

# Pijn. Algemene inleiding omtrent begrip en mechanisme van de pijngewaarwording en enkele bestrijdingswijzen

DOOR DR. S. L. H. NOTERMANS, NEUROLOOG\*

Een objectieve definitie van het begrip „pijn”, die algemeen wordt aanvaard, is niet te geven. Velen hebben hiertoe een vergeefse poging gewaagd, maar tot een communis opinio is men nooit gekomen. Pijn is en blijft een subjectieve gewaarwording, een zuiver individuele beleving, een sensatie welke ieder op zijn eigen wijze ondergaat. Ieder van ons kan alleen zijn eigen pijn voelen. Andere soorten pijn kennen wij alleen van horen zeggen. Wij maken ons naar aanleiding van de beschrijving door anderen een bepaalde voorstelling, niet zonder meer, maar altijd in relatie tot de eigen pijnervaring. Pijn is als het ware een universele ervaring van het mensdom, waarbij als algemeen kenmerk misschien mag gelden, dat zij in de regel als iets onaangenaams wordt beleefd. Het is dan ook haast onmogelijk een juiste indruk omtrent de door een patiënt ervaren pijn te krijgen. Daarom is het onderzoek van en naar pijn zo'n moeilijk probleem. Er bestaat niet „de” pijn, „die” pijn, maar „pijn” in al zijn schakeringen en hoedanigheden. Pijn wordt zelden als een sensatie op zich ervaren, doch vaak in relatie met andere gevoelens, zoals tast, hitte, koude. Men is als arts vaak geneigd om bij patiënten pijn aan uitwendig waarneembare reacties te beoordelen, wat echter tot een misverstand kan leiden, aangezien wij ons dienen te realiseren dat deze reacties ten nauwste samenhangen met de psychische instelling van de pijnlijdende mens.

Het is vooral moeilijk om het begrip pijn te definiëren, omdat pijn enerzijds een samengestelde reactie is van verschillende delen van het lichaam van voornamelijk vegetatieve aard. Daardoor gaat pijn vaak gepaard met een uitgebreide scala van vegetatieve verschijnselen onder invloed van het autonome zenuwstelsel. Anderzijds heeft men te maken met de psychische verwerking van de pijnprikkel.

De pijnreactie hangt voor een belangrijk deel ook af van de houding, de instelling van de patiënt, vooral van de min of meer gespannen angstige verwachting ten opzichte van de pijnprikkel. Het is zelfs niet mogelijk objectief vast te stellen of iemand „überhaupt” pijn heeft, terwijl zeker de intensiteit en het karakter van de pijn objectief niet is na te gaan. Elk onderzoek naar

pijn berust derhalve op de subjectieve mededelingen van diegenen die haar ondergaan. Volgens *Beecher* ziet men bij de mens die pijn ervaart meestal twee componenten optreden, namelijk de pijnperceptie, als realisering van het feit dat er pijn is en het psychische proces dat in aansluiting op deze perceptie volgt. Hij meent dat de werking van een analgeticum voor het grootste gedeelte berust op een verandering in de psychische reactie op de pijn en niet op de pijnperceptie als zodanig.

*Brain* verdedigt de stelling dat er duidelijk aanwijzingen bestaan die er op zouden wijzen dat pijn een normale sensatie is waaraan, evenals bij het ervaren van andere sensaties, steeds een complex van gebeurtenissen voorafgaat. Hij vervolgt: „We moeten ons namelijk realiseren dat de 3-dimensionele distributie van zenuwuiteinden voor elke sensorische modaliteit afzonderlijk geldt. Het temporale patroon van zenuwimpulsen, door stimulering opgewekt, en het verband dat als resultaat van een gelijktijdige presentatie van deze prikkels optreedt, zal tot de verschillende sensorische modaliteiten als pijn, tast en druk, leiden. We moeten niet vergeten dat als we spreken van „pijnvezels” in het ruggemerg of in de periferie, dit slechts een gewoonte is ter verkorting van hetgeen we bedoelen, anders dreigen we een gevaarlijke wijze van denken te ontwikkelen, waarbij de mening zou kunnen postvatten, dat pijnervaring via geïsoleerde pijnvezels zou kunnen geschieden, welke op elke hoogte in het zenuwstelsel zouden kunnen worden aangetoond. Hierdoor zou het mogelijk zijn om elke soort pijn te vernietigen, indien we maar de juiste vezels zouden kunnen vinden om door te snijden. Het is noodzakelijk te benadrukken dat we wel mogen spreken van het geleiden van zenuwimpulsen, maar dat we niet zijn gerechtigd om over geleiding van „pijnimpulsen” te spreken en nog minder over geleiding van pijn”. *Brain* stelt: „Pain is a state of mind and states of mind are not conducted along nerve fibres; they are the resultant of a complex interplay of nerve impulses which involve the activity of very large areas of the nervous system”.

Uit het bovenstaande blijkt welk een riskante onderneming het eigenlijk is ons te verdiepen in een begrip, dat wij niet eens scherp kunnen omschrijven, laat staan exact definiëren. Toch is pijn uit de artspraktijk niet weg te denken en het

\* Wetenschappelijk Hoofdmedewerker Neurologische Universiteitskliniek Groningen.

bestaan ervan is vermoedelijk ook mede een van de vroegste redenen geweest waardoor er behoefte aan artsen is ontstaan. Ook nu maakt pijnbestrijding ongetwijfeld een belangrijk onderdeel uit van ons dagelijkse werk. Hoewel ons denken en diagnostiseren zoveel mogelijk causaal zal zijn gericht, blijkt in de praktijk van alle dag nog steeds dat een niet onaanzienlijk deel van de werkwijze van de arts berust op „genezing” van symptomen, waarbij de pijnbestrijding wellicht een van de belangrijkste is. De subjectieve indruk wordt nog vaak gebruikt als argument voor het succes van een behandeling, wat er op wijst dat de evolutie van de geneeskunde tot wetenschap nog slechts ten dele is voltrokken. Eigenlijk zou men kunnen stellen dat iedere bewerking die haar geldigheid alleen ontleent aan de autoriteit van degene die haar uitspreekt, om die reden ongeldig is. Immers in verband met de grote variatiebreedte van alle biologische grootheden is de enige aanvaardbare argumentering op experimenteel, farmacologisch of therapeutisch gebied, de statistische.

