

Neurobiologie van Pijn

Prof. dr. Bart Morlion

1

PIJN

- Definities en classificatie
- De basisprocessen van nocicepsis
- Transitie van acute naar chronische pijn
- Multimodale pijnbestrijding

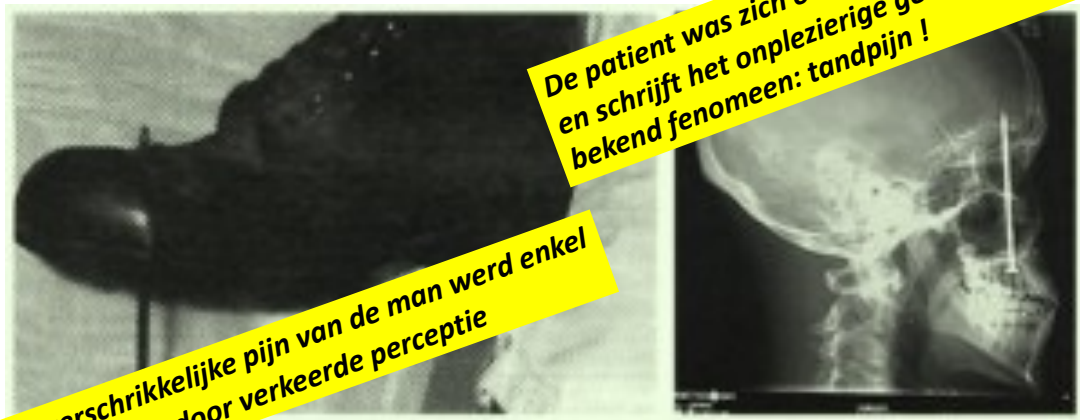
2

PIJN

- Definities en classificatie
- De basisprocessen van nocicepsis
- Transitie van acute naar chronische pijn
- Multimodale pijnbestrijding

3

Een verhaal van 2 nagels !



De verschrikkelijke pijn van de man werd enkel veroorzaakt door verkeerde perceptie

De patient was zich onbewust van het ongevaar en schrijft het onplezierige gevoel toe aan een bekend fenomeen: tandpijn !

Fisher JP, Hassan DT, O'Connor N. Minerva. Br Med J 1995;310:70; Associated Press, Wide World Photos. 1/16/05.

4

Definitie van pijn

Pijn is een onplezierige, sensorische en emotionele ervaring die gepaard gaat met, of lijkt op, feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging

Pijn is een biopsychosociaal fenomeen

Raja SN et al. Pain. 2020 May 23:10.1097 Epub ahead of print.

5

Definitie pijn: toelichting I

- Pijn is altijd een persoonlijk ervaring die in verschillende mate wordt beïnvloed door biologische, psychologische en sociale factoren.
- Pijn en nociceptie zijn verschillende verschijnselen. Pijn kan niet alleen worden afgeleid uit activiteit in sensorische neuronen.
- Vanuit hun levenservaring leert het individu het concept pijn.

Raja SN et al. Pain. 2020 May 23:10.1097 Epub ahead of print.

6

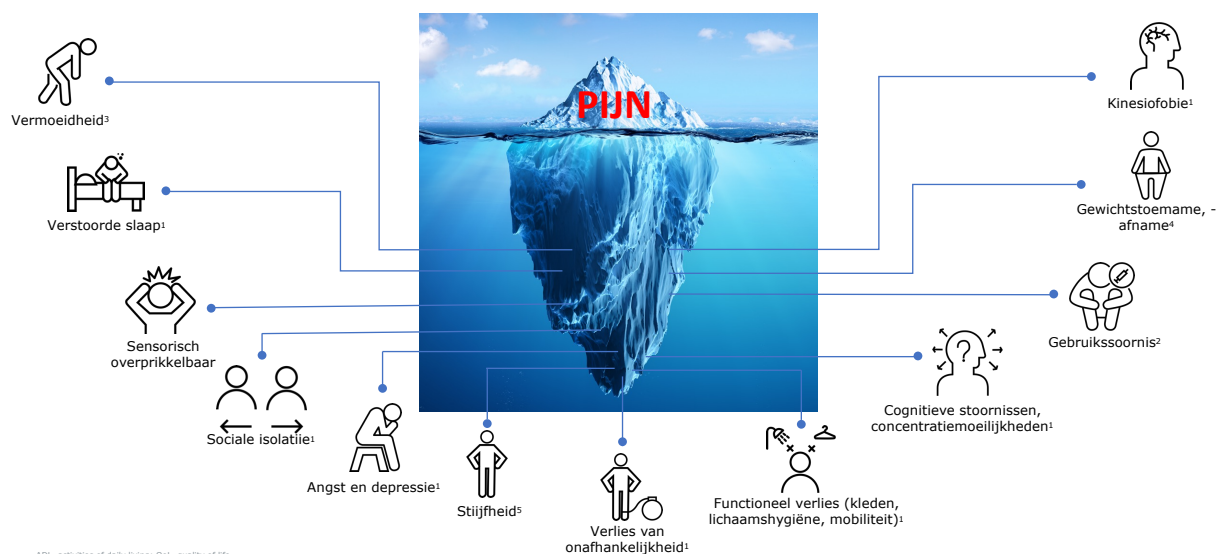
Definitie pijn: toelichting II

- Het rapporteren van een ervaring als pijn door een persoon moet gerespecteerd worden
- Alhoewel pijn een adaptieve rol heeft kan het een belangrijke weerslag hebben op het functioneren en psychosociaal welbevinden.
- Verbale beschrijving is enkel een van meerdere gedragingen om pijn uit te drukken; beperkingen om te communiceren sluit niet uit dat een mens of dier pijn ervaart.

Raja SN et al. Pain. 2020 May 23;10.1097/Epub ahead of print.

7

Pijn leidt tot typische comorbiditeit met emotionele stoornissen, daling QoL en ADLs



8

Waarom pijn ?



9

Classificatie van pijn



Duur
Acuut
Chronisch



Aandoeningen
Kanker
Niet-kanker



Mechanisme
Nociceptief / Inflammatoir
Neuropathisch
Nociplastisch
Gemengd



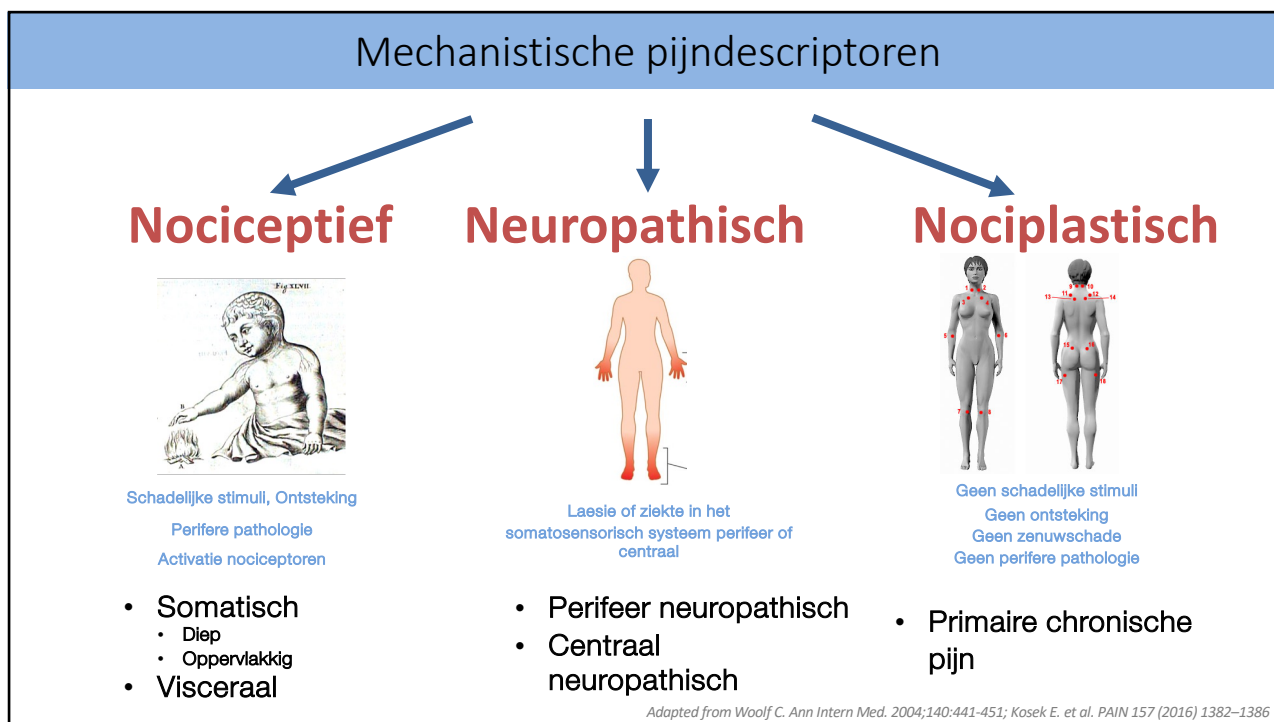
andere
Achtergrondpijn
Doorbraakpijn



Intensiteit
Mild
Matig
Ernstig

Turk D. Pain terms and taxonomies. In: Loeser JD, Chapman CR, Turk D, editors. Bonica's Pain Management: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 18-25.;

10



11



12

Mechanistische pijndescriptoren

Nociceptief

Weefselpijn



Schadelijke stimuli, Ontsteking
Perifere pathologie
Activatie nociceptoren

- Somatisch
 - Diep
 - Oppervlakkig
- Visceraal



Het zenuwstelsel werkt normaal!

Overprikkelbaar

- Verhoogde gevoeligheid voor warmte, koude, druk en chemische prikkels
- Overgevoelige zenuwvezels gaan spontaan prikkels doorsturen

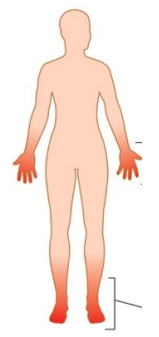
Adapted from 1. Woolf C. Ann Intern Med. 2004;140:441–51. 2. Kosek E, et al. Pain 2016;157:1382–6; 3 <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>

13

Mechanistische pijndescriptoren

Neuropathisch

Zenuwpijn



Laesie of ziekte in het somatosensorisch systeem perifeer of centraal

Adapted from Woolf C. Ann Intern Med. 2004;140:441–451; Kosek E, et al. PAIN 157 (2016) 1382–1386

14

Mechanistische pijndescriptoren

Neuropathisch Zenuwpijn

Het zenuwstelsel is beschadigd!

