

Neurobiologie van Pijn

Prof. dr. Bart Morlion

BART MORLION

PIJN

LANNOO

BETER LEREN LEVEN MET PIJN

PIJN

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

PIJN

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

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 !

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

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.

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.

Nociceptie (Pijnzin)

- Latijn “nocere” = schaden, kwetsen
- het vermogen van een organisme om weefselbeschadiging of dreigende weefselbeschadiging waar te nemen.
- Waarnemen met dit zintuig heet pijn voelen
- Beschrijft alle processen die tot een pijnervaring kunnen leiden.
- Is **NIET** SYNONIEM voor pijn

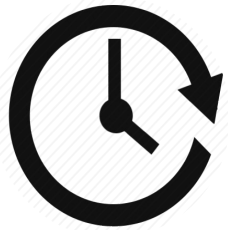
Waarom pijn ?



Drie niveaus van nociceptieve bescherming

- **Protectieve gevoeligheid**
 - transiënte excitatie van nociceptoren
- **Acute pijn**
 - Nociceptor sensitisatie
 - Centrale sensitizatie
- **Chronische pijn**
 - Transcriptionele veranderingen
 - Structurele veranderingen

Classificatie van pijn



Duur

Acuut

Chronisch



Mechanisme

Nociceptief / Inflammatoir

Neuropathisch

Nociplastisch

Gemengd



Intensiteit

Mild

Matig

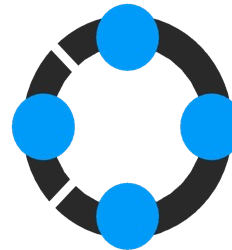
Ernstig



Aandoeningen

Kanker

Niet-kanker



andere

Achtergrondpijn

Doorbraakpijn

Mechanistische pijndescriptoren

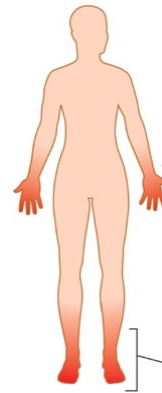
Nociceptief



Schadelijke stimuli, Ontsteking
Perifere pathologie
Activatie nociceptoren

- Somatisch
 - Diep
 - Oppervlakkig
- Visceraal

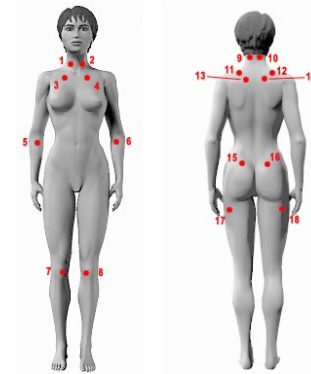
Neuropathisch



Laesie of ziekte in het somatosensorisch
systeem perifeer of centraal

- Perifeer neuropathisch
- Centraal neuropathisch

Nociplastisch



Geen schadelijke stimuli
Geen ontsteking
Geen zenuwschade
Geen perifere pathologie

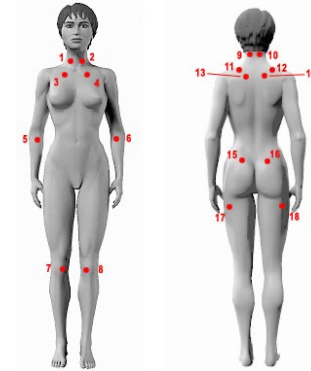
- Primaire chronische pijn

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 systeem als oorzaak van de pijn

Nociplastisch



Geen schadelijke stimuli
Geen ontsteking
Geen zenuwschade
Geen perifere pathologie

