

Het is niet waar!

Chronische pijn is geen psychische aandoening als restant van een oud proces.

Chronische pijn is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een chronische ontsteking van matige intensiteit. Een chronische ontsteking, die lijkt op een veenbrand.

Inleiding

Na 43 jaar research komt een heel ander beeld naar voren van chronische pijn, dan het bestaande. Hoewel patiënten psychisch en in gedrag veranderen is dit waarschijnlijk meer een gevolg van de processen die tot deze pijn leiden, dan andersom.

Voor deskundigen, die al meer dan een halve eeuw werken met het bestaande model is dat kennelijk moeilijk te begrijpen en te accepteren. De vele wetenschappelijke publicaties ten spijt. Wellicht dat de enorme belangen, die met chronische pijn zijn gemoeid (Op het Internationale congres over pijn in 2016 in het EYE in Amsterdam geschat op 50 miljard euro per jaar) daar een ongewilde rol bij spelen, maar toch...

Alle research op een rij gezet, van 1880 tot heden, levert een nieuw inzicht op over chronische pijn. Dat inzicht is weergegeven in een prepublicatie: **“An aetiological model of chronic pain and CRPS: phases of the same inflammatory condition”**. Als preprint (zonder peer review en correcties) gepubliceerd in 2017 in Researchgate en op deze website.

Het artikel blijkt moeilijk te begrijpen te zijn. Mogelijk, omdat vijf elementen een essentiële rol spelen. Elementen, die bekend zijn, deels in wat we alternatieve of complementaire geneeskunst noemen en deels in super- specialistische kringen. Geen van deze elementen wordt in de reguliere medische opleiding onderwezen. Je kan dan ook niet verwachten, dat regulier geneeskundigen daar voldoende kennis van dragen en het dus begrijpen.

Doel van het Blog

Dit blog probeert een handreiking te zijn voor diegenen, die open staan voor herwaardering van bestaande opvattingen. Een artikel is altijd een gecomprimeerde feiten weergave. Doorgaans moet je dan al goed op de hoogte zijn van de gepresenteerde inhoud. Dat is nu juist het probleem. Vijf elementen, die op zich allemaal grotendeels of volledig onbekend zijn, zijn in het bestek van een artikel kennelijk niet begrijpelijk weer te geven. Laat staan de conclusie daaruit.

Een blog kan de tijd en de ruimte nemen om al deze elementen toe te lichten en zo geleidelijk het inzicht te geven, dat voor een goed begrip van het volledige artikel (in het Engels weliswaar) noodzakelijk is. Literatuurverwijzingen worden in dit Blog niet gegeven. Ze staan vermeld in het artikel zelf én in de diverse artikelen over de onderdelen op de site. Daarnaast staat in de index van de site ook een verwijzing naar de complete literatuurlijst, behorend bij alle wetenschappelijke publicaties.

Model

Na de publicatie van de basis van het huidige model, getiteld: “CRPS: A contingent hypothesis with prostaglandins as crucial conversion factor” attendeerde ik een belangrijke patiëntenvereniging hierop met het idee, dat een belangenvereniging wel voor haar eigen belangen zou willen opkomen. Simpel onderzoek zou de visie over chronische pijn namelijk drastisch kunnen veranderen.

De reactie was: “het is maar een hypothese!”. Tja, dan wordt klagen niet meer dan zeuren. Als patiënten zélf al niet geïnteresseerd zijn, hoe kun je dan verwachten, dat hulpverleners met hun

eigen belangen dat dan wél zijn? En dan gebeurt er op dit vlak de komende vijftig jaar ook niets nieuws.

Een hypothese is een model. Is een model dan zinloos? Het is een basis om gericht onderzoek te kunnen doen en zonder onderzoek komt er geen kennis en de kans, dat er toevallig iets gebeurt, is klein. De meeste feiten, die tot deze hypothese hebben gevoerd, zijn al bekend sinds eind jaren zeventig. Dat is nu bijna 40 jaar geleden.

Natuurlijk moet een goede hypothese toetsbaar zijn. Luchtfietserij geeft geen grip op de zaak.

Met de moderne technieken is dat een eenvoudige zaak. Je moet alleen weten met welke technieken en hoe deze werken. Naar schatting is een budget van € 250 000 voldoende. Dat is een fractie van de geschatte kosten voor chronische pijn en CRPS: 54 miljard euro op jaarbasis voor Nederland alleen al.

Doelgroep

De doelgroep van dit Blog omvat de lezersgroep, die gewend is met populairwetenschappelijke kennis om te gaan. Daaronder valt in dit kader ook de professional, die zich op enige wijze met pijnbehandeling en pijnbestrijding bezighoudt. Immers ook deze groep is niet of nauwelijks bekend met de te beschrijven materie. Het is niet op een andere plaats gedoceerd.

Enige medische kennis is wel wenselijk. De stof van deze openbare colleges is niet altijd gemakkelijk. Moet iets verhelderd worden, dan kan dat via de email, zolang de auteur niet in de omvang verzuipt. Het is momenteel vrijwilligerswerk.

Te verwachten onderwerpen:

Verleden, heden en toekomst

Huid

Huidtemperatuur

Infrarood Thermografie

Viscero-cutane reflexen

Prostaglandines

Zonder méér dan oppervlakkige kennis van deze onderwerpen zal chronische pijn niet te begrijpen zijn. Al deze aspecten beïnvloeden elkaar wederkerig. Het Blog zal proberen de leemten op te vullen.

Volgende aflevering: Wat is nu al bekend omtrent chronische pijn.

23-04-2018 Henk van der Veen, med drs, arts niet (meer) praktiserend.

Aflevering 2

Wat is al bekend over chronische pijn ?

1886 Head beschrijft chronische pijngebieden, die zich bevinden in de HUID. Deze gebieden ontstaan door viscero-cutane reflexwegen vanuit de inwendige organen.

1954 Baumann en Ueckert ontdekken bij meting van deze pijnplaatsen in de huid, dat 70% daarvan kouder is dan hun omgeving. De metingen vinden plaats met galvano-elektrische apparatuur.

1960-1980 Introductie van infrarood thermografie: apparatuur, die zonder huidcontact de temperatuur daarvan kan meten.

1969 Synthetische productie van prostaglandines

1977 Horrobin en Manku publiceren dosis-effectcurves van prostaglandines.
1969-1980 Veel publicaties over prostaglandine effecten: in relatie met pijn, ontsteking, acties van zenuwweefsel en immunologie.
1982 van der veen: viscero-cutane reflexen zijn bij de levende mens aangetoond.
1982 van der veen: 75% van chronische pijnplaatsen in de huid zijn kouder dan hun referentiegebied aan de gezonde zijde. 20 % is warmer.
1989 van der veen: 70% van chronische pijnplaatsen reageert meetbaar goed op de toediening van PTX (pentoxifylline). Er is een (zwakke) correlatie tussen verandering van pijngevoel en verandering van de huidtemperatuur.
2008 Arendt-Nielsen e.a : Pijn veroorzaakt in het darmslijmvlies wordt door viscero-cutane reflexen meetbaar overgedragen op bijbehorende specifieke huidgebieden.
Van der Veen's onderzoeken zijn gepubliceerd in de jaren 2012-2015.
2004 Huygen promoveert op een onderzoek naar CRPS
2007 Niehoff promoveert op het gebruik van infrarood thermografie bij CRPS
2009 Groeneweg promoveert op resttoestand van CRPS

Vijf essentiële elementen spelen een rol bij het onderzoeken van chronische pijn:

1. Huid
2. Huidtemperatuur
3. Infrarood thermografie
4. Viscero-cutane reflexen
5. Prostaglandines

Daarmee zijn alle bevindingen in 130 jaar beschreven, waardoor het ontstaan van chronische pijn én CRPS kan worden verklaard, gediagnosticeerd én behandeld.

En toch legt niemand het verband en dát lijkt op zijn minst merkwaardig.

Henk van der veen

Volgende aflevering:

wat is een Headse zone en wat is de relatie met huidtemperatuur en pijn ?

Aflevering 3

Wat is een Headse zone en wat is de relatie met huidtemperatuur en pijn ?

Al in 1898 beschreef onderzoeker "HEAD" door hem gevonden pijnplaatsen op de HUID. Deze plaatsen kregen zijn naam: Headse zones. Hoewel drie jaar eerder de Duitse homeopaat WEIHE 195 vaste pijnpunten in de HUID vond bij verschillende ziekten is zijn naam nooit verbonden aan deze ontdekking. De Headse zones zijn uitgebreid beschreven in een Duits leerboek, verschenen in 1962. (Hansen und Schliack: "Segmentale Innervation, Ihre Bedeutung für Klinik und Praxis", uitgegeven door een van de meest vooraanstaande wetenschappelijke uitgeverijen: Thieme Verlag in Stuttgart). Maar 1962 was geen goed tijdstip voor een Duitse uitgever. Na de tweede wereldoorlog was de toonaangevende medische wetenschap in de Duitse taal compleet ingestort.

Wetenschappers waren gevlucht naar de Verenigde Staten en Rusland. De officiële voertaal van de westerse wetenschap werd de Engelse. Het gevolg was, dat vrijwel niemand meer geïnteresseerd was in publicaties met de voertaal Duits. Als gevolg daarvan werd het boek slecht verkocht en haalde Thieme de restanten van de markt. Aangezien dat leerboek zeer grondig alle bestaande literatuur over pijn en de aspecten daarvan behandelde vanaf de Frans-Duitse oorlog in de tachtiger jaren van de 19^e eeuw ging de basis van alle kennis over chronische pijn verloren.

Dat is wereldwijd nog steeds merkbaar.

Opvallend is het feit, dat Head niet alleen in de Duitse taal heeft gepubliceerd, maar ook enkele publicaties in het Engels op zijn naam heeft staan:

* On disturbances of sensation with especial reference to the pain of visceral disease. Brain. London 16 (1893),1-133 and 17 (1894),339.

* Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei Visceralerkrankungen. Hirschwald Verlag Berlin 1898

* with AW Campbell: The pathology of herpes Zoster and its bearing on sensory localisation. Brain. London 23 (1900),353,523

* with WHR Rivers: The afferent nervous system from a new aspect. Brain London 28 (1905) 99-115

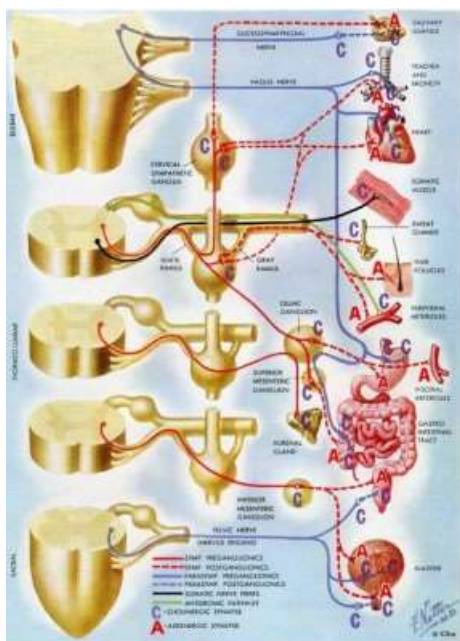
* A human experiment in nerve division Brain 31 (1908), 323

Voor zijn onderzoek ging Head uit van patiënten met Herpes Zoster (gordelroos). Dat is een virusziekte, die in de jeugd wordt opgedaan als “Waterpokken”. Het virus valt na herstel als het ware in slaap en overwintert in de zenuwknopen (Ganglia) van het centrale zenuwstelsel.

Door nog onbekende oorzaak (men spreekt veelal over “weerstandverlaging”) kan het weer actief worden. Het verplaatst zich met de zenuwvezels als autoweg tot aan de huid. Het beeld is dan weer als waterpokken in die gebieden, waar de zenuwvezels “segmentaal” eindigen.

De research van Head toonde een segmentaal (geleedvormig) opgebouwd zenuwstelsel en bijbehorend huid systeem. Dat huidstelsel wordt Dermatomen genoemd.