De moeilijkheid bij al deze beschouwingen omtrent het begrip pijn is het feit, dat hierbij zoveel aspecten een rol spelen, waaronder anatomische, fysiologische en psychologische gezichtspunten. Daar komt nog bij, dat indien wij ons nader willen beraden omtrent de fysiologie of de therapie van de pijn, wij ons dienen te realiseren dat experimenteel verkregen pijn in het researchlaboratorium, opgewekt met behulp van thermische, chemische, mechanische of elektrische prikkels, een heel andere pijngewaarwording is dan de pijn zoals die zich in het dagelijkse leven voordoet en die vaak als „pathologische pijn” wordt aangeduid. Immers de psychische reactie op pijnperceptie is bij ieder mens anders. Deze reactie hangt voor een groot deel mede af van de lichamelijke en geestelijke toestand waarin de mens verkeert op het tijdstip waarop de pijn wordt waargenomen. Uiteraard zal deze toestand bij gezonde proefpersonen bij wie experimenteel pijn wordt opgewekt, zeer verschillen van de instelling die bij de pijnlijvende zieke mens bestaat. Immers angst, hoop en onzekerheid, om over de eventueel levensbedreigende gevoelens tijdens de pijnervaring maar niet te spreken, hebben bij een zieke een geheel andere invloed op het psychische reactiepatroon van de pijn dan bij de gezonde proefpersonen in het laboratorium. Het is onmogelijk om deze invloed, die bij de pathologische pijn van zo grote betekenis is, in gelijke intensiteit en kwaliteit bij proefpersonen tot realiteit te brengen. Daarom zijn wij ook bij de beoordeling van pijnstillende middelen voornamelijk aangewezen op het effect dat zij hebben op de zogenaamde pathologische pijn.

Er bestaat grote behoefte aan een of andere wijze van objectiveren van ervaren pijn. In onze kliniek is dan ook veel aandacht geschonken aan metingen van de pijndrempel om in ieder geval te trachten een maat voor de vele soorten van stoornissen in de pijnzin als sensibiliteits-dysfunctie in handen te

krijgen. Met behulp van een in ons laboratorium ontwikkelde apparatuur kan momenteel kwantitatief en objectief worden vastgesteld of er een stoornis in de pijnzin als zodanig bestaat, terwijl tevens de lokalisatie nauwkeurig kan worden bepaald (*Notermans*).

Alvorens dieper in te gaan op de huidige opvatting omtrent het mechanisme van de pijngewaarwording moge thans een samenvatting volgen van enkele theorieën en de historie hieromtrent. Indien wij de oorsprong van het woord pijn nagaan, blijkt dat in verschillende Westeuropese talen, zoals Engels, Frans en ook Nederlands, dit woord wordt afgeleid van het Latijnse woord „poena”, of van het Griekse woord „poine”. In beide oude talen betekent dit woord „straf, boete, bestraffing”, waaruit blijkt dat pijn oorspronkelijk als een straf werd opgevat. In het huidige spraakgebruik kennen wij deze oorspronkelijke betekenis niet meer.

Het pijnconcept als geheel is duidelijk veranderd ten opzichte van de vroegere opvatting hieromtrent. Wij ervaren momenteel pijn beslist als iets onaangenaams en onaanvaardbaars en wij zien pijn niet als een eventueel noodzakelijk bijverschijnsel van ziekte. Daarentegen werden vroeger reeds vanaf de Babylonische beschaving alle pijnlijke ziekten als een straf ervaren, waarbij als het ware een demon bezit had genomen van het lichaam. Met andere woorden, pijn en ziekte werden gezien als gevolg van een bovennatuurlijke invloed. De grote verdienste van de Grieken ten aanzien van de geneeskunde is onder andere gelegen in het feit dat zij als eersten aannamen dat ziekte een natuurlijke oorzaak had. Een zeer vooruitstrevend geleerde als Alcmaeon van Croton was zijn tijd zelfs ver vooruit door gezondheid te definiëren als het intact-zijn van alle functies, terwijl hij tevens reeds suggereerde dat de hersenen voor alle gevoel verantwoordelijk waren. Doch grootmeesters als Plato en Aristoteles deelden deze zienswijze niet en meenden dat het gevoel vooral afkomstig was van het hart en eventueel gedeeltelijk van de lever, terwijl de hersenen slechts dienden voor de omzetting in ideeën en redenen. Aristoteles stelde pijn als het tegenovergestelde van iets aangenaams voor. *Leonardo da Vinci* heeft ons hierover een zeer toepasselijke illustratie nagelaten (zie *Keele*). Dit concept van pijn, opgevat als een emotie die het tegenovergestelde is van een aangename sensatie waarbij het gevoel van onbehagen op de voorgrond staat, heeft zich tot aan de vorige eeuw kunnen handhaven. Weliswaar moet worden opgemerkt, dat reeds in de zeventiende eeuw *Helmont* zijn chemische theorie over de pijn poneerde, waarbij hij aannam dat pijn het resultaat was van veranderingen in de normale chemische processen zoals deze zich in ons lichaam zouden afspelen. Hij kon echter wegens gebrek aan chemisch inzicht in die dagen niet verder komen. Deze theorie vond dan ook op dat moment geen navolging.

Met de thans verouderde opvatting omtrent pijn

als antipode van iets aangenaams werd eerst definitief afgerekend door de publikatie van *Head*. Hij bestudeerde syndromen samenhangend met afwijkingen in de thalamus opticus en vond dat er vaak zeer heftige emotionele reacties optraden, welke aan de contralaterale lichaamszijde werden gelokaliseerd. Hij definieerde hierbij pijn als een onderscheiden gevoelskwaliteit, equivalent aan koude en warmte, waarbij hij meende dat men de intensiteit ruwweg in bepaalde gradaties kon uitdrukken, die in overeenstemming zouden zijn met de sterkte van de toegediende prikkel. Aan de andere kant beschouwde hij iets onaangenaams als een gevoelstoon welke direct tegenover iets aangenaams staat. Als voorbeeld haalt *Head* aan, dat prikkeling van de voetzool onaangenaam kan zijn, doch geen „echt pijngevoel” opwekt. Sinds *Head* deze gedachtegang poneerde heeft men niet meer naar zenuwbanen gezocht, die aangename of prettige gevoelens zouden „voortgeleiden”.