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

Primaire chronische pijn

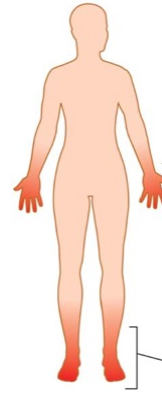
Mechanistische pijndescriptoren

Nociceptief



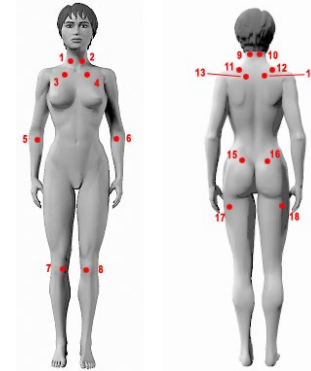
Schadelijke stimuli, Ontsteking

Neuropathisch



Lesie of ziekte in het zenuwstelsel

Nociplastisch



Geen schadelijke stimuli

Mixed Pain

- s
-
- Oppervlakkig
- Visceraal

ische pijn

PIJN

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

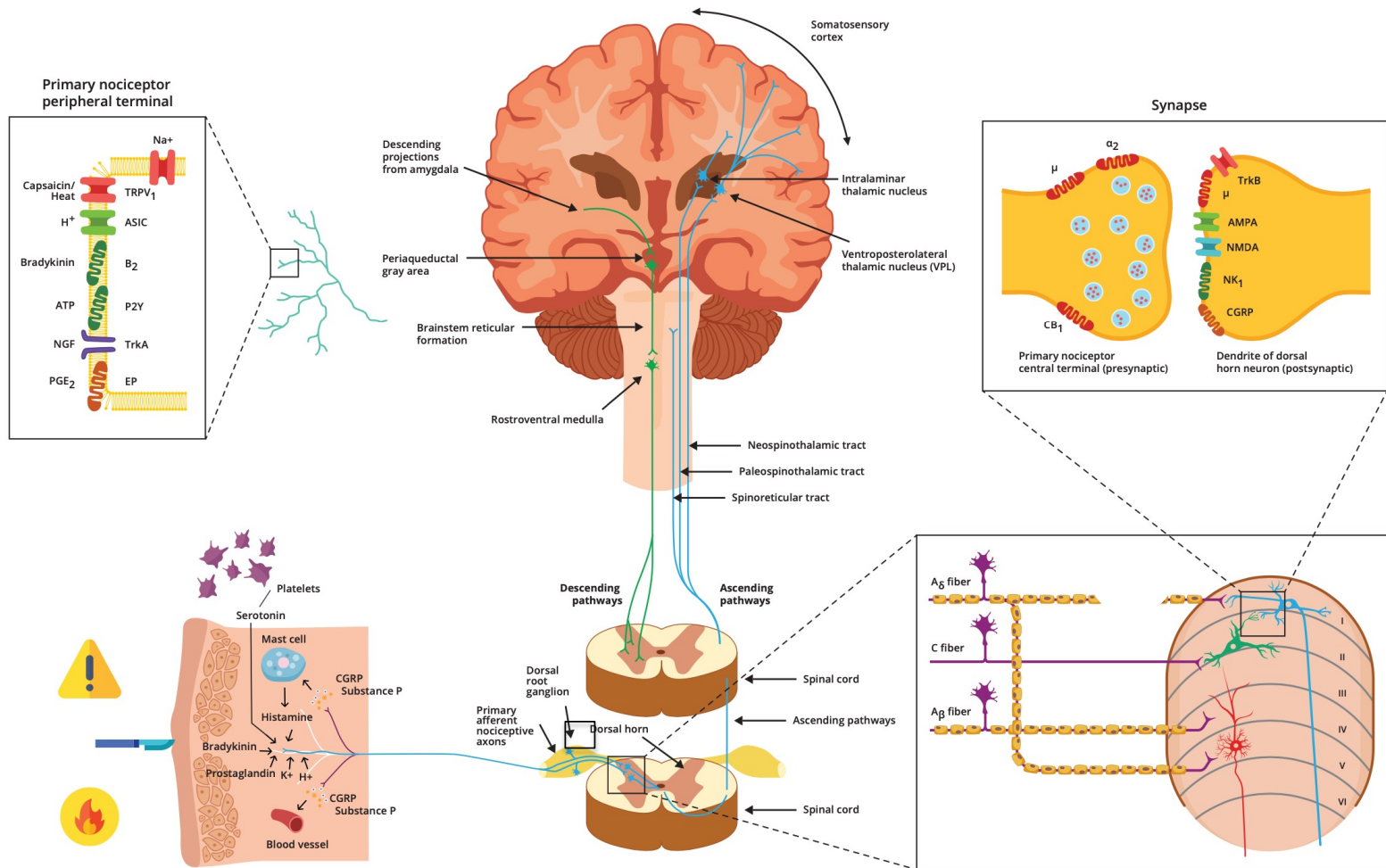
Neurobiologie van pijn

- **Transductie**

- Transmissie

- Modulatie

- Perceptie

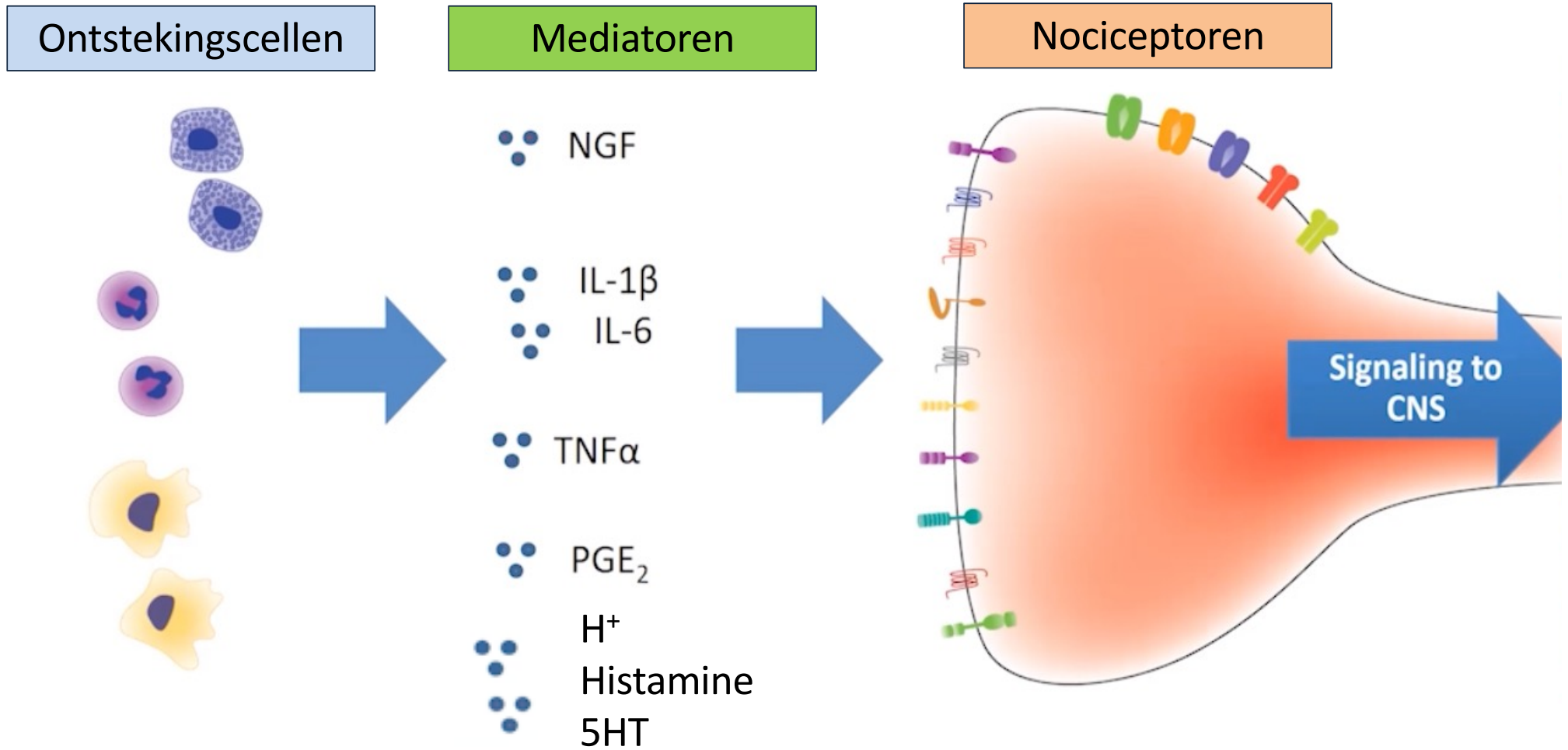


Graphic composed by the author

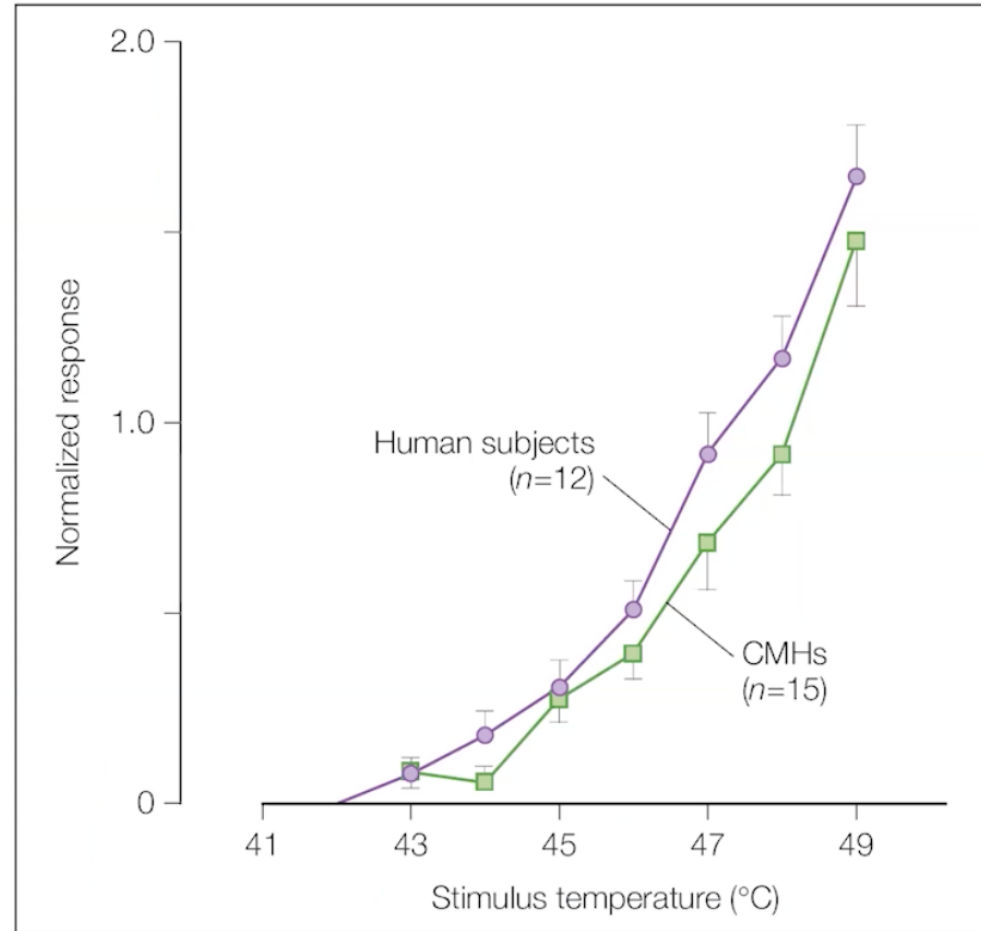
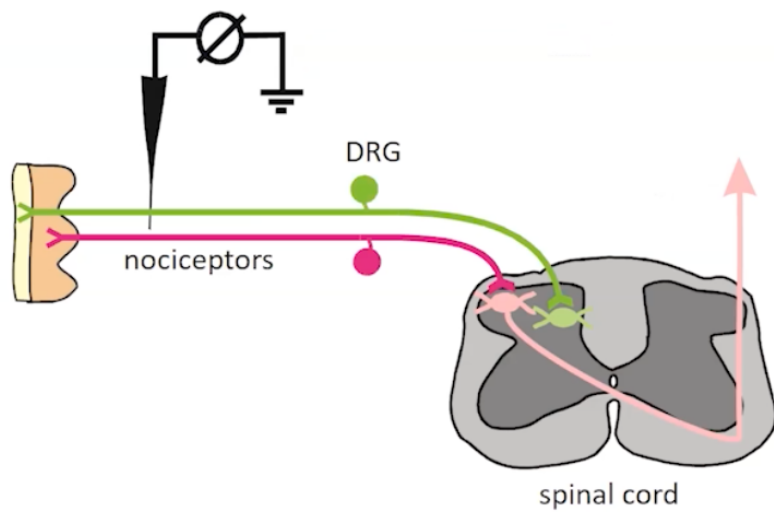
Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021



Weefschade zet ontstekingsmediatoren vrij die nociceptoren activeren

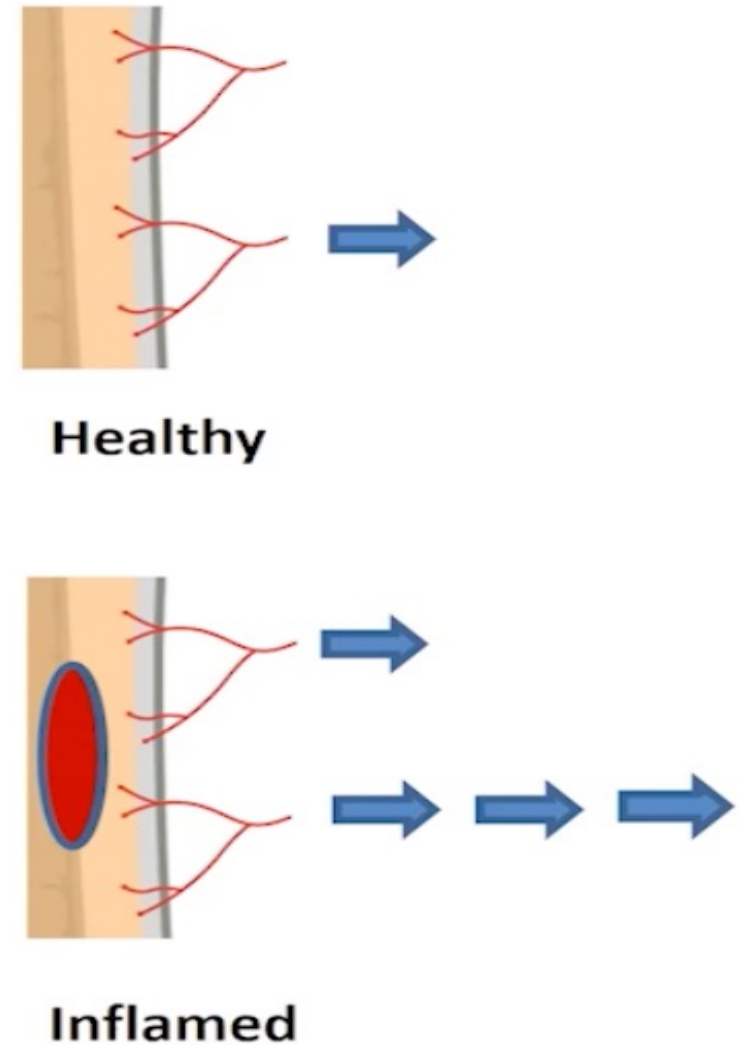


Nociceptoren coderen de intensiteit van pijn



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’



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 mediatoren en targets: H⁺, PG, NGF, IL-1, TNF, Ligand en Spanningsafhankelijke kanalen (bv. TRPV1, NaV1.9, NaV1.7 en NaV1.8)

- **Transmissie**

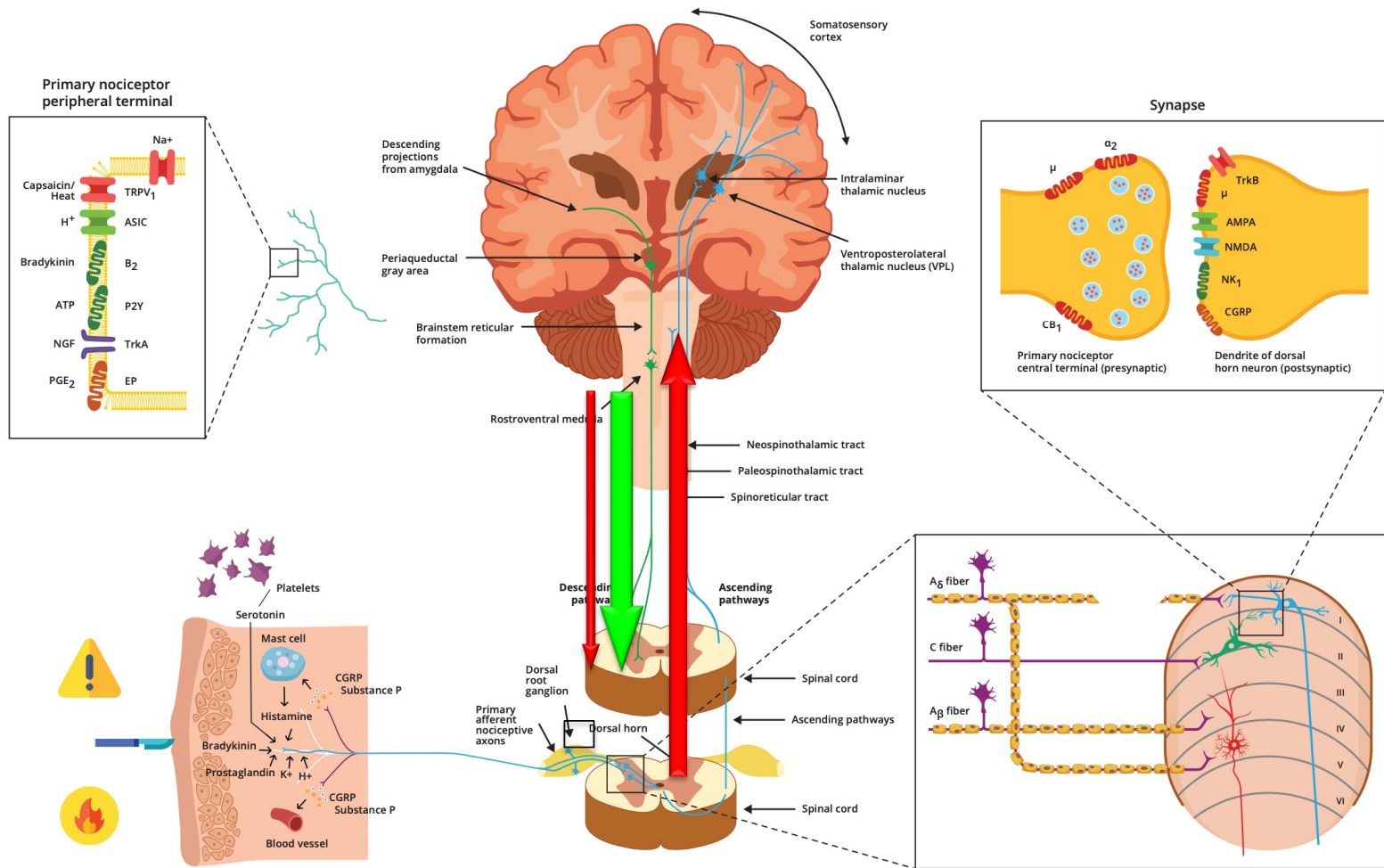
- NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9, NaV1.1, NaV1.2, NaV1.6

- **Modulatie**

- Excitatorisch: Glutamaat, ATP, Neuropeptiden, BDNF
- Inhibitorisch: Glycine, MOR, CB1/CB2 GABA
- Microglia activatie: ATP via P2X4, P2X7, CCL, BDNF, Fractaline

Neurobiologie van pijn

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






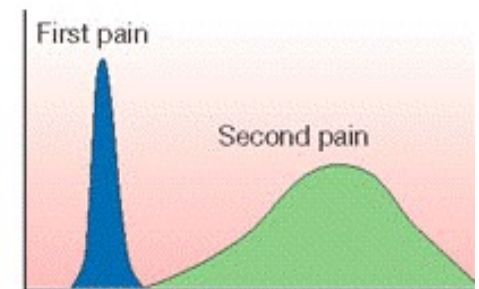
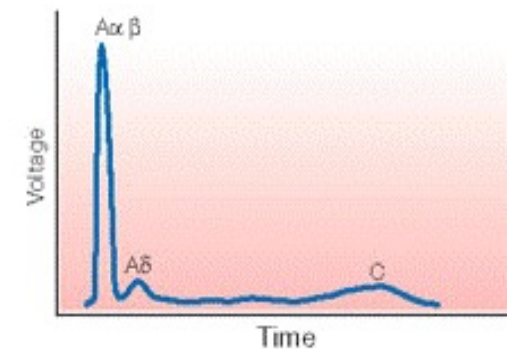
Graphic composed by the author

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

	Aα and Aβ fibres Myelinated Large diameter Proprioception, light touch	Thermal threshold 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