In deze gecomputeriseerde wereld kun je dit segmentale systeem zien als een gestapelde toren van



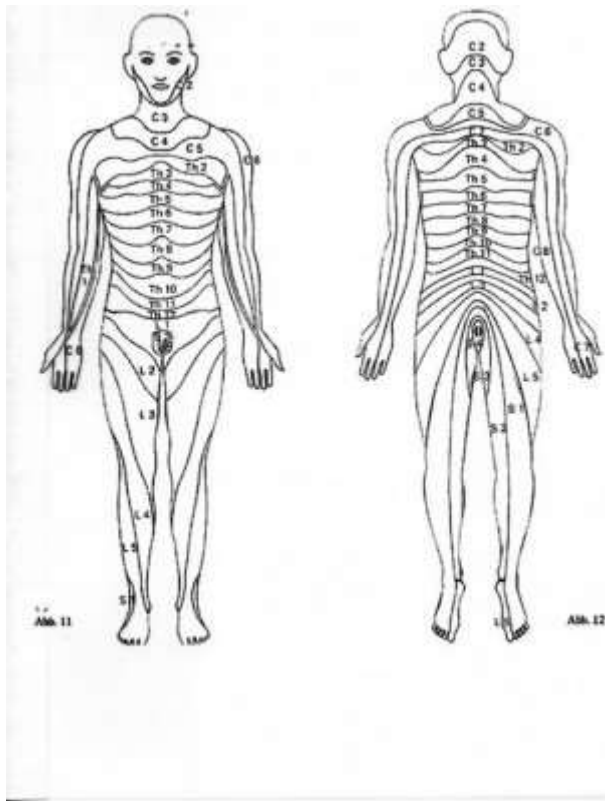
computerterminals, die onderling sterk zijn verbonden en uiteindelijk ook communiceren met de hoofdcomputer in de Cloud. Elke unit heet een segment. Zo’n segment wordt al in het menselijke embryo gevormd. Elk segment is verbonden met specifieke gebieden in huid, spieren, skelet, vaten en organen (zie figuur : tekening van Frank G.Netter uit de Ciba atlas: “Nervous System” 1967.)

Elk plakje is een segment. Elk segment is verbonden met specifieke stukjes van alle orgaansystemen. Alle verbonden plakjes verzorgen alle organen. Alle plakjes zijn ook met elkaar verbonden.

HEAD toonde de relatie van pijn met organen en hun specifieke huidgebieden aan. Al in 1898. Experimentele bevestiging ontbrak echter bij de levende mens. Bij dieren (glasaaltjes) werd dit door de Deense onderzoeker Wernoe

in 1924 wel bevestigd. Pas in 1982 (gepubliceerd in 2012 !) werd het bij de levende mens bevestigd door van der Veen en in 2008 door de groep van Arendt-Nielsen. Van der Veen via het meten van de temperatuurverandering op een specifiek huidgebied bij het inbrengen van IUD's en Arendt-Nielsen, die demonstreerde, dat pijn, opgewekt in een stukje darm, niet alleen de temperatuur in een specifiek huidgebied veranderde, maar ook pijn gegeneerde in dat huidgebied.

Over de precieze verdeling van de huidsegmenten is men het nog niet helemaal eens. In grote lijnen is het als volgt:



De afzonderlijke huidgebieden, hier aangegeven met hun “terminalcodes” C3-S3, zijn gekoppeld aan hun eigen segment-terminals. Elk huidgebied is gekoppeld aan eenzelfde stukje van spieren, organen, skelet, et cetera.

Daarom kan bijvoorbeeld een blindedarmonsteking pijn veroorzaken in een specifiek huidgebiedje dat naar zijn ontdekker is genoemd: plek van Mc Burney.

Volgende aflevering: De temperatuur van de Headse zones.

Henk van der Veen

Aflevering 4

HUID temperatuur: De temperatuur van de Headse zones

In de situatie van pijn verandert de temperatuur van specifieke huidgebieden. Infrarood thermografie kan deze veranderingen meten. Bij onderzoek van CRPS (Complex Regionaal Pijn Syndroom) is Infrarood thermografie aan de Erasmusuniversiteit al uitgebreid toegepast. Als eersten publiceerden de onderzoekers Baumann en Ueckert in 1954 de resultaten van huidtemperatuurmetingen bij patiënten met chronische pijn. De metingen werden met galvanoelektrische apparatuur uitgevoerd, dus met contact van de huid.

In 70 % van de gevallen was de huid kouder dan de omgeving. In 20 % warmer.

Met de resultaten is niet veel gebeurd. Toch was het een aanwijzing. Als gevolg van orthosympatische prikkeling (de orthosympaticus is een deel van het onwillekeurige zenuwstelsel) kunnen vaten vernauwen. De doorstroming neemt dan af en het doorstroomde weefsel wordt dan kouder). Er zou bij chronische pijn sprake kunnen zijn van plaatselijke overprikkeling van een specifiek deel van het zenuwstelsel door welke oorzaak dan ook. Opvallend is echter, dat 20% van de gevallen juist warmer bleek te zijn, wat tegen effect van het onwillekeurige zenuwstelsel zou kunnen pleiten. Maar: bij CRPS is juist sprake van veel warmte- een ontstekingsbeeld- en CRPS heette vroeger: Autonome reflexdystrofie. Een ontstekingsbeeld, dat veroorzaakt zou zijn door overmatige prikkeling van (jawel) het orthosympatische zenuwstelsel. Schijnbaar tegenstrijdigheden. De naam Autonome reflexdystrofie is verlaten, maar naar later zal blijken wellicht onterecht.

Die temperatuur in chronisch pijn gebieden blijft intrigerend. Het leidt tot twee vraagstellingen: WAAROM gebeurt dit en vervolgens HOE kan dit gebeuren? Het lijkt erop, dat het ervaren van chronische pijn vooral met de HUID te maken heeft. Voor het WAAROM zijn twee aanwijzingen: ten eerste verdwijnt de pijn (meestal tijdelijk) bij plaatselijke verdoving van het gebied in de huid. Er is dan geen vervangende pijn. Dat is vooral het geval bij pijn in "koude" gebieden. Dus het koude gebied heeft wel een relatie met chronische pijn. Bij een acute aandoening, zoals blindedarmontsteking zijn er tegelijkertijd twee vormen van pijn: een zeurende misselijk makende pijn en een scherp omschreven pijn, die is aan te wijzen. Bij verdoving van het huidgebied blijft alleen de misselijk makende zeurende pijn over, niet meer aanwijsbaar. De aan te wijzen pijn zit kennelijk in de HUID.

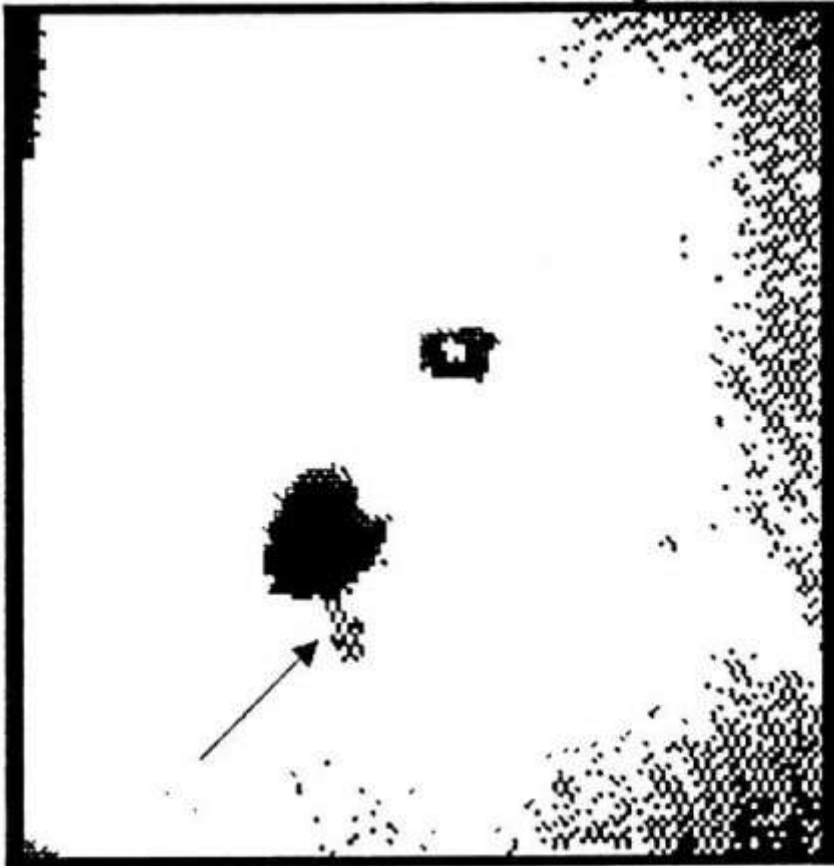
We hebben nu drie elementen van chronische pijn, die een relatie met elkaar hebben: de pijn zelf, de aanwijsbaarheid en de huidtemperatuur.

De vraag van HOE is gedeeltelijk al door HEAD beantwoord. Reflexen vanuit de inwendige organen gaan via de grensstreng zenuwknopen (ganglia) en het ruggenmerg naar alle andere structuren, die met hetzelfde segment verbonden zijn: spieren, skelet, vaten en de huid. Kennelijk nemen we die waar vanuit het huidgebied. Het huidgebied als een interactief computer beeldscherm. Head had hiervoor indirect bewijs. Wernøe toonde in 1925 het bestaan van die reflexen aan bij glasaaltjes. Van der Veen en de groep van Arendt-Nielsen toonden dat aan bij de levende mens.

Dat kon pas aan het eind van de 20^e eeuw. Toen pas kwam er apparatuur op de markt, waardoor de huidtemperatuur zeer nauwkeurig (tot op 0,1 graad Celsius) kon worden bepaald zonder contact te maken met de huid.

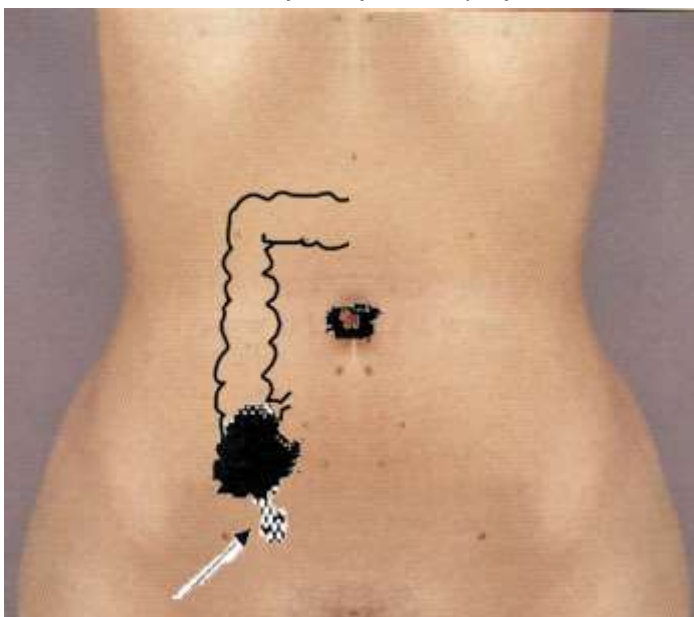
Natuurlijk kan de huidtemperatuur ook veranderen door processen in of direct tegen de huid. Operatielittekens, littekens van ontstekingen, bijtonden, botbreuken etc.

Enkele voorbeelden van de meettechniek bij chronische pijn:

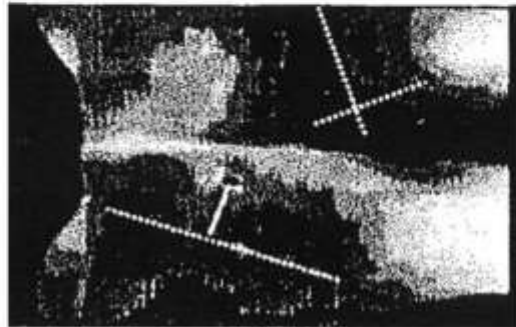
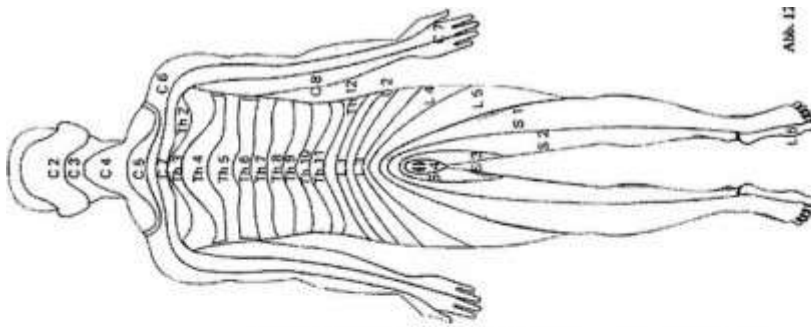


Dit is een voorbeeld van een opname in 1980 na een blindedarm operatie. Er bleef een soort van fantoompijn over. Het zwarte gebied is koud ten opzichte van de omgeving. De pijl is later aangebracht en wijst naar het zogenaamde punt van Mc Burney. Dat is de arts, die ontdekte dat druk op dit punt pijn genereerde bij een appendicitis.