Descartes die een tijdgenoot was van Helmont en Harvey (de ontdekker van de bloedsomloop) lokaliseerde het bewustzijn van alle gevoelens in de pijnappelklier, het corpus pineale, ofwel de epiphysis, welke hij als centrum zag van het gevoelsleven (figuur 1). De pijngevoelens bij een brandwond beschreef hij als volgt: vuur A komt vlakbij voet B, hierdoor zullen zeer kleine deeltjes van dit vuur, die een grote snelheid bezitten, met kracht op de huidplek van de voet terecht komen, waarbij delen van deze huidplek als het ware in beweging worden gebracht en zo langs een zeer dunne draad C naar boven worden geleid. In de hersenen aangekomen wordt dan als het ware een poort geopend (net als bij het rinkelen van een bel), waarbij de aankomende impuls de animale geestkracht aanzet om een motorische vezel in beweging te brengen, die aanleiding geeft tot terugtrekking van de betrokken voet (dus een soort reflexboog). Tevens nam Descartes aan, dat de „impuls” van de dreigende verbranding ook verder door de ventrikel wordt voortgeleid en aankomt bij het pineaal lichaam, waar de bewustwording tot stand zou komen. Ook de ziel lokaliseerde Descartes in het corpus pineale en wel wegens zijn ongepaarde en centrale ligging. Hij was een van de eersten die de zenuwen als een soort verbindingsdraden beschreef. Deze zenuwen zouden overal in het lichaam doordringen, ook in de ventrikel. Daardoor zou de liquor in beweging worden gebracht en zo zou invloed op de glandula pinealis worden uitgeoefend. Descartes bracht ook het idee van pijnvoortgeleiding langs zenuwen naar voren en zocht verband tussen de graad van stimulus en de intensiteit van de prikkel. Eveneens gaf hij als een van de eersten een klinische beschrijving van fantoom-pijn. Het betrof een meisje met een armamputatie, waarbij hij de emotionele origine van de pijn als het ware ontdekte en als zodanig ook onderkende.

In de achttiende eeuw werden door onder andere de fysioloog Haller de bevindingen van de



Figuur 1. Descartes voorstelling over het verloop van pijngeleiding, voor verklaring zie tekst.

zeventiende eeuw bevestigd. Hij onderzocht met behulp van toxische prikkels dieren en mensen waarbij hij de verschillende gevoeligheden van allerlei lichaamsdelen voor diverse prikkels in kaart bracht en deze correleerde wat betreft de dichtheid van zenuwvoorziening van het betrokken gebied met gevoeligheid voor pijn. Hij voegde echter geen nieuw concept aan de reeds bestaande theorieën toe.

Harvey toonde aan dat verschillende neutrale stimuli ook potentieel pijn konden opwekken, indien zij werden geassocieerd met pijn. Hij liep hierbij reeds vooruit op de voorwaardelijke reflextheorie van Pavlov. Het concept van de pijn kreeg een nieuwe stoot vooruit door de onderzoekingen van Bell, die vooral op neuro-anatomisch gebied het pijnmechanisme exploreerde en pijn derhalve uit de psychologische sfeer terugbracht in de neurofysiologie en neuro-anatomie. Hij toonde aan dat er onderscheid bestond tussen voorste en achterste spinale wortels, terwijl hij tevens het ganglion van Gasser aan een nauwgezet onderzoek onderwierp. Hij bewees dat de derde geganglioniseerde zenuwwortel essentieel was voor voortgeleiding van de sensatie en niet moest worden beschouwd als een onafhankelijk eindpunt van zenuwimpulsen. Bell formuleerde als eerste het idee van de specificiteit van de sensorische zenuwen voor de verschillende sensorische modaliteiten. Later werd dit meer systematisch uitgewerkt door de Berlijner Müller in zijn tien wetten over de zogenaamde specifieke zenuwenergie. Daarbij ging

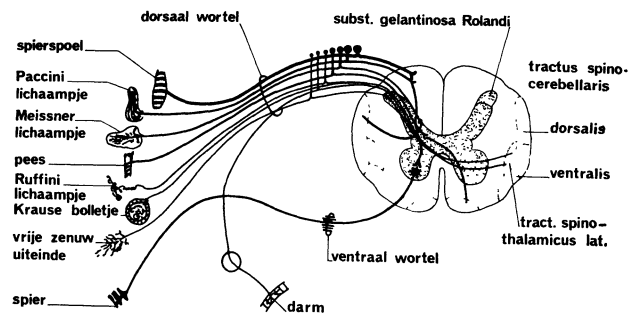
hij er van uit, dat voor elke sensorische modaliteit een aparte zenuw kon worden gevonden.

Toen eenmaal de theorie opgang vond dat een specifieke sensatie gebonden was aan een speciale zenuw en deze mening alom had postgevat, werd een hele serie van experimenten er op gericht deze banen te ontdekken. Hierbij kan onder andere worden gewezen op de onderzoeken van Brown Séquard en Schiff.

In 1878 kwam Gowers met een klinische bevestiging van het bestaan van een „pijnbaan”. Hij beschreef namelijk een geval waarin een Perzische student zichzelf met een revolver in zijn mond had geschoten, waarbij de kogel door de rechter anterolaterale streek van het cervicale ruggemerg was gegaan. Bij het sensibiliteitsonderzoek bleek dat er geen verlies van de tastzin was aan te tonen aan de tegenovergestelde linkerzijde van het lichaam, terwijl er wel een duidelijke vermindering van gevoeligheid voor pijnprikkels in dit gebied bestond. De specificiteit van de sensibele zenuwgeleiding werd algemeen aanvaard, toen Blix in 1882 warmte- en koudepunten in de huid ontdekte, waarbij elektrische prikkeling van een koudepunt een sensatie van koude teweegbracht. Goldscheider verwierp echter in 1894 de opvatting van Blix en schreef het verschijnsel pijn toe aan summatie van prikkels in centra van het centrale zenuwstelsel. Von Frey werkte daarentegen de door Müller geformuleerde theorie over de leer der specificiteit verder uit. Hij voegde zijn eigen theorie en opvatting omtrent de specificiteit van pijn als een aparte sensatie met een eigen geleidingssysteem hieraan toe. Hij veronderstelde dat elk van de vier sensibele modaliteiten een eigen corresponderend eindorgaan zou bezitten (figuur 2): voor pijn de vrije zenuwuiteinden; voor tast de cellen van Merkel en het netwerk rondom de haarfollikels met de lichaampjes van Meissner; voor druk de lichaampjes van Vater Paccini; voor warmte de lichaampjes van Ruffini en Golgi Mazzoni; terwijl voor koude de lichaampjes van Krause zouden dienen. Deze opvatting van Von Frey heeft zich tot in de twintigste eeuw kunnen handhaven (zie *Bonica*).