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**

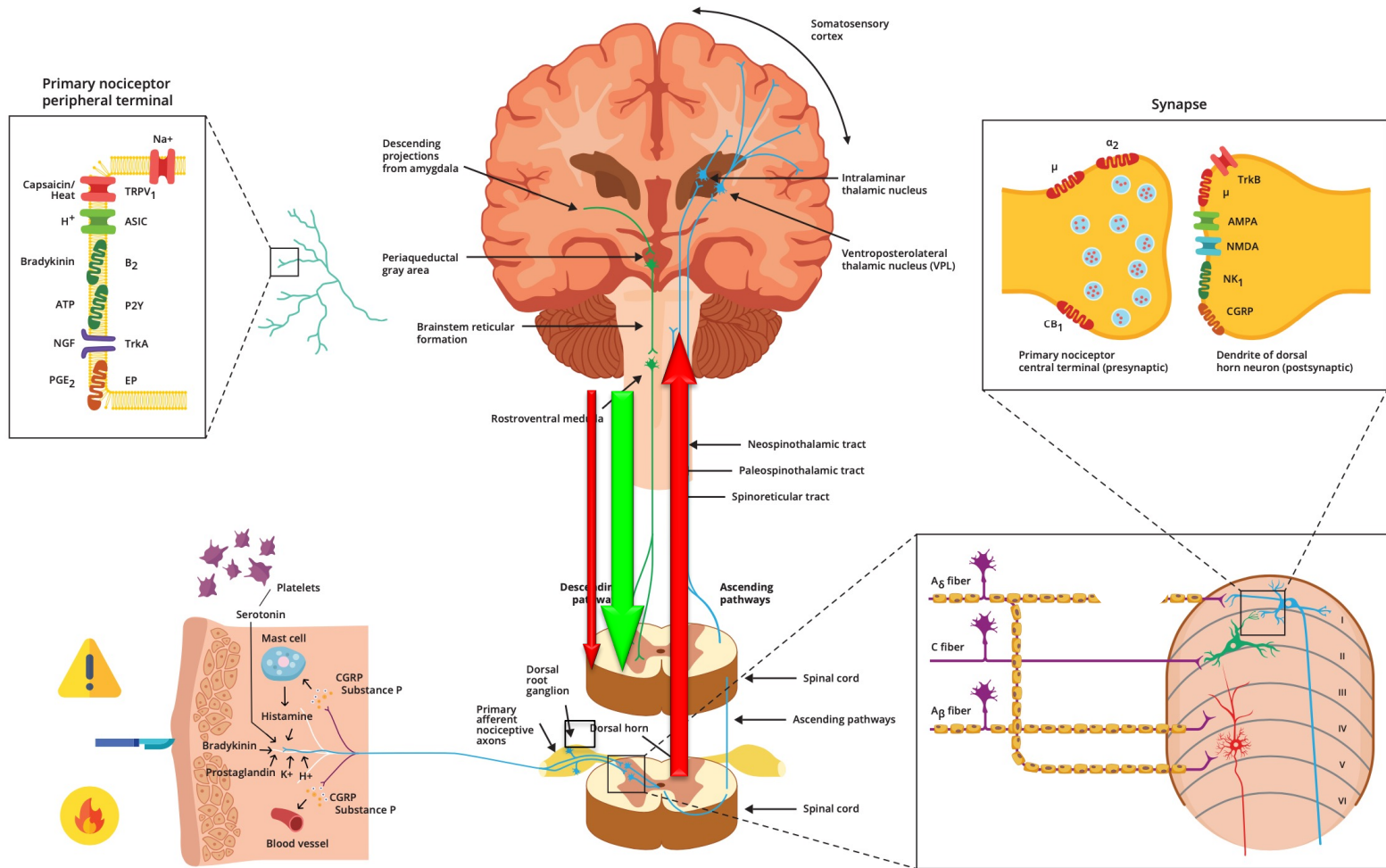
- NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9, NaV1.1, NaV1.2, NaV1.6

- **Modulatie**

- Excitatorisch: Glutamaat, ATP, Neuropeptiden, BDNF
- Inhibitorisch: Glycine, MOR, CB1/CB2 GABA
- Microglia activatie: ATP via P2X4, P2X7, CCL, BDNF, Fractaline

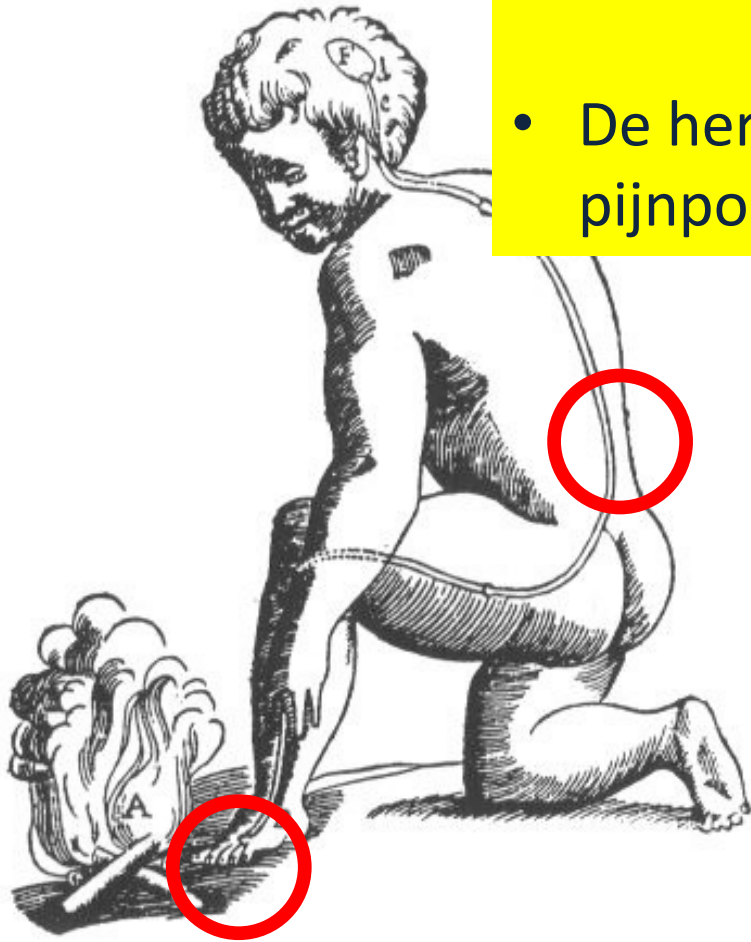
Neurobiologie van pijn

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



Graphic composed by the author

- Aangename prikkels kunnen pijnpoorten sluiten.
- De hersenen kunnen ook pijnpoorten sluiten.

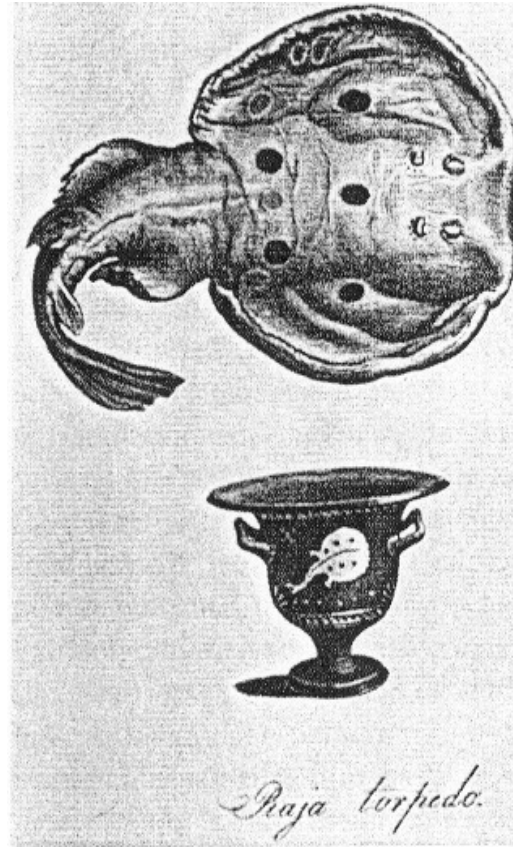


**Filter in het
ruggenmerg**

**Sensoren
Voelers, metertjes**



Neuromodulatie



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 mediatoren en targets: H⁺, PG, NGF, IL-1, TNF, Ligand en Spanningsafhankelijke kanalen (bv. TRPV1, NaV1.9, NaV1.7 en NaV1.8)

- **Transmissie**

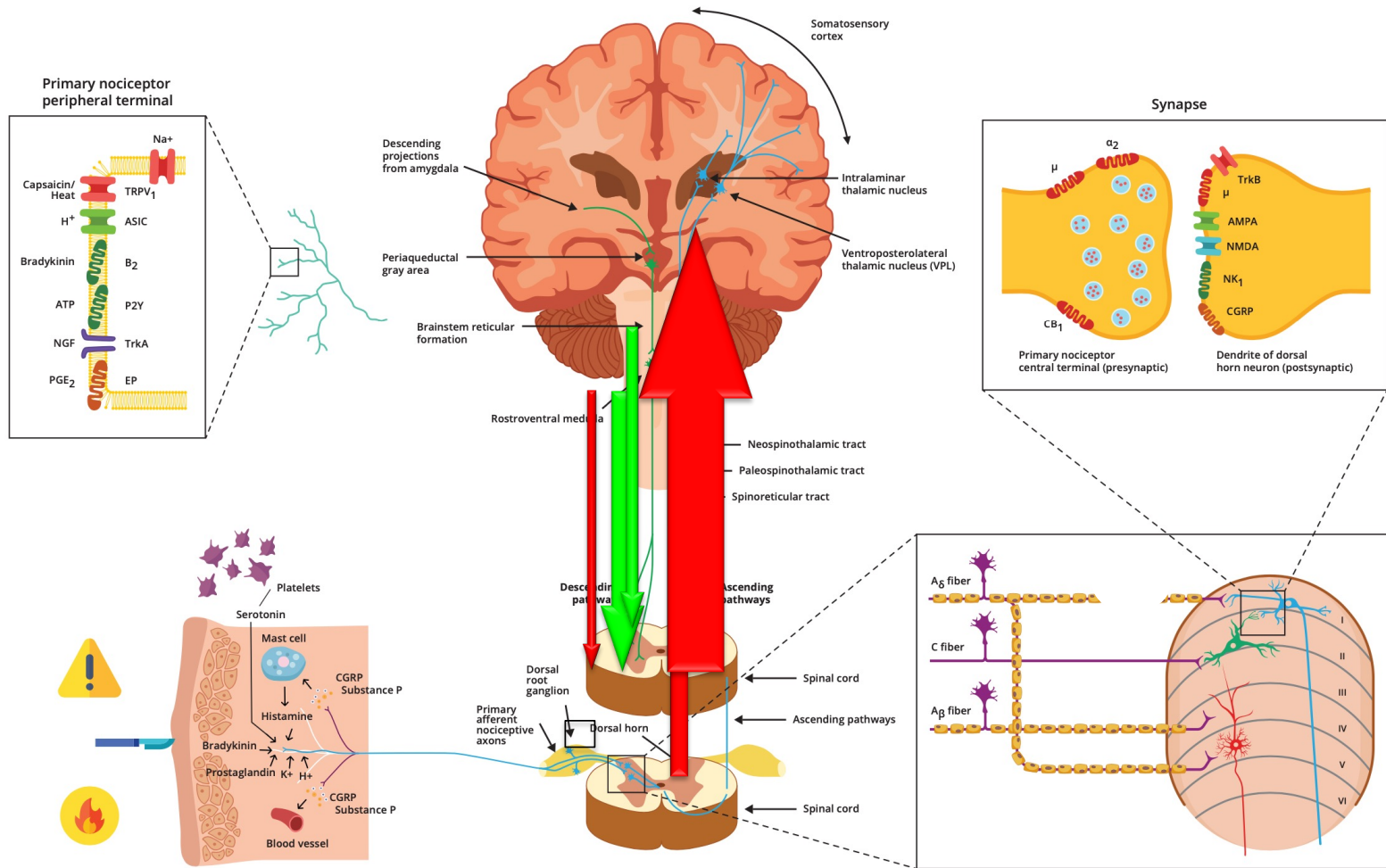
- NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9, NaV1.1, NaV1.2, NaV1.6

- **Modulatie**

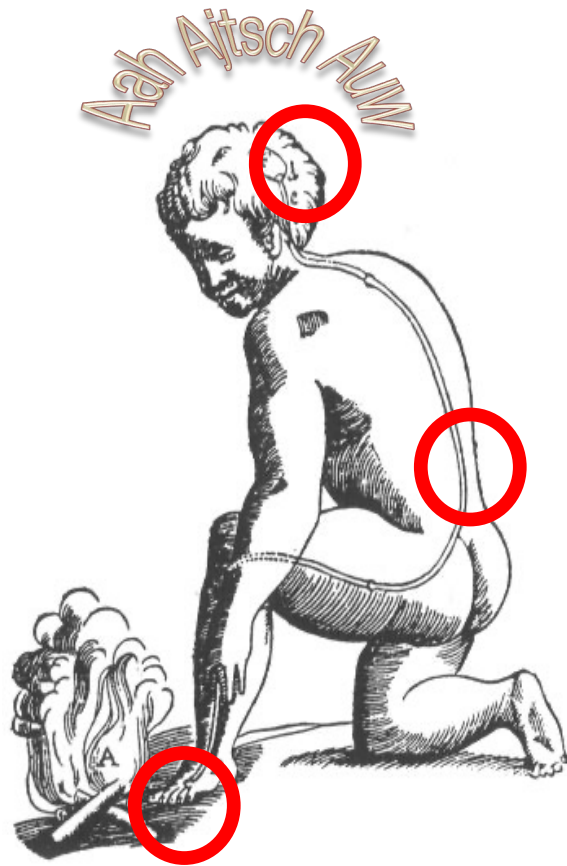
- Excitatorisch: Glutamaat, ATP, Neuropeptiden, BDNF
- Inhibitorisch: Glycine, MOR, CB1/CB2 GABA
- Microglia activatie: ATP via P2X4, P2X7, CCL, BDNF, Fractaline

