

Chronische pijn zonder bekende oorzaak in beeld.

Hoewel een voorwoord doorgaans gaat over de onderzoeksvraag en de bestudeerde aandoening gaat het in dit voorwoord vooral over de wijze, waarop tot onderzoek is gekomen en welke onderzoeken antwoord zouden moeten geven op de onderzoeksvragen.

Hoe kan anders worden begrepen, dat een theoretische verhandeling over de menstruele cyclus, een onderzoek bij zwangeren en de plaatsing van Intra Uterine Devices (IUD) gericht is op diagnostische methoden bij chronische pijn en het mogelijk ontstaan van een CRPS (voorheen onder andere Südeckse dystrofie genoemd) op plaatsen van chronische pijn ?

Deze opsomming zou anders kunnen doen vermoeden, toch zijn de onderzoeken niet willekeurig gekozen. Ze zijn gebaseerd op meet- en regeltechnische aspecten: het genereren van pijn, de overdracht van pijn, de reactie op pijn, het pijngeheugen en het meten van pijn.

Er is gezocht naar een gezamenlijke parameter in deze processen en naar een methode die te meten en te verklaren.

De parameter is gezocht in activiteit van het autonome zenuwstelsel en de modulerende stoffen daarvan, bekend onder de naam "Prostaglandines".

Modulatie van het autonome zenuwstelsel geeft een verandering in huidtemperatuur. Die verandering kan worden gemeten met infrarood detectieapparatuur.

Chronische pijn zonder bekend substraat (zonder bekende oorzaak en zonder objectiveerbare afwijkingen) heeft twee verschijningsvormen:

1. Segmentaal (doorgaans behorend bij een bepaald orgaan en dan optredend op de buikwand en/of de borstwand)
2. Niet segmentaal (voornamelijk optredend op de extremiteiten (armen en benen))

Ad 1: Segmentale pijn is pijn, die behoort bij een bepaald orgaan, bijvoorbeeld de karakteristieke pijn bij een appendicitis (blindedarm) of cholecystitis (galblaas) of dysmenorroe (ongesteldheidspijn). Die pijn zit op een bepaalde plaats op de buik en kan worden aangewezen. Deze pijn is doorgaans acuut en dus per definitie niet chronisch en niet zonder substraat.

Echter verscheen in 1966 een publicatie van de gynaecoloog Kloosterman, waarin hij vaststelde, dat chronische buikpijn in de buikwand gelokaliseerd kon zijn zonder enig verband met een gynaecologisch probleem. Dat zou kunnen wijzen op een chronische pijn, segmentaal, zonder bekend substraat.

Een onderzoek met infrarood detectieapparatuur naar deze vorm van chronische pijn zou dan te maken kunnen krijgen met bias door gemiste aandoeningen in de ingewanden, tenzij prikkeling van de ingewanden niet te meten is met de apparatuur.

Voor dit laatste pleit de nog gangbare mening, dat een specifieke verdeling van autonome zenuwvezels in de buikwand niet strikt segmentaal is. Eenzelfde plaats op de huid zou worden voorzien van zenuwvezels uit verschillende segmenten tegelijk. Een specifieke reactie vanuit één segment zou daardoor niet kunnen bestaan.

Omgekeerd was het niet zeker of een met infrarood gevonden pijnplaats wel of niet kon correleren met een specifiek gebied in de ingewanden. Dat onderzoek was nog niet eerder verricht.

Er zijn ook literatuur argumenten om wél een orgaan-huid relatie te veronderstellen. Daardoor moest er ter uitsluiting van bias eerst een onderzoek plaats vinden of er een correlatie kan bestaan tussen een prikkelingstoestand van een inwendig orgaan en de temperatuur van een specifiek bij dit orgaan behorend huidgebied.

Probleem: welke vrijwilliger wil zijn ingewanden laten prikkelen ter wille van een onderzoek?.

De oplossing diende zich aan in buikwand temperatuur meting voor en na het plaatsen van een IUD.