Laesie of ziekte in het somatosensorisch systeem perifeer of centraal

S1
L5
L4

Adapted from Woolf C. Ann Intern Med. 2004;140:441-451; Kosek E. et al. PAIN 157 (2016) 1382-1386

15

Mechanistische pijndescriptoren

Neuropathisch Zenuwpijn

Laesie of ziekte in het somatosensorisch systeem perifeer of centraal

Adapted from Woolf C. Ann Intern Med. 2004;140:441-451; Kosek E. et al. PAIN 157 (2016) 1382-1386

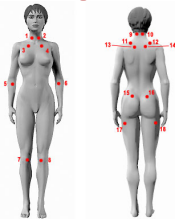
16

Mechanistische pijndescriptoren

Noc

Pijn die ontstaat door veranderde nocicepsis zonder aantoonbare actuele of dreigende weefselschade die perifere nociceptoren activeert of zonder bewijs van een ziekte of laesie in het somatosensorisch system als oorzaak van de pijn

Nociplastisch



Geen schadelijke stimuli
Geen ontsteking
Geen zenuw schade
Geen perifere pathologie

- chronische pijn in een of meerdere lichaamsdelen die gepaard gaat met
 - Belangrijke emotionele ontredning (angst, woede/frustratie of neerslachtigheid)
 - Verminderd functioneren (in ADLs en afname sociale participatie)
- Multifactorieel:
 - biologische, psychologische en sociale factoren dragen bij

Primaire chronische pijn

Adapted from Woolf C. Ann Intern Med. 2004;140:441-451; Kosek E. et al. PAIN 157 (2016) 1382-1386

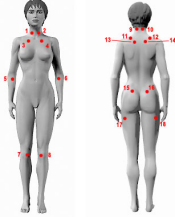
17

Mechanistische pijndescriptoren

Voorbeelden

- Fibromyalgia
- Chronisch wijdverspreide pijn
- Niet-specifiek lage rugpijn / nekpijn
- Hoofdpijn van het spanningstype
- Migraine
- Prikkelbare darm
-

Nociplastisch

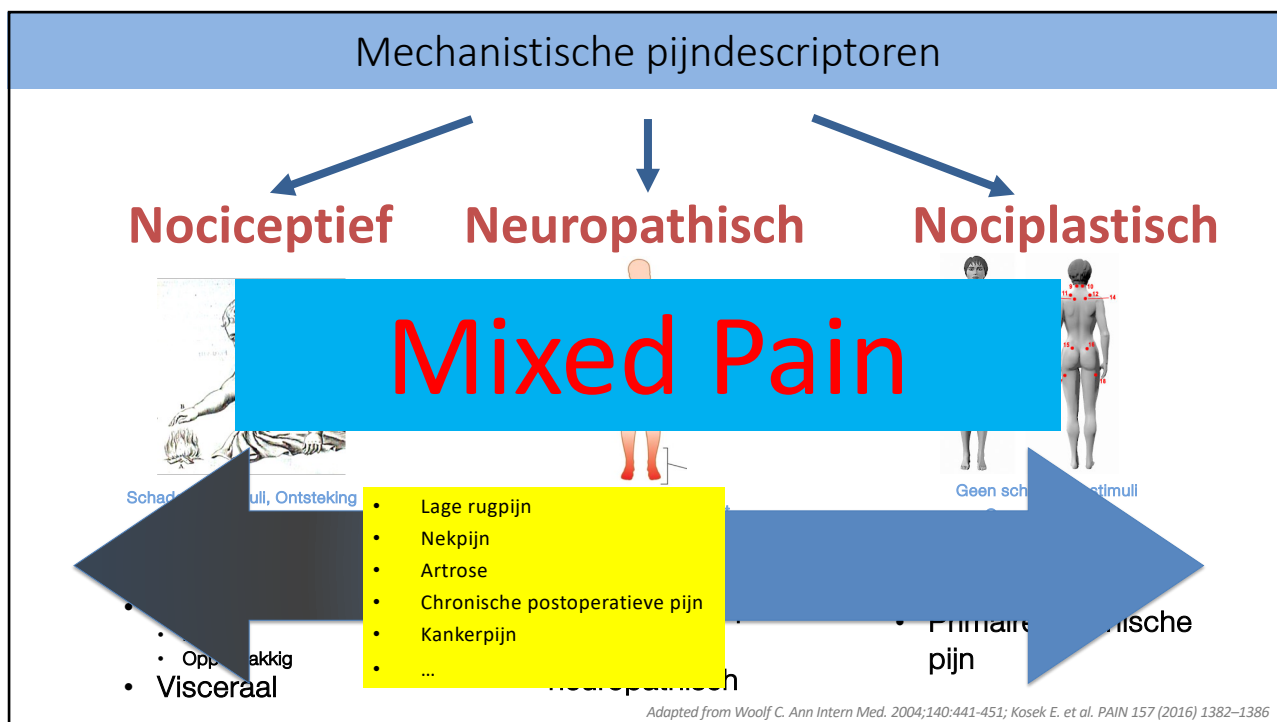


Geen schadelijke stimuli
Geen ontsteking
Geen zenuw schade
Geen perifere pathologie

- Primaire chronische pijn

Adapted from Woolf C. Ann Intern Med. 2004;140:441-451; Kosek E. et al. PAIN 157 (2016) 1382-1386

18

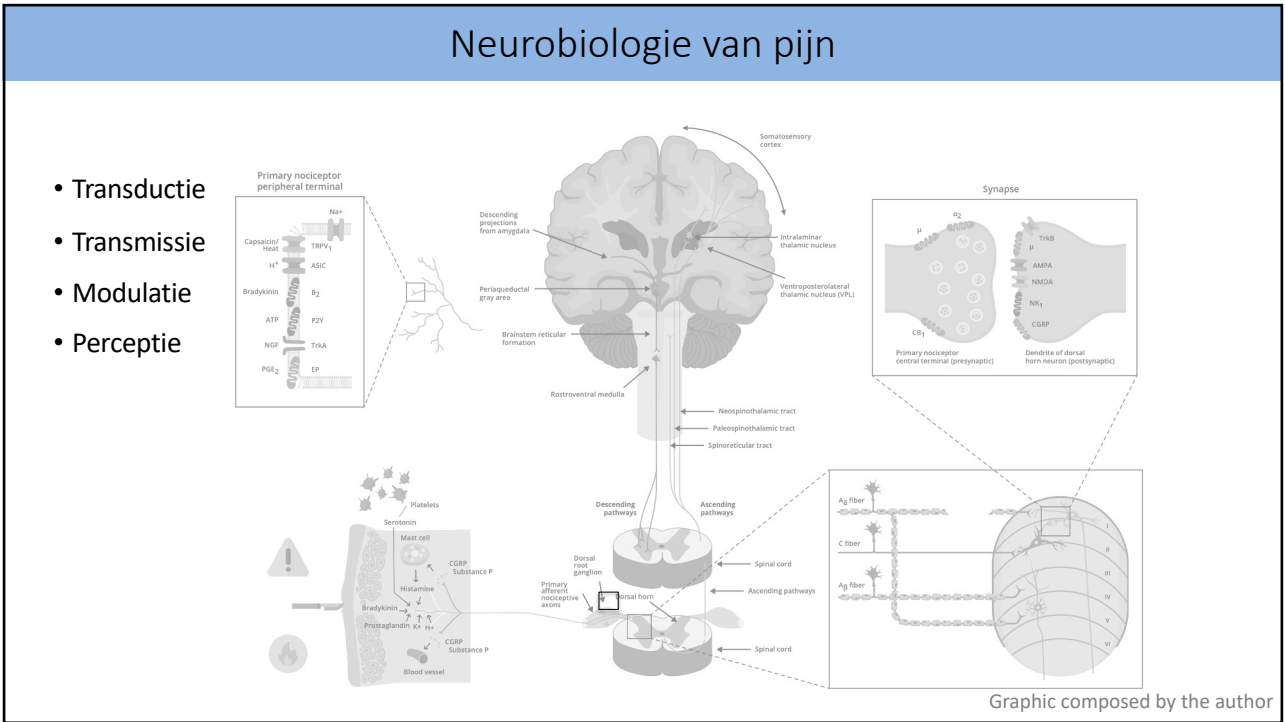


19

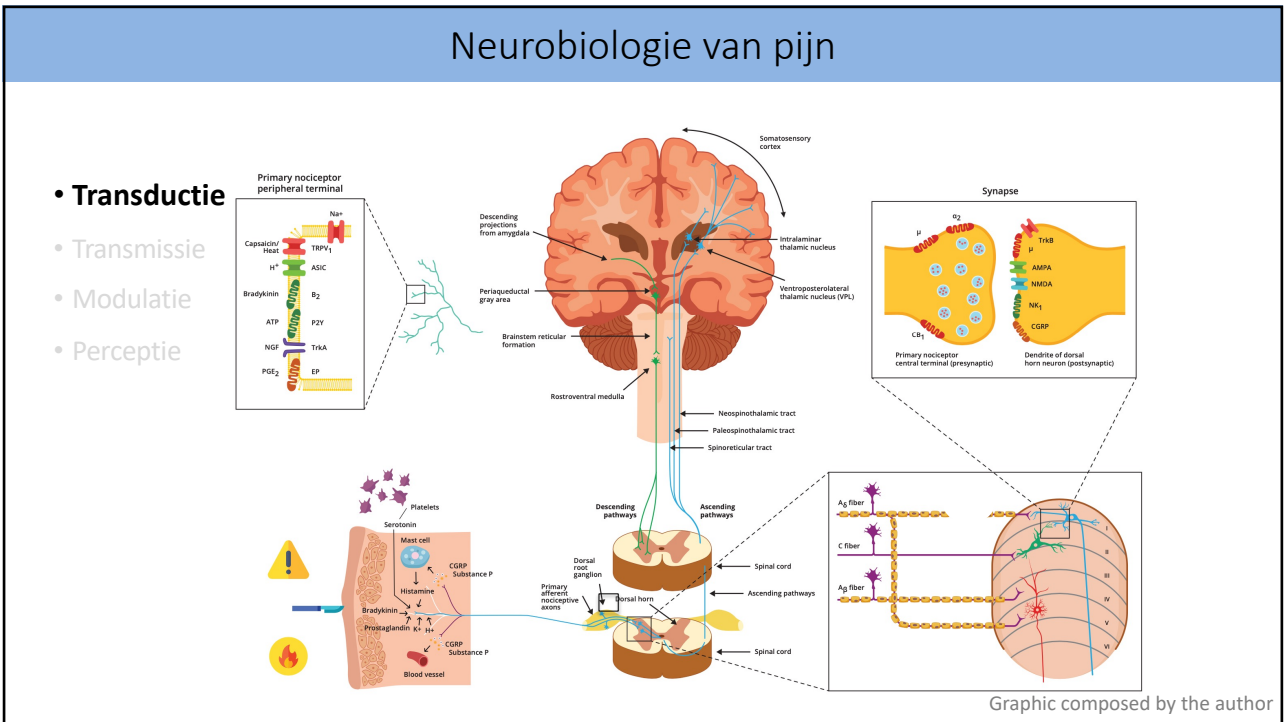
PIJN

- Definities en classificatie
- De basisprocessen van nocicepsis
- Transitie van acute naar chronische pijn
- Multimodale pijnbestrijding