Neurobiologie van pijn

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



Graphic composed by the author



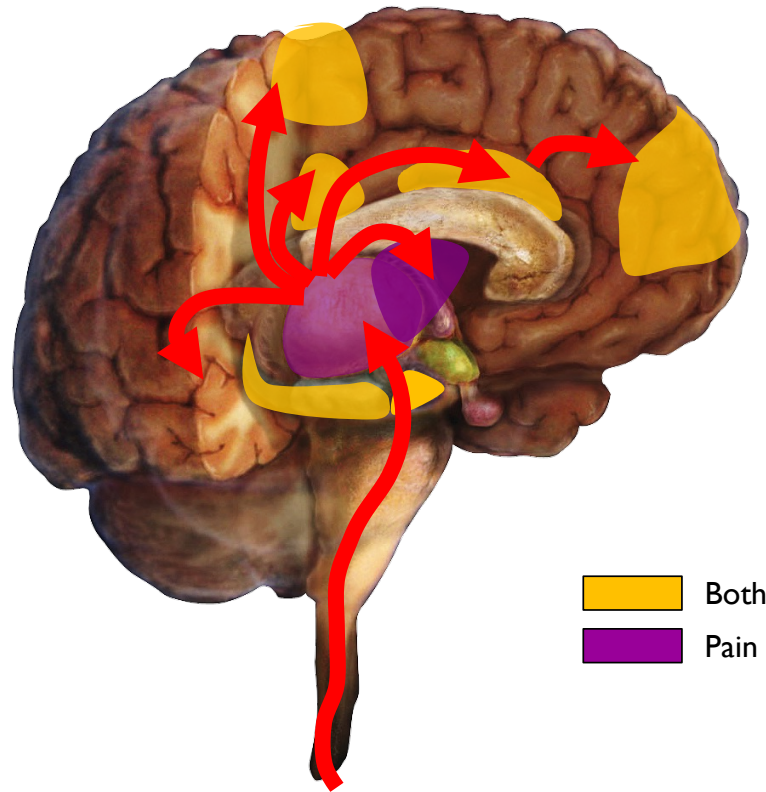
Pijnervaring

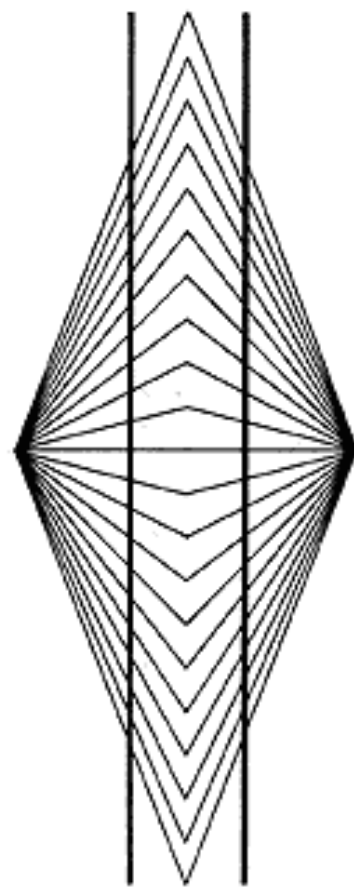
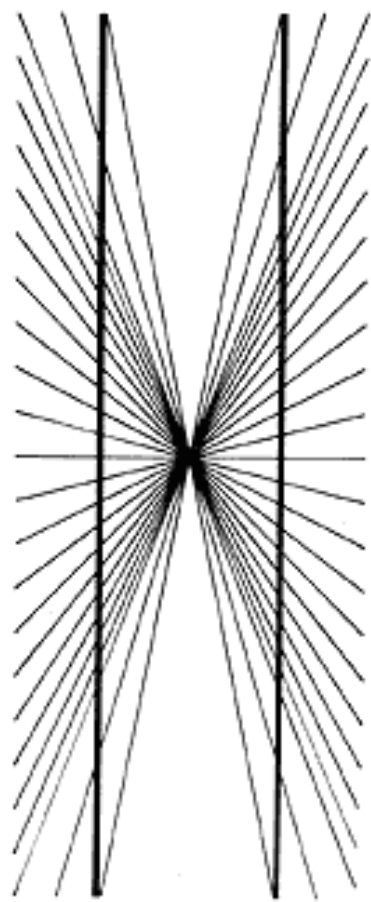
Centrale verwerking

Spinale integratie

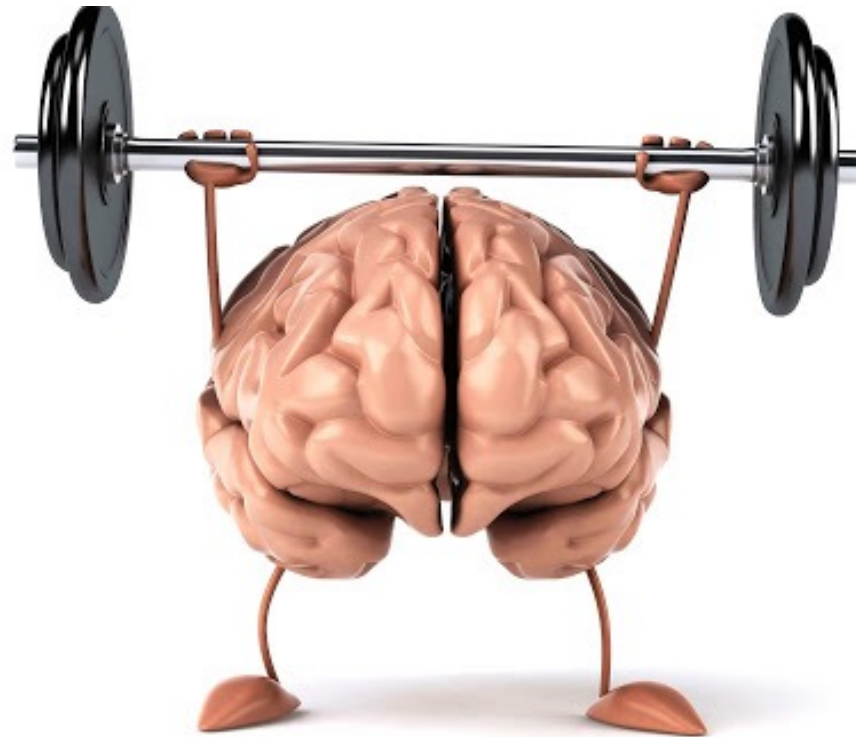
Perifere nociceptie

Pijn en emoties

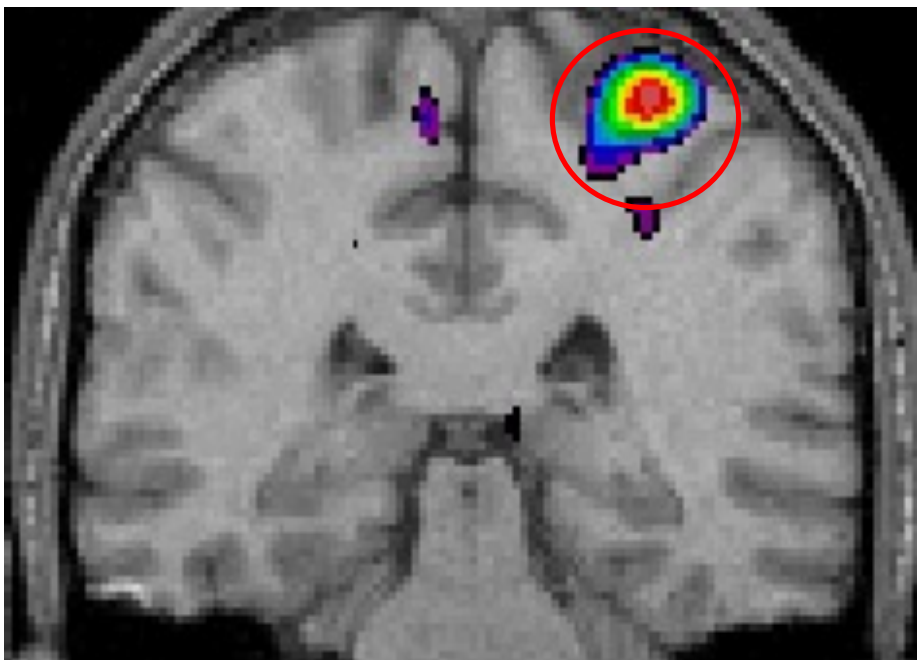




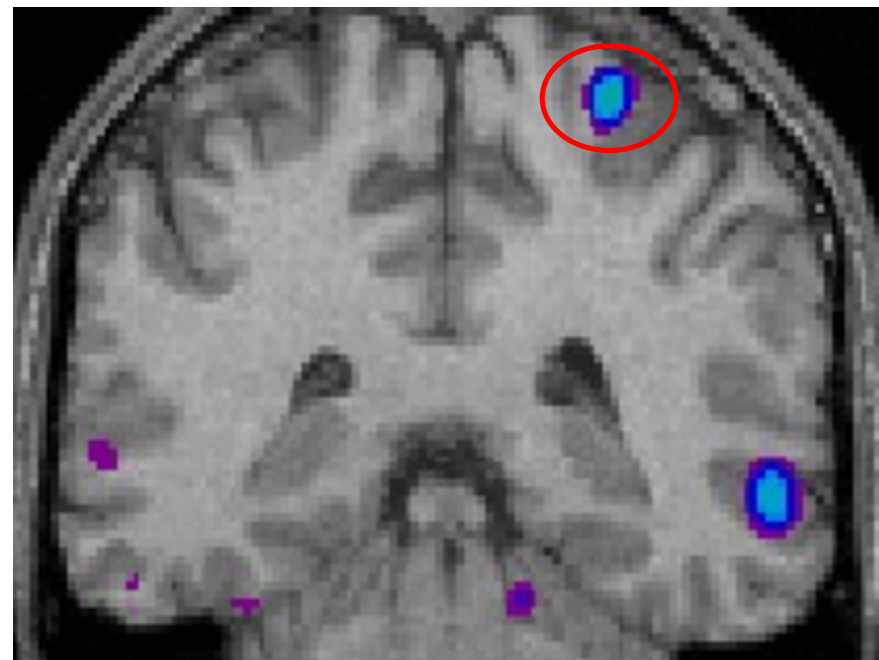
De kracht van het brein !



Cognitieve modulatie van pijn: aandacht



Aandacht naar pijn



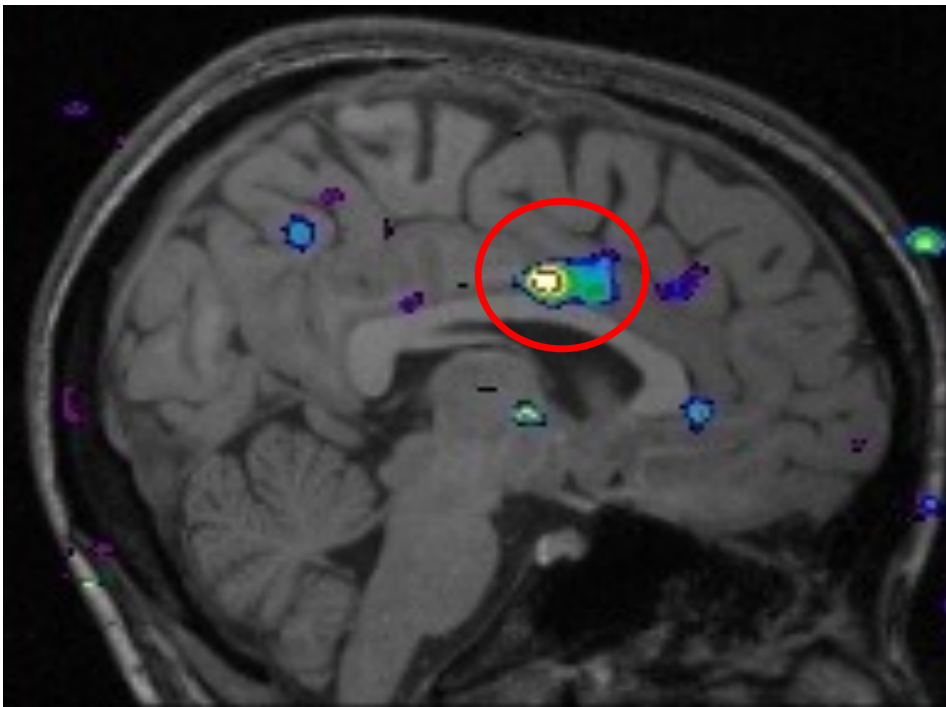
Aandacht naar geluidstonen



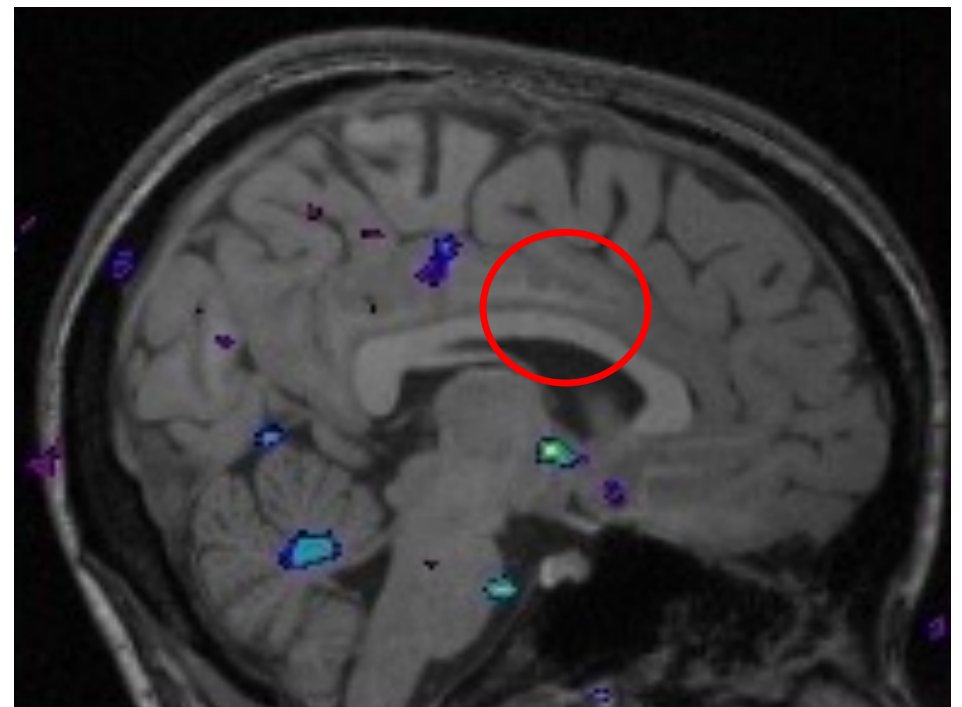
Trier social stress test (TSST)

is a laboratory procedure used to reliably induce stress in human research participants.