Als infrarood thermografie in staat zou zijn de effecten van de plaatsing waar te nemen, dan zou men te maken kunnen hebben met een zeer gevoelig meetsysteem. Er kan dan bij pijnmeting bias ontstaan, doordat de specificiteit van de meetmethode achterblijft bij de sensitiviteit. Bij meting ontstaan dan teveel vals positieve uitslagen.

Daartoe werd een onderzoek opgezet bij twee soorten zwangeren: één met en één zonder problemen in de zwangerschap. Vraagstelling: zijn er verschillen in de huidtemperatuur in het specifieke huidgebied van de uterus (baarmoeder). Zo ja, dan meet infrarood thermografie tot op fysiologisch niveau en ontstaat het probleem: wanneer is bij een gevonden pijnplek sprake van een afwijking in ziekte-zin.

Als kernonderzoek werd gekozen voor een beschrijvend onderzoek met interventie. Registratie met videothermografie van de pijnlijke plek op de buikwand, gevolgd door interventie en afgesloten met videothermografie.

De interventie werd uitgevoerd, dubbelblind en "cross over" met twee typen prostaglandinesynthese remmers.

Prostaglandines werden en worden in verband gebracht met pijn. De meest gebruikte pijnstillers zijn prostaglandineremmers. Beide gebruikte middelen worden farmacologisch als gelijkwaardig beschouwd. Van beide middelen was niet bekend, dat ze invloed zouden hebben op de vaatdoorstroming en daarmee op de huidtemperatuur.

Op theoretische gronden werd een verschil verondersteld in het werkingsmechanisme van deze stoffen, waarbij verwacht werd dat de ene tot een huidtemperatuur verhoging en de andere tot een huidtemperatuur verlaging zou leiden.

Inmiddels was een van beide stoffen verdacht geraakt van een ongewenste bijwerking van ernstige aard, die overigens maar zelden zou optreden. Gezien de hoogte van de gebruikelijke dosering kon dat effect ook een toxisch effect zijn.

Uit veiligheidsoverweging werd daarom gekozen voor interventie met een dosering van 0.2 % van de normale dosering van het ene preparaat en 1% van het andere preparaat. Volgens de gebruikelijke farmacologische opvattingen mag dan geen of nauwelijks biologisch effect van het farmacon worden verwacht en al helemaal geen verschil tussen beide preparaten.

Door deze aanpak was de kans, dat er significante verbeteringen van het pijngevoel gevonden zouden worden overigens gering. Achteraf had de keuze wellicht anders moeten zijn, maar de veiligheidssituatie van de patiënten stond voorop.

Ad 2. Niet segmentale pijn.

Bij onderzoek op dit gebied is bias als gevolg van orgaanlijden niet erg waarschijnlijk. Daar hoeft dan ook weinig rekening mee te worden gehouden. Maar eventuele bias ontstaan door hoge sensitiviteit, terwijl de specificiteit van de meetmethode nog niet bekend is, is een potentieel probleem, waarmee wel rekening moet worden gehouden.

Daarom is gekozen voor een vergelijkend onderzoek van eenzijdig voorkomende pijn, vergeleken met de niet pijnlijke andere zijde van het lichaam. Er werd interventie toegepast met een bestaand geneesmiddel (pentoxyphylline), dat overigens niet als pijnstillend was geregistreerd, maar als doorbloedingsverbeteraar bij claudicatio intermittens ("etalagebenen"). Van chronische pijn zonder substraat was inmiddels bekend, dat de huidtemperatuur in de meeste gevallen lager was dan de omgeving. Dat zou te maken kunnen hebben met een verslechterde doorbloeding in die gebieden onder invloed van het autonome zenuwstelsel. Relatief zuurstofgebrek zou aanleiding kunnen geven tot pijn. Verbetering van de doorstroming zou verbetering van de zuurstofvoorziening kunnen geven en daardoor minder pijn en hogere huidtemperatuur. **Doel** van dit onderzoek was het onderzoeken van de relatie tussen ervaren pijngevoel en verkregen infrarood thermografische beelden, uitgaande van de verwachting, dat subjectief pijngevoel even meetbaar zou moeten kunnen zijn als subjectieve geluidservaring.