Het beeld wordt duidelijker bij visuele projectie:

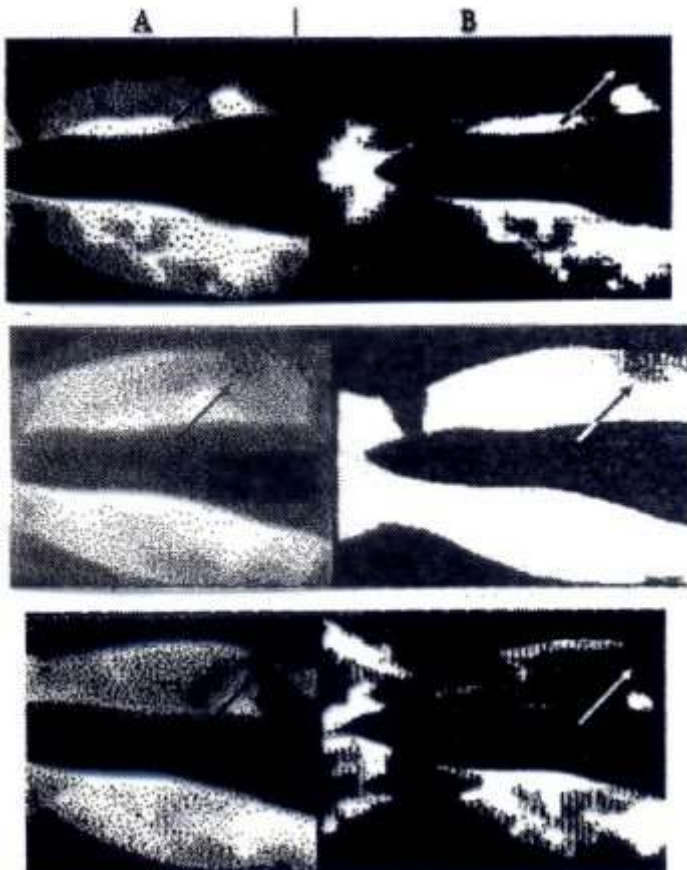


Een ander voorbeeld is een patiënt, die bij het laden van de auto achterbak door een hond in billen en bovenbenen werd gebeten en daar chronische pijnklachten aan overhield.



De patiënt ligt tijdens de opname (1981) op de buik, overeenkomstig met het diagram erboven. Zwart zijn weer de littekens, hier aan aangegeven door stippellijnen. Zwart is ook koud ten opzichte van de omgeving.

Een derde voorbeeld van deze vroege diagnostiek:



Het betreft een bloemenhandelaar, die over een emmer was gevallen en een elleboogsfractuur opliep (zie pijltje). Alle drie plaatjes bestaan uit twee delen: A en B.

De opnames zijn gemaakt lang nadat de behandelende orthopeed hem hersteld had verklaard. A is het originele thermogram uit 1981. B is een computer bewerkte beeld met een grenswaarde. Alles beneden de grenswaarde is wit, alles erboven zwart. Het demonstreert de verschillen wat duidelijker dan in het originele thermogram.

Het bovenste plaatje is de eerste opname van de patiënt tussen zijn werkzaamheden door. Heel veel zwart en weinig wit. De geblesseerde arm is zwarter en kouder dan de gezonde.

Het tweede plaatje van boven is genomen na een rustperiode. Alleen ter hoogte van het oude breukvlak is nog een koud (zwart) gebied zichtbaar.

Het derde plaatje is genomen na hervatting van de activiteiten en ziet eruit als het eerste.

De hevigheid van de pijnklachten komt overeen met de verbetering of verslechtering van het beeld.

Aflevering 5 Contactloze infrarood thermografie

De methode van Baumann en Ueckert om te huidtemperatuur te meten is in de jaren zestig opgevolgd door het meten met contact kristal platen en veel beter (en dus ook veel duurder) met contactloze infrarood thermografie. Dat moet niet verward worden met infrarood fotografie. Thermografie is een gecomputeriseerde techniek, waarbij de beelden opgebouwd en opgeslagen worden met de waarden van de frequentie van het gemeten infrarode licht. (Wikipedia: <https://en.wikipedia.org/wiki/Thermography> : "infrared thermography").

Thermograph
technical data

Camera
 Camera: Photovision 20 20 beam
 infrared camera
 Thermal differentiation: $\pm 0.25^\circ\text{C}$
 Spatial Resolution: < 0.002 rad
 Scan rate: 1/2 sec
 Puls. repetition: 1/200 sec
 F.S.C. resolution: $1/20^\circ$
 Adjustable height: 90 - 180 cm

Display system
 Matrix display: 222×222 pixels
 Pixel depth: 8 bits (256 gray levels)
 Display depth: 8 bits (for thermal profiles)
 Measured range: 2 - 5 - 8 - 2 - 2 - 10 - 15 $^\circ\text{C}$
 Max. read speed: 15 - 40 $^\circ\text{C}$
 Software display: No. 1 Bus, No. 2 read
 Horizontal width: 5% of adjusted range

Thermographic mode calculation:
 most temperature above black
 level ($^\circ\text{C}$)
 Accuracy of absolute temperature:
 $\pm 0.5^\circ\text{C}$
 Accuracy of relative difference:
 $\pm 0.1^\circ\text{C}$
 Display monitor: 17 inch, P-O-B
 interface
 Hard copy: SA-70 Plotter

Medical Systems

Philips thermograaf uit 1980

De camera registreert warmte straling met een golflengte tussen 1 en 4 micrometer. Dat golflengtegebied ligt vlak tegen het zichtbare licht spectrum (0.4-0.8 μM) aan.

De gemeten straling komt vanuit de huid. Men mag daarom een beeld verwachten van warmtebronnen, die in of direct tegen de huid zijn gelegen en daar deel van uitmaken. De arterioveneuze anastomosen (directe verbindingen tussen slagaderen en aderen) in de onderhuid voldoen aan deze eis.

Capillairen (kleinste huidvaatjes), waarvan met het blote oog wel effect wordt gezien, zijn met deze golflengtes niet detecteerbaar. De minimum meettemperatuur van de thermograaf is instelbaar. Dat wordt het black level genoemd. De meetrange is de meetbreedte in graden Celsius. Bijvoorbeeld bij een black level van 26 graden C en een range van 10 ligt het meetbereik tussen 26 en 36 graden Celsius.

Een toename van de huiddoorbloeding geeft een toename van de temperatuur van de huid. Een toename van 1% in de temperatuur geeft een toename van 4% in de uitgestraalde energie door de huid. Via een gekoelde infraroodgevoelige diode werd in de tweede helft van de 20e eeuw deze energie in verandering van elektrische geleiding omgezet. Tegenwoordig wordt een sensorsysteem gebruikt, dat geen extra koeling meer nodig heeft. Via de elektronica van de verwerkingseenheid zet men die verandering om in een beeld op de monitor. Deze methode heeft het voordeel, dat de huid tijdens de onderzoeken niet wordt aangeraakt. Aanraking geeft een verandering van de temperatuur ter plaatse. Bij de te verwachten geringe temperatuurveranderingen in de te onderzoeken huidgebieden vormt huidcontact een onverantwoorde foutenbron.

Diagnostiek

In 1982 was al bekend, dat videothermografie uitstekend kon voldoen bij het volgen van veranderingen. Een enkelvoudige (statische) opname had het nadeel, dat de waarden niet ten opzichte van een referentietemperatuur of referentiekader konden worden afgezet. Daardoor was kwantificering van een thermografisch beeld moeilijk zo niet onmogelijk. Diagnostiek op basis van een enkele opname was daardoor een uiterst moeizaam proces. Tot op de dag van vandaag is dat in de instellingen, waar videothermografie een reveil doormaakt (o.a. Erasmus MC te Rotterdam) nog steeds een probleem.

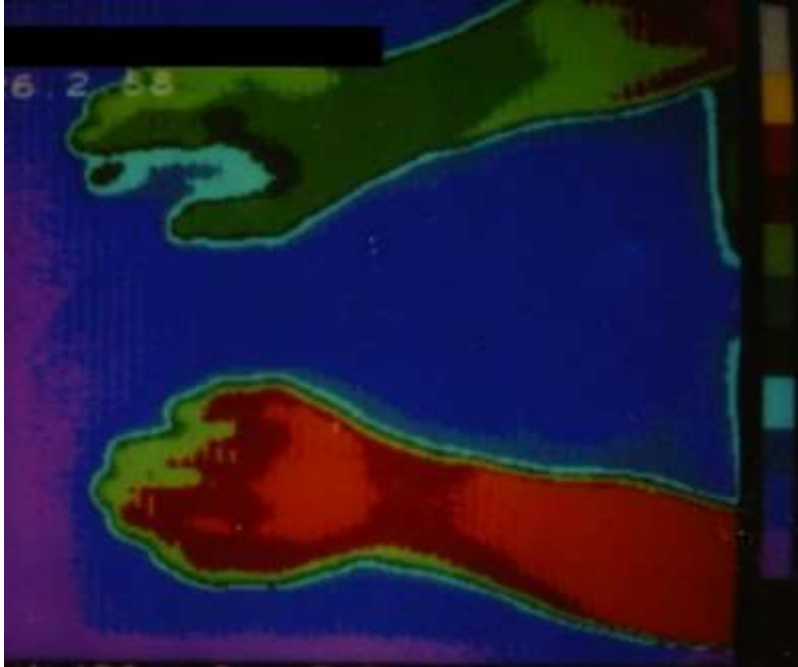
In den Helder bestond daar in 1988 al een oplossing voor, die nog steeds voldoet, maar door medici niet wordt begrepen. Voor de kwantificering van de meetresultaten is toen al gebruik gemaakt van deze techniek.

Het gemis aan referentiekader werd en wordt goed gemaakt door de gezonde zijde van het lichaam daarvoor te gebruiken.



De apparatuur, gebruikt van 1960 tot ongeveer 2000 bestond uit een met vloeibare stikstof gekoelde camera, een verwerkingscomputer en een beeldscherm. De camera woog 40 kg en stond daarom op een zwaar statief. De prijs lag rond de 150 000 gulden.

Er konden laag resolutie foto's mee worden gemaakt:



Op deze foto uit 1980 zijn twee handen en armen te zien, in tien kleuren. Elke kleur verschilt 1 graad met een vorige. De kleurschaal staat rechts verticaal. In dit voorbeeld verschilt de rechter arm ongeveer drie graden Celsius met de linker. Dat is veel ! de rechter arm is veel te koud. Er is daar een doorbloedingsstoornis.