Cognitieve modulatie van pijn: stress en stemming



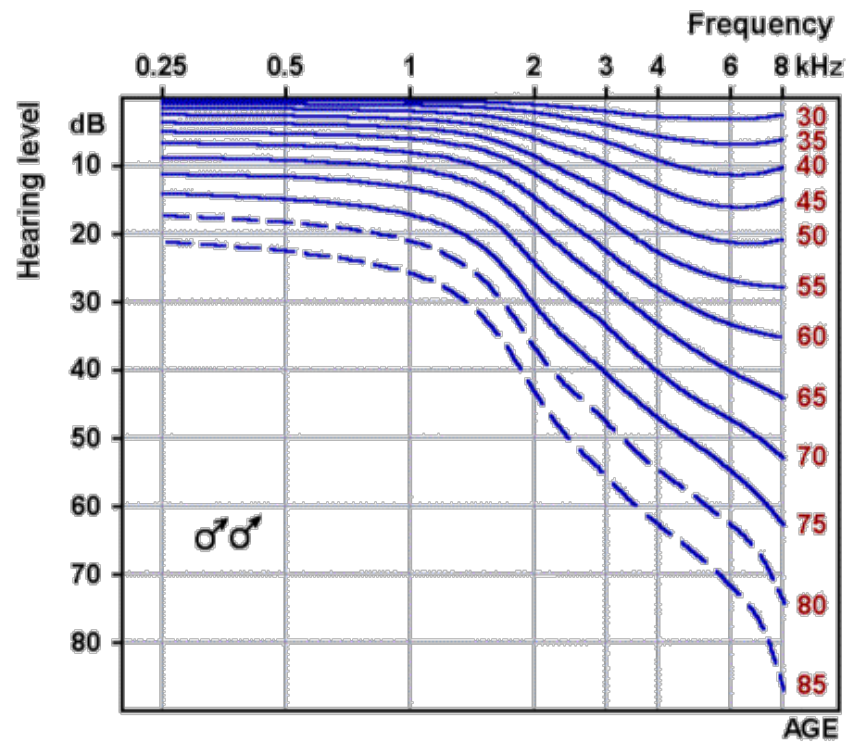
Slechte stemming + pijn



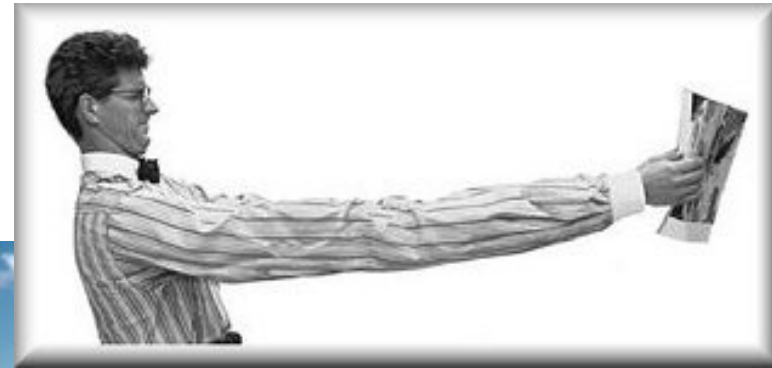
Goede stemming + pijn

Adapted from Villemure et al. J Neurosci 2009;29(3):705-15.

Presbycusis: ouderdomsslechthorendheid

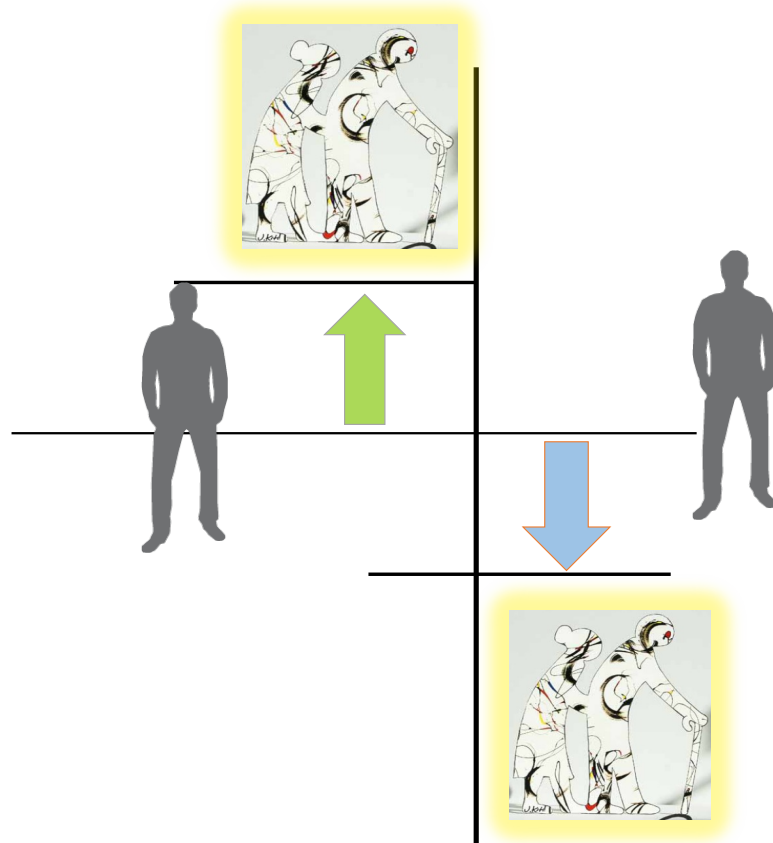


Presbyopia: ouderdomsverziendheid



Presbyalgos ?