In het inmiddels klassiek geworden werk van *Rivers* en *Head* beschrijven deze auteurs een onderzoek naar de huidsensibiliteit, waarbij zij de regeneratie van doorgesneden sensibele zenuwen bij patiënten en bij zichzelf vervolgden. Zij verwierpen zowel de opvatting van Blix als die van Goldscheider en meenden dat het verschijnsel pijn een onderdeel was van wat zij de protopathische sensibiliteit noemden. Deze sensibiliteit schrijven zij toe aan de functie van een afzonderlijk perifeer sensibel systeem. Terzijde zij opgemerkt dat een dergelijk systeem nooit is aangetoond, een feit waarop *Walshe* in 1948 nadrukkelijk wees.

Leriche kwam met een andere opvatting omtrent de pijn. Hij meende dat bij het verschijnsel pijn vooral zeer belangrijke betekenis moet worden toegekend aan de nervus sympathicus als pijn-



Figuur 2. Schematische voorstelling van de afferente zenuwuiteindingen en hun verloop naar het ruggemerg.

zenuw. *Lewis* meende in 1942 op grond van zijn experimenteel verkregen materiaal dat er een hypothetisch chemische stof, welke hij P-substantie noemde op het sensibele systeem zou inwerken en zo pijn zou kunnen veroorzaken. Ten aanzien van de opvattingen van Von Frey kan men *Adrian* aanhalen, die in dit verband aantoonde dat zelfs intensieve stimulering van tast-eindorganen geen pijn veroorzaakt. *Livingston* gaf in 1947 eveneens uitvoerige kritiek op de leer der specificiteit van de sensibele modaliteiten.

De theorie van Von Frey en gelijkgerichte denkers is duidelijk weerlegd door de onderzoeken van *Weddell* en medewerkers. Deze groep was namelijk in staat om aan te tonen, dat de huid van het oor en de cornea slechts vrije zenuwuiteinden bevatten, die gelijkmatig verspreid voorkomen. In beide gevallen konden toch alle sensorische modaliteiten worden verkregen, zodat bij stimulering van deze vrije zenuwuiteinden naast pijnsensaties ook tast-, koude- en warmtegevoelens konden worden opgewekt. Zij toonden aan, dat de zenuwvezels die in de huid voorkomen, zich steeds dichotoom verdelen waardoor in feite een vlechtwerk ontstaat en geen netwerk, zodat er geen onderling contact is. Het vlechtwerk van gescheiden zenuwvezels vormt de cutane zenuwplexus, waarbij de vezels als fijne draadjes eindigen, deels vrij in de epidermis, deels in samenhang met de specifieke bekende huidorgaantjes. Zodoende vormen zij rondom de haarfollikels een „basketlike” zenuwvlechtwerk, dat dient voor de registratie en verwerking van sensibele prikkels.

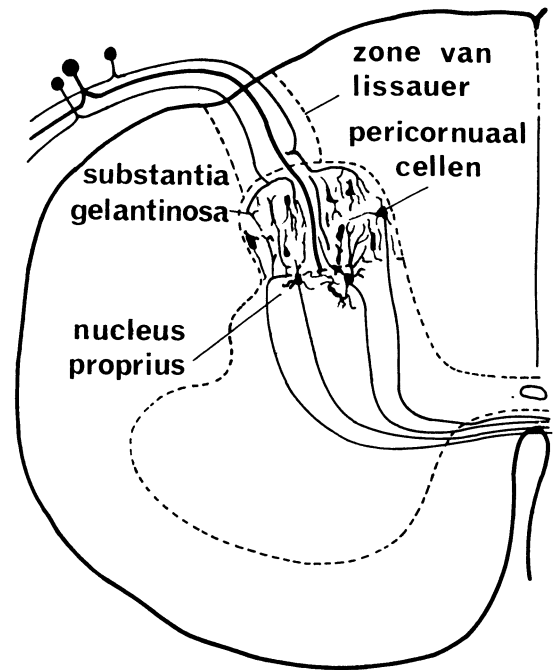
De pijnimpulsen worden vanuit bovengenoemde receptoren, waaronder de vrije zenuwuiteinden in huid, subcutane structuren en ingewanden, langs al dan niet gemyeliniseerde vezels met verschillende diameter en verschillende geleidingssnelheid via de ganglia van de achterwortel naar de randzone van Lissauer geleid. Hierin zouden de dunne pijngeleidende vezels eindigen en daar zou omschakeling plaatsvinden in de substantia gelatinosa, die zich centraalwaarts tot in de spinale trigeminuswortel voortzet (figuur 3). Het verdere verloop gaat via de pericornuule cellen en de cellen van de nucleus proprius naar de contralaterale tractus

spinothalamicus, in het anterolaterale deel van het ruggemerg, waar de vezels dan ascenderen naar de hogere cerebrale structuren (figuur 4). De vezels welke in de voorzijstrengbaan lopen, begeven zich naar de verschillende kerngroepen in het verlengde merg, de pons en de middenhersenen. In de middenhersenen gaat een groot contingent naar dorsaal in het tectum (stratum lemnisci en colliculus inferior) en een kleiner deel gaat in de richting van de fasciculus longitudinalis posterior en naar de centrale grijze stof. Hierbij moet men bedenken dat een pijnprikkel niet alleen deze delen van de middenhersenen activeert, aangezien de formatio reticularis van het verlengde merg en de pons eveneens met de mesencefale reticulaire formatie zijn verbonden. In de thalamus eindigen een aantal vezels in het achterste deel van de ventrale kern en wel speciaal in het kleincellige deel volgens Hassler. Deze kern projecteert op area drie in de schors en naar de secundaire sensibele area in de fossa Sylvii. Verder worden er nog verbindingen beschreven die naar het „centre median” in de thalamus lopen.