20

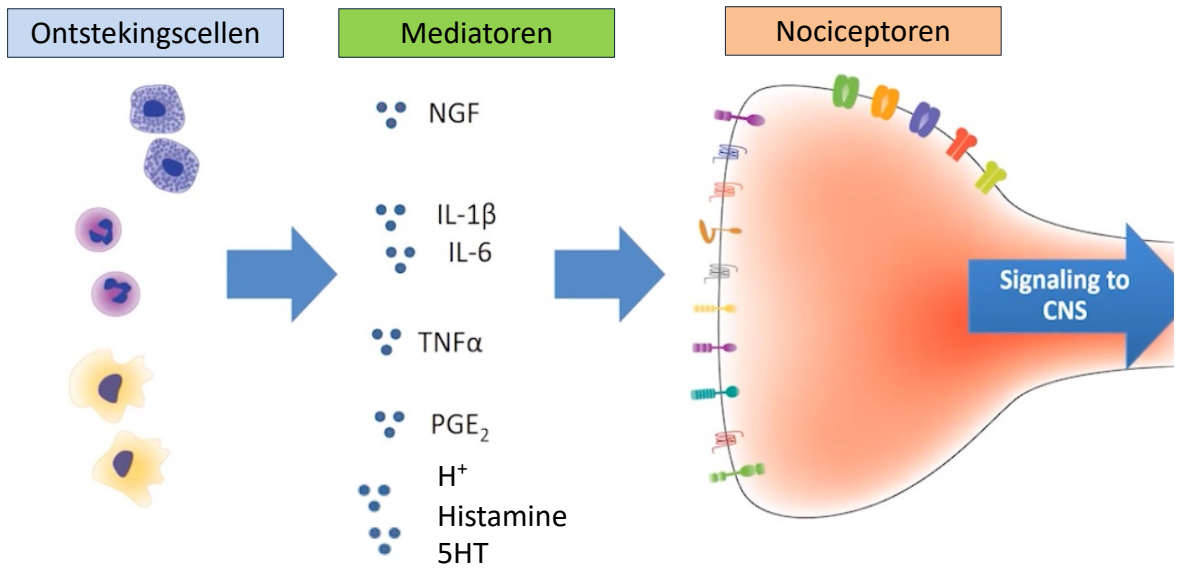


21



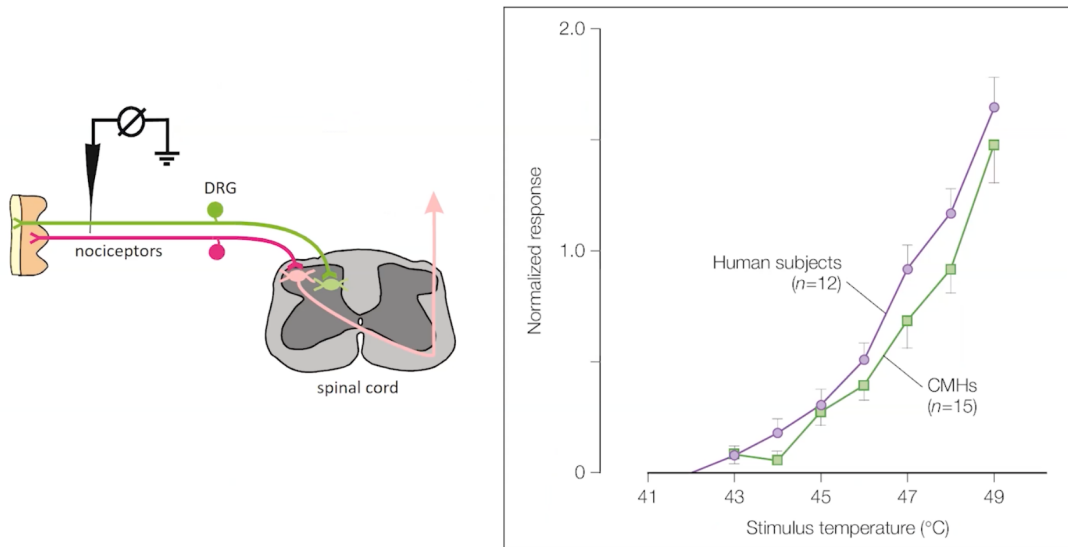
22

Weefschade zet ontstekingsmediatoren vrij die nociceptoren activeren



23

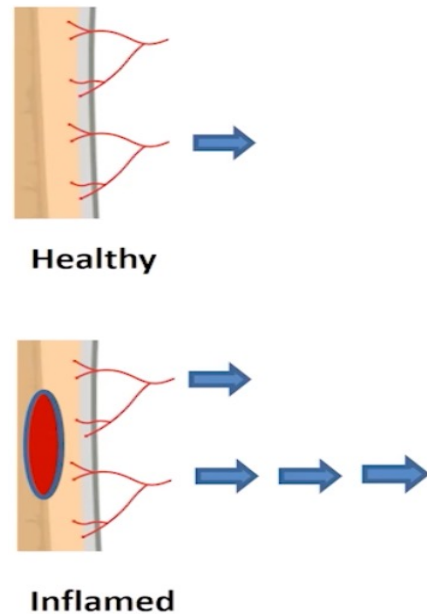
Nociceptoren coderen de intensiteit van pijn



24

Summatie

- Sensitizatie leidt tot temporele en ruimtelijke summatie: meer excitatie van nociceptoren door een stimulus
- 2 fundamentele processen die tot verhoogde nociceptor output leiden
 - ‘Temporal summation’
 - ‘Spatial summation’

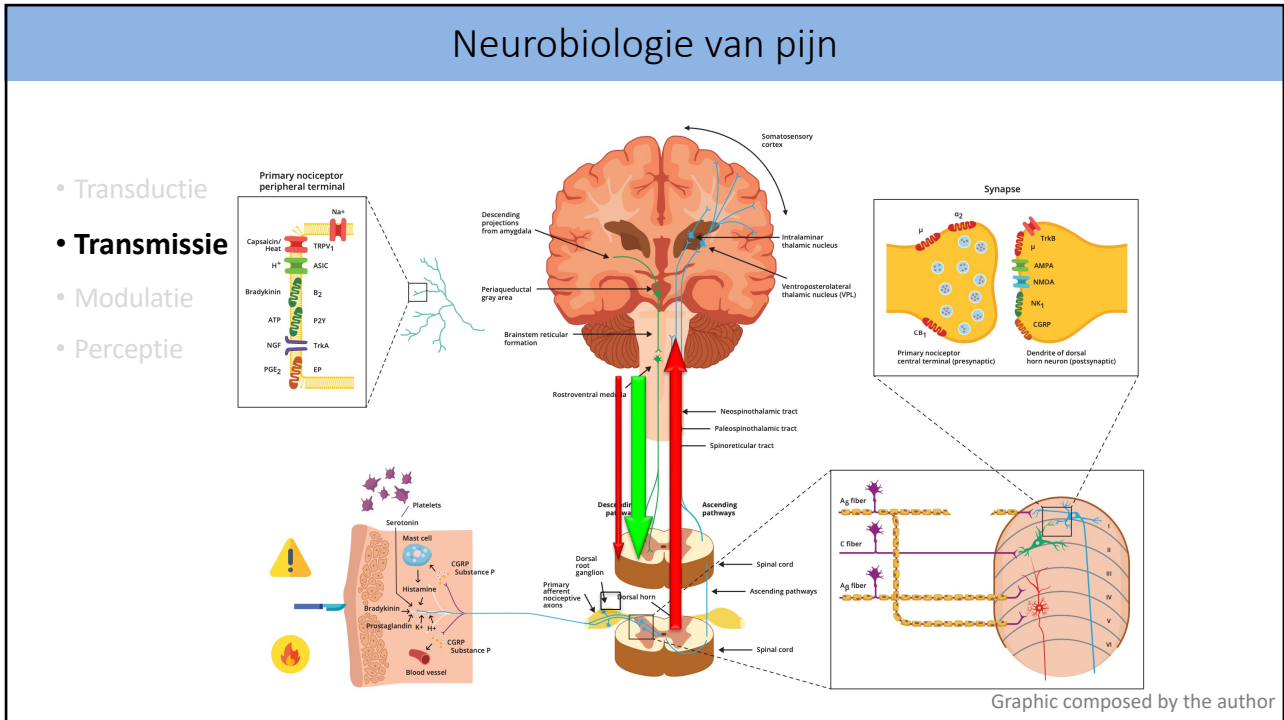


25

Neurofarmacologie

- **Transductie**
 - Temperatuur Warmte: TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, P2X3
 - Temperatuur Koude: TRPM8, TRPA1
 - Mediatoren bij weefselschade : P2X3, P2Y, Bradykinine B1/2, 5-HT3 en andere 5-HT
 - Mechanoreceptoren: TRPV4, TRPC/V/P
 - Inflammatoire mediators en targets: H^+ , PG, NGF, IL-1, TNF, Ligand en Spanningsafhankelijke kanalen (bv. TRPV1, NaV1.9, NaV1.7 en NaV1.8)
- **Transmissie**
 - NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9, NaV1.1, NaV1.2, NaV1.6
- **Modulatie**
 - Excitatorisch: Glutamaat, ATP, Neuropeptiden, BDNF
 - Inhibitorisch: Glycine, MOR, CB1/CB2 GABA
 - Microglia activatie: ATP via P2X4, P2X7, CCL, BDNF, Fractaline

26



27

Primaire afferenten in het nociceptief systeem

- Transmissie van pijnsignalen via zeer dunne zenuwvezels
 - **A-delta vezels:** omgeven door myeline (isolatie), verhoogt de snelheid van transmissie: snelle pijn / "eerste" pijn
 - **C-vezels:** zonder myeline / trager / "tweede" pijn

Primary afferent axons		Thermal threshold
	Aα and Aβ fibres Myelinated Large diameter Proprioception, light touch	None
	Aδ Fibre Lightly myelinated Medium diameter Nociception (mechanical, thermal, chemical)	~ 53 °C Type I ~ 43 °C Type II
	C fibre Unmyelinated Small diameter Innocuous temperature, itch Nociception (mechanical, thermal, chemical)	~ 43 °C

Time

First pain
Second pain

28

Neurofarmacologie

- **Transductie**
 - Temperatuur Warmte: TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, P2X3
 - Temperatuur Koude: TRPM8, TRPA1
 - Mediatoren bij weefselschade : P2X3, P2Y, Bradykinine B1/2, 5-HT3 en andere 5-HT
 - Mechanoreceptoren: TRPV4, TRPC/V/P
 - Inflammatoire mediators en targets: H⁺, PG, NGF, IL-1, TNF, Ligand en Spanningsafhankelijke kanalen (bv. TRPV1, NaV1.9, NaV1.7 en NaV1.8)
- **Transmissie**
 - NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9, NaV1.1, NaV1.2, NaV1.6
- **Modulatie**
 - Excitatorisch: Glutamaat, ATP, Neuropeptiden, BDNF
 - Inhibitorisch: Glycine, MOR, CB1/CB2 GABA
 - Microglia activatie: ATP via P2X4, P2X7, CCL, BDNF, Fractaline

