele cortex zorgt voor registratie van het nociceptieve signaal (de ‘au’-reactie); de route via de limbische kernen zorgt voor de emotionele componenten behorende bij dit nociceptieve signaal (het ‘au’-gevoel). Er zal vervolgens een integratie plaatsvinden van het somatosensibele primaire nociceptieve signaal met de bijbehorende emotionele gewaarwording. Deze integratie is in feite pijn.

## Weefselschade en perifere inflammatie

Receptoren in de periferie zijn gespecialiseerd in het optimaal reageren op bepaalde stimuli. Pijnreceptoren (nociceptoren) bijvoorbeeld reageren in toenemende mate op een toenemende prikkelintensiteit. Echter, in bijna alle gevallen gaan verschillen in prikkelintensiteit gepaard met weefselschade.

Ofschoon morfologisch niet onderscheidend zijn deze nociceptoren wel degelijk gespecialiseerd, maar dan op basis van de aanwezigheid van specifieke receptoren en transducer-eiwitten (afb. 1). Thermische, mechanische en chemische stimulatie van de nociceptor leidt tot excitatie



**Afb. 1.** Verschillende receptoren en transducer-eiwitten op een primaire afferent. De range waarin een optimale temperatuuractivatie plaatsvindt en/of de verschillende chemicaliën die deze kanalen activeren zijn aangegeven. Primaire afferenten kunnen worden ingedeeld op basis van aanwezigheid van specifieke TRP-kanalen. Activatie van deze kanalen kan tot depolarisatie van voltage gevoelige natriumkanalen (Na<sub>v</sub>) in het axon leiden. In C-vezels komen meestal Na<sub>v</sub> 1.8-kanalen voor.

van de uiteinden van de nociceptor via een interactie met selectieve kanalen (Basbaum et al, 2009). Deze zogenoemde 'Transient Receptor Potential' (TRP)-kanalen zijn eigenlijk niet-specifieke ionkanalen die, afhankelijk van de stimulus, natrium en calcium doorlaten waarbij de celmembraan depolariseert en als gevolg hiervan er door andere kanalen (de voltage gevoelige natriumkanalen, Na<sub>v</sub>) actiepotentialen gegenereerd worden. Vele TRP-kanalen zijn reeds geanalyseerd, waardoor een nociceptor geïdentificeerd kan worden op basis van zijn TRP-profiel.

Dus het profiel van de expressie van deze transducerkanalen, waaronder TRP's, bepaalt de selectieve gevoeligheid van het betreffende uiteinde van de C-vezel. Hierbij moet opgemerkt worden dat vele van deze transducerkanalen tevens geactiveerd kunnen worden door chemicaliën: bijvoorbeeld het TRPV1-kanaal wordt geactiveerd door capsaïcine (een alkaloid die voorkomt in hete (chili)peper-soorten en het branderige gevoel veroorzaakt op de tong), maar ook door lipiden (zoals anandamide) en protonen. Gevolg is dat subcutane toediening van een van deze stoffen de TRPV1-kanalen zal activeren en dus de C-nociceptor en daarmee een branderig pijngevoel initieert. De mate van activatie hiervan is nauw gerelateerd met de stimulus-intensiteit of de concentratie van de activerende stof.

Het TRPV1-kanaal is zonder twijfel betrokken bij registratie van temperatuursensaties, maar ook TRPV2, TRPV3 en TRPV4 zijn bij temperatuurregistratie belangrijke kanalen. Ze liggen vaak in de huid op epitheliale cellen en zijn samen met de TRPV1 verantwoordelijk voor hitte-detectie. Zenuweindigingen en huid werken dus samen bij de registratie van en reactie op temperatuurveranderingen.