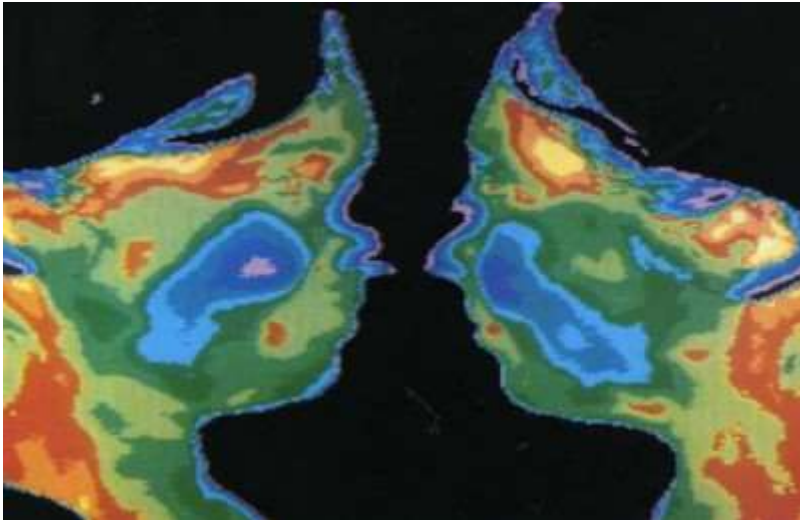
Een ander voorbeeld:



Een opname van de rug. Zoals drukverschillen op een weerkaart kunnen worden weergegeven in isobaren- lijnen van gelijke druk- kunnen op een thermogram isothermen worden weergegeven: lijnen van gelijke temperatuur. Hier worden twee lijnen van gelijke temperatuur samen weergegeven: de blauwe lijn met een temperatuur van 33 graden Celsius en de rode met 33.3 graden Celsius.

Voor kenners van de medische anatomie is dit een intrigerend beeld.

Een derde beeld uit 1978, afkomstig van een reclamefolder van Philips:



Soortgelijke beelden worden tegenwoordig gemaakt met camera's, die nogal wat verschillen met die van 1980. Letterlijk handzaam, met de computer in de camera weggewerkt.

De kwaliteit is gelijk of zelfs beter dan die uit 1980. De prijs is gedaald naar rond de €20 000.



Maar wat we meten is hetzelfde als in 1980 : Pijnlijke gebieden in de HUID.

In experimenten in 1982 en 1989 vonden we dezelfde resultaten als Baumann en Ueckert in 1954: ongeveer 70% van de pijnplaatsen is koud en 20% is warm ten opzichte van de omgeving of ten opzichte van referentiegebieden. Een opmerkelijke prestatie dus van Baumann en Ueckert, die met

veel minder gevoelige apparatuur al dertig jaar eerder met deze bevindingen kwamen. Maar in 2018 is het nog veel opmerkelijker, dat op chronische pijnplaatsen objectief en reproduceerbaar afwijkingen worden gevonden, terwijl 54 jaar na de eerste publicaties er nog steeds van wordt uitgegaan, dat chronische pijn “tussen de oren zit”.

En op het worldwide web zijn slechts de publicaties van Baumann en Ueckert, van der Veen en Arendt-Nielsen te vinden en dat is vreemd. De hierboven genoemde data zijn erg intrigerend en geven richting aan het denken over chronische pijn.

Volgende aflevering: De discrepanties tussen thermografisch gevonden data.

Henk van der Veen.

Aflevering 6

De discrepanties in thermografische data.

Sinds de Griekse en Romeinse tijden is ontsteking gekoppeld aan zwelling, roodheid pijn en warmte (Tumor, Rubor en Dolor). Is het bestaanbaar, dat er ontstekingen zijn zonder deze karakteristieken? Het antwoord op de vraag is te vinden door het gecombineerde gebruik van infrarood thermografie en biochemische laboratoriumbepalingen. Daarnaast geeft ook onderzoek met Technetium scan en het onderzoek van de inhoud van “blisters” (blaren) informatie. Technetium is een radioactieve stof met een korte halfwaardetijd, die door een gespecialiseerd bedrijf in de Pettense reactor wordt gemaakt. Technetium is een milieu belastende stof en niet goedkoop. Bij vaatverwijding, zoals bij een ontsteking optreedt, hoopt zich technetium op, dat met een scanner kan worden gemeten. In vroege thermografie onderzoeken van de jaren tachtig werd een correlatie gevonden tussen het thermografisch beeld en een technetium scan. Niet verbazingwekkend overigens.

Bij ontstekingen kunnen in het weefsel verschillende ontstekingsbevorderende eiwitten, de cytokines, worden gevonden, waaronder interleucine 1, interleucine 6 en TNF-alpha.

Dat kan men doen, door eerst een blaartrekkende techniek op de huid toe te passen en dan wat blaarvocht af te nemen. De blistertechniek is geen dure vorm van onderzoek.

Thermografie is relatief zeer goedkoop en niet belastend, noch voor de patiënt, noch voor het milieu. Omdat thermografie de patiënt niet belast, noch het milieu en een relatief goedkoop onderzoek is, heeft thermografie de voorkeur bij pijnonderzoek. Daarbij worden interessante, maar (schijnbaar) tegenstrijdige uitkomsten verkregen:

- * Niet alle gebieden met chronische pijn zijn koud. Ongeveer 70% is koud en 20% warm. Wat is hiervan de betekenis?
- * Hoe komt het, dat je chronische pijnplaatsen op de huid kunt zien?
- * Wat is de betekenis hiervan voor de diagnostiek in de geneeskunde
- * Waarom veroorzaakt een bepaald soort koude prikkeling via het autonome zenuwstelsel (“Cold stress”) bij sommige pijnplaatsen voor temperatuurstijging en bij andere een temperatuuurdaling?
- * Hoe komt het dat CRPS in zijn eindfase én koud is én toch actieve ontstekingsactieve eiwitten, zoals Interleucine 1 en Interleucine 6 bevat ?

Zonder infrarood thermografie zouden deze vragen niet eens gesteld kunnen worden.

Zoals gesteld zijn de uitkomsten verwarrend. Daaruit volgt de vraag: hoe betrouwbaar is dan infrarood thermografie voor beoordeling van de uitkomsten ?

In de geneeskunde wil men graag stabiele resultaten: Als je "A" doet moet je "B" als resultaat krijgen en niet "B" of "-B" of nog erger "C".

Toch zit de hele materie wel zo in elkaar. "B" "is onverbreekelijk verbonden met "-B". Dat houdt elkaar in evenwicht. In de chemie is het evenwichtsprincipe niet anders. Iedere middelbare scholier leerde dat in de eerste lessen Scheikunde: $A+B \rightleftharpoons C$

In de medische wereld, bestaande uit natuur-en scheikunde, is dat niet anders.

Er zijn vele voorbeelden van tegengestelde effecten van biologisch actieve stoffen, afhankelijk van hun concentratie, zoals bijvoorbeeld noradrenaline, digoxine, ergotamine, dimercaprol, prostaglandines. Vooral over prostaglandines bestaat veel literatuur met veel tegengestelde conclusies. Er zijn een paar onderzoeken, uit 1977, die duidelijk maken, hoe dat komt.

Er is een relatie tussen vaatactieve gebeurtenissen en prostaglandines. Er is ook een relatie tussen vaatactieve processen en infrarood thermografie. Er zou dus ook een relatie kunnen zijn tussen de werking van prostaglandines en thermografie. In dat geval zijn de gevonden tegenstrijdigheden bij thermografie helemaal niet zo tegenstrijdig, maar geven ze belangrijke informatie over de toestand van het menselijke meet-en regelsysteem.

In 2018 is de analyse uit 1977 allang vergeten. Publicaties ,die ouder zijn dan tien jaar worden in de wetenschap per definitie al verouderd beschouwd. Het heet dan "dat de lat tegenwoordig hoger ligt". Dat het niet wetenschappelijk is en zelfs dom kan zijn om dat al á priori aan te nemen kan blijken uit de volgende aflevering over prostaglandines.

Wat kunnen we nu in de laatste zes afleveringen/colleges hebben geleerd?

De recente (beschreven) geschiedenis van chronische pijn gaat al terug naar de Frans-Duitse oorlog van eind 19^e eeuw. De publicaties zijn geschreven in de Franse en Duitse taal in een periode, waarin de medische wetenschap vooral door Franse en Duitse wetenschappers werd gedomineerd. Na de tweede wereldoorlog emigreerden vooral Duitse wetenschappers of naar Engeland, of de Verenigde Staten van America of naar de Russische federatie.

De voertaal van de wetenschap verschoof van Frans-Duits naar het Engels.

Duitse literatuur werd nauwelijks meer gelezen of gewaardeerd. Daarmee verdween een groot kennisgebied over het ontstaan van chronische pijn. Begrijpelijk weliswaar, maar de gevolgen ervan zijn op de dag van vandaag voelbaar. Zonder deze kennis kan het ontstaan van chronische pijn niet compleet worden begrepen. Chronische pijn wordt weliswaar ervaren in de huid, maar kan zijn bron hebben in alle segmentdelen. Moderne inzichten met betrekking tot de temperatuurveranderingen van de huid en verbonden organen kunnen leiden tot mogelijkheden in het zichtbaar en meetbaar maken ervan. Maar het hoe en waarom ligt verborgen in oude Duitse research. Contactloze infrarood thermografie is zelfs in wetenschappelijk onderzoek ingevoerd (CRPS: Erasmusuniversiteit Rotterdam). Echter de schakel om de resultaten daarvan te begrijpen ontbreekt.

Die schakel dateert van 1977. De schakel van de prostaglandines!