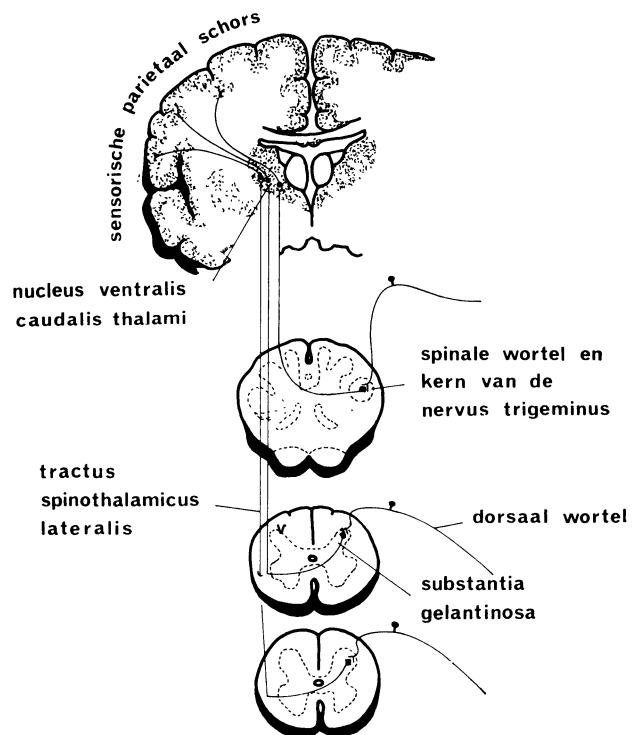
Algemeen neemt men aan, dat de pijngeleiding via de volgende twee vezelgroepen plaats vindt, namelijk de A-deltagroep met een doorsnede van twee tot zes mu en een geleidingssnelheid van vijftien tot twintig meter per seconde en daarnaast de C-vezels met een doorsnede van één mu en een geleidingssnelheid van een tot twee meter per seconde. Kort weergegeven wordt momenteel aangenomen, dat de pijngeleiding in het centrale zenuwstelsel als volgt plaatsvindt. De impulsen die aan de periferie worden opgewekt ascenderen via de tractus spinothalamicus en komen samen in de nucleus ventralis caudalis thalami — ook wel genoemd nucleus ventralis posterolateralis — en nucleus posteromedialis ventralis thalami, om van daaruit op de cortex te projecteren en wel voornamelijk in de gyrus postcentralis van de pariëtaalkwab (figuur 4).

Volgens *Stenvers* en *Biemond* blijkt bij patiënten met corticale lesies dat de corticale component voor de pijnzin een zeer belangrijke is en dat voor een goede pijngewaarwording en lokalisatie de gyrus parietalis inferior van grote betekenis is. Pijn is volgens hen op te vatten als gevolg van een cerebrale prikkelingstoestand door een of andere oorzaak. Het ontstaan van pijn gaat hierbij vaak gepaard met een sterke affectieve component. Tevens onderscheidt men voor de pijngeleiding een zogenaamd polysynaptisch onspecifiek systeem, gelegen in de formatio reticularis, een systeem dat door *Karplus en Kreidl* in 1925 met behulp van proeven op katten werd aangetoond. Aan deze pijngeleiding via het centrale grijs werd eveneens aandacht geschonken door *Melzack* en *medewerkers* in 1958, waarbij deze onderzoekers onder andere vermeldden, dat naar hun overtuiging zowel de tractus spinothalamicus als de banen gelegen in het

## spinaal ganglion



Figuur 3. Het verloop van de afferente vezels voor de pijngeleiding in het ruggemerg.



Figuur 4. Schematisch weergegeven verloop van de „pijnpulsen” in het centrale zenuwstelsel.

centrale grijs een belangrijke rol spelen in de voortgeleiding van „afferente patronenimpulsen”, welke voor de pijnperceptie bij de kat van belang zijn.

De houdbaarheid van de theorie van de specificiteit der perifere vezels, welke specifieke sensibele modaliteiten zouden geleiden, is eveneens ondermijnd door de ontdekking van *Iggo* die tastgevoelige C-vezels aantoonde. De oude leer der specificiteit van de sensibele modaliteiten met specifieke receptoren en specifieke centraalgeleidende neuronen voor tast, warmte, koude en pijn, is momenteel dan ook geheel of ten dele verdrongen door de zogenaamde theorie van de prikkelpatronen. Deze theorie houdt in, dat afhankelijk van aard en soort der toegediende prikkels een bepaald tijdruimtelijk patroon van zenuwimpulsen als code door de zenuwvezels wordt voortgeleid. Centraal vindt decodering plaats, waardoor een bewuste sensatie tot stand kan komen. Dit impulspatroon wordt gekarakteriseerd door een bepaalde frequentie en geleidingsnelheid der impulsen, evenals door het aantal en de lokalisatie der geprikkelde zenuwvezels. Op deze wijze zouden via dezelfde vezels verschillende sensibele modaliteiten kunnen worden verkregen. Volgens deze theorie wordt elke specificiteit aan de periferie in twijfel getrokken, zowel voor de receptoren als voor de vezels.

De geleiding van prikkels vindt plaats via een bepaalde codering van impulspatronen. Hierbij wordt aangenomen dat de vrije zenuwuiteinden in de huid verschillende sensibele modaliteiten kunnen geleiden. Daarnaast zal de differentiatie van verschillende specifieke structuren in de huid mede bijdragen tot perceptie en onderscheiding van de verschillende modaliteiten, doordat deze specifiek gevoelige eindorganen voor bepaalde prikkels een lagere drempel bezitten (*Eykman*), met andere woorden zowel de onspecifieke vrije zenuwuiteinden als de specifieke bekende structuren in de huid fungeren als receptoren voor de sensibele. Elk huidoppervlak wordt verzorgd door een vlechtwerk van fijne mergloze zenuwvezeltakjes van daaronder en er omheen liggende zenuwvezels. Het toedienen van huidprikkel veroorzaakt verschillen in aantal en uitbreiding van de geprikkelde zenuwvezels, waarbij tevens de geleidingsnelheid en de frequentie van de prikkels zal variëren. Deze voortgeleiding en codering van prikkelpatronen heeft tot gevolg dat een groot aantal in kwaliteit en kwantiteit variërende huidprikkel kan worden herkend, waaronder die van pijn als een apart te onderscheiden gevoelsmodaliteit (*Noordenbos*).

Een van de nieuwste theorieën ter verklaring van het pijnmechanisme wordt geformuleerd door *Melzack* en *Wall*. Zij gaan er van uit, dat prikkeling van de huid zenuwimpulsen doet ontstaan naar de volgende drie systemen in het ruggemerg: de cellen van de substantia gelatinosa, de vezels van de dorsale achterzuil en de eerste centrale transmissiecellen in de dorsaalhoorn. De genoemde auteurs veronderstellen het volgende: ten eerste „dat de

substantia gelatinosa als een poort-controle-systeem fungeert, hetwelk de afferente patronen moduleert, alvorens deze door de centrale transmissiecellen kunnen worden beïnvloed. Ten tweede zouden de afferente patronen in het dorsale zuilsysteem tenminste gedeeltelijk een centrale „trigger”-werking uitoefenen, waardoor selectieve hersenprocessen zouden worden geactiveerd, welke dan weer de modulerende eigenschappen van het „poort”-systeem zouden beïnvloeden. Ten derde zouden de centrale transmissiecellen neurale mechanismen activeren, welke het actiesysteem zouden omvatten, dat verantwoordelijk is voor de „response” en de perceptie. Aan de hand van deze theorie zouden begrippen als hyperalgesie, spontane pijn, ruimtelijke summatie en „referred pain” goed kunnen worden verklaard.