Minder
pijnzenuwen



Verzwakking van de
lichaamseigen
pijndemping

Pijndrempel

Pijntolerantie

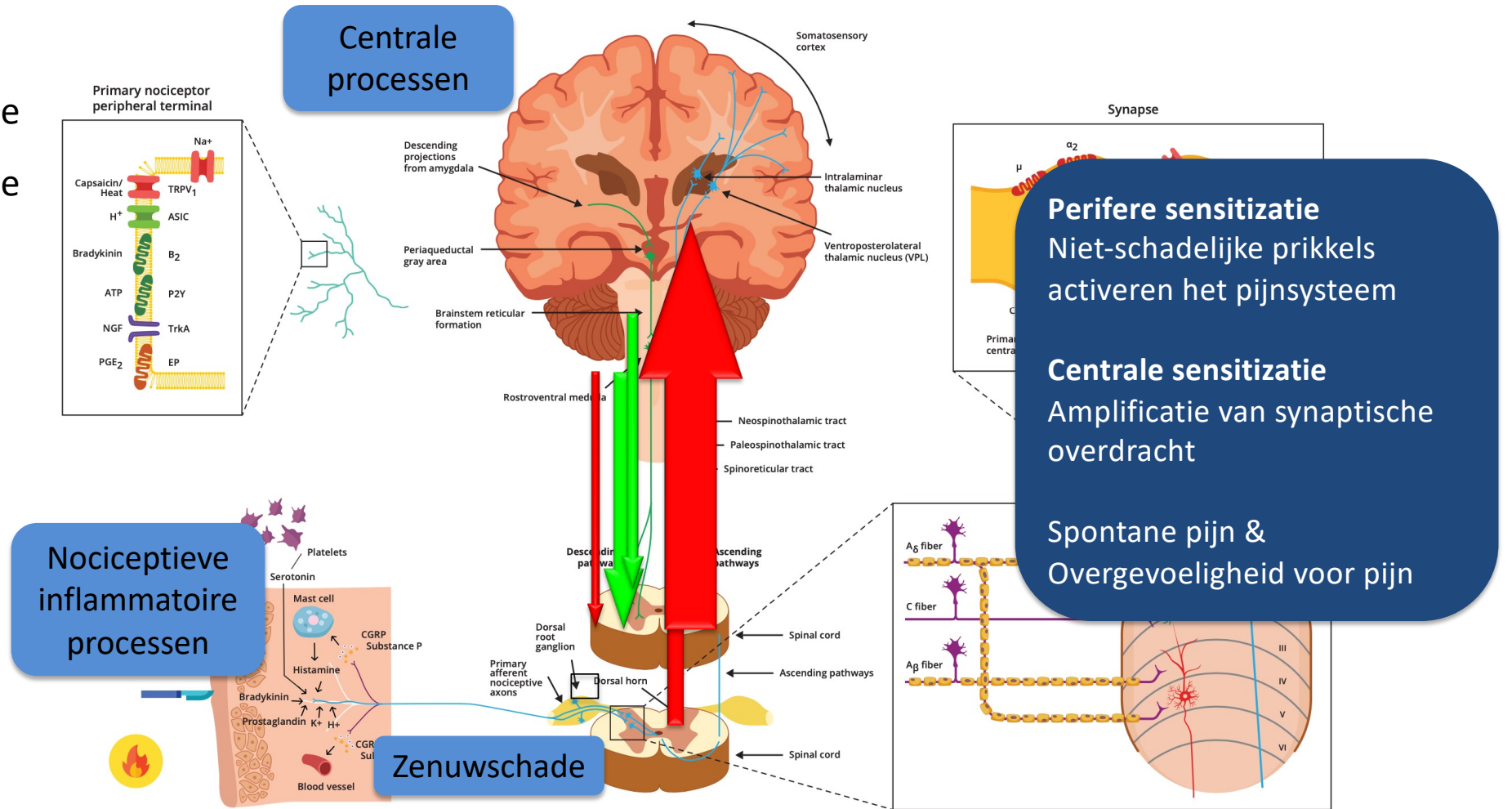
PIJN

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

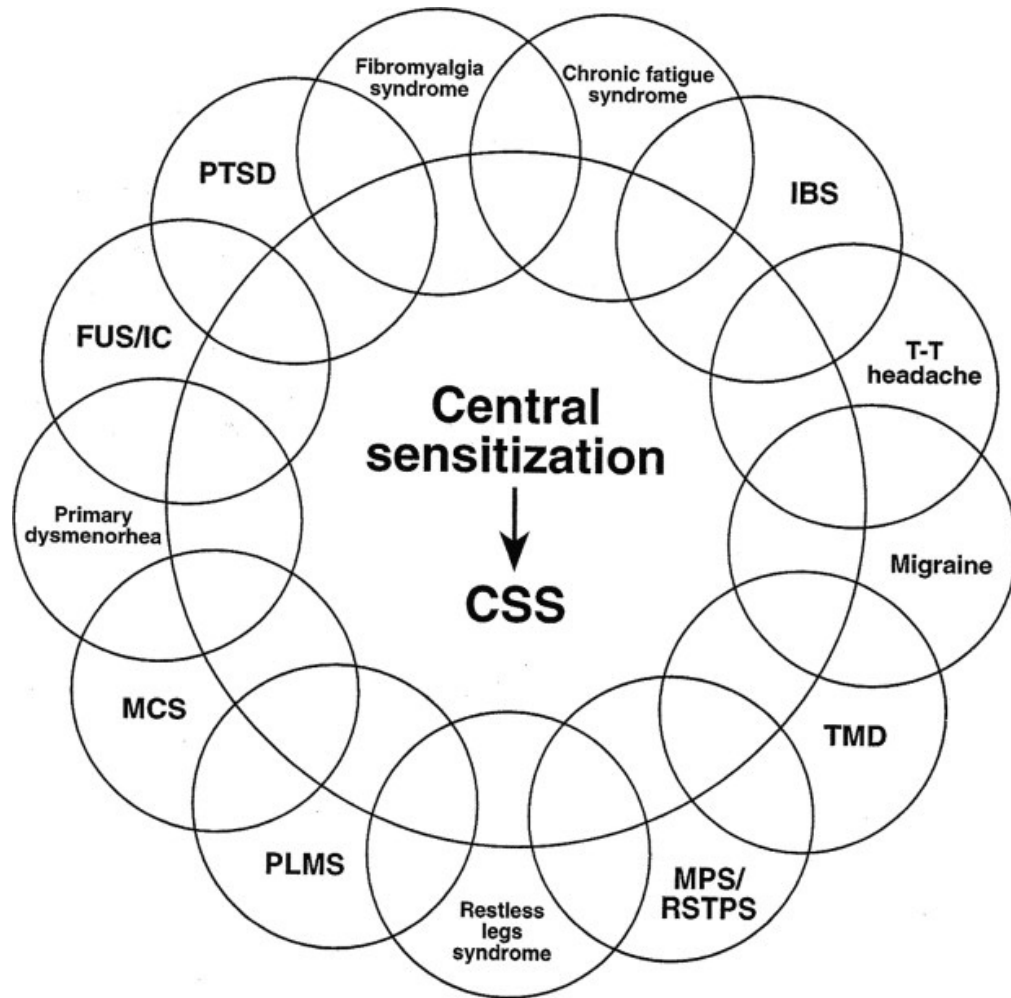


Transitie van acute naar chronische pijn: maladaptieve neuroplasticiteit

- Transductie
- Transmissie
- Modulatie
- Perceptie



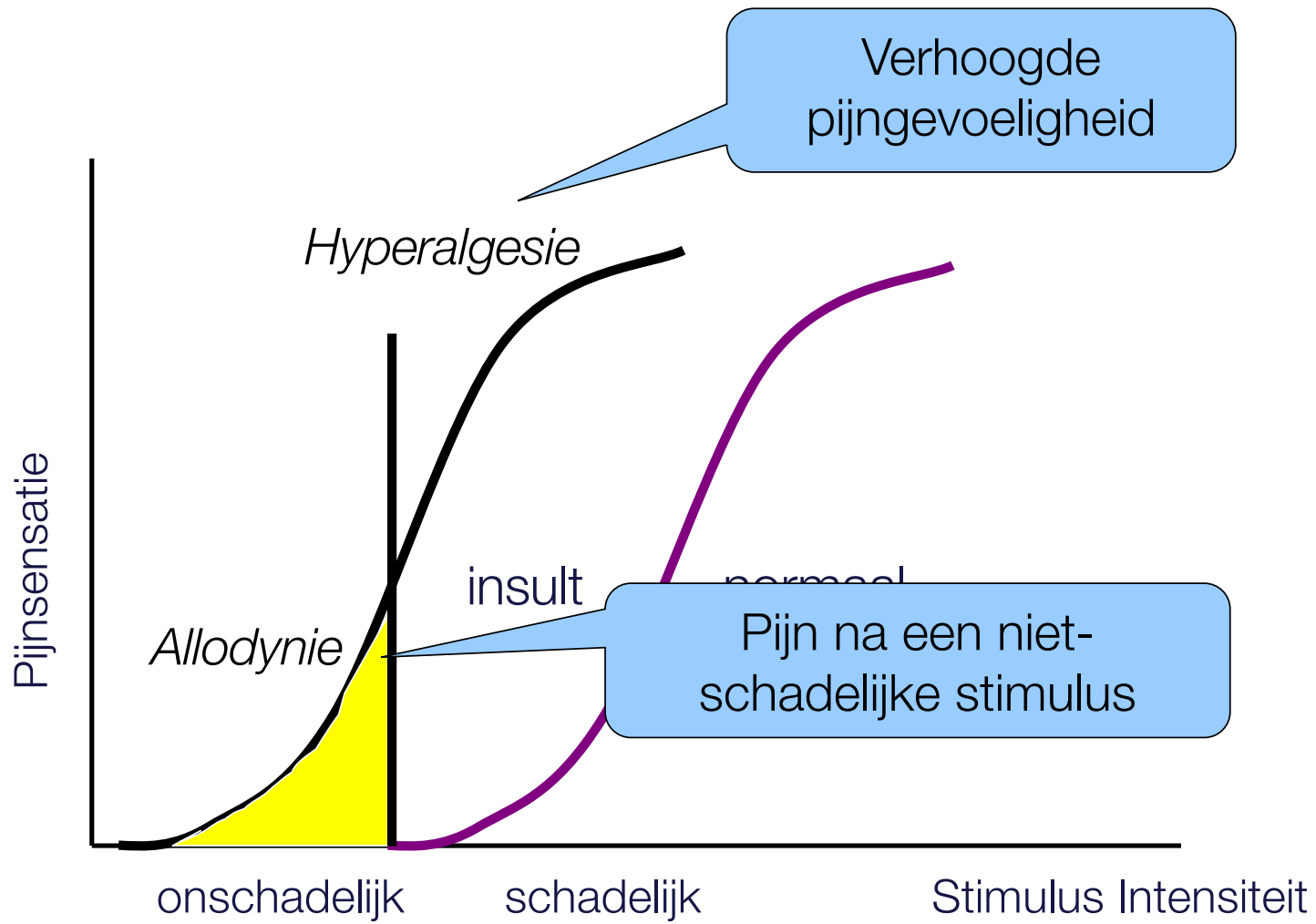
Graphic composed by the author



Centrale Sensitatie & Pijn

Central Sensitivity Syndromes (CSS)

- **Centrale sensitatie**
 - Amplificatie van neurale signaalprocessen in het centraal zenuwstelsel dat overgevoeligheid voor pijn uitlokt.
 - Betekent niet dat de pijn niet reëel is, of ingebeeld, enkel dat de pijn niet geactiveerd wordt door schadelijke stimuli.
- **Hyperalgesie** = hevigere pijnreactie op schadelijke stimuli
- **Allodynie** = pijnlijke reactie op onschadelijke stimuli



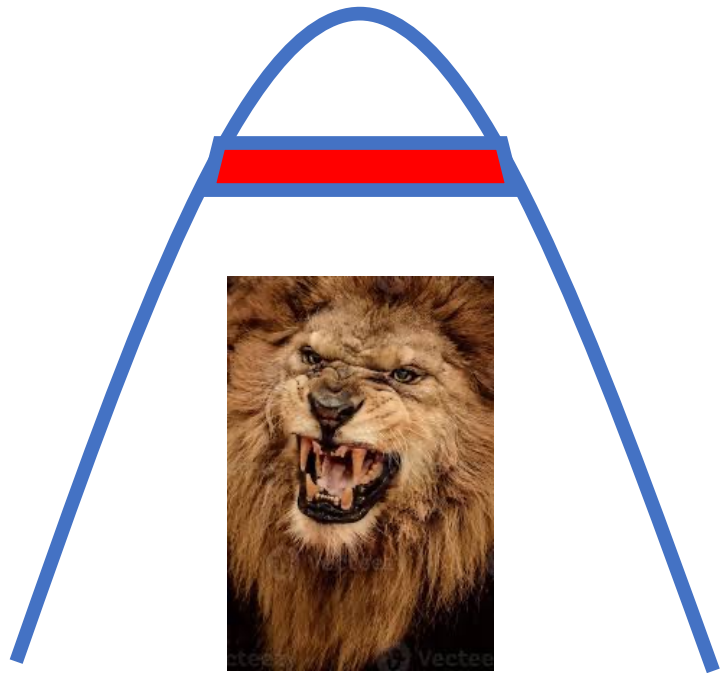








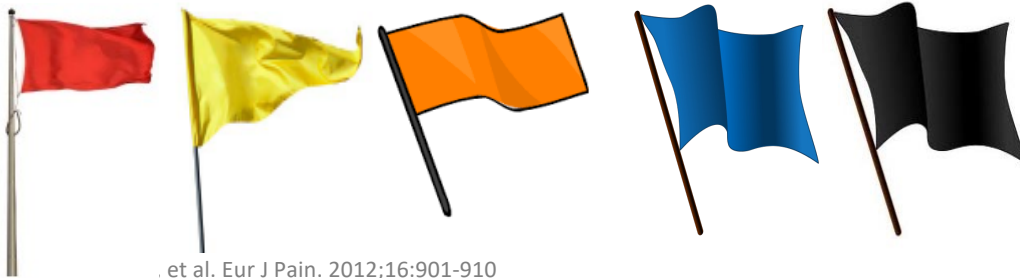
Overbeschermd !



Risicofactoren voor persisterende postoperatieve pijn

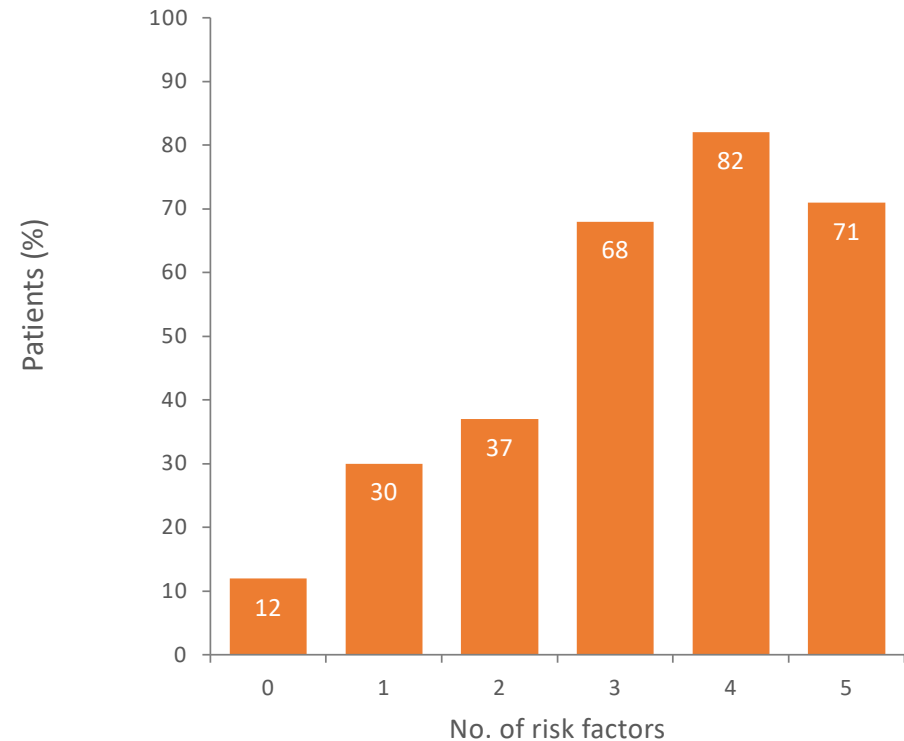
6 domeinen

- Genetisch
- Demografisch
- Psychosociaal
- Pijn
- Klinisch
- Chirurgisch



et al. Eur J Pain. 2012;16:901-910
Schug SA, Bruce J. Pain Rep. 2017;2(6):e627.
Van Den Kerkhof EG, et al. Clin J Pain. 2013;29:2-8.

CPSP at 6 months



An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is above the water surface and is labeled 'Pijn'. The much larger part of the iceberg is submerged below the water surface, representing hidden or underlying issues. The sky is blue with white clouds, and the water is a deep blue-green.

Pijn

- Affectieve stoornissen
 - Angst & Depressie
 - Catastroferen
 - Kwaadheid
- Maladaptieve coping
- Eigen ziekte theorie
- Niet-verkwikkende slaap
- Vermoeidheid
- Stijfheid en kinesiofobie
- Concentratie- en geheugenstoornissen

PIJN

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

Multimodale pijnbestrijding

Doel

- Vermindering van pijn
- Behoud en verbeteren functie
- Zelfredzaamheid verhogen

Multimodaal
langdurig en individueel

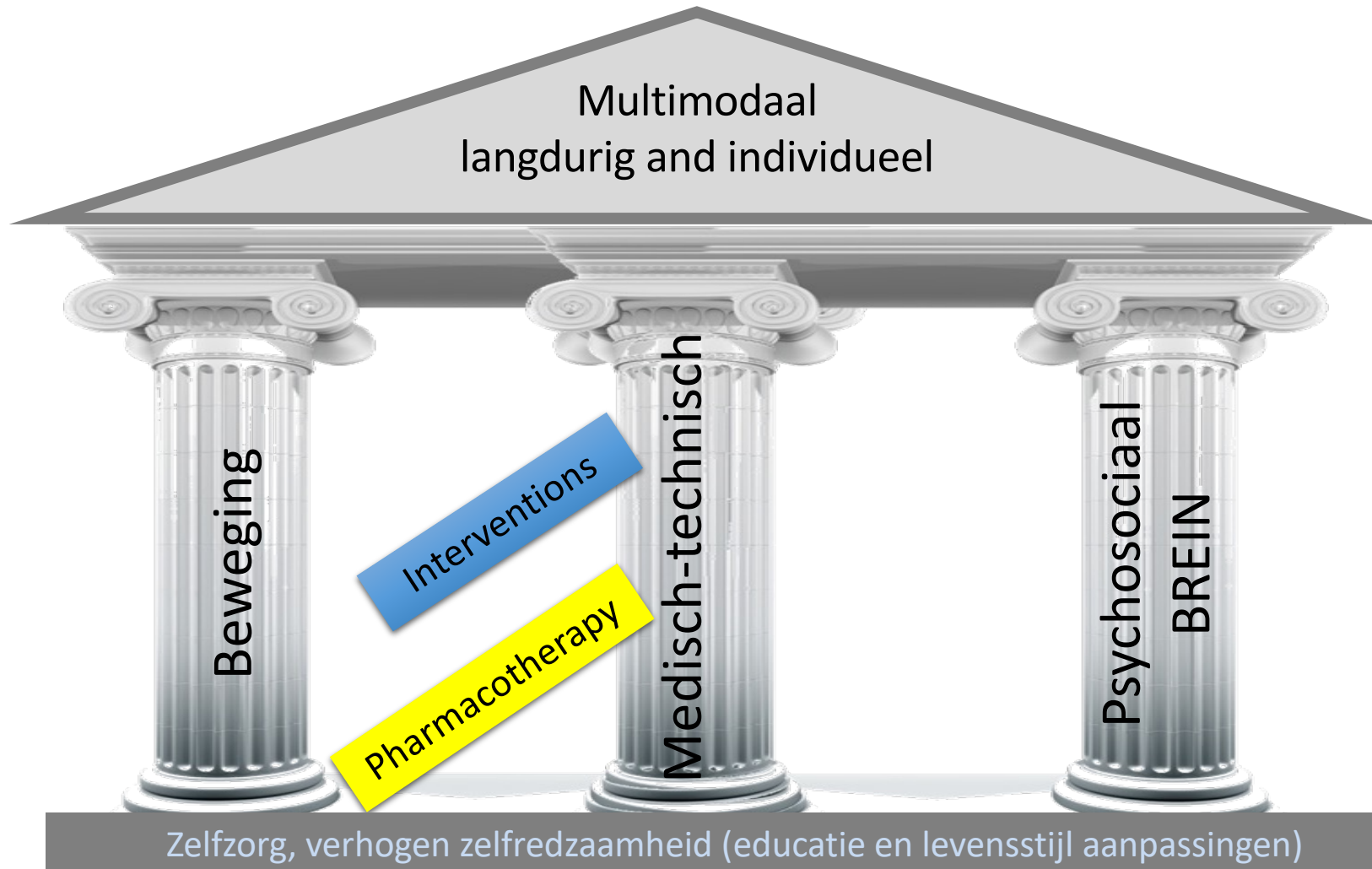
Beweging

Medisch-technisch

Psychosociaal
BREIN

Zelfzorg, verhogen zelfredzaamheid (educatie en levensstijl aanpassingen)