Volgende aflevering: prostaglandines

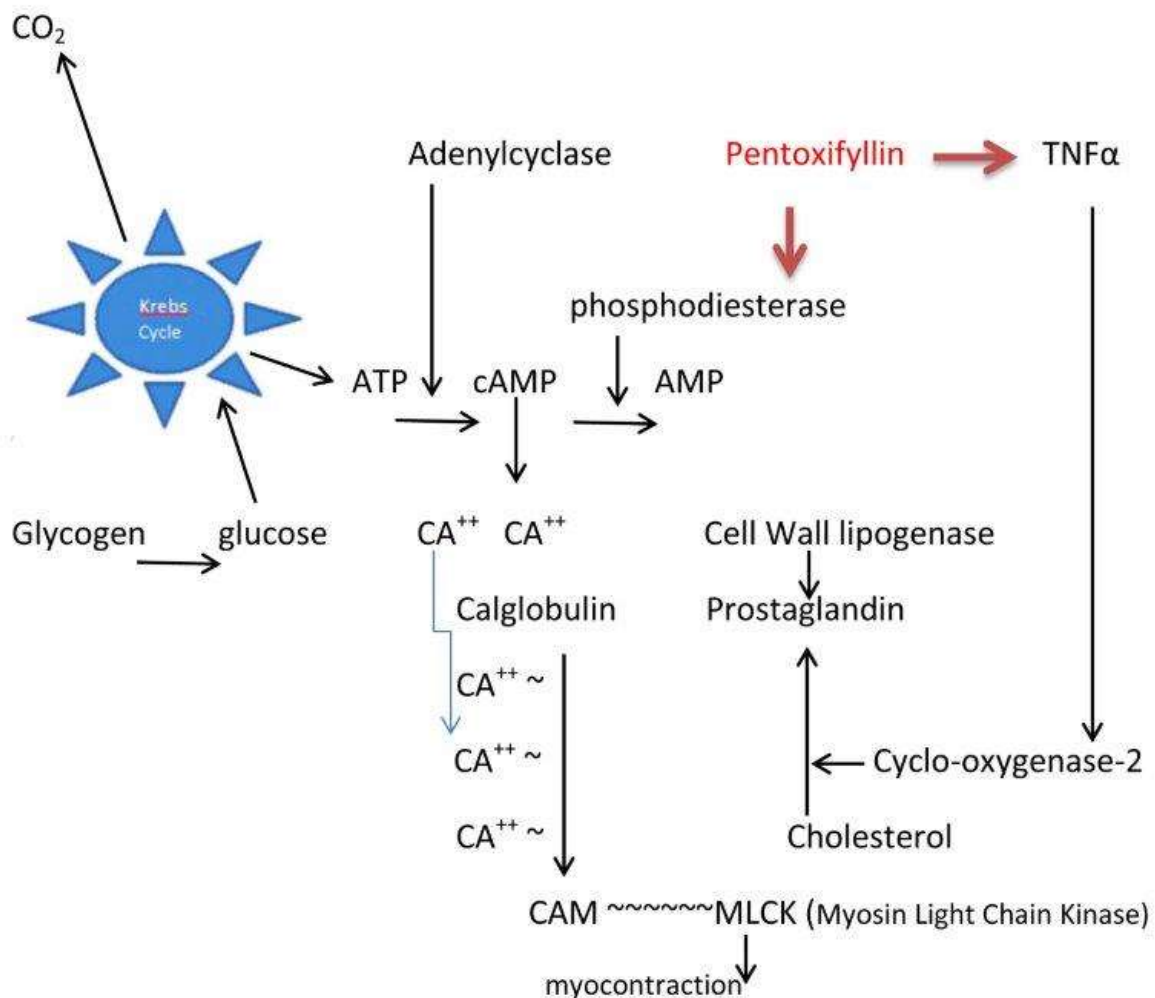
Henk van der Veen

Aflevering 7

Prostaglandines

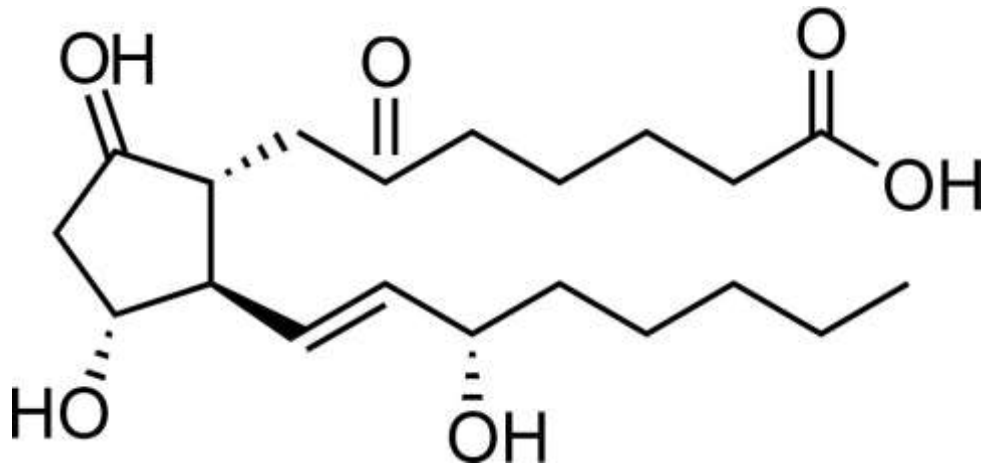
Prostaglandines zijn stoffen, die overal in het lichaam plaatselijk worden gevormd en daar een hormoonachtig effect laten zien. Hormonen zijn stoffen, die in bepaalde organen worden gevormd, aan het bloed worden afgegeven en op afstand (soms grote afstand) stofwisselingsprocessen van andere organen aansturen. Prostaglandines lijken in hun werking op hormonen, maar worden gevormd op de plaatsen, waar ze hun werking ontplooiën. Ze worden daar ook zeer snel afgebroken. In minuten! Zij worden gevormd uit cholesterol of bij de afbraak van celmembranen.

Schematic position of prostaglandins



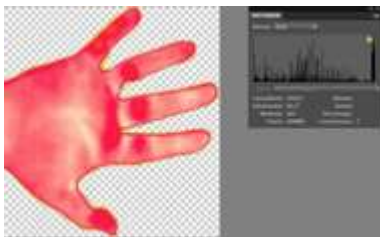
TNF α stimuleert de vorming van prostaglandines uit cholesterol. Pentoxifylline remt dit proces. Ook aspirine, diclofenac en indomethazine werken op dit niveau. Pentoxifylline remt ook het enzym: fosfodiesterase, waarover later meer.

Prostaglandine 6-keto F1 alpha (PGF1)



Het zijn bijzondere stoffen. Op zichzelf hebben ze geen biologische werking. Ze koppelen aan lichaamseigen moleculen of aan geneesmiddelen, die op zichzelf ook geen enkele werking tonen. Maar de combinatie als ruiters en paard is biochemisch actief. Zonder prostaglandines is geen leven mogelijk. De hoeveelheid prostaglandines bepaalt de aard van de werking van zijn buddy. Als voorbeeld: **noradrenaline is een vaatvernauwende stof** als ze gebonden is aan een lage concentratie van een bijpassend prostaglandine, **maar gebonden aan een hoge concentratie werkt het vaatverwijdend**. Zo zijn er duizenden voorbeelden.

Ze werken op allerlei processen. In het kader van deze site is vooral de werking op ontsteking en pijn van belang. Ze koppelen zich dan aan ontstekingsveroorzakende eiwitten en activeren of remmen ze. Bij ontstekingen zijn er drie vaste verschijnselen: zwelling, roodheid en pijn.



De zwelling ontstaat door vaatlekkage, de roodheid door vaatverwijding en de pijn door prikkeling van de zenuwen, die door het ontstekingsgebied lopen.

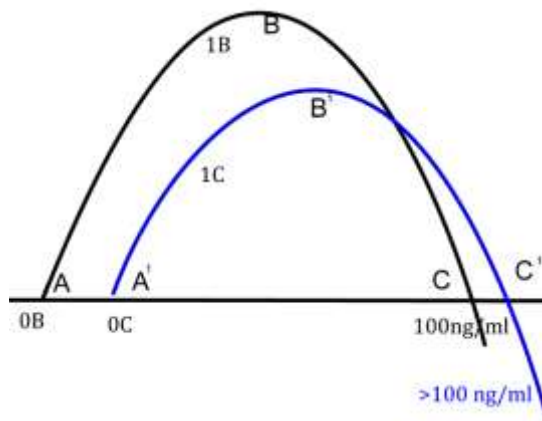
Bij alle drie verschijnselen spelen prostaglandines een rol.

Door hun vluchtig bestaan is biochemisch onderzoek lastig. Haal je ze uit weefsel, dan moeten ze zeer snel worden bepaald, anders zijn ze al afgebroken. Een nog lastiger probleem is het feit, dat ze al in een heel lage concentratie biologisch werkzaam zijn: een miljoenste van een miljardste gram per milliliter: 10^{-15} . Elke weefselverstoring maakt gemakkelijk meer dan een miljoen keer zoveel prostaglandines vrij.

Dat probleem leek opgelost toen in 1969 chemisch stabiele prostaglandines konden worden gesynthetiseerd. Er kwamen duizenden publicaties over de werking van toegediende prostaglandines. Maar helaas spraken de onderzoeksresultaten elkaar nogal tegen. Bij noradrenaline bijvoorbeeld vond de een vaatvernauwing en de ander vaatverwijding.

In 1977 deden twee farmacologen uit Nova Scotia (Horrobin en Manku) een heel bijzonder onderzoek met spier-vaat preparaten. Ze legden eerst de eigen productie van prostaglandines in het weefsel stil en testten toen met noradrenaline. Dat deed helemaal niets. Daarna voegden ze zeer kleine hoeveelheden prostaglandines toe: van picogrammen (10^{-12} gram per milliliter) tot meer dan 100 nanogram (10^{-7} gram per milliliter). Dat is een reeks van een miljoenste van een miljoenste gram

per milliliter tot een tiende van een miljoenste). Dat leverde duidelijk meetbare resultaten op. Ze zetten die resultaten in een grafiek, horizontaal de hoeveelheid prostaglandines en verticaal de samentrekkingskracht van het spierpreparaat. Bij toenemende samentrekking nam de doorstroming van het bloedvat af. De maximale vaatvernauwing werd bereikt bij 1 nanogram prostaglandine per milliliter.



Daarna nam de vernauwing af en dus de doorstroming weer toe. Bij 10 nanogram was er nog maar de helft van het maximale effect en bij 100 nanogram was het effect nul. Bij meer dan 100 nanogram nam de doorstroming TOE als gevolg van VAATVERWIJDING. Het effect keerde om. Ze noemden die curve een "Bell":

Wat is de betekenis van deze bevindingen?

Dit prostaglandine werkt als een lichtsakelaar: licht aan of uit. In het voorbeeld: vaatverwijding of vaatvernauwing. Er is zelfs een dimmerfunctie: Naarmate er meer of minder stroom loopt wordt het licht feller of minder fel. In het voorbeeld: Naarmate er meer of minder prostaglandines stromen verwijderen de vaten meer of minder. De doorstroming wordt hierdoor ook meer of minder.

In het lichaam betekent meer doorstroming meer warmteaanvoer en net als bij een vloerverwarming betekent dat een warmere vloer. Die vloer is bij de mens de huid en de temperatuur van de huid is net als die van de vloer te meten met een speciale infrarood camera: de thermograaf.

Het regelen van de temperatuur van de huid is besproken in Aflevering 1,2 en 3, de infrarood camera in Aflevering 4, de schijnbare tegenstrijdigheden bij de infrarood metingen in Aflevering 5.

Maar zoals in de vorige alinea beschreven, zijn de tegenstrijdigheden helemaal niet zo tegenstrijdig. Ze kunnen eenvoudig afhangen van de concentratie prostaglandines in de meetplaats van de huid en in het inwendige orgaan, dat samenhangt met deze meetplaats.

In de eerste alinea van deze Aflevering is al gewezen op de koppeling van prostaglandines met ontstekingsbevorderende eiwitten: de cytokines.

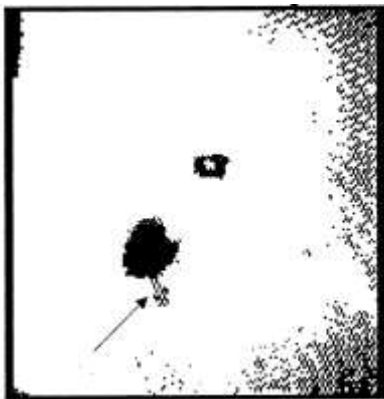
Voor CRPS en chronische pijn zijn twee types prostaglandines van belang: de vaatverwijdende en de vaatvernauwende. Types: PGF en PGE.

We maken het model nu niet te ingewikkeld. Anders valt het nauwelijks te begrijpen voor niet-deskundigen.

Stel een vaatvernauwend prostaglandine (PGE) bindt zich aan een ontstekingsbevorderend eiwit. Zolang de concentratie van het PGE kleiner is dan 1 nanogram per milliliter (ng/ml) neemt het vaatvernauwende effect toe. De vaten trekken dicht en er ontstaat een koudegevoel. Zoals in het

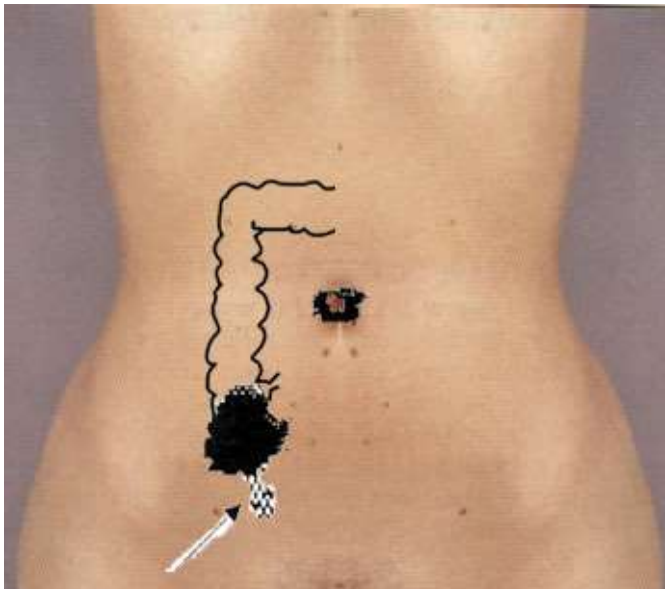
begin van een griepinfectie. Neemt de concentratie van PGE toe, dan wordt de vaatvernauwing minder. De temperatuur stijgt. De ontsteking wordt merkbaar. Ook de hoeveelheid cytokines neemt toe. Zodra de concentratie van het PGE groter wordt dan 100 ng/ml ontstaat actieve vaatverwijding. De cytokines worden maximaal ondersteund door de prostaglandines en de ontsteking slaat toe. De patiënt heeft griep. Bij herstel neemt de concentratie van PGE weer af. Ook de concentratie cytokines neemt af. De temperatuur daalt. Komt de concentratie PGE beneden 100ng/ml, dan krijgt het weer een vaatvernauwende werking. De temperatuur zakt dan snel. Naarmate de concentratie PGE daalt naar 1 ng/ml stijgt de vaatvernauwing en daalt de (huid) temperatuur.

Als de ontsteking geen algemene ziekte als griep betreft maar een plaatselijke ontsteking vindt men dan met infrarood thermografie een koude plek ten opzichte van de omgeving. Een koude plek met de aanwezigheid van ontstekingsbevorderende cytokines. Zolang die er zijn is er een chronische ontsteking.