Indien men bovengenoemde hypothese aanneemt, zou dit tot therapeutische consequenties kunnen leiden en zou men kunnen stellen dat verlichting van pijn kan worden verkregen door selectief de dikke snelgeleidende sensibele zenuwvezels te stimuleren. Het „poort”-systeem wordt hierdoor als het ware gesloten, aangezien de input van de dunne „pijn”-geleidende vezels zal afnemen, terwijl die van de dikke zenuwvezels juist zal toenemen. Zo kan men bij voorbeeld pijn-verlichting verkrijgen, door een causalgiforme, pijnlijke extremiteit, in een warm waterbad heen en weer te bewegen en voorzichtig te masseren, waarbij men theoretisch mag veronderstellen dat hierdoor een sterke toename van de invloed van de dikke sensibele vezels zal optreden. Het probleem bij deze theorievorming blijft echter, dat een sluitend en op experimentele basis gegrond bewijs nog steeds niet is geleverd.

Vermoedelijk zal de uiteindelijke oplossing ter verklaring van het pijnmechanisme een combinatie blijken van de diverse geciteerde theorieën. Momenteel lijkt de laatst gerefereerde uiteenzetting over het „poort-controle-systeem” in relatie met de eerder gememoreerde prikkelpatronentheorie de meest waarschijnlijke verklaring.

In het nu volgende gedeelte van dit artikel zullen enkele aspecten van de mogelijkheid tot pijnbestrijding worden besproken. Aan de behandeling van pijn dient steeds een uitgebreid en zo nauwkeurig mogelijk onderzoek vooraf te gaan, waarbij uit een uitvoerige anamnese een indruk kan worden verkregen over de aard van de pijn als zodanig, de lokalisatie, de wijze van ontstaan en de intensiteit. Met nadruk dient te worden opgemerkt, dat pijn voor zover mogelijk causaal moet worden benaderd. Zo doet men bijvoorbeeld bij buikpijn met als oorzaak een acute blindedarmonsteking een appendectomie en geeft men geen pijnstillende middelen. Ook is het zeer belangrijk een indruk te krijgen over de persoonlijkheidsstructuur van de patiënt. Indien men na een uitvoerig onderzoek geen oorzaak voor de pijn weet aan te geven, komt een symptomatische behandeling in aanmerking. Vaak zal uit de anamnese blijken dat de pijn meest-

al met angst en onrust gepaard gaat en dat in deze spanningstoestand de pijn vaak toeneemt. In deze groep behoren natuurlijk ook de vaak onduldbare pijnen van carcinoompatiënten. Ik wil hier verder niet op alle mogelijke etiologieën van pijn nader ingaan, omdat dit een onderwerp op zichzelf zou zijn.

Thans volgt een kort overzicht van de mogelijkheden welke ons ten dienste staan bij de symptomatische bestrijding van pijn, waarbij het causale aangrijppingspunt verder buiten beschouwing wordt gelaten. Nogmaals moge er op worden gewezen dat vanzelfsprekend de pijn bij alle patiënten steeds waar mogelijk naar etiologie moet worden behandeld.

Algemeen kan men de pijnbestrijding in twee grote groepen onderverdelen namelijk de niet-chirurgische-symptomatische behandeling van de pijn, en de neurochirurgische behandeling van de pijn (*tabel 1 en 2*).

*Symptomatische pijnbestrijding. A. Psychotherapie van de pijn.* Hierbij zal vooral worden getracht de circulus vitiosus te doorbreken, welke ontstaat indien een patiënt pijn heeft. Tengevolge van angst en spanning zullen anders nieuwe en hevige pijnen kunnen worden opgewekt. Eén van de belangrijkste vormen van de psychotherapie is de suggestieve therapie, waarbij de hypnose een belangrijke plaats zal innemen. Psychotherapie in engere zin komt meestal niet in aanmerking, aangezien men hierbij veel te lang op resultaat zou moeten wachten.

*B. Fysische therapie van de pijn.* Deze behandeling zal in de dagelijkse praktijk veel worden toegepast. Tal van fysische maatregelen blijken een anestheserend vermogen te hebben. Men ziet dit bijvoorbeeld doordat een zieke die pijn lijdt, zichzelf op een andere plaats knijpt om als het ware met de ene pijn de andere te verminderen. Het is bekend, dat druk op de zenuwstammen een analgetisch effect kan hebben. Ook massage kan bij sommige chronisch pijnlijke aandoeningen een weldadige anestheserende werking hebben. Fysische therapie is onder te verdelen in:

Rust, of alleen van het betrokken zieke lichaamsdeel, of zo nodig tijdelijk algehele bedrust. Vooral bij pijn tengevolge van ontstekingen speelt rust een belangrijke rol. Lichamelijke oefeningen, zo nodig ondersteund met massage. De thermische wijze van behandeling, waarbij zowel koude- als warmteapplicatie wordt toegepast (ijs, infraroodlamp, warm bad, enzovoort). Klimaattherapie. Men kan dit in bepaalde gevallen met redelijk succes toepassen. Vermoedelijk speelt hierbij de psychotherapeutische werking van verandering van omgeving een belangrijke rol. Deze vorm van therapie wordt soms bij moeilijk beïnvloedbare neuralgiforme pijnen en migraine toegepast.

Elektrotherapie. Hiermede tracht men met behulp van allerlei vormen van hoog-frequente wisselstromen pijn te bestrijden (ultrakortegolfthe-

### *Tabel 1 Symptomatische pijnbestrijding*

Niet chirurgisch.