Pijnbestrijding



Adapted from Morlion B. . Nat. Rev. Neurol. 462-473 (2013)

Farmacotherapie van Pijn



Opioiden



NSAIDs

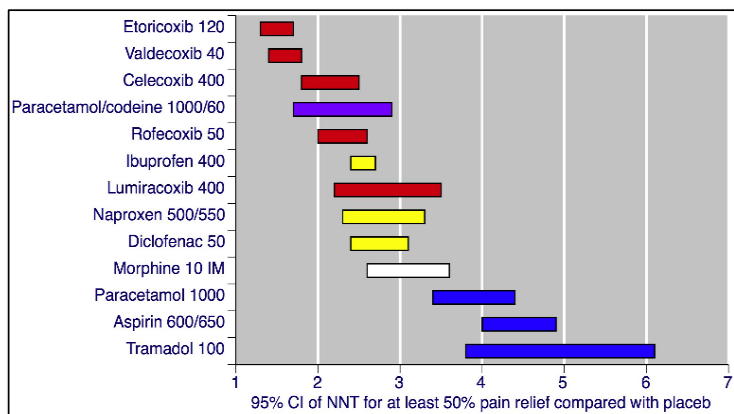
Atypische
Antidepressiva
Anti-epileptica



Farmacotherapie van Pijn

Acute Pijn

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

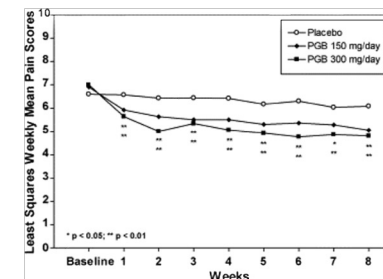


1. Moore et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD010794.
2. Oxford league table of analgesics in acute pain. Available at: <http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>. Accessed September 2019.
3. Dworkin RH, et al. Pain. 2007;132:237-251.

Chronische Pijn

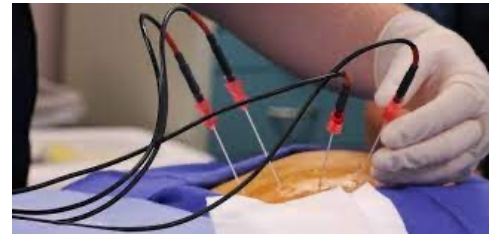
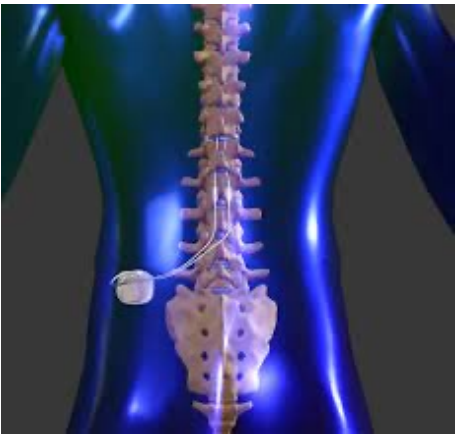
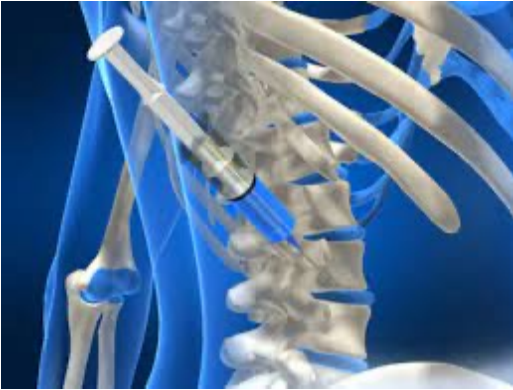
- Meer neuropathische en nociplastische mechanismen
- Slechts 40–50% van de patiënten bereiken 30% pijnstilling
- Gemiddelde verbetering variëert van <10 tot 20 mm VAS versus placebo
- Meer gebruik van atypische analgetica
 - Antidepressiva, anticonvulsiva, NMDA antagonisten, opioïden, alfa 2 agonisten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

• **NNT: 4->10**

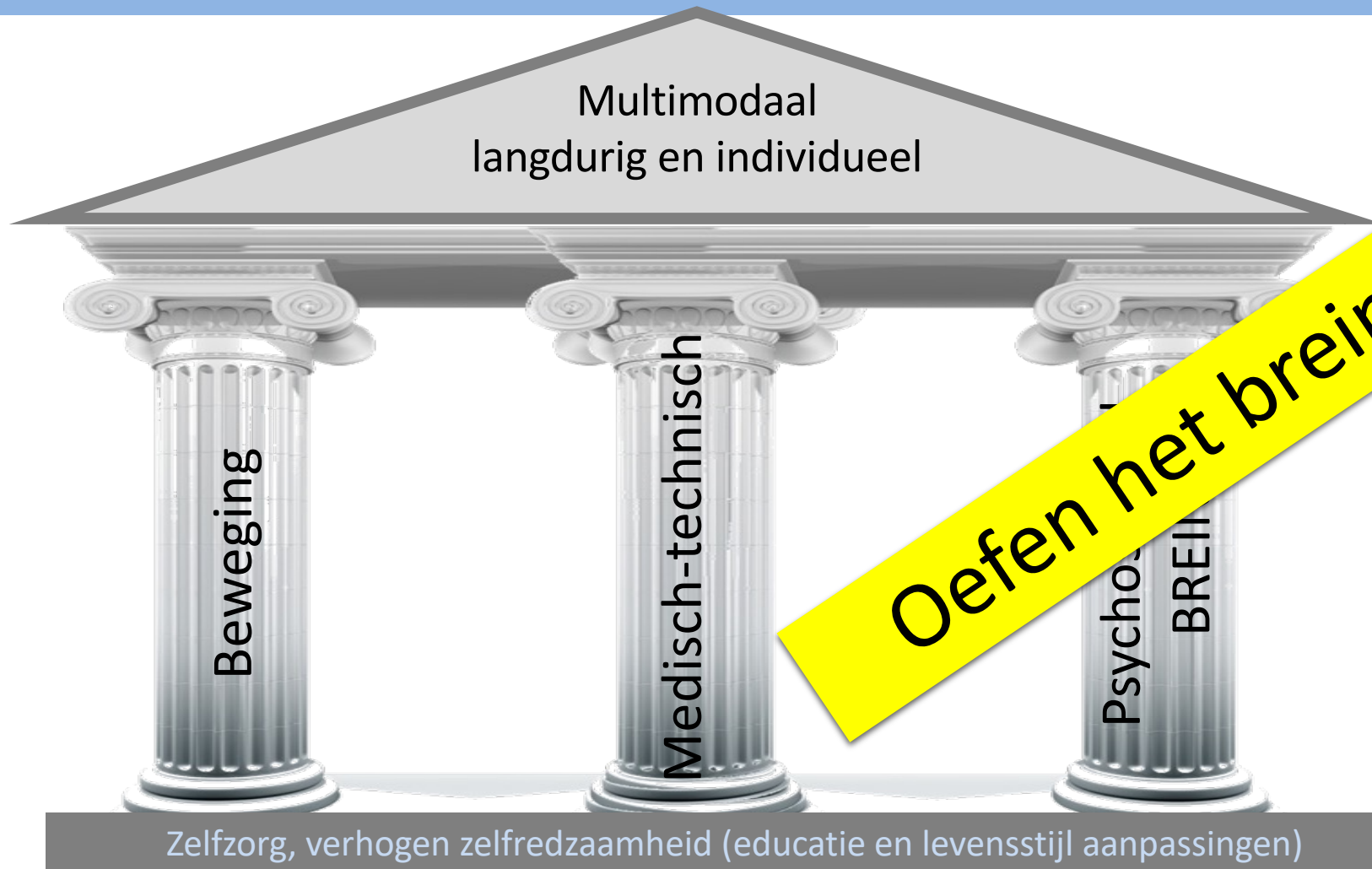


4. Dworkin RH, et al. Pain. 2011;152:S107-115.
5. Attal N, Bouhassira D. Pain. 2015;156(Suppl 1):S104-114.
6. Sabatowski R, et al. Pain. 2004;109:26–35.

Interventionele Pijnbestrijding

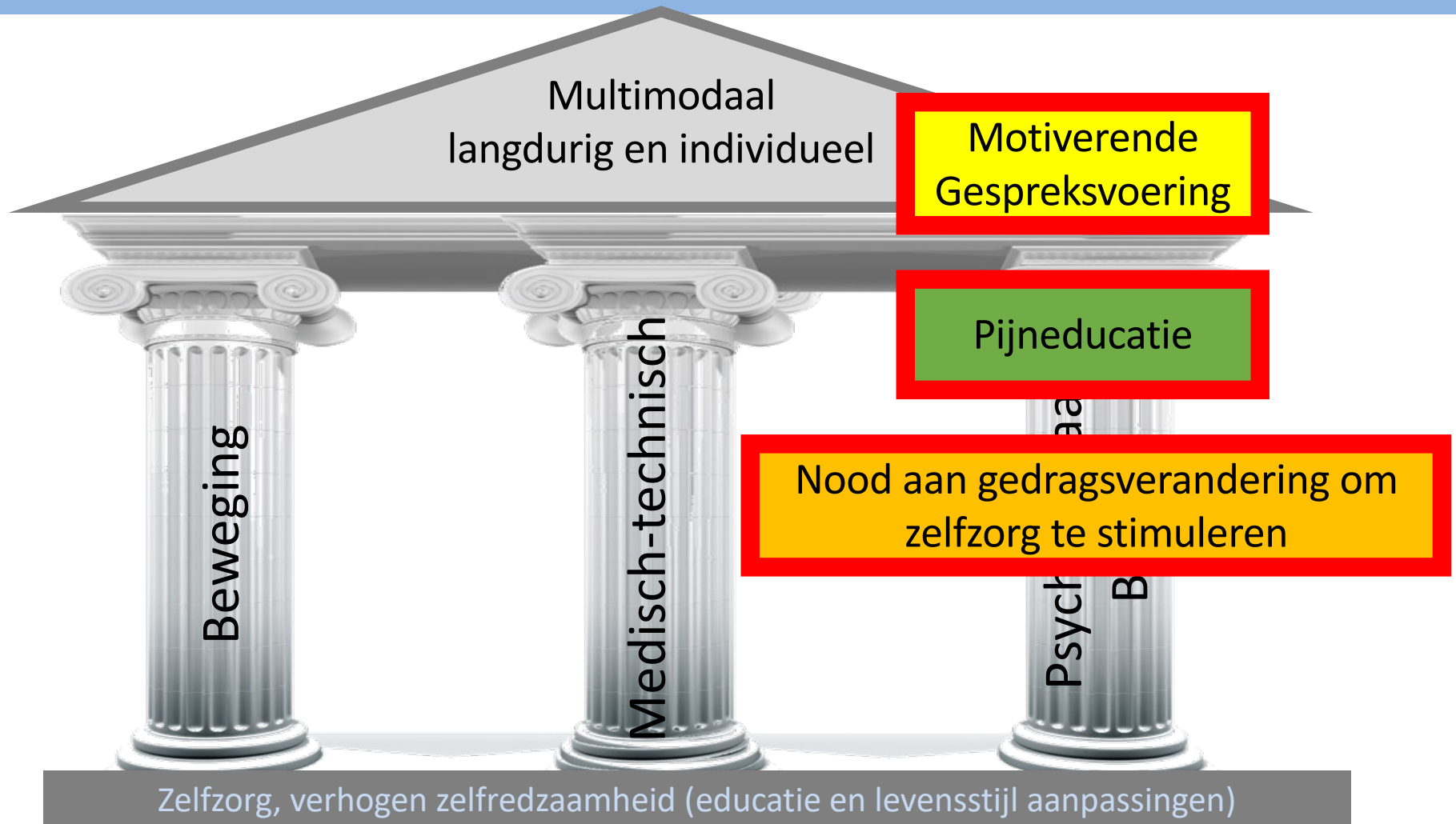


Multimodale pijnbestrijding



Adapted from Morlion B. . Nat. Rev. Neurol. 462-473 (2013)