Buiklitteken na verwijdering van een blindedarm. Fantoempijn.(Volg de pijl). Fotografie met infrarood techniek 1980.

Geprojecteerd op het lichaam:



Een ontsteking, die echter niet meer de klassieke verschijnselen heeft van roodheid en zwelling en daardoor meestal als ontsteking wordt gemist.

Voor CRPS (Complex Regionaal Pijn Syndroom), vroeger ook autonome reflexdystrofie genoemd, is dat wetenschappelijk aangetoond. Er is een proefschrift over.

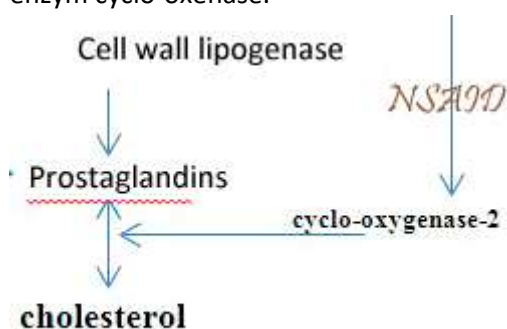
Voor chronische pijn is dat nog niet aangetoond, domweg, omdat niemand zich daarvoor heeft geïnteresseerd. Maar chronische pijn ontstaat- naar het zich laat aanzien-altijd na een ontstekingsachtig beeld: een plaatselijke ontsteking, botbreuk, bloeding, blessure, verwonding. In deze situatie worden er altijd ontstekingsvorderende cytokines gevormd en spelen altijd prostaglandines een grote rol. Er is geen enkele reden te bedenken, waarom dan bij herstel geen cytokines achterblijven, zoals bij CRPS. Daarmee is een chronische ontsteking, veroorzaakt door achtergebleven cytokines en prostaglandines de meest waarschijnlijke optie voor het ontstaan en blijven bestaan van chronische pijn.

Henk van der Veen

Aflevering 8

Wat zijn de gevolgen van de bevindingen uit het verleden voor het heden?

in de vorige afleveringen/colleges hebben we de effecten gezien van het zenuwstelsel, in het bijzonder het autonome deel ervan. Ziekten in de verborgen delen van het lichaam zijn vindbaar in en op de huid, met de handen en de ogen waar te nemen door goed opgeleide artsen en fysiotherapeuten. Daarenboven door artsen, die de techniek van gecomputeriseerde infrarood thermografie beheersen. De wijze, waarop die ziekten waarneembaar worden, staat bekend als “viscero-cutane reflex”, een reflectoire lus van het centrale zenuwstelsel. Maar dat is niet het gehele verhaal. Er zit iets tussen het interne proces, het zenuwstelsel en de huid. Drie overgangen, die niet anatomisch als draadverbindingen in elkaar overgaan. De overdracht vindt biochemisch plaats door tussenkomst van de zogenoemde “Prostaglandines”. Deze biologisch actieve moleculen zorgen voor de overdracht van signalen, maar moduleren deze signalen ook. Zodanig, dat schakelmomenten kunnen optreden: “Aan en Uit”. Zij remmen of activeren ontstekingen, de bloedstroom in de vaten, zenuwvezelactiviteit en pijn. Dat laatste is de reden, dat medicatie voor pijn wordt voorgeschreven. Medicijnen, zoals aspirine (acetylsalicylzuur), voltaren (diclofenac), indocid (indomethazine), ook wel NSAID’s genoemd, werken remmend op de productie van prostaglandines via remming van het enzym cyclo-oxygenase.

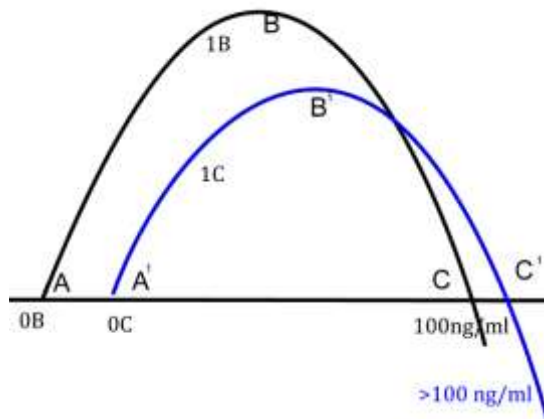


In bovenstaand schema is de ontstaanswijze van prostaglandines te zien. Het is een samenvatting van het uitgebreide schema van de vorige aflevering..

De hierboven al genoemde schakelmomenten zijn essentieel voor de werking van een geautomatiseerd meet-en regelsysteem.

Het schakelmoment van prostaglandines is al in 1977 beschreven en lijkt anno 2018 helemaal

vergeten:



In bovenstaande curve ziet u het schakelmoment voorbij "C". Dat schakelmoment ligt bij 100 ng/ml prostaglandines . (Eén nanogram is een miljardste van één gram).

Het schakelen is afhankelijk van de concentratie prostaglandines. Een vaatvernauwende stof als noradrenaline gekoppeld aan zijn prostaglandine buddy heeft onder de 100 ng/ml prostaglandine vaatvernauwende eigenschappen en boven de 100 ng/ml vaatverwijdende.

Het is alsof je het licht aan of uit zet. Zonder deze prostaglandines is er geen pijn, geen ontsteking, geen viscerale reflex, geen infrarood thermografie voor de mens, geen leven...

Er is geen ander systeem bekend in het lichaam met dezelfde eigenschappen.

U kunt het zichzelf voorstellen als een plaatselijk vuur als gevolg van een ontstekingsproces, dat voortkomt uit een botbreuk, een infectie, een wond of een bloeding (al dan niet inwendig). Zo'n vuur is een complex proces. Het heeft energie en biochemisch actieve stoffen nodig voor regulerende en modulerende acties. ("brandversnellers en brandvertragers": cytokines.). Deze stoffen worden allemaal plaatselijk geproduceerd en ook plaatselijk gecontroleerd door enerzijds het menselijk computersysteem, anderzijds door de gevormde stoffen zelf. Deze biochemisch actieve stoffen zoals prostaglandines en cytokines activeren de zenuwuitlopers. Deze activering verplaatst zich langs de zenuwvezels tot aan de pijncentra in de hersenen. Voor het ervaren van pijn bestaan er twee soorten zenuwvezels: de "dikke" vezels met een isolatielaag (myeline) en "dunne" vezels zonder die laag. De dunne vezels zijn verantwoordelijk voor de "brandende" pijn. De dikke voor "gewone" pijn: aanraking, druk en knijpen. In sommige situaties bij ontstekingen kan de isolatielaag beschadigd raken, als bij gewone elektrische leidingen.

Zie : <http://pediaa.com/difference-between-myelinated-and-unmyelinated-nerve-fibers/>

Het resultaat is dan, dat dikke vezels kunnen veranderen in dunne vezels met een branderig gevoel door prostaglandines en cytokines als gevolg. Dat gevoel kan worden verminderd of worden opgeheven door prostaglandine blokkerende of remmende stoffen. De NSAID's zijn al genoemd. Naast deze veel gebruikte medicijnen bestaat er sinds 1986 een andere stof Trental (pentoxifylline), die officieel niet behoort tot de NSAID's. Maar doordat het een cytokine blokkeert, die een stimulerend effect heeft op het enzym cyclo-oxygenase. remt het ook de productie van prostaglandines uit cholesterol. Een pijnstillend effect kan dan ook verwacht worden. In de praktijk is dit ook zo.

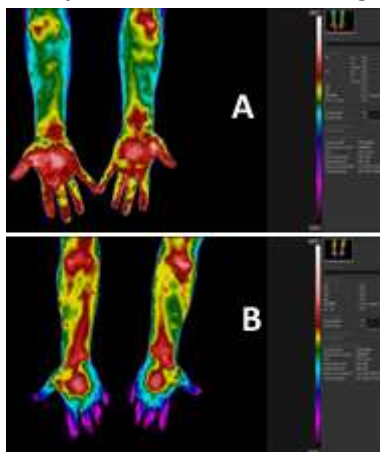
Er is nog een ander effect van dit middel, een eigenschap, die de vaatdoorbloeding verbetert. Daarvoor is het geregistreerd. Beide eigenschappen lijken een rol te spelen bij ontstekingsachtige aandoeningen en gelijktijdig bij dezelfde persoon.

Die effecten zijn te meten met infrarood thermografie, beschreven in aflevering 4 en 5.

In 1989 is gevonden, dat de temperatuur bij koude pijnplaatsen toeneemt en de temperatuur bij warme pijnplaatsen afneemt. De gezonde links-rechts symmetrie van de mens lijkt te herstellen met Pentoxifylline. Er is toen ook een verband gevonden tussen de verandering in temperatuur en het pijngevoel. De opwarming bij koude pijnplaatsen werd verklaard door een betere bloeddorstrooming. Het effect op warme pijnplaatsen kan verklaard worden door het blokkerende effect op het cytokine TNF-alpha. Tenminste als men mag aannemen, dat er in chronisch warme pijn een ontsteking aanwezig is. Bij CRPS (Complex Regionaal Pijn Syndroom, vroeger Autonome Reflexdystrofie genoemd) is een ontsteking zeker het geval. (Zie aflevering 7). In een testsituatie bij de Erasmusuniversiteit is een genezing beschreven met een nieuw geneesmiddel : Infliximab. Dat is een middel, dat de cytokine TNF-alpha blokkeert. Dat middel is 100 keer zo duur als Pentoxifylline! In een testsituatie werd daarom aan een patiënt met beginnende CRPS Trental (Pentoxifylline) voorgeschreven.

In onderstaand thermografisch plaatje is de situatie weergegeven.

Plaatje A is vóór de toediening van Trental. Plaatje B erna.



Bij "A" zijn de onderarmen groen/blauw. Dat is koud en de handen geel/rood. Dat is warm. Bij de linker duimmuis zit de warmste plek: daar was een botbreukje geweest.

Na behandeling met Trental (plaatje "B") waren er geen tekenen meer van een actieve CRPS.

De handen zijn nu paars blauw met een normale rode plek in de handpalm. Dus de temperatuur is fors gedaald. De onderarmen daarentegen zijn van blauw/groen geel/rood geworden. Beide zijn in temperatuur gestegen. Precies, zoals verwacht kon worden.

Op de CRPS heeft het medicijn hetzelfde effect gehad als Infliximab. Zowel Trental als Infliximab blokkeert TNF-alpha. Verwacht mag worden, dat dit effect van Trental door blokkering van TNF-alpha tot stand is gekomen. Ook een warm chronisch pijngebied daalt in temperatuur door Trental.

Het ligt dus ook voor de hand te verwachten, dat daar een actieve ontsteking aanwezig is.

In aflevering 7 is ook al ter sprake geweest, dat een warme actieve CRPS eindigt in een KOUDE CRPS met nog actieve cytokines. Beide ontstaan na weefselbeschadigingen, beide reageren op een middel dat een cytokine :TNF-alpha blokkeert. Het ligt voor de hand om dan ook bij beide een chronische ontsteking te veronderstellen. Daarom is dan ook de voorlopige conclusie:

Chronische pijn is nog steeds een actief proces, waarbij de psychologische veranderingen gevolgsituaties zijn van het ziekteproces. Bij dit ziekteproces spelen ontstekingsfactoren de hoofdrol.

Volgende aflevering:

Deze thesis: fantasie of realiteit?

Henk van der veen.

Aflevering 9

Fantasie of realiteit?

Hoewel er veel "evidence" is voor het bestaan van de gepresenteerde thesis is dit niet genoeg voor een sluitend bewijs. Dat is er pas, als verschillende wetenschappers hebben bevestigd, dat er in de plaatsen van chronische pijn inderdaad cytokines als interleucine-1, interleucine-6 en TNF-alpha voorkomen. Dezelfde cytokines, als gevonden zijn in het eindstadium van CRPS.(1)

De methode om dat te toetsen is heel eenvoudig te realiseren, maar tot op heden komt niemand op dat idee het te doen.