- A. Psychiatrisch.
  - Psychotherapie in engere zin.
  - Hypnose
  - Andere suggestieve maatregelen.
- B. Fysisch.
  - a. Rust.
  - b. Massage.
  - c. Oefeningen.
  - d. Thermisch: koude- en warmteapplicatie.
  - e. Electrotherapie (diathermie).
  - f. Klimaattherapie.
- C. Farmacotherapie.
  1. Analgetica sensu stricto.
    - Salicylaten: acetosal.
    - Para-anuzofenolen: fenacetine.
    - Pyrazolonderivaten: pyramidon.
    - Fenylbutazon: butazolidine.
  2. Narcotische analgetica:
    - Opiaten.
    - Opioïde stoffen: pantopon, dilaudid, dromoran, methadon, palfium, pethidine.
  3. Psychoplegica: tranquillizers.
    - Promazine, Prazine,
    - Chloorpromazine, Largactil,
    - Levo-mepromazine, Nozinan.
  4. Sympathicolytica: hydergine.
  5. Adjuvantia: chloordiazepoxyde (Librium); thioridazine (Melleril)

### *Tabel 2 Neurochirurgische pijnbestrijding*

1. Blokkering van perifere zenuwen.
  - a. Locale novocaïne-infiltratie.
  - b. Neurectomie (doorsnijding).
  - c. Peridurale novocaïnisisatie (via hiatus sacralis).
  - d. Locale alcoholinjectionen (Dogliotti).
  - e. Stellatumblokkade.
2. Rhizotomie, doorsnijding sensibele achterwortel.
3. Sympsectomie: lumbaal en thoracaal.
4. Antero-laterale chordotomie: thoracaal en cervicaal.
5. Mesencefale tractotomie.
6. Thalamotomie (coagulatie nucleus ventrolateralis caudalis en nucleus dorso-medianus)
7. Gyrectomie van de gyrus postcentralis, partiële excisie sensorische pariëtaalschors.
8. Prefrontale lobotomie ofwel frontale leukotomie (doorsnijding van de verbindingen tussen diëncefalon en frontale hersenschors).

rapie). Röntgen- en radiumtherapie. Deze vormen van behandeling worden sporadisch eveneens toegepast. Gezien de gevaren die hieraan inherent zijn is deze therapie momenteel nagenoeg geheel vervangen door de medicamenteuze behandeling.

**C. Medicamenteuze therapie.** Deze heeft in onze tijd een geweldige vlucht genomen. Uit de hoeveelheid reclamefolders, welke de artsen geregeld wordt toegestuurd, kan men opmaken dat het onmogelijk is om in te gaan op alle specialité's, die er momenteel als analgetica bekend zijn. In dit verband kunnen worden vermeld *Beckmann*, die reeds 84 farmaca, van belang bij de behandeling van pijn, opnoemde, en *Gross*, die in 1952 in zijn monografie, buiten de opiaten en opioïde stoffen, 267 preparaten opsomde. Van meer recente datum is het boek onder redactie van *De Stevens*.

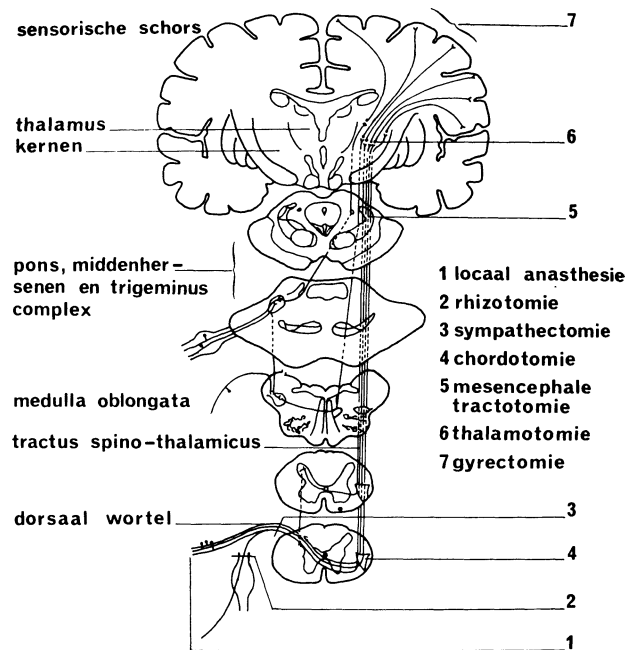
Verder moge worden verwezen naar het artikel van Van de Vijver. Zijn indeling als leidraad volgend kan men tot de volgende rubricering komen:

Vermindering van de centrale pijnperceptie, hetgeen mogelijk is met behulp van centrale analgetica. Van de Vijver meent dat de werking via demping van de thalamus opticus zou plaats vinden. De belangrijkste preparaten zijn de opiaten en de van opium afgeleide stoffen zoals Pantopon en de morfinederivaten, terwijl ook onder andere dextromoramide (*Palfium*) en pethidine hieronder worden gerekend.

Soms kan men de pijnprikkel zelf wegnemen. Hierbij wordt onder andere gedacht aan de werking van spasmolytica, toegepast bij een ureterspasme of spasmen van de galblaasgangen. De blokkering van de pijnprikkel ter plaatse van de lesie valt eveneens onder deze rubriek, waarbij bijvoorbeeld een lokaal anestheticum kan worden geapliceerd.

Onderdrukking van pijnreacties met behulp van psychoplogica, waardoor de pijn als zodanig gemakkelijker wordt ondergaan. Dit zijn onder andere tranquillizers, waarbij chloorpromazine (*Largactil*) wel een van de bekendste is, terwijl ook promazine (*Prazine*) en levopromazine (*Nozinan*) in dit verband moeten worden genoemd. Uit eigen ervaring kan ik mededelen, dat zowel chlordiaze-poxyde (*Librium*) als thioridazine (*Melleril*) eveneens effectieve middelen blijken. Uit de literatuur kan worden aangehaald, dat vooral in het eindstadium van carcinoom, hetwelk met veel pijn gepaard kan gaan, thioridazine (*Melleril*) als adjuvans zeer goed voldoet met een minimum aan bijverschijnselen (*Kleibel*).

Tenslotte moet men bij pijnstilling ook in overweging nemen de mogelijke demping van het vegetatieve zenuwstelsel, waar Van de Vijver eveneens op wijst. Het blijkt dat parasymphaticomimetische of cholinergische stoffen de analgetische werking van morfine, opium en haar derivaten kunnen versterken. Het kan dus raadzaam zijn om sympatholytica toe te dienen om met een zo laag



*Figuur 5. Schematisch overzicht van de neurochirurgische pijnbestrijding.*

mogelijke dosis analgeticum uit te komen, bijvoorbeeld hydergine. Opgemerkt dient te worden, dat fenothiazineverbindingen een ongunstige werking kunnen hebben ten aanzien van het pijnstillende effect van analgetica. Met name is dit bekend van promethazine (*Fenergan*), zodat combinatie hiermee beslist moet worden ontraden. Een dergelijke anti-analgetische werking is eveneens bekend van fenobarbital (*Luminal*), pentobarbital (*Nembutal*), en hexobarbital (*Evipan*), zodat ook deze verbindingen niet in combinatie met analgetica moeten worden gegeven.