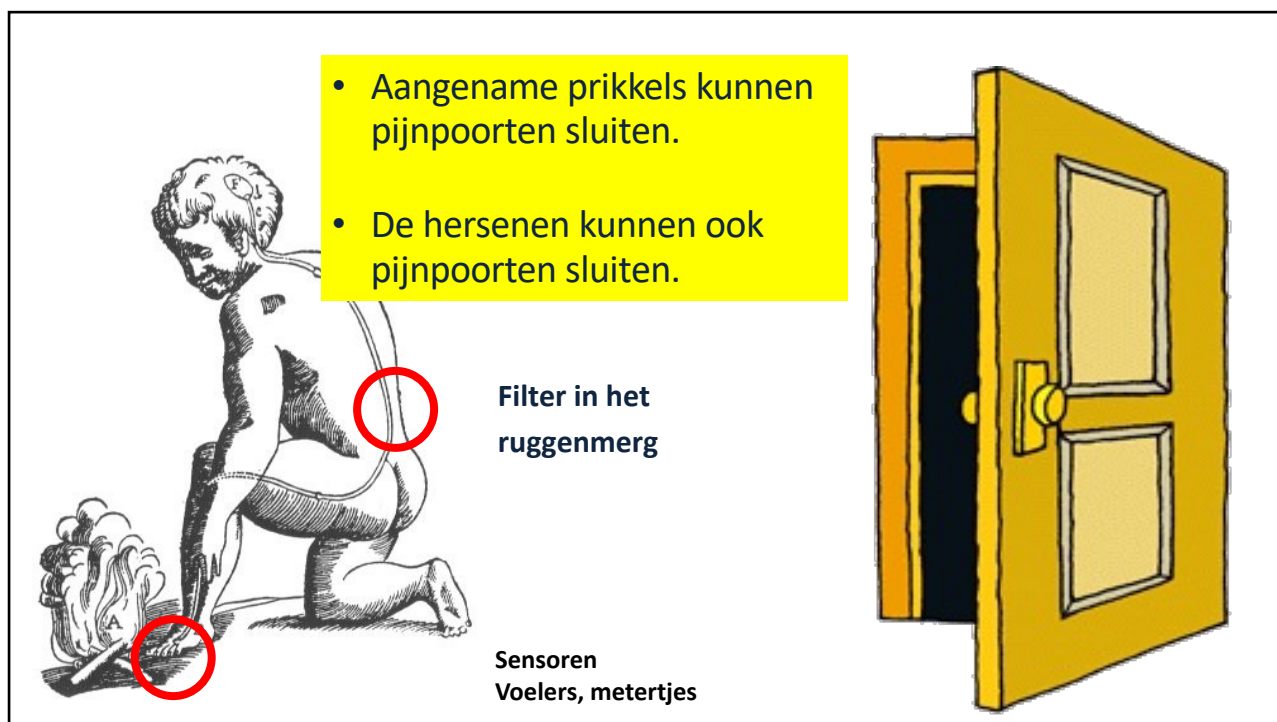
29

Neurobiologie van pijn

- Transductie
- Transmissie
- **Modulatie**
- Perceptie

Graphic composed by the author

30



31

Neuromodulatie



32

Neurofarmacologie

- **Transductie**
 - Temperatuur Warmte: TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, P2X3
 - Temperatuur Koude: TRPM8, TRPA1
 - Mediatoren bij weefselschade : P2X3, P2Y, Bradykinine B1/2, 5-HT3 en andere 5-HT
 - Mechanoreceptoren: TRPV4, TRPC/V/P
 - Inflammatoire mediators en targets: H⁺, PG, NGF, IL-1, TNF, Ligand en Spanningsafhankelijke kanalen (bv. TRPV1, NaV1.9, NaV1.7 en NaV1.8)
- **Transmissie**
 - NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9, NaV1.1, NaV1.2, NaV1.6
- **Modulatie**
 - Excitatorisch: Glutamaat, ATP, Neuropeptiden, BDNF
 - Inhibitorisch: Glycine, MOR, CB1/CB2 GABA
 - Microglia activatie: ATP via P2X4, P2X7, CCL, BDNF, Fractaline

