

PIJN & ONTSTEKINGEN

nieuwe inzichten zorgen voor een beter resultaat

Pijn is een onderdeel van een mechanisme dat ontstaat bij verwondingen met het doel verdere beschadiging te voorkomen en herstel te bevorderen. De pijnreceptoren zijn vrije zenuwuiteinden die in de oppervlakkige lagen van de huid liggen en ook in de arteriewanden en de gewrichtsoppervlakten. Er zijn drie typen pijnstimuli: mechanisch, thermisch en chemisch. De drempel voor activering van pijnreceptoren ligt net onder het niveau waarop schade aan het weefsel zal ontstaan. Het lichaam reageert met reflexen op een dergelijke pijn prikkel om echte schade te voorkomen. De hierbij betrokken pijnreceptoren zijn verbonden met de A-axonen. Wanneer er wel weefsel schade ontstaat, volgt er een complex van veranderingen in de weefselchemie die een sterke invloed hebben op lokale C vezels. Stoffen die de pijnreceptoren prikkelen, zijn onder andere: bradykinine, serotonine, histamine, kaliumionen, proteolytische enzymen, prostaglandines en leukotriënen. Na ernstige weefsel schade volgt er een periode van ontsteking met zwelling, roodheid, warmte en pijn. Tijdens het ontstekingsproces treden er veranderingen op in het pijnsysteem. Stimuli die normaal slechts licht pijnlijk zijn, worden veel pijnlijker. Dit wordt hyperalgesie genoemd. Ook stimuli die normaal niet als pijnlijk zouden worden ervaren, worden pijnlijk; dit heet allodynie. Zowel hyperalgesie als allodynie wordt tenminste deels veroorzaakt door sensitisering van pijnreceptoren.

Gevolgen pijn prikkel

Na een significante verwonding treden er meerdere veranderingen op. De pH wordt lokaal lager omdat de inhoud van beschadigde cellen vrijkomt. Verder is er een outflow van kaliumionen en van ATP. Er lekt plasma uit beschadigde capillairen. Dit plasma bevat meerdere mediators die het weefsel beïnvloeden, waaronder componenten van de vier enzymcascades: het complementsysteem, het coagulatiesysteem, het fibrinolysesysteem en het kinesiesysteem. Voor pijn is vooral het kinesiesysteem van belang. Tijdens ontstekingsprocessen komen er uit immuuncellen cytokines zoals TNF alfa, IL-1, IL-6, en IL-8 vrij, die hyperalgesie kunnen induceren. De cytokines doen dit door het vrijkomen van onder andere prostaglandines en nerve growth factor (NGF) te bevorderen. Ook kunnen ze de expressie van NGF of bradykinine receptoren vergroten. Dit laatste speelt vooral een rol bij chronische ontstekingen. Bradykinine kan, indirect, pijnneuronen activeren. De volgende mechanismen spelen een rol bij pijngewaarwording:

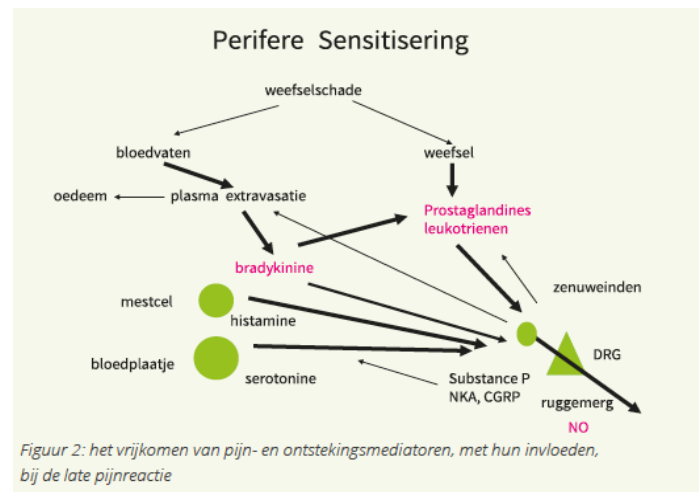
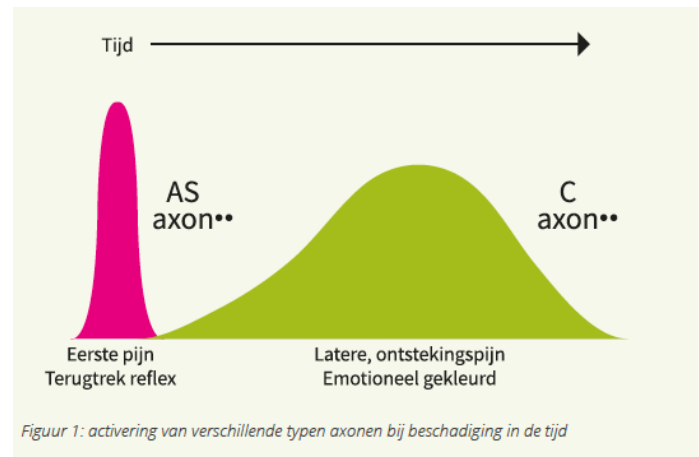
1. Prostaglandines en leukotriënen