Bij deze opsomming werd niet ingegaan op medicamenten die als het ware dagelijks aan patiënten ter pijnstilling worden voorgeschreven, zoals acidum salicylicum (*Aspirine*), *Optalidon*, salycil en dergelijke. Wat dit betreft kan worden herinnerd aan de klinische les van *Gaarenstroom* waarin nog eens nadrukkelijk wordt onderstreept dat elk pijnstillend middel nadelen heeft. Om aan de gevaren van een toxische invloed van de te gebruiken farmaca zo goed mogelijk te ontkomen wordt momenteel vooral een oplossing gezocht in het combineren van diverse geneesmiddelen, die elkaars werking kunnen potentiëren zodat de dosering zo laag mogelijk kan zijn.

**Neurochirurgische pijnbestrijding.** Het zou te voeren om in detail in te gaan op alle neurochirurgische aspecten van de pijnbestrijding. De mogelijkheden welke de neurochirurg hierbij ten dienste staan worden in *tabel 2* en *figuur 5* schematisch weergegeven. Zij zijn in het kort de volgende.

Blokkering van perifere sensibele zenuwen waarlangs „impulsen” worden voortgeleid, met behulp



van lokale infiltratie van anestetica (bijvoorbeeld impletoltherapie bij neuralgieën). Blokkering met procaine (Novocaïne) van het sympathische ganglion in de halsstreek, de bekende stellatuminjectie. Benadrukt moet echter worden dat toepassing hiervan slechts dient te geschieden door een ervaren neuroloog of een neurochirurg. De gevaren zijn onder andere pneumothorax en het aanprikken van de arteria vertebralis. Neurectomie ofwel doorsnijding van een perifere sensibele zenuw.

Rhizotomie ofwel doorsnijding van sensibele achterwortels. Sympathectomie, zowel thoracaal als lumbaal uit te voeren. Antero-laterale chordotomie ofwel doorsnijding van de voorzijstrengbaan ook wel „pijnbaan” genoemd, in het ruggemerg, een ingreep die zowel thoracaal als cervicaal kan worden uitgevoerd.

Mesencefale tractotomie, waarbij in de middenhersenen de pijnbaan wordt onderbroken.

Thalamotomie, dat is het vernietigen van de ventro-laterale thalamuskern en/of dorso-mediale kern in de thalamus door middel van coagulatie.

Gyrectomie van de gyrus postcentralis, ofwel partiële excisie van de sensorische pariëtaalschors.

Prefrontale lobotomie ook wel frontale leukotomie genoemd, waarbij de verbindingen tussen het diencefalon en frontale hersenschors worden doorsneden.

Ten aanzien van de indicaties voor een neurochirurgische ingreep bij de pijnbestrijding dient de klinische les van *Lenshoek* te worden vermeld. Daarin wijst hij er op dat men een dergelijke ingreep alleen mag overwegen indien aan de volgende voorwaarden is voldaan: de oorzaak van de pijn kan niet worden weggenomen; de pijn maakt het leven voor de patiënt ondraaglijk en is van chronische aard; de pijn kan niet op andere wijze afdoende worden bestreden. Bij iedere neurochirurgische ingreep dient tevens terdege rekening te worden gehouden met de psychische component. Indien de patiënt niet terdege is voorbereid, heeft menig operatieve ingreep geen of te weinig succes.

Ik zou willen eindigen door op te merken dat, hoe objectief men ook over pijn probeert te denken, het ervaren van pijn, het ondergaan van pijn, een subjectieve sensatie is en blijft. Aan een ander kan deze sensatie vaak slechts op een meer of minder

gebrekkige wijze worden overgedragen. Pijn kan nooit exact worden omschreven en is daardoor als zodanig niet zonder meer empirisch benaderbaar. Dit zal ons tot gepaste bescheidenheid ten aanzien van de oplossing van de pijnproblematiek bij onze patiënten moeten manen.

- Adrian, E. D. (1931) Proc. Roy. Soc. Ser. B. *109*, 1.  
 Beecher, H. K. (1959) Measurement of subjective responses, quantitative effects on drugs. Oxford University Press, New York.  
 Biemond, A. (1951) Ned. T. Geneesk. *95*, 1724.  
 ——— (1956) Arch. Neurol. Psychiat. *75*, 231.  
 Bonica, J. J. (1953) The management of pain. Lea & Febiger, Philadelphia.  
 Brain, R. (1962) Introduction in: The assessment of pain in man and animals. Ed. C. A. Keele and R. Smith. E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh en Londen.  
 Eykman, E. G. (1959) Adaptation of the senses of temperature and touch. Academisch Proefschrift, Nijmegen, Bronder Offset, Rotterdam.  
 Gaarenstroom, J. H. (1965) Ned. T. Geneesk. *109*, 641.  
 Head, H. (1920) Studies in neurology Keegan Paul, Londen.  
 Iggo, A. (1959) A single unit analysis of cutaneous receptors with C afferent fibres. In: Pain and itch; nervous mechanisms. Ciba Foundation Group no 1.  
 Karpilus, J. P. en A. Kreidl (1959) Pflüg. Arch. ges. Physiol. *207*, 134.  
 Keele, K. D. (1962) Some historical aspects of pain. In: The assessment of pain in man and animals. Ed. C. A. Keele en R. Smith, E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh en Londen.  
 Kleibel, F. (1961) Münch. med. Wschr. *103*, 2341.  
 Lenshoek, C. H. (1961). Ned. T. Geneesk. *105*, 1637.  
 Lewis, T. (1942) Pain. MacMillan, New York.  
 Livingston, W. K. (1947) Pain mechanisms. MacMillan, New York.  
 Melzack, R., S. A. Stotler en W. K. Livingston (1958) J. Neurophysiol. *21*, 353.  
 Melzack, R. en P. D. Wall (1965) Science *150*, 971.  
 Noordenbos (1970) Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.) *63*, 298.  
 Notermans, S. L. H. (1962) Bepaling van de pijndrempel door middel van elektrische prikkels en haar klinische toepassing. Academisch proefschrift, van Denderen, Groningen.  
 Rivers, W. H. R. en H. Head (1908) Brain, *31*, 318.  
 Stenvers, H. W. (1957) Ned. T. Geneesk. *101*, 999.  
 Stevens, G. de (1965) Analgetics. Medicinal chemistry vol. 5. Academic Press, New York en Londen.  
 Vijver, A. E. D. van de (1965) Ned. T. Geneesk. *109*, 1932.  
 Walshe, F. M. R. (1948) Critical studies in neurology. Livingstone, Edinburgh.  
 Weddell, A. G. M. (1962) „Activity pattern” hypothesis for sensation of pain. In: Neural physiopathology. Ed. R. G. Grenell. Harper en Row, New York.