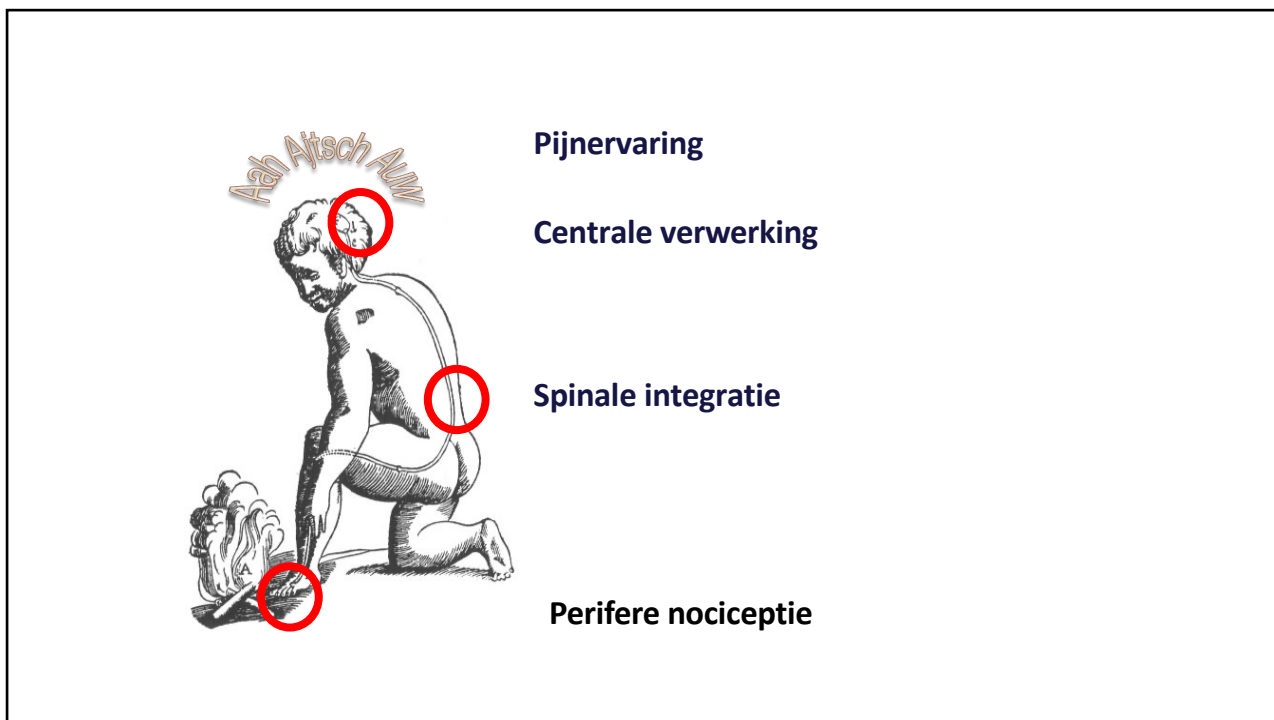
33

Neurobiologie van pijn

- Transductie
- Transmissie
- Modulatie
- **Perceptie**


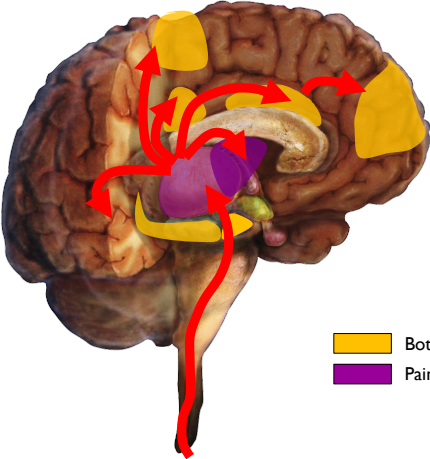

Graphic composed by the author

34



35

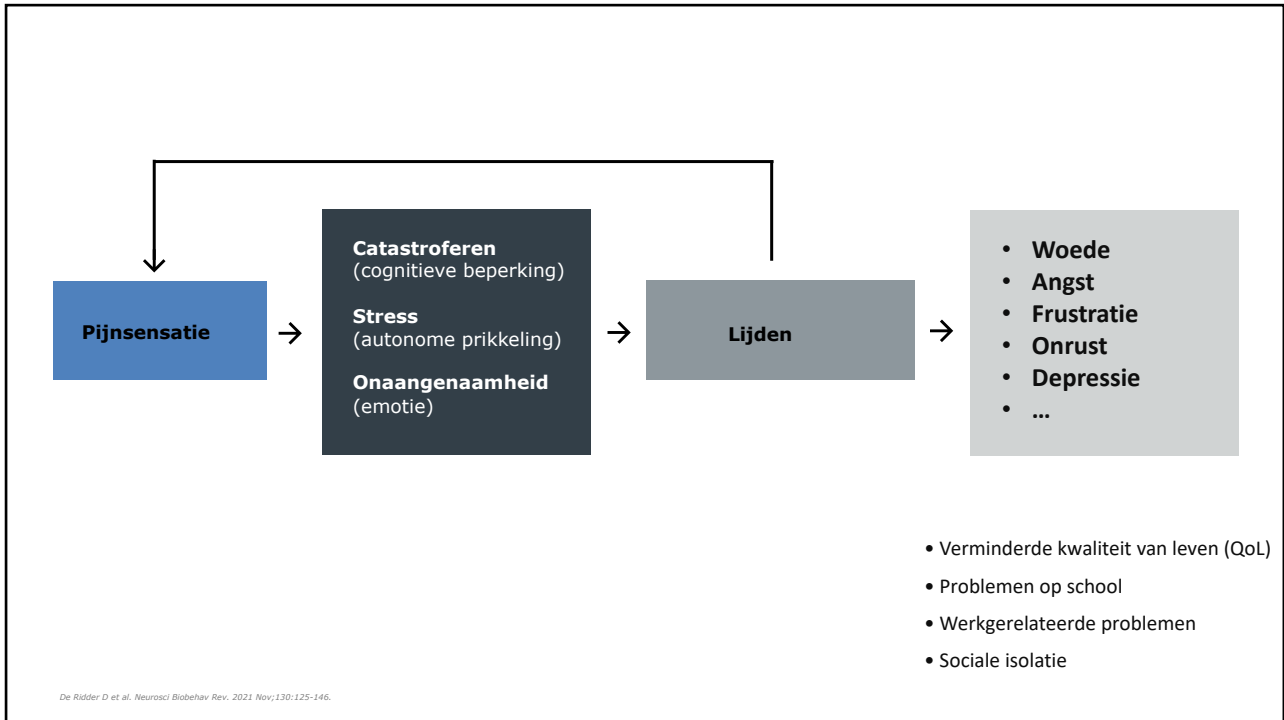
Pijn en emoties

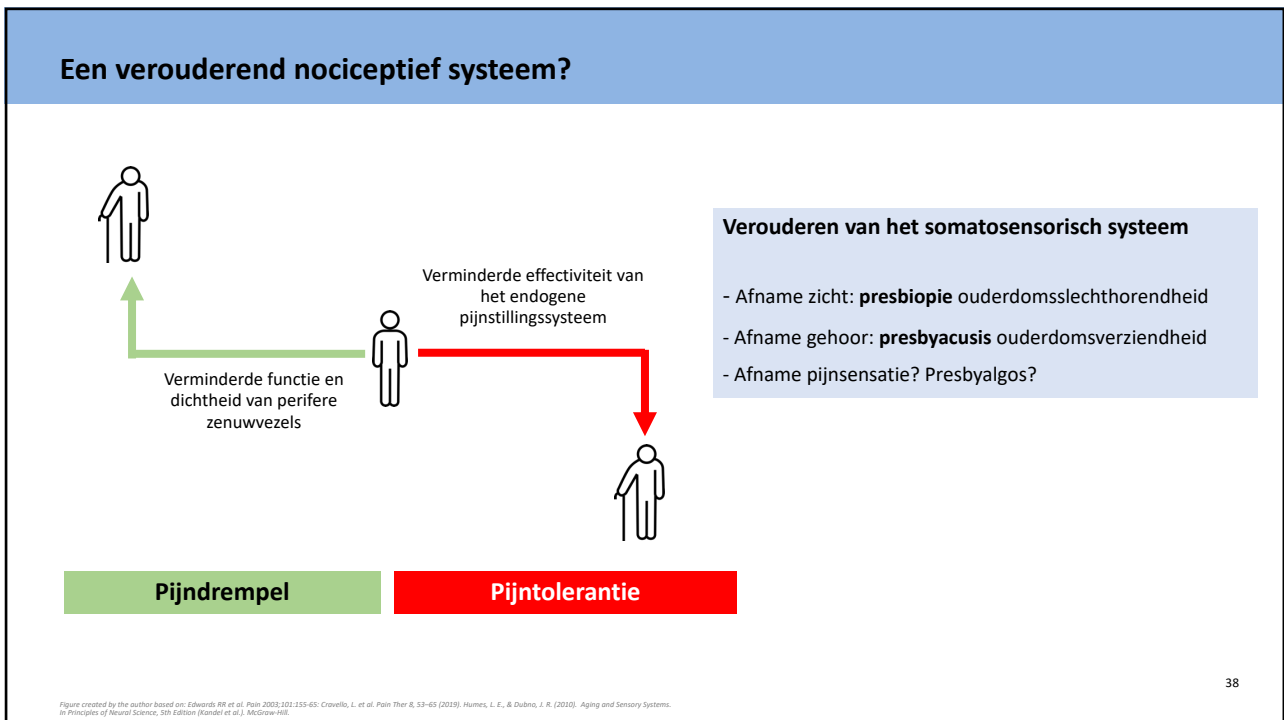
Both
 Pain

Apkarian et al., Eur J Pain 2005; Casey, In: Cervero et al., eds. Handbook of Clin Neurology 2006

36



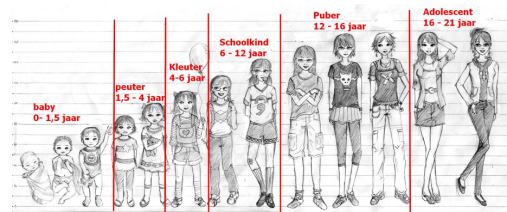
37



38

Pijncognities volgens leeftijd

- **<6 maanden**
 - Geen anticiperende angst ?
 - Angst = reflexie angst ouders
 - Vooral grimassen
- **6-18 maanden**
 - Ontwikkelen angst voor pijnlijke ervaringen
 - Trekken weg wanneer ze pijn verwachten
- **18-25 maanden**
 - verbale expressie als 'pijn' of 'auw'
- **3-5 jaar**
 - Lokaliseren pijn
 - Tonen uitlokkende factor aan
 - Begrijpen de reden van pijn niet
 - Tolerantie verhoogt bij gevoel van controle
- **5-7 jaar**
 - Begrijpen pijn en kunnen pijn lokaliseren
 - Coöperatief

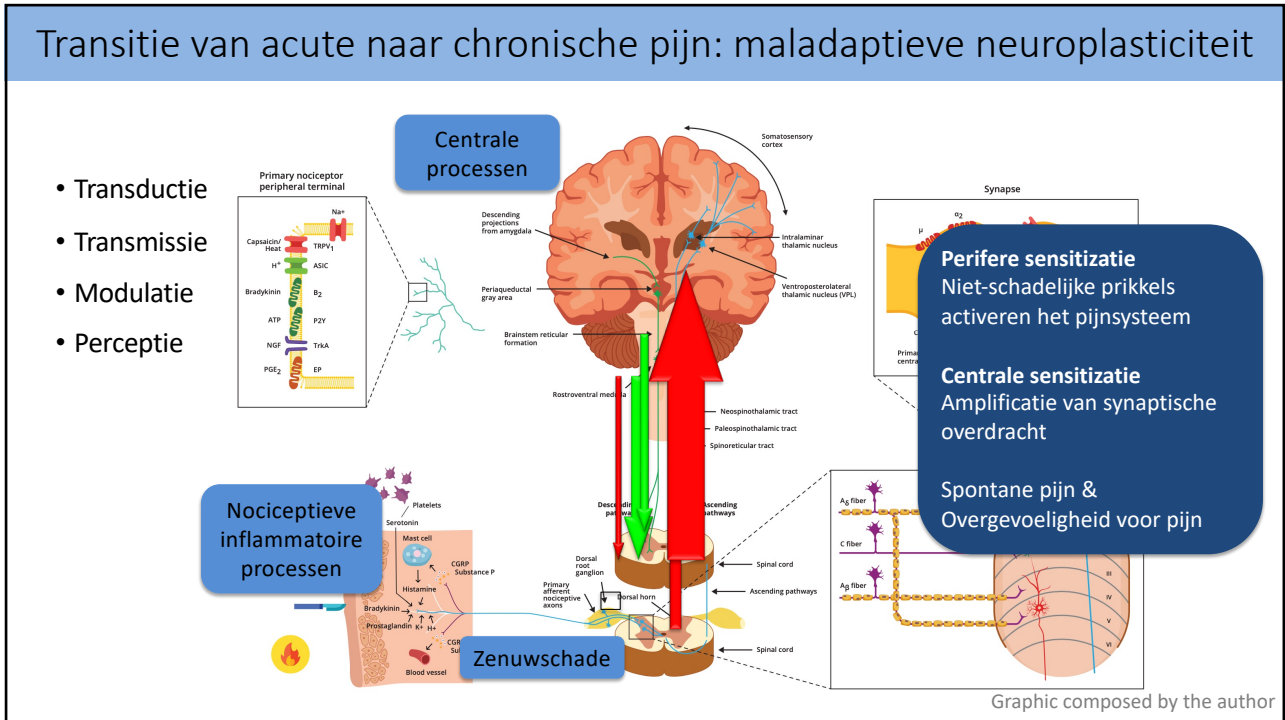


39

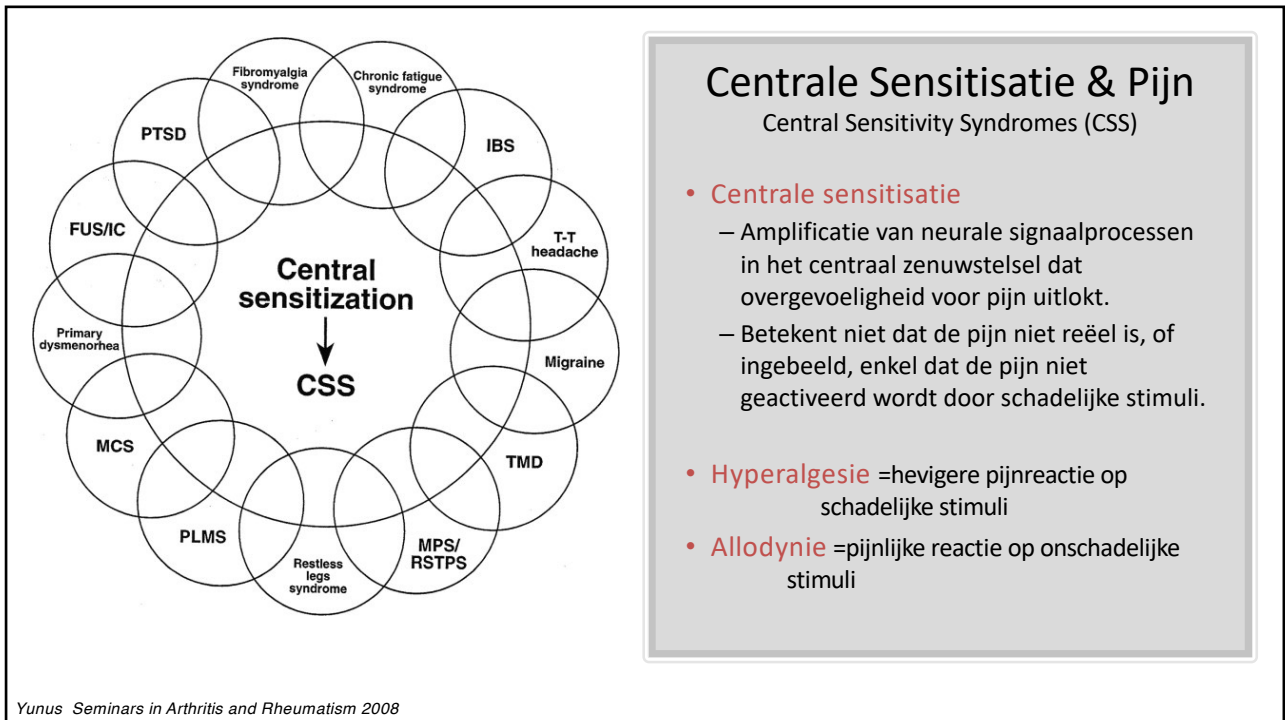
PIJN

- Definities en classificatie
- De basisprocessen van nocicepsis
- Transitie van acute naar chronische pijn
- Multimodale pijnbestrijding