Voor CRPS deed F.J.P.M Huygen, nu hoogleraar pijngeneeskunde aan de Erasmusuniversiteit te Rotterdam dat in de jaren 2002-2004 (2). Voor fase drie van CRPS deed J. Groeneweg hetzelfde ten behoeve van zijn dissertatie van 2008-2009 (1)

Onderstaand beeld toont de manier van onderzoek naar het bestaan van cytokines in de huid:

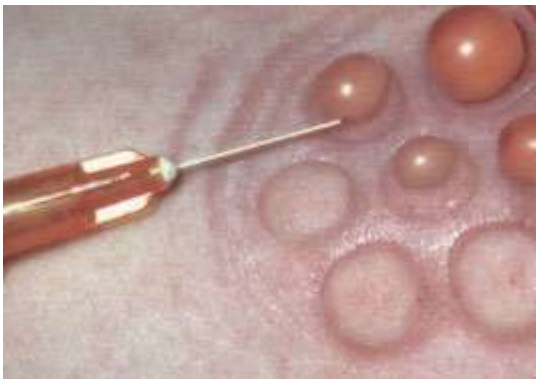


Foto met toestemming van Prof.dr. F.J.P.M.Huygen

U ziet hier de blaartjes, getrokken met een vacuumpomp. In dit geval een ATMOS 350 A.

Uit de blaartjes werd 150 microliter huidweefsel vloeistof opgezogen (3,4)

De methode werd beschreven in beide publicaties.

Na 15 minuten op het maximum werd de druk van de pomp verlaagd tot 250 mm Kwikdruk, na weer 15 minuten tot 200 mm Kwikdruk. Die werd gehandhaafd gedurende 2-2.5 uur.

De blaren bevatten gemiddeld 150 microliter huidweefsel vloeistof.

Dus erg moeilijk is de methode niet. En erg kostbaar evenmin. Maar wereldwijd zijn er geen publicaties te vinden hierover, toegepast op patiënten met chronische pijn. Verbazingwekkend, als je realiseert, dat chronische pijn in 1982 al geschat werd op een maatschappelijke kostenpost van 4.5

miljard gulden en in 2017 op meer dan 50 miljard euro..... In Nederland alleen al.

Het rendement op zo'n gericht onderzoek kan enorm zijn, maar de belangstelling is nul.

En toch is dat niet een zuiver wetenschappelijk onderzoek alleen. Het heeft bruikbare toepassingen voor diagnostiek en therapie. Die therapie is zelfs al getoetst in 1989 (5). Er werd uitgegaan van chronische pijn als een koude plaats in het weefsel. Koud als gevolg van littekenvorming na een vroeger trauma en vasoconstrictie als autonome reflex. (In die tijd werd ook CRPS verklaard vanuit een autonome reflex.)

Gebruikt werd een reologisch middel, in 1986 op de markt gebracht (Pentoxifylline). Pentoxifylline is een xanthine derivaat, verwant aan coffeine, aminophylline en theophylline.

De temperatuur in koude pijnplaatsen nam toe, maar in warme pijnplaatsen nam die af. ($p < 0.001$)

Ook de pijn nam af in 70% van de patiëntenpopulatie.

In 2013 werden de meetgegevens geverifieerd. De P waarde bleef ongewijzigd.

In de algemene praktijk werd vanaf 1989 pentoxifylline als regulier middel bij chronische pijn toegepast met succes. Het succes werd toegeschreven aan een verbeterde oxygenatie van het weefsel.

De temperatuurdaling van warme pijnplaatsen kon niet worden verklaard in die tijd. Nu weten we, dat pentoxifylline niet alleen een reologisch middel is, maar ook een remmer van een cytokine: TNF-alpha (6,7,8). TNF-alpha heeft een ontsteking activerende werking en is aanwezig in het weefselvocht afkomstig van CRPS weefsel. Zowel in de acute fase als in de (koude) restfase. (Ook hier weer een relatie tussen chronische pijn en CRPS).

In één experiment bij de Erasmusuniversiteit is een patiënt volledig van CRPS hersteld door de toediening van een moderne TNF-alpha remmer: infliximab. Dat middel kost rond €20 000 per jaar. pentoxifylline kost rond € 250 per jaar..... Bij de geschatte hoeveelheid chronische pijn patiënten van 2 miljoen zou dat een verschil uitmaken aan medicatie alleen al van meer dan dertig miljard euro op jaarbasis..

De auteur van deze site is bijna 75 jaar en ruim met pensioen. Het is duidelijk, dat hij dit onderzoek niet meer gaat doen. Bij de huidige stand van zaken kan een organisatie, die zich dit aantrekt een wereldprimeur behalen. Hoe groot (of klein) kan een land zijn? Wie durft?

Henk van der Veen.

Volgende afleveringen: Samenvatting, daarna de hypothese uitgewerkt, diagnostische en therapeutische mogelijkheden.

Aflevering 10

Samenvatting.

Chronische pijn verdient een nieuwe definitie:

Bestaande definitie:

De International Association for the Study of Pain (IASP) definieert pijn als een onplezierige, sensorische en emotionele gewaarwording. Deze wordt geassocieerd met actuele of potentiële

weefselbeschadiging of beschreven in termen van beschadiging. Pijn is subjectief, ieder individu leert het woord pijn te gebruiken op basis van ervaringen met weefselschade.

Bestaande definitie van de Gezondheidsraad:

De pijn heeft zijn primaire signaalfunctie verloren en is een eigen leven gaan leiden.

Nieuwe definitie:

Chronische pijn is een onplezierige, sensorische en emotionele gewaarwording, die langer duurt dan drie tot zes maanden. Deze is het gevolg van doorgemaakte weefselbeschadiging, waarna een actuele chronische ontstekingsreactie in het weefsel is achtergebleven. De gevolgen van die ontsteking zijn objectief te diagnosticeren en medicamenteus te behandelen.

CRPS (Complex Regionaal Pijn Syndroom) is een bijzondere vorm en verschilt alleen in de fase van het proces.

Bestaande gegevens:

	Huid temperatuur	Test Cold Stress	Fysische diagnostiek	Lab	Infrarood Techniek	Aangetoond
Chronische pijn	Koud	kouder	H1,H2,H3,H4, S1,S2,Sk1, Sk2, R1,R2,R3,R4		Ja	5,9,10,
	Warm	Kouder	H3, H5		Ja	
CRPS	Warm	?		L1		2,
	Koud	?		L1		1,
	Koud	warmer			Ja	
	Warm	warmer			Ja	

Fysische diagnostiek	Code	1	2	3	4	5
Huid: H	H	Stugheid	Allodynie	Verlaagde huidweerstand	gelosen	Verhoogde huidweerstand
Spieren: S	S	Hypertonie	Contractuur			
Skelet: Sk	Sk	Osteoporose	artrose			
Reflexen: R	R	Mydriasis	astma	Schouderpijn	Hoofdpijn	
Lab/chemie: L	L	Cytokines				

Toelichting op de tabellen:

Het klopt niet, dat er bij chronische pijn geen objectieve verschijnselen zijn. Zowel in de huid, als de spieren en het skelet zijn objectieve verschijnselen beschreven. Zowel op de klassieke wijze bij algemeen medisch onderzoek door arts en fysiotherapeut te vinden, als instrumenteel met weerstandsmeter of infrarood apparatuur. Die te vinden afwijkingen hangen segmentaal met elkaar samen via reflexbanen. Ze zijn niet door de auteur verzonnen, maar in talrijke publicaties weergegeven. De codes in de bovenste tabel corresponderen met die in de onderste.

Allodynie: IASP definitie: “*Allodynia* is suggested for pain after stimulation which is not normally painful. *Hyperesthesia* includes both allodynia and hyperalgesia, but the more specific terms should be used wherever they are applicable.” Dat betekent, dat toediening van prikkels, die normaal geen pijn doen, op het pijnlijke huidgebied wel pijnlijk zijn.

Verlaagde huidweerstand is de elektrische weerstand in Ohm van de huid.

Gelosen zijn voelbare bol- of spoelvormige verhardingen in bindweefsel of spieren, behorend bij de segmentale verschijnselen in chronische pijngebieden.

Contracturen zijn zeer krachtige samengetrokken spiergedeelten.

Osteoporose is botontkalking.

Artrose is een combinatie van botontkalking ,samen met ongecontroleerde kalkafzetting.

Mydriasis is een reflexmatige verwijding van de oogpupil.

Astma is een krampachtige vernauwing van de kleine luchtwegen in de long, waardoor de uitademing ernstig wordt belemmerd.

Cytokines zijn eiwitten, die ontstekingsbevorderend of ontstekingsremmend werken. Zij kunnen in huidvloeistof biochemisch worden bepaald.

De laatste kolom van de bovenste tabel verwijst naar de artikelen van de literatuurlijst.

Wat betekent Cold Stress (11, 12)

Cold Stress is een term, die toegepast wordt bij Infrarood thermografie.

Wordt een pijngebied gevonden in bijvoorbeeld de armen (bovenste extremiteit) dan worden de voeten en een stukje onderbeen afgekoeld in een speciaal koelingspak of gewoon een bak koud water. Omgekeerd kan dat ook met pijnplaatsen op de benen: dan worden handen en onderarmen gekoeld. De afkoeling geeft een prikkel via het onwillekeurige zenuwstelsel. Daardoor vindt een reactie plaats op afstand. Dat heet een autonome reflex. Een pijnplaats kan dan afkoelen: normale reactie of juist warmer worden: abnormale reactie. Bij een CRPS vindt altijd opwarming plaats!. Vindt er bij een koude pijnplaats opwarming plaats, dan is dat een zeer sterke aanwijzing voor een dreigende CRPS. Dat sluit aan bij de inmiddels verlaten opvattingen van het ontstaan van een CRPS vanuit een Autonome Reflex.

Voor een verband tussen chronische pijn en CRPS pleiten de volgende elementen:

	Chronische pijn	CRPS
Voorgeschiedenis	Letsel/ontsteking (?)	(meestal) klein letsel
Acute fase	Warm/zwelling/pijn	Warm/zwelling/pijn
Chronische fase	Koud: 75% warm: 20%	Koud
Cytokines acute fase	Interleucine 1 en 6 ,TNF-alpha	Interleucine 1 en 6 ,TNF-alpha
Cytokines chronische fase	?	Interleucine 1 en 6 ,TNF-alpha
Huidtemperatuur	Warm/koud	Warm/koud
Reactie op cold stress	Afkoeling/opwarming	Opwarming

Beide beelden lijken erg veel op elkaar. Er lijken zelfs overgangen van chronische pijn naar CRPS, maar er zijn enkele verschillen. Het belangrijkste verschil is, dat CRPS warmer wordt bij afkoeling en chronische pijn doorgaans niet.

Daarnaast is over de cytokines in een chronisch pijngebied niets bekend.

In recente moderne literatuur zijn geen onderzoeken bekend naar relaties met vroegere letsels of andere weefselbeschadigingen.

Drie gerichte onderzoeksvelden, waarvan je zou mogen verwachten, dat universitaire centra er iets mee zouden doen. Ergens op de wereld.

Maar toch zijn deze drie elementen, die deels tegenstrijdig lijken, theoretisch in een toetsbaar model te verenigen. Net als bij de natuurkunde kan de theorie aan de praktijk voorafgaan.

Het model kan verklaren waarom chronische pijn warm of koud kan zijn, waarom chronische pijn bij cold stress kouder of warmer kan worden, waarom acute CRPS altijd warmer wordt en chronische CRPS koud is en bij autonome reflexen weer kan activeren. Het kan ook verklaren, waarom bij koude CRPS toch ontstekingsactieve cytokines worden gevonden.

Tenslotte kan het verklaren waarom CRPS zo "autonoom" lijkt te zijn.

En dat alles op basis van een in 1977 al gepubliceerd en inmiddels vergeten onderzoek over prostaglandines.

En dat maakt chronische pijn tegelijk zo eenvoudig en complex. Voor het begrijpen ervan moet je vier verschillende super-specialistische vakgebieden beheersen: het gebied van autonome reflexen, het gebied van prostaglandines en cytokines, het gebied van Infrarood thermografie en een stuk farmacologie.