Arachidonzuur is de voorloper van een aantal prostaglandines en leukotriënen die beschouwd worden als de belangrijkste promotors van de hyperalgesie en allodynie. De relevante prostaglandines (vooral PGE2 en PGI2) en leukotriënen (vooral LTB4 en 15 HETE) worden gevormd uit arachidonzuur door cyclooxygenase (COX-1 en COX-2) en lipoxygenase (LOX) enzymen. De release van bradykinine is een van de belangrijkste stimulators van dit proces, maar ook immuuncellen in het ontstoken weefsel geven mediators zoals cytokines en groeifactoren vrij, die dit proces bevorderen. In sommige situaties dragen prostaglandines en leukotriënen direct bij aan pijn door pijnreceptoren te activeren, maar in het algemeen worden ze vooral beschouwd als sensitiserende stoffen.

2. Bradykinine

Bradykinine wordt gevormd door de werking van enzymen op kininogenen. Dit proces wordt geactiveerd wanneer er door verwonding factoren uit het bloed in het weefsel terechtkomen. Er zijn twee typen bradykinine receptoren: B1 en B2. Waarschijnlijk kan hyperalgesie bij ontsteking voor een deel verklaard worden door een verlengde aanwezigheid van bradykinine. Bradykinine bevordert de degranulatie van mastcellen, die daardoor serotonine en histamine in het weefsel vrijgeven. Deze werken direct op receptoren op de zenuwuiteinden en geven daarmee pijn prikkels. B2 receptoren zijn altijd aanwezig en spelen een rol in de normale pijngewaarwording. B1 receptoren daarentegen ontstaan alleen als er een

ontsteking is en spelen vooral een rol in hyperalgesie. Bradykinine kan, via een aantal tussenstappen, ook zelf een actie potentiaal opwekken. Daarnaast bevordert bradykinine de vorming en het vrijkomen van arachidonzuur. Uit arachidonzuur kunnen prostaglandines en leukotriënen gevormd worden, die een belangrijke rol spelen in de pijngewaarwording.



Figuur 2: het vrijkomen van pijn- en ontstekingsmediatoren, met hun invloeden, bij de late pijnreactie

3. Capsaïcinerceptoren

Pijncellen hebben een receptor die geactiveerd wordt door de lichaamsvreemde stof capsaïcine (uit peper). Ze worden capsaïcinerceptoren genoemd. Deze receptoren kunnen ook geactiveerd worden door een zuur milieu en hitte, en verder, zoals men recent ontdekte, door bepaalde endogene stoffen, leukotriënen en prostaglandines. Leukotriënen, zoals LTB4 en 15 HETE, activeren de capsaïcinerceptor direct. De prostaglandines PGE2 en PGI2 daarentegen, potentiëren en/of sensitiseren de responsactiviteit van de capsaïcinerceptor. Met andere woorden, ze maken de receptor gevoeliger. Dit leidt bijvoorbeeld tot een verlaging van de temperatuurdrempel voor activering tot 35 graden Celsius, zodat de receptor al bij lichaamstemperatuur geactiveerd kan worden. Hierdoor kunnen dus spontane pijnsensaties ontstaan, zonder dat er hitte voor nodig is.

4. Het opiaatsysteem

Endorfines zijn de lichaamseigen opiaten die het pijngeleidingssysteem kunnen afdempen. Leukotriënen LTB4 heeft waarschijnlijk invloed op het opiaatsysteem. Er zijn aanwijzingen dat LTB4 ervoor zorgt, dat opiaatreceptoren in het ruggenmerg minder gevoelig worden voor opiaten. Hierdoor zal de pijngewaarwording versterkt worden.