De nociceptor kan ook geactiveerd worden door koude. In het verleden werden natuurlijke stoffen zoals menthol en eucalyptol gebruikt om farmacologisch onderzoek te verrichten naar karakterisering en identificatie van koudegevoelige vezels en cellen. Recent moleculair-genetische experimenteel onderzoek heeft aangetoond dat specifiek het TRPM8-kanaal reageert bij temperaturen rond de

25 °C en dat het daarmee essentieel voor bepaling van koude is. Dierexperimenteel onderzoek waarin het gen coderend voor TRPM8 werd uitgeschakeld, heeft tot 2 belangrijke observaties en conclusies geleid. De eerste is dat deze dieren toch normaal warmte konden registreren. Dit betekent dat TRPV1 (betrokken bij warmte registratie) en TRPM8 gelokaliseerd zijn in verschillende neuronale (C-vezel)populaties. De tweede conclusie was dat deze dieren niet compleet ongevoelig voor koude waren. Dit betekent dat er naast de TRPM8 nog een kanaal, het TRPA1, betrokken is bij kouderegistratie. Het TRPA1 is niet belangrijk voor normale acute kouderegistratie, maar speelt een rol bij zeer lage, pijnlijke temperaturen (< 15 °C).

Bij weefsel schade en door de intense stimulus treedt in eerste instantie een lokale activatie van ontstekingscellen en mestcellen op. Deze reactie wordt gemoduleerd door de C-vezels. Vervolgens wordt er niet alleen een orthodrome activatie richting het centrale zenuwstelsel bewerkstelligd, maar tevens kan er door een antidrome activatie een veelheid aan stoffen worden afgegeven nabij de distale uiteinden en vertakkingen van de perifere vezels. Vooral de neuropeptiden 'substance P' (SP) en 'calcitonin gene related peptide' (CGRP) worden afgegeven, die een lokale vasodilatatie in gang zetten. Daarnaast zorgt de afgifte van SP en CGRP voor activatie van de aanwezige ontstekingscellen alsmede voor degranulatie van de veelal aanwezige mestcellen, hetgeen leidt tot de afgifte van toxische stoffen in het lokale milieu. Als gevolg van dit alles wordt er een complexe cascade van reacties in gang gezet met als eindresultaat ofwel een directe prikkeling van perifere nociceptoren (waarbij deze geactiveerd worden hetgeen tot pijnsensaties kan leiden), dan wel een verlaging van de prikkel drempel van de perifere nociceptoren (waardoor ze sneller op een prikkel zullen reageren). In de praktijk zullen zones voor verhoogde (hyperalgetische) gevoeligheid ontstaan rondom de initiële stimulus plek; dit wordt secundaire hyperalgesie genoemd.

Binnen de complexe cascade aan reacties wordt een grote variëteit aan stoffen of wel ontstekingsmediatoren afgegeven (Basbaum et al, 2009):

- In het algemeen zorgt celbeschadiging voor de vrijzetting van arachidonzuur, kalium- en waterstofionen. Dit wordt gevolgd door een verhoogde expressie van het enzym cyclo-oxygenase (COX). Aangezien het isoenzym COX-2 zorgt voor de omzetting van arachidonzuur in prostaglandines, worden er dus extra prostaglandines gesynthetiseerd.
- Mestcellen produceren histamine en peptidase, terwijl macrofagen prostaglandines en cytokinen, zoals 'tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  produceren. Cytokinen hebben een sterk sensitiserend effect op de C-vezels waarbij interleukinen zoals IL-1 $\beta$  via prostaglandines werken en TNF $\alpha$  via verschillende receptoren (in het bijzonder de TNF $\alpha$ 2).
- Bloedplaatjes geven serotonine (5-HT) af terwijl endotheliale cellen bradykinine produceren. Bradykinine is een peptide dat gesynthetiseerd wordt door activatie

van factor XII door stoffen als trypsine. Trypsine komt vrij na een fysisch trauma.

- Uit de uiteinden van de primaire afferenten komen de neuropeptiden SP en CGRP vrij. Beide neuropeptiden veroorzaken lokale vasodilatatie, plasma-extravasatie en sensitisatie in de huid rondom de gestimuleerde primaire afferent.
- Schwann-cellen en fibroblasten produceren groeifactoren zoals 'nerve growth factor' (NGF). Werking via receptoren (tyrosine kinase A, afgekort trkA) die op de uiteinden van de primaire afferenten liggen. Activatie van deze receptoren leidt tot activiteit en sensitisatie.