In een gesegmenteerde medische, farmacologische, paramedische en technische beeldvormende wetenschap is er geen overlappend segment. Er is geen specialist te vinden, die overzicht heeft over deze gezamenlijke deelaspecten. En zonder dat overzicht is chronische pijn en CRPS niet te begrijpen. De pijngeneeskunde is in handen van anesthesisten, die niet zijn opgeleid om al deze aspecten te overzien. Zoals Huygen in zijn inaugurele rede al zei: Pijn is van iedereen en dus van niemand.

Literatuur bij "Fantasie of realiteit" en de Samenvatting.:

- 1) Groeneweg JG. Cold Case: Vascular dysregulation in the Complex Regional Pain Syndrome. Haveka BV. Alblisserdam. Dissertation. ISBN 978-90-9024512-6. 2009: 58.
- 2) Huygen FJPM. Neuroimmune Alterations in the Complex Regional Pain Syndrome. Proefschrift. 2004: 130-31 [Internet]: Available from <http://www.erasmusmc.nl/pijn/research/promoties1/4142182/>
- 3) Huygen ("Mast cells are involved in inflammatory reactions during Complex Regional Pain Syndrome type 1. Immunology Letters 2004;91:147-54.") verwees naar een eerder artikel van Michiels en Zijlstra:
- 4) Michiels JJ, Zijlstra FJ. Prostaglandin cyclooxygenase products but not tromboxane A2 are involved in the pathogenesis of erythromyalgie in thrombocythaemia. Nediat Inflamm 1993; 2: 385-9.
- 5) Veen PHE van der. Infrared thermography for pain influenced by a Xanthine derivative: An attempt to assess chronic pain objectively. Thermology Int. 2014. 24(2):39-48.
- 6) Pollice PF1, Rosier RN, Looney RJ, Puzas JE, Schwarz EM, O'Keefe RJ. Oral pentoxifylline inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human peripheral blood monocytes : a potential treatment for aseptic loosening of total joint components. J Bone Joint Surg Am. 2001 Jul;83-A(7):1057-61.
- 7) J Dubost, J & Soubrier, Martin & M Ristori, J & Beaujon, G & Oualid, T & L Bussière, J & Sauvezie, B. (1998). An open study of the anti-TNF alpha agent pentoxifylline in the treatment of rheumatoid arthritis. Revue du rhumatisme (English ed.). 64. 789-93. Available internet: https://www.researchgate.net/publication/13755195_An_open_study_of_the_anti-TNF_alpha_agent_pentoxifylline_in_the_treatment_of_rheumatoid_arthritis
- 8) Gail W. Sullivan, Holliday T. Carper, William J. Novick, jr. and Gerald L. Mandell'. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. Infection and Immunity, July 1988, p. 1722-1729
- 9) Baumann W. Ueber Thermometrische Untersuchungen im Zwlöffingerdarm und der Leber und der segmental zugeordneten Dermatomen. Munch Med Wschr. 1954;96: 605.
- 10) Veen PHE van der. Abdominal Wall Pain: Effects of Placebo Measured by Infrared Thermography. Thermology Int. 2014. 24(4) 157-165
- 11) Lahiri BB, Bagavathiappan S, Jayakumar T, Philip J. Medical applications of infrared thermography: A review. Infrared Physics & Technology 55 (2012) 221–235
- 12) Nahm, FS. Infrared Thermography in Pain Medicine. Korean J Pain 2013 July; Vol. 26, No. 3: 219-222. pISSN 2005-9159 eISSN 2093-0569 <http://dx.doi.org/10.3344/kjp.2013.26.3.219>

Aflevering 11

Achtergrond thesis:

Uit het voorgaande kan duidelijk geworden zijn, dat chronische pijn (die aanwijsbaar is) waarschijnlijk zetelt in de HUID. Het kan daar ontstaan zijn door bloeding, ontsteking, botbreuk, operatie of letsel. Maar het kan ook ontstaan zijn door één of meerdere van bovenvermelde factoren elders in hetzelfde segment in botten, gewrichten, bindweefsel, spieren of ingewanden. In het laatste geval wordt de pijnplaats in de huid geactiveerd door viscerocutane reflexen en geeft prikkeling van de ontstaansplaats een misselijk makend, zeurend pijngevoel, waarvan de plaats niet geduid kan worden. Door de activering van het huidsegment wordt de pijnplaats ineens wel aanwijsbaar. Dat kan verwarring geven bij de diagnostiek. Niet alleen viscerocutane reflexen treden dan op. Ook reflexen binnen hetzelfde segment naar skeletdelen en spieren treden op.

Voorbeeld:

Bij een blindedarmonsteking (Elfde borstwervelsegment) kan pijn ontstaan als gevolg van de ontsteking in de ingewanden, als reactie in de huid en bijvoorbeeld tussenribspieren. Het rechter huidsegment van de elfde borstwervel ligt ter hoogte van het beschreven punt van Mc Burney, rechtsonder in de buik. Het spiersegment ligt onder andere in de tussenribspier tussen rib 11 en 12. In sommige situaties trekt die tussenribspier al strak, voordat het punt van Mc Burney is geactiveerd. Dan is er pijn, schijnbaar vanuit de rechter bovenbuik en kan er verwarring ontstaan met een galblaasaandoening. Dat is heel eenvoudig handmatig te toetsen: Door de ribben met de vingers iets van elkaar te duwen ontstaat rek van de tussenribspier en hierdoor pijn: bij appendicitis is dit de op een na onderste (zwevende ribben) en bij een galblaasaandoening tussen de 7^e en 8^e rib. Dit is een acute pijn. Na verwijdering van een blindedarm kan een andere (fantom) pijn ontstaan: het punt van Mc Burney is dan drukkijnlijk en rek van de intercostaalspier Th11-T12 is ook pijnlijk. Deze pijn is chronisch.

Maar ook met instrumenten is wat te vinden en zelfs te meten. De huid bij fantoompijn is kouder dan de omgeving. Dat kan worden vastgesteld met infrarood thermografie. Dat is in voorgaande afleveringen al besproken.

Maar wat we meten met infrarood thermografie is verwarrend. Niet alle plaatsen van chronische pijn zijn koud; een aantal zijn warm. Komt dat door fouten in de meettechniek of is er op deze plaatsen iets verschillends aan de hand en zo ja, wat?

Je zou kunnen veronderstellen, dat warm iets acuuts is en koud "oud". Het laatste als een litteken bijvoorbeeld of een zenuwbeklemming of, zoals de officiële gedachtegang is: "er is iets geweest, dat zich in de hersenen heeft genesteld en er niet meer uit wil". Voer voor psychologen. Maar dat gaat niet op voor CRPS. In de eindsituatie is het weefsel ook daar koud, maar er worden wel dezelfde ontstekingsbevorderende eiwitten gevonden, die er ook zijn in de warme acute fase.

Dat suggereert, dat er nog steeds een ontsteking is. Maar hoe kan een ontsteking, waar men al vele eeuwen uitgaat van de koppeling: warmte, roodheid, zwelling en pijn, nu koud zijn zonder zwelling en roodheid? En is er dan bij chronische pijn, die ontstaat na incidenten, die allemaal ook ontstekingseffecten veroorzaken in de acute fase, net als bij CRPS, géén sprake van een koude ontsteking? Wat is dan de reden, waarom er bij CRPS in de koude fase wél gezocht is naar ontstekingsfactoren en bij chronische pijn niet?

Er zijn nog een paar merkwaardigheden te vinden bij testen, die gecontroleerd worden met infrarood thermografie: Normaal gesproken worden koude plaatsen kouder, als een lichaam wordt

blootgesteld aan koudeprikkels. Dat komt omdat bij die prikkels het onwillekeurige zenuwstelsel wordt geprikkeld en de bloedvaten dan dichttrekken. De radiatoren worden minder doorstroomd en net als bij vloerverwarming wordt het bovenliggende gedeelte (bij de mens de huid) dan kouder. Zo wordt een warm gebied ook minder warm.

Maar bij sommigen wordt dan een koud gebied warmer en bij anderen wordt ook een warm gebied nóg warmer. Bij acute CRPS wordt het warme gebied ALTIJD warmer! Heel anders dan je zou verwachten. Ligt dat aan de thermografiemethode of is er iets gekks in het weefsel? Veronderstellen, dat dit door psychische factoren zou worden veroorzaakt lijkt bizar.

Er is nóg iets gekks. Huygen schrijft op pagina 130 van zijn proefschrift: "*Karakteristiek voor CRPS is, dat de ontstekingsreactie niet lijkt te stoppen*". Dat is een beeld, dat bekend is in de natuurkunde onder de term: "rondzingen". In technische termen: er is sprake van een positieve feed-back lus.

In een geautomatiseerd systeem is het zo, dat als er iets uit de hand dreigt te lopen er dan een afremmingsreactie in actie komt: Bij te hoge druk wordt er dan bijvoorbeeld stoom afgeblazen of gaat er een ventiel open en de productie van het drukverhogende middel wordt verminderd.

Dat heet negatieve feed-back. Bij "rondzingen" geeft bijvoorbeeld een microfoon een signaal. Dat wordt door een versterker doorgegeven aan een luidspreker. Dat versterkte signaal wordt opgepakt door de microfoon en opnieuw versterkt enzovoort. Tot het systeem de oren van het hoofd fluit.

Dat heet positieve feed-back. *Het systeem lijkt niet te stoppen...*

Zou er een overeenkomst kunnen zijn tussen een biochemisch systeem en een elektronisch systeem?

Het antwoord is JA en het wordt gevormd door de Prostaglandines. Zoals besproken fungeren ze als Buddy bij onder andere de cytokines. Die doen niets –evenals alle andere biochemisch actieve stoffen- zonder gebonden te zijn aan prostaglandines. In feite wordt biochemische activiteit door hen gemoduleerd. Ze hebben nog een andere eigenschap: als aan-uit schakelaar. Niet beschreven is in de literatuur, hoe dat dan werkt. Daarom zijn in een theoretisch model deze eigenschappen toegepast op de hormoonconcentraties tijdens een vrouwelijke cyclus. De hormoonconcentraties van oestrogenen en progesteron verlopen beide in een golvend beloop. Maar in een vrouwelijke cyclus vinden een aantal schakelmomenten plaats: de eisprong, de start en einde van een menstruele periode. Die kunnen niet vanuit een golvend verloop worden verklaard. Bekend is, dat die schakelmomenten wel te zien zijn in het temperatuurverloop van het lichaam in deze periode. Dat heet een Basale Temperatuur Curve. Dat is een heel ander beeld dan het hormoonverloop.

Pas je nu de eigenschappen van prostaglandines toe op het hormoonverloop, dan ontstaat het beeld van de temperatuurcurve. (Veen PHE van der. *A theoretical model of biochemical control engineering based on the relation between oestrogens/progestagens and prostaglandins. Medical Hypotheses. 2015: 557-569.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.02.021>.)

Verrassend, dat het zo lijkt te werken, maar gaat dat ook op bij bijvoorbeeld CRPS?

Volgens dezelfde structuur is een theoretisch model opgezet voor CRPS en inderdaad lijkt dan CRPS een biochemisch voorbeeld van een proces met positieve feed-back. Elke tegenkoppeling versterkt het beeld. Het systeem lijkt niet te stoppen... (Veen PHE van der. *CRPS: A contingent hypothesis with prostaglandins as crucial conversion factor. Medical Hypotheses. 2015: 568-575.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.017>.)

De effecten van prostaglandines in inwendige organen zijn dáár niet of nauwelijks te zien of te meten. Je moet dat dan doen, waar het wél mogelijk is. Dat is in de HUID. Die is toegankelijk voor

beeldvorming en de daarbij mogelijke metingen en voor biochemisch onderzoek. Daarvoor is kennis nodig van viscero-cutane reflexen, infrarood thermografie, biochemie, cytokines en prostaglandines. Anders kun je niet weten, wat je doet.

En onderzoek bestaat uit testen: fysisch (bijvoorbeeld temperatuur) en farmacologisch: met medicijnen.

Dat laatste is belangrijk, omdat het model aangeeft, dat behandeling mogelijk moet zijn. In de praktijk is dat ook zo! Dat is al in 1989 gepubliceerd (Veen PHE van der. *Infrared thermography for pain influenced by a Xanthine derivative: An attempt to assess chronic pain objectively. Thermology Int. 2014. 24(2):39-48.*)

Henk van der Veen.

Volgende aflevering: Thesis zelf.