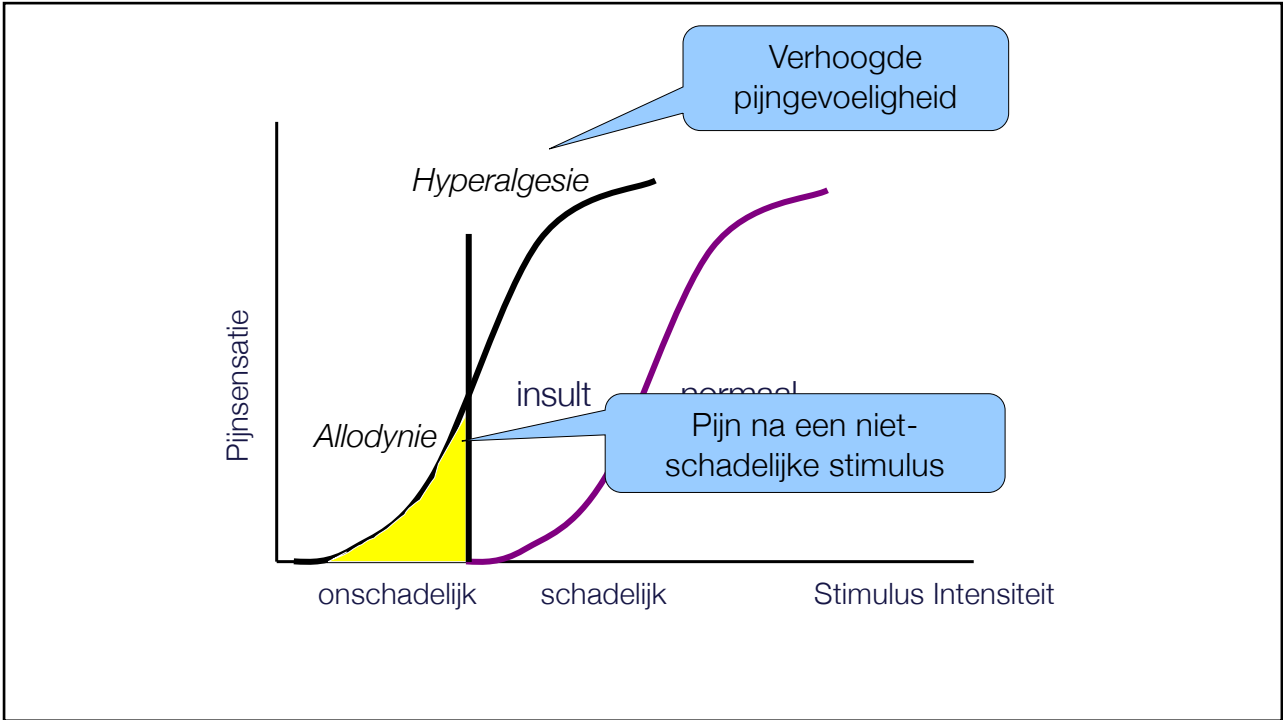
40



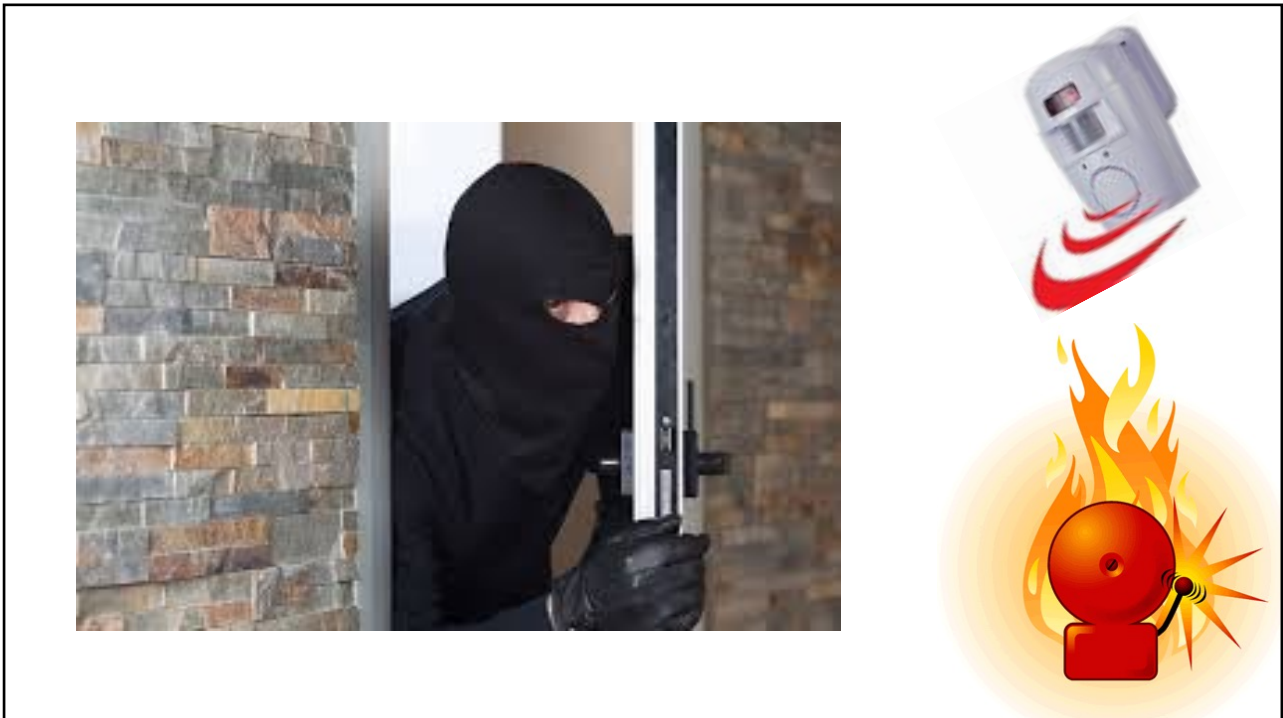
41



42



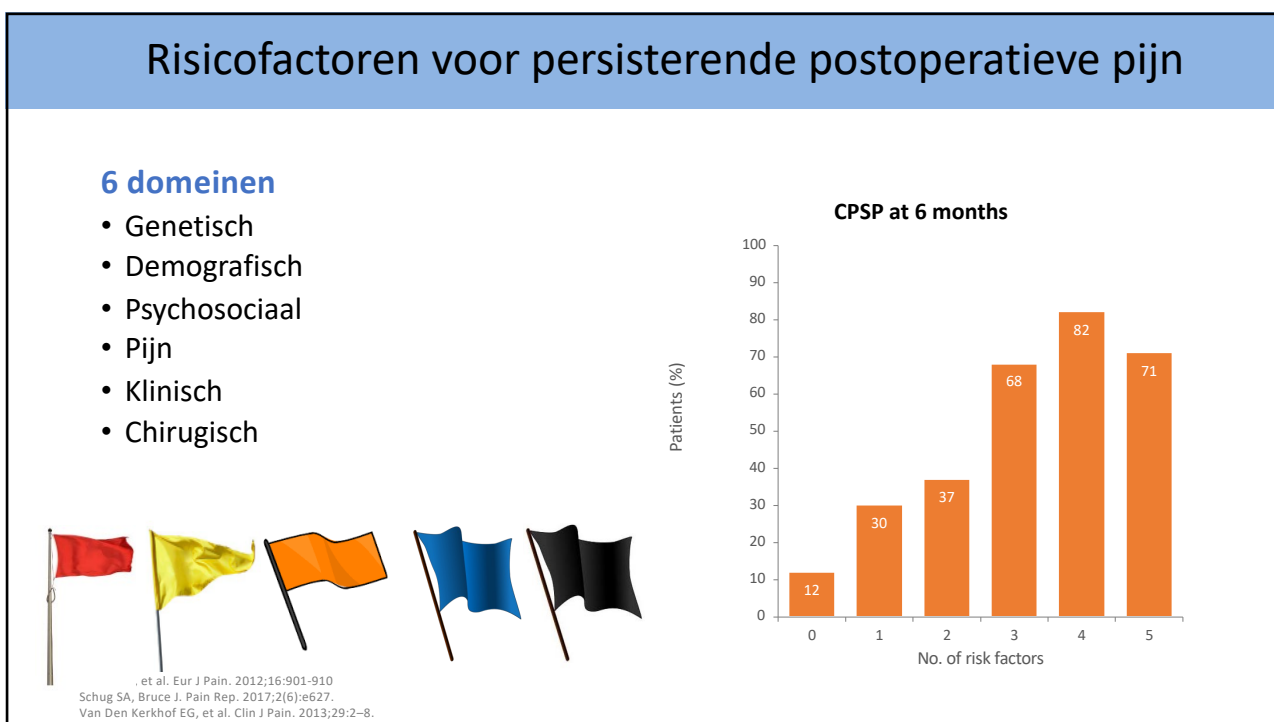
43



44



45

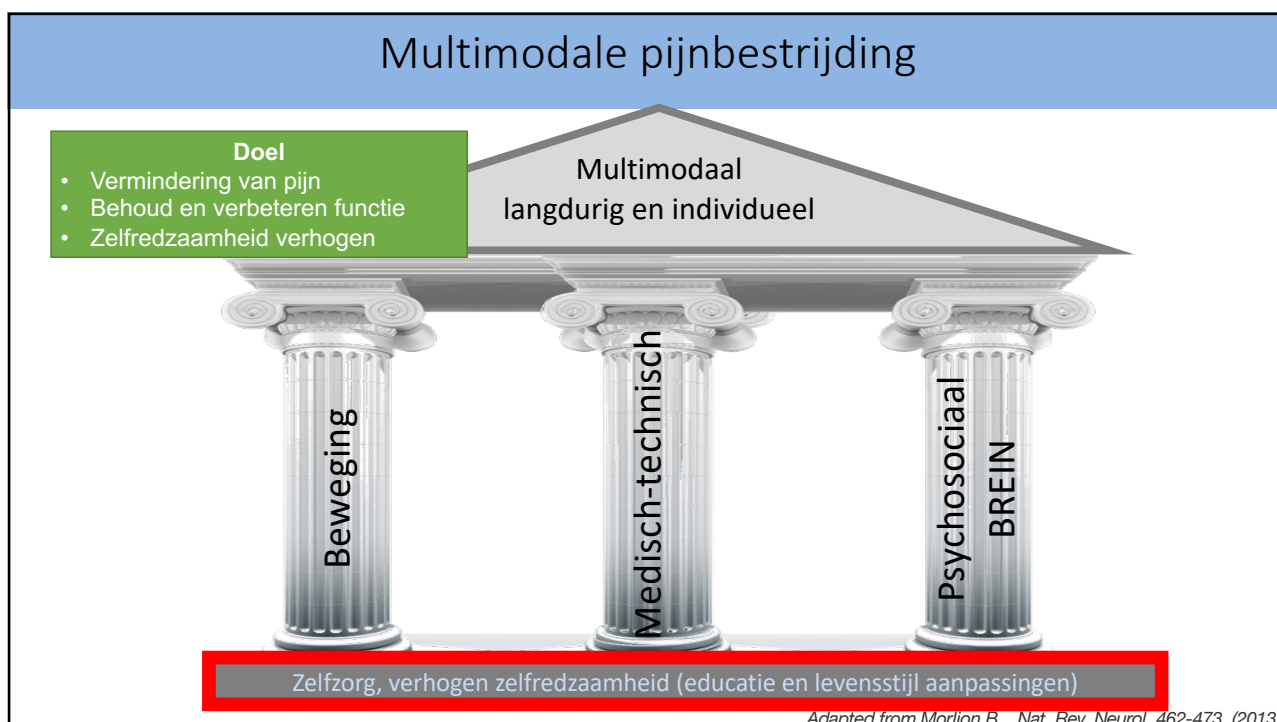


46

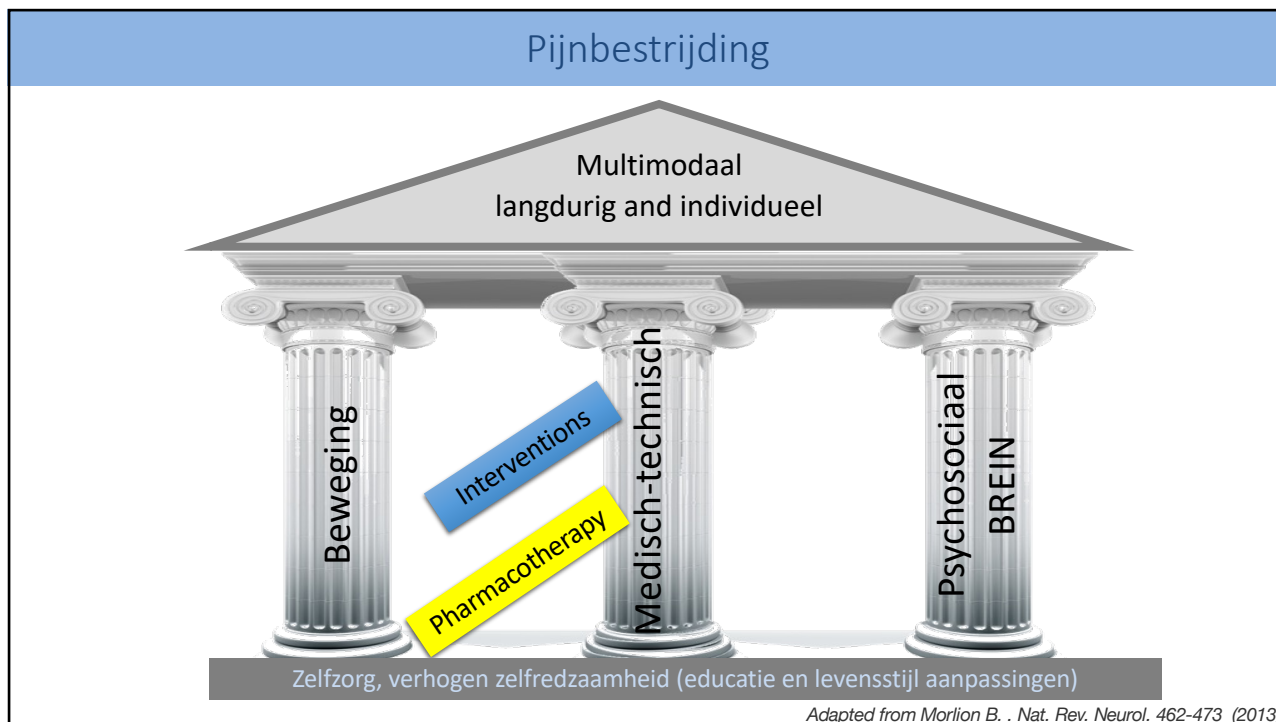
PIJN

- Definities en classificatie
- De basisprocessen van nocicepsis
- Transitie van acute naar chronische pijn
- **Multimodale pijnbestrijding**

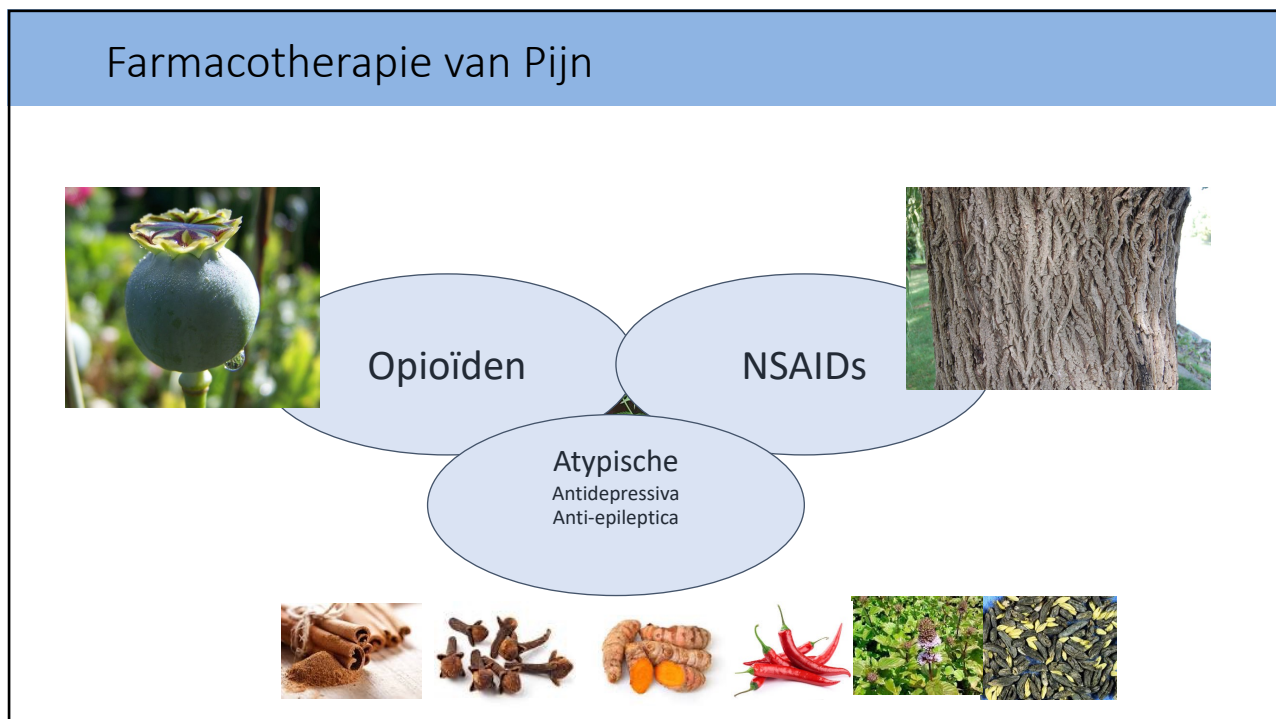
47



48



49



50

Farmacotherapie van Pijn

Acute Pijn

- Vooral inflammatoire & nociceptieve mechanismen
- Paracetamol/NSAIDs/COXIBs/opioïden
- **NNT: 1.5-2.5**

1. Moore et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD010794.
 2. Oxford league table of analgesics in acute pain. Available at: <http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>. Accessed September 2019.