Inzicht in het proces dat ten grondslag ligt aan het fenomeen van perifere sensitisatie, heeft, hoe complex dan ook, het inzicht in het werkingsmechanisme van perifere analgetica vergroot en dient als basis voor verdere ontwikkeling van analgetica. Zo is bijvoorbeeld gebleken dat niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), zoals indomethacine en acetylsalicylzuur, het enzym cyclo-oxygenase remmen. Dit enzym speelt een sleutelrol bij de productie van prostaglandines.

Speciale vermelding verdient de groeifactor NGF. Groeifactoren kunnen een direct receptor-gemedieerd effect hebben op de perifere uiteinden, maar kunnen ook retrograad getransporteerd worden naar de cellichamen in het ganglion in het ruggenmerg. NGF induceert in de cellichamen structurele veranderingen, tot uiting komende in eiwitsynthese, en dit kan langdurige morfologische veranderingen tot gevolg hebben waaronder neurietuitgroei. NGF zorgt bijvoorbeeld voor stimulatie van uitgroei van vezels en kan voor een toename in het aantal vertakkingen van de nabij de pijnlijke prikkel gelegen vezels zorgen en daarmee opnieuw de gevoeligheid voor prikkeling verhogen. Veel (analgetisch) onderzoek richt zich op de rol, en de modulatie, van groeifactoren zoals NGF. Ook de cytokinen, zoals TNF $\alpha$ , staan sterk in de belangstelling. Het feit dat cytokinen de expressie van ionkanalen die direct betrokken zijn bij het genereren van actiepotentialen, zoals Na<sub>v</sub>1.8, sterk kunnen beïnvloeden, maakt de zoektocht naar farmaca als infliximab en etanercept, die de productie van dit soort cytokinen verminderen, zeer interessant.

### Centrale inflammatie en centrale sensitisatie

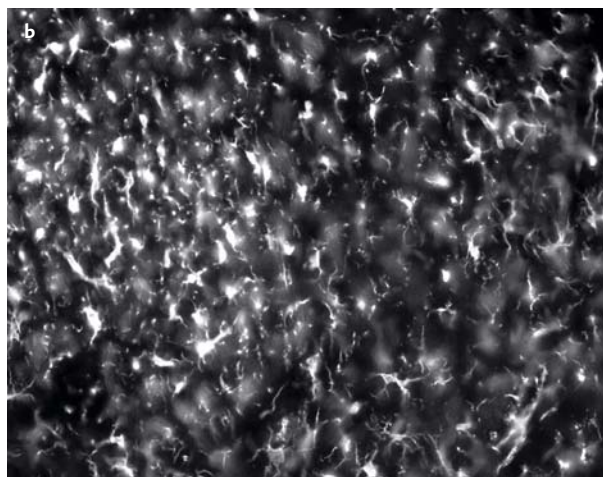
Zeer waarschijnlijk het meest essentiële proces dat plaatsvindt bij aankomst van het signaal (actiepotentiaal) vanuit de periferie in het centrale zenuwstelsel is de verhoging van de gevoeligheid van de glutamaatoverdracht. De afferente nociceptieve vezels vanuit de spier, de pees of de huid, die na schade verhoogd vuren, maken in het ruggenmerg of de hersenstam via een synaps contact met pijntransmissie-neuronen waarna het signaal verder naar hogere hersendelen kan gaan. De afgifte van de excitatoire neurotransmitter glutamaat door deze C-vezels en binding met de receptoren AMPA en NMDA gelegen op de pijntransmissie-neuronen vormt de basis voor het proces dat centrale sensitisatie wordt genoemd (Ji et al, 2003). De essentie van dit proces is dat er uiteindelijk minder signaal nodig is om het ontvangende pijntransmissie-neuron in het centrale zenuwstelsel

te activeren en een actiepotentiaal te laten genereren. Bij een verhoogde gevoeligheid van deze overdracht zal er dus veel eerder een signaal naar de hogere hersendelen worden verzonden. Dit proces van centrale sensitisatie is van fundamenteel belang in de chronificatie van pijn en dus bij patiënten met chronische pijn.