Multimodale pijnbestrijding



Adapted from Morlion B. . Nat. Rev. Neurol. 462-473 (2013)

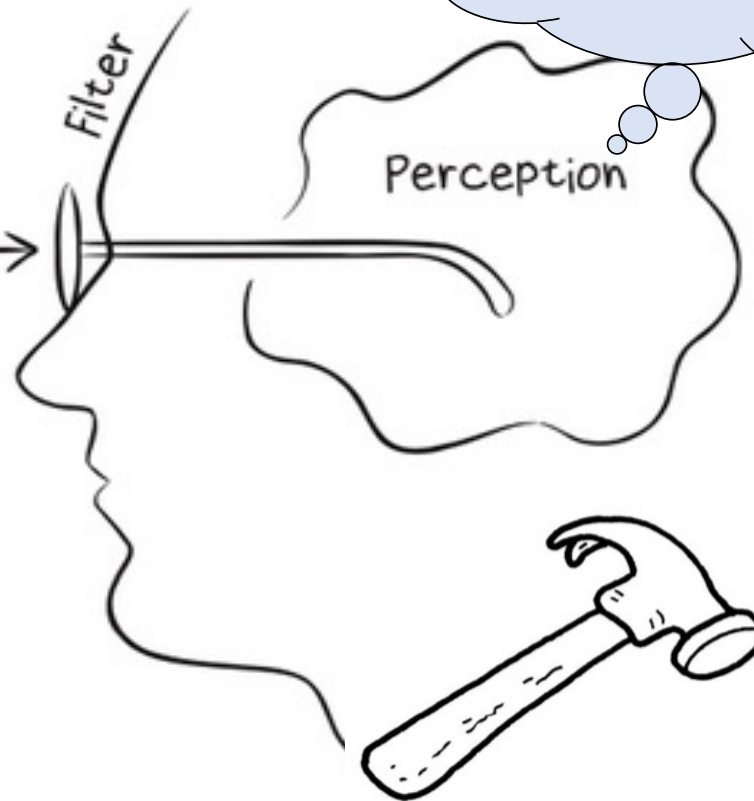
Patiënt op zoek naar een 'quick fix'

- Er moet iets gebroken zijn !
- Een verschoven wervel !
- Ik mag me niet bewegen want dan maak ik het erger !

Lage rugpijn



Information



Hulpvraag

Vind de oorzaak !
Repareer het !
Genees het !

Interactie met een
zorgverlener is
nodig om klinisch
relevante effecten
op pijn te bereiken.



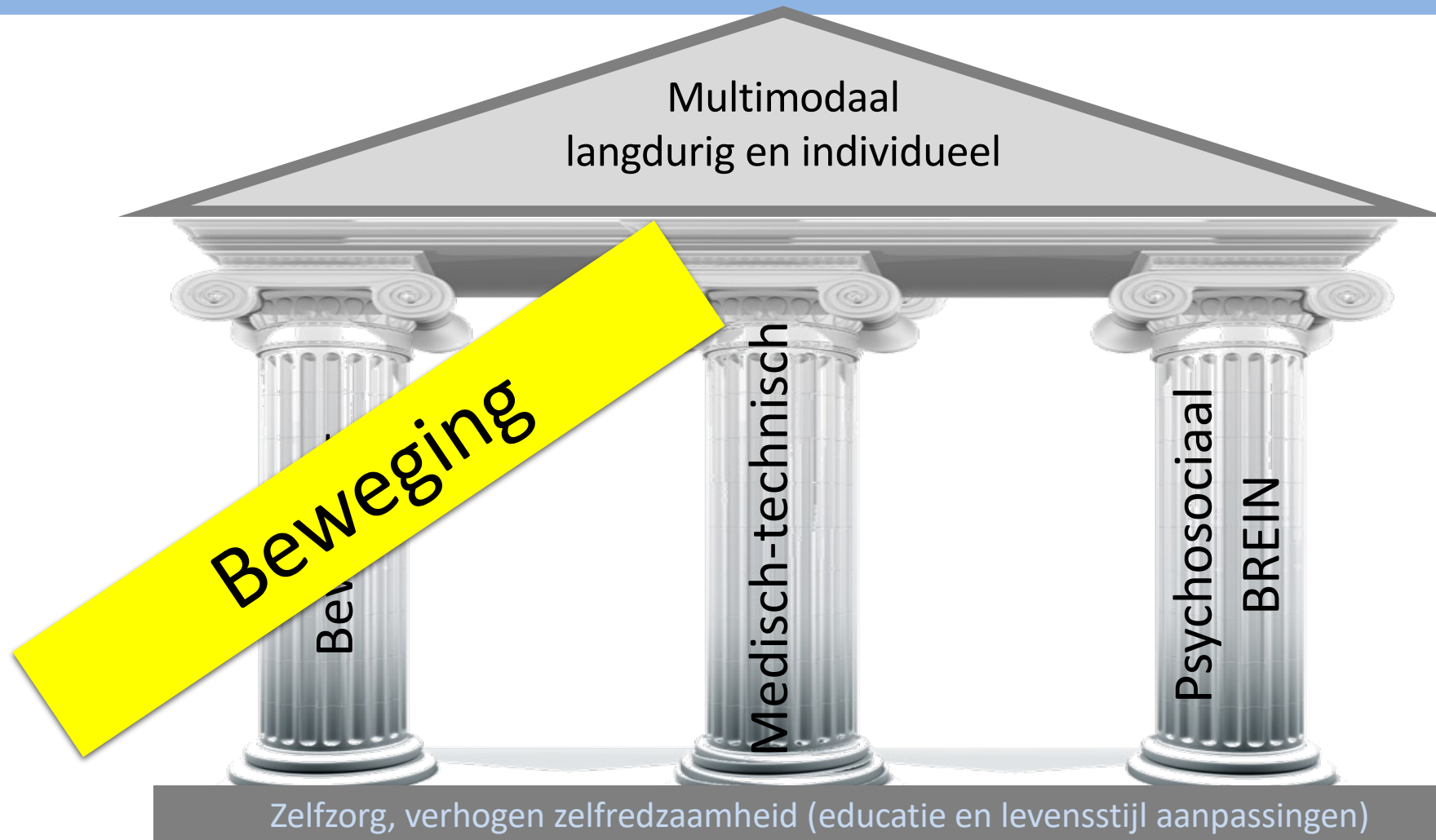
Werkbaarheidsprincipe: is wat ik nu doe werkbaar?



Een ACT oefening

Neem een blad papier

Multimodale pijnbestrijding



Adapted from Morlion B. . Nat. Rev. Neurol. 462-473 (2013)

Wil jij een medicijn dat...

Je gelukkiger maakt

Je meer zelfrespect bezorgt

Je spierkracht opschroeft

Angsten en stress doet verdampen

Bloeddruk en choleste
doet dalen

Steviger spieren doet opbollen

Je intellectuele prestaties uitdiept

Je uithouding verbetert

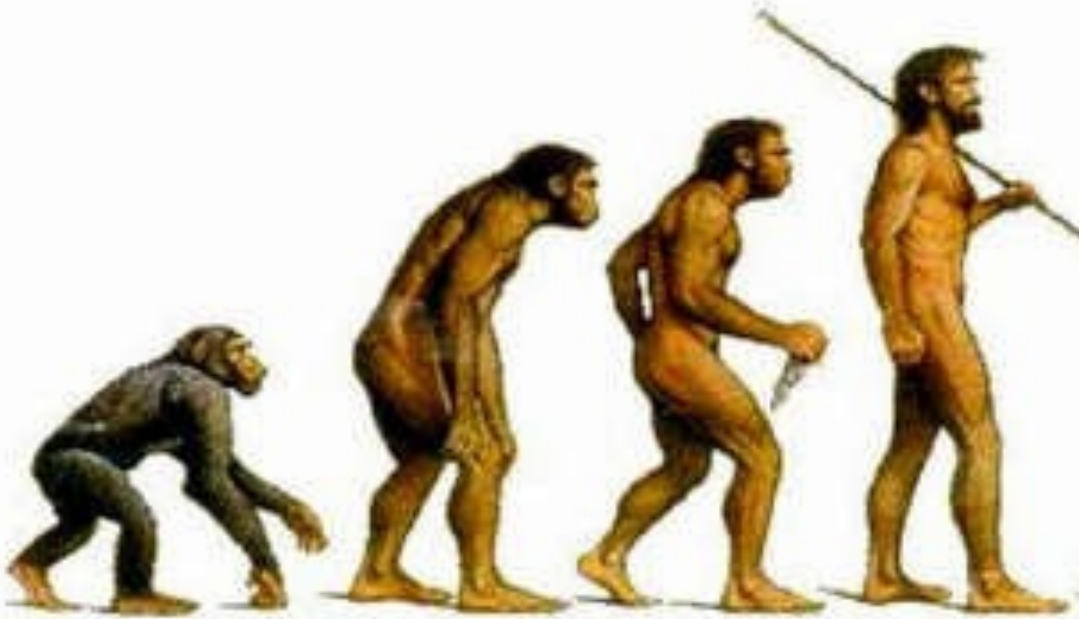
...icht onder controle helpt houden

...entratie en aandacht

...rpt

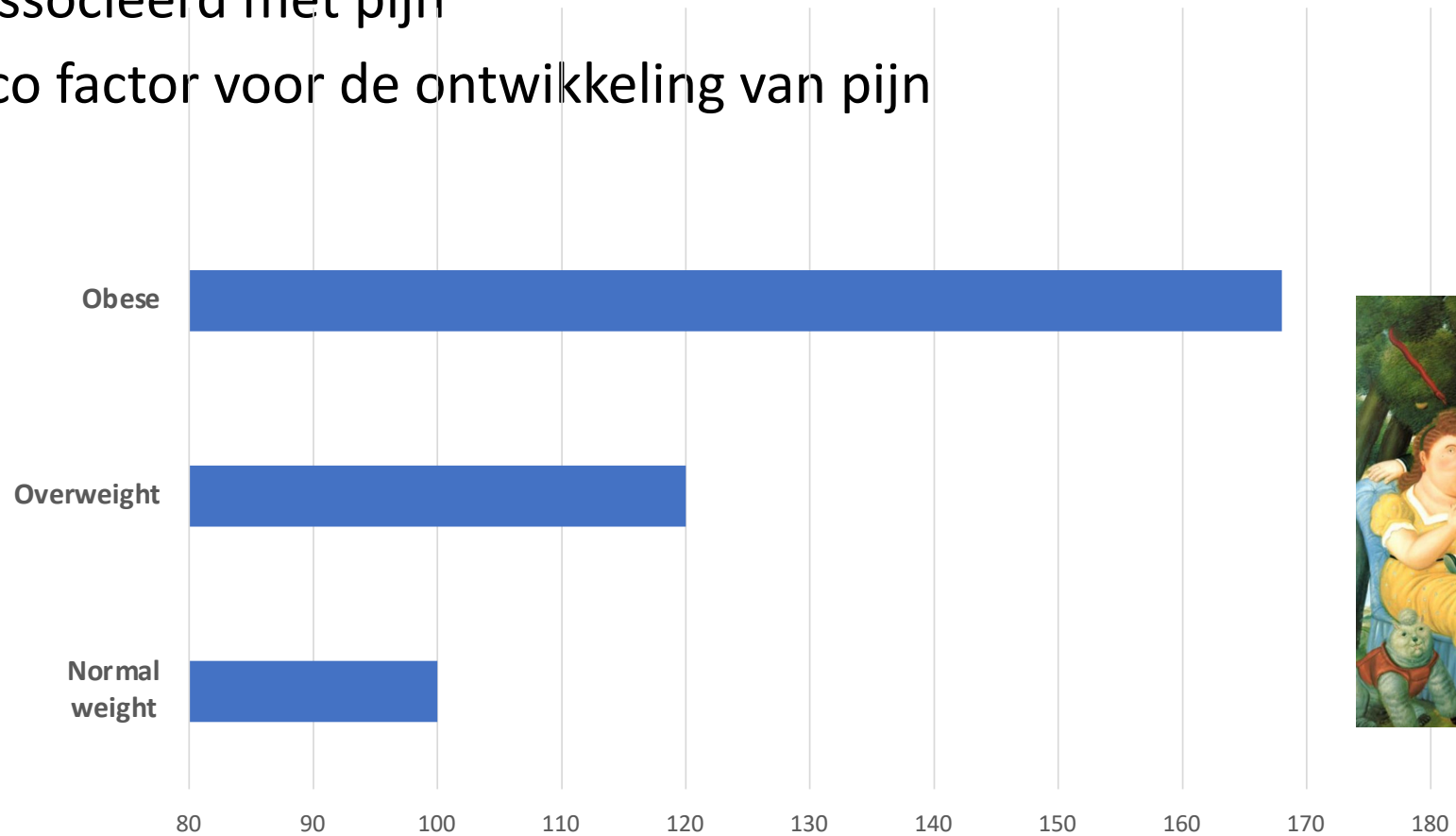
**We noemen het
beweging.**

Evolution of Man



Overgewicht en pijn

- Geassocieerd met pijn
- Risico factor voor de ontwikkeling van pijn



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 %