 3. Dworkin RH, et al. Pain. 2007;132:237-251.

Chronische Pijn

- Meer neuropathische en nociplastische mechanismen
- Slechts 40–50% van de patiënten bereiken 30% pijnstilling
- Gemiddelde verbetering varieert van <10 tot 20 mm VAS versus placebo
- Meer gebruik van atypische analgetica
 - Antidepressiva, anticonvulsiva, NMDA antagonisten, opioïden, alfa 2 agonisten etc., capsaïcine etc...
- **NNT: 4->10**

4. Dworkin RH, et al. Pain. 2011;152:S107-115.
 5. Attal N, Bouhassira D. Pain. 2015;156(Suppl 1):S104-114.
 6. Sabatowski R, et al. Pain. 2004;109:26-35.

51

Niet-farmacologische strategieën

Multimodaal langdurig en individueel

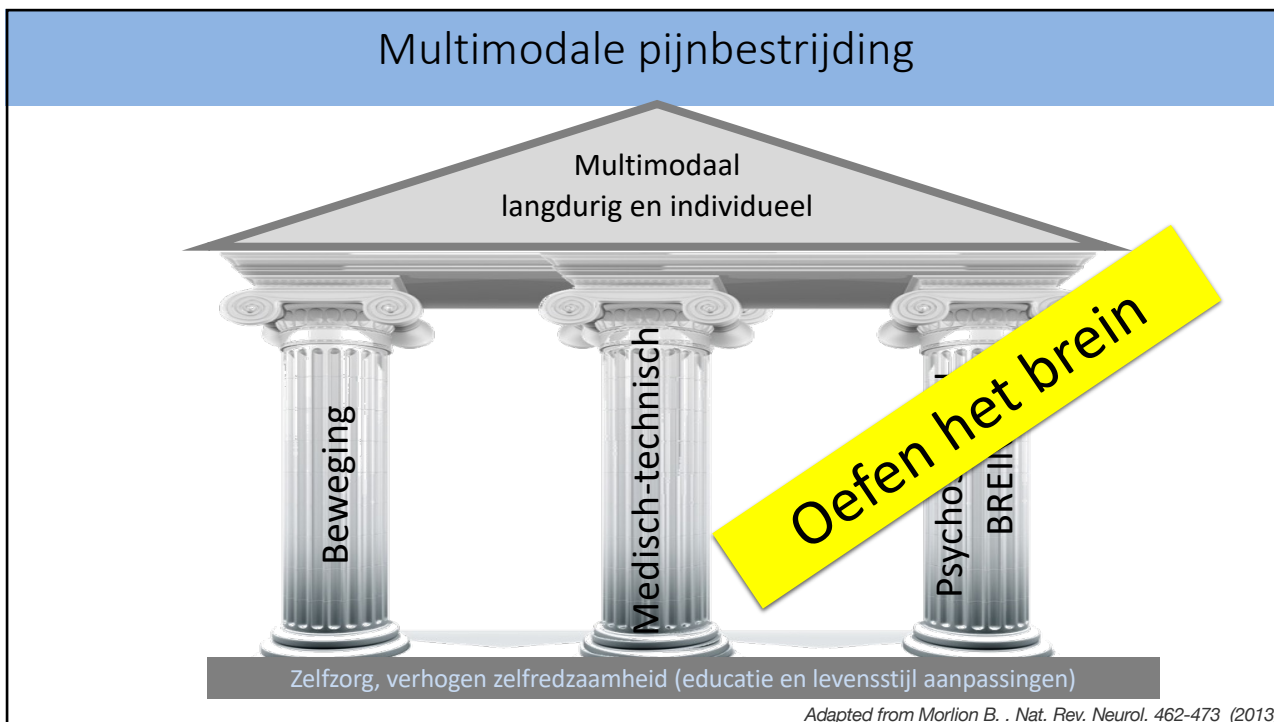
Interventionele Pijnbestrijding

- Epidurale corticosteroïden injectie
- Radiofrequentie
- Sympathicus blok
- Neuromodulatie (SCS, rTMS...)
- Chirurgie voor trigeminusneuralgie
- ...