Voor eventuele spin-off effecten werd een middel gebruikt, dat niet als pijnstillend werd en wordt gebruikt, maar er wellicht wel voor geschikt zou kunnen zijn.

Deze onderzoeken vormen de basis voor het verdere theoretische onderzoek.

De conclusies uit de samenvatting van de onderzoeken zijn:

1a. Overdracht van orgaanreacties vindt plaats tussen orgaan en huid via viscerocutane reflexbanen.

1b. Buikwandpijn kan een reactie zijn van een pijnlijk proces in het bijbehorende orgaan

2. Toenemende huidtemperatuur bij IUD plaatsing kan niet het gevolg zijn van directe prikkeling van het autonome zenuwstelsel. Dan zou afkoeling moeten ontstaan. Er moet dus een mediërende stof in het geprikkelde gebied een rol spelen. Hoewel niet onderzocht, worden hierbij prostaglandines als mediërende stoffen verondersteld.

3. Er worden verschillen waargenomen tussen zwangeren zonder problemen en met problemen. Infrarood thermografie registreert tot op fysiologisch niveau.

4. Uit het buikpijnonderzoek blijkt alleen een significant verschil in werking tussen indomethazine en metimazol : de eerste heeft een temperatuurverlaging ten opzichte van de metimazol.

5. De temperatuur is verlaagd in de meeste gebieden van chronische pijn, conform de literatuur. Pentoxyphylline verbetert de doorbloeding en er is een correlatie tussen thermografisch beeld en ervaren pijngevoel.

In deze onderzoeken komen het genereren van pijn, het meten van pijn, de overdracht van pijn en de reactie op pijn aan bod.

De theorie gaat over het geheugen van pijn en de wijze, waarop deze actief gehandhaafde pijn kan overgaan in een ernstig ziektebeeld als CRPS.

CRPS als uiting van een geactiveerd meet- en regelsysteem, dat derailleert door een gering trauma en daarna de eindstand van het systeem opzoekt, zoals bij elk ander meet- en regelsysteem, dat ontspoorde.

In de geneeskunde is men –vreemd genoeg- niet gewend in meet- en regelsystemen te denken. Het denken speelt zich voornamelijk af in anatomisch/functionele termen. (structuurdenken). Maar zoals in de computerwereld 80% van de storingen bestaan uit software storingen en slechts 20% uit hardware storingen zal dat in een biologisch computersysteem niet anders liggen. Toch wordt daar weinig aandacht aan besteed. In 1977 beschreven twee onderzoekers uit Nova Scotia enkele essentiële eigenschappen

van prostaglandines. Eigenschappen, die bij uitstek geschikt zijn voor biologische schakel- en terugkoppelingsprocessen.

Tot op heden zijn er geen medische artikelen te vinden, waarin die beschreven eigenschappen in praktische zin zijn ontdekt.

Dat kan als die eigenschappen in het organisme niet door regeltechnische processen worden gebruikt, maar dat lijkt onwaarschijnlijk. Er zijn talloze homeostatische processen in tijd en kwantiteit gestuurd. Een van de bekendste: de menstruele cyclus. In tijd en kwantiteit gestuurd met diverse schakelmomenten: ovulatie, menstruatie, en basale temperatuurcurve, die bij de ovulatie een scherpe temperatuurstijging kent en bij de menstruatie een even sterke daling.

Gezien het onderzoeksgebied gaan dan twee van de theoretische artikelen over de rol van deze prostaglandines, die ook (mede) verantwoordelijk zijn voor pijn, in het schakelen van biologische processen. Eén als **illustratie** voor de wijze van regel- en schakelprocessen door prostaglandines. Dezelfde wijze, die een chronische pijnplaats kan veranderen in een heftig verlopende CRPS. Een ander over meet en regeltechniek in een biologisch systeem, waar een koude pijnplaats kan overgaan in een warme CRPS.

Met deze toelichting hoop ik duidelijk te hebben gemaakt hoe de beschreven onderzoeken op gynaecologisch terrein zich verhouden tot "chronisch benigne pijn" en de momenteel erg in de wereldbelangstelling staande CRPS.

Heerhugowaard, 09-05-2012.

P.H.E.van der Veen.