Omdat de afdalende opiaterge projecties de glutamaterge overdracht kunnen remmen en daarmee het proces van centrale sensitisatie beïnvloeden, worden patiënten met chronische pijn heel vaak behandeld met morfineachtige preparaten (Dworkin et al, 2010). Dat deze morfineachtige preparaten een kortdurend pijnstillend effect vertonen is bekend, maar ze worden ook gekenmerkt door het optreden van vele bijwerkingen. Misschien wel de belangrijkste bijwerking is adaptatie en verzadiging van de opiaatreceptoren. Gevolg is dat na enige tijd steeds hogere morfineconcentraties nodig zijn om eenzelfde pijnstilling te bewerkstelligen. Met andere woorden: op den duur is er minder werking en ook meer bijwerkingen. Wetenschappers vroegen zich af of er na gebruik van morfine door het roteren met andere farmacologische middelen opnieuw, maar nu op een andere manier, pijnstilling met minder bijwerkingen is te bewerkstelligen. Uit onderzoek blijkt dat hiervoor het gebruik van methadon geschikt lijkt. Methadon bindt niet alleen aan de opiaatreceptoren, maar ook aan de NMDA-receptor en kan daarmee dus dit ionkanaal blokkeren (Gorman et al, 1997). De centrale sensitisatie zal hierdoor wordt afgeremd en zal er minder signaal naar de hogere hersendelen worden verzonden en dus minder pijn optreden. De uitkomsten van het klinisch pilot-onderzoek zijn veelbelovend (Haumann et al, 2016). Maar de pijlen kunnen ook direct op de NMDA-receptor worden gericht. Ketamine blokkeert de NMDA-receptor en zal de glutamaterge transmissie stopzetten (Stigtermans et al, 2009). Nadeel hiervan is dat de NMDA-receptor niet exclusief aanwezig is in het nociceptieve systeem, maar overal in de hersenen voorkomt. Hierdoor zal ketamineblokkade van deze receptor vele bijwerkingen hebben.

Recent is gebleken dat de NMDA-receptor is opgebouwd uit een aantal subunits waarbij de zogenaamde NR-2B-subunit specifiek voorkomt op die plaatsen in het centrale zenuwstelsel waar glutamaterge transmissie van nociceptieve afferenten plaatsvindt (Wu en Zhuo, 2009). Door de NR-2B-subunit te blokkeren kan het effect selectief op pijnstilling worden gericht. Dierexperimenteel onderzoek naar selectieve blokkers van de NMDA-NR-2B-subunit, zoals traxoprodil en ifenprodil voor chronische oncologische pijn, kan het inzicht vergroten met betrekking tot dosis en werking alsmede selectiviteit en toedieningsvorm, en daarmee aanleiding geven dit klinisch verder te ontwikkelen (Zhang et al, 2009).

Een ander aspect dat van groot belang is bij de centrale sensitisatie is de omliggende ontstekingsreactie van microgliale en astrogliale cellen. Deze gliale support-cellen, gelegen om de centrale pijntransmissie-neuron, reageren heftig bij veranderde neurotransmissie. Met andere woorden, bij een verhoogd vuurpatroon (actiepotentialen) van



**Afb. 2.** Centrale inflammatie wordt zichtbaar met behulp van immunocytochemische kleuring selectief voor microgliale cellen: (a) rustende microgliale cellen en (b) geactiveerde microgliale cellen na stimulatie van de perifere zenuw.

de nociceptieve afferenten en daarmee gepaard gaande verhoogde afgifte van glutamaat naar de pijntransmissie-neuronen zullen de gliale support-cellen onmiddellijk reageren. Gelijktijdig met afgifte van glutamaat wordt door de primaire afferenten 'adenosine triphosphate' (ATP) afgegeven. Binding van dit ATP met de op microglia gelegen purinerge receptoren ( $P_2X_4$ ,  $P_2X_7$ ) zorgt ervoor dat de microgliale cellen geactiveerd worden en vervolgens het neurotrofine 'brain derived neurotrophic factor' (BDNF) gaan produceren en afgeven (afb. 2). Dit BDNF speelt een rol in de regulatie en activatie van de NMDA-receptor.: BDNF beïnvloedt dus de centrale sensitisatie. Nieuwe analgetische therapieën zijn daarom gericht op het beperken van de BDNF-afgifte door de microgliale cellen stil te leggen (via toediening van minocycline). Met dit laatste is een aantoonbare therapeutische rol in behandeling van neuropathische pijn in diermodellen aangetoond, maar vooralsnog is het effect in de kliniek beperkt (Vanelderden et al, 2013; Vanelderden et al, 2015).