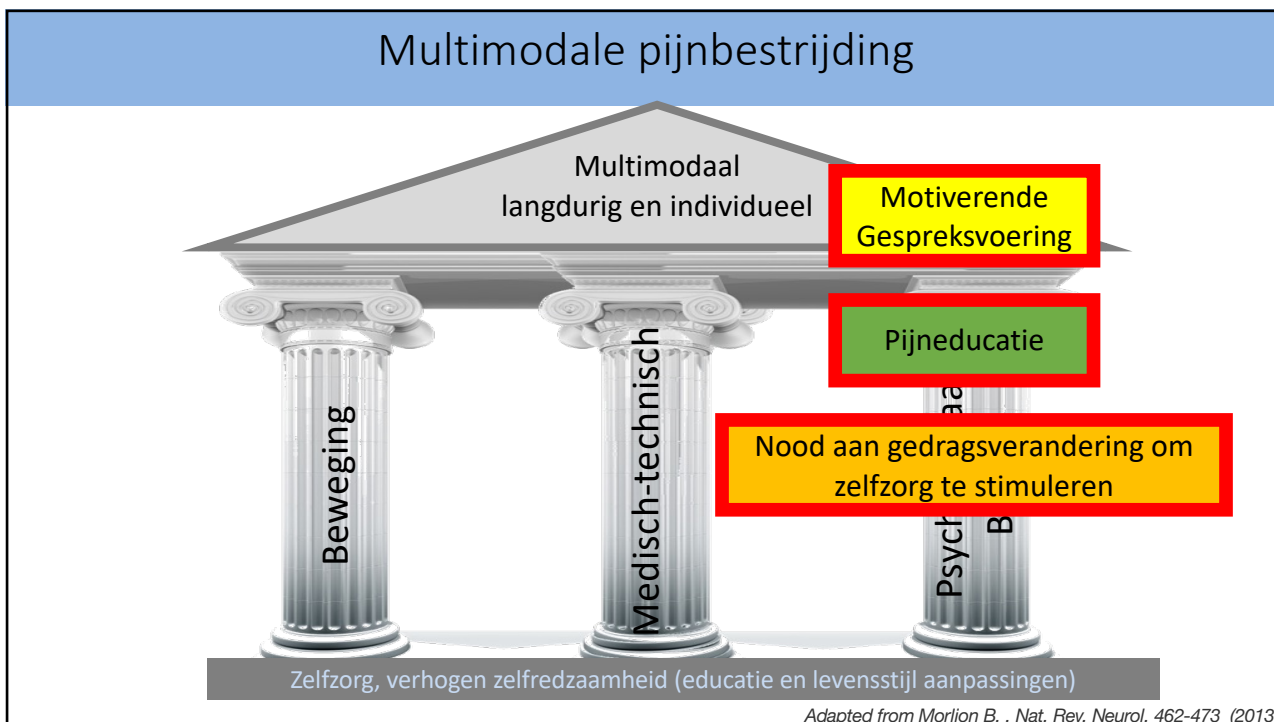
Zelfzorg, verhogen zelfredzaamheid (educatie en levensstijl aanpassingen)

Bates D, et al. Pain Med. 2019;20:S2-12; NICE). Technology appraisal guidance [TA159]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta159>; 4. Colloca L, et al. Nat Rev Dis Prim. 2017;3:1-19. 8. Dworkin RH, et al. Pain. 2013;154:2249-61. Graphic composed by the author.

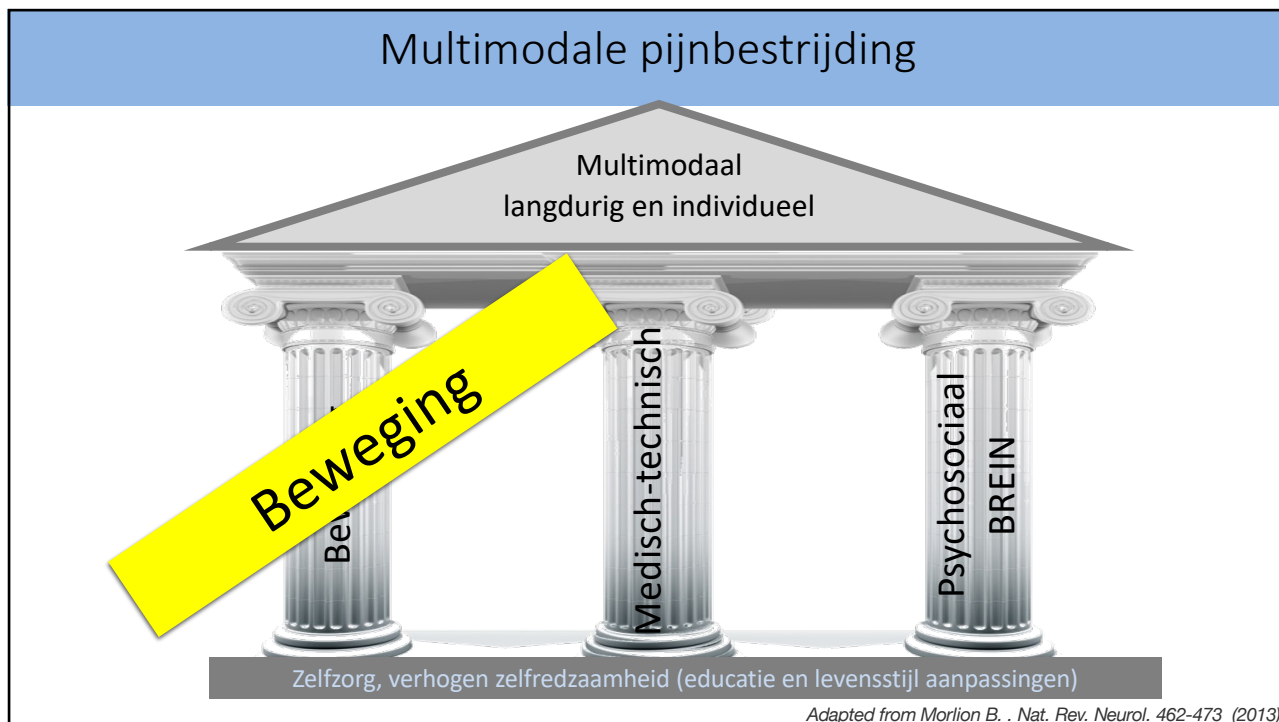
52



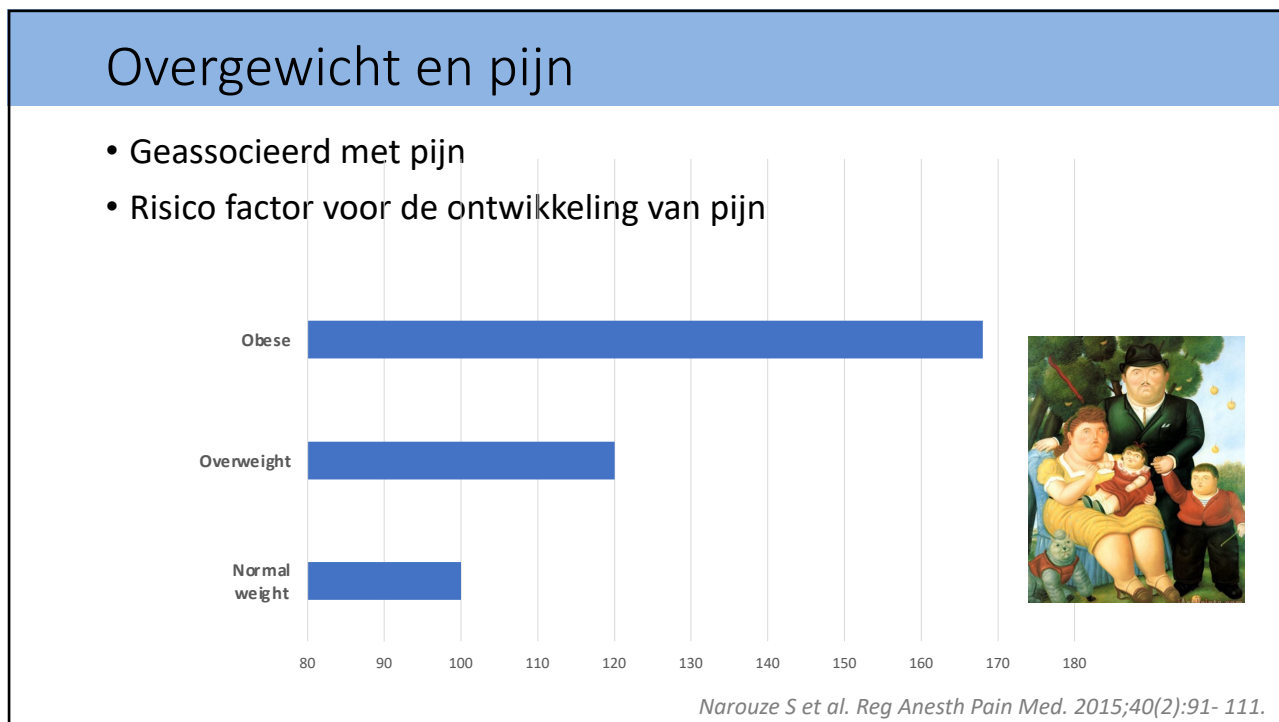
53



54



55



56

Preventie van pijn door beweging: reductie

- Lage rugpijn: 40%
- Artrose: 50 %
- Chronische pijn bij 20-64 jarigen: 10 -12 %
- Chronische pijn bij >65 jarigen: 27 %



57

Dieet-geïnduceerde neuroinflammatie

Pro-inflammatoir



- Overgewicht
- Hyperglycemie
- Verzadigde vetzuren
- Gluten
- Rookvlees
- Roken



**Neuro-inflammatie is een
aanjager van centrale
sensitizatie en chronische
pijn**

Anti-inflammatoir

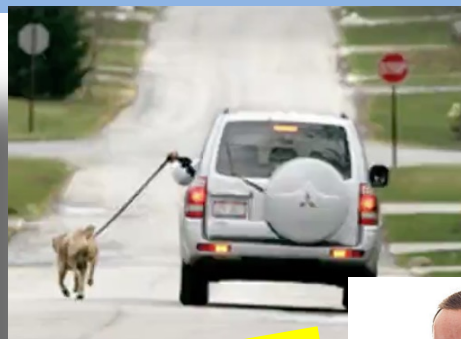


- Omega-3-vetzuren
- Flavinoïden
- Koffie
- Hypocalorisch dieet
- vasten
- Groenten en peulvruchten
- Vit B6 / vit D3
- Ketogeen dieet

Adapted from Nijs et al. Expert Op Ther Targ 2020, 24:8:793

58

Gezondheidsbeleid: nog een hele weg te gaan !



Dank voor uw aandacht !

59

Pain and Me

- <https://www.youtube.com/watch?v=ZUXPqphwp2U>



60

Understanding Pain in less than 5 minutes, and what to do about it!