Op basis van bovengenoemde inzichten blijkt een steeds grotere rol van purinerge receptoren en daarmee de rol van de microgliale en astrogliale cellen in de centrale inflammatie en ontwikkeling en chronificatie van pijn. Het moge duidelijk zijn dat deze purinerge receptoren, samen met BDNF, momenteel sterk in de belangstelling staan en dat farmaceutische bedrijven veel energie steken in ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen gericht op de purinerge receptor en het analgetische effect in de behandeling van acute en chronische pijn (Berger et al, 2011).

### Tot slot

Concluderend is pijn een complex fenomeen waarbij de nieuwe inzichten in de onderliggende mechanismen, en dan vooral die gerelateerd zijn aan perifere als ook centrale inflammatie, een grote rol spelen. Dit kan leiden tot nieuwe therapeutische mogelijkheden.

### Literatuur

\* Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139: 267-284.

\* Berger JV, Knaepen L, Janssen SP, et al. Cellular and molecular insights into neuropathy-induced pain hypersensitivity for mechanism-based treatment approaches. *Brain Res Rev* 2011; 67: 282-310.

\* Clarke DM. Descartes' philosophy of science. Manchester: Manchester University Press, 1982.

\* Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3 Suppl): S3-S14.

\* Haumann J, Geurts JW, Kuijk SMJ van, Kremer B, Joosten EA, Beuken-van Everdingen MHJ van. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer* 2016; Epub ahead of print 2 augustus 2016.

\* International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Laatste update: May 22, 2012. Ge raadpleegd in december 2015.

\* Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003; 26: 696-705.

\* Gorman A, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l-isomers of methadone bind to the on-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 1997; 223: 5-8.

\* Stigtermans MJ, Hilten JJ van, Bauer MC, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain* 2009; 145: 304-311.

\* Vanelderden P, Rouwette T, Kozicz T, et al. Effects of chronic administration of amitriptyline, gabapentin and minocycline on spinal brain-derived neurotrophic factor expression and neuropathic pain behavior in a rat chronic constriction injury model. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 124-130.

\* Vanelderden P, Van Zundert J, Kozicz T, et al. Effect of minocycline on lumbar radicular neuropathic pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial with amitriptyline as a comparator. *Anesthesiology* 2015; 122: 399-406.

\* Wu LJ, Zhuo M. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for the treatment of neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 693-702.

\* Zhang W, Shi CX, Gu XP, Ma ZI, Zhu W. Ifenprodil induced antinociception and decreased the expression of NR2B subunits in the dorsal horn after chronic dorsal root ganglia compression in rats. *Anesth Analg* 2009; 108: 1015-1020.

## Summary

### **Pain, nociception and inflammation; insights into the mechanisms and possible therapeutic approaches**

*Pain is a complex phenomenon and the disentangling of the underlying mechanisms, in which peripheral and central inflammation play an important role, leads to new insights and new therapeutic options. Peripheral inflammation is characterised by the release of a great variety of substances and inflammatory mediators, such as prostaglandines, cytokines and growth factors. The nociceptors at the extreme ends of the C-fibers register changes in the local milieu. It is the specific receptors and transducer proteins located on the nociceptor that cause a depolarisation and in that way send an action potential via the C-fibres to the central nervous system. Upon arrival of this action potential, an inflammatory response will also develop in the central nervous system in which microglial cells play a pivotal role. The interaction between the activated microglial cells and the central sensitization process (NMDA receptor) may result in chronification of the pain.*

### **Bron**

E.A. Joosten

Uit het Universitair Pijn Centrum Maastricht

Datum van acceptatie: 24 mei 2016

Adres: prof. dr. E. A. Joosten, Universitair Pijn Centrum Maastricht, post-

bus/straatadres, postcode bij vorig Maastricht

b.joosten@maastrichtuniversity.nl